



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKROMEĞALİ HASTALARINDA  
BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN, DUYGUDURUMUN VE PERİFERİK  
SİNİR SİSTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. HANDE ALİBAŞ  
UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2015**



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKROMEĞALİ HASTALARINDA  
BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN, DUYGUDURUMUN VE PERİFERİK  
SİNİR SİSTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. HANDE ALİBAŞ  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. KAYIHAN ULUÇ**

**İSTANBUL 2015**

## ÖNSÖZ

Geçirdiğim zorlu uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her konuda desteğini gördüğüm, hepsinden mesleğim ve daha önemlisi yaşam ile ilgili çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof.Dr. Tülin Tanrıdağ'a, Prof.Dr. Dilek İnce Günal'a, Prof.Dr. Neşe Tuncer Elmacı'ya, Doç.Dr. İpek Midi'ye, Doç.Dr. Kadriye Ağan'a, Yrd.Doç.Dr. Pınar Kahraman Koytak'a, emekli olmuş olsalar da üzerimdeki emeklerini unutamayacağım Prof.Dr. Önder Us'a, Prof.Dr. Sevinç Aktan'a, Prof.Dr. Nazire Afşar Fak'a,

Yalnızca bu tezin oluşmasında değil tüm asistanlık hayatım boyunca, bana yol gösterici olan, bu mesleğin nasıl yapılması gerektiğini gösteren, her soruma cevap vermek için sabır gösteren ve zaman ayıran değerli danışman hocam Doç.Dr. Kayıhan Uluç'a,

Asistanlık sürem boyunca türlü zorlukları ve pek çok anıyı birlikte paylaştığım, her birinden başka şeyler öğrendiğim kıdemlilerim ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tezin hazırlanma aşamasında değerli katkıları bulunan; bilişsel test materyallerinin sağlanması ve eğitiminde yardımcı olan Yeditepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalından Psikolog Esin Özdeniz'e, bilişsel testlerin uygulanmasında değerli vaktini ayıran ve tezin bu kapsamda gerçekleşmesinde önemli emekleri olan Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalından Nöropsikolog Başak N. Gökçeimam'a, tezin planlama, hasta alımı, yazım aşamasında engin bilgi ve nitelikli görüşlerini paylaşan Marmara Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalından Prof.Dr.Dilek Gogas Yavuz'a, laboratuvar aşamasının her basamağında yardımını esirgemeyen Marmara Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalından Dr. Ali Yaman'a, istatistik aşamasındaki değerli katkılarından dolayı Doç.Dr. Arif Koytak'a,

Tüm asistanlık eğitimim boyunca her türlü kahrımı çeken, her tökezlediğimde yanımda olan ve ne yazık ki en büyüğümüzün artık yanımızda olamadığı canım ailemin tüm bireyelerine

En içten teşekkür, saygı ve sevgilerimi sunarım

## İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	i
İçindekiler .....	ii
Özet .....	iii
İngilizce özet (abstract) .....	iv
Simgeler ve kısaltmalar dizini .....	v
Giriş ve amaç .....	1
Genel bilgiler .....	2
2.1. Epidemiyoloji .....	2
2.2. Klinik .....	2
2.3. Tanı .....	4
2.4. Tedavi .....	4
2.5. Akromegalinin Nörolojik Etkileri .....	5
2.5.1. Akromegalinin periferik sinir sistemi üzerine etkileri.....	5
2.5.2. Akromegalinin bilişsel fonksiyonlar ve duygudurum üzerine etkileri .....	7
3. Gereç ve yöntem .....	11
3.1. Araştırmanın Örnekleme .....	11
3.2. Kullanılan Ölçekler, Testler ve İncelemeler.....	12
3.2.1. Hasta ve kontrol grubu takip, bilgi ve onam formu .....	12
3.2.2. Elektrofizyolojik çalışmalar .....	12
3.2.3. Bilişsel fonksiyonların ve duygudurumun değerlendirildiği ölçekler .....	13
3.3. Biyokimyasal İncelemeler .....	19
3.4. Araştırmanın bütçesi .....	19
3.5. İstatistiksel analiz .....	20
4. Bulgular .....	21
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri .....	21
4.2. Akromegali Hastalarının Verileri .....	22
4.3. Akromegali Hastaları ile Kontrol Grubunun Karşılaştırması .....	27
5. Tartışma .....	31
6. Sonuçlar .....	36
7. Kaynaklar .....	37
5. Ekler .....	44

## ÖZET

Hipofiz adenomundan aşırı salgılanan büyüme hormonu (“growth hormone” = GH) ve buna bağlı oluşan insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (“insulin-like growth factor-1” = IGF-1) yüksekliği akromegaliyi meydana getirmektedir. Akromegali, hastaların fenotiplerinin üzerine etkilerinin yanı sıra periferik nöropati ve bilişsel fonksiyon bozukluğu gibi nörolojik komplikasyonlara da yol açmaktadır.

Çalışmamıza; duygudurumlarını, bilişsel fonksiyonlarını incelemek amacıyla toplam 43 akromegali hastası ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyine göre eşleştirilmiş 44 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Nöropati belirti ve bulgularını saptamak için 48 hastanın periferik sinir sistemi incelenmiştir.

Elektrofizyolojik olarak akromegali hastalarının sırasıyla; %16.7, %37.5’inde polinöropati ve Karpal Tünel Sendromu (KTS) saptanmış olup, her iki durum da bu hastalardaki diyabet varlığından bağımsızdı. Tedavi altındaki hastalardan, biyokimyasal olarak kontrolde olan akromegali hastaları ile olmayanlar arasında, nöropati semptom sıklığı, nörolojik muayene bulguları, nöropatik ağrı sıklığı, EMG’de saptanan polinöropati sıklığı açısından anlamlı fark saptanmazken (tümü için  $p > 0.05$ ), kontrol altında olmayan akromegali hastalarında KTS sıklığı belirgin olarak artmış bulundu ( $p = 0.005$ ).

Akromegali hastalarındaki en önemli bilişsel anormallikler öğrenme işlevleri ile planlama, karmaşık dikkat ve tepki bastırılması gibi yürütücü işlevlerde bulundu. Hastalardaki öğrenme ve dikkat kusuru depresif duygudurumundan bağımsız olarak ortaya çıkmaktaydı. Artmış GH düzeyi özellikle enterferansa direnç, odaklanmış dikkat testlerinde düşük performans ile ilişkiliydi. Akromegali hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında depresif duygudurum açısından fark gözlenmedi. Gama knife radyocerrahi tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi saptanmadı.

Sonuç olarak bulgularımıza göre, akromegali, periferik sinir sistemi üzerinde kısmen geri dönüşümsüz hasar bırakırken, hastaların öğrenme, dikkat ve planlama gibi bilişsel işlevlerini de bozmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Akromegali, periferik nöropati, karpal tünel sendromu, bilişsel fonksiyonlar, duygudurum, tedavi

## İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Acromegaly is caused by excessive growth hormone (GH) release from pituitary adenoma and concomitant increase in insulin-like growth factor-1 (IGF-1).

Acromegaly results in not only phenotypic changes, but also neurologic complications such as peripheral neuropathy and cognitive dysfunction.

Our study comprises 43 acromegaly patients and 44 age, sex, education level-matched healthy volunteers in order to evaluate the mood and cognitive functions. Peripheral nervous system of 48 patients was examined for the intention of detecting signs and symptoms of neuropathy.

Electrophysiologically neuropathy and carpal tunnel syndrome (CTS) were detected in 16.7% and 37.5% of the patients respectively. Both conditions were independent from the comorbid diabetes mellitus in these patients. While neuropathy symptom frequency, neurologic exam abnormalities, neuropathic pain frequency and peripheric neuropathy revealed by EMG did not differ between biochemically controlled and uncontrolled patients under treatment ( $p > 0.05$  for all variables); CTS was more frequent in the uncontrolled group ( $p = 0.005$ ).

The most important detected cognitive dysfunctions were; abnormal learning function and executive functions like planning, complex attention and inhibitory functions. Learning and attention deficits in patients were independent from depressive mood. Increased GH resulted in negative performance in interference, focused attention tests. There was no significant difference between acromegaly patients and healthy controls for depressive mood. No negative effect of gamma knife radiosurgery on cognitive skills was found.

In conclusion, our findings show that acromegaly causes partially irreversible damage in peripheral nervous system and interferes with cognitive functions like learning ability, attention and planning.

**KEYWORDS:** Acromegaly, peripheral neuropathy, carpal tunnel syndrome, cognitive functions, affect, treatment

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BC	: Beyaz cevher
BGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
DM	: Diabetes mellitus
DSAP	: Duyu sinir aksiyon potansiyeli
FOHM	: Fonksiyonel olmayan hipofiz makroadenomu
GC	: Gri cevher
GH	: Growth hormon = büyüme hormonu
GKRS	: Gama knife radyocerrahi
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsulin-like growth factor-1=insülin benzeri büyüme faktör-1
İST	: İz sürme testi
İSTAS	: Katılımcının İST A formunu tamamlamak için kullandığı süre
İSTADS	: Katılımcının A formunda kendi fark ederek düzelttiği hatalarının sayısı
İSTAHS	: Katılımcının A formunda yaptığı ve testi yapan kişi tarafından uyarılarak düzeltilen hataların sayısı
İSTBASF	: İSTBS'den İSTAS'nin çıkarılması ile elde edilen değer
İSTBDS	: Katılımcının B formunda kendi fark ederek düzelttiği hatalarının sayısı İSTBHS : Katılımcının B formunda yaptığı ve testi yapan kişi tarafından uyarılarak düzeltilen hataların sayısı
İSTBS	: Katılımcının İST B formunu tamamlamak için kullandığı süre
KTS	: Karpal tünel sendromu
KYA	: Kesit yüzey alanı
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
PNP	: Polinöropati
RT	: Radyoterapi
SBST	: Sözel bellek süreçleri testi
SÇT	: Saat çizme testi
WAIS-R	: Weschler erişkinler için zeka ölçeği gözden geçirilmiş formu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu (“growth hormone” = GH) salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. Klinikte, el ve ayakların genişlemesi, çene ve burnun büyümesi ve sesin kalınlaşması görülür. GH karaciğerde insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (“insulin-like growth factor-1” = IGF-1) yapımına ve kanda IGF-1 düzeyinin artmasına neden olur. IGF-1’in ise kemik büyümesine potent etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hastalığın tanısı, artmış GH ve/veya IGF-1 düzeyinin gösterilmesi ile konur.

Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen sürenin 6-10 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir. Artmış GH ve IGF-1 düzeyinin pek çok sistem üzerine direkt ve indirekt etkisi mevcuttur. Akromegali, hipertansiyon (HT), ateroskleroz, diabetes mellitus (DM), bozulmuş glikoz toleransı (BGT) gibi sistemik hastalıkların yanı sıra, artmış kanser riski ile de ilişkilidir.

Son yıllarda yapılmış olan bazı çalışmalar, akromegalinin sinir sistemi üzerine de etkileri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar ile hastalarda duygudurum bozukluğu, somatik bozukluklar ve kognitif fonksiyonlarda bozulma sıklığı da artmış olarak bulunmuştur. Bu bozulmanın, daha çok bellek ve yürütücü işlev kaybı şeklinde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda, normal bireylere göre karpal tünel sendromu (KTS), kübital tünel sendromu gibi tuzak nöropatilerinin, polinöropatinin (PNP) oranının arttığı bilinmektedir. Ancak bu çalışmalardaki hasta sayıları sınırlı, nöropati tanı yöntemleri ve çalışmanın yapıldığı yıllardaki akromegali tedavileri günümüz koşullarının gerisindedir.

Bu çalışmamızdaki amaçlarımız, güncel tedavi metotlarını kullanan akromegali hastalarının duygudurumlarını, bilişsel fonksiyonlarını incelemek; nöropati belirti ve bulgularını klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirmek, var olan anormallikleri saptamak ve bu hastalardan elde edilen verileri, yaşa, cinsiyete ve eğitim düzeyine uygun eşleştirilmiş sağlıklı, GH ve IGF-1 düzeyleri normal olan, kognitif yıkım ve polinöropati belirti ve bulguları olmayan bireyler ile karşılaştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epidemiyoloji**

Akromegali GH ve IGF-1 aşırı salınımından kaynaklanan nadir görülen bir hastalıktır. Sıklığı; her yıl 1 000 000 nüfusta 3-6 yeni vaka görülecek şekilde, 36–60/1 000 000, olarak bildirilmiştir (1-4). Olguların hemen hepsi GH salgılayan hipofiz adenomu nedeni ile oluşmaktadır. Hipofiz dışı kaynaklardan (ektopik) GH salgılanması ile oluşan vakalar oldukça nadirdir (5, 6). Olguların büyük çoğunluğu sporadik olmakla birlikte ailesel akromegalinin varlığı da bilinmektedir.

### **2.2. Klinik**

Hastalığın belirtileri, GH ve IGF-1 fazlalığına bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu hormon düzeyi arttığında cilt, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ile ilgili pek çok komplikasyona yol açmaktadır. GH fazlalığının, insülin direnci, hiperinsülinemi, artmış glikoneogenez ve azalmış periferik glikoz alımına neden olarak DM veya BGT ile ilişkili olduğu bilinmektedir (7). Akromegali hastalarında DM sıklığının %40-52 arasında olduğu bildirilmiştir (8, 9). BGT ise hastaların %28-46'sında bulunmaktadır (8, 10). Hastalar sadece GH fazlalığının komplikasyonlarını yaşamakla kalmayıp, DM ve BGT'ye sekonder durumlarla da karşı karşıya kalmaktadır. Semptom başlangıcından hastalığın tanısına kadar geçen sürenin ortalama 7 yıl olması hastaları uzun süreler GH fazlalığının ve bununla beraber gelişen DM ve BGT komplikasyonlarının etkisinde bırakmaktadır (11). Akromegali ile ilişkili durumlar Tablo-1'de özetlenmiştir (12).

Tablo-1. Akromegali ilişkili durumlar

<b>Cilt bulguları</b>	Kalın, yağlı cilt Hiperhidroz Cilt katlantıları Akantozis nigrigans
<b>Kas-iskelet sistemi</b>	Somatik değişiklikler (prognatizm, frontal çıkıntı, uzuvlarda büyüme) Artralji Osteoartrit Kronik ağrı Miyopati Kemik kalitesinde bozulma, vertebra kırıkları
<b>Kardiyovasküler</b>	Arteriyal hipertansiyon Kardiyomiyopati Ventriküler hipertrofi Aritmiler Konjestif kalp yetmezliği
<b>Metabolik</b>	Diabetes mellitus Glikoz intoleransı
<b>Gastrointestinal</b>	Kolon polipleri
<b>Diş değişiklikleri</b>	Ayrılma Çenenin maloklüzyonu
<b>Solunum sistemi</b>	Uyku apnesi Üst solunum yolu obstrüksiyonu
<b>Organomegali</b>	Guatr Makroglossi Kardiyomegali Hepatomegali Splenomegali
<b>Nörolojik</b>	Karpal tünel sendromu Serebral anevrizmalar Baş ağrısı
<b>Genel</b>	Yaşam kalitesinde azalma
<b>Lokal tümör etkileri</b>	Görme alanı defektleri Kranial sinir paralizi Baş ağrısı

Akromegali hastalarında, muhtemelen GH'nin uyarıcı etkisine bağlı olarak kanser görülme sıklığı artmıştır (12). İlişkisi en iyi bilinen malignansiler, kolorektal kanser ve hiperplastik poliplerdir (13, 14).

### 2.3. Tanı

Hastalığın tanısı, yaş ve cinsiyete göre artmış bulunan non-fizyolojik IGF-1 yüksekliğinin gösterilmesi ile konur. Tanı, şeker yüklemesine GH baskılama yanıtının olmaması ile doğrulanır. Oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında GH seviyelerinin 1µg/L altında olması tanıdan uzaklaştırırken, 1 µg/L ve üzerindeki değerler tanıyı destekler (15). GH ölçümlerinde duyarlı yöntemler kullanıldığında eşik değerinin 0.4µg/L olarak belirlenmesi gerektiğini öne süren yazarlar da vardır (16). Genellikle başlangıç ve OGTT sırasındaki GH değerleri tanıda şüpheye yer bırakmayacak şekilde yüksektir (17). IGF-1 düzeyleri de GH seviyelerine paralel olarak yükselir ve normal seviyeleri yaşa bağlı olarak değişir (15). Biyokimyasal tanıdan sonra hipofiz görüntüleme yöntemleri ile hipofiz adenomunun tespit edilmesi gerekir.

### 2.4. Tedavi

Akromegali tedavisinin amaçları; hipofiz tümör hacmini azaltmak, tümör nüksünü engellemek, uzun dönem mortalite ve morbiditeyi önlemek ve komorbiditeleri tedavi etmektir (18). Bu hedeflere ulaşmak için; cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi (RT) tek başlarına veya gerektiğinde kombinasyonlar halinde kullanılabilir. Transsfenoidal cerrahi genellikle ilk seçenektir (15, 18). Cerrahi ile hastalık kontrolü sağlanamazsa medikal tedavi seçeneklerine başvurulabilir (15, 18). Medikal tedavide kullanılacak ajanlar; dopamin agonistleri, somatostatin analogları (somatostatin reseptör ligandları), GH-reseptör antagonistleridir (15, 18). Radyoterapi üçüncü basamak tedavi olarak değerlendirilmektedir (15, 18). RT, konvansiyonel 3 boyutlu hesaplama tekniği kullanılarak (fraksiyone eksternal ışın radyoterapi) yapılmaktadır. Gama kufe radyocerrahi (GKRS) tekniği ise, sterotaktik cerrahi ile radyoterapinin uygulanması prensibine dayanmaktadır. Bu iki teknik hipofiz adenomu cerrahisinde, adenomun kontrol altına alınması bakımından benzerdir (19). Her iki tedavide de hipofiz çevresinde bulunan medial temporal lop ve frontal lop yapıları radyasyon etkisine maruz kalmaktadır. GKRS ile RT'ye göre, bu sağlıklı beyin yapılarının alan olarak daha geniş bir bölgesine, daha düşük dozda radyasyon ulaşır (19).

Tedavi ile IGF-1'in normal düzeylere gelmesi, GH seviyelerinin OGTT sırasında 1µg/L ve altına düşmesi hedeflenir (20). Ne yazık ki hastaların az bir kısmında remisyon sağlanabilmektedir. Akromegali hastaları biyokimyasal verilerine, yani GH ve IGF-1 düzeylerine bakılarak da sınıflanabilmektedir. Buna göre; akromegali için tedavi almaya devam eden hastalarda, GH seviyesi < 1µg/L ve IGF-1 seviyesi yaşa göre normal sınırlar içinde ise kontrol altındaki hastalık, akromegali için tedavi almaya devam eden hastalarda rastgele bakılan GH seviyesi > 1 µg/L ve IGF-1 seviyesi yaşa göre normal sınırlardan daha yüksek ise kontrolsüz hastalıktan bahsedilir. Somatostatin analogu kullanan hastalarda OGTT ile ölçülen GH düzeylerinin güvenilir olmayabileceği bildirilmiştir (17, 21). GH'ye yönelik çok duyarlı kitlerin kullanıldığında, rastgele ölçülen GH seviyelerinin 0.4µg/L'nin altına düşmesinin de remisyon olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (18).

## **2.5. Akromegalinin Nörolojik Etkileri**

### **2.5.1. Akromegalinin periferik sinir sistemi üzerine etkileri**

GH aşırı salınımının nörolojik etkileri de bulunmaktadır. Bunlardan en sık görüleni baş ağrısıdır. Hastaların %55'inde görülmektedir (12). Akromegalinin sık görülen ve uzun yıllardan beri bilinen diğer bir nörolojik bulgusu da KTS'dir (22, 23). Hastaların yaklaşık %20-40'ında görülür (12). Bu oranın; tanıda elektrofizyolojik olarak daha hassas olan kısa segment santimleme gibi metotlar kullanılması durumunda, daha fazla olacağı düşünülmektedir (24). KTS, hastalığın ilk ortaya çıkan bulgusu dahi olabilmektedir. Akromegali de KTS'nin sık görülmesinin nedeni olarak birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlardan bazıları; median sinirin geri dönüşümsüz olarak daralmış olan karpal tünelde, ligamanın distal ucunun altında basıya uğraması (24), median sinirin tendon ve sinoviyal ödem tarafından karpal tünel içinde basıya uğratılması (23, 25), karpal tünel içindeki artmış konnektif doku (26), karpal kemiklerin veya sinoviyalarının büyümesi (27) olarak sıralanabilir.

Elektrofizyolojik çalışmaların yanı sıra median sinir tuzaklanması manyetik rezonans görüntüleme ile de incelenmiş ve tuzaklanmanın ödem etkisi ile artmış olan sinir çapına bağlı

olarak gerçekteştiği öne sürölmüştür (28). Tedavi ile GH düzeylerinde normale dönüő sonrası; median sinir üzerindeki ödem azalmış, elektrofizyolojik parametrelerde düzelme ortaya çıkmıő ama, bu düzelme istatiksels anlamlılığa ulaőmamıőtır (28). Akromegali hastalarının ultrasonografi ile ölçölen median ve ulnar sinir kesitsels yüzey alanlarının (KYA) normal kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; bu sinirlerin KYA'larının hasta grubunda anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiőtır (29, 30). Bu artış yalnızca tuzaklanma bölgesinde görölmemiő, sinirin tüm seyri boyunca dikkati çekmiőtır (29).

Akromegali tedavisinin ve GH, IGF-1 serum düzeylerinin KTS üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bir çalışmada, KTS'nin devam eden hipofizer aşırı aktiviteye bağlı aktif akromegalinin göstergesi olduğu bildirilmekle birlikte, KTS'nin iyileőmiő olmasının GH'nin normale dönmesinin iőareti olmayacağı bildirilmiőtır (23). Ancak bu çalışmada KTS iyileőmesi için kullanılan kriter elektrofizyolojik değil klinik kriterler olduğundan; klinik olarak iyileően hastalarda elektrofizyolojik KTS bulgularının devam edebileceği belirtilmiőtır (23). Ayrıca, KTS'nin şiddeti ile akromegali aktivitesi arasında ilişki bulunmamıőtır (23). KTS'si olan akromegali hastalarında elektrofizyolojik parametreler ile GH düzeyleri arasında anlamlı iliőkiye rastlanmamıőtır (24). Median sinirin KYA'sı ile KTS belirtilerinin şiddeti ve median sinir iletim çalışmaları arasında veya IGF-1 ve GH düzeyleri ile median sinire ait sinir iletim çalışmaları arasında anlamlı bir ilişki gösterilemezken (29), hastalık süresi ile median sinir iletim çalışmaları ve median sinirin KYA'sı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (29). Ayrıca, GH düzeyi ile median sinir KYA ve sinir iletim çalışmaları arasında bulunamayan istatiksels anlamlılık, IGF-1 düzeyi ile bu parametreler arasında ortaya çıkmıştır (29, 30). Hastalığı kontrol altında olmayan bireylerin median ve ulnar sinir KYA'ları, kontrol altında olanlara göre anlamlı olarak büyük ölçölmüőtür (29, 30). Sinirlerdeki genişlemenin hastalığın erken evresinde ortaya çıktđı, yıllar içinde yavaőça ilerlediği ve kısmen geri dönüşümsüz olabileceği düşünölmektedir (30). Bu nedenle de akromegalinin erken tanı ve tedavisinin periferik sinir sisteminde meydana gelen deđiőimler için büyük öneme sahip olduğu bildirilmiőtır (30). KTS'si olan akromegali hastalarında, median sinirin anatomik ve elektrofizyolojik ölçömleri hipofizektomi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında; KYA'da anlamlı değişiklik görölmezken, median motor sinir distal latansı ve median duyu sinir iletim hızı operasyon sonrasında düzelme göstermiőtır (31).

Tuzak nöropatileri dışında, akromegali hastalarında ince ve kalın lifleri etkileyen polinöropatinin varlığı da bildirilmiőtır (22). Jamal ve ark. çalışmalarında, akromegali hastalarının %33'ünde klinik PNP, elektrofizyolojik incelemelerde ise; %50 hastada peroneal motor nöropati, %14 hastada da sural sinir anormalliliği, %42 hastada KTS tespit etmiőlerdir

(22). Bu nöropatinin DM, BGT ve hipofizer yetmezlik varlığından bağımsız olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (22). Gigantizm hastalarında da PNP varlığı bilinmektedir (32).

Akromegali hastalarında otonom sinir sistemini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur (33-35). Bu çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir.

### **2.5.2. Akromegalinin bilişsel fonksiyonlar ve duygudurum üzerine etkileri**

Beynin öğrenme ve bellek işlevlerinden sorumlu olan hippokampusta, çok sayıda GH reseptörleri olduğu bilinmektedir (36). Kognitif fonksiyonlarda sorumlu olduğu bilinen amigdala, hipokampus, parahipokampal girus ve prefrontal kortekste yüksek miktarda IGF-1 reseptörünün varlığı gösterilmiştir (37, 38). Amigdala, serebellum ve kortekste ise GH reseptörleri yer almaktadır (38). Bu reseptörlerin ilerleyen yaş ile birlikte azaldığı bilinmektedir (39, 40). Bu nedenle yaşla ilişkili kognitif gerilemede GH'nin santral sinir sistemi üzerine etkilerinin azalmasının etkili olabileceği öne sürülmüştür (36). IGF-1 düzeyi yüksek olan sağlıklı yaşlı bireylerde; sol premotor korteks ve sol dorsolateral prefrontal korteks kan akımının daha yüksek olduğu, bu bireylerin çalışma belleği, görsel ve sözel bellek, motor yürütme hızı, kognitif performans, yürütücü bilişsel işlevleri değerlendiren testlerde daha iyi performans gösterdikleri belirlenmiştir (37, 41).

Hem GH'nin patolojik olarak eksik olduğu hastalarda, hem de yaşa bağlı GH, IGF-1 düzeylerinde düşmenin gösterildiği hastalarda yapılan çalışmalar, GH&IGF-1 aksının bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini tartışmasız olarak göstermiştir (36, 37, 42, 43). Öte yandan, IGF-1 fazlalığının ise; beyin-insülin rezistansını belirleyerek, tau hiperfosforilasyonuna ve amiloid birikimine sebep olup, sinaptik kayba yol açabileceği öne sürülmüştür (44). Uzun süre bu hormonlara yüksek düzeylerde maruz kalan akromegali hastalarındaki kognitif etkilenmeye son yıllarda dikkat çekilmektedir. Bu konuda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmada hastaların kognitif ve psikiyatrik testlerdeki performansları incelenmiş, bu veriler elektrofizyolojik tanı yöntemleri ve görüntüleme teknolojileri ile desteklenmeye çalışılmıştır. Akromegali hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda; hastaların dikkat, bilgiyi işleme hızı, görsel ve sözel bellek (çalışma belleği, öğrenme, geri çağırma fonksiyonları), yürütücü işlevler, karar verme testlerinde kontrol grubuna göre daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir (45-49). Hasta grubunun, uzun süreli bellek testlerinde

hatırlayamadıkları kelimeler yerine, konfabulasyon eğiliminde olduğu gösterilmiştir (45, 46). Bu durum da frontal lob disfonksiyonu ile ilişkilidir.

Tedavi almamış akromegali hastalarında elektroensefalografi ile düşük rezolüsyonlu beyin elektromanyetik tomografi yöntemi kullanılarak yapılan analizlerde frontotemporal bölgede ve prefrontal kortekste azalmış aktivite gösterilmiştir (45, 46).

Hastalarda saptanan kognitif disfonksiyona etki eden parametreler çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Leon-Carrion ve ark. özellikle görsel bellek skorlarının; GH ve IGF-1 düzeyleri ile korelasyonunu göstermişlerdir (45). Martin-Rodriguez ve ark. akromegali hastalarının tedavi almadan geçirdikleri süreyi, başka bir deyişle tedavi olmadan önce GH ve IGF-1 yüksekliğine maruz kaldıkları süreyi; diğer değişkenlerden bağımsız olarak, bellek performansında düşüklük ile ilişkilendirilmiş, biyokimyasal remisyon süresini ise uzun süreli bellek testlerinde daha iyi performans ile ilişkili bulunmuştur (46). Yine aynı çalışmada, kür sağlanmış hastalarda, kognitif fonksiyonların normale dönmediği gösterilmiştir (46). Crespo ve ark. da tanı almadan geçen süreni uzun süreli bellek testlerine negatif etki ettiğini saptamışlardır (49). Brummelman ve ark. biyokimyasal remisyonunda olan hastalar, aktif hastalığı olan hastalar ve normal kontrolleri içeren çalışmada; kontrol altındaki grup ve aktif hastalığı olan grupta bellek ve yürütücü işlev disfonksiyonunu saptamakla birlikte; bu iki grup arasında anlamlı fark saptamamıştır (48). Sievers ve ark.nın çalışmasında da; biyokimyasal olarak kontrol altında olan hastalarla olmayanlar arasında veya hormon yüksekliğine daha uzun süre maruz kalmış olanlar ile olmayanlar arasında kognitif fonksiyonlar bakımından anlamlı fark gösterilememiştir (47). Hastaların öz-değerlendirme ölçeklerine dayanan bir çalışmada da hastalığı kontrol altında olan akromegali hastalarının, kendi kognitif fonksiyonlarında iyiye gidiş algılamadıkları vurgulanmıştır (50).

Akromegali hastalarında saptanan bilişsel disfonksiyonun, yüksek GH/IGF-1 maruziyetine bağlı olup olmadığı tartışmalıdır. Akromegali hastaları ile GH/IGF-1 yüksekliği dışında pek çok hastalık özelliğinin ortak olduğu fonksiyonel olmayan hipofiz makroadenomu (FOHM) hastalarının kognitif test skorlarının karşılaştırılmasında, iki grup arasında anlamlı fark saptanamamış, ancak her iki grubun da referans popülasyondan daha düşük skorlar elde ettiği gözlenmiştir (48). Ancak bu çalışmadaki FOHM hastaları, akromegali hastalarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yaşlıdır ve bu durum elde edilen sonuçlara etki etmiş olabilir. Tiemensma ve ark.nın akromegali ve FOHM hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; akromegali hastalarının test edilen kognitif fonksiyonlardan (bellek, yürütücü işlevler, global kognitif fonksiyon, dikkat) yalnızca dikkat testlerinde daha düşük skorlar elde

ettiği belirlenmiştir (51). Aynı çalışmada her iki grupta da, bellek testlerinde normal kontrollere göre düşüklük saptanmıştır (51).

Tam kür sağlanmış hipofiz adenomlu hastaların diğer bir kronik hastalık grubu (tiroidektomi olmuş tiroid hormon replasmanı kullanan hastalar) ile karşılaştırılmasında; dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu, hipofiz adenomlu hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır (52). Araştırmacılar; tam kür sağlanmış hipofiz adenomu olan hastaların kronik bir hastalığın etkisinden beklenenden daha fazla kognitif disfonksiyon göstermelerinin nedeninin; hipofiz adenomu ve cerrahinin lokalizasyonunun bu kognitif fonksiyonlar ile ilişkili bölgelere yakınlığı sonucu oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir (52).

Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında; akromegali hastalarının kontrol grubuna göre, beyaz cevher (BC) ve gri cevher (GC) hacimlerinin artmış, beyin omurilik sıvısı (BOS) hacimlerinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir (47, 53). Bu durum özellikle hipokampus GC’de dikkati çekmiştir (47). Ancak bu volümetrik ölçümler; hastalığın kontrol altında olup olmaması ile, hastalığın süresi ile ya da herhangi bir kognitif test ile korelasyon göstermemiştir (47, 53). Sağlıklı kontrollere göre akromegali hastalarında beyin BC lezyonları, daha yüksek orandadır ve bu durumun komorbid DM ve HT gibi vasküler risk faktörlerine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür (53). Ancak BC lezyonlarının, hastaların kognitif fonksiyonlarına negatif etkisi gösterilememiştir. Bu durum, akromegali hastalarında saptanan kognitif disfonksiyonun, vasküler risk faktörleri ve sonucunda oluşan BC lezyonlarından bağımsız bir patogeneze ile ortaya çıktığını düşündürmüştür (47).

Tedavi almamış akromegali hastalarında depresyon sıklığı %62 oranında bulunmuştur (45). Başka çalışmalarda akromegali hastalarının hayatları boyunca herhangi bir mental bozukluğa sahip olma sıklığının %19-64 arasında olduğu bildirilmiştir (54-56). Bunların başında gelen majör depresyon ve distiminin sıklığı %26 olarak saptanmıştır (54). Bu oranlar diğer kronik hastalıklardan daha fazladır (54). Akromegali hastalarının, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyete ölçeklerinden almış oldukları yüksek puanlar; uzun süreli bellek ve karar verme testlerinden almış oldukları düşük puanlarla korele bulunmuştur (49). Bu nedenle yazarlar saptamış oldukları kognitif disfonksiyonun, aşırı GH/IGF-1 etkisi ile değil, anksiyete ve depresyonun etkisi ile oluştuğunu öne sürmüşlerdir (49). Uzun süredir kür sağlanmış akromegali hastalarında; apati, iritabilite, anksiyete & depresyon skorları sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (51). FOHM ile karşılaştırıldığında; akromegali hastalarının daha fazla negatif duygulanıma sahip olduğu, daha az alçakgönüllü olduğu, daha fazla kimlik problemlerinin, duygulanım labilitelerinin, anksiyetelerinin ve kendine zarar verme davranışlarının olduğu belirlenmiştir (51). Bu artmış

psikopatoloji hipofiz adenomundan ya da tedavisinden ziyade GH fazlalığına bağlanmıştır (51).

Kendi kognitif fonksiyonlarını öz-değerlendirme ölçekleri ile değerlendirdikleri çalışmalarda; hastaların yarısından fazlası, kognitif disfonksiyonları olduğunu bildirmişlerdir (50). Aktif akromegali hastaları, kontrol altındaki hastalara göre daha fazla oranda; yeni beceri öğrenmede güçlük, konsantrasyonda zorluk, düşünmede yavaşlık, diyalogun sözel hatırlanmasında azalma bildirmişlerdir (50). Zıt olarak kontrol altındaki hastalar, aktif akromegali hastalarına göre daha fazla oranda, zihinsel kıvraklık kusuru, bellek ve sözel geri-çatırma kusuru bildirmişlerdir (50). Ancak daha önceki çalışmalarda belirlendiği üzere; akromegali hastalarının daha fazla psikopatolojiye (özellikle anksiyete ve depresyon), yeterli adaptasyon gösteremeyen kişilik yapılarına ve daha az etkili başa çıkma stratejilerine sahip olmalarından dolayı (51, 54), öz-değerlendirme ölçeklerine verdikleri yanıtların etkilenmiş olabileceği düşünölmektedir (44).

Cerrahi tedavi ile kür sağlanmayan hastalarda tercih edilen RT'nin, bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi de literatürde tartışma konusu olmuştur. Bazı araştırmacılar, RT ile bilişsel fonksiyonlar arasında ilişki bulamazken (47-49); RT almış hastalarda düşük hayat kalitesi (57), daha az pozitif duygulanım (51) bildiren çalışmalar da vardır. Hayvan çalışmalarında RT'nin hipokampus ve bellek üzerine negatif etkileri bildirilmiştir (58). Hipofiz adenomu için cerrahi sonrası RT alan hastalarda, bellek bozukluğu (59), yürütücü işlev bozukluğu (60) gösterilmiştir. Bunun tersine, hipofiz adenomu için uygulanan RT'nin bilişsel bozukluğa neden olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (52, 61, 62). GKRC ile tedavi görmüş hipofiz adenomu hastalarında ise anlamlı bir kognitif kötölük gösterilmemiştir (63). Ancak bu çalışmadaki akromegali hastası sayısı oldukça azdır.

Akromegalinin, yaşam kalitesini düşürdüğü bilinmektedir (57, 64, 65). Hastalarda belirlenmiş olan nörokognitif bozukluğun yaşam kalitesindeki düşüşten ileri gelip gelmediği tartışmalıdır (46).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Örneklemi

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Hasta grubuna, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tanı almış ve bu bilim dalının polikliniğine Ocak 2014 – Ocak 2015 tarihleri arasında başvurmuş olan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden akromegali hastaları alınmıştır. Kontrol grubuna ise; çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olan, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş, bilişsel fonksiyonları etkileyecek herhangi bir hastalığı bulunmayan, sağlıklı gönüllüler alınmıştır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından değerlendirilen 09.2013.0202 protokol numaralı araştırma projemize 20.09.2013 tarihli toplantıda, etik açıdan izin alınmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Güncel kriterlere uygun şekilde akromegali tanısı almış olmak (18),
- Çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olmak,

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Kanser tanısı almış olmak ve/veya kemoterapi almış olmak,
- Bilişsel fonksiyonları etkileyecek akromegali dışında herhangi bir tanısı olmak,
- Çalışma için uygulanacak testleri tamamlamasına izin vermeyecek düzeyde kontrolsüz sistemik bir hastalığı olmak olarak belirlenmiştir.

Eşlik eden, tedavi altında DM, HT gibi hastalıklar çalışmaya dahil edilmeme kriteri değildir. Okuma yazma bilmeyen hastaların ya da psikiyatrik bozukluğu olan hastaların yalnızca periferik sinir sistemleri incelenmiş, bu hastalara bilişsel testler uygulanmamıştır.

Kontrol grubuna ise bilişsel ve duygudurum testlerinin tamamı uygulanmış, ancak sinir iletim çalışmaları yapılmamıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin GH ve IGF-1 seviyeleri hastanemiz Biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür.

## **3.2. Kullanılan Ölçekler, Testler ve İncelemeler**

### **3.2.1. Hasta ve kontrol grubu takip, bilgi ve onam formu**

Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılara bilgilendirme formu verilip (Ek-1, Ek-2) ve katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alındı (Ek-3, Ek-4). Hasta grubuna; öncelikle demografik ve hastalık ile ilgili verileri içeren ve tarafımızca hazırlanan ‘hasta takip formu’ (Ek-5) uygulanarak ve hastaların nörolojik muayenesi yapıldı, nöropatik ağrılarının olup olmadığının belirlenmesi için DN4 anketi uygulandı (66) (Ek-6). Kontrol grubu için ise Gönüllü grubu takip formu dolduruldu (Ek-7).

### **3.2.2. Elektrofizyolojik çalışmalar**

Hastaların periferik sinir sistemlerinin daha ayrıntılı incelenmesi için ENMG ile sinir iletim çalışmaları gerçekleştirildi. Sinir iletim çalışmaları, Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarında, Medelec Synergy veya Dantec Keypoint EMG cihazı ile gerçekleştirildi. Bu çalışmalar tüm hasta bireylere uygulandı.

Rutin motor ve duyu sinir iletim çalışmalarında Falck ve Stalberg’in tarif ettiği yöntemler kullanıldı (67, 68). Alt ekstremitelerde bilateral medial plantar, sağ sural, sol superfisiyal peroneal; dominant üst ekstremitede median, ve radial duyusal sinir iletim çalışmaları gerçekleştirildi. Ayrıca sol posterior tibial, sağ peroneal, dominant üst ekstremitede median motor sinir iletim çalışmaları ve F dalga latansları değerlendirildi. Duyusal sinir iletim çalışması için filtreler 20 Hz – 2 kHz, duyarlılık 10 µV ve süpürme hızı 20 ms; motor sinir iletim çalışmaları için ise filtreler 5 Hz – 10 kHz, duyarlılık 1 mV ve süpürme hızı ise 50 ms olarak ayarlandı. Üst ekstremitede median duyu sinir iletim çalışması yapılırken KTS için rutin duyu sinir iletim çalışmalarından daha hassas olduğu bilinen; ‘avuç içi-bilek’ yöntemi kullanıldı. (69). Bunun için kayıt elektrodu II. parmağa yerleştirilirken bu sinir önce avuç içinden, ardından da el bilek seviyesinden antidromik olarak uyarıldı. II.

parmak – avuç içi ile avuç içi – el bilek segmentleri arasındaki mesafe tüm katılımcılarda sabit olarak 7 cm olarak ayarlandı. Başlangıç latanslarına göre avuç içi ve el bileği duyu sinir aksiyon potansiyellerinin (DSAP) iletim hızları belirlendi. El bileği segmenti uyarımı ile elde edilen DSAP iletim hızı, avuç içi segmentinden uyarımla elde edilene göre anlamlı düşük ise bu KTS lehine yorumlandı (69). Dominant kolda median motor veya duyu sinir iletim çalışmalarında, laboratuvarımızın referans normal değerlerine göre anormallik saptanırsa, non-dominant üst ekstremitte de incelendi.

Duyu sinir iletim çalışmaları yapılırken, yukarıda adı geçen sinirlerin DSAP başlangıç latansı, en büyük negatif tepe amplitüdü, iletim hızı ölçümleri yapıldı. Motor sinir iletim çalışmaları için ise yukarıda adı geçen sinirlere ait; birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, distal latansı, iletim hızı ve minimum F yanıt latansı hesaplandı.

### **3.2.3. Bilişsel fonksiyonların ve duygudurumun değerlendirildiği ölçekler**

Bilişsel fonksiyonları ve duygudurumu değerlendirmek için tüm katılımcılara Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), İz sürme testi (İST) A ve B formları, Saat çizme testi (SÇT), Stroop testi TBAG formu, Weschler Erişkinler için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formunun (WAIS-R) sayı menzili ve benzerlikler alt testleri, Sözel akıcılık testleri, Beck depresyon ölçeği uygulandı. Bu testler, alanında uzmanlaşmış bir nöropsikolog ya da bu konuda eğitim almış araştırmacı Hande Alibaş tarafından yapıldı. Testlerin tamamı ortalama 45 dakika sürdü ve testler sırasında ara verilmedi.

#### **3.2.3.1. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)**

Sözel öğrenme, sözel anlık ve uzun süreli belleği değerlendirmek için, ‘Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi’ kullanıldı (70). Bu ölçek sözel belleğin değerlendirilmesi için tasarlanmış olan Rey İştisel sözel öğrenme testinin (71) Türkçeleştirilmiş versiyonudur (Ek-8). Yaklaşık olarak 20 dakika süren test, iki bölümden oluşur. İlk bölümde birbiriyle ilişkisiz on beş kelime birer

saniye aralıklarla katılımcıya okunur ve aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir. Kelimeler toplam 10 defa sıra ile tekrar edilir. Katılımcının her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Ardından bu teste ara verilerek diğer testlere geçilir. Testin ilk bölümünden yaklaşık 30 dakika sonra ikinci bölüme başlanır. Bu bölümde katılımcıdan hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir ve bunlar form üzerinde işaretlenir (Ek-8). Daha sonra test formunda hazır olan listedeki kelimeler katılımcıya okunarak bu kelimelerin ilk okunan listede olup olmadığını söylemesi istenir. Bu test ile katılımcının; anlık belleği, öğrenme becerisi, hatırd tutma ve geri çağırma süreçleri değerlendirilir. Herhangi bir nedenle, testin bir formunun geçersiz olması halinde kullanılacak iki ayrı formu daha bulunmaktadır.

Değerlendirmede kullanılan parametreler şöyledir;

- Anlık bellek skoru: katılımcının ilk tekrarda hatırlayabildiği kelime sayısı
- Kriterlere ulaşma puanı: ilk bölümde; kaçınıcı tekrarda tüm kelimeleri söylediği
- En yüksek öğrenme puanı: bir tekrarda hatırladığı en fazla kelime sayısı
- Uzun süreli bellek puanı: ikinci bölümde, katılımcının kendiliğinden hatırladığı kelime sayısı
- Tanıma puanı: ikinci bölümde okunan listenin içinden doğru tanıdığı kelime sayısı
- Toplam hatırlama puanı: uzun süreli bellek puanı ile tanıma puanının toplamı
- Yanlış hatırlama puanı: ikinci bölümde ilk listede olmayan kelimeleri kendiliğinden söylemişse bunların sayısı
- Yanlış tanıma puanı: ikinci bölümdeki liste okunduğunda ilk listede olmayan kelimeler için var dediyse bunların sayısı

### **3.2.3.2. İz sürme testi (İST)**

İST, karmaşık dikkat, set değiştirme görsel-motor kavramsal tarama, planlama, organizasyon, soyut düşünme, tepki bastırılması gibi yönetici fonksiyonları ölçen frontal bölge işlevlerine duyarlı bir testtir (72). Test, A ve B olmak üzere iki formdan oluşmaktadır (Ek-9). Bölüm A'da katılımcının, test formu üzerinde içinde rakamlar (1-2-3-4...) bulunan daireleri ardışık ve doğru sırada olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir. Bölüm B'de ise, katılımcının test formu üzerinde içinde rakam ve harfler (1-A,2-B,3-C-...) bulunan daireleri

bir rakam, bir harf sırasına uygun, ardışık ve doğru sırada olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir.

Değerlendirmede kullanılan parametreler şöyledir;

- İST A süre puanı (İSTAS): katılımcının A formunu tamamlamak için kullandığı süre
- İST B süre puanı (İSTBS): katılımcının B formunu tamamlamak için kullandığı süre
- İST BA süre farkı (İSTBASF): İSTBS'den İSTAS'nin çıkarılması ile elde edilen değer
- İST A hata sayısı (İSTAHS): katılımcının A formunda yaptığı ve testi yapan kişi tarafından uyarılarak düzeltilen hataların sayısı
- İST B hata sayısı (İSTBHS): katılımcının B formunda yaptığı ve testi yapan kişi tarafından uyarılarak düzeltilen hataların sayısı
- İST A düzeltme sayısı (İSTADS): katılımcının A formunda kendi fark ederek düzelttiği hatalarının sayısı
- İST B düzeltme sayısı (İSTBDS): katılımcının B formunda kendi fark ederek düzelttiği hatalarının sayısı

Bölüm B puanından bölüm A puanının çıkartılması (B-A) ile elde edilen fark puanı temelde İST'nin değerlendirilmesinde yer alan hız bileşeninin etkisini ortadan kaldırmak üzere kullanılmaktadır.

### **3.2.3.3. Saat çizme testi (SCT)**

Planlama, organizasyon, görsel ve mekânsal beceriler, yeniden yapılandırma gibi yürütücü işlevleri ölçen bir tarama testidir (73). SÇT'de katılımcıdan, bir saat resmi çizmesi ve resmin üzerine rakamları doğru konumda olacak şekilde yerleştirilmesi istenir. Saat yuvarlağı verilmez, yuvarlağı katılımcının kendisinin çizmesi ve rakamları dairenin içine yerleştirdikten sonra, saatin akrep ve yelkovanı on biri on geçeyi (11.10) gösterecek şekilde çizmesi istenir.

Araştırmamızda testin puanlaması için dört puan yöntemi kullanılmıştır. Bu puanlamada;

- Kapalı olarak çizilmiş bir daire/kare/dikdörtgen (saatin dış çerçevesi) = 1 Puan,
- Rakamların doğru yerde ve pozisyonda olması = 1 Puan,
- 12 rakamın tümünün (eksiksiz) bulunması = 1 Puan,

- Akrep ve yelkovanın doğru pozisyonda (11.10) olması = 1 Puan olarak değerlendirilir. Dolayısıyla SÇT'den alınabilecek en yüksek puan 4, en düşük puan 0'dır.

#### **3.2.3.4. Stroop testi**

Çalışmamızda yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer test; stroop testi TBAG formudur (74) (Ek-10). Bu test, özellikle enterferansa direnç (uygun olmayan cevabı inhibe etme), odaklanmış dikkat, tepkinin baskılanması becerilerini ölçer. Test 4 kart ve 5 bölümden oluşmaktadır:

- 1. Bölüm: Siyah basılmış renk isimlerinden oluşan kart kullanılır (Ek-10: Kart 1). Katılımcıdan renk isimlerini okuması istenir.
- 2. Bölüm: Farklı renkte basılmış renk isimlerinden oluşan kart kullanılır (Ek-10: Kart 2). Katılımcıdan renk isimlerini okuması istenir.
- 3. Bölüm: Renkli basılmış dairelerden oluşan kart kullanılır (Ek-10: Kart 3). Katılımcıdan dairelerin rengini söylemesi istenir.
- 4. Bölüm: Renkli basılmış nötr kelimelerden oluşan kart kullanılır (Ek-10: Kart 4). Katılımcıdan kelimelerin rengini söylemesi istenir.
- 5. Bölüm: İkinci kart kullanılır. Katılımcıdan farklı renkte basılmış renk isimlerinin rengini söylemesi, isimleri okumaması istenir.

Enterferansa direncin test edildiği ve bozucu etkinin (Stroop etkisi) ortaya çıktığı en önemli aşama 5.bölümdür. Stroop Testi TBAG Formundaki 4 kartın her birinden üç tür puan hesaplanmıştır. Bunlar; katılımcıya "Başla" komutunun verilmesinden kartın son maddesinin okunmasına kadar geçen süre, hata sayısı ve deneğin düzelttiği tepkilerinin sayısıdır. Ayrıca; bozucu etkinin ortaya çıktığı 5. bölümün süresinden (2. Kart), teste kontrol amacıyla konmuş olan diğer bölümlerdeki süreler ayrı ayrı çıkarılıp, fark puanları hesaplanır. Bu yaklaşım ile dört ayrı fark puanı elde edilmiştir: Fark 1 puanı (5. Bölümün süresi - 1. Bölümün süresi), Fark 2 puanı (5. bölümün süresi - 2. bölümün süresi), Fark 3 puanı (5. bölümün süresi - 3. bölümün süresi) ve Fark 4 puanı (5. bölümün süresi - 4. bölümün süresi). Testin, geçerlik güvenilirlik çalışmasında tüm fark puanlarının tamamı, bozucu etkinin ortaya çıktığı 5. bölümün tamamlanma puanı ile korelasyon göstermiş, en yüksek korelasyon ise fark 3 puanı

ile 5. bölüm puanı arasında saptanmıştır (74). Yazarlar testin analizinde özellikle 5. bölümün süre puanlarının veya kontrol kartlarının kullanılmasıyla elde edilen fark puanlarının kullanılabileceğini belirtmişlerdir (74).

### **3.2.3.5. Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formunun (WAIS-R) sayı menzili alt testi**

Çalışma belleğinin ölçülmesi için Weschler Erişkinler için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu sayı menzili alt testi kullanılmıştır (75) (Ek-11). Bu test iki aşamadan oluşur. İleri doğru sayı menzili testi; 3'lü dizilerden başlayarak her basamakta birer artan rakamlardan oluşur. Her basamakta aynı sayıda rakamlardan oluşan 2 dizi bulunmaktadır. Rakamlar, birer saniye aralıklarla katılımcıya okunur ve hemen ardından aynı sıra ile tekrar etmesi istenir. Geriye doğru sayı menzili ise, 2'li dizilerden başlayarak her basamakta birer artan rakamların oluşturduğu dizilerden kurulmuştur. Her basamakta aynı sayıda rakamlardan oluşan 2 dizi bulunmaktadır. Rakamlar, birer saniye aralıklarla katılımcıya okunur ve hemen ardından katılımcıdan rakamları sondan başa doğru söylemesi istenir. Her doğru tekrar için bir puan verilir. Katılımcı aynı basamaktaki iki denemeyi de doğru tekrar edemezse test sonlandırılır. Geriye doğru sayı menzilinin başarılabilmesi için, iyi bir anlık belleğin yanında, yürütücü işlevlerin sağlamlığını da gereklidir.

### **3.2.3.6. Sözel akıcılık testi**

Katılımcıların, sözel üretim becerisini, karmaşık dikkat ve dikkatin sürdürülmesi incelemek amacıyla sözel akıcılık testlerinden kategorik akıcılık için; katılımcıdan bir dakika boyunca aklına gelen bütün hayvan isimlerini söylemesi istenir (76). İpucu olarak, evcil hayvanlar, vahşi hayvanlar, kuş çeşitleri, balık türleri, böcekler verilir. Fonemik akıcılık için ise katılımcıdan; birer dakika süre içinde K, A, S harfleriyle başlayan, özel isim olmayan ve aynı kökten türetilmemiş mümkün olduğunca çok kelime söylemesi istenir (Ek-12). Her iki testte de söylediği toplam kelime sayısı tekrarlar çıkarılarak hesaplanır. Tekrarlanan hayvan isimlerinin ve kelimelerin sayısı, perseverasyon puanını oluşturur.

### **3.2.3.7. Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formunun (WAIS-R) benzerlikler alt testi**

WAIS-R'nin bir alt testi olan ikili benzerlikler testi (75), araştırmamızda soyutlama becerisini değerlendirmek için kullanılmıştır (Ek-13). Bu testte katılımcıya, somut ve soyut benzerlikleri olan 2 nesne sunulur ve bu ikilinin ne bakımdan birbirlerine benzedikleri sorulur. Her madde, ifade edilen kavramışlığa ve yanıtın niteliğine bağlı olarak 2, 1 ya da 0 olarak puanlanır.

- 2 puan: maddenin her iki öğesi için de geçerli herhangi genel bir sınıflandırma
- 1 puan: İlgili bir benzerliği oluşturan ve her ikisinde de bulunan belli bir özellik ya da işlev. Daha az ilgili olan genel sınıflandırmalara da 1 puan verilir.
- 0 puan: Kelime çiftinin tekine has özellikler, yanlış ya da geçerli olmayan genellemeler, çiftin öğeleri arasındaki farklar, ya da açıkça yanlış yanıtlar.

Katılımcı 4 maddeden üst üste 0 puan alırsa test sonlandırılır.

### **3.2.3.8. Beck Depresyon Envanteri**

Hastalara duygudurum incelemesi için Beck Depresyon Envanteri uygulanmıştır (77) (Ek-14). Bu envanter, 21 maddeden oluşmaktadır. Her madde, 0, 1, 2, 3 olmak üzere 4 seçeneklidir. Katılımcılardan, her maddenin tüm seçeneklerini okuyarak son bir hafta içinde kendilerini nasıl hissettiklerine en iyi uyan seçeneği işaretlemeleri istenmektedir. Katılımcının işaretlediği seçeneklerin numaralarının toplamı toplam skoru oluşturmaktadır.

Bu envanterden alınan;

- 0 - 9 puan: normale
- 10 - 16 puan: hafif depresyona
- 17 – 29 puan: orta şiddette depresyona
- 30 – 63 puan: şiddetli depresyona işaret etmektedir.

### 3.3. Biyokimyasal İncelemeler

Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin serum GH ve IGF-1 düzeylerinin belirlenmesi için; bu bireylerden sabah saatlerinde aç karna serum örneği toplanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun GH, IGF-1 tetkikleri, MÜTF Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında bulunan Immulite 2500 (Siemens Medical Solution Diagnostics) cihazında immünometrik olarak çalışılmıştır. Bu teknikle GH'nin 0.05 ve 40 ng/ml arasındaki değerleri, IGF-1'in 20 –1600 ng/dl arasındaki değerler ölçülebilmektedir. Testlerin analitik duyarlılıkları GH ve IGF-1 için sırası ile; 0.01 ng/ml ve 20 ng/ml'dir. Her iki test de yüksek özgüllüğe sahiptir. GH testinin çalışma içi hassasiyeti ortalama değer 2.6 için %3.5, 3.7 için %4.6, 5.3 için %3.4, 7.9 için 0.33, 17 için %4.2'dir. IGF-1 testinin çalışma içi hassasiyetini gösteren varyasyon katsayıları ortalama değer 77 için %3.9, 169 için %3.8, 380 için %2.9, 689 için %3, 1053 için %2.3, 1358 için %2.4'tür.

Akromegali hastalarında biyokimyasal hastalık aktivitesi şöyle değerlendirilmiştir:

- Kontrol altında hastalık: Akromegali için tedavi almaya devam eden hastalarda, GH seviyesi < 1µg/L ve IGF-1 seviyesi yaşa göre normal sınırlar içinde ise
- Kontrolsüz hastalık: Akromegali için tedavi almaya devam eden hastalarda rastgele bakılan GH seviyesi > 1 µg/L ve IGF-1 seviyesi yaşa göre normal sınırlardan daha yüksek ise
- GH ve IGF-1 düzeyleri arasında kontrolde olma bakımından uyumsuzluk olduğu durumlarda IGF-1 değerine öncelik verilerek kategorizasyon yapıldı

### 3.4. Araştırmanın bütçesi

Araştırmamızın bütçesi Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Komisyonu SAG-C-TUP-120613-0245 kodlu projesi ve araştırmacıların kendileri tarafından karşılanmıştır.

### 3.5. İstatistiksel analiz

Verilerin kaydı ve istatistiksel analizi için SPSS for Mac (versiyon 20, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Numerik değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin analizlerinde yüzde oranları kullanıldı. Verilerin normal dağılımdan gelip gelmediklerinin incelenmesinde Shapiro-Wilk normalite testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenler için parametrik test olarak Student's t-testi, non-parametrik test olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman's rank korelasyon katsayıları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'ten küçük olması şartı arandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri

Çalışmaya dahil olma kriterleri göz önüne alınarak; belirtilen tarihler arasında başvuru yapan hastalardan, 5 hasta kanser tanısı almış ve kemoterapi görmüş olması, 1 hasta Parkinson tanısı almış olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Epilepsi tanısı bulunan 1, bipolar bozukluk ile takip edilen 1 ve okuma-yazma bilmeyen 2 hastaya kognitif fonksiyon testleri uygulanmayıp, bu hastalar çalışmanın periferik sinir sistemi kısmına dahil edildi. Renk körlüğü bulunan bir hastaya bilişsel fonksiyon testlerinden Stroop testi uygulanamadı. EMG yaptırmayı kabul etmeyen 2 hastaya ise yalnızca bilişsel fonksiyon testleri uygulandı. Böylece toplam 43 hastanın bilişsel fonksiyonları, 48 hastanın periferik sinir sistemi incelendi. Kontrol grubunda ise hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş, 44 sağlıklı gönüllü bulunmaktaydı.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin demografik verileri Tablo-2 ve Tablo-3'te gösterilmiştir. Bu demografik veriler açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo-2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, el tercihi ve eğitim durumunun karşılaştırılması

			Sayı (%)	P değeri
Cinsiyet	HASTA	Kadın Erkek	23 (48.7) 20 (51.3)	0.75
	KONTROL	Kadın Erkek	25 (52.1) 19 (48.7)	
El tercihi	HASTA	Sağ Sol	39 (90.7) 4 (9.3)	0.43
	KONTROL	Sağ Sol	42 (95.5) 2 (4.5)	
Eğitim durumu	HASTA	Okuma yazma biliyor İlkokul Ortaokul Lise Üniversite	3 (7) 19 (44.2) 6 (14.0) 9 (20.9) 6 (14.0)	0.34
	KONTROL	Okuma yazma biliyor İlkokul Ortaokul Lise Üniversite	0 (0) 21 (47.7) 10 (22.7) 9 (20.5) 4 (9.1)	

Tablo-3. Hasta ve kontrol grubunun yaş verilerinin birbirleri ile karşılaştırılması

	Sayı	Ortalama yaş ± SS	Minimum-maksimum	P değeri
<b>HASTA</b>	43	42.93 ± 9.32	(20-61)	0.76
<b>KONTROL</b>	44	39.75 ± 6.97	(25-52)	

#### 4.2. Akromegali Hastalarının Verileri

Çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olan hastalardan; yalnızca 3 tanesi (%6.3) hipofizektomi olmamıştı. Birden fazla kez opere olmuş hastalar ise tüm grubun %12.5'ini oluşturmaktaydı. Cerrahiye ek olarak hastaların %6.3'ü RT, %45.8'i ise GKRS ile tedavi olmuştu.

Hastaların eşlik eden DM, HT ve hiperlipidemi sıklıkları sırası ile; %45.8, %39.6, ve %37.5 idi. Bu hastaların yaşları, Tablo-4'te de görüleceği üzere DM, HT ve hiperlipidemi tanıları olmayanlara göre anlamlı düzeyde ileriydi (sırası ile; p = 0.03, p = 0.03 ve p = 0.04). Bozulmuş açlık glikozu ise 8 hastada (%16) saptanmıştır.

Tablo-4. Akromegali hastalarından HT, DM ve hiperlipidemi komorbiditeleri olan ve olmayanların ortalama yaşlarının karşılaştırılması

		Ortalama yaş ± SS	P değeri
<b>Hipertansiyon</b>	YOK	40.65 ± 8.6	<b>0.03</b>
	VAR	47.13 ± 9.3	
<b>Diyabet</b>	YOK	40.64 ± 8.6	<b>0.03</b>
	VAR	46.76 ± 9.3	
<b>Hiperlipidemi</b>	YOK	40.23 ± 9.5	<b>0.04</b>
	VAR	46.20 ± 7.1	

Hastaların son bir ay içindeki laboratuvar verileri Tablo-5'te verilmiştir. Hastaların 32'si ilaçla kontrol altında, 16'sı ise -ilaç kullanmasına rağmen- kontrolsüz akromegali grubunda yer almaktaydı. Kontrolde olmayan hastalar sıklıkla daha yeni tanı almış hastalardı (p = 0.04). Bir başka deyişle, hastalığın tanı almış olma süresi uzadıkça kontrol altına alınma oranı artmaktaydı. Hastalığı kontrolde olan grup ile olmayanlar arasında; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, cerrahi, GKRS öyküsü, DM, HT, hiperlipidemi sıklıkları ile GH ve IGF-1 dışındaki laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark yoktu (tüm değişkenler için p > 0.05). Tedavi ile hastalığı kontrol altında olan, olmayan ve kontrol grubunun bazı demografik verileri ve laboratuvar değerleri Tablo-6'da yer almaktadır.

Tablo-5. Hastaların son bir ay içindeki laboratuvar verileri

Değişken	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart sapma
<b>GH</b>	5.46	0.05	98.00	17.30
<b>IGF-1</b>	258.62	24.00	825.00	0.43
<b>Açlık kan şekeri</b>	105.68	66.00	337.00	39.50
<b>HbA1c</b>	5.58	4.30	9.60	0.83
<b>TSH</b>	1.18	0.04	3.13	0.81
<b>sT4</b>	0.95	0.45	3.34	0.44

Tablo-6. Tedaviyle kontrolde olan, olmayan ve kontrol grubunun bazı demografik verileri ve laboratuvar değerleri

	Tedaviyle kontrolde (n = 27)	Kontrolsüz (n = 14)	P değeri	Kontrol grubu (n = 44)
<b>Yaş</b>	44.7 ± 8.8	39.36 ± 9.9	0.83	39.75 ± 6.97
<b>Cinsiyet K/E</b>	15/12	7/7	0.66	25/19
<b>Hastalık süreleri (ay)</b>	92.1 ± 75.6	56.29 ± 75.5	0.43	-
<b>GH (ng/mL)</b>	0.96 ± 1.1	16.5 ± 30	0.28	0.42 ± 1.35
<b>IGF-1 (normal/yüksek)</b>	27/0	0/14	-	44/0
<b>Açlık kan şekeri</b>	107.0 ± 49.1	101.7 ± 22.9	0.70	-
<b>Hba1c</b>	5.5 ± 0.9	5.2 ± 1.7	0.59	-
<b>TSH</b>	1.24 ± 0.86	1.16 ± 0.70	0.79	-
<b>ft4</b>	1.01 ± 0.52	0.83 ± 0.22	0.22	-

Hastalardan 15 tanesi (%31.3) herhangi bir nöropati semptomu olduğunu bildirdi. Hastaların %70'inde en az bir nörolojik muayene anormalliği, %38'inde herhangi bir EMG anormalliği (KTS ya da polinöropati) mevcuttu. Anamnez, nörolojik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar kombine edildiğinde hastaların %80'inde periferik sinir sistemine ait bir anormallik saptandı.

Nöropati semptomu olanların en sık yakındığı belirti, paresteziydi (%93). Nörolojik muayenede tüm hastaların; 29'unda ağrı-ısı, 7'sinde dokunma, 20'sinde vibrasyon, 1'inde eklem pozisyonu duyusunda azalma, 1 hastada motor kayıp, 9 hastada ise aşil refleks anormalliği tespit edildi. Sinir iletim çalışmaları ile, 8 (%16.7) hastaya PNP; 6 (%12.5) hastaya unilateral, 12 (%25) hastaya bilateral, toplam hastaya 18 (%37.5) hastaya KTS tanısı kondu. ENMG ile saptanan PNP tüm hastalarda; distal, simetrik aksonal formda olup ön

planda duyu sinirlerini etkilemekteydi. En sık etkilenmiş olan duyu siniri ise medial plantar duyu siniriydi. Bu sinir, ENMG ile PNP tanısı almış hastaların tamamında anormal saptandı. Yalnızca bir hastada motor sinir iletim anormalliği bulundu. KTS'si olan hastaların %44'ünde PNP mevcutken, PNP'si olan hastaların tamamında KTS mevcuttu.

Hastaların öykü ve fizik muayene bulgularının sinir iletim çalışmaları ile karşılaştırılmalı analizleri Tablo-7'de yer almaktadır.

Tablo-7. Akromegali hastalarının öykü ve fizik muayene bulgularının sinir iletim çalışmaları ile karşılaştırılmalı analizleri

		Sinir iletim çalışmaları			
		Polinöropati sayısı (%)	p	KTS sayısı (%)	p
<b>Polinöropati semptomu</b>	VAR (15)	3 (%20)	0.67	9 (%50)	<b>0.03</b>
	YOK (33)	5 (%15)		6 (%20)	
<b>Parestezi</b>	VAR (15)	4 (%27)	0.43	9 (%60)	<b>0.03</b>
	YOK (33)	4 (%12)		9 (%27)	
<b>Dokunma duyu anormalliği</b>	VAR (7)	4 (% 57)	<b>0.002</b>	6 (%86)	<b>0.004</b>
	YOK (41)	4 (%10)		12 (%29)	
<b>Ağrı-ısı duyu anormalliği</b>	VAR (29)	6 (%21)	0.35	13 (%45)	0.19
	YOK (19)	2 (%11)		5 (%26)	
<b>Vibrasyon duyu anormalliği</b>	VAR (20)	6 (%30)	0.04	10 (%50)	0.13
	YOK (28)	2 (%7)		8 (%29)	
<b>Nöropatik ağrı</b>	VAR (7)	2 (%28)	0.36	4 (%57)	<b>0.004</b>
	YOK (41)	6 (%15)		14 (%34)	
<b>Tüm hastalar</b>		8 (%16.7)	-	18 (%37.5)	-

Elektrofizyolojik olarak, DM tanısı olan hastaların %22.7'sinde, olmayanların %11.5'inde PNP tespit edildi. Bu iki grup karşılaştırıldığında PNP veya KTS sıklığı ve DN4 skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile;  $p = 0.3$ ,  $p = 0.9$ ,  $p = 0.74$ ). Bozulmuş açlık glikozu olan hastalar ile olmayanlar arasında da PNP veya KTS sıklığı açısından anlamlı fark yoktur (sırası ile;  $p = 0.89$ ,  $p = 0.41$ ).

Biyokimyasal olarak kontrolde olan akromegali hastaları ile olmayanlar arasında, nöropati semptom sıklığı, nörolojik muayene bulguları, nöropatik ağrı, EMG'de saptanan PNP sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (tüm değişkenler için  $p > 0.05$ ). Öte yandan, kontrolde olmayan hastalarda olanlara göre KTS sıklığı anlamlı olarak daha yüksek, bulundu ( $p = 0.005$ ). Ancak, hastalık aktivitesi KTS şiddeti ile korele değildi ( $p = 0.14$ ). Tüm bu analizler Tablo-8'de özetlenmiştir.

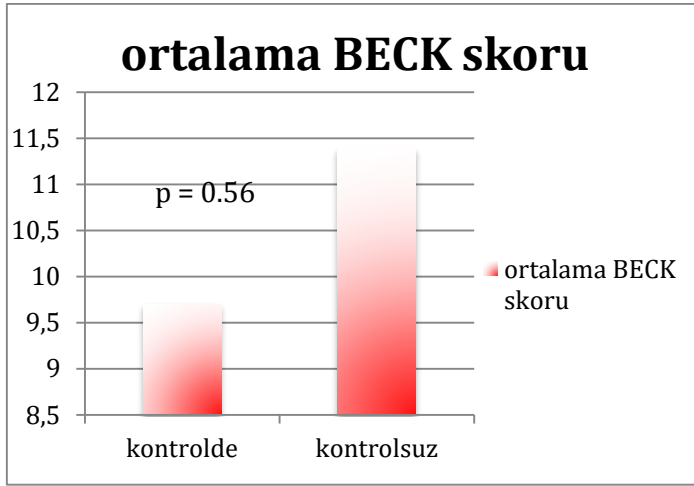
Tablo-8. Hastalığı kontrolde olan ve olmayan bireylerin nörolojik muayene ve elektrofizyolojik çalışmaların karşılaştırılması

		<b>Tedaviyle kontrolde</b>	<b>Kontrolsüz</b>	<b>P değeri</b>
<b>Nöropati semptomu</b>	YOK	18	11	0.42
	VAR	9	3	
<b>Parestezi</b>	YOK	18	10	0.75
	VAR	9	4	
<b>Dokunma duyu anormalliği</b>	YOK	25	12	0.48
	VAR	2	2	
<b>Ağrı-ısı duyu anormalliği</b>	YOK	11	6	0.89
	VAR	16	8	
<b>Nöropatik ağrı</b>	YOK	24	12	0.76
	VAR	3	2	
<b>PNP</b>	YOK	24	11	0.49
	VAR	3	3	
<b>KTS</b>	YOK	23	6	<b>0.005</b>
	UNİLATERAL	1	5	
	BİLATERAL	10	2	

Hastaların bilişsel fonksiyon test performansları ile bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek komorbid hastalıkları karşılaştırıldı. Diyabeti olan hastalar olmayan hastalara göre, SBST anlık bellek, yürütücü işlev testlerinden iz sürme testi B formu ve benzerlikler testlerinde anlamlı olarak daha düşük puanlar aldı (sırası ile;  $p = 0.01$ ,  $p = 0.04$  ve  $p = 0.002$ ). HT'si olan hastaların Stroop testindeki performansları, HT'si olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu (stroop 5 süre  $p = 0.005$ , stroop süre fark1  $p = 0.04$ , stroop süre fark2  $p = 0.03$ , stroop süre fark3  $p = 0.03$ , stroop süre fark4  $p = 0.02$ ).

GH düzeyleri ile stroop 5 testinde yapılan hata ve spontan düzeltme sayıları (sırası ile;  $p = 0.04$ ,  $CC = -0.431$ ,  $p = 0.05$ ,  $CC = -0.30$ ) arasında pozitif; tüm stroop süre farkı puanları (sırası ile; fark1 puanı  $p = 0.03$ ,  $CC = -0.438$ , fark2 puanı  $p = 0.03$ ,  $CC = -0.446$ , fark3 puanı  $p = 0.02$ ,  $CC = -0.363$ , fark4 puanı  $p = 0.04$ ,  $CC = -0.314$ ), ISTBAF puanı ( $p = 0.04$ ,  $CC = -0.327$ ) arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon dikkati çekti. Bir başka deyişle GH düzeyleri daha yüksek olan hastalar, tüm bu testlerde daha düşük performans göstermişlerdi. Diğer testlerin GH düzeyleri ile korelasyon analizleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (tüm değişkenler için  $p > 0.05$ ).

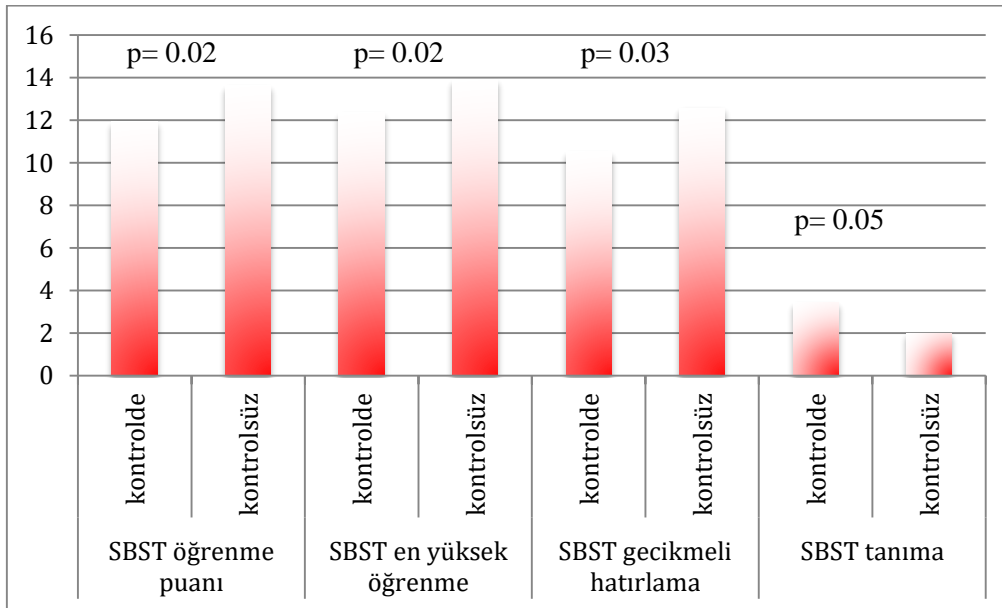
Hastalık süresi ile Beck depresyon ölçeğinden alınan puanlar ise negatif yönde korelasyon göstermiştir ( $p = 0.03$ ,  $CC = -0.334$ ). Altı ay veya 1 yıldan kısa süre önce tanı almış olan hastalar, daha uzun süredir tanılı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek depresyon skorlarına sahipti (sırası ile  $p = 0.02$ ,  $p = 0.03$ ). Bu ölçekten hastalığı kontrolde olan ve olmayan hastaların aldığı puanlar Şekil-1'de sunulmuş olup, iki grup arasında fark saptanmadı ( $p = 0.56$ ).



Şekil- 1. Hastalığı kontrolde olan ve olmayan hastaların Beck depresyon ölçeğinden aldığı ortalama puanlar

Bilişsel fonksiyon testlerinden ise, yalnızca ISBS ve hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $p = 0.04$ ,  $CC = 0.31$ ). Diğer bilişsel fonksiyon testleri ile hastalık süresi arasında korelasyon gözlenmedi.

Hastalığı kontrolde olan hastaların bilişsel fonksiyon ve duygudurum değerlendirme ölçeklerinden aldığı puanlar, kontrolde olmayanlara göre daha iyi değildi. Ters olarak; hastalığı kontrolde olanların, öğrenme ve uzun süreli bellek testlerinde aldığı puanlar anlamlı olarak daha düşük ölçüldü (SBST öğrenme puanı  $p = 0.02$ , SBST en yüksek öğrenme  $p = 0.02$ , SBST gecikmeli kendiliğinden hatırlama  $p = 0.03$ , SBST gecikmeli tanıma  $p = 0.05$ ). Bu veriler Şekil-2'de gösterilmektedir.



Şekil-2. Biyokimyasal olarak kontrolde olan ve olmayan akromegali hastalarının öğrenme ve uzun süreli bellek testlerinden aldığı puanların karşılaştırılması

Hastaların Beck depresyon ölçeğinden aldıkları puan yalnızca, ISTA’da yapılan hata sayısı ile pozitif korelasyon gösterirken ( $p = 0.04$ ,  $CC = 0.314$ ), diğer bilişsel işlev testleri ile ilişkisine rastlanmadı.

Hastaların hemen tümü transsfenoidal hipofiz cerrahisi olduğundan ve yalnızca 3 tanesi RT almış olduğundan bu tedavilerin periferik sinir sistemi, bilişsel fonksiyonlar ve duygudurum üzerine etkilerinin analizi yapılamamıştır. GKRS ile tedavi olmuş hastaların olmayanlara göre, bilişsel fonksiyon testlerinin hiçbirinde anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak, GKRS hastalarının depresyon skorları daha düşüktü ( $p = 0.04$ ).

#### 4.3. Akromegali Hastaları ile Kontrol Grubunun Karşılaştırması

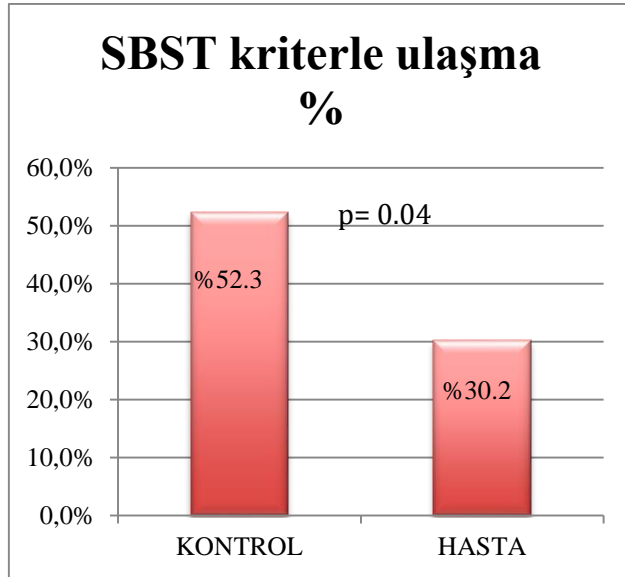
Hasta ve kontrol grubunun SBST testinden aldıkları puanlar ve bunların karşılaştırılması Tablo-9’da yer almaktadır. Hasta grubunun öğrenme ile ilişkili puanları, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (öğrenme puanı  $p = 0.01$ , en yüksek öğrenme  $p = 0.04$ ).

Tablo-9. Hasta ve kontrol grubunun SBST test skorlarının karşılaştırılması

SBST		Ortalama	Standart Sapma	p değeri
Anlık Bellek	Hasta	5.44	1.7	0.13
	Kontrol	6.11	1.9	
Öğrenme puanı	Hasta	12.53	2.3	<b>0.01</b>
	Kontrol	13.59	1.9	
En yüksek öğrenme	Hasta	12.91	2.0	<b>0.04</b>
	Kontrol	14.00	1.4	
Kendiliğinden hatırlama	Hasta	11.26	2.8	0.16
	Kontrol	12.20	2.1	
Tanıma	Hasta	2.93	2.2	0.21
	Kontrol	2.23	1.6	
Toplam hatırlama (USB)	Hasta	14.19	1.5	0.17
	Kontrol	14.43	1.2	
Yanlış hatırlama	Hasta	0.28	0.7	0.16
	Kontrol	0.45	0.8	
Yanlış tanıma	Hasta	0.65	1.2	0.5
	Kontrol	0.41	0.6	

Hasta grubunun %30.2’si SBST birinci bölümdeki kriterlere ulaşabilmişken (Şekil-3); bu oran kontrol grubunda %52.3’tü ( $p = 0.04$ ). Kriterlere ulaşabilen hasta ve gönüllü bireyler

arasında kriterlere ulaşma puanı bakımından anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.22$ ). Anlık bellek ve uzun süreli bellek skorlarında ise iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi.



Şekil-3. Hasta ve kontrol grubunun SBST kriterlerine ulaşma oranlarının karşılaştırılması

Karmaşık dikkat, set değiştirme, görsel-motor kavramsal tarama, planlama, organizasyon, soyut düşünme, tepki bastırılması gibi yürütücü fonksiyonların kontrol edildiği iz sürme testinin A ve B formlarının her ikisinde de, hasta grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük performans gösterdi (sırası ile;  $p= 0.03$ ,  $p= 0.04$ ). İSTBASF puanında ise iki grup arasında fark saptanmadı ( $p= 0.32$ ). Bu test sonuçları Tablo-10’da özetlenmiştir.

Tablo-10. Hasta ve kontrol grubunun İST’den aldıkları puanların karşılaştırılması

İz sürme testi		Ortalama	Standart sapma	p değeri
İSTAS	Hasta	63.50	38.7	0.03
	Kontrol	42.34	13.3	
İSTBS	Hasta	119.84	58.0	0.04
	Kontrol	93.63	34.7	
İSTBASF	Hasta	62.79	28.9	0.32
	Kontrol	51.83	40.7	

Saat çizme testinde, iki grubun puanları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0.32$ ).

Başka bir yürütücü işlev testi olan stroop testinde elde edilen veriler Tablo-11’de sunulmuştur. Bu testte yalnızca 2. kartı tamamlama süresi ve 5. kartta katılımcının kendi düzelttiği yanlışlar, hasta grubunda sağlıklı bireylere göre daha fazla bulundu (her ikisinde de  $p= 0.04$ ).

Tablo-11. Hasta ve kontrol grubunun Stroop test puanlarının karşılaştırılması

Stroop			Ortalama $\pm$ SS	p değeri
Stroop1	Süre	Hasta Kontrol	12.38 $\pm$ 4.74 11.46 $\pm$ 2.58	0.8
	Hata	Hasta Kontrol	0.0 $\pm$ 0.0 0.5 $\pm$ 0.3	0.33
	Düzeltilme	Hasta Kontrol	0.10 $\pm$ 0.4 0.00 $\pm$ 0.0	0.69
Stroop2	Süre	Hasta Kontrol	14.45 $\pm$ 4.9 12.07 $\pm$ 3.0	<b>0.04</b>
	Hata	Hasta Kontrol	0.25 $\pm$ 0.8 0.07 $\pm$ 0.3	0.19
	Düzeltilme	Hasta Kontrol	0.22 $\pm$ 0.5 0.09 $\pm$ 0.4	0.13
Stroop3	Süre	Hasta Kontrol	18.31 $\pm$ 8.7 15.04 $\pm$ 4.2	0.31
	Hata	Hasta Kontrol	0.51 $\pm$ 1.5 0.11 $\pm$ 0.6	0.11
	Düzeltilme	Hasta Kontrol	0.39 $\pm$ 0.5 0.20 $\pm$ 1.0	0.46
Stroop4	Süre	Hasta Kontrol	25.08 $\pm$ 12.9 22.70 $\pm$ 8.1	0.78
	Hata	Hasta Kontrol	0.27 $\pm$ 0.8 0.18 $\pm$ 0.6	0.64
	Düzeltilme	Hasta Kontrol	0.29 $\pm$ 0.6 0.18 $\pm$ 0.6	0.13
Stroop5	Süre	Hasta Kontrol	37.06 $\pm$ 16.9 34.16 $\pm$ 12.6	0.47
	Hata	Hasta Kontrol	1.63 $\pm$ 2.3 1.36 $\pm$ 2.3	0.30
	Düzeltilme	Hasta Kontrol	1.56 $\pm$ 1.6 0.98 $\pm$ 1.3	<b>0.04</b>
Stroop fark 1		Hasta Kontrol	24.68 $\pm$ 15.7 22.69 $\pm$ 12.4	0.86
Stroop fark 2		Hasta Kontrol	22.60 $\pm$ 19.9 22.08 $\pm$ 12.2	0.85
Stroop fark 3		Hasta Kontrol	18.75 $\pm$ 14.4 19.10 $\pm$ 10.3	0.45
Stroop fark 4		Hasta Kontrol	11.97 $\pm$ 16.2 11.45 $\pm$ 9.8	0.55

Sayı menzili testinin ileriye doğru ve geriye doğru aşamalarının tamamında hasta grubu, kontrol grubundan daha az kelime üretebilmiş olsa da, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (sırası ile  $p= 0.92$ ,  $p= 0.14$ ).

Sözel akıcılık testlerinden, kategorik akıcılık ve K-A-S harfleri ile kelime üretmede, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (kategorik akıcılık  $p= 0.13$ , sözel akıcılık-K

p= 0.30, sözel akıcılık-A p= 0.19, sözel akıcılık-S p= 0.71).

Beck depresyon ölçeğinden hastaların aldığı ortalama puan 10.24 olarak hesaplandı. Hastaların %22'si hafif şiddette depresyon, %20'si orta şiddette depresyon, %2'si ağır şiddette depresyon kriterlerini karşılamaktaydı (toplam sıklık %46). Kontrol grubunun aldığı ortalama puan 10.43'tü. Her iki değer de hafif şiddette depresyon kategorisine girmektedir. Bu iki değer arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0.62).

Soyut düşünme becerisini ölçen benzerlikler testinde de, hastaların aldıkları puan kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.41). Hasta ve kontrol grubunun sözel akıcılık, Beck depresyon ve benzerlikler testlerinden aldıkları puanların karşılaştırılması Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12. Hasta ve kontrol grubunun sözel akıcılık, Beck depresyon ve benzerlikler testlerinden aldıkları puanların karşılaştırılması

		<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kategorik akıcılık</b>	Hasta	19.38	5.4	0.13
	Kontrol	20.16	4.5	
<b>Sözel akıcılık – K harfi</b>	Hasta	11.21	4.6	0.30
	Kontrol	12.32	5.2	
<b>Sözel akıcılık – A harfi</b>	Hasta	7.48	5.0	0.19
	Kontrol	8.91	5.0	
<b>Sözel akıcılık – S harfi</b>	Hasta	7.05	4.3	0.71
	Kontrol	8.70	4.0	
<b>Beck depresyon ölçeği</b>	Hasta	10.24	8.5	0.62
	Kontrol	10.43	7.0	
<b>Benzerlikler</b>	Hasta	13.07	6.0	0.41
	Kontrol	14.02	4.5	

## 5. TARTIŞMA

Güncel tedavi metotları ile hastalıkları kontrol altında olan ve olmayan akromegali hastalarının periferik sinir sistemi tutulumunu, bilişsel fonksiyonlarını ve duygudurumlarını inceleme ve elde edilen verileri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma amaçlarıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmada üç önemli sonuç elde edilmiştir. Birincisi, akromegali hastalarında, KTS, distal simetrik duyusal PNP ve ince lif nöropatisine sık rastlanmaktadır ve bu komplikasyonlar eşlik eden diyabetten bağımsız ortaya çıkmaktadır. İkincisi, akromegali hastalarındaki en önemli bilişsel bozukluk; öğrenme, planlama, karmaşık dikkat ve tepki bastırılması işlevlerinde ortaya çıkmıştır. Bu bozulma, hastalardaki depresif duygudurumdan, hastalık süresinden ve aktivitesinden bağımsızdır. Üçüncüsü, hastalığın başlangıcında, depresyon daha şiddetli muhtemelen buna bağlı olarak bilişsel fonksiyonlar daha kötüdür. Hastalık ile geçirilen sürenin ilerlemesi depresyonun şiddetini azaltmaktadır, ancak hastalığın kontrol alınması ile duygudurum arasında anlamlı ilişki yoktur.

Akromegalinin periferik sistemi üzerine etkileri bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %20-40'ında KTS görüldüğü (12), %33'ünde klinik PNP varlığı, elektrofizyolojik incelemelerde ise; %14 hastada da sural sinir anormalliği (22) bildirilmiştir. Çalışmamızda akromegali hastalarındaki elektrofizyolojik olarak saptanan nöropati ve KTS sıklığı sırası ile; %16.7 ve %37.5 idi. KTS sıklığı önceki çalışmalarla benzer olsa da PNP sıklığı yapılan daha önceki çalışmalardan (12, 22) daha yüksek bulundu. Bu farkın; çalışmamızda daha distal sinirler olan ve PNP tespit etmek için daha duyarlı olduğu bilinen medial plantar, süperfisiyel peroneal sinirlerin incelenmesi (78) nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür. Ağrı-ısı duyu muayenesi ile ise, %60 hastada periferik duyusal hipoestezi saptanmış olması, bu hastaların ENMG yöntemi ile tespit edilemeyen ince çaplı liflerinde hasarlanma olabileceğini düşündürmektedir. Bu oran literatürde termal eşik değer yöntemi ile saptanan ince lif nöropatisi oranı ile benzerdir (22).

Sinir iletim çalışmaları ile %38 hastada anormallik saptanırken, nörolojik muayene ile %70 hastada; öykü, nörolojik muayene ve ENMG bir araya geldiğinde %80 hastada %80'inde anormallik saptanmıştır. Bu oran oldukça yüksek olup, akromegali hastalarının ayrıntılı nörolojik incelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu incelemenin en önemli basamağı da nörolojik muayenedir.

Yine önceki çalışmalara benzer olarak, çalışmamızda akromegali hastalarında saptanan PNP ve KTS, bu hastalardaki diyabet varlığından bağımsızdır (24). Sinir iletim çalışmaları ile tespit edilen KTS sıklığının, PNP sıklığından daha fazla olması ve PNP tespit

edilen bireylerin tamamında KTS bulunmuş olması, KTS'nin akromegali hastalarında, PNP'den daha önce ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Aktif hastalık ile KTS sıklığının ve median motor distal latansının ilişkili olması, hastalığın tedavisi ile KTS'nin düzelebileceğine işaret ediyor olabilir. Median sinir iletimi, tedavi ile düzelse de, görüntüleme ile sinir KYA'da değişiklik olmadığı bilinmektedir (28, 31). Bu durum tuzaklanma bölgesindeki değişikliklerin tedavi ile kısmen geri dönüşümlü olabileceğini, akromegali tedavisinin bu komplikasyonu önleme ve tedavideki önemini ortaya koymaktadır.

Periferik nöropati sıklığı ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum, akromegali hastalarındaki tuzak nöropatilerin kısmen geri dönüşümlü olabildiğini ancak PNP'nin oluşumunda bazı geri dönüşümsüz mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir. Akromegali hastalarındaki KTS ve PNP'nin oluşma nedenleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir amacı belli bir zaman dilimi içinde başvurmuş akromegali hastalarındaki periferik tutulumu tespit etmek olduğundan, çalışmaya dahil olan hastaların periferik sinir sistemi tutulumlarının takibi yapılmamıştır.

Akromegali hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda; hastaların dikkat, bilgiyi işleme hızı, görsel ve sözel bellek (çalışma belleği, öğrenme, geri çağırma fonksiyonları), yürütücü işlevler, karar verme testlerinde kontrol grubuna göre daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir (45-49). Çalışmamızda gerçekleştirilmiş olan bilişsel fonksiyon testlerinde; akromegali hastalarındaki en önemli anormallik öğrenme işlevlerinin yanı sıra, planlama, karmaşık dikkat ve tepki bastırılmasını ölçen testlerdedir. Bu durum, artmış IGF-1&GH düzeylerinin hipokampal ve frontal kortikal disfonksiyona neden olduğu görüşünü desteklemektedir (45, 46).

Çalışmamızda hastaların ortalama Beck depresyon skoru (10.24) daha önceki çalışmalarla benzer olsa da depresyon sıklığı (%46) önceki çalışmalardan daha düşük olarak bulunmuştur (45). Bu fark, Beck depresyon envanterinin depresyon tanısını koymaktan çok depresyon şiddetini ölçmek üzere tasarlanmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Şaşırtıcı olarak; depresyon skorları, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemiştir. Bu durum; depresif duygudurumun her iki grubun arasındaki kognitif işlevleri etkilemede karıştırıcı faktör olmasına engel olmuş, bu bakımdan eşleştirilmiş iki grup arasında analiz yapmamıza imkan sağlamıştır. Bu nedenle çalışmamız, hastalardaki öğrenme ve dikkat kusurunun depresif duygudurumundan bağımsız olarak, akromegalinin izole etkisiyle, ortaya çıktığı görüşünü (47) desteklenmektedir.

Çalışmamızda, bellek işlevinde hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı ki, bu durum, akromegali hastalarında bellek bozukluğunu ortaya koyan bazı çalışmalarla (45, 46, 49) uyumsuzdur. Bu çalışmalardaki kontrol grubu ile hasta grubunun duygudurum bakımından farklı olması bizim çalışmamızda ise iki grubun depresyon skorlarının benzer olması bu uyumsuzluğu açıklayabilir. Bu görüşe paralel olarak; depresyon skorları bakımından farklı olmayan akromegali ve FOHM hastaları bellek testlerinde birbirleri ile benzer, ancak sağlıklı kontrollerden düşük performans göstermişlerdir (48).

Diyabeti olan hastalar olmayanlara göre anlık bellek, yürütücü işlev ve soyut düşünme testlerinde, HT'si olan hastalar ise yalnızca yürütücü işlev testlerinde daha düşük performans göstermiştir. Ancak çalışmamızda DM ve/veya HT komorbiditesi olan hastalar olmayanlara göre daha ileri yaşta olduğundan, ileri yaşın bu düşük performansa etkisi olmuş olabilir. Yine de çalışmamızda hiçbir hasta 65 yaş üzeri değildi, dolayısıyla vasküler risk faktörleri olan hastalarda daha yüksek oranda saptanan bilişsel fonksiyon kayıpları yalnızca yaş ile açıklanamayabilir, aynı zamanda vasküler risk faktörlerinin de bu düşük performans üzerine etkisi olmuş olabilir. Çalışmamızda akromegali hastalarının kranial MRG incelemesi yapılmadığından bu hastaların beyaz ve/veya gri cevher lezyonları değerlendirilememiştir. Dolayısıyla olası beyin lezyonları ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki korelasyon hakkında yorum yapılamamıştır. Yapılan çalışmalarda BC lezyonlarının, hastaların kognitif fonksiyonlarına negatif etkisi gösterilememiş, akromegali hastalarında saptanan kognitif disfonksiyonun, vasküler risk faktörleri ve sonucunda oluşan BC lezyonlarından bağımsız bir patogenezi ile ortaya çıktığını öne sürülmüştür (47). Başka bir çalışmada ise, bu komorbiditelerin akromegali hastalarının bilişsel fonksiyonlarına minimum etkisinin olduğu belirtilmiştir (46).

Literatürde, akromegali hastalarında saptanmış olan kognitif disfonksiyonun GH düzeyleri ile korele olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (45, 46, 49); bu disfonksiyon ile hastaların GH düzeyleri arasında ilişki olmadığını ileri süren yayınlar da mevcuttur (47, 50). Bizim çalışmamızda yüksek GH düzeyi yüksek olan bireylerde özellikle enterferansa direnç ve odaklanmış dikkat becerilerini ölçen stroop testinde düşük başarı gözlemlendi. Bu nedenle, akromegali hastalarında tedaviye rağmen yüksek seyreden GH düzeylerinin yürütücü işlevler üzerinde negatif etkisi olduğunu düşündük. Bu testteki performans bakımından, hastalığı kontrol altında olan ve olmayanların farklı olmaması ise aşırı GH maruziyetinin geri-dönüşümsüz etkilere neden olduğunu düşündürmüştür. Yeni tanı almış olan hastalarda hem hastalık daha nadiren kontrol altındadır, hem de bu hastaların depresyon skorları daha yüksektir. GH düzeyi ile yürütücü işlevler arasındaki bu ilişki, hastalığı kontrolsüz olan

(sıklıkla yeni tanı almış olan hastalar) grubun daha fazla depresif duygudurumuna sahip olması nedeni ile olabilir. Keza depresyon skorları bakımından homojen olan gruplar arasında (hasta ve kontrol) bu fark ortaya çıkmamıştır.

Bilişsel işlev testleri ile IGF-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak IGF-1'in normal düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre farklıdır. Diğer bir deyişle; bir yaş grubu için normal olan değer başka bir yaştaki hasta grubu için yüksek olabilir. IGF-1'in sayısal değerinden daha önemli olan yaşa ve cinsiyete göre normal aralıkta olup olmamasıdır. Bu nedenle; IGF-1 düzeyi ile bilişsel fonksiyon testleri arasında korelasyon analizi yerine IGF-1'in normal aralıkta olup olmadığı esas alınarak yapılan kontrol altında hastalık ve kontrol altında olmayan hastalık sınıflaması, hastalık aktivitesinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi hakkında daha sağlıklı bilgi vermektedir.

Yeni tanı almış olan hastalarda hastalık daha az kontrol altındayken, bu hastalarda depresyon skorları daha yüksekti. Hastalığın kontrol altında olup olamaması ile depresyon skorları arasında ilişki saptanmadığından; yeni tanı almış olan hastalardaki depresyonun, hastalığın kontrolüyle ilişkisiz olduğu, hastalığa adaptasyon sürecinden ileri geliyor olabileceği düşünülmüştür.

Hastalığı kontrol altında olanların uzun süreli bellek testlerinde aldığı puanların daha kötü olması ilk bakışta şaşırtıcı görünmektedir. Ancak test anında GH ve IGF-1 düzeyleri normal sınırdan olmakla birlikte; bu grup daha uzun süredir tanı almış olduğundan artmış GH ve IGF-1 etkisine daha uzun süredir maruz kalmış olabilir. Hastalığın kontrol altında olup olmadığı çalışmamızda tek bir değer üzerinden değerlendirilmiştir. Hastalık kontrolünün ne kadar süredir sağlanmış ya da sağlanamamış olduğu ve dolayısıyla hastaların ne süre ile aşırı GH, IGF-1 düzeylerine maruz kaldığı belirlenememiştir. Tedavi olmadan geçen sürenin, fazla salınmış GH ve IGF-1 maruziyeti ile ilişkili olarak, akromegali hastalarında belleği negatif yönde etkilediği, daha uzun süren biyokimyasal remisyonun daha iyi bilişsel fonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (45, 46).

Literatürde radyoterapinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi hakkında tartışmalar mevcuttur (47-49, 60, 61). Hasta grubunda yalnızca 3 hasta RT almış olduğundan bununla ilgili analiz yapılmamıştır. Merkezimizin tecrübesinden dolayı cerrahi ile kür sağlanamamış olgularda, RT yerine GKRS tercih edilmektedir. Az sayıda da olsa, literatürde RT'nin bellek üzerine negatif etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (58, 59). Hastalarımızda; benzer çalışmalarda gösterilmiş olan bellek kusurunun bulunmamasının bir başka nedeni de, bellek üzerine negatif etkisi olduğu düşünülen RT'ye maruz kalma oranının düşük olması da olabilir.

Teorik olarak GKRS ile daha fazla kognitif disfonksiyon ortaya çıkacağı öne sürülse de; GKRS tedavisinin kognitif fonksiyonlara etkisini ölçen bir çalışmada, hipofiz adenomlu hastalarda GKRS ile herhangi bir kognitif kusur gösterilmemiştir (63). Ancak bu çalışma, hasta sayıları oldukça az olduğundan eleştirilmiştir (79). Çalışmamızda da GKRS tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır. RT alan gruptaki hasta sayısının azlığı nedeni ile RT ve GKRS tedavilerinin bilişsel fonksiyonlar açısından karşılaştırılması yapılamamıştır. RT ve GKRS'nin akromegali hastalarının bilişsel fonksiyonları üzerindeki etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlı yanları da bulunmaktadır. En önemli kısıtlılığı, kesitsel yapısı dolayısıyla, neden-sonuç ilişkisine dair bir çıkarım yapmaya olanak sağlamıyor olmasıdır. Hasta sayımız az da olsa, akromegali hastalığının sıklığı göz önüne alındığında bu sayı, çalışmamızın hedefleri hakkında fikir vermek için yeterlidir. Aynı zamanda bu çalışma, literatürde bu alanda yapılmış olan çalışmalar arasında en fazla hasta sayısına sahip çalışmalar arasında yer almaktadır.

Bir diğer kısıtlılık ise, çalışmamızdaki hastaların başka bir kronik hastalık grubu ile karşılaştırılmamış olmasıdır. Kronik hastalıkların bilişsel bozukluğa neden olduğu bilinmektedir (80). Akromegali hastaları ile FOHM hastalarının kognitif skorlarının karşılaştırılmasında, iki grup arasında anlamlı fark saptanamamış, ancak her iki grubun da referans popülasyondan daha düşük skorlar elde ettiği gözlenmiştir (48). Ancak bu çalışmadaki FOHM hastaları, akromegali hastalarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yaşlıdır. Akromegali ile FOHM hastalarını karşılaştıran bir diğer çalışma ise (51), bizim çalışmamıza benzer olarak dikkat işlevlerinde bozulmayı ortaya koymuştur.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun duygudurumu ile ilgili yalnızca Beck depresyon ölçeği kullanılmıştır. Bu ölçek yalnızca depresyon şiddetini ölçmekte yararlı olup, tanı koydurucu değildir. Ayrıca akromegali hastalarında depresyon dışında psikiyatrik patolojileri de olduğu bilinmektedir (51). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu ile yapılan görüşmenin süresini daha fazla uzatmamak ve böylece katılımcıların testlerdeki güvenilirliğini artırmak amacı ile ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların hemen hepsi akromegali tedavisi için geçmişte ilaç kullanmış ya da halen ilaç kullanmaktaydı. Bu ilaçların; bilinen böyle yan etkileri olmasa da, periferik sinir sistemi, bilişsel fonksiyon ve duygudurum değerlendirmeleri üzerine olumsuz etkileri olmuş olabilir.

## 6. SONUÇLAR

- a. Akromegali hastalarında, KTS, distal simetrik duyuşsal polinöropati ve ince lif nöropatisi sık rastlanan komplikasyonlardır ve eşlik eden diyabetten bağımsız ortaya çıkmaktadır.
- b. Periferik sinir sistemi hasarının tespit ve tedavisi için tüm hastalar; nörolojik olarak değerlendirilmeli, muayene edilmeli, sinir iletim çalışmaları ile distal sinirler incelenmelidir. Bu değerlendirmelerin, en önemli basamağı da nörolojik muayenedir.
- c. Hastalarda, KTS polinöropatiden daha sık ve daha erken ortaya çıkan bir bulgudur.
- d. Akromegali hastalarındaki KTS tedavi ile kısmen de olsa geri dönüşümlü olabileceğinden, hastalığın tedavisi bu komplikasyonu önlemede ve tedavi etmede önemlidir.
- e. Hastalık kontrol altında olsa dahi polinöropati engellenememekte ya da tedavi edilememektedir.
- f. Akromegali hastalarındaki en önemli bilişsel bozukluk; öğrenme, planlama, karmaşık dikkat ve tepki bastırılması işlevlerinde ortaya çıkmıştır. Bu bozulma, hastalardaki depresif duygudurumundan bağımsızdır.
- g. Yürütücü işlevlerdeki bu bozukluk, hastalık süresinden bağımsız fakat hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.
- h. Hastalığın başlangıcında, depresyon daha şiddetli muhtemelen buna bağılı olarak bilişsel fonksiyonlar daha kötüdür. Hastalık ile geçirilen sürenin ilerlemesi depresyonun şiddetini azaltmaktadır, ancak hastalığın kontrol alınması ile duygudurum arasında anlamlı fark yoktur.
- ı. GKRS'nin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Almalki MH, Chesover AD, Johnson MD, Wilkins GE, Maguire JA, Ur E. Characterization of management and outcomes of patients with acromegaly in Vancouver over 30 years. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 2012;35(1):E27-33.
2. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta medica Scandinavica*. 1988;223(4):327-35.
3. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29-41.
4. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2004;151(4):439-46.
5. Melmed S. Extrapituitary acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1991;20(3):507-18.
6. Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Annales d'endocrinologie*. 2012;73(6):497-502.
7. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocrine reviews*. 2009;30(2):152-77.
8. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta medica Austriaca*. 2000;27(1):27-31.
9. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocrine connections*. 2014;3(2):93-8.
10. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Hiroshi S, Sumltanl S, Kouhara H, et al. Impaired b-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clinical endocrinology*. 2000;52(5):549-55.
11. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical endocrinology*. 1994;41(1):95-102.
12. Capatina C, Wass JA. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *The Journal of endocrinology*. 2015;226(2):T141-60.

13. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2003;35(11-12):712-25.
14. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(22):3484-9.
15. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handbook of clinical neurology*. 2014;124:197-219.
16. Ribeiro-Oliveira A, Jr., Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(10):605-11.
17. 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):523-7.
18. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1509-17.
19. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2009;10(2):135-44.
20. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3141-8.
21. Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1254-62.
22. Jamal GA, Kerr DJ, McLellan AR, Weir AI, Davies DL. Generalised peripheral nerve dysfunction in acromegaly: a study by conventional and novel neurophysiological techniques. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1987;50(7):886-94.
23. O'Duffy JDR, R.V; MacCarty, C.S. Median Neuropathy (Carpal-Tunnel Syndrome) in Acromegaly- A Sign of Endocrine Overactivity. *Annals of internal medicine*. 1973;78(379):379-83.

24. Kameyama S, Tanaka R, Hasegawa A, Tamura T, Kuroki M. Subclinical carpal tunnel syndrome in acromegaly. *Neurologia medico-chirurgica*. 1993;33(8):547-51.
25. Johnston AW. Acroparaesthesiae and acromegaly. *British medical journal*. 1960;1(5186):1616-8.
26. Schiller F, Kolb FO. Carpal tunnel syndrome in acromegaly. *Neurology*. 1954;4(4):271-82.
27. Gondring WH. The carpal tunnel syndrome and acromegaly. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*. 1966;59(6):274-9.
28. Jenkins AB, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass J, et al. The Pathology of Median Neuropathy in Acromegaly.pdf. *Annals of internal medicine*. 2000;133(3):197-201.
29. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, Bianchi F, Minuto F, Ferone D, et al. Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(3):905-9.
30. Resmini E, Tagliafico A, Nizzo R, Bianchi F, Minuto F, Derchi L, et al. Ultrasound of peripheral nerves in acromegaly: changes at 1-year follow-up. *Clinical endocrinology*. 2009;71(2):220-5.
31. Sasagawa Y, Tachibana O, Doai M, Tonami H, Iizuka H. Median nerve conduction studies and wrist magnetic resonance imaging in acromegalic patients with carpal tunnel syndrome. *Pituitary*. 2015.
32. Lewis PD. Neuromuscular Involvement in Pituitary Gigantism. *British medical journal*. 1972;2:499-500.
33. Oz O, Taslipinar A, Yucel M, Akgun H, Ulas UH, Bolu E, et al. Electrophysiological assessment of the autonomic nervous system in male patients with acromegaly. *European neurology*. 2011;66(1):1-5.
34. Capaldo B, Lembo G, Rendina V, Guida R, Marzullo P, Colao A, et al. Muscle sympathetic nerve activity in patients with acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3203-7.
35. Sneppen SB, Main KM, Juul A, Pedersen L, Kristensen LL, Skakkebaek NE, et al. Sweat secretion rates in growth hormone disorders. *Clinical endocrinology*. 2000;53(5):601-8.
36. van Dam PS, Aleman A, de Vries EG, Deijen JB, van der Veen EA, de Haan EHF, et al. Growth hormone, insulin-like growthfactor I and cognitive function in adults. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2000;10(Suppl B):69-73.

37. van Dam PS, Aleman A. Insulin-like growth factor-I, cognition and brain aging. *European journal of pharmacology*. 2004;490(1-3):87-95.
38. Adem A, Jossan SS, d'Argy R, Gillberg PG, Nordberg A, Winblad B, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptors in the human brain: quantitative autoradiographic localization. *Brain Res*. 1989;503(2):299-303.
39. Lai ZN, Emtner M, Roos P, Nyberg F. Characterization of putative growth hormone receptors in human choroid plexus. *Brain Res*. 1991;546(2):222-6.
40. Nyberg F. Aging effects on growth hormone receptor binding in the brain. *Exp Gerontol*. 1997;32(4-5):521-8.
41. Arwert LI, Veltman DJ, Deijen JB, Lammertsma AA, Jonker C, Drent ML. Memory performance and the growth hormone/insulin-like growth factor axis in elderly: a positron emission tomography study. *Neuroendocrinology*. 2005;81(1):31-40.
42. Deijen JB, de Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology*. 1996;21(3):313-22.
43. Falletti MG, Maruff P, Burman P, Harris A. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(6):681-91.
44. Crespo I, Webb SM. Perception of health and cognitive dysfunction in acromegaly patients. *Endocrine*. 2014;46(3):365-7.
45. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, Torres-Vela E, et al. Evidence of cognitive and neurophysiological impairment in patients with untreated naive acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(9):4367-79.
46. Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, Venegas-Moreno E, Benito-Lopez P, Galvez MA, Cano DA, et al. Neurocognitive function in acromegaly after surgical resection of GH-secreting adenoma versus naive acromegaly. *PloS one*. 2013;8(4):e60041.
47. Sievers C, Samann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, Roemmler J, et al. Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary*. 2012;15(3):350-7.
48. Brummelman P, Koerts J, Dullaart RP, van den Berg G, Tucha O, Wolffenbittel BH, et al. Effects of previous growth hormone excess and current medical treatment for acromegaly on cognition. *European journal of clinical investigation*. 2012;42(12):1317-24.

49. Crespo I, Santos A, Valassi E, Pires P, Webb SM, Resmini E. Impaired decision making and delayed memory are related with anxiety and depressive symptoms in acromegaly. *Endocrine*. 2015.
50. Yedinak CG, Fleseriu M. Self-perception of cognitive function among patients with active acromegaly, controlled acromegaly, and non-functional pituitary adenoma: a pilot study. *Endocrine*. 2014;46(3):585-93.
51. Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, et al. Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):E392-402.
52. Mussig K, Besemer B, Saur R, Klingberg S, Haring HU, Gallwitz B, et al. Deteriorated executive functions in patients with successful surgery for pituitary adenomas compared with other chronically ill patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2011;17(2):369-75.
53. Sievers C, Samann PG, Dose T, Dimopoulou C, Spieler D, Roemmler J, et al. Macroscopic brain architecture changes and white matter pathology in acromegaly: a clinicoradiological study. *Pituitary*. 2009;12(3):177-85.
54. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, Lieb R, Steffin B, Roemmler J, et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clinical endocrinology*. 2009;71(5):691-701.
55. Richert S, Strauss A, Fahlbusch R, Oeckler R, von Werder K. Psychopathologic symptoms and personality traits in patients with florid acromegaly. *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie*. 1987;138(3):61-86.
56. Abed RT, Clark J, Elbadawy MH, Cliffe MJ. Psychiatric morbidity in acromegaly. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1987;75(6):635-9.
57. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JW, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5369-76.
58. Rola R, Raber J, Rizk A, Otsuka S, VandenBerg SR, Morhardt DR, et al. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol*. 2004;188(2):316-30.

59. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB, Jr., Rhoton AL, et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39(2):437-44.
60. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(4):233-7.
61. Guinan EM, Lowy C, Stanhope N, Lewis PD, Kopelman MD. Cognitive effects of pituitary tumours and their treatments: two case studies and an investigation of 90 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998;65(6):870-6.
62. Peace KA, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication. *Clinical endocrinology*. 1998;49(3):391-6.
63. Tooze A, Hiles CL, Sheehan JP. Neurocognitive changes in pituitary adenoma patients after gamma knife radiosurgery: a preliminary study. *World neurosurgery*. 2012;78(1-2):122-8.
64. Deyneli O, Yavuz D, Gozu H, Aydin H, Bicer D, Topcuoglu V, et al., editors. Evaluation of quality of life in turkish patients with acromegaly. 84th Annual Meeting of The Endocrine Society; 2003; Philadelphia.
65. Postma MR, Netea-Maier RT, van den Berg G, Homan J, Sluiter WJ, Wagenmakers MA, et al. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged postoperative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;166(4):585-92.
66. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain*. 2010;11(11):1129-35.
67. Falk B, SE., Bischoff C. *Methods Clinical Neurophysiology*. Sensory nerve conduction studies with surface electrodes. 51994. p. 1-20.
68. Stålberg E FB. Clinical motor nerve conduction studies. *Methods Clin Neurophys*. 1993;4:61-80.
69. SJ. O. *Clinical electromyography: nerve conduction studies*. Baltimore: University Park Press; 1984.
70. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST). Bir önçalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1992;29:196-206.
71. Rey A. *L'Examin Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France

; 1958.

72. Cangoz B KE, Selekler K. Iz surme testinin 50 yas uzeri Turk yetiskin ve yasli orneklemi icin standardizasyon calismasi. Turkish Journal of Geriatrics. 2007;10(2):73-82.
73. Cangoz B KE, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları. Turkish Journal of Geriatrics. 2006;9(3):136-42.
74. Karakas S, Erdogan E, Sak L, Soysal A S, Ulusoy T, Ulusoy I, Y., et al. Stroop testi TBAG formu: Turk Kulturune Standardizasyon Calismalari, Guvenirlik ve Gecerlik. Klinik Psikiyatri. 1999;2:75-88.
75. Sezgin N, Baştuğ G, Karaağaç SY, Yilmaz B. Weschler yetişkinler için zeka ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R) Türkiye standardizasyonu: ön çalışma. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi. 2014;54(1):451-80.
76. Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I. Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15 Ulusal Nöroloji Kongresi; Adana1994.
77. Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliği üzerine bir çalışma. Psikoloji Dergisi. 1988;6(22):118-26.
78. Uluc K, Isak B, Borucu D, Temucin CM, Cetinkaya Y, Koytak PK, et al. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients. Clin Neurophysiol. 2008;119(4):880-5.
79. Murovic J, Chang S. Neurocognitive changes in pituitary adenoma patients after fractionated external beam radiotherapy versus gamma knife radiosurgery. World neurosurgery. 2012;78(1-2):53-7.
80. Etgen T, Bronner M, Sander D, Bickel H, Sander K, Forstl H. [Somatic factors in cognitive impairment]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2009;77(2):72-82.

## 8. EKLER

### Ek-1

#### Hasta Grubu Bilgilendirme Formu

Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi

Akromegali, hastalarında bilişsel işlevlerde (bellek ve yürütücü işlevler gibi) bozulma ve polinöropati (periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması) görülebilmektedir. Bizim yapacağımız çalışmadaki amaç, Akromegali hastalarının bilişsel işlevlerini ve el - ayaklarındaki sinirlerin hasarlanıp hasarlanmadığını, normal bireylerle karşılaştırarak saptamaktır.

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde Dr. Hande Alibaş tarafından klinik bilgileriniz alınacak ve muayene edileceksiniz. Ardından kol ve bacaklarınıza yaklaşık 30 dakika süre ile elektronöromiyografi (ENMG) tetkiki ve yine yaklaşık 45 dakika süren Kognitif Değerlendirme yapılacaktır. ENMG yapılırken sinek ısırması benzeri çok kısa süreli huzursuzluk hissi yaratan bir duygu hissedebilirsiniz. Ancak, bu geçici bir duygu olacaktır. Tetkik sırasında verilecek elektriksel uyarının herhangi bir riski ya da yan etkisi yoktur. Kayıtlar yüzeysel elektrotlarla yapılacaktır. Kognitif değerlendirme, Sözel Bellek Süreçleri Test, İz sürme testi A ve B formlar, Saat çizme testi, Stroop testi TBAG formu, Weschler Zeka Ölçeğinin; sayı dizisi ve benzerlikler alt testleri, Kategori Akıcılık Testi, Beck depresyon ölçeği adlı bilişsel fonksiyon testlerinin soru-cevap şeklinde uygulanması ile gerçekleştirilecektir.

Sizi bu araştırmaya katılmaya davet ediyoruz. Çalışmaya katılmanız tamamen isteğinize bağlıdır. Sizden ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

İstedığınız zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde takip ve tedavinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Bu formu imzalamadan önce araştırma ile ilgili sorularınız varsa lütfen Dr. Hande Alibaş'a sorunuz.

## Ek-2

### Gönüllü Grubu Bilgilendirme Formu

Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi

Akromegali, hipofiz bezinden aşırı büyüme hormonu salgılanması ile oluşan bir hastalıktır. Klinik olarak uzuvlarda büyüme, çenede uzama, kafa çevresinin genişlemesi, sesin kalınlaşması gibi şikayetler meydana getirir. Hastalığın tanısı büyüme hormonu düzeyinin kanda ölçülmesi ile konur. Bu hastalarda bilişsel işlevlerde (bellek ve yürütücü işlevler gibi) bozulma ve polinöropati (periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması) görülebilmektedir. Bizim yapacağımız çalışmadaki amaç, Akromegali hastalarının bilişsel işlevlerini ve el - ayaklarındaki sinirlerin hasarlanıp hasarlanmadığını, sizin gönüllü desteğiniz ile normal bireylerle karşılaştırarak saptamaktır.

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde Dr. Hande Alibaş tarafından klinik bilgileriniz alınacak ve muayene edileceksiniz. Akromegali hastalığına sahip olup olmadığınızı anlamak için kanınız alınarak, büyüme hormonu düzeyine bakılacaktır. Ardından yaklaşık 45 dakika süren Kognitif değerlendirmeniz yapılacaktır. Kognitif değerlendirme, Sözel Bellek Süreçleri Test, İz sürme testi A ve B formlar, Saat çizme testi, Stroop testi TBAG formu, Weschler Zeka Ölçeğinin; sayı dizisi ve benzerlikler alt testleri, Kategori Akıcılık Testi, Beck depresyon ölçeği adlı bilişsel fonksiyon testlerinin soru-cevap şeklinde uygulanması ile gerçekleştirilecektir.

İstedığınız zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına bağlıdır. Bu formu imzalamadan önce araştırma ile ilgili sorularınız varsa lütfen Dr. Hande Alibaş'a sorunuz.

### Ek-3

#### Hasta Onay Formu

Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi

Dilediğiniz zaman tedavinizi sonlandırma ve araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz.

#### ONAY

“Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi” başlıklı projenin bilgilendirme yazısını okudum. Sorularıma Dr. Hande Alibaş tarafından beni tatmin eden cevaplar verildi. Bu çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum. İstedğim anda çalışmadan çıkabileceğim ve çalışmadan kendi isteğimle çıkmam tıbbi ve hukuki haklarımın korunmasını değiştirmeyecektir.

Hasta adı:

Tarih:

İmza:

Açıklamayı yapan Dr.:

Tarih:

İmza:

Tanık:

Tarih:

İmza:

## Ek-4

### Gönüllü Onay Formu

Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi

Dilediğiniz zaman araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz.

### ONAY

“Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi” başlıklı projenin bilgilendirme yazısını okudum. Sorularıma Dr. Hande Alibaş tarafından beni tatmin eden cevaplar verildi. Bu çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı altında kalmadan gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İstedğim anda çalışmadan çıkabileceğim ve çalışmadan kendi isteğimle çıkacağımı biliyorum.

Gönüllü adı:

Tarih:

İmza:

Açıklamayı yapan Dr.:

Tarih:

İmza:

Tanık:

Tarih:

İmza:

## Ek-5

### Hasta Takip Formu

Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi

1. Ad-Soyadı:
2. Yaş:
3. Cinsiyet:
4. Eğitim düzeyi
5. El tercihi
6. Boy:
7. Kilo:
8. Diyabet Süresi: (Ay)
9. İnsülin Kullanımı: Varsa 1, Yoksa 0
10. İnsülin Süresi: (Ay)
11. Oral antidiyabetik: Varsa 1, Yoksa 0
12. Nöropati semptom süresi: (Ay)
13. Parestezi: Varsa 1, Yoksa 0
14. Hiperaleji: Varsa 1, Yoksa 0
15. Allodini: Varsa 1, Yoksa 0
16. Dokunma duyusu anormalliği: Varsa 1, Yoksa 0
17. Ağrı-ısı duyusu anormalliği: Varsa 1, Yoksa 0
18. Motor kayıp: Varsa 1, Yoksa 0
19. Pozisyon duyusu anormalliği: Varsa 1, Yoksa 0
20. Vibrasyon duyusu anormalliği: Varsa 1, Yoksa 0
21. Azalmış aşıllık: Varsa 1, Yoksa 0
22. Alınamayan aşıllık: Varsa 1, Yoksa 0

## Ek-6

### DN4 Anket formu

HASTA İLE GÖRÜŞME		
<b>Soru 1. Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?</b>		
1. Yanma	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
2. Ağrılı soğuk hissi	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
3. Elektrik çarpması	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
<b>Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?</b>		
4. Karıncalanma	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
5. İğnelenme	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
6. Hissizlik	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
7. Kaşınma	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
<b>HASTANIN MUAYENESİ</b>		
<b>Soru 3. Ağrı, fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?</b>		
8. Dokunma hipoestezisi	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
9. İğne hipoestezisi	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
<b>Soru 4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?</b>		
10. Fırçalama	<input type="checkbox"/> EVET	<input type="checkbox"/> HAYIR
Hastanın puanı: ...../10		

## Ek-7

### Gönüllü Grubu Takip Formu

Akromegali hastalarında bilişsel fonksiyonların, duygudurumun ve periferik sinir sisteminin değerlendirilmesi

- 1- Adı-Soyadı:
- 2- Yaş:
- 3- Cinsiyet:
- 4- Eğitim düzeyi:
- 5- El tercihi:
- 6- GH:
- 7- IGF-1:

**Ek-8**

**Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi**

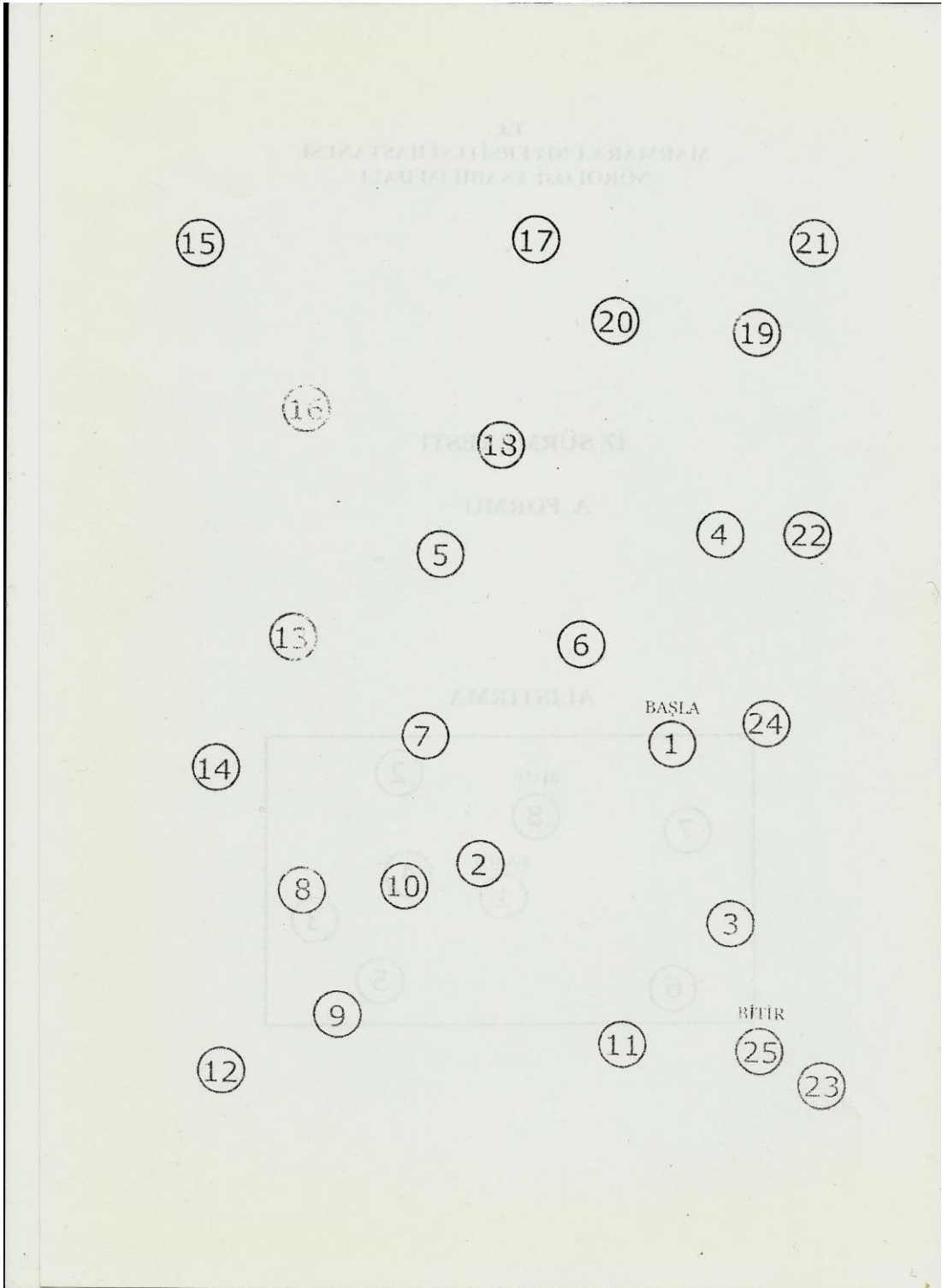
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
<b>USB</b>																
<b>T</b>																

## Ek-8 Devamı

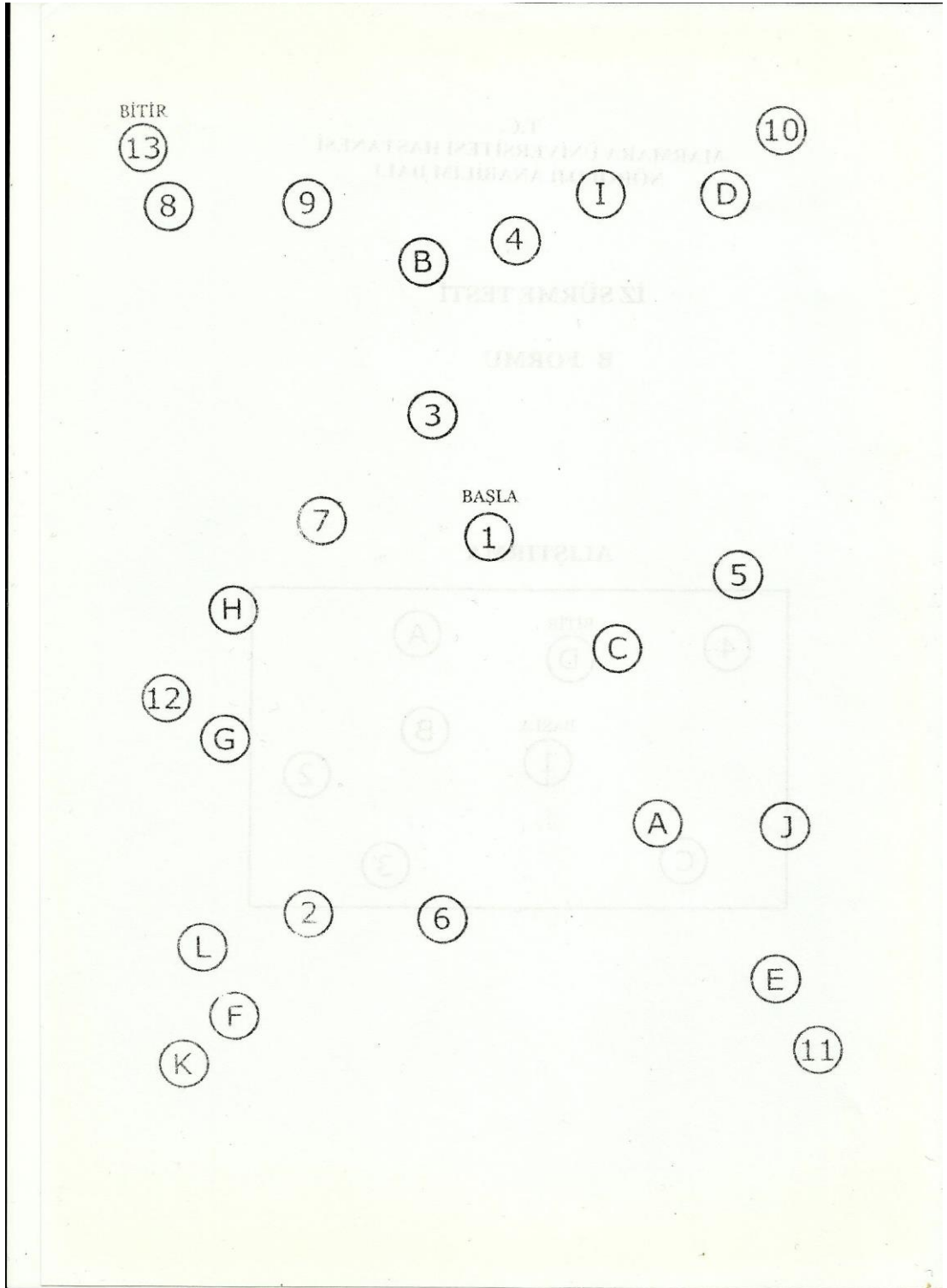
DUVAR	GÜNEŞ
DAVUL	TARLA
ZURNA	ÇİFTÇİ
ZİL	ÇİFTLİK
KAPI	BOĞAZ
PENCERE	BURUN
PERDE	KULAK
ÇAY	HİNDİ
KAHVE	TAVUK
KAHVARTI	HENDEK
ODUN	RESİM
OKUL	RENK
ÖĞRETMEN	REKLAM
ABLA	ODA
ANNE	EL
BABA	EV
AĞAÇ	DENİZ
ÇİÇEK	NEHİR
BAHÇE	DERE
ŞARAP	
ŞAPKA	
KASKET	
AY	
AYVA	

SBST Puanları	
Anlık bellek	
Öğrenme Puanı	
Kriterlere uyma	
En yüksek öğrenme	
Gecikmeli kendiliğinden hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
Yanlış Hatırlama Puanı	
Yanlış Tanıma	

Ek- 9 İz Sürme Testi A formu



Ek- 9 İz Sürme Testi B formu



**Ek-10 Stroop Testi TBAG Formu**

**Kart 1**

**mavi sarı kırmızı yeşil**  
**yeşil mavi sarı kırmızı**  
**yeşil kırmızı mavi sarı**  
**kırmızı yeşil sarı mavi**  
**sarı kırmızı yeşil mavi**  
**kırmızı mavi sarı yeşil**

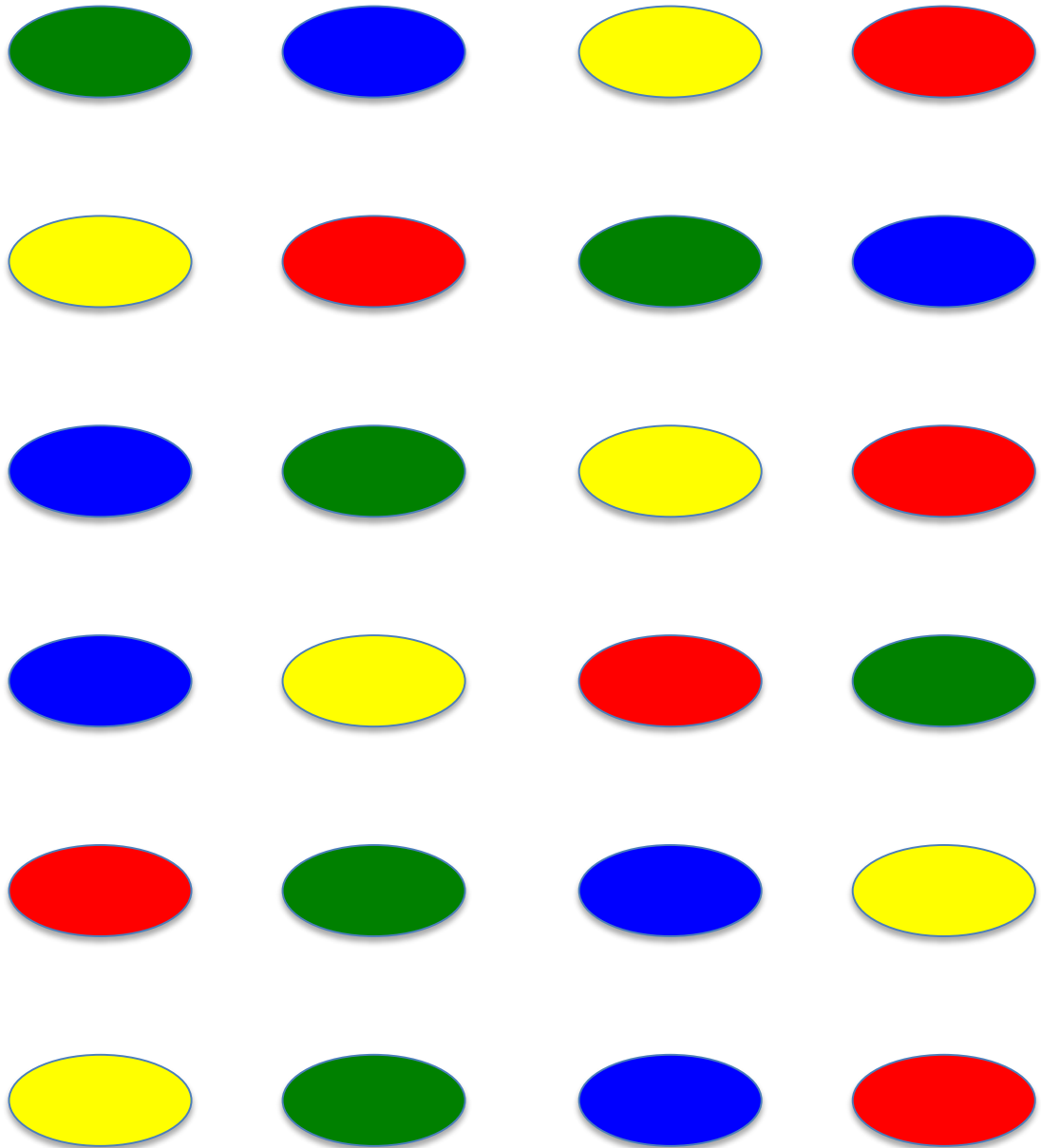
Ek-10 Stroop Testi TBAG Formu

Kart 2

mavi sarı kırmızı yeşil  
yeşil mavi sarı kırmızı  
yeşil kırmızı mavi sarı  
kırmızı yeşil sarı mavi  
sarı kırmızı yeşil mavi  
kırmızı mavi sarı yeşil

**Ek-10 Stroop Testi TBAG Formu**

**Kart 3**



**Ek-10 Stroop Testi TBAG Formu**

**Kart 4**

kadar	zayıf	ise	orta
orta	kadar	zayıf	ise
orta	ise	kadar	zayıf
ise	orta	zayıf	kadar
zayıf	ise	orta	kadar
ise	kadar	zayıf	orta

## Stroop puanlama kartı

253

### STROOP TESTİ TBAG FORMU\*

#### KAYIT FORMU

Adı Soyadı : ..... Uygulayıcının  
Doğum Tarihi : ...../...../..... Adı Soyadı : .....  
Yaşı : ..... Uygulama Tarihi : ...../...../.....  
Cinsiyeti : ..... Uygulama Yeri : .....  
Eğitim Düzeyi : .....

#### Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma

M S K Y  
Y M S K  
Y K M S  
K Y S M  
S K Y M  
K M S Y

#### Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma

M S K Y  
Y M S K  
Y K M S  
K Y S M  
S K Y M  
K M S Y

#### Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

Y M S K  
S K Y M  
M Y S K  
M S K Y  
K Y M S  
S Y M K

#### Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme

Y M S K  
S K Y M  
M Y S K  
M S K Y  
K Y M S  
S Y M K

#### Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme

Y M S K  
S K Y M  
M Y S K  
M S K Y  
K Y M S  
S Y M K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

\*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

**Ek-11**

İleri doğru sayı menzili

<b>Madde</b>	<b>Deneme I</b>	<b>Deneme II</b>
1.	6-2-9	3-7-5
2.	5-4-1-7	8-3-9-6
3.	3-6-9-2-5	6-9-4-7-1
4.	9-1-8-4-2-7	6-3-5-4-8-2
5.	1-2-8-5-3-4-6	2-8-1-4-9-7-5
6.	3-8-2-9-5-1-7-4	5-9-1-8-2-6-4-7
7.	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8

Geriye doğru sayı menzili

<b>Madde</b>	<b>Deneme I</b>	<b>Deneme II</b>
1.	3-6	7-4
2.	6-8-5	3-1-8
3.	8-4-1-6	5-2-4-1
4.	4-6-8-5-2	8-1-6-3-7
5.	7-1-8-3-6-2	3-8-1-7-5-4
6.	1-5-2-7-4-3-8	6-7-4-3-1-5-2
7.	9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3

## Ek-12 Sözel Akıcılık Testi

### SÖZEL AKICILIK TESTİ

	HAYVAN	K HARFİ	A HARFİ	S HARFİ
0-15 sn				
0-15 sn				
0-15 sn				
0-15 sn				
	Puan:	Puan:	Puan:	Puan:
	Perseverasyon:	Perseverasyon:	Perseverasyon:	Perseverasyon:
	Kategori Dışı:	Kategori Dışı:	Kategori Dışı:	Kategori Dışı:
		Özel isim:	Özel isim:	Özel isim:
KAS TOPLAM PUAN:		Persv:	Kategori Dışı:	Özel isim:

### **Ek-13 Benzerlikler Testi**

1. PORTAKAL – MUZ
2. KÖPEK – ARSLAN
3. PALTO – ELBİSE
4. GEMİ – OTOMOBİL
5. GÖZ – KULAK
6. DÜĞME – FERMUAR
7. KUZEY – BATI
8. YUMURTA – TOHUM
9. MASA – İSKEMLE
10. HAVA – SU
11. SİR – HEYKEL
12. İŞ – OYUN
13. SİNEK – AĞAÇ
14. ÖVGÜ -CEZA

## Ek-14 Beck Depresyon Envanteri

### BECK DEPRESYON ENVANTERİ

1. (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.  
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.  
(1) Gelecek için karamsarım.  
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
3. (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.  
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.  
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.  
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
(3) Her şeyden sıkılıyorum.
5. (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.  
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6. (0) Kendimden memnunum.  
(1) Kendimden pek memnun değilim.  
(2) Kendime kızgınım.  
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
7. (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.  
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.  
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.
8. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.  
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.  
(2) Kendimi öldürmek isterdim.  
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9. (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.  
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
(2) oğu zaman ağlıyorum.  
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama Őimdi istesem de ağlayamıyorum.
10. (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.  
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.  
(2) Her Şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
(3) Canımı sıkkan Şeylere bile artık kızamıyorum.
11. (0) BaŐkalarıyla görüşme, konuŐma isteğimi kaybetmedim.  
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
(2) Birileriyle görüşüp konuŐmak hiç içimden gelmiyor.  
(3) Artık evremde hiç kimseyi istemiyorum.
12. (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
13. (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.  
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaŐlanmıŐ ve çirkinleŐmiŐ buluyorum.  
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
14. (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.  
(1) Her zaman yaptığım iŐler Őimdi gözümde büyüyor.  
(2) Ufacık bir iÇi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
15. (0) Uykum her zamanki gibi.  
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
16. (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Her Şey beni yoruyor.  
(3) Kendimi hiçbir Şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
17. (0) İŐtahım her zamanki gibi.  
(1) Eskisinden daha iŐtahsızım.  
(2) İŐtahım çok azaldı.  
(3) Hiçbir Şey yiyemiyorum.

18. (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.  
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
19. (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.  
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.
20. (0) Sekse karşı ilginde herhangi bir değişiklik yok.  
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.  
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
21. (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.  
(1) Yaptıklarımın dolayısıyla cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.  
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....2