



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**AKROMEGALİ HASTALARINDA ORAL MUKOZA
HASTALIKLARI, DENTAL HİJYEN DURUMUNUN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burak Can CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**AKROMEGALİ HASTALARINDA ORAL MUKOZA
HASTALIKLARI, DENTAL HİJYEN DURUMUNUN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burak Can CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIşMANI
Doç. Dr. şefika Burçak POLAT**

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca her zaman desteğini hissettiğim, bilgi ve birikimleriyle yolumuzu aydınlatan değerli hocam Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e,

Uzmanlık eğitimime çok büyük katkısı olan, bana her zaman ilham veren, bilgiye ulaşmayı öğreten, hekimliğine büyük saygı duyduğum Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT'a

Tez sürecimde her zaman bilgisi ve tecrübesi ile yanımda olan, desteğini her zaman hissettiren değerli hocam Doç Dr. Elif YILDIZER'e,

Asistanlık sürecinde, yoğun çalışma temposunu birlikte göğüslediğimiz, çalışmaktan büyük keyif duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Her anımda yanımda olan, her zaman beni destekleyen en zor anları en kolay hale getiren, neşe kaynağım ve varlığı ile hayatıma anlam katan eşim, yoldaşım Ayşe Berna CENGİZ'e,

Hayatım boyunca yanımda olan, her daim arkamda olduklarını hissettiren, aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Burak Can CENGİZ

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AKROMEGALİ	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Büyüme Hormonu (GH)	6
2.1.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)	8
2.1.5. Patofizyoloji.....	9
2.1.6. Klinik Özellikler	13
2.1.6.1. Adenomun lokal etkisi	13
2.1.6.2. Sistemik klinik bulgular ve semptomlar	15
2.1.7. Akromegalide Mortalite ve Morbidite	25
2.1.8. Tanı	27
2.1.9. Tedavi	31
2.1.9.1. Cerrahi.....	32
2.1.9.2. Medikal tedavi	34
2.1.9.3. Radyoterapi	38
2.1.10. Akromegali Hastalarında Tedavi Yanıtları	39
2.2. AKROMEGALİ VE ÇENE YÜZ SEMPTOMLARI.....	40
2.3. AKROMEGALİ VE KSEROSTOMİ	42
2.4. KSEROSTOMİ VE ORAL SAĞLIK.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. PARAMETRELER VE TANI TESTLERİ	44

3.2. HASTALARIN ORAL SAĞLIK DURUMU	45
3.2.1. Oral Hijyen Anketi.....	45
3.2.2. Klinik İntraoral Muayene.....	45
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	46
4. BULGULAR.....	48
4.1. HASTALARIN KLİNİK PARAMETRELERİ.....	49
4.2. HASTA- KONTROL KARŞILAŞTIRMALARI.....	51
4.3. KLİNİK İNTRAORAL PARAMETRELER.....	56
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	71
7. KAYNAKÇA	73
8. ÖZGEÇMİŞ.....	99
9. EKLER	100
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	100
EK-2: TÜEK ONAYI	104
EK-3: ANKET FORMU	106
EK-4: MUAYENE FORMU.....	107

KISALTMALAR

ACTH	: adrenokortikotropik hormon
AIP	: Aryl hidrokarbon reseptör protein
AVP-D	: Arginin vazopressin eksikliği
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
DEXA	: Düşük yoğunluklu x ışını
Dİ	: Diyabetes insibidus
DM	: Diyabetes mellitus
DMFS	: Çürük, eksik, restorasyon, yüzey indeksi
DMFT	: Çürük, eksik, restorasyon, diş indeksi
ETS	: Eksternal transsfenoidal cerrahi
FIPA	: Ailesel İzole hipofiz adenomu
FSH	: Folükül uyarıcı hormon
GH	: Büyüme hormonu
GHBP	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
Gsa	: G proteininin stimulatör alt ünitesini
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1
IGFP	: İnsülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein
IGFP-3	: IGF bağlayıcı protein-3
JAK/STAT	: Transkripsiyon sinyal transdüktör aktivatörleri
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
KMD	: Kemik mineral dansitometri
LAR	: Uzun etkili salınım
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
MCS	: McCune Albright Sendromu
MEN-1	: Multiple endokrin neoplazi – 1

MR	: Manyetik rezonans
MTS	: Mikroskopik transsfenoidal cerrahi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PI	: Plak indeksi
PKA	: Protein kinaz A
PPAR	: Peroksizom proliferatör-aktif reseptörler
PRKAR1A	: Protein kinaz A düzenleyici alttip 1 A
PRL	: Prolaktin
PSI	: Periodondal screening indeksi
RB	: Retinoblastom geni
RIA	: Radioimmunoassay
RT	: Radyoterapi
SRL	: Somatostatin reseptör ligandı
SSS	: Santral sinir sistemi
SST-2	: Somatostatin reseptör salgılatıcı hormon -2
SST-5	: Somatostatin reseptör salgılatıcı hormon -5
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Hastaların Remisyon durumları.....	50
Şekil 2:	Hastaların ek hastalık dağılımları.....	50



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Akromegali Nedenleri	12
Tablo 2.	Akromegali Klinik Bulguları	24
Tablo 3.	Akromegali Tanı Algoritması	31
Tablo 4.	Akromegali Tedavi.....	39
Tablo 5:	Hastaların demografik özellikleri.....	48
Tablo 6:	Hastaların Klinik özellikleri	49
Tablo 7:	Hastaların Laboratuvar bulguları	51
Tablo 8:	Hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet, TSH, T4, HbA1c, Açlık-Glukoz, Kreatinin değerlerinin karşılaştırmaları	51
Tablo 9:	Hasta ve kontrol gruplarında Oral-Hijyen, Dental-Sağlık skorları, DMFT puanlarının karşılaştırılması	52
Tablo 10:	Hasta ve kontrol gruplarında Lezyon bulgularının karşılaştırılması	53
Tablo 11:	Hasta ve kontrol gruplarında periodontal screening indeks, plak indeksi, ağız kuruluğu sigara, alkol bulgularının karşılaştırılması	54
Tablo 12:	Hastalarda bağımsız değişkenlere göre DMFT skorlarının karşılaştırılması	56
Tablo 13:	Hastalarda hastalık süresi, IGF-1, GH, kortizol, ACTH değerleri, oral hijyen, plak indeksi PSI skorları ile DMFT arasındaki korelasyonlar	57
Tablo 14:	Makroglossi varlığına etkili risk faktörleri için Univariate Logistik Regresyon Analizi.....	58
Tablo 15:	Kontrol grubundaki bireylerde Oral Hijyen skoru, Plak indeksi, PSI skorları ile DMFT arasındaki Korelasyonlar.....	59
Tablo 16:	Kontrol grubundaki bireylerde ağız kuruluğu olmayanlarla olanların DMFT skorlarının karşılaştırılması.....	59

ÖZET

CENGİZ B.C. Akromegali Hastalarında Oral Mukoza Hastalıkları, Dental Hijyen Durumunun Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Amaç: Akromegali hastalarında oral sağlık, oral mukozal lezyonlar, dental hijyen durumu ve hastalık hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini literatürde değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda akromegali hastalarında oral mukoza değerlendirilmesi ile hastaların hastalık aktivitesi, gelişebilecek dental sorunların önceden belirlenmesi, hastaların IGF-1 düzeyi ile oral lezyon ve mukozal durumun korelasyonunu, hastaların kullandıkları tedavi yöntemi ile ilişkisi, akromegali hastalığına eşlik eden ve hastalığa sekonder gelişen kronik hastalıkların sebep olduğu oral mukozal hasarın değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma ve İç Hastalıkları kliniklerinde ayaktan ve yatarak takip edilen 18 ve yaş üzeri akromegali hastaları ve 18 yaş ve üzeri akromegali tanısı olmayan, bilinen kronik hastalığı olmayan, kronik ilaç kullanımı olmayan ve çalışmamızdaki akromegali hastalarına benzer yaş ve cinsiyet oranında sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri: yaş, cinsiyet, eğitim durumları kaydedilmiştir. Klinik verileri: remisyon /persistan ya da rekürren hastalık, tedavi modaliteleri, cerrahi öyküleri, radyoterapi öyküsü, panhipopituitarizm varlığı aldıkları ilaçlar, komorbid hastalıkları kaydedilmiştir. Laboratuvar bulguları: GH düzeyi, IGF-1 düzeyi, ACTH, kortizol, TSH, T3, T4, açlık kan glukoz düzeyi, HbA1C düzeyi ve KMD'si kaydedildi. Katılımcıların 6 maddelik anket doldurmaları istendi. Hastaların intraoral muayenesi ve oral sağlık durumunun tespiti deneyimli bir oral diagnoz ve radyoloji uzmanı tarafından ışık kaynağı altında dental ayna, dental sond ve periodontal sond (North Carolina 15 periodontal probe) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastalar ve kontrol grubundaki bireyler arasındaki yaş farkı anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastaların TSH değerleri kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05$). T4 değerleri hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). HbA1C değerleri hastaların kontrol grubundaki bireylerden

daha yüksek bulundu ($p<0,01$). Açlık-Glukoz değerleri hastaların kontrol grubundaki bireylerden daha yüksekti ($p<0,05$). Hastaların dil lezyonu oranı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Hastaların Periodontal Screening indeks, Plak indeksi ve ağız kuruluğu skorları kontrol grubuyla benzerdi ($p>0,05$). Remisyonda olan hastalarla Persistan/Rekürren olan hastaların DMFT skorları arasında fark yoktu ($p>0,05$). Hastalık süresi, IGF-1, GH, Kortizol, ACTH değerleri, oral hijyen, plak indeksi ve PSİ skorları ile DMFT skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Univariate Lojistik Regresyon analizi sonucunda, hastalık süresi, IGF-1, GH, ACTH, Kortizol, Remisyon, 1 kez cerrahi, Somatostatin kullanımı, DM, Hipotroidi, Adrenal yetmezlik ve Makroglossi için etkili risk faktörleri bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, akromegali hastalarında oral mukozal lezyonların kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığını tespit ettik. Özellikle dil lezyonları ve dil lezyonu olma oranlarının arttığı görüldü. Bu sonuçlar, akromegali hastalarının oral sağlık durumlarının hastalığa özgü bir yansıması olabileceğini düşündürüyor. Ayrıca, akromegali hastalarında glukoz metabolizmasının etkilendiği ve diyabet riskinin artabileceği gözlemlendi. Ancak, bu etkilerin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü. Sonuçlar, akromegali hastalarının oral sağlık durumlarının düzenli olarak takip edilmesinin önemini ortaya koyuyor.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Oral Mukozal Lezyonlar, Dental Hijyen

ABSTRACT

CENGİZ B.C. Oral Mucosal Lesions and Dental Hygiene Assessment in Acromegaly Patients. T.C. University of Health Sciences Ankara Bilkent City Hospital, Internal Medicine Clinic, Dissertation, Ankara, 2023.

Aim: There is a lack of studies in the literature evaluating the relationship between oral health, oral mucosal lesions, dental hygiene status, and disease prognosis in acromegaly patients. Our study aimed to assess oral mucosa in acromegaly patients, predict dental problems that may develop, correlate oral lesions and mucosal status with patients' IGF-1 levels, investigate the relationship with the treatment method used, and evaluate the oral mucosal damage caused by concomitant and secondary chronic diseases accompanying acromegaly.

Methods: Acromegaly patients aged 18-65 years followed up as outpatients and inpatients in the Endocrinology and Metabolism and Internal Medicine clinics of Ankara City Hospital and a control group consisting of healthy volunteers aged 18-65 years without acromegaly diagnosis, known chronic diseases, chronic medication use, and with similar age and gender ratios to the acromegaly patients in our study were included. Demographic information of patients: age, gender, and educational status were recorded. Clinical data: remission/persistent or recurrent disease, treatment modalities, surgical history, history of radiotherapy, presence of panhypopituitarism, medications taken, and comorbid diseases were recorded. Laboratory findings: GH level, IGF-1 level, ACTH, cortisol, TSH, T3, T4, fasting blood glucose level, HbA1C level, and KMD score were recorded. Participants were asked to complete a 6-item questionnaire. The intraoral examination of patients and determination of oral health status were performed by an experienced oral diagnosis and radiology specialist using dental mirror, dental probe, and periodontal probe (North Carolina 15 periodontal probe) under a light source.

Results: There was no significant age difference between patients and individuals in the control group ($p>0,05$). TSH values of patients were significantly lower than those of individuals in the control group ($p<0,05$). T4 values did not show a significant difference between patients and the control group ($p>0,05$). HbA1C

values were higher in patients than in individuals in the control group ($p<0,01$). Fasting glucose values were higher in patients than in individuals in the control group ($p<0,05$). The rate of tongue lesions in patients was significantly higher than in the control group ($p<0,001$). The Periodontal Screening Index, Plaque Index, and oral dryness scores of patients were similar to the control group ($p>0,05$). There was no difference in DMFT scores between patients in remission and those in persistent/recurrent stage ($p>0,05$). There was no significant correlation between disease duration, IGF-1, GH, Cortisol, ACTH values, oral hygiene, plaque index, PSI scores, and DMFT scores ($p>0,05$). Univariate Logistic Regression analysis revealed no effective risk factors for disease duration, IGF-1, GH, ACTH, Cortisol, Remission, 1-time surgery, Somatostatin use, DM, Hypothyroidism, Adrenal insufficiency, and Macroglossia ($p>0,05$).

Discussion: In our study, we found that oral mucosal lesions in acromegaly patients increased significantly compared to the control group. Especially, tongue lesions and the rate of having tongue lesions were observed to be higher. These results suggest that oral health status in acromegaly patients might reflect the disease's specific nature. Additionally, an impact on glucose metabolism and potential increased diabetes risk in acromegaly patients was observed. However, these effects were not considered clinically significant. The findings highlight the importance of regularly monitoring oral health status in acromegaly patients.

Keywords: Acromegaly, Oral Mucosal Lesions, Dental Hygiene

1. GİRİŞ

Akromegali, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinin yüksekliği ile karakterize edilen, genellikle hipofizer GH salgılayan adenomun neden olduğu kronik hastalıktır. Genellikle ön hipofiz bezinin adenom kaynaklı olduğu, büyüme hormonu (GH) aktivitesinin ana efektörü olan insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) dolaşımdaki konsantrasyonunu artıran durumdur. Belirti, semptomlar yavaş ilerler ve multisistemik tutulumla karakterizedir, fiziksel değişikliklere, ilerleyici somatik değişikliklere ve karmaşık bir dizi sistemik komorbiditeye yol açar (1,2).

Somatik özellik değişiklikleri yavaş ilerler ve sıklıkla tanıda gecikmelere yol açar. Fasiyal dismorfizm, oro-dental belirtiler, ekstremitelerin büyümesi ve yumuşak doku kalınlaşması, akromegali hastalığının en yaygın ve erken belirtileridir (3). Literatürde özellikle baş boyun bölgesinde yumuşak doku kalınlaşması ve iskelet sisteminde büyüme, hastalığın en belirgin belirti ve bulguları olarak bildirilmektedir (4). Bu belirtiler ve semptomların, farklı hastalık evrelerinde (aktif hastalık, remisyon ve kür) sırasında yaygınlığı ve gelişimi konusunda geniş bir tartışma bulunmaktadır (5).

Diğer yandan, oral değişiklikler erken dönemde gelişebilir ve genellikle hastalığın ilk belirtileri olarak rapor edilir; birçok hastada tanı anında da ortaya çıkabilir (6). Akromegali hastalarında geçirilen operasyonlara veya radyoterapiye bağlı multiple hormon eksiklikleri gelişebilmektedir. Hipotiroidi belirgin ağız kuruluğu ile seyreden bir durumdur ve oral hijyenin bozulmasına, çürüklerin artmasına sebep olur (7). Benzer şekilde hastalarda sonradan gelişen diyabetes mellitus'a bağlı oral mukozanın etkilenmesi (8) ve yine hastalığın tedavisinde kullanılan somatostatin reseptör ligandları tüm vücut sekresyonlarını azaltarak ağız kuruluğu ve dental problemlere yol açabilir (9,10).

Biz bu çalışmamızda akromegali hastalarında oral mukoza değerlendirilmesi ile hastaların hastalık aktivitesi, gelişebilecek dental sorunların önceden belirlenmesi, hastaların IGF-1 düzeyi ile oral lezyon ve mukozal durumun korelasyonunu, hastaların kullandıkları tedavi yöntemi ile ilişkisi, akromegali hastalığına eşlik eden ve hastalığa

sekonder gelişen kronik hastalıkların sebep olduğu oral mukozal hasarın değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKROMEGALİ

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Akromegali, sürekli ve aşırı GH salınımından kaynaklanan kronik bir hastalıktır ve akromegali vakalarının %95'inde, hipofiz bezindeki adenom nedeniyle ortaya çıkar (11). GH, karaciğer ve sistemik dokularda IGF-1 üretimini ve salgılanmasını uyarır. IGF-1, GH'nin somatik ve metabolik işlevlerine katkıda bulunarak akromegaliyle ilgili birçok klinik belirtiyeye neden olur. Yükselen GH ve IGF-1 seviyeleri, artrit, yüz değişiklikleri, prognatizm ve glukoz intoleransı gibi bir dizi komorbiditeye sebep olabilir. Hastalık tedavi edilmediğinde, serebrovasküler, kardiyovasküler ve pulmoner disfonksiyona kaynaklanan ölüm riski artar ve hasta survisinde %30 oranında bir düşüş yaşanır. Bu yüzden, akromegali yönetimi ve takibi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (12).

Akromegali terimi, ilk kez 1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie tarafından kullanılmıştır. Ancak bu terimden önce, hastalığın klinik özelliklerini tanımlayan veya başka terimlerle ifade eden hekimler de bulunmaktadır. Örneğin, Hollandalı doktor Johannes Wier, 1567 yılında tıbbi kayıtlarında jigantik bir kadından bahsetmiştir. Fransız cerrah Nicolas Saucerotte, 1772 yılında Fransız Cerrahi Akademisi'ne verdiği raporda, akromegali ile uyumlu bir hastayı anlatmıştır. Aynı şekilde, Jean-Louis-Marc Alibert 1822'de "Géant scrofuleux" terimini kullanmış, Andrea Verga 1864'te "Prosopo-ectasia" (yüzün genişlemesi), ve Cesare Lombroso 1869'da "Macrosomia" (anormal vücut büyüklüğü) terimini kullanmıştır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Akromegali, nadir görülen bir hastalıktır. Prevalansı 2.8-13.7/100,000, yıllık insidansı 0,2-1,1/100,000 olarak değerlendirilmiştir (14). Avrupa'da tahmini prevelansı milyonda 30 ila 70 kişi olarak değerlendirilmiştir (12,15). Ancak son yıllardaki görüşler bu oranın daha yüksek olduğu lehine değerlendirilmiştir (12,16,17).

Ezzat ve arkadaşları, otopsi ve radyoloji serilerinin dahil edildiği geniş kapsamlı bir meta analiz yayınladılar. Bu çalışmada, toplamda 7 farklı otopsi çalışmasının verileri analiz edildi ve 3375 hasta incelendi. Bu hastaların %14,4'ünde hipofiz adenomu tespit edildi. Hastalığın prevalansı, farklı çalışmalarda farklı sonuçlar vermekle birlikte genellikle 190-280/milyon aralığında olduğu bildirilmektedir. (18). Beş çalışmada immünhistokimya uygulanmıştır. Hipofiz adenomlarının hormonal aktivitelerine ve büyüklüklerine bağlı olarak farklı hormonlarla boyanma oranları değişebilir. Özellikle PRL ile pozitif boyanma oranı yüksekken, GH ile boyanma oranı daha düşük olabilir. Bu nedenle, hipofiz adenomlarının türleri ve özellikleri konusunda farklılıklar görülebilir. Radyolojik serilerde ise adenomların yaygınlığı %22,5 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, otopsi bulguları ve radyolojik veriler bir araya getirildiğinde, daha önce belirtilmemiş ve rastlantısal olarak tespit edilen hipofiz adenomlarının prevalansı %16,6 olarak saptanmıştır. (18). Bir araştırmada, 3048 otopsi sonucu geriye dönük olarak incelenmiş ve toplamda 316 hipofiz bezinde 334 adenom tespit edilmiştir. Bu adenomların çoğunluğu çok küçük boyutlarda olan mikroadenomlardan oluşuyordu. Mikroadenomların %41,3'ü 0,1 mm veya daha küçük boyuttaydı. Sadece üç hastada daha önce tespit edilmemiş makroadenomlar bulunmuştu. İmmünhistokimya boyanmaları sonuçlarına göre, PRL ile pozitif boyanma en yaygın görülen sonuçtu. GH ile boyanma oranı ise oldukça düşüktü (%2,1) ve bu vakalar subklinik akromegali hastalığına işaret ediyor olabilir. Bu mikroadenomlar, ilerleyen dönemlerde belirgin akromegali belirtilerine yol açabilecek potansiyel olarak riskli vakalar olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, hipofiz adenomlarının çeşitli büyüklüklerde ve hormonal aktivitelerde olabileceğini göstermektedir. (19). Önceki çalışmaların büyük çoğunluğunda, akromegali epidemiyolojisini tahmin eden bilgiler genellikle kanser veri tabanlarından elde edilmiştir. Bu veri tabanında, hipofiz adenomları, benign merkezi sinir sistemi (SSS) tümörleri arasında kaydedilmiştir. SSS tümörlerinin prevalansı 130-230/100,000 arasında değişmekte olup, hipofiz adenomları bu vakaların toplam %5-20'sini oluşturur ve 20-34 yaşları arasında en sık görülen tümörlerdir (20–22). Fakat bu çalışmaların, mevcut adenom prevalansını gerçekte olduğundan daha düşük bir oranda tahmin ettiği düşünülmektedir. Bir çalışma, 1988-1998 yılları arasında Birleşik Krallık'ta yaklaşık 1.000.000 kişiye hizmet veren bir sağlık merkezinin veri tabanını kullanarak akromegali prevalansının

190-280/milyon kişide olduğunu ve yıllık insidansının da 4-6 yeni vaka olduğunu rapor etmiştir. Bu veriler, akromegali hastalığının nadir görülen bir hastalık olduğunu göstermektedir. (23). Birleşik Krallık'ta 1960-1971 yılları arasında yapılan bir başka çalışma, Newcastle Hastanesi'nin 3,6 milyon kayıtlı kişiye ait kayıtlarını inceledi. Vakaların doğrulanması, hastane çıkış özetlerine ve ölüm belgelerine dayanılarak gerçekleştirildi. Bu çalışmada, akromegali insidansının yılda bir milyon kişide 2,8 ve prevalansının milyonda 38 olarak belirlendi (24). İsveç'te gerçekleştirilen bir araştırmada, akromegali insidansı ve prevalansı Birleşik Krallık'la benzer bulunmuştur (insidans: yılda 3,3/milyon popülasyon, prevalans: milyonda 69 (15). 2004 yılında, İspanya Endokrinoloji Derneği'nin kayıtlarından alınan verilerle yapılan bir çalışmada, akromegali prevalansının bölgeden bölgeye büyük değişiklikler gösterdiği bulunmuştur. Kanarya Adaları'nda 15,6/milyon iken, Bask Bölgesi'nde bu oran 75,8/milyon olarak belirlenmiştir. Genel prevalans ise ortalama olarak 36 vaka/milyon olarak rapor edilmiştir (25). İtalya'da Cannova ve ekibinin yaptığı bir araştırmada, akromegali prevalansının önceki çalışmalarda olduğu gibi farklı bölgeler arasında değiştiği ve bu değişikliğin çevresel faktörlere ve endüstriyel yoğunluğa bağlı olarak olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma, akromegali hastalığının yerel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebileceğini göstermektedir (26).

Daly ve ekibinin Belçika'da yürüttüğü bir araştırma, farklı uzmanlar (endokrinolog, nörocerrah, jinekolog vb.) tarafından kaydedilen 71.972 hasta kaydını incelemiştir. Bu çalışma, referans merkezler yerine daha çok kırsal bölgelerdeki popülasyonu dikkate almıştır. Hipofiz adenomu insidansı milyon başına 94 olarak bulunmuş ve bu değer daha önce bildirilenlerden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, akromegali prevalansı 1/8000 olarak belirlenmiş ve bu sonuç da daha önce rapor edilenlere göre daha yüksek bir değer sunmuştur. (27). Başka bir uluslararası çalışma, Avrupa, Güney Amerika ve Hint Okyanusu bölgelerinden toplamda 860,000 kişinin verilerini değerlendirdi. Bu çalışma, Belçika'da gerçekleştirilen araştırmanın sonuçlarına benzer bir şekilde, akromegali prevalansının önceki çalışmalarla kıyaslandığında çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (1/6600) (28). Almanya'da Schneider ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, rastgele seçilmiş 6773 kişiden serum IGF-1 ölçümü yapıldı. Bu ölçümler sonucunda yedi hastada IGF-1 düzeyinin akromegaliyi düşündürecek kadar yüksek olduğu tespit edildi. Bu yedi hastanın dördünde hipofiz

MR (manyetik rezonans) ile adenom saptandı, ancak diğer hastalar ileri tetkikleri kabul etmediği için görüntüleme yapılamadı. Bu çalışma, GH aksındaki artmış aktivitenin genel popülasyonda bin kişiden birinde görülebileceğini göstermektedir. (29). Bu veri, yalnızca klinik belirti ve bulguların hastalığı tespit etmekte yetersiz kalabileceğini ve birçok akromegali vakasının uzun yıllar boyunca teşhis edilemeyebileceğini göstermektedir. Kore'de gerçekleştirilen bir çalışmada, 1988-1992 yılları arasında tanı konulan akromegali hastalarının sayısı 279 olarak kaydedilmiş ve bu, yıllık insidansın 1.4 /milyon olduğunu göstermiştir. Bu oran, batılı ülkelerdeki akromegali insidansına göre daha düşük bulunmuştur (30). Kwon ve ekibinin yaptığı bu güncel çalışma, Kore'deki akromegali prevalansının ve insidansının batı ülkeleri ile benzer olduğunu ortaya koymaktadır. 2003-2007 yılları arasında 74 farklı ikinci ve üçüncü basamak sağlık merkezine başvuran hastaların verileri üzerinden yapılan bu çalışmada, akromegali prevalansının 27.9/milyon ve insidansının yıllık 3.9/milyon olduğu tespit edilmiştir (31).

Akromegali hem erkeklerde hem de kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Klinik verilere göre, hastalığın ortalama tanı yaşı 40 ile 50 arasındadır (32). Yürütülen araştırmalarda, cinsiyetler arasında önemli bir fark olmamasına rağmen, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı belirtilmiştir (33). 2017'de gerçekleştirilen bir çalışmada, ortalama tanı yaşı 45,2 yıl olarak rapor edilmiş ve erkeklerde tanı yaşı 43,5 yıl, kadınlara 46,4 yıl kıyasla daha düşük olduğu ifade edilmiştir (34). Hastalığın yavaş ilerlemesi nedeniyle, genellikle erken dönemlerde tanı konulamaz ve kemik ile yumuşak dokularda belirgin bulgular ortaya çıkana kadar tanı genellikle gecikir. İlk belirtilerin görülmesinden tanının konulmasına kadar geçen süre genellikle 7 ila 10 yıl arasındadır, ancak genç hastalarda bu süre daha kısa olabilir (32). Genç hastalarda bu sürenin daha kısa olmasının nedeni, genellikle tümörün daha agresif seyretmesi, daha fazla büyüme hormonu salgılanması ve bu duruma bağlı olarak semptomların daha belirgin olmasıdır (35). Bazı çalışmalarda tanıda 15-25 yıla varan gecikmeler gösterilmiştir (27). Ancak, son yıllarda görüntüleme tekniklerinin klinik pratiğinde daha sık kullanılmaya başlamasıyla, tanı sürecinin ortalama süresi de azalmıştır ($3,2 \pm 5,0$ yıl) (36). Bu görüntüleme yöntemleri, bazı hastaların hiçbir klinik belirti veya bulgu göstermeden akromegali tanısı almasını sağlamıştır. Nachtigall ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, 18 hasta akromegali ile ilişkilendirilen herhangi bir şikayeti

olmaksızın tesadüfen tanı almıştır. (36).Teşhis sırasında, vakaların çoğunluğunda hipofiz adenomları (makroadenom) tespit edilir. Akral genişleme ile kaba yüz görünümü, en yaygın görülen klinik belirtiler arasındadır (14).

2.1.3. Büyüme Hormonu (GH)

Hipofiz bezi, adrenal, tiroid, gonadal, büyüme ve metabolik işlevlerin düzenlenmesine katkıda bulunan hormonların üretim ve salınım merkezi olarak görev yapar. Hipofiz bezinde bulunan çeşitli hücre grupları, hipotalamik, intrapitüiter ve periferik hormonal sinyallere yanıt olarak özelleşmiş hormonları salgılar. Adenomlar, belirli hipofiz hücre gruplarının çoğalması ve ilişkili hormonların aşırı salgılanması sonucu meydana gelir. Bu adenomlar birden fazla hormon salınımı yapabilirler. Somatotrop adenomlar tipik olarak GH üretirler, fakat yaklaşık %40'ında aynı zamanda PRL üretimi de görülür ve bazı hastalarda hiperprolaktinemi belirtileri daha baskın olabilir. Büyüme hormonu salgılayan neoplazmlar aynı zamanda glikoprotein hormonları ya da daha nadiren olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) üretebilirler. Hücrelerin hormon üretimi ve salgılanması, transkripsiyon faktörleri ve genetik faktörler tarafından belirlenir (37). Büyüme hormonu, 191 amino asit içeren tek zincirli bir peptit yapıya sahip bir hormondur (38). GH, ön hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden, hem merkezi hem de periferik mekanizmaların etkisi altında kan dolaşımına salgılanır (39). Büyüme hormonu, aynı zamanda kolon ve meme dahil olmak üzere hipofiz dışı dokularda da üretilir ve lokal hücre proliferasyonunu düzenlediği görülmektedir (40). Günlük büyüme hormonu (GH) salgılama oranları, ergenlik döneminde yaklaşık 150 mcg/kg'lık bir zirveden 55 yaşında yaklaşık 25 mcg/kg'a düşer; bu düşüş vücut kitle indeksindeki yaşa bağlı düşüşe paraleldir (41). Böylece, GH üretimi her yedi yılda bir yaklaşık yüzde 50 oranında düşer (41). GH'nın serum yarı ömrü yaklaşık 14 dakikadır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), GH üretimini ve salınımını başlatırken, somatostatin ise GH salgılanmasını azaltır (11,42). IGF-1 negatif feedback ile GH salgılanmasını düzenler (11). Ghrelin, GH salgılanmasında rol alır ve temel olarak midede ve ayrıca hipotalamusun ventromedial-arkuat çekirdeğinde üretilir (43). Büyüme hormonu salgılanması, beslenme faktörlerinden de etkilenir. Yetersiz beslenen veya aç olan bireylerde GH salgılanması artar (41). Tersine, hiperglisemi ve leptin büyüme hormonu sekresyonunu

inhibe eder (44). Dolayısıyla, büyüme hormonu sekresyonunda beslenme faktörleri ile hipotalamik iştah düzenleyici peptitlerin karmaşık bir etkileşimi olduğu görülmektedir. İnsüline bağlı hipoglisemi, bozulmuş GH rezervinin teşhisi için kullanılabilecek güçlü bir GH salgı uyarıcısıdır (45). Büyüme hormonu östrojen ile uyarılırken, glukokortikoid fazlalığı tarafından inhibe edilir. Artan bazal GH sekresyonuna ek olarak, beta-adrenerjik antagonistler büyüme hormonu salgılayıcı hormonun (GHRH) ve insüline bağlı hipoglisemiye verilen yanıtları artırır (46). Büyüme hormonu sekresyonu pulsatildir; bu, hormonun belirli dönemlerde salındığı anlamına gelir. Bu salınım döngüleri arasında, ultrasensitif bir test kullanılmadığı sürece serum GH konsantrasyonu tespit edilemeyebilir. GH'nin bu pulsatil salınım döngüleri, büyüme hormonu salgılayıcı hormonun (GHRH) salınım döngüleri ile eşzamanlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, GH'nin salınımı, somatostatin adı verilen bir hormon tarafından tonik inhibisyon (sürekli engelleme) azaldığında artmaktadır (46,47). 24 saat içerisinde her yirmi dakikada bir alınan GH örnekleri, ortalama serum GH konsantrasyonlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. Normal yetişkinlerde gece ortalama serum GH konsantrasyonları $1,0 \pm 0,2$ $\mu\text{g/L}$ iken, gündüz ortalama konsantrasyonlar $0,6 \pm 0,1$ $\mu\text{g/L}$ 'dir. Eğer ultrasensitif GH testleri kullanılırsa, normal GH konsantrasyonları bu değerlerden daha düşük olabilir. Zirve serum GH konsantrasyonları gece ölçülen $4,3 \pm 0,7$ $\mu\text{g/L}$ ve gündüz ölçülen $2,7 \pm 0,5$ $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenir (48). Büyüme hormonu sekresyonu, yaşlı ve obez bireylerde azalabilirken, ergenlik döneminde ve yenidoğanlarda vücut yüzey alanına göre düzeltildiğinde artabilir. (49,50). Büyüme hormonunun en yüksek salgılama aktivitesi genellikle derin uykunun başlamasından sonraki bir saat içinde görülür. Ayrıca, egzersiz, fiziksel aktivite, travma ve sepsis gibi durumlarda GH salgısı artabilir. Egzersiz ile serum GH konsantrasyonları 20 ila 30 $\mu\text{g/L}$ 'ye kadar yükselebilir (51). 24 saatlik büyüme hormonu salgılanması kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (52). Büyüme hormonu, çocuklarda linear büyümeyi uyarır. Bu uyarım, uzun kemiklerin epifiz plakaları üzerinde doğrudan ve dolaylı (insülin benzeri büyüme faktörü 1 sentezi aracılığıyla) etkiler yoluyla gerçekleşir (53). GH, yetişkinlerde aşağıdaki spesifik metabolik etkileri içerir:

- 1) Artan lipoliz ve lipid oksidasyonu ile depolanmış trigliserid'in mobilizasyonunu sağlar.

2) Protein sentezini uyarır. Eğer büyüme hormonu fazlaysa, insülinin etkisini antagonize ederek glikoz intoleransına, diyabete ve metabolik sendrom belirtilerine yol açabilir.

3) Fosfat, su ve sodyum tutulmasını sağlar.

Bu Hedef doku etkileşimleri, yetişkinlerde kalp fonksiyonunun, glukoz homeostazının, kemik mineralizasyonunun, uygun yağ hücresi lipogenez ve lipoliz dengesinin korunmasına ve iskelet kas anabolizmasının sürdürülmesine yardımcı olur. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda tüm bu işlevler zayıflar ve büyüme hormonunun replasmanı bu anormallikleri tersine çevirir (53). GH esas olarak karaciğerde bulunan reseptör homodimerine bağlanarak ve JAK/STAT (Transkripsiyonun Sinyal Transdüktör Aktivatörleri) yollarına dahil olan fosforilasyon kaskadını kullanarak hücre içi sinyalleri artırır. Ana işlevi, güçlü bir büyüme ve farklılaşma faktörü olan IGF-1'in karaciğerdeki sentezini ve salgılanmasını uyararak etkisini gösterir (54). GH, periferik IGF-1 üretimini artırırken, IGF-1 hücre çoğalmasını destekler ve hücre ölümünü engeller (55). IGF bağlayıcı proteinler ve bunların proteazları, IGF-1'in etkisini kontrol etmek amacıyla ligandların IGF-1 reseptörüne bağlanmasını düzenler (56).

2.1.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), GH tarafından uyarılan somatik büyümenin başlıca aracısı olarak işlev gören ve birçok hücre ve dokuda GH-bağımsız anabolik yanıtların aracısı olan bir hormondur. IGF-1, molekül ağırlığı 7647 olan küçük bir peptittir ve yüksek afiniteli bağlayıcı proteinlere bağlı olarak serumda dolaşır. Bu bağlamda, IGF-1 alışılmadık bir peptit olup, yüzde 99'dan fazlası proteinlere bağlıdır (57). IGF-1, çoklu mezenkimal hücre türleri tarafından sentezlenir. Bu nedenle, IGF-1 düzenlemesinde iki temel mekanizma bulunur. Sentezlenen ve kana salınan IGF-1, büyüme hormonu tarafından kontrol edilir. Organ spesifik gen hedefleme çalışmalarıyla kanıtlandığı üzere, karaciğer, plazma IGF-1 kaynağının çoğunu (%75) oluşturmaktadır (58). Diğer bir mekanizma ise şu şekildedir: Otokrin/parakrin IGF-1, periferik dokular gibi kemiklerde sentezlenir. Bu sentez, GH ve çevresel hücreler tarafından salgılanan faktörler tarafından kontrol edilir. Salgılanan otokrin/parakrin IGF-1'in bir kısmı sistemik dolaşıma geçer. Bu nedenle,

otokrin/parakrin IGF-1 sentezinin düzenlenmesini anlamak, serum IGF-1 konsantrasyonlarındaki değişiklikleri yorumlamak için önemlidir (59). IGF-1, etkisini IGF-1 reseptörünün aktivasyonu aracılığıyla gösterir (60). GF bağlayıcı proteinleri (IGFBP'ler), IGF-1 ve IGF-2'ye yüksek afiniteli olan altı protein ailesini oluşturur ve bu proteinler, IGF-1 reseptöründen daha büyük afinitelere sahiptirler (61). IGFBP'lerin temel işlevlerinden biri IGF-1'in transportunu sağlamaktır. Ekstravasküler alana erişimi, dokulara yerleşimi ve dağılımını kontrol ederler. Plazmada en yaygın olan IGFBP-3, IGF-1'e olan en yüksek afinitesiyle bilinir. IGFBP-2 ise ikinci sırada yer alır. Daha düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen, IGFBP-1 genellikle doymamış olduğu için serbest IGF-1'deki en büyük değişikliklerden sorumlu olabilir ve seviyeleri 24 saatlik bir süre zarfında beş katına kadar dalgalanabilir (62–65). GF-1, tüm hücre tiplerinin büyümesini teşvik ettiği için genellikle önemli bir büyüme faktörü olarak kabul edilir, ancak aynı zamanda önemli metabolik etkilere de sahiptir. IGF-1'in metabolik etkileri, hücrelere yeterli besin maddelerinin mevcut olduğu bir ortamda apoptozisi önlemek, hücre protein sentezini artırmak, hücrelerin uygun bir uyarana yanıt olarak hipertrofiyi tetiklemek ve hücre bölünmesini teşvik etmek için sinyal sağlar. Bu nedenle, nöronlar ve iskelet miyoblastları gibi sitostatik yetişkin dokularda dahi IGF-1, önemli trofik etkiler sağlayabilir ve hücre metabolizmasında değişikliklere yol açabilir. IGF-1 reseptörleri vücudun her yerinde bulunduğu için, bu yanıtlar tüm hücre türlerinde meydana gelebilir. Bu nedenle, IGF-1 reseptörünü uyarak başlattığı sinyal, protein, karbonhidrat veya yağ metabolizmasını koordine etmek için çeşitli hücre türleri arasında bir mekanizma sağlar. Önemli olan, bu süreçlerin her birinin insülinle koordineli bir şekilde düzenlenmesidir; uygun hedef dokuda, insülin veya IGF-1, bu süreçlerin her birinin ana belirleyeni olabilir (66).

2.1.5. Patofizyoloji

Akromegali hastalarının %95'ten fazlasında, ön hipofizdeki somatotrof hücrelerden veya karışık tipte GH-prolaktin salgılayan hücrelerden kaynaklanan adenom tespit edilmektedir (2). GH salgılayan adenomların %25'inde, GH ve PRL birlikte salgılanır. Bu durum somatotrof-laktotrof adenom, monomorfik mammosomatotrof adenom ve monomorfik asidofilik kök hücre adenomu gibi durumlarda görülür (67). GH salgılayan adenomlar, ön hipofizdeki diferansiye olmuş

somatotrof hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu meydana gelir (2). Sporadik GH salgılayan adenomların patogeneğinde, büyüme faktörü ve büyüme faktörü reseptör ekspresyonundaki anormallikler, hücre siklusu ve sinyal transdüksiyonundaki bozukluklar, hücre döngüsü genlerindeki değişmiş ekspresyon ve tümör supressor gen ekspresyon kaybı sorumlu kabul olarak görülmektedir (2). Guanin nükleotit uyarıcı protein (Gs-alfa) geninin alfa alt birimindeki aktive edici bir mutasyon, somatotrof adenomların yaklaşık %40'ında mevcuttur (68–70). Hipofiz tümörü dönüştürücü gen, çoğu somatotrof adenomda aşırı derecede ifade edilir (71). Akromegali, bazı genetik hastalıklarla birlikte seyredebilir. Örnek olarak multiple endokrin neoplazi 1 (MEN 1), McCune-Albright Sendromu (MCS), Carney Kompleksi ve ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA) gibi genetik sendromlar dahil edilebilir (72).

MEN1, otozomal dominant geçişli bir genetik sendromdur. Bu sendrom, özellikle paratiroid bezi, hipofiz ve pankreas gibi organlarda tümör gelişimi ile karakterizedir. Kırk yaşını aşan hastaların yaklaşık %40'ında hipofiz adenomu saptanırken, bu adenomların sekizde biri akromegaliye yol açmaktadır. MEN1 sendromuna sahip hastalarda akromegali, özellikle kadın hastalarda daha sık görülürken, sporadik vakalarda cinsiyet dağılımı eşittir. Akromegali bu durumda MEN1 genindeki bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. (73).

Carney Kompleksi, oldukça nadir görülen bir ailesel genetik sendromdur. Bu sendromun klinik özellikleri arasında atrial miksoma, cilt lezyonları ve hormonal hipersekresyon bulunur. Bu hastaların büyük bir kısmında büyüme hormonu, IGF-1 veya prolaktin düzeyleri yüksekken, sadece %10'unda akromegali tanısı konulmuştur. Somatotropinomlar en sık görülen hipofiz adenomu tipidir ve genellikle yavaş seyirli olurlar. Bu sendromda, genetik mutasyonlar "protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1 A (PRKAR1A)" gen bölgesinde meydana gelir (74). İzole ailesel akromegali, nadiren görülen bir hastalıktır. Bu hastalık otozomal dominant geçişli olup, bugüne kadar yaklaşık kırk ailede görülmüştür. Genetik geçiş şekli değişkenlik gösterir. Bu hastalar genellikle genç yaşta hastalanır ve bu popülasyonun yaklaşık dörtte biri hipofizer devlik belirtileriyle başvurur. Hangi genetik mutasyonun bu hastalığa yol açtığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, 11q13 bölgesindeki genetik heterojenite kaybının rol oynadığı düşünülmektedir (75). Ailesel hipofiz adenomu, henüz net bir tanımı olmayan bir sendromdur ve aile üyelerinin çok küçük bir

bölümünde farklı jenerasyonlarda büyüme hormonu (GH) ve prolaktin (PRL) salgılayan adenomlar gelişir. Aile üyelerinin genetik analizi, "aryl hydrocarbon receptor protein (AIP)" geninde mutasyonların tespit edildiğini göstermektedir. AIP'nin tümör baskılama mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, retinoblastoma geni (Rb) ve p27 gibi faktörlerle etkileşime girerek hücre bölünmesini ve çoğalmasını inhibe ettiği düşünülmektedir (72).

Literatürde "Ailesel İzole Hipofiz Adenomu (FIPA)" olarak adlandırılan sendrom, şu ana kadar 73 ailede tanımlanmıştır. Bu sendromun tanısı koymak için bir ailede, MEN1 veya Carney Kompleksi ile ilişkilendirilemeyen hipofiz tümörüne sahip en az iki bireyin bulunması gerekmektedir. Bu ailelerin 11'inde AIP geninde toplamda 15 farklı mutasyon tespit edilmiştir. Akromegali hastalarının genellikle net bir aile geçmişine sahip olmamaları göz önüne alındığında, AIP geninde mutasyon tespit edilen hastalarda adenomun ailesel bir geçiş gösterdiği düşünülmelidir. Çünkü bu gen mutasyonları sporadik vakalarda oldukça nadir görülür. Bu sendromda hipofiz tümörleri homojen olabilir, yani farklı aile bireylerinde aynı türden olabilir, veya heterojen olabilir, yani farklı tiplerde tümörler görülebilir. Ayrıca, sporadik vakalarla karşılaştırıldığında, adenomların bu sendromda daha erken yaşlarda ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (76). Ailesel olmayan akromegali vakaları, bazen McCune-Albright Sendromu (MCS) gibi sendromların bir parçası olarak ortaya çıkabilir veya sporadik olarak gelişebilir. Bu tümörlerin gelişimi, genellikle onkogen aktivasyonu ile ilişkilendirilir (77). McCune-Albright Sendromu (MCS), kemikte fibröz displazi, cilt lezyonları ve erken puberte gibi belirtilerle ortaya çıkar. MCS'li hastaların bir kısmında ölçülebilir GH yüksekliği bulunsada, hipofiz MRG'da adenom saptanan vakaların sayısı oldukça azdır. MCS, kalıtsal bir hastalık değildir. GNAS geninde meydana gelen de novo mutasyonlar McCune-Albright Sendromu'na (MCS) neden olur. GNAS geni, 20q13 kromozomunda bulunur ve G proteininin stimulator alt ünitesini (G α) kodlar. G α , "adenil siklaz" enzimini aktive ederek cAMP (siklik adozin monofosfat) üretimini ve PKA (protein kinaz A) aktivitesini artırır. Genellikle vücuttaki tüm hücrelerde bulunan GNAS, MCS'da belirli organlarda etkilenir ve bu durum GNAS mutasyonlarının mozaik paterni ile ilişkilendirilir (78).

Ailesel sendromlarla birlikte ya da ektopik GH ve/veya GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon) salgılanmasına bağlı olarak daha seyrek olarak

akromegali görülebilir (2). Yaklaşık %5'i, hipotalamik veya nöroendokrin tümörler (bronşiyal karsinoidler, pankreas adacık hücreli tümör, medüller tiroid kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve feokromasitoma) nedeniyle aşırı GHRH salgılanması sonucu somatotrof hiperplazi sebebiyle meydana gelir (6). Literatürde bildirilen mediastinel paraganglioma ve feokromositomaya sekonder akromegali vakaları bulunmaktadır (79,80). Lenfomalar ve pankreas adacık hücreli tümörleri de, ekstrapofizer GH salgılanması ile ektopik akromegaliye neden olabilirler (37).

Tablo 1. Akromegali Nedenleri (81)

Primer GH Fazlalığı	GH hücreli adenom
	Karışık GH hücreli ve PRL hücreli adenom
	Mammosomatotrof hücre adenomu
	Plurihormonal adenom
	GH hücreli karsinom
Ailesel Sendromlar	Çoklu endokrin neoplazi tip 1 (GH-hücreli adenom)
	Ailesel Akromegali
	McCune-Albright sendromu (nadiren adenom)
	Carney sendromu
GH fazlalığı (ektopik veya iyatrojenik)	Pankreas adacık hücre tümörü
	Lenfoma
	İyatrojenik
GHRH Fazlalığı	Santral Ektopik (< %1)
	Hipotalamik hamartom, koristoma, gangliyonöroma
	Periferik Ektopik (%1)
	Bronşiyal karsinoid, pankreas adacık hücreli tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, adrenal adenom, medüller tiroid karsinomu, feokromositoma

2.1.6. Klinik Özellikler

Akromegalinin klinik belirtileri, GH ve IGF-1'in yüksek serum konsantrasyonları ile ilişkilidir. GH ve IGF-1'in fazla salgılanmasının hem somatik hem de metabolik etkileri bulunmaktadır. Somatik etkiler, cilt, bağ dokusu, kıkırdak, kemik, iç organlar ve birçok epitel dokusu gibi çeşitli dokuların büyümesinin uyarılmasını kapsar (82). Ayrıca adenomun lokal basısına bağlı kitle etkisi diğer klinik özelliklerin oluşmasında rol almaktadır (82). Yüzün kabalaşması, ellerin ve ayakların büyümesi, baş ağrısı, eklem ağrısı, yorgunluk ve kadınlarda adet düzensizliği, akromegali hastalarında en sık görülen başvuru semptomları arasındadır (83).

Bir kohort çalışmasında, dengeli cinsiyet dağılımı (yüzde 49,6 kadın) ve hastaların tanı anındaki yaşları birbirine benzer olarak tespit edilmiştir. Tanı anında akromegali epidemiyolojisinde yalnızca hafif bir cinsiyet farkı saptanmış ve kadın hastalar biraz daha yaşlı saptanmıştır. Kadınlarda daha düşük IGF-I konsantrasyonları bulunmuştur ve daha uzun bir tanı gecikmesi tespit edilmiştir (25). Akromegali, sinsi bir başlangıç gösterir ve ilerlemesi genellikle oldukça yavaş olur. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre yaklaşık 12 yıl olarak bilinir (84). Tanı anında hastaların büyük kısmında makroadenomlar (tümör çapı 10 mm veya daha büyük) tespit edilmiştir (14). Adenomların parasellar veya suprasellar bölgelere uzanım gösterebilir (85). Bununla birlikte, hastaların yaklaşık yüzde 60'ında baş ağrısı gelişir ve yüzde 10'unda vizüel semptomlar gelişir (12,32,86).

2.1.6.1. Adenomun lokal etkisi

Akromegali hastalarında yapılan bir çalışmada, hipofiz MR sonuçlarında hastaların %77'sinde makroadenom saptanmıştır (25). Akromegalisi olan ve büyük tümörleri bulunan bazı hastalarda, tümör kütlelerinin doğrudan sıkıştırıcı etkileri nedeniyle baş ağrısı, görme alanı kusurları (tipik olarak bitemporal hemianopsi) ve kranial sinir felçleri gibi semptomlar meydana gelir. 310 akromegali hastası içeren bir seriye göre, hastaların sırasıyla %8 ve %3'ünde baş ağrısı ve görme bozuklukları başvuru belirtileri olarak bildirilmiştir (85). Bununla birlikte, baş ağrısı, kitle etkisinin yanı sıra yüksek serum GH konsantrasyonunun doğrudan bir sonucu olabilir (87).

Sürekli optik kiazmaya uygulanan baskı, zamanla körlüğe kadar ilerleyebilir (88). Diğer semptomlar: Büyük hipofiz adenomları durumunda, hidrosefali, tek taraflı

ekzoftalmi (orbital invazyona bağlı) ve nöbetler gibi çeşitli nörolojik bulgulara yol açabilir. GH salgılayan adenomların %80'i makroadenom olduğundan, tanı sırasında hastalarda hipopituitarizm gözlenebilir (88). Hipopituitarizm, özellikle makroadenomlu hastalarda adenomun bası etkisine bağlı olarak veya tedavi sonucu ortaya çıkabilir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde santral hipotiroidi veya sekonder adrenal yetmezlik görölmektedir (89).

Hipopituitarizm, hipofiz bezinin bir veya daha fazla hormonunun eksikliğini temsil eder, bu durum hipofiz patolojileri veya hipotalamus hastalıklarının bir sonucu olabilir. Hipotalamik hastalıklar, hipotalamus tarafından salgılanan düzenleyici hormonların seviyelerini azaltabilir, bu da bağlantılı hipofiz hormonlarının salgılanmasını dolaylı olarak etkiler (90).

Kuzey İspanya'daki 146.000'den fazla yetişkin üzerinde yapılan iki kesitsel çalışma (1992 ve 1999'da) incelendiğinde, hipopituitarizmin prevalansı ilk çalışmada 100,000 kişi başına 29, ikinci çalışmada ise 100,000 kişi başına 45,5 olarak belirlendi. Boyuna yapılan bir çalışmada, ortalama yıllık hipopituitarizm insidansının 100,000 kişi başına 4,2 vaka olduğü tespit edildi; bu değeri hem erkekler hem de kadınlar için benzerdi. İkinci kesitsel çalışma (ilk çalışmada kaydedilen çoğu vakayı da içeriordu) sonucunda, hipopituitarizmin nedenleri arasında hipofiz tümörünün %61, hipofiz dışı tümörün %9 ve tümör olmayan nedenlerin %30 oranında olduğü saptandı (91). 773 yetişkin üzerinde gerçekleştirilen bir hipopituitarizm çalışması, etiyolojik dağılımı şu şekilde bulmuştur: tümör dışı nedenlerle (yaklaşık %50 oranında), hipofiz tümörleri (%43,6) (tümörün ve/veya tedavisinin direkt etkilerine bağlı hipopituitarizm), ekstrapitüiter tümörler (%7,2) (92). Hipofiz bezindeki ani kanamaya hipofiz apopleksi denir. Bu kanama genellikle bir hipofiz adenomunda meydana gelir. Bir çalışmada, fonksiyon göstermeyen hipofiz makroadenomları olan hastalarda hipofiz apopleksi prevalansının %8 olduğü belirlenmiştir (93). Apopleksinin en dramatik gösteriminde, ani baş ağrısı, oküler motor sinirler üzerindeki basıncın yol açtığı diplopi ve hipopituitarizm görölür. Tüm hipofiz hormonal eksiklikleri ortaya çıkabilir, ancak ACTH'nin (adrenokortikotropik hormon) ve dolayısıyla kortizolün ani eksikliği, yaşamı tehdit eden hipotansiyona neden olabileceği için en ciddi durumdur. Hipofiz kitlesinin ani büyümesi nedeniyle akut kanama, çeşitli akut klinik semptomlara

(şiddetli baş ağrısı, görme kaybı, diplopi, hipopitüitarizm) yol açar. Hipofiz kitlesinin akut semptomları ve görüntüleme bulguları tanıyı doğrular (94).

2.1.6.2. Sistemik klinik bulgular ve semptomlar

1-Hipofiz Hipofonksiyonu:

Somatotrof bir makroadenom, büyüklüğü sebebiyle diğer hipofiz hormonlarının, özellikle gonadotropinlerin salgılanmasının azalmasına yol açabilir (86). Akromegalisi olan birçok kadında, galaktoreye sahip olsalar da olmasalar da menstrüel disfonksiyon görülür ve bazılarında östrojen eksikliğine bağlı olarak sıcak basması ve vajinal atrofi meydana gelir. Üreme çağındaki 47 akromegali hastası kadınla yapılan bir araştırmada, 29'unda (%62) amenore ve yedisinde (%15) oligomenore bulunmuştur (95). Erkeklerde erektil disfonksiyon, libido kaybı, yüzdeki kıllanmada azalma ve testis hacminde azalma olabilir (96,97).

Çok merkezli 363 akromegali hastasında yapılan bir çalışmada, hastaların %53'ünde (erkeklerin %49'u ve kadınların %57'si) hipogonadizm olduğu belirlenmiştir (98).

2-Akromegali Yüz, Ağız ve Çene Komplikasyonları:

Akromegali hastalarının neredeyse tamamında, akral ve yumuşak doku büyümesi ile cilt kalınlaşması gibi belirtiler gözlemlenir. Yüzdeki değişikliklere dudaklarda ve burunda büyüme, burun kemiğinde büyüme, kafatasının ön kısmındaki kabarıklık, kaşlardaki belirginleşme, makroglossi, prognatizm (mandibulanın maksillaya göre büyük olması sonucu alt çenenin anteriorda konumlanması), mandibulanın büyürken dişlerin boyutlarında değişiklik olmaması sonucu dişler arası kontakt noktalarında açıklık oluşması (diastema), yine mandibulanın maksillaya göre büyük olması sonucu alt ve üst çene kapanış ilişkisinin bozulması (maloklüzyon) dahildir (1,99). Makroglossi sık görülen bir bulgu olup obstrüktif uyku apnesinin görünümüne katkıda bulunur (82). Larenks hipertrofisi ve genişlemiş paranasal sinüsler nedeniyle sıklıkla sonor ses derinleşmesi meydana gelir (82).Burun ve ön kemiklerin yanı sıra çenenin büyümesiyle yüz hatları kabalaşır. Bu bulguların tanı anında belirgin olmasına rağmen, değişim hızı o kadar yavaştır ki, çok az hasta görünümünde değişiklik olduğu için veya akral genişleme ile ilgili diğer semptomlar

nedeniyle hastaneye başvurur (örneğin, bir seride 256 hastanın sadece yüzde 13'ü bu nedenle başvurmuştur). Bu durum, akromegalinin teşhisinin gecikmesine ve hastaların uzun süre tedavi edilmemesine yol açabilir (85).

3-Kemik ve Yumuşak Doku Değişiklikleri:

Büyüme hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 fazlalığı, periostal yeni kemik oluşumunu tetikler ve bu durum iskelet büyümesinde artışa sebep olur. Bu durum, el ve ayaklarda büyüme, parmaklarda genişleme ve kalınlaşma, yumuşak dokuda kalınlaşma gibi belirtilerle kendini gösterir (100). Hastaların yüz özellikleri genellikle karakteristiktir. Genişleyen ve kalınlaşan bir burun, belirginleşen elmacık kemikleri, alında bombelik, kalınlaşan dudaklar ve belirginleşen yüz çizgileri görülebilir. Alın bölgesindeki bombelik ve cilt kalınlaşması frontal bombeleşmeye sebep olabilir. Mandibula büyümesi ve prognatizm, maksiller genişleme, dişler arasında açıklıkların oluşması, çene maloklüzyonu görülebilir (85). Radyografik incelemede kraniumda kalınlaşma, klinoid hipertrofi, frontal internal hiperostoz ve sella turcica duvarlarında kalınlaşma izlenmektedir. Sinüslerdeki hipertrofi, özellikle frontal sinüsteki daha belirgindir. Bu durum laringeal hipertrofi ile sesin kalınlaşmasına sebep olabilmektedir. Flanklarda genişleme, osteofitler, entezopati, kortikal kemik diafizlerinde genişleme ve eklem yüzeylerinde, kartilaj hipertrofisine bağlı genişlemeler görülebilir (101). Akromegali hastalarında spinal kifoz ve yaygın hiperostoz sıklıkla görülür. Spinal kifoz, omurganın dışa doğru eğriliği ile karakterize olup, hastaların yaklaşık %60'ında görülür. Yaygın hiperostoz ise, iskelet kemiklerinde aşırı büyüme ile tanımlanır. Bu durumlar, yüksek seviyelerdeki GH ve IGF-1 nedeniyle gelişir ve hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir (37).

Akromegali, çeşitli endokrin hastalıklarla birlikte ortaya çıkabildiği için spinal kemik kütlesindeki ölçümlerde çeşitli sonuçlara rastlanabilir. Genellikle izole akromegali hastalarında lomber vertebranın kemik kütlesi normal seviyededir. Ancak hipogonadizmle birlikte bulunan hastalarda lomber vertebranın kemik kütlesi azalmıştır. Vertebral kompresyonlar nadiren görülür ve genellikle başka nedenlerle meydana gelir (102).

Sırt ağrısı, akromegali hastalarında yaygın bir şikayettir. Bu ağrının nedenleri arasında büyüyen hipofiz tümörünün komşu yapılara bası yapması, gonadal yetmezlik

ve buna bağlı olarak gelişen osteoporoz bulunur. Gonadal yetmezlik, hipofiz tümörlerinin gonadotropin salgılanmasını etkilemesi nedeniyle oluşur ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasına yol açan osteoporozu tetikler (37). Aktif akromegali hastalarında vertebra kırığı artmış olarak tespit edilmiştir (37,103).

Akromegali hastalarının yaklaşık %70'inde fazla terleme, yağlı cilt ve ciltte kalınlaşma görülür. Ciltte kalınlaşma özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında belirgindir. Bu cilt kalınlaşmasının nedeni, bağ dokusunda kollajen üretimindeki artış ve glikozaminoglikan depolanmasındaki artış olarak düşünülmektedir. Bu durum, aşırı GH ve IGF-1 etkisiyle bağ dokusunun hiperplazisi ve cilt elastikiyetinin azalması nedeniyle oluşur (1).

Yumuşak doku büyümesinin belirtileri arasında makroglossi (dilin büyümesi), seste kalınlaşma ve ellerde parestezi (örneğin, yaklaşık %20 oranında karpal tünel sendromu) bulunur. Bu semptomlar, GH ve IGF-1 seviyelerindeki yüksekliklerin neden olduğu yumuşak doku hiperplazisine, bağlıdır (104).

4-Romatolojik Bulgular:

Akromegali hastalarında kas-iskelet sistemi değişiklikleri ve eklem bozuklukları oldukça yaygındır. Bu değişiklikler ve bozukluklar, kıkırdak hipertrofisi, tendon gevşekliği ve osteofit gelişimi gibi faktörlerin bir sonucudur. Bu durumlar zamanla eklem yıkımına ve ağrısına yol açabilir (37). Sinoviyal doku ve kıkırdak dokudaki büyüme dizlerde, ayak bileklerinde, kalçalarda, omurgada ve diğer eklemlerde hipertrofik artropatiye neden olabilmektedir (105). Yapılan bir çalışmada bu hasta grubunun %77'sinde eklem ilişkili şikayetlerin olduğu ve en sık diz, kalça, el, sırt, omuz ekleminde görüldüğü bildirilmiştir (99).

Akromegalik artropati genellikle tanı konulduktan ortalama 10 yıl sonra ortaya çıkar. Artralji mekanik, dejeneratif ve non-inflamatuvar kökenlidir. Hastalığın ilerlemiş safhalarında eklem hareketi azalır. Eklemden efüzyon oldukça nadirdir ve sinovyal aspirat genellikle dejeneratif özellikler sergiler. Bazen kondrokalsinoza bağlı kalsiyum kristalleri görülebilir, ancak inflamasyon gözlenmez. Fizik muayenede eklemle ilgili bulgular nadiren rastlanır. Kalça ve omuz ekleminde hareket kısıtlılığı olabilmektedir. Buna karşılık, bazı hastalarda eklemlerde hiperlaksite gözlemlenebilir. Radyolojik görüntüler, eklem yüzeylerinde genişlemeleri (hyalin kıkırdaktaki hipertrofiye bağlı),

osteofitleri, tendon ve ligamentlerin birleşim yerlerinde kemik proliferasyonunu, periartiküler kalsiyum birikimini ve kemik yüzeylerinde egzozitozları gösterebilir. Ultrasonografide omuz, bilek ve diz eklemlerinde kıkırdak kalınlaşması gözlenebilir (106).

5- Nöropatiler:

Akromegali hastalarında periferik parestezi, simetrik periferik duysal ve motor nöropati, proksimal miyopati, miyalji ve kasılma gözlenebilir. Semptomatik karpal tünel sendromu, tanı konulduğunda hastaların %20-75'inde görülebilir. Sinir iletim çalışmaları, birçok hastada subklinik sinir iletim bozukluklarının olduğunu göstermiştir. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, akromegalideki medyan nöropatinin (karpal tünel sendromunun nedeni olan sinir hasarı) patolojisinin, medyan sinirde artmış ödem olduğunu düşündürmektedir. Bu ödem, serum GH ve IGF-1 konsantrasyonlarının azalmasıyla hızla düzelebilir (104).

6- Respiratuvar Bulgular:

Akromegali hastaları arasında, uyku apnesi sıklığı yaklaşık olarak %40 ila %50 arasında bulunmaktadır (107–109). Çoğu vakada, obstrüktif uyku apnesi, kraniyofasiyal deformiteler, makroglossi ve farinks ile larenks bölgesindeki yumuşak dokuların genişlemesinden kaynaklanır. Daha seyrek olarak, hastaların merkezi uyku apnesi geliştirdiği görülür; bu durumun, solunum kontrolündeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (109,110). Uyku apnesi gelişiminin belirleyici faktörleri arasında, GH fazlalığının derecesi, hastalığın süresi, obezite, yaşın ilerlemesi ve erkek cinsiyeti bulunmaktadır (107,108). Uyku apnesi belirtileri, transfenoidal ameliyat veya tıbbi tedavi ile GH fazlalığının düzeltilmesinin ardından, tüm hastalarda olmasa da bazılarında zamanla düzelme gösterir. Dolayısıyla, pek çok hastada uyku apnesi için özelleştirilmiş tedavilere ihtiyaç duyulurken, bazıları sadece GH fazlalığının yol açtığı anatomik bozuklukların geri çekilmesi nedeniyle geçici tedavi gerektirir (107,108,111,112). Uyku apne sendromu, hastalarda hipertansiyon ve kardiyak aritmi gelişimi için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (113). Toraksın kemik ve kıkırdak yapısındaki anatomik değişiklikler, toraks elastikiyetindeki ve inspiratuvar kas

fonksiyonlarındaki mekanik değişiklikler ventilasyon bozukluklarına yol açabilir. İnspirasyon süresi kısalabilir ve solunum hızı artabilir. Akromegali hastalarında genellikle alveolar hacim artışı nedeniyle total akciğer kapasitesi artmıştır. Subklinik hipoksemi mevcut olabilir. Ventilasyon-perfüzyon dengesizliği belirtilmemiştir. Apne-hipopne indeksi, obstrüktif apne indeksi ve oksimetri değerler akromegalinin etkin tedavisi ile düzelir. Hastaların bazılarında akromegali tedavisi ile apne tamamen düzelirken, diğerlerinde persistan uyku apnesi görülebilir (111,114).

7-Kardiyovasküler Bulgular:

Akromegali hastalarında görülen kardiyovasküler anormallikler arasında hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomiyopati yer alır (113,115). Akromegali hastalarında semptomatik kalp hastalığı oranı %20 civarında olup, bu durum majör mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir (116). Kardiyomiyopati, diastolik disfonksiyon ve aritmilerle karakterizedir (117). Akromegaliye bağlı kardiyomiyopatinin en yaygın özelliği, konsantrik biventriküler hipertrofi olmasıdır. Bu durum, genç ve normotansif hastaların %20'sinde görülürken uzun süreli hastalığı olanların %90'ında gözlenmektedir. Hem yaş, hem de hastalığın süresi, hipertrofinin derecesiyle doğrudan ilişkilidir (118,119). Kardiyak hipertrofi, hipertansiyondan bağımsız olarak ortaya çıkar, ancak beraberindeki hipertansiyon ve hipertansiyondan bağımsız glukoz metabolizma bozuklukları bu durumu tetikleyebilir. Başlangıçta, kardiyak hipertrofi yüksek sistolik çıkışla ilişkilidir. Bu durumu, diastolik disfonksiyon takip eder, ardından efor sırasında sistolik fonksiyonlarda azalma ve nihayetinde dinlenme esnasındaki sistolik disfonksiyon ve dilate kardiyomiyopatinin belirtileriyle birlikte kalp yetmezliği görülebilir (100). Yüksek GH ve IGF-1 seviyeleri, erken aşamada konsantrik hipertrofi ve diastolik disfonksiyonla başlayarak, ileri dönemlerde sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliğine yol açan özgün bir kardiyomiyopatiye sebep olmaktadır (120). Hastaların yaklaşık %3 ile 10'unda kalp yetmezliği ortaya çıkmaktadır (121,122). Kardiyak anormallikler hem hipertansiyon (bir çalışmada aktif hastalığı olan bireylerin %43'ünde görüldüğü bildirilmiştir) hem de akromegaliye özgü faktörler nedeniyle meydana gelmektedir (123).

Akromegali hastalarının yüzde 40'tan fazlasında hipertansiyon görülür. Artan plazma hacmi, azalmış atriyal natriüretik peptid seviyeleri, insülin direnci ve diyabet

mellitus, uyku apne sendromu ve hastalığın süresi, HT'nin gelişimine katkıda bulunur (124).

Kalp kapak hastalığı sıklığında da artış gözlemlenmiştir. Akromegalisi olan 40 hastayı içeren bir çalışmada, ekokardiyografi %30'unda ciddi aort yetmezliği ve %5'inde mitral yetmezlik saptanmış; yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu açısından eşleştirilmiş kontrol grubundaki karşılaştırılabilir değerler ise sırasıyla %7 ve %0 olarak bulunmuştur. Büyüme hormonu yüksekliği, süresi ve yetersiz tedavi bu süreci arttıran risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir (125).

Bir araştırmada, artan kardiyovasküler risklere rağmen, akromegali hastalarında miyokard enfarktüsü sıklığında bir artış gözlenmemiştir (126). GH sekresyonunu azaltmak, kalp fonksiyonundaki bazı anormallikleri düzelttiği görülmüştür (127–129).

8-Tiroid Hastalıkları:

Çoğu akromegali hastası ötiroidizme, %67 oranında sahiptir ve yaklaşık %25'inde hipotiroidizm görülür (130). Hipertiroidizm, hastaların %3,5 ila 26'sında tespit edilmiştir (131). Tirotoksikoz sık görülen bir durum değildir, ancak özellikle yüksek GH ve IGF-1 seviyeleriyle birleştiğinde kardiyovasküler riski artırır ve bu nedenle mümkün olan en kısa sürede hasta ötiroid hale getirilmelidir (132). Hipofizde TSH salgısını etkileyen birçok faktör vardır. TSH'nin sentezi ve salgılanması çoğunlukla TRH'nin (tirotropin salgılatıcı hormon) uyarıcı etkisi ve tiroid hormonlarının negatif geri bildirimi tarafından kontrol edilir. Diğer düzenleyiciler, leptin, dopamin, GH, IGF-1 ve somatostatin gibi, bu süreçte daha az önemli bir rol oynarlar (133,134). Araştırmalar ayrıca GH ve IGF-1'in, doğrudan ve/veya dolaylı olarak, tirotrof hücreler tarafından TSH salgılanmasını etkilediğini göstermektedir (135). Dopamin, tirotropik hücrelerde uyarılan D2 reseptörleri aracılığıyla TSH'nin sentezini ve salgılanmasını inhibe eder, bu da TSH atımlarının genliğinde bir azalmaya neden olur ancak frekanslarını etkilemez. Ayrıca, dopamin, paraventriküler çekirdekteki nöronlar aracılığıyla TRH salgılanmasını da uyarır (136). Somatostatin,

tiotropik hücrelerde iki reseptör alt türünü, SST2 (somatostatin reseptör subtipi-2) ve SST5'i (somatostatin reseptör subtipi-5) aktive ederek TSH salgılanmasını inhibe eder (137).

Hayvanlarda ve insanlarda, hipotalamik-hipofiz-tiroid aksının aktivitesini düzenleyen önemli bir metabolik sinyal leptindir. Leptin, arkuat çekirdekte pro-opio-melanokortin ve kokain ve amfetaminle ilişkili transkripti ifade eden nöronlar aracılığıyla hem doğrudan hem de dolaylı olarak TRH'nin sentez ve salınımını uyarıcı bir etkiye sahiptir (138–140).

Akromegali, tiroid hacminde ve tiroid nodüleritesinde artışla ilişkilidir. Hastalık süresi arttıkça nodül sıklığı da artar (141). Tiroid genişlemesi, diffüz ya da multinodüler şekilde gerçekleşebilir. 37 akromegali hastasıyla yürütülen bir araştırmada, 34 hastanın (%92) ultrasonografi incelemesi sonucu büyümüş tiroid bezine sahip olduğu tespit edilmekte; ortalama tiroid hacmi, normal değerlerin beş katından daha büyük olarak saptanmıştır. (142). Farklı bir çalışmada, 45 hastanın 39'unda (yüzde 87) palpabl yaygın veya multinodüler guatr saptanmıştır (143). Bir sistematik incelemede, akromegali hastalarının yüzde 4'ünde tiroid kanseri bulunmuştur. Bu oran, genel popülasyondan daha yüksektir (144). Akromegali hastalarında tiroid malignitesi, en yaygın olarak tespit edilen maligniteler arasında yer alır (144). Ruchala ve ekibi tarafından incelenen 86 hastadan 3'ünde papiller tiroid kanseri ve 2'sinde folliküler tiroid kanseri tespit edilmiştir. Bu vakalardan 3'ünde lezyonlar çok odaklıdır, bir durumda kanserli lezyon kapsüle infiltrasyon gösterirken, 1 hastada ise lenf nodlarına metastaz saptanmıştır (145).

Akromegali hastalarında tiroid kanserinin sayısının artmasının, eskiye kıyasla daha doğru ve daha sık bir şekilde tiroid incelenmeleri gerçeğinden kaynaklanabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (146). Sürekli artan bir IGF-1 seviyesine sahip hastaların, özellikle ultrasonografide endişe verici özelliklere sahip nodülleri olanların, düzenli olarak tiroid incelemeleri gerektiği önerilmiştir. Bu inceleme, ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmasını da içermelidir (147–149).

9-Akromegali ve Neoplazi:

Akromegali'deki artan tümör riski, IGF-1'in tümör gelişimi üzerindeki uyarıcı etkisi ile bağlantılıdır (84). Akromegali ile artan kolon neoplazisi riski arasında bir

ilişki olduğunu düşündüren çelişkili kanıtlar bulunmaktadır (150–155). Ancak, kontrolsüz GH veya IGF-1 seviyeleri ile kolon kanseri mortalitesinde artış gözlenmiştir. Artan riskle ilişkilendirilen mekanizmalar, IGF-1'in epitel hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki trofik etkisi ve peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör (PPAR) geninin ekspresyonunun azalması olarak düşünülmektedir (156,157). Bir meta-analizde, akromegali hastalarının kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek oranda kolorektal adenomatöz ve hiperplastik polip, ayrıca kolorektal kanser geliştirme riski olduğu tespit edilmiştir (151). Bu gözlemlere dayanarak, 50 yaş ve üzeri hastalar için, özellikle GH seviyeleri sıkı bir şekilde kontrol edilmemişse, başlangıçta ve ardından her üç ila dört yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Bu öneri, 2009'da Akromegali Mutabakat Grubu tarafından yayınlanan yönergelerle uyumludur (158). Akromegali, tedavi edilmiş veya biyokimyasal olarak kontrol altına alınmış 107 akromegali hastası ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 214 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında, kolonik divertikül prevalansında artışla ilişkili görünmektedir. Kolonoskopide, akromegali hastalarının %39'unda ve kontrollerin %19'unda divertikül bulunuyordu. Tedavi öncesi GH ve IGF-1 standart sapma skorları için düzeltme yapıldıktan sonra, en uzun aktif hastalık süresine (>11 yıl) sahip hastalar, divertikül geliştirme olasılığı en yüksek olan grup olarak değerlendirilmiş (159).

Akromegali, kolon polipleri ve kanser riskinin yanı sıra, diğer tümör türleriyle de ilişkili olabilir (160–162). Bir kohort çalışmasında, akromegalisi olan 1041 erkek incelenmiş ve kolon, mide, özofagus ve melanom adenokarsinomları da dahil olmak üzere artmış sayıda malign tümör tespit edilmiştir (162). Kadınlarda, tiroid kanseri ve uterin leiomyomata prevalansında artış gözlenmiştir (161,163).

10-Metabolik Komplikasyonlar:

Akromegalinin metabolik etkileri değerlendirildiğinde, serum GH ve IGF-1 düzeylerinin yüksek olmasının yanı sıra, kontrol altına alınmamış akromegali de hiperinsülinizm, insülin direnci, vakaların %10 ila %15'inde belirgin diyabet ve %50'sinde bozulmuş glukoz toleransı ile bağlantılı olduğu görülmüştür (164). Fizyolojik olarak, GH glukoz seviyesini artırır, lipolitik etkiye sahiptir ve

trigliseridlerin serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolizini uyarır. GH fazlalığı, karaciğerde ve periferde insülin direncine, dolayısıyla hiperinsülinemiye neden olur.

DM (diabetes mellitus), akromegali hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yaygın görülür ve bu hastaların artan mortalite oranına katkıda bulunur (117,165). Vaka serilerinde akromegali hastaların diyabet prevalansı %20-56, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %16-46 olarak bildirilmiştir (164).

Akromegali, azalmış yağ kitlesi ve artmış yağsız vücut kitlesi ile ilişkilendirilir. Ayrıca, akromegali hastalarında lipid anormallikleri sıkça görülür. GH tarafından bağımlı olarak inhibe edilen lipoprotein lipaz aktivitesi, yükselmiş lipoprotein lipaz düzeyleri ve olası insülin direnci sonucunda, yoğunluğu küçük olan LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) partiküllerinin artışı görülür (166).

Akromegali hastalarında hiperprolaktinemi, tümörün kitlesel etkisi ve/veya miks adenom varlığı nedeniyle yaklaşık %30 oranında görülebilir. Ayrıca, tümörün kitlesel etkisi nedeniyle, hastaların %40'ında hipopituitarizm belirtileri (hipogonadizm, sekonder hipotiroidi ve adrenal yetmezlik) görülebilir (100).

Akromegali hastalarında, artan kalsitriol üretimi sonucu hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi görülebilir (32,167). Parathormon ve büyüme hormonunun her ikisinin de 1-alfa hidroksilaz aktivasyonuna yol açmasına rağmen, aşırı kalsitriol üretimini tetikleyen faktörler tam olarak belirlenememiştir (168,169).

11-Diğer Komplikasyonlar:

Akromegali hastalarında GH ve IGF-1 seviyelerinin yüksek olması nedeniyle, iç organlarda büyüme görülür. Tiroid, kalp, karaciğer, akciğerler ve böbrekler gibi iç organlar etkilenebilir ve büyüebilir. Ayrıca, erkeklerde geri dönüşümlü prostat büyümesi, hipogonadizme rağmen yaygın olarak görülür. Akromegali tedavisi ile GH ve IGF-1 seviyelerinin normalleşmesi, iç organların büyümesini tersine çevirebilir ve prostat büyümesini azaltabilir (170). Tükürük bezinde büyüme akromegali hastalarında görülebilir (171).

Tablo 2. Akromegali Klinik Bulguları (84,88)

Tümörün Direkt Etkisi	
Baş Ağrısı	
Görme ile ilgili semptomlar	Görme kaybı Unilateral veya bilateral temporal hemianopsi, quadrianopsi
Hiperprolaktinemi	Mikst tümör sekresyonu veya stalk kesisi
Hipopituitarizm	Hipotiroidizm, hipogonadizm, hipokortizolizm
GH/IGF-1 ile oluşan sistemik etkiler	
Deri ve Yumuşak Doku Değişiklikleri	Deri kalınlığında artış ve yumuşak doku hipertrofisi Ciltte yağlanma Hiperhidrozis, skin tagler Akantozis nigrikans Hirsütizm, hipertrikozis Raynoud fenomeni
Yüz ve Oral Kavite Değişiklikleri	Alında öne doğru çıkıklık Yüz hatlarında belirginleşme Burun ve kulaklarda büyüme, dudakta kalınlaşma Prognatizm, diş aralarında açılma Çene maloklüzyonu Makroglossi
Respiratuvar Sistem Etkileri	Üst hava yolunda obstrüksiyon Uyku apnesi Horlama Narkolepsi
Kardiyovasküler Sistem Etkileri	Biventriküler hipertrofi ve interventriküler septumda kalınlaşma Diyastolik ve/veya sistolik disfonksiyon Aritmiler Hipertansiyon Endotel disfonksiyonu Karotis intima media kalınlığında artış

Tablo 2. Akromegali Klinik Bulguları (84,88)

Endokrin ve Metabolik Sistem Etkileri	Multinodüler guatr Tirotoksikoz Hiperkalsiüri Hiperparatiroidi Hipotiroidi İnsülin direnci Bozulmuş açlık glukozu Bozulmuş glukoz toleransı Diyabetes mellitus
Gastrointestinal Sistem Etkileri	Hepatomegali Splenomegali Megakolon Kolon polipleri
Kas-İskelet Sistemi Etkileri	Akral büyüme Eklem kıkırdağında artış Artralji Artrit Karpal tünel sendromu Proksimal miyopati
Nörolojik komplikasyonlar	Apopleksi Serebellar tonsil herniasyonu İntrakraniyal anevrizmalar
Psikiyatrik komplikasyonlar	Bilişsel bozukluklar Anksiyete Depresyon Beden algı bozuklukları
Neoplastik komplikasyonlar	Kolon ve tiroid kanseri başta olmak üzere malignite riskinde artış

2.1.7. Akromegalide Mortalite ve Morbidite

Akromegali hastalarında ölüm oranının arttığı gözlemlenmektedir. Ölüm nedeni esas olarak kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır ve bu risk, hastalığın sıkı biyokimyasal kontrolü sayesinde azaltılabilir (32,117,172–178). Literatürdeki kanıtlar, akromegali ile mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Colao ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen önceki bir araştırma, 2004 yılına kadar olan ilişkili raporları toplayan ve inceleyen bir çalışma, akromegalinin etkilenen hastalarda ölüm riskini artırdığını ve vakaların %60'ının kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu, %25'inin solunum hastalıkları ve

%15'inin ise malignitelerle komplike olduğunu bildirmiştir. Son yıllarda, bu hastalardaki bildirilen ölüm oranları üzerinde yeni tedavi yöntemlerinin etkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır (84). Önceki çalışmalar, akromegali hastalarında ölümün temel olarak altta yatan malignitelerin varlığından kaynaklandığını ve kardiyovasküler komplikasyonların da buna eşlik ettiğini göstermiştir. Bu hastalarda bildirilen ölüm oranları, genel nüfusa kıyasla rapor edilen nedenler ve oranlar açısından önemli ölçüde farklılık göstermemiştir (179,180). Ritvonen ve arkadaşlarının raporuna göre, dahil edilen hastaların %34'ünde kardiyovasküler komplikasyonlar ölüm nedeni olarak gözlenirken, %27'sinde malignitelerin varlığı tespit edilmiştir (181). 2016 yılında Ritvonen ve arkadaşları tarafından yapılan önceki Finlandiya çalışması, akromegali hastalarında ölüm nedenlerinin son birkaç on yılda önemli ölçüde değiştiğini bildirmiştir (181). Yazarlar, önceki on yıllarda kardiyovasküler komplikasyonların ölümün ana nedeni olduğunu bildirmişken, sonraki iki on yılda ise malignitelerin neden olduğu komplikasyonların ölümdeki başlıca etken nedenler olduğunu belirtmişlerdir. Esposito ve arkadaşları da akromegali popülasyonlarında en yaygın ölüm nedenlerinin dolaşım sistemi hastalıkları ve maligniteler olduğunu bildirmişlerdir (182).

Akromegali hastalarındaki tüm nedenlere bağlı ölüm riski ve tedavinin etkisi hakkındaki en iyi tahmin, 1970 ile 2005 yılları arasında yayınlanmış olan ve akromegali hastalarının ölüm oranlarını genel popülasyonla karşılaştıran 16 çalışmanın meta-analizinden elde edilmektedir (177). Yalnızca hastaların %80'inden fazlasının başlangıç tedavisi olarak transsfenoidal cerrahi uygulandığı çalışmalara odaklandığında, mortalite oranlarında daha az artış gözlenmiştir. Ancak, transsfenoidal cerrahi tedavi ile eş anlamlı değildir, çünkü en yetkin cerrahlar tarafından uygulandığında bile kür oranları %80 ila %90 arasındadır. Sadece ameliyat sonrası GH ve IGF-1 seviyeleri kontrol altında olan hastalar dikkate alındığında, ölüm oranlarında önemli bir artış yaşanmamıştır (183). Akromegali hastalarındaki mortalite oranlarını etkileyen bağımsız ve önemli prognostik faktörler arasında yaş, hipertansiyon, GH seviyeleri, IGF-1 seviyeleri, geçmiş radyasyon tedavisi ve eş zamanlı ACTH eksikliği bulunmaktadır (183). 2018 yılında yapılan bir meta-analizde, 26 çalışma incelenmiştir ve 2008 öncesinde yayınlanan çalışmalarda mortalite oranlarında bir artış bildirilirken, 2008 sonrasında yayınlanan çalışmalarda genel

popölasyonla eşit mortalite oranları rapor edilmiştir. Bu çalışmada, sadece cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, somatostatin analogları ile tedavi edilen gruba kıyasla artmış mortalite görölmüştür (184). Daha önceki çalışmalara göre güncel çalışmalarda bildirilen azalmış mortalite oranları, gelişen tedavi seçenekleri, daha katı remisyon kriterlerinin kullanılması ve morbiditelerin daha sıkı takip ve tedavi edilmesi gibi faktörlerin etkili olduğu düşünölmektedir. Bu gelişmeler, akromegali hastalarının yaşam kalitesini ve sağkalım oranlarını artırmaya yönelik önemli adımlardır (177,184). 1995 öncesi dönemde yapılan çalışmalar, akromegali kaynaklı ölüm riskinin iki ila üç kat arttığını göstermiştir (185). Akromegali hastalarında 1995 öncesinde 1995 sonrasına göre önemli ölçüde azaldığını bulunmuştur. Bu, yazarların rapor ettiğı gibi 1995 öncesi dönemde bu hastalar için uygulanan yönetim modaliteleri ve özellikle radyoterapinin bu dönemden sonra azalmış olmasından kaynaklanabildiğı gösterilmiştir (186).

2.1.8. Tanı

Akromegali şüphesi olan bir hastada (prognatizm, burun ve dudakların büyümesi, frontal çıkıklık, maloklüzyon, makroglossi, el ve ayaklarda büyüme gibi belirtilerle), klinik tanıyı doğrulamak için öncelikle biyokimyasal testler yapılmalıdır (158). Akromegaliye özgü tipik klinik bulguları olmayan, ancak uyku apnesi, kontrolsüz tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, artrit, karpal tünel sendromu ve aşırı terleme gibi akromegali ile ilişkili klinik durumlar mevcut olan hastalarda da IGF-1 ölçümü yapılması önerilmektedir (187). Tanı koymak için ilk adım, serum IGF-1 düzeyini ölçmektir ve IGF-1 düzeyi, GH düzeyi ile korelasyon gösterir. Serum IGF-1 düzeyleri, GH'den farklı olarak, yiyecek tüketimi, fiziksel aktivite veya uyku gibi saatlik değişkenlere maruz kalmaz; bunun yerine, entegre GH salgılanmasını bir önceki gün veya daha uzun süreler için yansıtır. Akromegaliye sahip neredeyse tüm hastalarda serum IGF-1 düzeyleri artar ve normal bireylerle arasında mükemmel bir ayırım sağlar (188,189).

Akromegali tanısının konulmasında en güvenilir yöntem, serumdaki IGF-1 seviyelerinin ölçölmesidir (190–192). Akromegali hastalarının neredeyse tamamında serum GH ve IGF-1 düzeyleri yükselir. Serum IGF-1'deki artış genellikle iki sebeple GH'deki artıştan daha belirgindir: GH salgılanması daha dalgalıdır ve GH, başlıca

IGF-1 bağlayıcı protein olan IGF-1 bağlayıcı protein-3'ün (IGFBP-3) salgılanmasını uyarır, bu da serumdaki protein düzeylerini etkiler (193). Sonuçlar, hastanın yaşına göre değerlendirilmelidir. Normal bireylerde, serum IGF-1 konsantrasyonları ergenlik döneminde en üst düzeye çıkar ve ardından kademeli olarak azalır. 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde değerler, genç bireylere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olabilir. Dolayısıyla, 70 yaşındaki bir hastada görünen "normal" bir değer aslında yüksek olabilir. Ayrıca, hipotiroidizm, yetersiz beslenme, kötü kontrol edilen tip 1 diyabet (T1DM), karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve oral östrojen kullanımı gibi düşük serum IGF-1 konsantrasyonları ile ilişkili birçok durum bulunmaktadır. Bu durumlarda akromegali tanısı gözden kaçabilir ve hastalıktan şüphe duyuluyorsa, oral glukoz tolerans testi (OGTT) de uygulanmalıdır (12).

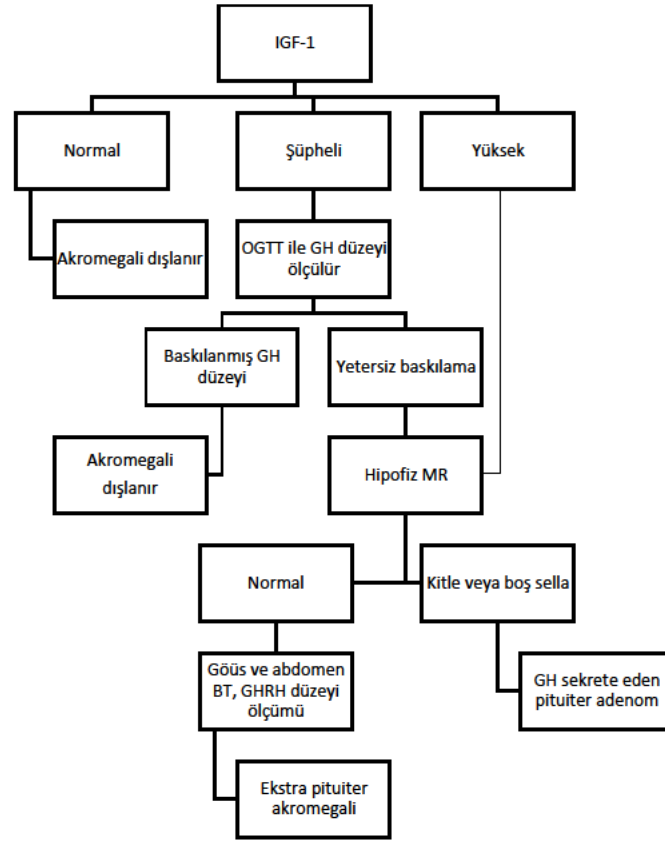
Akromegali tanısında altın standart yöntem, oral glukoz yüklemesi esnasında GH değerlerinin ölçülmesidir. Yüksek ya da şüpheli serum IGF-1 seviyelerine sahip olan hastalarda, tanının doğrulanması için oral glukoz yüklemesi uygulanmalıdır (192). Akromegali tanısı amacıyla gerçekleştirilen oral glukoz supresyon testi, 75 gram glukoz kullanılarak yapılmalıdır. Glukoz verilmeden önce 0. dakikada ölçüm yapılmalı ve ardından 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda GH ölçümü gerçekleştirilmelidir. Normal popülasyonda, serum GH seviyelerinin 75 gram glukoz alımından sonra iki saat içinde 1 µg/L veya daha düşük seviyelere düşmesi beklenir. Eğer 75 gram oral glukoz alımının ardından 2 saat içerisinde kan şekeri artışına paralel olarak GH seviyesi 1 µg/L 'den yüksek olursa, akromegali tanısı konulur (188,193). Tanı ve hastalık remisyonunu değerlendirmek için 75 gram glukoz yüklemesi (OGTT) sonrasında GH yanıtı ölçülmelidir. Normal bireylerde, glukoz verildikten sonra GH seviyesi konvansiyonel RİA yöntemleriyle <1 µg/L, daha hassas yeni testlerle ise <0,3-0,4 µg/L seviyelerine kadar baskılanır (32,194,195). Akromegalik hastalarda glukoz verilmesini takiben GH seviyelerinde baskılanma gözlenmez, hatta yaklaşık %10'unda bu test sırasında GH seviyelerinde artış görülebilir. Akromegali tanısı için IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre yüksek olması ve oral glukoz yüklemesini takiben en düşük GH değerinin > 0,4 µg/L olması gerekmektedir (32,194,195). Ancak baskılanma seviyesiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. Birçok GH ölçüm yönteminde iyi bir duyarlılık bulunmamaktadır ve bu nedenle tanıyı dışlamak için en düşük GH seviyesinin <1 µg/L olması yeterli kabul edilmektedir (192).

OGTT, cerrahi tedavi sonrası GH sekresyon kontrolünü belirlemede altın standarttır; ancak, somatostatin analogları ile tıbbi tedavi gören hastalarda biyokimyasal kontrolü değerlendirmede yeterli sonuçlar sağlamamaktadır. Bu hastalar söz konusu olduğunda hem bazal hem de post-glukoz GH seviyeleri, serum IGF-1 konsantrasyonları ile büyük ölçüde uyumsuzluk gösterir (196). Akromegali hastalarında cerrahi sonrası GH ve IGF-1 seviyelerinin yakın takibi gerekmektedir. Bu takip genellikle ameliyattan sonraki 3 ila 6 ay arasında başlamaktadır. Daha sonra, GH ve IGF-1 düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve tedaviye uygun şekilde ayarlamalar yapılmalıdır (32,197).

Rastgele serum GH ölçümleri akromegali tanısı için kullanışlı değildir. Normal bireylerde GH, pulsatil bir şekilde salgılanır, günlük değişimler gösterir ve kısa süreli açlık, egzersiz, stres ve uyku gibi çeşitli faktörlerle uyarılır. Ayrıca, GH klirensi hızlıdır ve plazma yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır (198). Sonuç itibarıyla, serum GH konsantrasyonları günün büyük bir kısmında 0,5 ila 1 µg/L'den (çok hassas analizler kullanılarak 0,1 µg/L'den daha düşük) saptanmıştır (199). Doğum sonrası 2 ila 5 ng/mL arasında geniş bir dalgalanma gösterir. Bir sonraki öğünde veya egzersizden sonra, gece veya yoğun egzersiz sonrası 20 veya 30 µg/L 'ye kadar çıkabilir (12). Akromegali hastalarında GH salgılanması her zaman artmıştır. Bununla birlikte, herhangi bir zamandaki serum GH düzeyleri, genellikle 2 ile 10 µg/L seviyesinde olup, günün çoğu zamanında normal bireylerde de görülebilir. Normal bireylerden farklı olarak, akromegali hastalarında serum GH düzeyleri gündüz veya gece çok az değişir ve çoğu hastada yiyecek veya egzersiz gibi uyaranlara yanıt olarak değişiklik göstermez. Ancak, normal bireylerde ve diğer hastalıkları olan kişilerde meydana gelen serum GH değişiklikleri nedeniyle, kanın ne zaman alındığı ve hastayla ilgili herhangi bir bilgi olmaksızın yüksek değerler hakkında yorum yapmak doğru değildir. Bu nedenle, rastgele serum GH ölçümleri almak en iyi seçenek olmayacaktır (192). Bir bireyde bazal GH seviyesi < 0,4 µg/L ise ve IGF-1 seviyesi yaş ve cinsiyete uygun şekilde normal ise, akromegali tanısı dışlanabilir. Özellikle IGF-1 seviyesinin normal bulunması akromegali tanısını dışlar. Ancak IGF-1 ve GH ölçümlerini ve seviyelerini etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur bunları göz önünde bulundurmak gerekir (193,200). Nadiren gerekli olsa da bazı durumlarda ek dinamik testler uygulanabilir. Örneğin, klinik olarak akromegali şüphesi bulunan, ancak IGF-1 ve OGTT sonuçları normal

olan bir hastada bu tür testler kullanılabilir. Bu gibi özel durumlar, standart tanısal yaklaşımların net bir sonuç vermediği zamanlarda ek değerlendirmelere ihtiyaç duyulduğunda geçerlidir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), intravenöz olarak verilen 500 mcg'lik bir dozda, akromegali hastalarının yaklaşık yarısında serum GH konsantrasyonlarını %50 veya daha fazla artırır ve en yüksek değerler 20 ila 30 dakika içinde görülür; buna karşın, normal bireylerde serum GH seviyelerinde bir yükselme gözlenmez (201). L-DOPA (500 mg oral olarak alındığında), akromegali hastalarının yaklaşık yarısında serum GH konsantrasyonlarını %50 veya daha fazla azaltırken, normal bireylerde GH konsantrasyonlarında bir artışa neden olur (12). GH hipersekresyonu teyit edildikten sonra, bir sonraki adım hipofiz manyetik rezonans görüntüleme incelemesidir, çünkü akromegalinin en yaygın nedeni hipofiz somatotrof adenomudur. Akromegali şüphesi için hipofiz MR'ı yapılan 39 hastanın bir raporunda, 39 hastanın 27'sinde (%69) bir kitle saptanmıştır (202). Somatotrof adenomlu hastaların yaklaşık %77'sinde hipofizde makroadenom (tümör çapı 10 mm veya daha fazla) gözlenmektedir. Makroadenomlu hastalarda tümör, parasellar veya suprasellar bölgelere yayılabilir. Nadir durumlarda, normal hipofiz dokusunda bulunan ve sella turcica'ya yayılan tümör, empty sella durumuna neden olabilir (172,201). Nadiren, MR'da hipofiz bezi normal görünümlü olmasına rağmen biyokimyasal olarak akromegali tanısı konulan hastalar, tanısal zorluklara yol açabilir. Bunun nedeni, tümörün mikroskobik boyutta olması ve rutin bir MR taramasında tespit edilememesidir. Bu nedenle, mikroadenomları teşhis etmek amacıyla MR çekimlerinde 2 milimetrelik kesitlerin kullanılması önerilmektedir (203).

Tablo 3. Akromegali Tanı Algoritması (81)



2.1.9. Tedavi

Akromegali hastalarının tedavi hedefleri, serum IGF-1 seviyelerini hastanın yaşına ve cinsiyetine uygun normal aralığa düşürmek, adenom boyutunu kontrol altına almak, kitlenin neden olduğu etkileri azaltmak, semptomları hafifletmek ve metabolik anormallikleri, özellikle diyabetes mellitus gibi, düzeltmektir (11). Akromegali tedavisi, endokrinoloji, beyin cerrahisi, nöroradyoloji, nöropatoloji, radyasyon onkolojisi ve nörooftalmoloji gibi alanlardan uzmanların bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir (2).

Akromegali yönetimindeki hedefler şunlardır (2,11):

- GH ve IGF-1 düzeylerini normalleştirmek
- Tümör büyümesini kontrol altına almak ve varsa merkezi sinir sistemi ile vasküler yapılar üzerindeki basıncı hafifletmek
- Hipofiz hormon rezervinin korunması veya yeniden sağlanması
- Komorbiditelerin tedavi edilmesi ve mortalite oranlarının normalleştirilmesi.

2.1.9.1. Cerrahi

Akromegali durumunda adenomun cerrahi olarak çıkarılması, ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Hastaların büyük çoğunluğu için endoskopik transsfenoidal yaklaşım, ilk tercih edilen yöntemdir (192). Büyük ve invaziv adenomlara sahip hastalarda perioperatif mortalite oranı %1'den daha düşük olup, daha küçük adenomlara sahip hastalarda önemsiz düzeydedir. Hastaların yaklaşık %70'inde uzun süreli olarak bir veya daha fazla hipofiz hormonunun eksikliği rapor edilmiştir (204,205). Hem cerrahi hem de radyasyonla tedavi edilen hastalar, GH eksikliği de dahil olmak üzere hipofiz hormon eksiklikleri geliştirmeye özellikle yatkındır. Bu nedenle, tedavi sonrası dönemde hastaların hormonal düzeyleri düzenli olarak izlenmeli ve eksikliklerin erken belirlenmesi ve uygun hormon replasman tedavisi ile düzeltilmesi önemlidir (206).

Akromegali tedavisinde endonazal MTS (mikroskopik transsfenoidal cerrahi) ve ETS (eksternal transsfenoidal cerrahi) yaklaşımları en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Günümüzde, olguların %95'ten fazlasında ve mortalitenin <%1 olduğu transsfenoidal yol tercih edilmektedir. Cerrahin tercih edeceği yöntem, cerrahın deneyimli olduğu yöntem, tümörün yayıldığı alanlar, komşu yapılarla ilişkisi, daha önce geçirilmiş cerrahi girişimler, transnazal girişimlerde nazal ve sinüs anatomisi-pnömotizasyonu, sella yapısı ve karotis arterlerin durumu gibi faktörler tarafından belirlenir (207,208).

1-Mikroskopik Transsfenoidal Cerrahi (MTS):

MTS cerrahi yaklaşımı, akromegali tedavisinde en güvenli yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak her cerrahi prosedürde olduğu gibi, bazı riskler taşımaktadır. Bu riskler arasında BOS (beyin omurilik sıvısı) kaçağı, menenjit, kanama

nedeniyle karotis arter veya kavernöz sinüs yaralanması, görme problemleri (optik sinir/kiazma travması), hipofizer yetmezlik, diabetes insipitus (Dİ) veya hipopituitarizm (hipofiz sapının travmasına bağlı), nazal deformite, septal perforasyon, epistaksis, koku duyu kaybı ve nazal enfeksiyon yer almaktadır. Bununla birlikte, MTS cerrahi yaklaşımının transkraniyal girişimlere göre düşük mortalite ve morbidite oranına sahip olması, yaşlı ve sistemik sorunu olan yüksek riskli hastalarda güvenle kullanılabilmesi, düşük maliyeti, daha az efor gerektirmesi, kısa operasyon süresi, postoperatif dönemde erken mobilizasyon sağlanabilmesi ve hastanede kısa süre kalınabilmesi gibi önemli avantajları bulunmaktadır (208).

2- Endoskopik Transsfenoidal Cerrahi (ETS):

ETS cerrahi yaklaşımı, özellikle parasellar ve suprasellar uzanımlı olgularda tercih edilen bir yöntemdir. Bu yaklaşımın avantajları arasında daha yakın, panoramik ve açılı görüntü elde edilebilmesi, nazal kavitede daha az hasar oluşturması sayılabilir. Ayrıca açılı endoskop kullanımıyla özellikle kavernöz duvarlardaki tümör kalıntıları daha iyi görülebilir. Bununla birlikte, endoskopa alışma süreci dezavantaj olarak değerlendirilebilir. ETS cerrahi yaklaşımında tek veya iki nazal pasaj kullanılarak, 2, 3 veya 4 el ile endoskopik girişimler gerçekleştirilebilir (207,208).

3-Transkraniyal Yaklaşım:

Transkraniyal cerrahi seçiminde, tümörün geometrisi, sertliği, büyüklüğü ve transfenoidal yolun uygun olmaması en önemli faktörlerdir (209). En sık tercih edilen yaklaşım pterional (frontotemporosfenoid) yaklaşımdır (210). Transkraniyal girişimler, belirli riskleri içerir. Bununla birlikte, optik sinir ve önemli damarların erken maruziyeti sayesinde korunabilmeleri ve anatomik olarak çeşitli bölgelere bu yaklaşımla erişilebilmesi en önemli avantajlardır (210).

Hastaların yaklaşık %8'inde ameliyatın diğer önemli komplikasyonları meydana gelir. Arginin vazopressin eksikliği (AVP-D, eskiden santral diyabet insipidus olarak bilinir), beyin-omurilik sıvısı rinoresi ve menenjit gibi komplikasyonları içerebilir. Bu komplikasyonlar, makroadenomlu hastalarda daha sık görülebilir (%2) (205,211). Nunes ve arkadaşları, 4 randomize kontrollü çalışma üzerinde 261 hastanın sonuçlarını değerlendirerek, cerrahi öncesi somatostatin analogu kullanan hastalarda post-operatif 3. ayda IGF-1 seviyelerinin anlamlı olarak

daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak medikal tedavinin kür olasılığını arttırma konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (212). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında, pre-operatif somatostatin analogu kullanımının kısa dönemde faydalı olduğu, ancak uzun dönemde bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca, güncel çalışmaların bu konuda kesin bir karar verme noktasında yetersiz olduğu belirtilmiştir (213).

2.1.9.2. Medikal tedavi

Transsfenoidal cerrahi sonrası orta düzeyde GH fazlalığı belirtileri gösteren ve serum IGF-1 seviyesi anormal olan, ancak tekrar cerrahi gerektirmeyen hastalar için medikal tedavi önerilmektedir (11). Bugünün medikal tedavi alternatifleri arasında; somatostatin reseptör ligandları (SRL) olarak adlandırılan oktreotid, lanreotid ve pasireotid, dopamin agonisti kabergolin ve GH reseptör antagonisti pegvisomant bulunmaktadır (192).

2.1.9.2.1. Somatostatin reseptör ligandları

Oktreotid ve lanreotid, doğal somatostatinden daha güçlü ve etkili bir şekilde GH salgılanmasını engelleyen somatostatin (GH-inhibitör hormon) benzeri maddelerdir. Bunun nedeni, daha yüksek potansiyele sahip olmaları ve daha uzun plazma yarı ömürlerine sahip olmalarıdır (iki saatlik süre ile karşılaştırıldığında iki dakika). Somatostatin analogları, somatostatin ve benzer bileşikler için özgül reseptörlere bağlanarak GH salgılanmasını baskılar (214). Oktreotidin uzun etkili formu, aylık bir kez intramusküler enjeksiyon olarak uygulanır. Başlangıç dozu aylık 20 mg'dır. Eğer serum IGF-1 konsantrasyonu iki ay içinde normal seviyeye düşmezse, doz 30 mg'a ve ardından aylık olarak 40 mg'a çıkarılabilir. Lanreotid farklı ülkelerde farklı formlarda mevcuttur. Subkutan formu (lanreotid otogel veya depo) her dört ila altı haftada bir 60 ila 120 mg olarak verilir (215). Oktreotid ve lanreotid, bazı hastalarda hipofiz adenomunun küçülmesine yol açabilir. Küçülme mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. 32 somatotrof makroadenomlu hastadan alınan cerrahi örnekler üzerinde yapılan bir araştırmada, oktreotide maruz kalan adenomların ortalama büyüme oranı, maruz kalmayanlara göre %83 daha düşük bulunmuştur (216).

Freda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, okreotid etkinliğinin lanreotide göre daha yüksek olduğu ve ortalama GH ve IGF-I düzeylerindeki maksimum etkinin 3-6 ay sonra görüldüğü bildirilmiştir (217). Bu çalışmada tümör küçülmesi okreotid ile lanreotide kıyasla daha fazla oldu. Ancak, tümör küçülmesini etkileyebilecek diğer faktörler, bazal tümör boyutu veya farklı tümör küçülme değerlendirme yöntemleri dikkate alınmamıştır (217). GH düzeyleri, cinsiyet ve yaş açısından hastaların başa baş eşleştirildiği büyük bir hasta grubunda geriye dönük bir çalışma yapılmış ve tedaviyi 12 ay boyunca hastalar almıştır (218). Yeni teşhis konmuş akromegali hastalarında okreotid ve lanreotid ile yapılan 12 aylık birinci basamak tedavi, biyokimyasal hastalık kontrolü, tümör küçülmesi, kardiyovasküler risk belirteçlerinin düzeltilmesi ve hipertansiyon üzerinde benzer prevalanslar oluşturmuştur. Benzer şekilde yan etkiler de gözlenmiştir. Dolayısıyla, her iki ilaç da akromegalinin birincil tedavisinde güvenli bir şekilde kullanılabileceği saptanmıştır (218). Medikal tedavinin etkinliği, serum GH ve IGF-1 düzeylerinin normale dönmesi ile değerlendirilmeli; bunu akromegaliye bağlı yumuşak doku semptomlarının gerilemesi ve adenom boyutunun küçülmesi izlemelidir. Ayda bir kez uygulanan iki ilaç formu olan okreotid uzun etkili salınım (LAR) ve lanreotid (otojel veya depo), biyokimyasal göstergelerin ve semptomların kontrolünde benzer etkinlik göstermektedir (219).

GH'deki kısmi bir düşüş bile semptomlarda bir dereceye kadar iyileşmeye yol açması nedeniyle, hastaların büyük bir yüzdesinde somatostatin analogları ile IGF-1 normalizasyonu sağlanması sonucunda semptomlarda iyileşme oranı yüksektir (84). Somatostatin analog tedavisi, hastaların yüzde 30'unda adenom boyutunda yaklaşık yüzde 20 ila 50'lik bir azalmaya yol açar (220).

Somatostatin analogları ile birincil tedavi alan 99 hastanın yer aldığı daha sonraki bir çalışmada, hastaların %45'inde serum IGF-1 konsantrasyonlarında normalleşme ve %44'ünde adenom boyutlarında %50'den fazla azalma gözlenmiştir (221). Somatostatin analogları genel olarak iyi tolere edilmektedir. Tedavinin ilk birkaç haftası boyunca, hastaların yaklaşık üçte birinde mide bulantısı, karın ağrısı, şişkinlik, gevşek dışkı ve yağ malabsorpsiyonu gibi yan etkiler yaşanır; ancak bu semptomlar, ilacın kullanımına devam edildikçe genellikle kendi kendine azalır (222). Somatostatin analogları kullanımı, safra taşı hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Tedavinin ilk 18 ayında, hastaların %56'sına kadarında

asemptomatik kolesterol safra taşı veya safra çamuru oluşumu görülebilir (220,223). Oktreotid ve lanreotid, geçici olarak insülin salgılanmasını baskılamaktadır; ancak klinik olarak glukoz dengesi üzerindeki etkileri oldukça sınırlıdır. Bu, akromegali tedavisi için bu analogları kullanan hastalar üzerinde yapılan 18 çalışmanın bir meta-analizi ile desteklenmiştir. Oral glukoz tolerans testi sırasında açlık insülin düzeyleri önemli ölçüde düşerken, glikoz düzeyleri bir miktar arttı; ancak açlık glikozu ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) değerlerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi (223,224). Somatostatin analogları kullanımı hastalarda ekzokrin salgıların azaldığını, tükrük salgısında azalmaya neden olduğu görülmüştür (225). Yapılan çalışmalarda da bu kanıya varılmıştır (226).

2.1.9.2.2. GH reseptör antagonistleri

Büyüme hormonu reseptör antagonistleri, periferik büyüme hormonu reseptörlerine bağlanarak büyüme hormonunun hedef organlar üzerindeki etkilerini engeller ve büyüme hormonu aktivitesini, IGF-1 üretimi de dahil olmak üzere, baskılar (1).

Pegvisomant, polimerlerin bağlanarak yarı ömrünü uzattığı, mutasyona uğramış bir büyüme hormonu molekülü temelli GH reseptör antagonisti olarak görev yapar. Mutasyon, GH reseptörü üzerinde 1. bölgeye bağlanma afinitesinin artmasına ve 2. bölgeye bağlanma yeteneğinin azalmasına yol açar. Böylece, pegvisomant, doğal büyüme hormonunun reseptöre bağlanmasını engeller, fakat hücre içi sinyal aktivasyonunu tetikleyen etkisine katkıda bulunmaz (227). Pegvisomant, serum IGF-1 seviyelerini düşürmede etkili bir tedavi yöntemidir. Birçok hastanın daha önce başka tedavilere maruz kaldığı 112 kişilik bir çalışmada, 12 hafta süreyle günde 10, 15 veya 20 mg pegvisomant dozlarının, serum IGF-1 seviyelerinin yanı sıra yorgunluk, yumuşak doku şişliği, terleme ve halka boyutunda iyileşmelere neden olduğu görülmüştür; buna karşılık plasebo grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (228).

Klinik uygulamada elde edilen sonuçlar, klinik araştırmalardaki kadar başarılı olmayabilir. Pegvisomant tedavisi alan 1288 akromegali hastasını içeren ortalama 3,7 yıl süren uluslararası bir izleme kaydında, pegvisomant tedavisine başladıktan bir yıl sonra, hastaların sadece %56,6'sında normal IGF-1 konsantrasyonlarına ulaşıldığı görülmüştür (229). Pegvisomant, büyüme hormonu (GH) sekresyonunu engellemediği

ve kullanımının serum GH konsantrasyonlarında bir artışa neden olduğu için, somatotrof adenom boyutu tedavi süresince büyümeye devam edebilir. Ancak, daha önce bahsedilen sürveyans çalışmasında belirtildiği gibi, bu durum nadir görülen bir olay gibi görünmektedir (229). MR verilerine sahip olan 936 hastadan 30'unda (%3,2) ortalama 2,1 yıl süreyle takip edilerek adenom boyutlarında bir artış gözlemlendi. Bu tür bulgulara dayanarak, pegvisomant tedavisi gören hastaların adenom boyutlarının değerlendirilmesi için yıllık MR takibi yapılması önerilmektedir (230). 30 hastada (%2,5) karaciğer enzimleri normalin üst sınırının üç katından daha yüksek seviyelere ulaştı. İzlem verilerine sahip olan 23 hastada ise, pegvisomant dozu azaltıldıktan veya tedavi kesildikten sonra karaciğer enzimleri normal değerlere geri döndü. Karaciğer yetmezliği ile ilgili herhangi bir rapor bulunmamaktadır (231). Karaciğer fonksiyonları belirgin şekilde bozuk olan hastalara pegvisomant önerilmemeli ve bu tedaviyi alan hastalar, ilk altı ay boyunca her ay ve ardından her dört ila altı ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ile takip edilmelidir. Ayrıca, pegvisomant'ın hem enjeksiyon alanında hem de daha uzak bölgelerde lipohipertrofi gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (232,233). Uzun etkili bir somatostatin analogu ve pegvisomant kombinasyonu, hastaların büyük çoğunluğunda serum IGF-1 seviyelerini normalleştirmiştir; ancak bu kombinasyon, tek başına pegvisomant kullanımından açık bir üstünlük göstermemiştir. Örneğin, uzun etkili oktreotid kullanımıyla yetersiz bir şekilde kontrol altında olan 27 hastada, analogun pegvisomant ile birleştirilmesi ya da yalnızca pegvisomant kullanımı sırasıyla %62 ve %56 oranlarında IGF-1 seviyelerinin normalleşmesini sağlamıştır (192,234).

2.1.9.2.3. Dopamin agonistleri

Dopamin agonistleri, özellikle kabergolin, bazı akromegali hastalarında GH salgılanmasını baskılayabilir, ancak somatostatin analogları kadar etkili değildir. Bununla birlikte, oral uygulama yöntemleri, diğer parenteral olarak uygulanan tedavilere kıyasla bir avantaj sunar. Kabergolin, akromegali yardımcı tedavisinde en etkili dopamin agonisti olup bu nedenle bu kategori içinde tercih edilen ilaç olarak kabul edilir (235).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, kabergolin kullanımının akromegali hastalarının yaklaşık %30'unda biyokimyasal kontrol sağladığı gösterilmiştir. Bu

bulgu, kabergolinin akromegali tedavisinde etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir (235).

Kabergolinin etkinliğini öngörebilecek kesin bir test olmasa da serum prolaktin düzeyi yüksek olan hastaların kabergolin tedavisine daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. Kabergolin kullanımıyla ilgili kalp kapak anormalliklerinin izlemi konusunda kesin bir öneri olmasa da, başlangıçta bir bazal ekokardiyografi çekilmesi ve haftalık dozun 2 mg'ın üzerinde olduğu durumlarda ekokardiyografinin belirli aralıklarla tekrarlanması düşünülebilir. Bu sayede kalp kapak fonksiyonlarındaki değişikliklerin takip edilmesi amaçlanmaktadır (192). Kabergolinin bilinen yan etkileri arasında postural hipotansiyon, konstipasyon, anoreksi, bulantı ve dürtü kontrol bozukluğu bulunmaktadır (236,237).

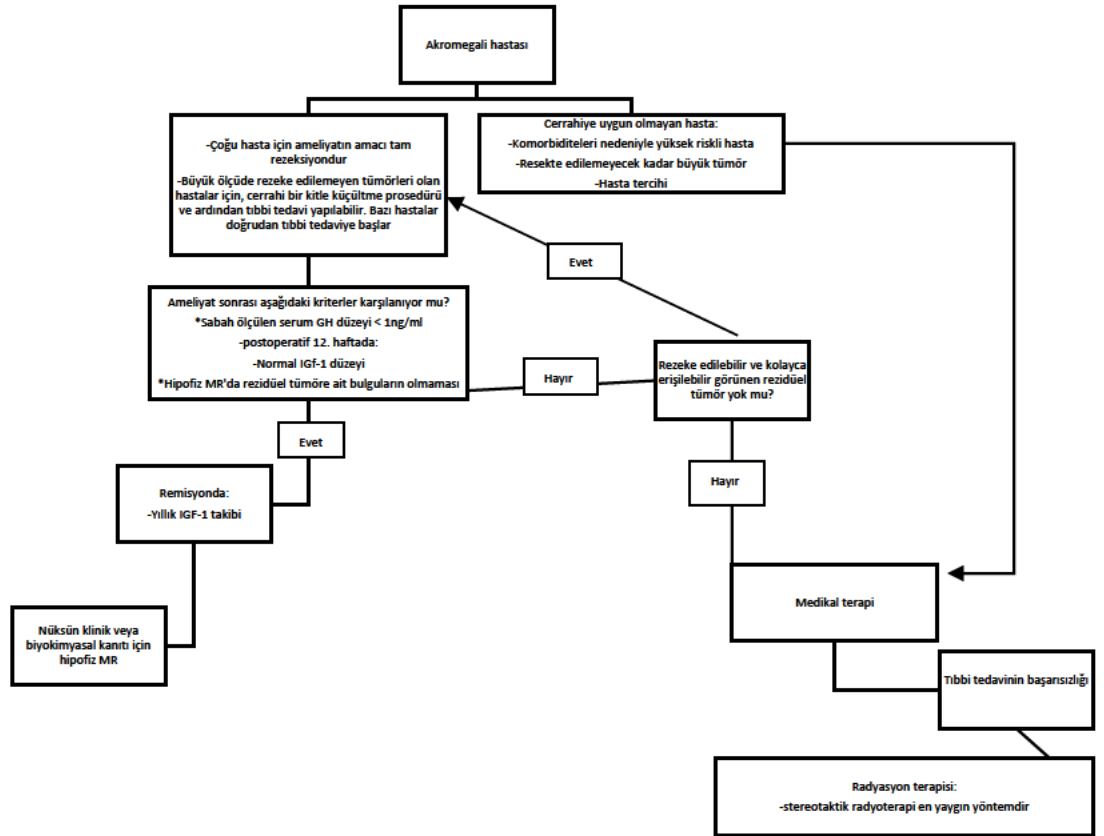
2.1.9.3. Radyoterapi

Radyoterapi, somatotrof adenomların boyutunu azaltmada ve GH ve IGF-1 seviyelerini çoğunlukla normale indirmede etkili olsa da GH ve IGF-1 seviyelerindeki azalmaların gerçekleşmesi genellikle yıllar sürer. Bu sebeple, özellikle cerrahi veya medikal tedavi ile kontrol edilemeyen hastalar için tavsiye edilir (238).

GH ve IGF-1 seviyelerinde azalma için uzun süre (5-10 yıl) gerekliliği, yüksek oranda hipopituitarizm görülmesi ve diğer komplikasyonlar nedeniyle, akromegali hastalarında birincil tedavi olarak radyoterapi önerilmez (192). Fraksiyonlu radyoterapiye maruz kalan çok az hasta, tedavinin mevcut hedefine, yani bazal serum GH konsantrasyonunun 1 mcg/L'den düşük olmasına ulaşır. Serum GH ve IGF-1 seviyeleri yılda ortalama yaklaşık %20 azalmakta olup, başlangıç değeri çok yüksekse, serum GH konsantrasyonları tedaviden 5 ila 10 yıl sonra bile 5 ila 10 mcg/L seviyesine ulaşmayabilir (239). 2017 yılında yapılan bir meta-analizde, hastaların %50-75'inde adenom boyutunda azalma ve yaklaşık %50'sinde biyokimyasal kontrolün başarılı olduğu belirtilmiştir (240). Radyoterapi sonrası izlemde, hipopituitarizm sık rastlanan komplikasyonlardan biridir (192). 10 yıl süreyle takip edilen hipofiz radyasyonu ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %40'ında bir veya daha fazla hipofiz hormonu eksikliği ortaya çıkmaktadır (239,241). Gonadotropin eksikliği en yaygın şekilde görülürken, ACTH eksikliği ve TSH eksikliği sırasıyla izlenmektedir. 884 hastayı içeren bir çalışmada, ışınlamadan 10 yıl sonra yeni hormon eksikliği gelişen hastaların

oranları; LH (luteinize edici hormon), FSH (folikül stimüle edici hormon), ACTH ve TSH için sırasıyla %18, %15 ve %27 şeklinde değerlendirilmiş (239). Kraniyal sinir felçleri, görme kaybı ve hafıza eksiklikleri gibi diğer komplikasyonlar da mevcuttur. Bunlar nadiren görülür ve çoğunlukla yüksek doz radyasyon tedavisi durumlarında ortaya çıkar (241). Hipofiz radyasyonu sonrasında, hastaların yaklaşık %1,7'sinde ilk 10 yıl içinde ikinci intrakraniyal tümörler rapor edilmiştir. Bu, normal bireylerle kıyaslandığında oldukça yüksek bir orandır (rölatif risk 16) (242,243). Bildirilen tümörler arasında astrositom, glioblastom, menenjiom ve sarkom yer almaktadır (244).

Tablo 4. Akromegali Tedavi (11)



2.1.10. Akromegali Hastalarında Tedavi Yanıtları

Başarılı adenom rezeksiyonu sonrası, klinik iyileşme genellikle günler içinde başlar. Postoperatif değerlendirmenin en uygun zamanı genellikle cerrahiden sonraki 3. aydır. Bununla birlikte, serum IGF-1 seviyelerinin postoperatif 12. aya kadar stabil hale gelmesi sürebilir. Hastaların klinik bulgular ve metabolik parametreler açısından düzelmesi postoperatif dönemde değerlendirilmelidir. Serum GH seviyesinin

<0,4µg/L olması cerrahi remisyon olarak kabul edilirken, GH seviyesinin <1 µg/L olması hastalığın kontrol altında olduğuna ve mortalite riskinin azaldığına işaret eder (192). Cerrahi tedavi, mikroadenomlu hastalarda %80-85 ve makroadenomlu hastalarda %50-65 oranında biyokimyasal kür sağlayabilmektedir. Kavernöz sinüs invazyonu olan adenomların tamamen çıkarılması genellikle mümkün olmadığı için, kür oranları beş yıl içinde yaklaşık %2-8'dir.

Cerrahi sonrası hastaların yaklaşık üçte birinde, düşük GH yanıtı (<1 µg/L) sağlanmasına rağmen OGTT ile elde edilen IGF-1 değerleri yüksek bulunmaktadır (192,245). Ameliyat sonrası akromegali değerlendirmesinde, erken dönemde (1 hafta içinde) gerçekleştirilen OGTT'nin, GH'nin 0,5 µg/L'lik minimum değeri kullanılarak tedavi başarısını güvenilir bir şekilde öngörebildiğini gözlemlenmiştir. Ancak erken dönemdeki IGF-I seviyeleri oldukça değişken olup yaklaşık 12 hafta içinde istikrar kazanır ve kesin postoperatif IGF-I değerlendirmesi için bu sürenin kullanılması gereklidir. Serbest IGF-I akromegalide yükselir ve hastalık aktivitesinin postoperatif değerlendirmesinde ek bir değer taşıyabilir. GHBP (GH Bağlayıcı Protein) seviyeleri aktif akromegalide baskılanır ve postoperatif GHBP artışı, GH duyarlılığının geri kazandığını gösterebilir (246).

2.2. AKROMEGALİ VE ÇENE YÜZ SEMPTOMLARI

Hastaların %22-24'ünde bildirilen mandibular büyüme, bu hastaların %20-22'sinde prognatizme, diş ve iskelet düzeninin gelişimine yol açabilir (1). Bu büyüme, esas olarak mandibular kondil büyüme merkezlerinin yeniden aktive edilmesi sonucu periosteal kemik büyümesine dayanmaktadır (247). Mandibulanın fleksiyon hareketinin sınırlayan anatomik yapılar maksilla ve maksiller dişlerdir. Ağız kapandığında alt dişler üst dişlerle tam bir uyum içinde temas eder, bu uyum öyledir ki, her mandibular diş karşılığındaki maksiller dişe ile bir yapbozun parçalarının bir araya gelmesi gibi uyum sağlar. Ergenlikten sonra meydana gelen mandibular büyüme, hastanın oklüzal (çeneler ve dişlerin kapanış ilişkisi) düzeninde değişikliklere neden olur. Çenelerin kapanış ilişkisinin değişmesi çiğneme kaslarının fizyolojik kas boyu uzunluğunun sınırlarının aşılmasına ve buna bağlı kas ağrılarına neden olur. Akromegali hastalarındaki bu oral-yüz değişiklikleri, özellikle maksillofasiyal bölge ağrısı ile ilişkilendirilebilir (83).

Akromegalinin çene ve yüz semptomlarından bir diğeri de temporomandibular eklem disfonksiyonudur. Temporomandibular eklem mandibular kondil ile temporal kemiğin glenoid fossası arasında eklem yapar. Mandibular kondilin akromegali nedeni ile büyümesi sonucu kondil fossa ilişkisi bozulur ve bunun sonucunda da temporomandibular eklemden klik sesleri ve ağrı görülebilir (1).

Hastanın yüz estetiği de bu geç büyüme nedeniyle önemli ölçüde bozulabilir ve hastanın ruh sağlığına ve sosyal ilişkilerine olumsuz etkide bulunabilir (247,248).

Akromegali hastalarında oluşan maloklüzyon diş protezlerinde kırılma veya uyumsuzluk gibi sorunlara da yol açabilmektedir (248). Dişler ile ilgili olarak, akromegali hastalarında mandibular boyutta ve vestibular eğimde artış olması nedeniyle diastemalar bildirilmiştir. Hastaların %40-43'ünde bu özellik rapor edilmektedir (1,247).

Akromegali hastalığında, başta frontal sinüsler olmak üzere paranasal sinüslerin hipertrofisi de gelişebilir. Bu durum, larengeal hipertrofi ile birlikte hastanın sesinde derinleşmeye ve ses rezonansının bozulmasına yol açabilir (1).

Klinik olarak, GH ve IGF-1 fazlalığı sadece çene yüz bölgesindeki kemik dokuları değiştirmemekte, aynı zamanda akromegali nedeni ile yumuşak dokularda da değişikliklere neden olabilir.

Makroglossi, akromegali hastalarının %54-58'inde görülür (247,249). Ayrıca, uvula da hipertrofik olabilir (164). Kraniyofasiyal deformiteler, makroglossi ve farinks ile larenks bölgesindeki yumuşak dokuların genişlemesinden ötürü çoğu vakada obstrüktif uyku apnesi görülmektedir (109,110).

Akromegali hastalarında hastalığın aktivitesinden bağımsız olarak, sıklıkla submandibular bezde büyüme bulunmuştur (171,250). Bu durumlarda bez işlevi genellikle etkilenmemekle birlikte patofizyoloji net değildir (251).

GH hipersekresyonunun kontrol altına alınması için biyokimyasal tedavi, yüz görünümünü özellikle yumuşak dokular açısından kısmen iyileştirebilir; ancak çoğu durumda, oral-yüz değişiklikleri farmakolojik tedaviye rağmen tamamen geri dönüşümsüz olarak devam etmektedir (5,164).

2.3. AKROMEGALİ VE KSEROSTOMİ

Kserostomi, ağız kuruluğuna neden olan tükürük üretimindeki azalmadan kaynaklanabilen öznel bir şikayet olarak tanımlanır (252). Kserostomi, tükürük bezlerinin hastalıkları (örneğin Sjögren sendromu), kontrolsüz diyabetes mellitus, baş ve boyun bölgesine radyasyon, kemoterapi ve yaygın olarak kullanılan bir dizi ilaç gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Baş veya boyun yaralanmaları, tükürük üretimi ve salgılaması için gereken sinirlerde hasara yol açabilir (253). Buna ilave olarak kserostominin en sık görülen nedeni kullanılan ilaçlardır. Bugüne kadar, kserostomi 500'den fazla ilaçla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, ilaçların sinerjistik etkileri de tanınmış ve birden fazla ilaç kullanan yaşlı hastalarda giderek daha yaygın hale gelmektedir (254).

Tükürük dokusu, radyasyon hasarına karşı son derece hassas olup, parotid bezleri radyasyona en kolay hasar gören bezler arasında yer almaktadır (255). Ayrıca radyoterapi alan hastalarda ve hipofiz adenomu nedeni ile opere olan hastalarda ağız kuruluğu görülebilir. Sheehan sendromlu 23 kadında yapılan bir çalışmada hastaların %78,3'ünde ağız kuruluğu tespit edilmiştir (256).

Akromegali hastalarında geçirilen operasyonlara veya radyoterapiye bağlı multiple hormon eksiklikleri de olabilmektedir. Hipotiroidi belirgin ağız kuruluğu ile seyreden bir durumdur Hashimoto tiroiditi olan kişilerde, kserostomi ve azalmış tükürük akış hızı beklenir (257). Yine hastalığın tedavisinde kullanılan somatostatin reseptör ligandları tüm vücut sekresyonlarını azaltarak ağız kuruluğuna yol açabilir

2.4. KSEROSTOMİ VE ORAL SAĞLIK

Kserostominin önemli bir komplikasyonu, diş çürüklerinin artması, oral hijyenin ve oral sağlığın bozulmasıdır. Tükürük, başlıca su (%99) ile birlikte çeşitli proteinler ve elektrolitlerden oluşur. Sıvı bileşeni, ağız boşluğunun sulanmasına ve oral içeriğin seyreltilmesine katkıda bulunur. Proteinler, mikroorganizmaların büyümesini engelleyebilir. (258). Kserostomi tükürüğün oral dokuları yıkama fonksiyonunun azalmasına ve tükürüğün tamponlama kapasitesinin azalması ile birlikte ağızdaki pH'nın düşmesine neden olur. Bu süreç, ağız sulanmasındaki azalma ve özellikle şeker veya asit içeren yiyecekleri ağız boşluğundan hızlı bir şekilde

temizleyememe nedeniyle hızlanır (259). Ayrıca tükürük azalması, candida albicans adlı mikroorganizmanın oral kavitede aşırı çoğalmasına neden olarak oral mukozal dokularda mantar enfeksiyonlarına yol açabilir (260). Bu durum, protez kullanımı, sigara içme alışkanlığı ve diyabet varlığı gibi faktörlerle daha da artabilir (261).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, 2 Numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, E2-22-2670 numaralı karar numarası ile 23/11/2022 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmamıza Kasım 2022- Nisan 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma ve İç Hastalıkları kliniklerinde ayaktan ve yatarak takip edilen 18 yaşından büyük erişkin akromegali hastaları ve 18 yaşından büyük akromegali tanısı olmayan, bilinen kronik hastalığı olmayan, kronik ilaç kullanımı olmayan ve çalışmamızdaki akromegali hastalarına benzer yaş ve cinsiyet oranında sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastane bilgi sisteminde hastaların kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve gönüllülere, çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve çalışmaya katılmadan önce onam formu imzalatılmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

3.1. PARAMETRELER VE TANI TESTLERİ

Hastaların demografik bilgileri: yaş, cinsiyet, eğitim durumları kaydedilmiştir. Klinik verileri: remisyon /persistan ya da rekürren hastalık, tedavi modaliteleri, cerrahi öyküleri, radyoterapi öyküsü, panhipopituitarizm varlığı aldıkları ilaçlar, komorbid hastalıkları kaydedilmiştir. Laboratuvar bulguları: GH düzeyi, IGF-1 düzeyi, ACTH, kortizol, TSH, T4 (tiroksin), açlık kan glukoz düzeyi, HbA1c düzeyi ve KMD (kemik mineral dansitometri) sonuçları ile hastalar kaydedilmiştir. Hastaların KMD değeri bilgisayarlı tomografi cihazları ile vertebra ve femur kemiklerinin yoğunluğunun düşük x ışını ile ölçülmesi yöntemiyle (DEXA) ile ölçüldü. GH, IGF-1, ACTH, kortizol, TSH, T4 RIA (Radioimmunoassay) ile ölçüldü. HbA1c ise elektroforez yöntemi ile ölçüldü. Somatostatin reseptör ligandı kullanımı olan hasta grubunda GH seviyesi normal aralıklarda ise ve ilaç tedavisi almayan 75 gram OGTT ile en düşük GH seviyesi <1 µg/L olması hastalığın remisyonda olduğunu göstermektedir. Bu hasta

grubu remisyonda olarak kabul edilmiştir. Diğer hastalar persistan veya rekürren hastalık grubuna dahil edilmiştir.

3.2. HASTALARIN ORAL SAĞLIK DURUMU

Oral sağlık durumunun belirlenmesinde hastaların oral hijyen alışkanlıkları ve intraoral muayene bulguları kaydedildi.

3.2.1. Oral Hijyen Anketi

Katılımcıların 6 maddelik anketi doldurmaları istendi. Anketin ilk bölümü, yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi vb. gibi durumları sorgulayan sosyodemografik verileri içermektedir. Anketin ikinci bölümü katılımcıların, diş fırçalama sıklığı, diş ipi kullanımı, dil temizliği, ağız gargarası kullanımı, diş hekimine gitme sıklığı, şekerli gıdaları tüketme sıklığı gibi oral hijyen alışkanlıklarını sorgulayan parametreler içermektedir (EK 3). Hastaların oral hijyen alışkanlıklarına sayısal değer belirlemek için anketteki her cevap için bir puanlama sistemi geliştirdik. Bu puanlama sistemi EK 3'te gösterilmiştir. Ankete göre tüm cevapların puanlarının toplamı 0-22 arasında bir değerdir. Yüksek değerler oral hijyenin iyi olduğunu, düşük değerler ise oral hijyenin kötü olduğunu göstermektedir.

3.2.2. Klinik İntraoral Muayene

Hastaların intraoral muayenesi ve oral sağlık durumunun tespiti deneyimli bir oral diagnoz ve radyoloji uzmanı tarafından ışık kaynağı altında dental ayna, dental sond ve periodontal sond (North Carolina 15 periodontal probe) kullanılarak yapıldı. İntraoral muayenede hastaların diş çürükleri, perikoronitis, hareketli ve sabit protezleri, oral mukozal lezyonları, periodontal sağlık durumları kaydedildi. Buna ilaveten hastaların oral sağlığını etkileyebilecek sigara ve alkol alışkanlıkları ile kserostomi (ağız kuruluğu) subjektif olarak sorgulandı (EK 4). Diş çürüklerinin saptanmasında DMFT (çürük, eksik, restorasyon, diş) indeksi (262) kullanıldı. DMFT indeksi muayene edilen bireylerdeki toplam çürük (D: decay), eksik diş sayısı (M: missing) ve dolgulu / restorasyonlu diş sayısının (F: filled) toplam muayene edilen birey sayısına (T: total) bölünmesi ile elde edilen orandır. DMFT indeksinin formülasyonu aşağıdaki gibidir: $DMFT = (D + M + F) / T$

Klinik periodontal (diş eti) sağlık durumunun tespitinde, periodontal screening indeks (PSI) (263) ve plak indeks (PI) (264) skorları kullanıldı (EK 4). PSI skora göre periodontal dokular 0-4 arasında evrenlenmektedir, evre 0 periodontal sağlıklı dokuyu tanımlarken, evre 1 ve 2 gingivitis (diş eti iltihabı), evre 3 ve 4 periodontitis (diş eti ile diş destekleyen alveolar kemik iltihabı) olarak tanımlanır.

Plak indeksi (PI) ise oral hijyenin klinik olarak objektif değerlendirilmesini sağlayan, hekim muayenesine dayalı bir skorlama sistemidir. Bu sisteme göre, diş yüzeylerindeki gıda artıklarının neden olduğu plak birikintisi 0-3 arasında skorlanır, düşük değerler dişlerin temizliğini, yüksek değerler ise dişlerin temizlenmemiş olduğunu göstermektedir.

Bütün ölçümler her çene kuadrantında mevcut olan bir premolar (küçük azı) ve bir molar (azı) diş ile mevcut alt olan alt ön keser diş üzerinde periodontal sond ile yapıldı.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Sürekli değişkenlerin (continuous variables) hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren verilerde Bağımsız gruplarda t test, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sürekli verilerin 2'den fazla gruplu değişkenlerle karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's korelasyon katsayısı ile incelendi. Makroglossi ve ağız kuruluşuna etki eden risk faktörleri Univariate Lojistik regresyon analizi ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

	HASTA		KONTROL	
	Ort ± SS		Ort ± SS	
	Ortanca (Min-Max)		Ortanca (Min-Max)	
Hasta yaşı (yıl)	51,37±9,59		47,55±5,08	
	50 (31-65)		46,5 (40-59)	
Hastalık süresi (yıl)	11,80±7,07		-	
	12 (0,3-25,0)			
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Kadın	16	45,7	10	50,0
Erkek	19	54,3	10	50,0
Medeni durum				
Evli	31	88,6	15	75,0
Boşanmış	2	5,7	2	10,0
Bekâr	2	5,7	3	15,0
Eğitim durumu				
İlkokul	10	28,6	4	20,0
Lise	6	17,1	6	30,0
Üniversite	19	54,3	10	50,0

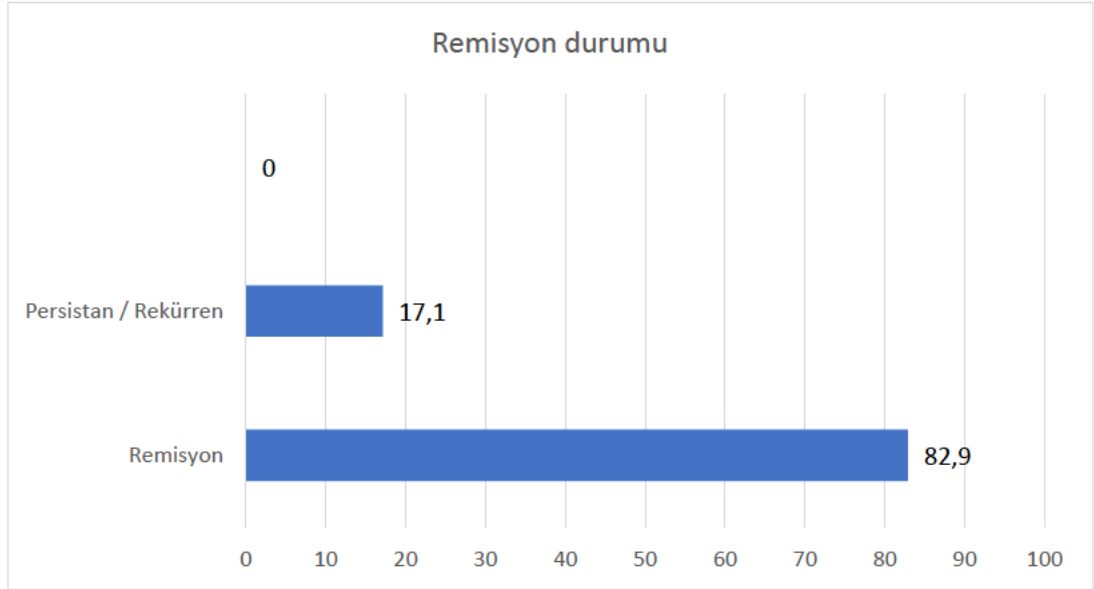
Çalışmaya 35 akromegali hastası ve 20 sağlıklı birey alındı. Hastaların yaş ortalaması 51,37±9,59 yıl olup minimum hasta yaşı 31 maksimum 65 yaş idi. Hastalık sürelerinin ortalaması 11,80±7,07 yıl olup minimum hasta süresi, 0,3 yıl maksimum 25 yıl idi. Hastaların %45,7'si kadın, %54,3'ü erkek olup %88,6'sı evli, %54,3'ü üniversite mezunu idi.

4.1. HASTALARIN KLİNİK PARAMETRELERİ

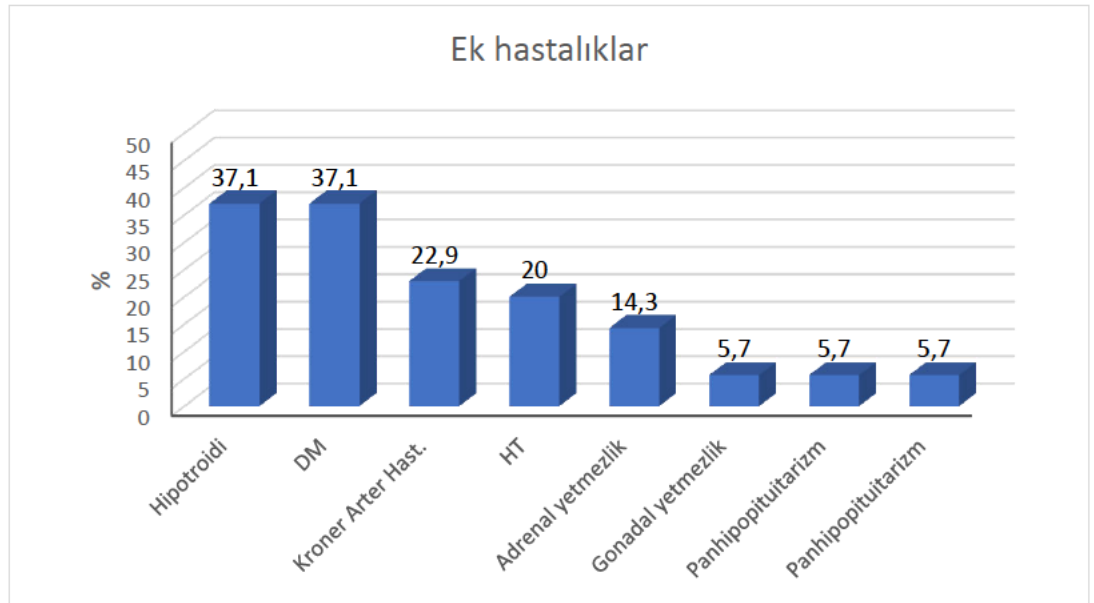
Tablo 6: Hastaların Klinik özellikleri

n=35	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
IGF-1	219,71±108,50 185 (62-483)	
GH (n=34)	1,91±2,67 0,85 (0,05-12,40)	
	n	%
Remisyon		
Remisyonunda	29	82,9
Persistan/Rekürren	6	17,1
Hipofiz Adenomu		
Makroadenom	31	88,6
Mikroadenom	4	11,4
Cerrahi		
Yok	2	5,7
1 kez transsfenoidal	26	74,3
2 kez transsfenoidal	7	20,0
Somatostatin kullanımı		
Yok	17	48,6
Var	18	51,4
SRL Tipleri		
Yok	17	48,6
Okreotid	10	28,6
Lanreotid	5	14,3
Okreotid+Kabergolin	3	8,6
Sadece Kabergolin	0	0
Radyoterapi		
Yok	32	91,4
Var	3	8,6

Hastaların %82,9'unun remisyonunda, %74,3'ünün 1.kez transsfenoidal cerrahi olduğu, hastaların 7'sinde (%20) ikinci cerrahiye ihtiyaç duyulmuştur. Hastaların 31'inde (%88,6) makroadenom, 4'ünde (%11,4) mikroadenom saptandı. %51,4'ünün somatostatin kullandığı, %8,6'sının radyoterapi aldığı saptandı. Hastaların %28,6'sının SRL tipi okreotid idi. Hastaların %14,3'ü lanreotid, %8,6'sı okreotid ve kabergolin kombinasyonu kullanırken sadece kabergolin kullanan hasta yoktu.



Şekil 1: Hastaların Remisyon durumları



Şekil 2: Hastaların ek hastalık dağılımları

Hastalarda DM oranı %37,1, Hipotroidi oranı %37,1, koroner arter hastalığı oranı %22,9, hipertansiyon oranı %20, adrenal yetmezlik oranı %14,3, gonadal yetmezlik oranı %5,5, panhipopituitarizm oranı %5,7 olarak bulundu.

Tablo 7: Hastaların Laboratuvar bulguları

	n	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
ACTH (pg/ml)	27	22,26±10,41	19,8 (6,3-48,0)
Kortizol (Mg/dl)	33	16,04±18,04	13,90 (0,5-112,0)
TSH (mU/L)	35	1,54±1,03	1,48 (0,10-4,90)
T4 (ng/dL)	35	1,17±0,24	1,17 (0,70-2,0)
Anti-TPO (U/mL)	24	36,08±11,60	34,5 (28-83)
HbA1c (%)	35	6,09±0,84	5,8 (4,9-8,8)
Açlık Glukoz (mg/dL)	35	103,54±27,55	99 (61-196)
Kreatinin (mg/dL)	35	0,79±0,18	0,74 (0,53-1,14)

Hastaların ortalama ACTH değeri 22,26±10,41 pg/ml idi. Ortalama kortizol değeri 16,04±18,04 mg/dl, ortalama TSH değeri 1,54±1,03, ortalama T4 değeri 1,17±0,24, ortalama anti-TPO değeri 36,08±11,60, ortalama HbA1c değeri 6,09±0,84, ortalama açlık glukoz değeri 103,54±27,55, ortalama kreatinin değeri 0,79±0,18 olarak bulundu.

4.2. HASTA- KONTROL KARŞILAŞTIRMALARI

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet, TSH, T4, HbA1c, Açlık-Glukoz, Kreatinin değerlerinin karşılaştırmaları

	Hasta		Kontrol		Test istatistiği	
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)	p	
Yaş	51,37±9,59	50 (31-65)	47,55±5,08	46,5 (40-59)	t=1.929	0,059
TSH	1,54±1,03	1,48 (0,10-4,90)	2,11±0,96	2,03 (0,71-3,76)	U=229,0	0,034
T4	1,17±0,24	1,17 (0,70-2,0)	1,17±0,14	1,15 (0,90-1,45)	U=322,0	0,624
HbA1c	6,09±0,84	5,8 (4,9-8,8)	5,52±0,34	5,4 (5,1-6,2)	U=175,0	0,002
Açlık-Glukoz	103,54±27,55	99 (61-196)	88,15±11,01	89,5 (65-112)	U=217,5	0,020
Kreatinin	0,79±0,18	0,74 (0,53-1,14)	0,80±0,12	0,79 (0,61-0,99)	U=332,0	0,753
Cinsiyet						
Kadın	16	45,7	10	50	$\chi^2 = 0,094$	0,759
Erkek	19	54,3	10	50		

t:Bağımsız gruplarda t test, U: Mann Whitney U test, χ^2 : Ki-Kare test

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaşları arasında fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin TSH değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hastaların TSH değerleri kontrol grubundaki bireylere göre daha düşük bulundu.

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin T4 değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin HbA1c değerleri arasındaki fark anlamlı saptandı ($p<0,01$). Hastaların HbA1c değerleri kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek bulundu. Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin açlık glukoz değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hastaların açlık glukoz değerleri kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek bulundu. Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin Kreatinin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarında Oral-Hijyen, DMFT puanlarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	Test istatistiği	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)		
Oral-Hijyen skoru	6,60 $\pm$ 3,29 6 (0-13)	7,30 $\pm$ 2,90 6,5 (3-13)	U=306,5	0,443
DMFT	14,43 $\pm$ 10,18 12 (1-32)	12,60 $\pm$ 8,69 9 (0-29)	U=321,0	0,611

U: Mann Whitney U test

Oral hijyen skoru hasta grubunda ortalama değeri 6,60 $\pm$ 3,29 iken, kontrol grubunda 7,30 $\pm$ 2,90 olarak saptandı. DMFT skoru hasta grubunda ortalama değeri 14,43 $\pm$ 10,18, kontrol grubunda ise ortalama değeri 12,60 $\pm$ 8,69 idi. Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin oral hijyen, DMFT skorları arasında fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarında oral lezyon bulgularının karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Makroglossi						
Yok	6	17,1	20	100	$\chi^2 = 35,055$	<0,001
Var	29	82,9	0	0		
Fissürlü dil						
Yok	17	48,6	20	100	$\chi^2 = 15,290$	<0,001
Var	18	51,4	0	0		
Paslı Kılılı dil						
Yok	30	85,7	20	100	$\chi^2 = 3,143$	0,147
Var	5	14,3	0	0		
Tırtıklı dil						
Yok	33	94,3	20	100	$\chi^2 = 1,186$	0,529
Var	2	5,7	0	0		
Varis						
Yok	34	97,1	20	100	$\chi^2 = 0,582$	1,000
Var	1	2,9	0	0		
Dil lezyonu						
Yok	6	17,1	20	100	$\chi^2 = 35,055$	<0,001
Var	29	82,9	0	0		
Angular şeilitis						
Yok	32	91,4	20	100	$\chi^2 = 1,813$	0,293
Var	3	8,6	0	0		
Aktinik şeilitis						
Yok	32	9,4	20	100	$\chi^2 = 1,813$	0,293
Var	3	8,6	0	0		
Makroşeli						
Yok	34	97,1	20	100	$\chi^2 = 0,582$	1,000
Var	1	2,9	0	0		
Dudak lezyonu						
Yok	31	88,6	20	100	$\chi^2 = 2,465$	0,285
Var	4	11,4	0	0		
Yanak lezyonu						
Yok	33	94,3	18	90,0	$\chi^2 = 0,347$	0,616
Var	2	5,7	2	10,0		
Diğer lezyonlar						
Yok	31	88,6	20	100	$\chi^2 = 0,582$	1,000
Var	4	11,4	0	0		

 χ^2 : Ki-Kare test/Fisher's Exact test

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerde makroglossi, fissürlü dil oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda bu lezyonlar saptanmadı. Hasta grubunda, 29 hastada (%82,9) makroglossi, 18 hastada (%51,4) fissürlü dil, 5 hastada (%14,3) paslı-kıllı dil, 2 hastada (%5,7) tırtıklı dil, 1 hastada (%2,9) dilde varis saptanmıştır. Hasta grubunda dilde herhangi bir lezyonu olan 29 hasta (%82,9) olarak bulundu.

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerde dil lezyonu olma oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda dil lezyonu saptanmadı. Hasta grubunda 3 hastada (%8,6) angular şeilitis, 3 hastada (%8,6) aktinik şeilitis, 1 hastada (%2,9) makroşeli saptandı. Kontrol grubundaki hastalarda dudak lezyonu yoktu ancak 2 hastada (%10) yanak lezyonu vardı. Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin paslı kıllı dil olma, tırtıklı dil, varis, angular şeilitis, aktinik şeilitis, makroşeli, dudak lezyonu, yanak lezyonu diğer lezyon oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarında periodontal screening indeks, plak indeksi, ağız kuruluğu sigara, alkol bulgularının karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Periodontal Screening indeks						
0	7	20,0	0	0	$\chi^2 = 8,542$	0,061
1	8	22,9	3	15,0		
2	8	22,9	5	25,0		
3	8	22,9	11	55,0		
4	4	11,3	1	5,0		
Plak indeksi						
0	3	8,6	0	0	$\chi^2 = 4,516$	0,200
1	10	28,6	2	10,0		
2	11	31,4	9	45,0		
3	11	31,4	9	45,0		
Ağız kuruluğu						
Yok	17	48,6	12	60,0	$\chi^2 = 0,667$	0,414
Var	18	51,4	8	40,0		
Sigara						
Yok	24	68,6	9	45,0	$\chi^2 = 2,946$	0,086
Var	11	31,4	11	55,0		
Alkol						
Yok	34	97,1	16	80,0	$\chi^2 = 4,526$	0,053
Var	1	2,9	4	20,0		

χ^2 : Ki-Kare test/Fisher's Exact test

Hasta grubunda PSI skorları 0 skoru için 7 hasta (%22,0), 1 skoru için 8 hasta (%22,9), 2 skoru için 8 hasta (%22,9), 3 skoru için 8 hasta (%22,9), 4 skoru için 4 hasta (%11,3) vardı.

Kontrol grubunda PSI skorları, 0 skoru için kontrol grubunda kişi yoktu. 1 skoru için 10 kişi (%28,6), 2 skoru için 11 kişi (%31,4), 3 skoru için 11 kişi (%31,4), 4 skoru için kontrol grubunda kişi yoktu.

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin periodontal screening indeks skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda plak indeksleri 0 için 3 hasta (%8,6), 1 için 10 hasta (%28,6), 2 için 11 hasta (%31,4), 3 için 11 hasta (%31,4) vardı. Kontrol grubunda ise 0 için sıfır kişi, 1 için 2 kişi (%10), 2 için 9 kişi (%45), 3 için 9 kişi (%45) vardı.

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin plak indeksi skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda 18 kişide (%51,4) ağız kuruluğu, kontrol grubunda ise 8 kişide (%40) ağız kuruluğu mevcut.

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin ağız kuruluğu oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sigara kullanımı hasta grubunda 11 kişi (%31,4), kontrol grubunda 11 kişi (%55) idi.

Alkol kullanımı hasta grubunda 1 kişi (%2,9), kontrol grubunda 4 kişi (%20) idi.

Hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin sigara ve alkol kullanma oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

4.3. KLİNİK İNTRAORAL PARAMETRELER

Tablo 12: Hastalarda bağımsız değişkenlere göre DMFT skorlarının karşılaştırılması

		DMFT			p
	n	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)		
Kserostomi					
Yok	17	14,59±11,44	12 (1-32)	U=149,0	0,909
Var	18	14,28±9,17	11,5 (2-32)		
Remisyon					
Remisyonunda	29	13,66±10,01	10 (1-32)	U=64,5	0,334
Persistan/Rekürren	6	18,17±11,10	19 (2-32)		
Cerrahi					
1 kez transsfenoidal	26	15,08±11,08	12 (1-32)	U=77,5	0,560
2 kez transsfenoidal	7	10,86±5,92	8 (5-21)		
Somatostatin kullanımı					
Yok	17	11,71±8,83	10 (1-32)	U=107,5	0,134
Var	18	17,00±10,93	13 (3-32)		
Radyoterapi					
Yok	32	14,47±10,51	11,5 (1-32)	U=45,0	0,890
Var	3	14,00±7,00	14 (7-21)		
DM					
Yok	22	12,68±8,82	10 (1-32)	U=111,5	0,287
Var	13	17,38±11,94	14 (2-32)		
Hipotroidi					
Yok	22	13,32±10,59	10 (1-32)	U=111,0	0,287
Var	13	16,31±9,56	14 (5-32)		
Koroner Arter hastalığı					
Yok	27	13,67±9,63	10 (2-32)	U=92,5	0,550
Var	8	17,00±12,22	16,5 (1-32)		
Hipertansiyon					
Yok	28	13,54±9,80	9,5 (2-32)	U=73,0	0,320
Var	7	18,00±11,67	14 (1-32)		
Adrenal yetmezlik					
Yok	30	14,97±10,59	12 (1-32)	U=61,0	0,536
Var	5	11,20±7,29	7 (5-21)		
Gonadal yetmezlik					
Yok	33	14,97±10,24	12 (1-32)	U=13,5	0,188
Var	2	5,50±0,70	5,5 (5-6)		
Panhipopituitarizm					
Yok	33	14,97±10,24	12 (1-32)	U=13,5	0,188
Var	2	5,50±0,70	5,5 (5-6)		
Sigara					
Yok	24	12,58±9,73	8,5 (1-32)	U=85,5	0,099
Var	11	18,45±10,42	17 (2-32)		

U: Mann Whitney U test

KW: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Remisyonunda olan hastalarla persistan/rekürren olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Ağız kuruluğu olmayan ve olan hastaların DMFT skorları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Bir kez cerrahi olanlarla 2 kez cerrahi olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Somatostatin kullanımı olmayan hastalarla olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Radyoterapi almayan hastalarla olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). DM olmayan hastalarla olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hipotroidi olmayan hastalarla olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Koroner arter hastalığı olmayan hastalarla olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hipertansiyon olmayan hastalarla olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Adrenal yetmezlik, gonadal yetmezlik ve panhipopituitarizm olmayan hastalarla olan hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Sigara içmeyen hastalarla içen hastaların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 13: Hastalarda hastalık süresi, IGF-1, GH, kortizol, ACTH değerleri, oral hijyen, plak indeksi PSI skorları ile DMFT arasındaki korelasyonlar

	DMFT		PSI	
	r*	p	r*	p
Hastalık süresi	-0,039	0,824	0,039	0,824
IGF-1	-0,018	0,918	0,158	0,366
GH	-0,250	0,154	0,021	0,904
ACTH	0,282	0,154	0,005	0,979
Kortizol	0,094	0,604	-0,058	0,749
Oral Hijyen skoru	-0,195	0,261	-0,414	0,013
Plak indeksi	-0,108	0,538	0,807	<0,001
PSI	0,027	0,879	-	-

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

Hastalık süresi, IGF-1, GH, kortizol, ACTH değerleri, oral hijyen, plak indeksi PSİ skorları ile DMFT skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların oral hijyen skorları ile PSI skorları arasında negatif yönlü korelasyon saptandı

($r=-0,414$ $p<0,05$). Hastaların oral hijyen skorları arttıkça PSI skorları azalmakta

Hastaların Plak indeksi skorları ile PSI skorları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı

($r=0,807$ $p<0,001$). Hastaların plak indeksi skorları arttıkça PSI skorları da artmakta.

Hastalık süresi, IGF-1, GH, kortizol, ACTH değerleri, ile PSI skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 14: Makroglossi varlığına etkili risk faktörleri için Univariate Logistik Regresyon Analizi

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p
Hastalık süresi	-0,034 (0,065)	1,034	0,911	1,173	0,602
IGF-1	0,005 (0,005)	1,005	0,995	1,015	0,358
GH	0,204 (0,281)	1,226	0,707	2,127	0,469
ACTH	0,150 (0,085)	1,162	0,983	1,372	0,078
Kortizol	0,181 (0,095)	1,199	0,996	1,443	0,055
Remisyon	1				
Persistan/Rekürren	0,762 (0,942)	2,143	0,338	13,588	0,419
Cerrahi					
1 kez	1				
2 kez	-0,788 (0,998)	2,200	0,311	15,548	0,429
Somatostatin kullanımı					
Yok	1				
Var	-1,817 (1,257)	6,154	0,637	59,466	0,116
DM					
Yok	1				
Var	1,261	3,529	0,364	34,185	0,276
Hipotroidi					
Yok	1				
Var	1,261 (1,159)	3,529	0,364	34,185	0,276
Adrenal yetmezlik					
Yok	1				
Var	-1,466 (1,059)	4,333	0,544	34,544	0,166

Univariate Lojistik Regresyon analizi sonucunda hastalık süresi, IGF-1, GH, ACTH, Kortizol Remisyon 1 kez cerrahi, somatostatin kullanımı, DM, hipotroidi, adrenal yetmezlik makroglossi için etkili risk faktörleri olarak bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 15: Kontrol grubundaki bireylerde Oral Hijyen skoru, Plak indeksi, PSI skorları ile DMFT arasındaki Korelasyonlar

	DMFT		PSI	
	r*	p	r*	p
Oral Hijyen skoru	-0,269	0,252	-0,313	0,179
Plak indeksi	-0,291	0,214	0,314	0,177
PSI	-0,028	0,906	-	-

*Spearman's Korelasyon Katsayısı

Kontrol grubundaki bireylerde oral hijyen skoru, plak indeksi, PSI, dental sağlık skorları ile DMFT skorları arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki bireylerde oral hijyen skoru, plak indeksi ile PSI skorları arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 16: Kontrol grubundaki bireylerde ağız kuruluğu olmayanlarla olanların DMFT skorlarının karşılaştırılması

	n	DMFT		p
		Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)	
Kserostomi				
Yok	12	10,42 $\pm$ 8,40	7,5 (0-27)	0,135*
Var	8	15,88 $\pm$ 8,59	16 (4-29)	

Mann Whitney U test

Kontrol grubundaki bireylerde Ağız kuruluğu olmayanlarla olanların DMFT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, akromegali hastalarında oral mukoza lezyonlarının hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Bu çalışma akromegali hastalarında ağız oral hijyen, dental skorlar ve lezyonların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve hastalık parametreleri ile ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Akromegali, büyüme hormonunun fazla salgılanması sonucu oluşan endokrin bozukluktur. Bu hormonal bozukluk, doku büyümesi ve metabolik değişikliklere yol açar. Bu çalışma, akromegali hastalarında oral mukoza lezyonlarının sıklığını ve çeşitliliğini araştırarak, bu lezyonların hastalık prognozu üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $51,37 \pm 9,59$ yıl olup minimum hasta yaşı 31 maksimum 65 yaş idi. Hastalık sürelerinin ortalaması $11,80 \pm 7,07$ yıl olup minimum hasta süresi, 0,3 yıl maksimum 25 yıl idi. Vilar ve arkadaşlarının yaptığı bir 101 hasta (41 erkek, 60 kadın) ile yapılan bir çalışmada tanı anındaki yaşın ortalama (SD) değeri 47,3 (14,1) yıl ve tanı gecikmesinin medyanı 5 yıl (interquartile aralık, 3-10) olarak bulunmuştur (265). Türkiye’de yapılan bir çalışmada toplamda 10 farklı merkezden 547 akromegali hastası [Cinsiyet, n (%): kadın, 300 (%55); erkek, 247 (%45)] dahil edildi. Takip süresi medyanı 8 yıl (0-32 aralığında), tanı anındaki yaşın medyanı 41 (16-76 aralığında) ve tanı süresi medyanı 48 ay (1-300 aralığında) olarak belirlenmiştir (266). Çalışmamız önceki literatürler ile kıyaslandığında tanı yaşının daha genç olduğu düşünülmektedir. Bu farkın diğer ülkelere kıyasla bizim ülkemizde üçüncü basamak sağlık hizmeti ve endokrinoloji uzmanına ulaşımın daha kolay olmasına bağlandı.

Ayrıca çalışmamızdaki hasta grubunun %54,3’ü üniversite mezunu idi. Bu durum da hastaların tanı yaşının erken olmasında bir etmen olduğu düşünüldü. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bu hasta grubunun ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerine ulaşımındaki kolaylık ve farkındalık nedeniyle hastaların erken tanı aldığı düşünülmektedir.

Literatürde akromegali hem erkeklerde hem de kadınlarda eşit olarak değerlendirilmiştir (37). Çalışmamızda hastaların %45,7’si kadın, %54,3’ü erkek idi.

Literatür ile uyumlu bir veri elde edilmiştir. Çalışmamıza katılan 35 hastadan 26'sı bir kez transsfenoidal, 7'si rekürren transsfenoidal cerrahi geçirmiştir. 2 hasta ise cerrahi geçirmemiştir (komorbid durumlar nedeniyle anestezi operasyonu yüksek riskli bulmuştur). Cerrahi geçiren hastaların hepsi transsfenoidal yöntem ile opere olmuştur. Weill Cornell Tıp Fakültesi, NewYork-Presbyterian Hastanesi'ndeki Minimal İnvaziv Kafa Tabanı ve Hipofiz Cerrahisi Enstitüsünde Temmuz 2004 ile Şubat 2016 arasındaki dönemde akromegali ile takipli 46 hastalık bir meta-analizde 35 hasta bir kez opere olurken 11 hastada rekürren operasyon yapılmıştır. Bu bağlamda, çalışmamız literatürde bulunan ikinci cerrahi geçiren hastaların oranıyla uyumlu bir orana sahiptir. Çalışmamızda hastaların %82,9'unun remisyonda olduğu görülmüştür.

Araştırmamızda hastaların 31'i (%88,6) makroadenom, 4'ü (%11,4) mikroadenom ile tanı aldığı görüldü. Virginia Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada tüm 14 mikroadenomda remisyon sağlanırken ve 46 makroadenomun 28'inde (%61) remisyon elde edilmiştir (267). Tel Aviv Üniversitesi'nde gerçekleştirilen bir çalışma, 98 hastanın incelendiği ve mikroadenomlu hastaların %84'ü ile makroadenomlu hastaların %64'ünün dahil olduğu tüm hastaların %74'ünde tek bir ameliyat sonrasında remisyon sağlandığını göstermiştir. (268). Almanya'da yapılan 668 hastalık bir çalışmada 19 yıllık bir süre boyunca tedavi edilen 688 akromegali hasta serisi sunulmuştur. Biyokimyasal iyileşme, bazal GH düzeyinin normale dönmesi, oral glukoz yüklemesi sırasında GH düzeylerinin 1 ng/ml'nin altına düşürülmesi ve IGF-I düzeylerinin normale dönmesi olarak tanımlanmıştır. Primer transsfenoidal cerrahi geçiren 506 hastanın toplam %57,3'ü remisyonda kabul edilmiştir (269). ABD'de yapılan bir çalışmada 6 yıllık süre zarfında akromegali nedeniyle opere olan 86 hastanın retrospektif bir değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışma kapsamına uygun olan 59 (18 erkek) akromegali hastası için remisyon oranı %52,5 olarak bulunmuştur. Dünya literatürü ile karşılaştırıldığında remisyon oranının merkezimizde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların 18'i (%51,4'ü) somatostatin reseptör ligandı kullanmaktadır. 10 hasta okreotid LAR (%28,6), 5 hasta lanreotid LAR (%14,3), 3 hasta ise okreotid ve kabergolin ilaç kombinasyonu kullanmaktadır (%8,6). Okreotid kullanımı olan hastalara merkezimizde endokrinoloji ve metabolizma bölümünde çalışan hemşireler tarafından ilaç uygulaması yapılmaktadır. Lanreotid kullanımı olan

hastalar ise kendi veya aile fertlerinin yardımı ile ilaç uygulaması yapmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı somatostatin reseptör ligandı kullanmakta olup 3 hastada safra taşı saptanmıştır. Literatürde de benzer yan etkilerden bahsedilmiştir (192).

Çalışmamızda yalnızca 3 hasta (%8,6) radyoterapi tedavisi görmüştür. Bu hastaların 1'inde (%2,8) konvansiyonel tipte RT uygulanmıştır. Diğer 2 hastada (%5,7) ise stereotaktik RT uygulanmıştır. Radyoterapi, persistan tümör ve biyokimyasal remisyon ile medikal ve/veya cerrahi müdahalelere dirençli akromegali hastalarında etkili bir tedavi olmaya devam etmektedir; bununla birlikte, gecikmiş biyokimyasal etki ve radyasyon tedavisinin potansiyel toksisitesi, özellikle hipopitüitarizm oranlarının yüksek olması nedeniyle tedavi kullanımında hala endişeler mevcuttur. Stereotaktik radyoterapi günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Yan etki ve tedavi başarısı açısından konvansiyonel RT'ye göre daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Etkinliğine rağmen, RT' nin gerekliliği ve potansiyel toksisitesi hakkında endişeler vardır ve kullanımı tartışma konusu olmaya devam etmektedir (217).

Çalışmamızda hastaların 13'ünde (%37,1) diyabetes mellitus (DM) bulunmaktadır. Akromegalinin sık görülen komplikasyonlarından biri diyabetes mellitustur. Yapılan bir çalışmada akromegali hastalarında diyabetes mellitus prevalansı %12-37 olarak verilmiştir (270).Fransa'da 1999 ile 2004 yılları arasında kaydedilen 519 hastadan oluşan bir kohort çalışma yapılmıştır. Diyabet prevalansı %22,3 olarak saptanmıştır (271).148 hasta ile yapılan başka bir çalışmada yeni tanı almış akromegalisi olan 148 hasta dahil edilmiş olup daha önce DM tedavisi almayan tüm hastalara OGTT yapılmış. 42 hastada (%28) diyabetes mellitus saptanmıştır (272). Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki hasta grubunda diyabetes mellitus prevalansının daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çalışmamıza katılan hastaların eski tetkikleri tarandığında mevcut KMD'si olan hastaların sonuçları değerlendirildi. Hastalardan poliklinik başvurularında hastalardan KMD istenmedi. Hastalar sorgulandı. Hastalarda kemik kırığı öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirinde osteoporoz yoktu.

GH ve IGF-1, osteoblastik hücrelerde proliferasyonu, farklılaşmayı ve hücre dışı matris üretimini teşvik eder. Ayrıca, GH ve IGF-1, osteoklastik hücrelerde

aktivasyonu ve kemik rezorpsiyon aktivitesini artırır. Kronik sistemik GH ve IGF-1 fazlalığı, akromegali hastalarında artmış kemik dönüşümüne neden olabilir. Osteoporoz, eklem değişiklikleri ve kemik deformitelerinin akromegalik hastalarda büyük bir klinik önemi vardır ve mortalite ve morbiditeyi destekler.

40 akromegali hastası ve 31 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, lomber vertebra ve tüm kalçada vertebral kırıkların (kantitatif morfometrik analiz) ve kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi yapılmıştır. Tüm hastalar erkek olarak seçilmiştir. Bu çalışma sonucunda akromegalik hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark göstermese de vertebral kırık prevalansı akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış (%57,5'e karşı % 22,6; χ^2 : 8.7; $P= 0,003$). Kırığı olan ve olmayan akromegali hastalarında yaş ve KMD Z skoru açısından anlamlı bir fark görülmemiş. Bununla birlikte, kırığı olan akromegali hastaların serum IGF-I değerleri, kırığı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek ve aktif hastalık süresi anlamlı olarak daha uzun saptanmış. Ayrıca, kırığı olan hastalar, kırığı olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha uzun süre tedavi edilmemiş hipogonadizme sahip olduğu gösterilmiş. Çok değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre, aktif akromegalinin süresi, kırık oluşumu ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilen tek risk faktörü olarak belirlenmiştir (273).Yapılan başka bir çalışmada yaşları 26-64 arasında değişen yirmi akromegalik hasta (12 kadın, 8 erkek) incelenmiş. KMD, ölçülen her iskelet bölgesinde puanların %50'den fazlasında azalma saptanmış. Z-skoru değerleri, erkeklerde kadınlardan daha düşüktür. Vertebra kırığı prevalansı %39'dur (kadınlarda %43, erkeklerde %57). Kırıklar ve kırık olmayan bölgeler arasında KMD, T skoru ve Z skoru açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada hastaların KMD değerleri normal aralıklarda olsa bile vertebral fraktürler tespit edilmiştir (274).

Literatürdeki çalışmaları değerlendirerek KMD değerinin akromegali hastalarında özellikle vertebral fraktür açısından bir ön belirleyici olmadığı görülmüştür. Bu nedenle akromegali hastalarının rutin takibinde KMD ile değerlendirmenin fraktür açısından öngörü sağlamamaktadır. Fraktür açısından hastalığın aktivasyonu daha önemli bir faktördür.

Yapılan başka bir çalışmada aktif akromegali hastalarında, hastalığı somatostatin analogları tarafından kontrol edilen hastalara kıyasla daha sık görüldüğü

tespit edilmiş (275). Bu nedenle, vertebral kırıkların doğru teşhisi için radyolojik morfometrik bir yaklaşımın kullanılması gerekmektedir (276). Yalnızca birkaç çalışmada akromegali hastalarında artmış kırık sıklığı bildirmiştir (277,278). Diğer çalışmalar, başarılı bir şekilde tedavi edilen akromegali hastalarında ve dolayısıyla akromegali remisyonundan sonra, GH'nin iskelet ve KMD üzerindeki anabolik etkilerinin uzun süreli olarak korunduğunu bildirmiştir (279,280). Çalışmamızda da hastalarda osteoporoz veya osteopeni saptanmamıştır literatürler ile uyumludur.

Brezilya'da yapılan bir çalışmada 82 hastalık bir kohort çalışmada akromegali, trabeküler kemik mikromimarisi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip görünmektedir. Kortikal kemik üzerinde negatif etkisi saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada akromegali, trabeküler kemik mikromimarisi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip görünmektedir ve bu özel popülasyonda, kemik sağlığını belirlemede tip 2 diyabetes mellitus veya akromegali aktivitesinden daha önemli olabilecek faktör gonadal durum olduğu tespit edilmiştir (281). Kortikal kemik üzerindeki etkileri nedeniyle çenede osteoporoza sebep olabileceği ve ağız dış sağlığını olumsuz etkileyebileceği düşünüldü.

Akromegali hastalarında tedavi sonrası gelişen GH eksikliği sonucunda kemik üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, okreotid kullanımı olan ve remisyonda olan 79 akromegali hastası kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma, akromegali tedavisi sonrası remisyondaki hem kadın hem de erkek hastalarda femur boynu ve lomber vertebrada normal veya artmış KMD gözlemledi. Ayrıca, 5 yıl veya daha uzun süre remisyonda olan hastalarda benzer sonuçlar elde edildi. Osteoporoz, hastaların %15'inde benzer prevalansa sahipti. KMD ile tedavi öncesi GH fazlalığının süresi veya şiddeti, gonadal durum ve hipofiz hormon eksikliklerinin varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (279). Literatürler ve çalışmamız doğrultusunda hastalarda akromegali tedavisi sonrasında gelişen GH eksikliğinin kemik üzerinde negatif etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Hipertansiyon, akromegalinin önemli bir komplikasyonudur ve bu durum morbidite ve mortalitenin artmasına katkı sağlar. Akromegali hastalarında hipertansiyon prevalansı yaklaşık %35'tir ve farklı klinik serilerde %18 ila %60 arasında değişkenlik göstermektedir. Ayrıca, hipertansiyon insidansı genel

popölasyona göre daha yüksektir (282). Akromegali için başarılı tedaviden sonra GH düzeylerindeki azalma ile gözlenen kan basıncındaki düşüş, GH ve/veya IGF-I fazlalığı ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Akromegalide hipertansiyon gelişiminin altında yatan kesin mekanizmalar hala net değildir, ancak GH ve/veya IGF-I fazlalığına kronik maruziyete bağılı olarak çeşitli faktörleri içerebilir (282).

Çalışmamıza katılan hastaların 7'sinde (%20) hipertansiyon bulunmaktadır. Hastalar çeşitli antihipertansif tedavi altında tansiyonları regüle takip edilmektedir. Özellikle ACE inhibitörü ve diüretik grubu antihipertansif ilaç kullanımının kserostomi ile ilişkisi görölmüştür. Etyolojik açıdan sekonder kserostominin en sık sebebinin ilaçlar olduğu tespit edilmiştir (283). Çalışmamızdaki hipertansif 7 hastanın 3'ünde kserostomi mevcuttu. Bu hastalarda ACE inhibitörü kullanımı mevcut. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların kserostomi yapması nedeni ile hastalarda dental sağlığı olumsuz etkilemiş olabileceğı düşünöldü.

Çalışmamızda 5 hastada (%14,3) sekonder adrenal yetmezlik vardı. Bu hastalar prednizolon tedavisi almaktadır. Literatürde yapılan başka bir çalışmada GH salgılayan adenom nedeniyle transsfenoidal cerrahi yapılan 91 akromegali hastasında ameliyat sonrasında erken dönemde 16 hastada (%18) adrenal yetmezlik görölmüştür. Postoperatif dönemde ilk 1 yıl içerisinde 8 hastanın adrenal yetmezliğı düzelmiş olup, geç dönemde 8 hastada adrenal yetmezlik devam etmiştir. Bu çalışmada postoperatif geç dönemde adrenal yetmezlik prevalansı %9 olarak değerlendirilmiştir (284). Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, ağız sağlığının bozulmasına yol açan birçok olumsuz etkiye neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastaların yönetimi sırasında ağız sağlığı genellikle dikkate alınmaz. En az 3 ay süreyle uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan 100 hastanın ağız sağlığı, cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş 100 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kortikosteroid tedavisinin ağız sağlığı üzerindeki etkilerinin klinik ve radyolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Steroid kullanan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek düzeyde kandidiyazis saptanmıştır. Ayrıca, çalışma grubundaki kemik yoğunluğu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (285).

Çalışmamızda hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin HbA1c değerleri arasında fark saptandı ($p<0,01$). Hastaların HbA1c değerleri kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hasta grubunun HbA1c ortalama değeri $6,09\pm0,84$ olup normal sınırlar arasında yer almaktadır. İstatistik bulgularında saptanan bu sonuç klinik olarak önemli değildi. Çalışmamızda hastalarla ve kontrol gruplarındaki bireylerin TSH değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hastaların TSH değerleri kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hasta grubunda ortalama TSH değeri $1,54\pm1,03$ olup normal sınırlar içerisinde yer almaktadır. İstatistik olarak saptanan bu bulgu klinik olarak önemli değildi.

Çalışmamızdaki 29 hastada (%82,9) makroglossi bulundu. Hastalarla ve kontrol gurubu bireylerde makroglossi oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Makroglossi akromegali hastalarında beklenen bir klinik durumdur. Akromegali GH aşırı salgılanması sonucu ortaya çıkan nadir görülen bir endokrinolojik durumdur ve yüz hatlarının kabaşması ve çene, dil, eller ve ayakların aşırı büyümesi ile karakterize bir sendrom oluşturur (286). Bir derleme çalışması, akromegali hastalarının %54 ila %58'inde makroglossi görüldüğünü ortaya koydu (287). Makroglossi hastalarda uyku apnesini arttırmaktadır (288). Ciddi obstrüktif uyku apnesi, tüm nedenlere bağlı ölümden 1,9 kat artmış bir riskle ilişkilendirilmiştir ve kardiyovasküler ölümden 2.65 kat artmış bir riskle ilişkilendirilmiştir (289).

Çalışmamızda istatistiksel analiz sonucunda makroglossi varlığının tek belirleyicisinin akromegali varlığı olduğu bulgulanmıştır. Univariate Lojistik Regresyon analizi sonucunda çalışmamızdaki hastalık süresi, IGF-1, GH, ACTH, kortizol, remisyon durumu, cerrahi, somatostatin kullanımı, DM, hipotroidi, adrenal yetmezlik makroglossi için etkili risk faktörleri olarak bulunmadı. Hastalar remisyonda olsa dahi makroglossinin sebat ettiği görüldü.

Fissürlü dil (lingua plicata), genellikle dilin dorsal yüzeyinde değişen derinlikte oluklar ve çatlaklar ile karakterize edilen, çoğunlukla asemptomatik bir durumdur. Literatürdeki çoğu rapor, yaygınlığın %10-20 arasında olduğunu göstermektedir (290). Araştırmamızda 18 hastada (%51,4) fissürlü dil saptanmıştır. Hastalarla ve kontrol gurubu bireylerde fissürlü dil oranları arasında anlamlı fark saptandı

($p<0,001$). Literatürde akromegali hastalarında ait fisürlü dil prevelansı bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastalarda muayene sonucu saptanan diğer dil lezyonları da istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tüm dil lezyonları değerlendirildiğinde 29 hastada (%82,9) dil lezyonu saptanmıştır. Kontrol grubunda katılımcılarda dil lezyonu yoktu. Literatürde akromegali hastalarında oral mukozal değişiklikleri inceleyen çalışmalar yalnızca makroglossi üzerine odaklanmış olup fissürlü dil, varis, angular şeilitis, aktinik şeilitis gibi yumuşak doku değişiklikleri incelenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları akromegali hastalarının çene yüz bölgesini etkileyen yumuşak doku değişiklikleri hakkında değerli bilgiler sağlamıştır. Bu çalışma akromegali hastalarında ayrıntılı bir oral mukozal değişiklikleri gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda 1 hastada dilde varis, 3 hastada angular şeilitis (ağız köşelerinin enfeksiyonu ile seyreden çatlakların oluşması), 3 hastada aktinik şeilitis (skuamoz hücreli karsinom geliştirme potansiyeli olan, dudağın premalign bir lezyonu) saptanmıştır.

Bu çalışmanın ışığında dil üzerindeki etki makroglossiden ibaret olmayıp hastaların endokrinolog ve gerekirse diş hekimi tarafından ağız içi lezyonlar açısından dikkatli muayene edilmesi gerekir.

İnsan dişleri, gıdanın kavranması ve işlenmesinde rol oynayan yüksek değerli bir organ sistemidir. Diş çürüğü, diyetteki karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu sonucu oluşan asidik yan ürünlerin diş sert dokularında meydana getirdiği lokalize doku kaybı olarak tanımlanır (291). Diş çürüğü dünya sağlık örgütü tarafından en yaygın sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (292). Diş çürüğünün risk faktörleri yüksek karbonhidratlı diyet (özellikle sukroz) ve/veya düşük tükürük salgısıdır. Çalışmamızda kullandığımız oral hijyen anketi hastaların oral hijyen alışkanlıklarını sorgulamanın yanı sıra şeker tüketimlerinin sıklığının sorgulanmasını da içermektedir. Karbonhidratların ağızdaki mikroorganizmalar (Streptococcus Mutans) tarafından fermente edilmesi sonucu tükürük pH'sı düşer ve fermentasyon sonucu ortaya çıkan asidik substratlar diş sert dokusunun deminerilasyonuna ve dolayısıyla diş çürüğüne yol açar (293). Yeterli bir oral hijyen gıda artıklarının diş yüzeylerinden

uzaklaştırılmasını sağlayarak çürüğün primer riski olan karbonhidrat fermentasyonunu ortadan kaldırır.

Çürük indeksleri bireylerde veya toplumlarda diş çürüklerinin belirlenmesi ve kaydedilmesinde kullanılan araçlar olarak tanımlanır (294). İdeal bir indeksin; basit, objektif, geçerli, güvenilir, ölçülebilir, tekrarlanabilir, hassas ve kabul edilebilir olması istenir (295). 1938 yılında tanıtılan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da kullanımı önerilen DMFT indeksi epidemiyolojik çalışmalarda en sık kullanılan indeks olmuştur.

DMFT (decayed, missing, filled teeth) indeksi, bireyin çürük, çekilmiş ve dolgulu dişlerinin toplam sayısını ifade eden bir ölçüttür ve ilk olarak 1938 yılında Klein ve Palmer tarafından tanımlanmıştır (262). 1939 yılında ise Bödecker, diş sayısı yerine yüzey sayısının hesaplanmasını önererek, DMFS (decayed, missing, filled surface) indeksini tanımlamıştır. Bu indeks, bireyin çürük, çekilmiş ve dolgulu diş yüzeylerinin toplam sayısını ifade eder (296).

Bu indeks sisteminin temel hedefi, çeşitli toplumlardaki çürük durumunu anlamlı bir şekilde karşılaştırma imkânı sağlamaktır (297).

İmmünsistem hastalıkları, tükürük bezlerinin disfonksiyonu, diyabetes mellitus ve ağız kuruluşuna neden olan çeşitli ilaçların kullanılması çürük yatkınlığını arttırmaktadır (298). Çalışmamızda hastalarda çürük yatkınlığına neden olabilecek remisyon durumu, kserostomi, somatostatin kullanımı, cerrahi sayısı, radyoterapi tedavisi, diyabetes mellitus, hipotiroidi, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, panhipopituitarizm, adrenal yetmezlik, gonadal yetmezlik gibi bağımsız değişkenlere göre DMFT skorlarının karşılaştırılması yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı.

Yapılan meta-analiz bir çalışmada diyabetes mellitus ve kötü glisemik kontrolü olan hastalar DMFT skorlaması ile değerlendirilmiştir. Bulgular, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DM'li bireylerde daha yüksek bir DMFT ortalaması göstermiş. Tip 2 DM'li bireylerde, DM olmayan bireylerle karşılaştırıldığında üç kat daha fazla kök çürüğü görülmüş. DM'li popülasyonda kontrolsüz glisemik düzeyi olan bireylerde, kontrollü DM'li bireylere göre daha yüksek çürük prevalansı saptanmıştır (299).

DMFT indeksi radyasyona bağı diş çürüklerinde en yaygın kullanılan değerlendirme aracıdır (300). Yapılan bir çalışmada radyasyon çürüklerinin ortalama prevalansı %28,1 olarak rapor edilmiştir. Bu bağlamda, ışınlanmış hastaların ortalama DMFT'si ise 9,19 olarak bulunmuş (301). 2010 yılında Konjhdzic-Prcic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada DMFT indeksi kullanılmış ve 6 aylık radyasyon tedavisinin ardından radyasyon çürüğü insidansının 19,4'ten 23,9'a çıktığını bulmuşlardır (302). Çalışmamızda 3 hasta RT tedavisi almıştır. Bu hastaların DMFT skorları 7, 14, 21 şeklindedir.

2016 yılında çocuklarda yapılan tiroid disfonksiyonu ve DMFT ilişkisini inceleyen bir çalışmada 100 sağlıklı ve 100 tiroid disfonksiyonu olan grup karşılaştırılmıştır. DMFT ve skorları tiroid disfonksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ancak skor farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (303).

Yine çalışmamızın sonuçlarına göre akromegali hastalarında çürüğün primer risk faktörleri arasında bulunan oral hijyen skorları ve oral hijyeni kantitatif olarak değerlendiren plak indeksi skorları ile DMFT indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Çalışmamızın sonuçları diş çürüklerinin akromegali ve komorbiditelerden kaynaklanmadığını, oral hijyenin kötü olmasından kaynaklandığını göstermektedir.

Ancak bununla birlikte, kontrol grubundaki hastalar arasında DMFT indeksi ile plak indeksi ve oral hijyen skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, çalışmanın sonuçlarına ek olarak, akromegali hastalarının sağlıklı bireylerden daha fazla diş çürüğüne yatkın olabileceğini gösteren kontrol grubu sonuçlarını da değerlendirir.

Sonuç olarak, elde edilen veriler akromegali hastalarında diş çürüklerinin temel sebebinin kötü oral hijyen olduğunu gösterirken, sağlıklı kontrol grubu sonuçları akromegali hastalarının diş çürükleri konusunda daha yüksek risk taşıyabileceğine işaret etmektedir.

Periodontitis gram negatif anaerobik bakterilerin neden olduğu gingival enflamasyon ve diş destekleyen yumuşak ve sert dokuların (periodontal dokular) destrüksiyonuna neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bakteriye plak,

periodontitis ile ilişkilendirilen temel etiyolojik faktördür, ancak hastalık geliştirme riskini artırabilecek birkaç diğer değişken bulunmaktadır. Bu değişkenlerden ikisi kesin olarak tanımlanmış risk faktörleridir: tütün kullanımı ve diyabet (304).

Periodontal Screening Index (PSI), periodontal durum hakkında bilgi sağlar ve gerekli tedavi hakkında fikir vermektedir (305). PSI, beş ayrı koda ayrılmıştır. 0 kodu sağlıklı diş eti koşullarını temsil ederken, 1 ve 2 kodları diş eti enflamasyonunu ifade eder, 3 ve 4 kodları ise periodontiti (diş eti hastalığının ilerlemiş hali) göstermektedir (306).

Periodontitis ve diyabetes mellitus arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada 111 diyabetik olmayan (ND), 101 tip 1 diyabetik (T1D) ve 236 tip 2 diyabetik (T2D) hasta dahil edilmiş ve çalışma grupları arasında DMFT ve periodontal tarama indeksi (PSI) karşılaştırılmıştır. Önceki çalışmanın sonuçlarına göre T2D, T1D hastalarında PSI skorları diyabetik olmayan hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve T2D hastalarının yaklaşık %90'ında periodontitis saptanmıştır (307).

Akromegalinin gingival dokular ve periodontal dokular üzerine etkileri hala günümüzde hala bilinmemektedir. Çalışmamız akromegali ve peridontitis arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Akromegalinin kendisi immün disfonksiyona neden olmamaktadır. Ancak eşlik eden adrenal yetmezlik, diyabetes mellitus, hipotiroidi gibi komorbid durumlar enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Fakat çalışmamızın sonuçlarına göre PSI ile hastalık süresi, IGF-1, GH, kortizol, ACTH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre akromegali hastalarında PSI ile plak indeksi ve oral hijyen skorları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Yukarıda da bahsedildiği üzere bakteriyel plak periodontitis için temel etyolojik faktördür. Bu çalışma akromegali ve komorbidlerinin, periodontitis için risk faktörü olmadığını göstermiştir.

6. SONUÇ

Akromegali ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığımız çalışmada bulgularımız, akromegali hastalarında oral mukozal lezyonların varlığı ve çeşitliliğinin kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Dil lezyonları (makroglossi, fissürlü dil) ve dil lezyonu olma oranları akromegali hastalarında belirgin bir şekilde artmaktadır. Bu sonuçlar, akromegali hastalarında oral mukoza lezyonlarının sıklığının ve çeşitliliğinin hastalığa özgü bir durum olduğunu düşündürmektedir. Oral mukoza lezyonlarının akromegali hastalarında daha sık görülmesinin potansiyel nedenleri arasında hormonal değişiklikler, dokularda büyüme ve vasküler bozukluklar yer alabilir. Büyüme hormonunun aşırı salgılanması, dokularda hücre proliferasyonunu ve vasküler yapının değişimini tetikleyebilir. Bu durum, oral mukozanın büyüme hormonu etkisine özellikle duyarlı olduğunu göstermektedir.

Öte yandan, hastalık süresi, hormonal düzeyler (IGF-1, GH, ACTH, kortizol), remisyon durumu, cerrahi müdahale sayısı, somatostatin kullanımı ve diğer faktörlerin oral mukoza lezyonları üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edilememiştir. Bu bulgular, oral mukoza lezyonlarının akromegali hastalığının seyrini veya prognozunu doğrudan etkilemediğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, diğer sistemik faktörlerin oral sağlık durumu üzerindeki etkileri göz ardı edilmemelidir.

Ayrıca, akromegali hastalarında glukoz metabolizması üzerindeki etkileri de göz önüne almak önemlidir. Bulgularımız, akromegali hastalarının HbA1c ve açlık-glukoz değerlerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, akromegali hastalarında glukoz metabolizmasının bozulabileceğini ve diyabet riskinin artabileceğini düşündürmektedir. Ancak istatistiksel olarak her ne kadar anlamlı olsa da klinik olarak bu durum anlamlı saptanmamıştır. Çünkü her iki grupta da HbA1c düzeyleri normal sınırlar içerisinde yer almaktadır.

Hastaların sayısı sınırlı olduğu için elde edilen bulguların genelleştirilebilirliği kısıtlı olabilir. Ayrıca, bu çalışma sadece akromegali hastalarıyla kontrol grubu arasındaki farkları değerlendirmekte ve ilişkileri incelemektedir. İleri çalışmalarda, hastaların takip süreleri, tedavi yöntemleri ve diğer klinik değerışkenlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak, akromegali hastalarında oral mukoza lezyonları sık görülen bir durumdur, ancak hastalığın seyri veya prognozu tarafından doğrudan etkilenmediği görülmektedir. Bununla birlikte bu çalışmanın bulguları akromegali hastalarında diş çürüklerinin ve periodontitisin temel sebebinin kötü oral hijyen olduğunu gösterirken, sağlıklı kontrol grubu sonuçları akromegali hastalığının diş çürükleri ve periodontitis açısından risk faktörü olabileceğini işaret etmektedir.

Oral sağlık durumu, glukoz metabolizması ve hormonal düzeylerin düzenli olarak takip edilmesi, hastaların genel sağlık durumunun iyileştirilmesi açısından önemlidir. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, akromegali hastalarında oral mukoza lezyonlarının etiyolojisini, patofizyolojisini ve prognozu üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. C. 3, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008.
2. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, vd. Acromegaly. C. 5, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2019.
3. Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The clinicopathological spectrum of acromegaly. C. 8, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2019.
4. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. C. 28, Endocrine Pathology. Humana Press Inc.; 2017. s. 228-43.
5. Kreitschmann-Andermahr I, Kohlmann J, Kleist B, Hirschfelder U, Buslei R, Buchfelder M, vd. Oro-dental pathologies in acromegaly. Endocrine. 01 Mayıs 2018;60(2):323-8.
6. Roumeau S, Thevenon J, Ouchchane L, Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Duale C, vd. Assessment of oro-dental manifestations in a series of acromegalic patients, the AcroDent study. Endocr Connect. Ağustos 2020;9(8):824-33.
7. Agha-Hosseini F, Shirzad N, Moosavi M. Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016;e1-5.
8. López-Pintor RM, Casañas E, González-Serrano J, Serrano J, Ramírez L, de Arriba L, vd. Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. J Diabetes Res. 2016;2016:1-15.
9. Suliman M, Jenkins R, Ross R, Powell T, Battersby R, Cullen DR. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SR-lanreotide. J Endocrinol Invest. 11 Haziran 1999;22(6):409-18.
10. Gariani K, Meyer P, Philippe J. Implications of Somatostatin Analogues in the Treatment of Acromegaly. Eur Endocrinol. 2010;9(2):132.
11. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. Journal of Clinical Investigation. 02 Kasım 2009;119(11):3189-202.
12. Ribeiro-Oliveira Jr A, Barkan A. The changing face of acromegaly—advances in diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 26 Ekim 2012;8(10):605-11.
13. de Herder WW. The History of Acromegaly. Neuroendocrinology. 2016;103(1):7-17.
14. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary. 14 Şubat 2017;20(1):4-9.

15. BENGTTSSON BÅ, EDÉN S, ERNEST I, ODÉN A, SJÖGREN B. Epidemiology and Long-term Survival in Acromegaly: A Study of 166 Cases Diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 24 Nisan 2009;223(4):327-35.
16. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Aralık 2006;91(12):4769-75.
17. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mart 2010;72(3):377-82.
18. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, vd. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*. 01 Ağustos 2004;101(3):613-9.
19. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*. Mayıs 2006;154(5):753-8.
20. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 01 Kasım 2012;14(suppl 5):v1-49.
21. Heshmat MY, Kovi J, Simpson C, Kennedy J, Fan KJ. Neoplasms of the central nervous system. Incidence and population selectivity in the Washington DC, metropolitan area. *Cancer*. Kasım 1976;38(5):2135-42.
22. Fan KJ, Pezeshkpour GH. Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985. *J Natl Med Assoc*. Ekim 1992;84(10):858-63.
23. Farrell W, Clayton R. Pituitary tumours. *Reproduction*. 01 Mart 2001;363-71.
24. ALEXANDER L, APPLETON D, HALL R, ROSS WM, WILKINSON R. EPIDEMIOLOGY OF ACROMEGALY IN THE NEWCASTLE REGION. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Ocak 1980;12(1):71-9.
25. Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, vd. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 01 Ekim 2004;439-46.
26. Cannavò S, Ferraù F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, vd. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. Ekim 2010;163(4):509-13.
27. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Aralık 2006;91(12):4769-75.

28. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2009;23(5):543-54.
29. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* Eylül 2008;69(3):432-5.
30. Yang I, Park S, Ryu M, Woo J, Kim S, Kim J, vd. Characteristics of gsp-positive growth hormone-secreting pituitary tumors in Korean acromegalic patients. *Eur J Endocrinol.* Haziran 1996;134(6):720-6.
31. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf).* Nisan 2013;78(4):577-85.
32. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med [Internet].* 14 Aralık 2006 [a.yer 07 Nisan 2023];355(24):2558-73. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167139/>
33. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary.* 20 Haziran 2016;19(3):262-7.
34. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, vd. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* Ekim 2017;24(10):505-18.
35. Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* Ağustos 2005;153(2):187-93.
36. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Extensive Clinical Experience: Changing Patterns in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Haziran 2008;93(6):2035-41.
37. Melmed S. Acromegaly. *New England Journal of Medicine.* 14 Aralık 2006;355(24):2558-73.
38. Press M. Growth hormone and metabolism. *Diabetes / Metabolism Reviews.* Haziran 1988;4(4):391-414.
39. KATO Y, MURAKAMI Y, SOHMIYA M, NISHIKI M. Regulation of Human Growth Hormone Secretion and Its Disorders. *Internal Medicine.* 2002;41(1):7-13.
40. Chesnokova V, Zonis S, Zhou C, Recouvreux MV, Ben-Shlomo A, Araki T, vd. Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet].* 07 Haziran 2016 [a.yer 17 Mayıs 2023];113(23):E3250-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27226307/>
41. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human*. *Endocr Rev.* 01 Aralık 1998;19(6):717-97.

42. Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the Novel Peptide Ghrelin and Somatostatin/Growth Hormone-Releasing Hormone in Regulation of Pulsatile Growth Hormone Secretion. *Endocrinology*. Mart 2003;144(3):967-74.
43. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 16 Mayıs 2018;14(5):285-300.
44. Unger RH. The hyperleptinemia of obesity - Regulator of caloric surpluses. *Cell* [Internet]. 16 Nisan 2004 [a.yer 17 Mayıs 2023];117(2):145-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084251/>
45. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, vd. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [a.yer 17 Mayıs 2023];87(5):2067-79. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11994342/>
46. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* [Internet]. 16 Ağustos 2000 [a.yer 17 Mayıs 2023];284(7):861-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938176/>
47. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res* [Internet]. 1993 [a.yer 17 Mayıs 2023];40(1-3):37-47. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8300049/>
48. Toogood AA, Nass RM, Pezzoli SS, O'Neill PA, Thorner MO, Shalet SM. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Temmuz 1997 [a.yer 17 Mayıs 2023];82(7):2215-21. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9215297/>
49. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Mart 2007 [a.yer 17 Mayıs 2023];36(1):37-55. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17336733/>
50. Reutens AT, Veldhuis JD, Hoffman DM, Leung KC, Ho KK. A highly sensitive growth hormone (GH) enzyme-linked immunosorbent assay uncovers increased contribution of a tonic mode of GH secretion in adults with organic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Nisan 1996 [a.yer 17 Mayıs 2023];81(4):1591-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636373/>
51. Salvatori R. Growth hormone and IGF-1. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. Mart 2004 [a.yer 17 Mayıs 2023];5(1):15-23. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14966386/>
52. Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH

- concentrations in men than women. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Haziran 1994 [a.yer 17 Mayıs 2023];78(6):1312-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8200931/>
53. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. New England Journal of Medicine. 27 Haziran 2019;380(26):2551-62.
 54. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 27 Eylül 2010;6(9):515-25.
 55. Roith D Le, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? Trends in Endocrinology & Metabolism. Mart 2001;12(2):48-52.
 56. Clemmons DR. Quantitative Measurement of IGF-I and Its Use in Diagnosing and Monitoring Treatment of Disorders of Growth Hormone Secretion. İçinde: IGF-I and IGF Binding Proteins. Basel: KARGER; 2005. s. 55-65.
 57. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. Molecular Pathology. 01 Ekim 2001;54(5):311-6.
 58. Yakar S, Isaksson O. Regulation of skeletal growth and mineral acquisition by the GH/IGF-1 axis: Lessons from mouse models. Growth Hormone & IGF Research. Haziran 2016;28:26-42.
 59. Nicholls AR, Holt RIG. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. İçinde 2016. s. 101-14.
 60. Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: Structures, receptors, and signalling pathways. Arch Physiol Biochem. 10 Ocak 2008;114(1):17-22.
 61. Allard JB, Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? Front Endocrinol (Lausanne). 09 Nisan 2018;9.
 62. Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. Front Cell Dev Biol. 05 Mayıs 2020;8.
 63. Firth SM, Baxter RC. Cellular Actions of the Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins. Endocr Rev. 01 Aralık 2002;23(6):824-54.
 64. JONES JI, CLEMMONS DR. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions*. Endocr Rev. Şubat 1995;16(1):3-34.
 65. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein (IGFBP) Superfamily*. Endocr Rev. 01 Aralık 1999;20(6):761-87.
 66. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. Haziran 2012;41(2):425-43, vii-viii.

67. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? *Acta Neuropathol.* 23 Ocak 2006;111(1):1-7.
68. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Enjalbert A, vd. Imprinting of the Gs α gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *Journal of Clinical Investigation.* 15 Mart 2001;107(6):R31-6.
69. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature.* Aralık 1987;330(6148):566-8.
70. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the α chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature.* Ağustos 1989;340(6236):692-6.
71. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, vd. Pituitary Tumor Transforming Gene (PTTG) Expression in Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 1999;84(2):761-7.
72. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, vd. Pituitary Adenoma Predisposition Caused by Germline Mutations in the *AIP* Gene. *Science* (1979). 26 Mayıs 2006;312(5777):1228-30.
73. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, vd. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2001;86(12):5658-71.
74. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, vd. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I- α regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* Eylül 2000;26(1):89-92.
75. Gadelha MR, Frohman LA. Pathogenesis of Familial Acromegaly. *İçinde* 2010. s. 121-6.
76. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, vd. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Haziran 2008;93(6):2390-401.
77. Çakır B, Polat ŞB. Akromegali; *Epidemiyoloji ve Patogenez.* 2016.
78. CUTTLER L, JACKSON JA, ız-ZAFAR MS, LEVITSKY LL, MELLINGER RC, FROHMAN LA. Hypersecretion of Growth Hormone and Prolactin in McCune-Albright Syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab.* Haziran 1989;68(6):1148-54.
79. Vieira Neto L, Taboada GF, Corrêa LL, Polo J, Nascimento AF, Chimelli L, vd. Acromegaly Secondary to Growth Hormone-releasing Hormone Secreted by an Incidentally Discovered Pheochromocytoma. *Endocr Pathol.* 03 Mayıs 2007;18(1):46-52.

80. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, vd. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine*. 15 Nisan 2013;43(2):293-302.
81. Melmed S. Acromegaly. *The Pituitary: Fourth Edition*. 01 Ocak 2017;423-66.
82. Corin Badiu MP. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. *Acta Endocrinologica (Bucharest)* [Internet]. 2019 [a.yer 07 Nisan 2023];15(3):416. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC6992389/
83. Varlamov E V, Niculescu DA, Banskota S, Galoiu SA, Poiana C, Fleseriu M. Clinical features and complications of acromegaly at diagnosis are not all the same: data from two large referral centers. *Endocr Connect*. 01 Temmuz 2021;10(7):731-41.
84. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* [Internet]. şubat 2004 [a.yer 07 Nisan 2023];25(1):102-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769829/>
85. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Eylül 1992;21(3):597-614.
86. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Ocak 2000 [a.yer 07 Nisan 2023];85(1):168-74. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634382/>
87. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, Idiopathic Intracranial Hypertension and Slipped Capital Femoral Epiphysis during Growth Hormone Treatment: A Safety Update from the KIGS Database. *Horm Res Paediatr*. 2007;68(Suppl. 5):41-7.
88. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 03 şubat 2017;20(1):22-32.
89. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 01 şubat 2019;40(1):268-332.
90. Heidelbaugh JJ. Endocrinology Update: Hypopituitarism. *FP Essent*. Aralık 2016;451:25-30.
91. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor R V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aralık 2001;55(6):735-40.
92. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapcı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, vd. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from pituitary study group database. *Endocrine*. 24 Eylül 2014;47(1):198-205.

93. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, vd. Pituitary Apoplexy in Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas: A Case-Control Study. *Endocrine Practice*. Aralık 2014;20(12):1274-80.
94. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 01 Mayıs 2015 [a.yer 19 Mayıs 2023];172(5):R179-90. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452466/>
95. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, vd. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 [a.yer 07 Nisan 2023];84(8):2731-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443669/>
96. Salvio G, Martino M, Balercia G, Arnaldi G. Acromegaly and male sexual health. *Rev Endocr Metab Disord*. 01 Haziran 2022;23(3):671-8.
97. Chen Z, Shao X, He M, Shen M, Gong W, Wang M, vd. Erectile Dysfunction Is Associated With Excessive Growth Hormone Levels in Male Patients With Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 04 Mayıs 2021;12.
98. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stravou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, vd. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2001 [a.yer 07 Nisan 2023];54(2):183-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207632/>
99. NABARRO JDN. ACROMEGALY. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Nisan 1987;26(4):481-512.
100. Başer H, Ersoy R. Akromegalinin Klinik Özellikleri.
101. Lieberman SA, Björkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Eylül 1992;21(3):615-31.
102. Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Giannatempo GM, Frusciante V, Vilella M, vd. Skeletal Involvement in Female Acromegalic Subjects: The Effects of Growth Hormone Excess in Amenorrheal and Menstruating Patients. *Journal of Bone and Mineral Research*. 01 Ekim 1997;12(10):1729-36.
103. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, vd. Bone Turnover, Bone Mineral Density, and Fracture Risk in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Şubat 2015;100(2):384-94.
104. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JAH, vd. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med* [Internet]. 01 Ağustos 2000 [a.yer 07 Nisan 2023];133(3):197-201. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10906834/>
105. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JWA, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin*

- Endocrinol Metab [Internet]. Mayıs 2005 [a.yer 07 Nisan 2023];90(5):2731-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741257/>
106. Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marinò V, Annecchino M, Ferone D, vd. Reversibility of Joint Thickening in Acromegalic Patients: An Ultrasonography Study. J Clin Endocrinol Metab. Haziran 1998;83(6):2121-5.
107. Rosenow F, Reuter S, Deuß U, Szelies B, Hilgers RD, Winkelmann W, vd. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 1996 [a.yer 10 Nisan 2023];45(5):563-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8977753/>
108. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, vd. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. Eur J Endocrinol [Internet]. Kasım 2008 [a.yer 10 Nisan 2023];159(5):533-40. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18765561/>
109. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. Ann Intern Med [Internet]. 01 Ekim 1991 [a.yer 10 Nisan 2023];115(7):527-32. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1883121/>
110. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, vd. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. Sleep Breath [Internet]. Aralık 2012 [a.yer 10 Nisan 2023];16(4):1247-53. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241151/>
111. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol [Internet]. 2004 [a.yer 10 Nisan 2023];151(3):309-15. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15362959/>
112. Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brändle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. Eur J Endocrinol [Internet]. Mart 2007 [a.yer 10 Nisan 2023];156(3):321-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322492/>
113. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, vd. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. Pituitary. 21 Şubat 2017;20(1):46-62.
114. Ip MSM, Tan KCB, Peh WCG, Lam KSL. Effect of Sandostatin[®] LAR[®] on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. Clin Endocrinol (Oxf). Ekim 2001;55(4):477-83.
115. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice F Lo, vd. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. Int J Cardiol. Eylül 2013;167(5):1712-8.

116. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Morte AM Della, vd. Impact of Patient's Age and Disease Duration on Cardiac Performance in Acromegaly: A Radionuclide Angiography Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Mayıs 1999;84(5):1518-23.
117. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1994 [a.yer 10 Nisan 2023];41(1):95-102. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8050136/>
118. Vitale G, Galderisi M, Pivonello R, Spinelli L, Ciccarelli A, de Divitiis O, vd. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mart 2004;60(3):343-9.
119. Colao A, Pivonello R, Grasso LFS, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, vd. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol*. Kasım 2011;165(5):713-21.
120. Ratku B, Sebestyén V, Erdei A, Nagy E V., Szabó Z, Somodi S. Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile. *Pituitary*. 01 Nisan 2022;25(2):211-28.
121. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, vd. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Kasım 2004 [a.yer 10 Nisan 2023];89(11):5308-13. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531475/>
122. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Vujisic B, Petrovic M, vd. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *American Journal of Medicine* [Internet]. 01 Haziran 2002 [a.yer 10 Nisan 2023];112(8):610-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12034409/>
123. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, vd. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Nisan 1997 [a.yer 10 Nisan 2023];82(4):1047-53. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9100571/>
124. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, vd. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Ekim 2005;63(4):470-6.
125. Pereira AM, Van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, Van Der Wall EE, Morreau H, vd. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Ocak 2004 [a.yer 10 Nisan 2023];89(1):71-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715829/>

126. Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, vd. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. Pituitary. 14 Aralık 2017;20(6):635-42.
127. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, vd. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2001 [a.yer 10 Nisan 2023];55(3):307-13. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11589673/>
128. Merola B, Cittadini A, Colao A, Ferone D, Fazio S, Sabatini D, vd. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1993 [a.yer 10 Nisan 2023];77(3):790-3. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8370700/>
129. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau PJ, Birman P, vd. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. Ann Intern Med [Internet]. 1990 [a.yer 10 Nisan 2023];113(12):921-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2240917/>
130. Cannavò S, Squadrito S, Finocchiaro M, Curtò L, Almoto B, Vieni A, vd. Goiter and Impairment of Thyroid Function in Acromegalic Patients: Basal Evaluation and Follow-Up. Hormone and Metabolic Research. 19 Mayıs 2000;32(05):190-5.
131. Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G, vd. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. Nisan 2000 [a.yer 21 Mayıs 2023];85(4):1426-32. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770177/>
132. Unnikrishnan AG, Agrawal NK, Kumar R, Thazhath SS, Reddy DVS, Singh SK. Toxic thyroid adenoma and acromegaly: an unusual association. J Assoc Physicians India. Nisan 2003;51:412-3.
133. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. 2000.
134. Hollenberg AN. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. Thyroid [Internet]. 01 Şubat 2008 [a.yer 21 Mayıs 2023];18(2):131-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279013/>
135. Roelfsema F, Biermasz NR, Frolich M, Keenan DM, Veldhuis JD, Romijn JA. Diminished and irregular thyrotropin secretion with preserved diurnal rhythm in patients with active acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009 [a.yer 21 Mayıs 2023];94(6):1945-50. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336512/>
136. Lewis BM, Dieguez C, Lewis MD, Scanlon MF. Dopamine stimulates release of thyrotrophin-releasing hormone from perfused intact rat hypothalamus via hypothalamic D2-receptors. J Endocrinol [Internet]. 1987 [a.yer 21 Mayıs 2023];115(3):419-24. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2965205/>

137. Hofland LJ, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy. *Front Horm Res* [Internet]. 2004 [a.yer 21 Mayıs 2023];32:235-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15281350/>
138. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res* [Internet]. 2006 [a.yer 21 Mayıs 2023];153:209-35. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16876577/>
139. Légradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* [Internet]. 1997 [a.yer 21 Mayıs 2023];138(6):2569-76. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9165050/>
140. Seoane LM, Carro E, Tovar S, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul Pept* [Internet]. 25 Ağustos 2000 [a.yer 21 Mayıs 2023];92(1-3):25-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11024561/>
141. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine*. 14 Şubat 2014;45(1):114-21.
142. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 29 Mayıs 1997;46(5):545-9.
143. KASAGI K, SHIMATSU A, MIYAMOTO S, MISAKI T, SAKAHARA H, KONISHI J. Goiter Associated with Acromegaly: Sonographic and Scintigraphic Findings of the Thyroid Gland. *Thyroid*. Ağustos 1999;9(8):791-6.
144. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer in Patients with Acromegaly – Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 14 Şubat 2014;9(2):e88787.
145. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, vd. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2002 [a.yer 21 Mayıs 2023];25(3):240-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936466/>
146. Onoda N, Ohmura E, Tsushima T, Ohba Y, Emoto N, Isozaki O, vd. Autocrine role of insulin-like growth factor (IGF)-I in a human thyroid cancer cell line. *Eur J Cancer* [Internet]. 1992 [a.yer 21 Mayıs 2023];28A(11):1904-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1382501/>
147. Słowińska-Klencka D, Popowicz B, Woźniak E, Sporny S, Klencki M. The influence of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland on the size of the examined nodule and its ultrasound image. *Arch Med Sci* [Internet]. Aralık 2012 [a.yer 21 Mayıs 2023];8(6):1059-64. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319982/>

148. Marchisotti FG, Umeda LM, Zach PL, Saldanha MDD, First OSN, Liberman B. [Acromegaly and thyroid disease: prevalence of thyroid cancer]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2005 [a.yer 21 Mayıs 2023];49(5):843-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16444369/>
149. Siegel G, Tomer Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocr Res* [Internet]. 2005 [a.yer 21 Mayıs 2023];31(1):51-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16238191/>
150. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, vd. Insulin-Like Growth Factor I and the Development of Colorectal Neoplasia in Acromegaly*. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Eylül 2000;85(9):3218-21.
151. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3484.
152. Jenkins PJ, Besser M. CLINICAL PERSPECTIVE: Acromegaly and Cancer: A Problem. *J Clin Endocrinol Metab*. Temmuz 2001;86(7):2935-41.
153. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, vd. Identification of Acromegalic Patients at Risk of Developing Colonic Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 2006;91(4):1351-6.
154. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, vd. Colonoscopic Screening and Follow-Up in Patients with Acromegaly: A Multicenter Study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. Ocak 2005;90(1):84-90.
155. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, vd. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 1995;80(11):3223-6.
156. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Viacava P, Cecchetti D, vd. Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ağustos 2003 [a.yer 10 Nisan 2023];88(8):3938-42. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915690/>
157. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, vd. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res*. 01 Şubat 1996;56(3):523-6.
158. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, vd. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [a.yer 10 Nisan 2023];94(5):1509-17. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208732/>
159. Wassenaar MJE, Cazemier M, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JWA, vd. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [a.yer 10 Nisan 2023];95(5):2073-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215398/>

160. Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Eylül 1997;47(3):323-7.
161. Cohen O, Schindel B, Homburg R. Uterine leiomyomata--a feature of acromegaly. *Human Reproduction*. 01 Temmuz 1998;13(7):1945-6.
162. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 15 Ekim 1991;68(8):1673-7.
163. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 09 Eylül 2010;13(3):242-8.
164. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, vd. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary* [Internet]. 01 Ağustos 2016 [a.yer 10 Nisan 2023];19(4):448-57. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279011/>
165. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, vd. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev*. 01 Haziran 2010;31(3):301-42.
166. Katznelson L. Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary*. 28 Haziran 2009;12(2):136-42.
167. Kamenický P, Blanchard A, Gauci C, Salenave S, Letierce A, Lombès M, vd. Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Haziran 2012 [a.yer 21 Mayıs 2023];97(6):2124-33. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22496496/>
168. Ueda M, Inabi M, Tahara H, Imanishi Y, Goto H, Nishizawa Y. Hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism and acromegaly: distinct roles of growth hormone and parathyroid hormone in the development of hypercalcemia. *Intern Med* [Internet]. Nisan 2005 [a.yer 21 Mayıs 2023];44(4):307-10. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897641/>
169. White HD, Ahmad AM, Durham BH, Chandran S, Patwala A, Fraser WD, vd. Effect of active acromegaly and its treatment on parathyroid circadian rhythmicity and parathyroid target-organ sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Mart 2006 [a.yer 21 Mayıs 2023];91(3):913-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352693/>
170. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spiezia S, Cerbone G, Marinò V, vd. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 [a.yer 07 Nisan 2023];83(3):775-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9506725/>
171. Manetti L, Bogazzi F, Brogioni S, Grasso L, Lupi I, Genovesi M, vd. Submandibular salivary gland volume is increased in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Temmuz 2002;57(1):97-100.

172. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mart 2010;72(3):377-82.
173. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Nisan 2004 [a.yer 11 Nisan 2023];89(4):1613-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070920/>
174. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, vd. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Temmuz 2005 [a.yer 11 Nisan 2023];90(7):4081-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886256/>
175. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(3).
176. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Şubat 2004 [a.yer 11 Nisan 2023];89(2):667-74. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764779/>
177. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [a.yer 11 Nisan 2023];93(1):61-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971431/>
178. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Ağustos 1998 [a.yer 11 Nisan 2023];83(8):2730-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9709939/>
179. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, vd. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* [Internet]. Ağustos 2012 [a.yer 22 Mayıs 2023];167(2):189-98. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596288/>
180. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Espinosa De Los Monteros AL, Sosa E, vd. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Aralık 2014 [a.yer 22 Mayıs 2023];99(12):4438-46. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210882/>
181. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, vd. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 22 Mayıs 2023];23(6):469-80. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185871/>

182. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 01 Mayıs 2018 [a.yer 22 Mayıs 2023];178(5):459-69. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29483205/>
183. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, vd. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [a.yer 12 Nisan 2023];94(11):4216-23. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808848/>
184. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. Temmuz 2018;179(1):59-71.
185. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med*. Ocak 1970;39(153):1-16.
186. Alhawyan FS. Mortality in Acromegalic Patients: Etiology, Trends, and Risk Factors. *Cureus*. 02 Nisan 2021;
187. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 03 Şubat 2017;20(1):22-32.
188. Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1997 [a.yer 13 Nisan 2023];46(5):531-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9231047/>
189. Faje AT, Barkan AL. Basal, But Not Pulsatile, Growth Hormone Secretion Determines the Ambient Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Mayıs 2010;95(5):2486-91.
190. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med*. 09 Mart 2021;10(5):1147.
191. Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. *Expert Opin Med Diagn*. 31 Eylül 2013;7(5):443-53.
192. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, vd. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 2014;99(11):3933-51.
193. Lewitt MS, Saunders H, Cooney GJ, Baxter RC. Effect of human insulin-like growth factor-binding protein-1 on the half-life and action of administered insulin-like growth factor-I in rats. *Journal of Endocrinology*. Şubat 1993;136(2):253-60.
194. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, vd. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Temmuz 2010;95(7):3141-8.

195. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2012 [a.yer 24 Mayıs 2023];2012. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22518126/>
196. 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. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [a.yer 13 Nisan 2023];94(2):523-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19033371/>
197. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [a.yer 24 Mayıs 2023];99(5):1825-33. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606084/>
198. Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD. Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Mart 1994 [a.yer 13 Nisan 2023];78(3):526-35. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126122/>
199. Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Haziran 1994 [a.yer 13 Nisan 2023];78(6):1312-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8200931/>
200. Barkan AL. Biochemical markers of acromegaly: GH vs. IGF-I. *Growth Hormone & IGF Research*. Haziran 2004;14:97-100.
201. Irie M, Tsushima T. Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1972 [a.yer 13 Nisan 2023];35(1):97-100. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4624350/>
202. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Haziran 2011 [a.yer 13 Nisan 2023];96(6):1633-41. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470998/>
203. Daud S, Hamrahian AH, Weil RJ, Hamaty M, Prayson RA, Olansky L. Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? *Pituitary*. 11 Aralık 2011;14(4):414-7.
204. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* [Internet]. 1998 [a.yer 16 Nisan 2023];89(3):353-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9724106/>

205. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 [a.yer 16 Nisan 2023];83(10):3411-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9768640/>
206. Ronchi CL, Giavoli C, Ferrante E, Verrua E, Bergamaschi S, Ferrari DI, vd. Prevalence of GH deficiency in cured acromegalic patients: impact of different previous treatments. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009 [a.yer 16 Nisan 2023];161(1):37-42. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19351744/>
207. Yang A, Cho SY, Park H, Kim MS, Kong DS, Shin HJ, vd. Clinical, Hormonal, and Neuroradiological Characteristics and Therapeutic Outcomes of Prolactinomas in Children and Adolescents at a Single Center. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 04 Ağustos 2020;11.
208. Jane JA, Catalino MP, Laws ER. *Surgical Treatment of Pituitary Adenomas*. 2000.
209. Al-Mefty O, editör. *Moderators: Transcranial vs. Transsphenoidal Approach for Pituitary Macroadenomas with Cavernous Sinus Invasion*. İçinde: *Controversies in Neurosurgery II*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
210. Patterson RH. The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma. *Acta Neurochir Suppl* [Internet]. 1996 [a.yer 24 Mayıs 2023];65(65):16-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8738486/>
211. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* [Internet]. 1988 [a.yer 17 Nisan 2023];68(6):854-67. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3373281/>
212. Nunes VS, Correa JMS, Puga MES, Silva EMK, Boguszewski CL. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. *Pituitary*. 28 Ağustos 2015;18(4):500-8.
213. Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev*. Şubat 2015;37(2):181-90.
214. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* [Internet]. 01 Kasım 1997 [a.yer 19 Nisan 2023];100(9):2386-92. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9410919/>
215. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, vd. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin*

- Endocrinol Metab [Internet]. 2002 [a.yer 25 Mayıs 2023];87(1):99-104. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11788630/>
216. Thapar K, Kovacs KT, Stefanescu L, Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd R V., vd. Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormone-producing pituitary tumors: results of a multicenter randomized trial. Mayo Clin Proc [Internet]. 1997 [a.yer 19 Nisan 2023];72(10):893-900. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9379690/>
217. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. Ağustos 2005;90(8):4465-73.
218. Auriemma RS, Pivonello R, Galdiero M, De Martino MC, De Leo M, Vitale G, vd. Octreotide-LAR vs lanreotide-SR as first-line therapy for acromegaly: A retrospective, comparative, head-to-head study. J Endocrinol Invest. 22 Kasım 2008;31(11):956-65.
219. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2008 [a.yer 19 Nisan 2023];93(8):2957-68. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477663/>
220. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002 [a.yer 19 Nisan 2023];87(7):3013-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12107192/>
221. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, vd. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2006 [a.yer 19 Nisan 2023];91(6):2112-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537687/>
222. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. Wood AJJ, editör. N Engl J Med [Internet]. 25 Ocak 1996 [a.yer 20 Nisan 2023];334(4):246-54. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8532003/>
223. Grasso LFS, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 01 Ağustos 2015 [a.yer 20 Nisan 2023];14(8):1213-26. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184380/>
224. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009 [a.yer 20 Nisan 2023];94(5):1500-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208728/>
225. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. Int J Mol Sci [Internet]. 01 Mart 2020 [a.yer 20 Nisan 2023];21(5). Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC7084228/](https://pmc/articles/PMC7084228/)

226. Loguercio C, de Sio I, Romano M, Blanco C del V, Coltorti M. Effect of somatostatin on salivary secretion in man. *Digestion* [Internet]. 1987 [a.yer 20 Nisan 2023];36(2):91-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2436964/>
227. Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJM. Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol* [Internet]. Ağustos 2002 [a.yer 20 Nisan 2023];29(1):11-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12200225/>
228. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, vd. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* [Internet]. 20 Nisan 2000 [a.yer 20 Nisan 2023];342(16):1171-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770982/>
229. Van Der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, vd. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Mayıs 2012 [a.yer 20 Nisan 2023];97(5):1589-97. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22362824/>
230. Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, Göricke S, Hartz S, Schulz-Heise S, vd. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [a.yer 20 Nisan 2023];95(2):552-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965922/>
231. Van Der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, vd. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Mayıs 2012 [a.yer 23 Nisan 2023];97(5):1589-97. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22362824/>
232. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009 [a.yer 23 Nisan 2023];161 Suppl 1(SUPPL. 1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19684052/>
233. Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S, Barkan A, Carmichael J, Melmed S. Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [a.yer 23 Nisan 2023];93(9):3515-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611977/>
234. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. Ekim 2009 [a.yer 23 Nisan 2023];71(4):549-57. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19438906/>
235. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Mayıs 2011 [a.yer 23 Nisan 2023];96(5):1327-35. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325455/>

236. Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs* [Internet]. 1995 [a.yer 24 Nisan 2023];49(2):255-79. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7729332/>
237. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2000 [a.yer 24 Nisan 2023];1(3):555-74. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11249538/>
238. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Temmuz 2011 [a.yer 24 Nisan 2023];96(7):1992-2003. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525155/>
239. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JAH. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Nisan 2006 [a.yer 25 Nisan 2023];91(4):1239-45. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16403824/>
240. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*. 16 şubat 2017;20(1):154-68.
241. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, vd. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 [a.yer 25 Nisan 2023];85(10):3779-85. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061538/>
242. Simmons NE, Laws ER. Glioma occurrence after sellar irradiation: Case report and review. *Neurosurgery*. Ocak 1998;42(1):172-8.
243. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, vd. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ* [Internet]. 1992 [a.yer 25 Nisan 2023];304(6838):1343-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1611331/>
244. Ahmed M, Kanaan I, Rifai A, Tulbah A, Ghannam N. An unusual treatment-related complication in a patient with growth hormone-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 [a.yer 25 Nisan 2023];82(9):2816-20. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284702/>
245. Anik I, Cabuk B, Gokbel A, Selek A, Cetinarslan B, Anik Y, vd. Endoscopic Transsphenoidal Approach for Acromegaly with Remission Rates in 401 Patients: 2010 Consensus Criteria. *World Neurosurg*. Aralık 2017;108:278-90.
246. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Janssen JAMJL, Uitterlinden P, Hofland LJ, vd. Postoperative Evaluation of Patients with Acromegaly: Clinical Significance and Timing of Oral Glucose Tolerance Testing and Measurement of (Free) Insulin-Like Growth Factor I, Acid-Labile

- Subunit, and Growth Hormone-Binding Protein Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2005;90(12):6480-9.
247. Kreitschmann-Andermahr I, Kohlmann J, Kleist B, Hirschfelder U, Buslei R, Buchfelder M, vd. Oro-dental pathologies in acromegaly. *Endocrine.* 08 Mayıs 2018;60(2):323-8.
248. Agrawal M, Maitin N, Rastogi K, Bhushan R. Seeing the unseen: diagnosing acromegaly in a dental setup. *Case Reports.* 03 Eylül 2013;2013(sep03 1):bcr2013200266-bcr2013200266.
249. Valkusz Z, Tóth M, Boda J, Nagy E, Julesz J. The importance of early diagnosis of acromegaly. *Orv Hetil.* Mayıs 2011;152(18):696-702.
250. THOMSON JA, McCROSSAN J, MASON DK. SALIVARY GLAND ENLARGEMENT IN ACROMEGALY. *Clin Endocrinol (Oxf).* Ocak 1974;3(1):1-4.
251. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):17-9.
252. Oral and Maxillofacial Pathology - Neville, Brad W. (SRG) | PDF | Dental Degree | Oral And Maxillofacial Surgery [Internet]. [a.yer 08 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.scribd.com/document/348472178/Oral-and-Maxillofacial-Pathology-Neville-Brad-W-SRG>
253. Bergdahl M, Bergdahl J. Low Unstimulated Salivary Flow and Subjective Oral Dryness: Association with Medication, Anxiety, Depression, and Stress. *J Dent Res.* 08 Eylül 2000;79(9):1652-8.
254. Porter SR, Scully C. Adverse drug reactions in the mouth. *Clin Dermatol.* Eylül 2000;18(5):525-32.
255. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Scully C. Management of xerostomia. *J Can Dent Assoc.* Şubat 1992;58(2):140-3.
256. Cavalcante DDS, Pinto-Quidute AR, Alves-Martins MR, Wal-Ter-de-aguiar AS, Lima-Cid AMP, Silva PGDB, vd. Dental status, salivary flow, and sociodemographic aspects in Sheehan Syndrome patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 01 Temmuz 2018 [a.yer 08 Mayıs 2023];23(4):e436-42. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924763/>
257. Caramaschi P, Biasi D, Caimmi C, Scambi C, Pieropan S, Barausse G, vd. The co-occurrence of Hashimoto thyroiditis in primary Sjogren's syndrome defines a subset of patients with milder clinical phenotype. *Rheumatol Int.* 05 Mayıs 2013;33(5):1271-5.
258. Saliva: its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE). *Int Dent J.* Ağustos 1992;42(4 Suppl 2):287-304.
259. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2003 [a.yer 08 Mayıs 2023];134(1):61-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12555958/>

260. Samaranayake LP. Nutritional factors and oral candidosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. Şubat 1986;15(2):61-5.
261. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, vd. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. Mayıs 2000;89(5):570-6.
262. Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on Dental Caries. I. Dental Status and Dental Needs of Elementary School Children. *Public Health Reports*. 1938;53(19):751.
263. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, Zahorka D, Briseño B, Blettner M, vd. Association between Chronic Dental Infection and Acute Myocardial Infarction. *J Endod*. Mayıs 2009;35(5):626-30.
264. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*. 02 Ocak 1964;22(1):121-35.
265. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 03 Şubat 2017;20(1):22-32.
266. Keskin Ç, Demir Ö, Karıcı AÇ, Berker D, Cantürk Z, Yaylali GF, vd. The acromegaly registry of ten different centers in Turkey. *Growth Hormone & IGF Research*. Ağustos 2020;53-54:101322.
267. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, vd. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 2011;96(9):2732-40.
268. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Endocrinological Follow-up of 98 Patients. *Neurosurgery*. 01 Haziran 2001;48(6):1239-45.
269. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol*. Mart 2005;152(3):379-87.
270. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 01 Şubat 2017;17(2):8.
271. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, vd. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. Haziran 2011;164(6):877-84.
272. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 28 Şubat 2014;17(1):81-9.
273. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, vd. Prevalence of Vertebral Fractures in Men with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 2008;93(12):4649-55.

274. Padova G, Borzì G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, vd. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab.* Eylül 2011;8(3):37-43.
275. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, vd. Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Active Acromegaly: A Cross-Sectional Study in Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research.* 06 Haziran 2005;20(10):1837-44.
276. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of Bone and Mineral Research.* 03 Aralık 2009;8(9):1137-48.
277. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, vd. Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Active Acromegaly: A Cross-Sectional Study in Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research.* 06 Haziran 2005;20(10):1837-44.
278. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, vd. Prevalence of Vertebral Fractures in Men with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2008;93(12):4649-55.
279. Biermasz NR, Hamdy NAT, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* Ocak 2005;152(1):53-60.
280. Ueland T, Fougner SL, Godang K, Schreiner T, Bollerslev J. Serum GH and IGF-I are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* Kasım 2006;155(5):709-15.
281. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, vd. Acromegaly Has a Negative Influence on Trabecular Bone, But Not on Cortical Bone, as Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Nisan 2013;98(4):1734-41.
282. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4(4):239-49.
283. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int J Med Sci.* 2015;12(10):811-24.
284. Burgers AMG, Kokshoorn NE, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JWA, Biermasz NR, vd. Low Incidence of Adrenal Insufficiency after Transsphenoidal Surgery in Patients with Acromegaly: A Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Temmuz 2011;96(7):E1163-70.

285. Beeraka SS, Natarajan K, Patil R, Manne RK, Prathi VS, Kolaparthi VSK. Clinical and radiological assessment of effects of long-term corticosteroid therapy on oral health. *Dent Res J (Isfahan)*. Eylül 2013;10(5):666-73.
286. Kutti Sridharan G, Rokkam VR. *Macroglossia*. 2023.
287. De Stefani A, Dassie F, Wennberg A, Preo G, Muneratto A, Fabris R, vd. Oral Manifestations and Maxillo-Facial Features in the Acromegalic Patient: A Literature Review. *J Clin Med*. 18 Şubat 2022;11(4).
288. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;e925-9.
289. Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, vd. Is Obstructive Sleep Apnea Associated with Cardiovascular and All-Cause Mortality? *PLoS One*. 25 Temmuz 2013;8(7):e69432.
290. Feil, N. D., & Filippi, A. (2016). Frequency of fissured tongue (lingua plicata) as a function of age. *Swiss dental journal*, 126(10), 886–897.
291. Diş U, Dergisi HB, Güçlü E, Bodrumlu EH, Ecevit ZB, Diş Ü, et al. GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE DİŞ ÇÜRÜĞÜ EPİDEMİYOLOJİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN İNDEKSLER INDICES USED FOR THE EVALUATION OF THE EPIDEMIOLOGY OF DENTAL CARIES FROM PAST TO PRESENT.
292. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*. 2005 Sep;83(9):661–9.
293. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev*. 1986 Dec;50(4):353–80.
294. Bagińska J, Rodakowska E. Current dental caries indices – review of literature. *Journal of Stomatology (Czasopismo Stomatologiczne)*. 2012 Nov 1;65(6):892–905.
295. Daly B, Overview of epidemiology. In: Batchelor P, Treasure E, Watt R, editors. *Essential dental public health*. 2nd ed. Oxford University Press, USA, 2013: 51-68.
296. Bodecker CF. The Modified Dental Caries Index. *The Journal of the American Dental Association*. 01 Eylül 1939;26(9):1453-60.
297. Winter GB. Epidemiology of dental caries. *Arch Oral Biol*. 1990;35:S1-7.
298. Rosier, B. T., De Jager, M., Zaura, E., & Krom, B. P. (2014). Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet?. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 92. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00092>

299. de Lima AKA, Amorim dos Santos J, Stefani CM, Almeida de Lima A de, Damé-Teixeira N. Diabetes mellitus and poor glycemic control increase the occurrence of coronal and root caries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 22 Kasım 2020;24(11):3801-12.
300. Becker T, Levin L, Shochat T, Einy S. How much does the DMFT index underestimate the need for restorative care? *J Dent Educ.* Mayıs 2007;71(5):677-81.
301. Benigeri M, Payette M, Brodeur JM. Comparison between the DMF indices and two alternative composite indicators of dental health. *Community Dent Oral Epidemiol.* Ekim 1998;26(5):303-9.
302. Konjhodžić-Prčić A, Keros J, Ajaović M, Smajkić N, Hasić-Branković L. Incidence of radiation caries in patients undergoing radiation therapy in the head and neck region. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2010;10(3):489-92.
303. Venkatesh Babu N, Patel P. Oral health status of children suffering from thyroid disorders. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2016;34(2):139.
304. Guthmiller JM, Novak KF. Periodontal Diseases. 2002 [a.yer 20 Ağustos 2023]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2496/>
305. Ziebolz D, Szabadi I, Rinke S, Hornecker E, Mausberg RF. Initial periodontal screening and radiographic findings - A comparison of two methods to evaluate the periodontal situation. *BMC Oral Health.* 14 Aralık 2011;11(1):3.
306. KHOCHT A, ZOHN H, DEASY M, CHANG KM. ASSESSMENT OF PERIODONTAL STATUS WITH PSR AND TRADITIONAL CLINICAL PERIODONTAL EXAMINATION. *The Journal of the American Dental Association.* Aralık 1995;126(12):1658-65.
307. Weinspach K, Staufienbiel I, Memenga-Nicksch S, Ernst S, Geurtsen W, Günay H. Level of information about the relationship between diabetes mellitus and periodontitis - results from a nationwide diabetes information program. *Eur J Med Res.* 11 Aralık 2013;18(1):6.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Burak Can Cengiz

İletişim Adresi :

Yabancı Dili :

II. Eğitim

III. Ünvanları

IV. Mesleki Deneyimi

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-2670 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT’ın sorumlu araştırmacısı olduğu “Akromegali Hastalarında Oral Mukoza Hastalıkları, Dental Hijyen Durumunun Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

23/11/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akromegali Hastalarında Oral Mukoza Hastalıkları, Dental Hijyen Durumunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Burak Can CENGİZ'in tezi)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akromegali Hastalarında Oral Mukoza Hastalıkları, Dental Hijyen Durumunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-2670	Tarih: 23/11/2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akromegali Hastalarında Oral Mukoza Hastalıkları, Dental Hijyen Durumunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ İ ☒		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ İ ☒		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ İ ☒		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGÜL	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐ İ ☐		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞİÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐ İ ☐		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ İ ☒		
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktörler Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ İ ☒		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2: TÜEK ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.02.2023-215591



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--215591
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

17.02.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 09.02.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 87 (seksen yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Karar

Dağıtım:
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSR5MRE82B* Pin Kodu :66352

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web:http://sbu.edu.tr

Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Unvanı: Uzman



S NO	ADI SOYADI	GÖREV YERİ	TEZ KONUSU	SONUÇ
1.	Dr.Kaan ÇAKIR	GTF Suatlı ve Tıp Hekimliği Hiperbarik AD.Bşk.lığı	Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Suatlı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD.Bşk.lığına son iki yılda başvuran ve hiperbarik oksijen tedavisi verilen femur başı avasküler nekroz tanılı hastalarda hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği	Kabul edildi.
2.	Dr. Ömer Batuhan AKINCI	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Eretil disfonksiyon ve prematür ejakülasyon tanısı konulan hastaların eşlerinde/partnerlerinde kadın cinsel fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi	Kabul edildi.
3.	Dr. Tuna Eren ESEN	Ankara SUAM Şehir	Yeni nesil dizileme ile kopya sayısı değişikliklerinin araştırılması	Kabul edildi.
4.	Dr.Ayşegül BİÇER	Ankara SUAM Şehir	Polikistik Over Sendromu Tanılı Kadınlarda Psikolojik Dayanıklılık ve Cinsel Doyum Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	Kabul edildi.
5.	Dr. Turçun İLERİ AKDOĞAN	Ankara SUAM Şehir	Depresyonda Bağlanmanın Duygu Tanıma ve Duygu Regülasyonu ile İlişkinin İncelenmesi	Kabul edildi.
6.	Dr. Zeynep Şeyda KADIOĞLU	Ankara SUAM Şehir	Laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif bulantı kusmayı önlemede yüksek İntraoperatif Fio2 nin yeri	Kabul edildi.
7.	Dr. Miray KARAMEHMETOĞLU	Ankara SUAM Şehir	İnmeli Hastalarda Konvansiyonel Rehabilitasyon Yöntemleriyle Kombine Edilmiş Serebellar İntermittant Teta Burst Stimülasyonun Yürüme, Denge ve Hastalık Anksiyetesi Üzerine Etkisi	Kabul edildi.
8.	Dr.Eren ÇAMUR	Ankara SUAM Şehir	Medial menisküs arka kök yırtıkları ile proksimal tibial morfoloji ve diz osteoartriti ilişkiliendirilmesi	Kabul edildi.
9.	Dr.Sevdener Özduygün POLAT	Ankara SUAM Şehir	Diffüz büyük B hücreli lenfomalarda mikrovasküler dansitenin prognostik önemi,mikrovasküler yapılarıdaki Bel-2 ekspresyonu vemaşt hücreleri ile ilişkisi	Kabul edildi.
10.	Dr.İdem GARANTİ	Ankara SUAM Şehir	Post - COVID Dönemde Epilepsi hastalarındaki nöbet sıklığı ve EEG değişiklikleri	Kabul edildi.
11.	Dr.Bensu KOÇYİĞİTOĞLU	Ankara SUAM Şehir	Çocukluk çağı epilepsilerinin epilepsi tipi, etyolojisi, epilepsi sendromları ve tedaviye yanıt açısından retrospektif incelenmesi	Kabul edildi.
12.	Dr. Fatma KORKMAZ	Ankara SUAM Şehir	Koksartrozlu hastalarda femoral ve obturator sinirlerin artiküler dallarına uygulanan pulse radyofrekans tedavisinin etkinliğinin araştırılması	Kabul edildi.
13.	Dr. Esra Nur AÇIL	Ankara SUAM Şehir	Diz Osteoartriti Hastalarda Sarkopenik Obezitenin Klinik ve Radyolojik Değerlendirilmesi ve Ağrı, Fonksiyon, Denge ve Yaşam Kalitesi ile ilişkisi	Kabul edildi.
14.	Dr.Büşra Nur ÇAKIR AĞCA	GTF Fiziksel Tıp ve Reh AD.Bşk.lığı	Semptomatik Nöromasi olan alt ekseremite amputasyonu bireylerde ultrason eşliğinde uygulanan radyofrekans ablasyon ile steroid enjeksiyonunun karşılaştırılması	Kabul edildi.
15.	Dr. Büşra KASIM	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Kranial metastatik hormon reseptörü pozitif her 2 negatif meme karsinomlu hastaların klinik patolojik özellikleri ve sağ kalıma etkileyen parametrelerin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
16.	Dr Ahmet Saki OĞUZ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonunda klasik üçlü tedavi ile bizmut tuzu ilave edilmiş dörtlü tedavinin erakadikasyon oranlarının karşılaştırılması	Kabul edildi.
17.	Dr. Burak Can CENGİZ	Ankara SUAM Şehir	Akromegali hastalarında oral mukoza hastalıkları, Dental Hijyen durumunun değerlendirilmesi	Kabul edildi.
18.	Dr. Mehmet İbrahim ÖZET	Ankara SUAM Şehir	Primer Hipertansiyon Hastalarında Subklinik Ateroskleroz Belirtili Olarak Serum Asprosin Düzeyi	Kabul edildi.

EK-3: ANKET FORMU**TARİH:****YAŞI:****CİNSİYET:****MESLEK- EĞİTİM DURUMU:****TELEFON:**

HASTANIN ORAL HİJYEN ALIŞKANLIKLARI	
1. YILDA KAÇ KEZ DİŞ HEKİMİNE GİDİYORSUNUZ?	HİÇ 1 2 3 >3 PUAN 0 1 2 3 4
2. DİŞLERİNİZİ GÜNDE KAÇ KEZ FIRÇALIYORSUNUZ?	HİÇ 1 2 3 >3 PUAN 0 1 2 3 4
3. ARAYÜZ TEMİZLİĞİ YAPIYOR MUSUNUZ? HANGİ ÜRÜNLERİ KULLANIYORSUNUZ? (DİŞ İPİ, ARAYÜZ FIRÇASI)	EVET (1) HAYIR (0) DİŞ İPİ (1) ARAYÜZ FIRÇASI (1)
4. AĞIZ HİJYENİNİZİ SAĞLARKEN HANGİ ÜRÜNLERİ KULLANIYORSUNUZ?	FIRÇA (1) AĞIZ GARGARASI (1) MACUN (1) ARAYÜZ FIRÇASI (1) DİŞ İPİ (1) KÜRDAN (1)
5. DİL TEMİZLEME ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	VAR (2) YOK (0)
6. ŞEKERLİ YİYECEKLERİ NE KADAR SIKLIKLA YERSİNİZ?	NADİREN (3) GÜNDE BİR KEZ (1) HAFTADA İKİ – ÜÇ KEZ (2) HERGÜN MUTLAKA (0)

EK-4: MUAYENE FORMU

HASTANIN İNTRAORAL DURUMU VE BULGULARI (EK2)			
ÇÜRÜKLERİN SAYISI			
PERİKORONİTİS	VAR		YOK
RESTORASYONLARIN UYUMU	VAR		YOK
HAREKETLİ PROTEZ KULLANIYOR MU?	EVET	HAYIR	GECE PROTEZİ ÇIKARTIP TEMİZLİYOR MU?
SABİT PROTEZİ VAR MI?	EVET	HAYIR	ARAYÜZ FIRÇASI KULLANIMI VAR MI?
ORAL MUKOZAL LEZYONLARI	VAR TEŞHİS.....		YOK
AĞIZ KURULUĞU	VAR		YOK
SİĞARA KULLANIMI	VAR		YOK
ALKOL KULLANIMI	VAR		YOK
PERİODONTAL SCREENİNG İNDEKS	SKORU		0: Sondlamada kanama, patolojik cep, kalkulus yok 1: Sondlamada kanam var 2: Kalkulus var, patolojik cep yok 3: Sondlamada 3.5 – 5.5 mm cep var 4: Sondlamada > 5.5 mm cep var
PLAK İNDEKSİ (silness& löe)	SKORU		0: Plak yok 1: Çıplak gözle görülemeyen, ancak sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı 2: Dişeti bölgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle izlenir. 3: Yumuşak eklenti fazladır, kalınlığı gingival sulkusu doldurur.