



T.C.

**BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Akromegali Hastalarında Sistemik İmmün-İnflamasyon
İndeksi'nin Değerlendirilmesi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Edanur KÖSE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özcan KARAMAN

İSTANBUL – ŞUBAT 2024



T.C.

**BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Akromegali Hastalarında Sistemik İmmün-İnflamasyon
İndeksi'nin Değerlendirilmesi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Edanur KÖSE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özcan KARAMAN

İSTANBUL – ŞUBAT 2024

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Edanur KÖSE, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Akromegali Hastalarında Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi’nin Değerlendirilmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Özcan KARAMAN
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

.....

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

.....

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

.....

Teslim Tarihi: 09/02/2024

Savunma Tarihi: 09/02/2024

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Akromegali Hastalarında Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi’nin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Özcan Karaman’ın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Edanur KÖSE

TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi mezuniyetimde diplomamı kendisinden alarak başladığım mesleğime, asistanlık sürecimdeki katkıları ve tez danışmanım olarak katkıda bulunmaya devam etmiş olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özcan KARAMAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Her daim yanımda olarak “İyi ki” dedirten değerli hocalarım Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK, Prof. Dr. Mesut ŞEKER, Prof. Dr. Güven ÇETİN, Prof. Dr. Meltem GÜRSU, Prof. Dr. Pınar SOYSAL ve Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU, Doç. Dr. Melih ŞİMŞEK ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI' ya çok teşekkür ederim.

Uzmanımız olmasından öte bizlere bir abla olan ile Uzm. Dr. Şerife DEĞİRMENİCOĞLU TOSUN'a teşekkür ederim.

Asistanlık gibi bir zorlu süreci finale kavuşturmamda çok emeği olan cephedeki silah arkadaşım, daha beraber nice yollar tepeceğimi bildiğim yol arkadaşım ve her zaman gözüm kapalı yanımda olacağına güvendiğim can dostum Dr. Damla ASLAN KİRAZOĞLU' na sonsuz teşekkürler. Canım eş kıdemim, kader ortağım Dr. Melike HAZAL YAVUZ' a, her daim pozitifliği ile sorunları çözen Dr. Kübra ATCIYURT' a ve bıçaklı cıvcivimiz Dr. Ceren KARAALİ' ye sayelerinde her gün bir iş yerinden daha fazlasına geliyormuşum gibi hissettirdikleri için çok teşekkür ederim. Arkadaşlığımızda 10. seneyi devirdiğimiz, kendilerinin yanında benim de sınırlarımı zorlamamı sağladıkları için Dr. Pınar COŞKUN ve Dr. Emine PARLAK KAPUCU' ya teşekkür ederim.

Varlığı ile her zoru kolaylaştıran Barışcan SAVAŞ' a teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini üzerimde hissettiğim, hayalini kurduğum günlere gelmemi sağlayan başta annem ve babam olmak üzere, hayallerim uğruna çoğu zaman özel günlerinde bile yanında olamadığım KÖSE ailesine anlayışları için teşekkür ederim.

Dr. Edanur KÖSE

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	iii
TEŞEKKÜR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Akromegali	5
2.1.1. Tarihte Akromegali	5
2.1.2. Akromegali Nedir?	6
2.1.3. Epidemiyoloji	7
2.1.4. Akromegalinin Patofizyolojisi	7
2.1.5. Akromegalinin Klinik Bulguları	8
2.1.6. Tanı	14
2.1.7. Tedavi	17
2.1.7.1. Medikal Tedavi	18
2.1.7.2. Cerrahi Tedavi	19
2.1.7.3. Radyoterapi	20
2.1.8. Morbidite ve Mortalite	20
2.2. Kan ve Bileşenleri	20
2.3. Sistemik İnflamasyon Nedir?	21
2.3.1. Sistemik İnflamasyon ve Kan Hücreleri Arasındaki İlişki	21
2.3.2. Sistemik-İmmün-Inflamasyon İndeksks Nedir?	22
2.4. Sistemik-İmmün-Inflamasyon İndeks ve Akromegali	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	33
7. KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

BH: Büyüme Hormonu

GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

FIPA: Ailesel İzole Hipofiz Adenomu

NFPA: Non-Fonksiyone Hipofiz Adenomu

JAK-2: Janus Kinaz-2

STAT: Sinyal Dönüştürücüler ve Transkripsiyon Aktivatörü

IRS: İnsülin Reseptör Substat Proteinini

SOCS: Sitokin Sinyal Proteinlerinin Baskılayıcısı

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

MR: Manyetik Rezonans

USG: Ultrasonografi

SA: Somatostatin Analogları

RBC: Eritrosit

WBC: Lökosit

PLT: Trombosit

Hgb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

RDW: RBC Dağılım Genişliği

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

SCI: Sistemik Kronik İnflamasyon

NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

PRL: Trombosit/Lenfosit Oranı

SII: Sistemik Immün-Inflamasyon İndex

mm: Milimetre

µg: mikrogram

ng: Nanogram

mL: mililitre

TABLO LİSTESİ

Tablo 2. 1: Akromegali Konsensüs Grubu 2020 Akromegali Komorbiditelerinin Tanı ve Tedavisi için Temel Konsensus Önerileri	13
Tablo 4. 2. Hastaların demografik verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular.....	25
Tablo 4. 3. Hastaların tedavi verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular	25
Tablo 4. 4. Hastaların kronik hastalık varlığına göre dağılımı	26
Tablo 4. 5 Hastaların kullanılan ilaçlara göre dağılımı	27
Tablo 4. 6. Hastaların laboratuvar verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular.....	28
Tablo 4. 7. Hastaların laboratuvar değerlerinin serum GH düzeylerine göre karşılaştırılması	28
Tablo 4. 8. Hastaların laboratuvar değerlerinin serum IGF-1 düzeylerine göre karşılaştırılması	29
Tablo 4. 9. Hasta grubu ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1: 1886'da Pierre Marie tarafından tanımlanan 37 yaşında bir kadın akromegali hastası	5
Şekil 2. 2: Akromegali hastasının yüz görünümü	9
Şekil 2. 3: Akromegalide yüz özelliklerinde kademeli değişiklik (tanı öncesi)	10
Şekil 2. 4: Kemik deformasyonu sonrası gelişen dorsal kifoz ve lomber hiperlordoz	11
Şekil 2. 5: Akromegali tanısı için algoritma	15
Şekil 2. 6: Pitüiter Mikroadenom	16
Şekil 2. 7: Suprasellar uzanımlı, optik kiazmaya bası yapan hipofiz makroadenomu	16
Şekil 2. 8: Pankreas tümörü tarafından GHRH ektopik salgılanmasına bağlı akromegali, solda karaciğer metastazı, sağda ise pitüiter hiperplazi MR görüntüsü	17

AKROMEGALİ HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: İlk kez 1886'da tanımlanan Akromegali, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)' in aşırı üretimi nedeni ile gelişen bir hastalıktır. Birden fazla sistemi etkileyebilen bu hastalık nadir olmakla beraber tedavisiz kalması halinde yüksek mortaliteye sahiptir. GH ve IGF-1'in henüz aydınlatamamış olduğu nedenlerle vücutta sistemik inflamasyona yol açması sonucunda akromegali hastalarının takibinde Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi (SII)'nin kullanılabilirliğini araştırmak için çalışmamız dizayn edilmiştir.

Materyal ve Metot: Haziran 2019 ve Aralık 2023 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan 94 Akromegali hastasının verileri geriye dönük analiz edildi. Hastaların akromegali hastalık süresi, son ölçülen BH ve IGF-1 değeri, hemogram değerleri, istenmiş hipofiz hormonları ve akromegali tedavileri kaydedilmiştir. Ayrıca ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 94 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile akromegali hastalarının SII değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: IGF-1 ve GH düzeyleri ile SII arasındaki ilişkiye bakıldı. Yüksek IGF-1 ve GH seviyeleri olan hastalar ile SII karşılaştırmasında (sırası ile $p=0,962$ ve $p=0,98$) anlamlı fark elde edilmedi. Ayrıca hasta grubu ve kontrol grubu olarak değerlendirilen SII değerlerinde de ($p=0,488$) istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi.

Sonuç: Akromegali birçok komplikasyona yol açabilen ve inflamasyon ile ilişkilendirilen bir patofizyolojisi olduğu düşünülmekte olan bir hastalıktır. Hastaların takibinde daha kolay ve ucuz bir yöntem olarak SII kullanılabilirliğini araştırmak için yapılan çalışmamızda IGF-1/BH ve SII arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Anahtar Sözcükler: akromegali, inflamasyon, sistemik immün-inflamasyon indeksi

EVALUATION OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN ACROMEGALY PATIENTS

SUMMARY

Introduction and Aim: Acromegaly, first described in 1886, is a rare disease resulting from the overproduction of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-1). Despite its rarity, the disease can lead to high mortality if left untreated, affecting multiple systems. Our study was designed to investigate the utility of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) in monitoring acromegaly patients, given the systemic inflammation caused by reasons not yet elucidated by GH and IGF-1.

Materials and Methods: Data from 94 acromegaly patients who visited the Endocrinology and Metabolism Diseases outpatient clinic at Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine Hospital between June 2019 and December 2023 were retrospectively analyzed. The recorded data included the duration of acromegaly, the latest measured GH and IGF-1 values, complete blood count results, pituitary hormones, and acromegaly treatments. Additionally, the SII values of the acromegaly patients were compared with a control group consisting of 94 healthy individuals who had no additional diseases or medication usage.

Results: The relationship between IGF-1 and GH levels and SII was examined. No significant differences were observed in the comparison of SII with patients having high IGF-1 and GH levels ($p=0.962$ and $p=0.98$, respectively). Furthermore, there was no statistically significant difference in SII values when evaluated between the patient group and the control group ($p=0.488$).

Conclusion: Acromegaly is considered to have a pathophysiology associated with inflammation and can lead to various complications. In our study investigating the feasibility of using SII as a more accessible and cost-effective method in patient monitoring, no statistically significant results were obtained between IGF-1/GH and SII.

Keywords: acromegaly, inflammation, systemic immune-inflammation index

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Büyüme Hormonu (GH)'nın aşırı salınımı ile ortaya çıkan bir hastalık olan akromegali diyabetes mellitus (DM), karpal tünel sendromu, hipertansiyon ve uyku apnesi gibi çok sayıda komorbidite ile ilişkilidir [1]. Kadın ve erkekler benzer derecelerde etkilenirken ortalama tanı yaşı 40-60 civarındır. İlk belirti ve bulguların ortaya çıkmasından hastaların Akromegali tanısı almasına kadar geçen zaman ortalama 7-10 senedir [2]. Hastalığın tahmini prevalansı 40 vaka/1000000 nüfus ve yılda 3-4 yeni vaka/1000000 nüfustur [3].

GH hipofiz bezinden salgılandıktan sonra hepatik GH reseptörlerine bağlandığında IGF-1 salınımı gerçekleşir [4]. Akromegalide dolaşımdaki aşırı GH ve IGF-1 düzeylerinin bir çok doku üzerine zararlı etkileri vardır [5]. Akromegali; akral aşırı büyüme, erektil disfonksiyon, yumuşak doku büyümesi, uyku apnesi, diabetes mellitus, terlemede artışı, osteoartrit, menstrüel bozukluklar, şiddetli baş ağrısı, hipertansiyon, solunum ve kalp yetmezliği kliniğine kadar çeşitlilik gösterir [6].

Sistemik kronik inflamasyon (SCI) birçok hastalığın gelişmesinde önemli rol oynayan kalıcı, düşük dereceli inflamasyondur. Tek başına değerlendirmek için kullanılan bir belirteç yoktur, tipik biyobelirteçlerin birlikte yorumlanması gerekmektedir [7].

Farklı kanser tiplerinde tümör hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve yeni damar oluşumu gibi süreçleri lokal ve sistemik inflamasyon cevabın etkileyebileceği yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir [8, 9]. GH ve IGF-1 düzeyi fizyolojik sınırlar üzerine çıktığında bağışıklık hücreleri tarafından sitokin salınımı aracılığıyla inflamatuvar sürecin başlamasında etkili olduğu gösterilmiştir [10, 11].

Sistemik Immün-Inflamasyon İndex (SII), vücudun inflamasyona verdiği yanıtın nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları esas alınarak hesaplanan bir göstergesidir [12]. Trombosit sayısı ve nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi sonucu ile elde edilir [13]. SII ilk olarak Hu ve arkadaşları tarafından Hepatosellüler Karsinom tanılı hastalarda prognoz tayini için kullanılmıştır [14].

Akromegali ve non-fonksiyonel hipofiz adenomları (NFPA) ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki hakkında kısıtlı çalışma bulunması nedeni ile çok az şey

bilinmektedir. Hematolojik olarak kapsamlı değerlendirme çalışma ilk Szydelko ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Akromegali hastalarında SII değerleri ve nötrofil değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Non-fonksiyone hipofiz adenomları ile akromegali hastaları karşılaştırıldığında lenfosit sayılarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Akromegali tedavisi ile NLR ve SII değerlerinde azalma gözlenmiş ancak inflamasyonla ilişkisinin klinik ile pekiştirilmesi için bu konudaki çalışmaların arttırılması gerekmektedir [15].

Bu alışmada Akromegali tanısı almış hastaların IGF-1 düzeyleri ile SII değerleri arasındaki ilişki ve akromegali tanılı hastaları ile sağlıklı bireylerin SII değerleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akromegali

2.1.1. Tarihte Akromegali

Akromegali terimi ilk defa Tıp literatürüne 1886'da bozukluğun hipofiz hipofonksiyonu ile ilişkili olma olasılığını ima eden Nörolog Dr. Pierre Marie tarafından tanımlanmıştır [16]. Somatik büyüme ve oran bozukluğu olan akromegali geçen yüzyılda endokrinologların ilgisini çekmiş ve hastalık klinik olarak tanınan ilk hipofiz bozukluğu olmuştur [17]. Kavram; Yunanca akron (ekstremiteler genişleme) ve megali (büyük), kelimelerinden köken almıştır. 1772 yılından itibaren bu yana çeşitli araştırmacılar tarafından farklı isimler altında gözlemler yayımlanmış ve adlandırmalar; “ekzoftalmik guatr, miksödem, dil hipertrofisi ve devlik” yapılmıştır. Devlik kavramı gelişimdeki anormallik ile akromegali arasında yapılan karışıklık nedeniyle en sık kullanılan isim olmuştur. 1894 'te Maximilian Sternberg, akromegali ile devlik arasında birçok benzerlik olduğu sonucuna varmıştır [18]. Bununla birlikte, 1897 'de görüşünü değiştirmiş ve Pierre Marie ve diğerleri gibi her iki bozukluğun da farklı olduğu konusunda hemfikir olmuştur [19].



Şekil 2. 1: 1886'da Pierre Marie tarafından tanımlanan 37 yaşında bir kadın akromegali hastası [20]

En belirgin semptomlar ekstremitelerde (eller, ayaklar, baş ekstremiteleri) çarpıcı, doğuştan olmayan hipertrofidir [20]. Hastalığın belirtileri 1886 yılına kadar anatomik veya fizyolojik nedenlere bağlanmıştı ancak Pierre Marie belirtilerin gerçek bir hastalık varlığı olduğunu düşündü ve akromegaliyi miksödem ve Paget gibi hastalıklardan ayırdı. Vücudun diğer kısımları da etkilenmesine rağmen Marie'ye göre, ekstremitelerin hipertrofisi hastalığın en karakteristik belirtisini oluşturmaktadır. Ancak Marie akromegali hastalarında hipofiz patolojisinin farkında değildi [21].

Hipofiz bezinde ne bir tümörün ne de fark edilebilir herhangi bir histolojik değişikliğin gözlenmediği akromegali vakalarının kaydedilmesi hastalık üzerinde hipofiz bezinin rolünün farkına varılmasını geciktirmiştir. Bu durumda bazı araştırmacıların bazı vakalarda gözlemlenen hipofiz büyümesinin tesadüfi olduğunu varsaymasına neden olmuştur. Bu perspektifi pekiştiren diğer bir neden de belirgin hipofiz tümörleri olan bireylerin akromegali belirtilerini göstermediklerinin bildirilmesidir. Dolayısıyla 1900'lü yıllardan önce hipofiz bezi ile akromegali arasında ilişki olduğuna inanılsa da dönem genelinde hipofizin anormalliği tam olarak anlaşılamamıştır [22]. Akromegali ile ilgili klinik ve patolojik çalışmalar sonraki yıllarda devam etse de, hipofiz bezinin bu bozukluktaki rolünün anlaşılması, hipofiz bezinin kendi işlevinin aydınlatılmasını beklemek zorunda kalmıştır [23].

Akromegali, 1920'lerde hipofiz bezinin asidofilik hücrelerinin hiperfonksiyonunun neden olduğu bir durum olarak kesinlikle kabul edilmesine rağmen, akromegalinin başarılı tedavisi çok daha sonraya kadar gerçekleşmemiştir [22]. Hipofiz cerrahisinin gelişimindeki modern gelişmeler, cerrahi mikroskop ve ardından endoskopik tekniklerin geliştirilmesi ile ilerlemiştir [24].

2.1.2. Akromegali Nedir?

Hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden sekrete edilen Büyüme Hormonu (GH)'nin aşırı salınımı ile ortaya çıkan bir hastalık olan akromegali DM, karpal tünel sendromu, hipertansiyon ve uyku apnesi gibi çok sayıda komorbidite ile ilişkilidir [1]. Akromegali vakalarının yaklaşık %5'i hipotalamus kaynaklı tümörden veya nöroendokrin kökenli bir tümörden Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH) salınımına ikincil somatotrop hücrelerde hiperplazi gelişmesi ile artan GH üretimi ile gelişir [25] veya uzun süreli eksojen GH kötüye kullanımından sonra ortaya çıkabilir [26]. Geri kalan %95 vakanın esas nedeni somatotrof hücrelerden kaynak alan hipofiz adenomlarının gelişmesidir. Böylece salgılanan

GH ve Insulin-benzeri Büyüme Hormonu-1 (IGF-1) miktarındaki artış akromegaliye yol açar [27]. Adenomların temelinde bazı genetik koşullar yer alabilir. Örneğin; Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) 1, McCune-Albright sendromu gibi [1] veya ailesel akromegali, Carney sendromu ve Ailesel İzole Hipofiz Adenomu (FIPA) olmak üzere ailesel sendromlarla ilişkilidir [28].

2.1.3. Epidemiyoloji

Akromegali, birden fazla sistemik komplikasyonla ilişkilidir ve tedavi edilmezse daha yüksek ölüm riski taşır ve nadir bir hastalıktır [28]. Hastalığın tahmini prevalansı 40 vaka/1000000 nüfus ve yılda 3-4 yeni vaka/1000000 nüfustur [3]. Tanı 40-60 yaş bireylerde konur. Kadın ve erkekler benzer derecelerde etkilenebilir, cinsiyet ve vücut kitle indeksinin etkisi oldukça azdır. İlk belirti ve bulguların ortaya çıkmasından hastaların Akromegali tanısı almasına kadar geçen zaman ortalama 7-10 senedir [2]. Akromegalinin yanında gelişebilen ek hastalıkların zamanında önlenmesi için erken tanısı önemlidir [29]. Hastalığın zamanında teşhisini koyabilmek adına yeni ve etkisi güçlü tarama testleri gerekmektedir [30].

2.1.4. Akromegalinin Patofizyolojisi

GH, hipofiz bezindeki somatotrof hücrelerden salgınır ve burada depolanır [31]. GH üretimi ve salgılanmasının düzenlenmesinde GHRH, ghrelin ve somatostatin rol oynamaktadır. IGF-1, GH sekresyonunu hem doğrudan somatotroflar üzerinde etki ederek hem de somatostatini uyarak inhibe eder. GH salınımı minimal olarak bazal bir seviyede olsa da pulsatil olarak da meydana gelir ve cinsiyet, yaş, nörotransmitter dengesi, egzersiz ve stres gibi durumlardan etkilenir [32].

GH kendi reseptör dimerine bağlanır ve aktifleyerek Janus Tirozin Kinaz-2 (JAK-2) ve Src ailesi kinaz aktivasyonu ile sinyal oluşumuna yol açar [33]. Böylece hedef genlerin transkripsiyonuna yol açan STAT, SHC ve IRS proteinleri aktive olur. GH bu yollar ile insülin benzeri etkiler üretir [34]. Bu yolak SOCS proteinlerinin yardımı ile sonlandırılır [35, 36]. İnsülinin GH reseptörlerinin sentezini ve translokasyonunu arttırdığı bunun da GH sinyalinin artması sonucu daha yüksek IGF-1 üretimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir [37]. GH hipofiz bezinden salgılandıktan sonra hepatik GH reseptörlerine bağladığında IGF-1 salınımı gerçekleşir [4]. IGF-1, GH'nin periferik dokudaki biyolojik etkisinde büyük ölçüde aracı olmaktadır. Bu nedenle GH ölçümü hipofizden salınan nicelik ile orantılı iken, IGF-1 ölçümü dolaşımdaki GH'ye tepkinin biyokimyasal karşılığıdır [4]. Dolaşımdaki IGF-1 hipofiz

üzerindeki doğrudan negatif feedback yoluyla ve hipotalamustan somatostatin salgılanmasını uyarak dolaylı yoldan GH salgılanmasını inhibe eder [10]. IGF-1'in dokular ve hücrelerel yolaklar üzerinde çok sayıda sistemik, otokrin ve parakrin etkisi vardır [38].

IGF-1 öncelikle karaciğerden sentezlenir ancak ekstrahepatik olarak kemik, kas, böbrek ve hipofiz bezinde de sentezlenebilir. Serumda proteinlere bağılı olarak bulunur, sadece %1'lik oranda serbest IGF-1 dolaşır, Heterotetramerik proteinden oluşan IGF-1 reseptörü yapıca insülin reseptörüne benzermektedir [32].

Somatotrof klonalitesini açıklamak adına retinoblastoma tümör supresör geni ve p27 üzerinde hayvan modelleme çalışması yapılmıştır. Menin genindeki bozukluk sonucunda Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) gelişir. Deneysel hayvan modellerinde RAS mutasyonlarının GH salınımını aktive ettiği belirtilmiştir. Arilhidrokarbon reseptör ilişkili protein (AIP) mutasyon Ailesel İzole ve Genç başlangıçlı Hipofiz Adenomlarında (FIPA) yaygındır [39].

Sitoplazmik sitokeratin tiplendirmesine göre adenomlarda histolojik olarak 2 alt tip belirlenmiştir [40]. Somatotrof adenomları yoğun ve seyrek granüllü olmak üzere ikiye ayrılır, seyrek granüllü adenomlar gençlerde daha sık olmak üzere daha agresif seyirli dirler. Yoğun granüllü adenomlar ise boyut olarak daha küçük olmakla beraber biyokimyasal açıdan aktiftir [1].

2.1.5. Akromegalinin Klinik Bulguları

Gigantizm ve akromegali bozuklukları birbirine benzemekle beraber hem gigantizm hem de akromegali, GH ve IGF1 'in aşırı salgılanmasından kaynaklanan nadir bozukluklardır; GH fazlalığı ergenlik ve epifiz kapanmasının bitiminden önce doğrusal büyümenin artmasına yol açtığında gigantizm meydana gelirken, epifiz kapanmasından sonra bireylerde GH fazlalığı mevcut olduğunda akromegali meydana gelir [41]. Akromegalide dolaşımdaki aşırı GH ve IGF-1 düzeylerinin çok çeşitli dokular ve fizyolojik süreçler üzerinde zararlı etkileri vardır [5].

Hastalar ellerin ve ayakların büyümesi, yüzün büyümesi, akral büyüme, prognatizm ve yumuşak doku hipertrofisi ile sağlık kuruluşuna başvururlar [42]. Diğer bazı semptomlar ise aşırı terleme, karpal tünel sendromu, guatr, yorgunluk, osteoartrit, kolon polipleri, uyku apnesi

kardiyovasküler hastalıklardır, sıklıkla görülenler ise kardiyak hipertrofi, hipertansiyon ve aritmiler bulunur [43].



Şekil 2. 2: Akromegali hastasının yüz görünümü [44]

Yüz hatlarında kabalaşma, makroglossi, yüzük ölçüsünde ve ayakkabı numarasında artış gibi yumuşak doku ve iskelet sistemindeki değişiklikler hastalığın en karakteristik özelliklerini oluşturmakla beraber hastaların erken başvurusunda da etkili olmaktadır [45]. Aşırı terleme, ciltte yağlanma, psöriasis, akantosis nigrikans gibi dermatolojik bulguları da bulunmaktadır [46]. Dokulardaki şişme ve eşlik eden nöronal genişleme sonucunda hastalarda karpal tünel sendromu görülebilir [47].



Şekil 2. 3: Akromegalide yüz özelliklerinde kademeli değişiklik (tanı öncesi) [48]

Akromegalide GH doğrudan etkisi, IGF-1, değişmiş kalsiyum-fosfat metabolizması, DM ve hipogonadizm gelişimi gibi birçok faktör nedeni ile iskelet sisteminde değişiklikler meydana gelir [49]. Erkek hastalarda daha fazla olmak üzere aktif akromegali hastalarında vertebral kırıkların sıklığının %60'a kadar çıktığı bildirilmiştir [50]. Kıkırdak hipertrofisi ve osteofitoz etkisi ile eklem boşluklarında genişleme olması nedeni ile başvuru anında hastaların %60-70'inde büyük periferik eklem tutulumu ve yaklaşık yarısında da aksiyal artropati izlenebilmektedir [51, 52].



Şekil 2. 4: Kemik deformasyonu sonrası gelişen dorsal kifoz ve lomber hiperlordoz [44]

GH artışı nedeni ile gelişen yumuşak dokudaki büyüme larenks, farenks ve dil üzerinde etkili olması ile Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)' na yol açar [53]. Akromegalinin erken tedavisi ile hastalardaki OSAS kliniğini hafifletebilir [54]. Laringeal hipertrofi sonucunda ses kalınlaşması meydana gelir [55].

GH fizyolojik seviyelerde dolaşımdaki makrofajların damar duvarına toplanmasını sağlayarak ve aktivasyonunun baskılanması yoluyla vasküler inflamasyonu azalttığı belirtilirken [56], ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) üzerinde IGF-1'in doğrudan ilişkisi olduğuna dair kesin kanıt sunulamamaktadır. Muhtemel etki esas olarak GH ve IGF-1'in proinflamatuvar etkileri ile yol açtığı hipertansiyon, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres gibi süreçler üzerinden KVH gelişmektedir [57, 58]. Hipertansiyon (HT) akromegali hastalarının yaklaşık yarısında gözlenerek en sık gelişen KVH'lardan birisidir. Kalp dokusundaki dejeneratif değişiklikler sonucu aritmi ve ani ölüm gelişme riski

bulunmaktadır. Bunların yanı sıra hastalığa özel akromegalik kardiyomiyopati de gelişebilir. KVH gelişimi ve şiddeti konusunda en önemli belirleyicinin GH yüksekliğinden ziyade serumdaki yüksekliğin süresi olarak değerlendirilmiştir [59].

GH'nin aşikâr DM ve insülin direncine yağ dokusunun önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir. Hem yağ dokusuna hem de glukoz metabolizmasına GH'nin zararlı etkisi bilinmektedir. Akromegalide yağ depoları azalırken insülin direnci artar. Aktif hastalıkta hepatik ve ekstrahepatik düzeyde insülin etkisinde kusur gösterilmiştir. Sonuç olarak aktif akromegalide vücut yağının azalmasına ve kas kütlesinin artmasına rağmen hastalar insülin direnci veya aşikâr DM ile başvururlar. İnsülin direnci ve DM akromegali hastalarında yaygın bir bulgudur [60].

Metabolizma üzerinde GH tarafından yapılan en bariz etki yağların yıkıma uğraması ve serbest yağ asidi düzeyinde artış meydana gelmesidir [61]. In vitro olarak akromegali hastalarından ve kontrol grubundan izole edilmiş adipositlerde yapılan ilk çalışmalarda insülin direncine dair ilk kanıtlar elde edilmiştir [62]. Yağ dokuda yağ asidi sentaz ekspresyonunu azaltarak ve serbest yağ asitlerinin triaçilgliserolden salınımında rol oynayan lipoprotein lipazı engelleyerek GH lipogenezi inhibe eder [63, 64].

GH artışının Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ve Triiyodotironin (t4) üzerinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Akromegali hastalarında multinodüler guatr gibi benign proliferatif tiroid lezyonları sıklıkla ortaya çıkar [65]. Hipofiz sapı basısına sekonder veya prolaktin ile karışık GH salgılayan tümörler nedeni ile hastalarda hiperprolaktinemi gelişebilir. Galaktore görülebilir veya görülmeyebilir. Hastaların yaklaşık %40'ında kitlesel bası nedeni ile hipopituitarizm gelişebilir ve sonuç olarak amenore, erektil disfonksiyon, sekonder hipotiroidi veya adrenal yetmezlik meydana gelebilir [66].

Akromegali hastalarında komorbiditelerin yaşam kalitesini bozması, eşlik eden dış görüntüsünün değişimi, kişinin benlik saygısının bozulması, sosyal izolasyon gibi duygusal ve psikolojik değişiklikler de bildirilmiştir [67, 68].

Bazı kohort çalışmalarının sonucuna göre akromegali hastalarının genel popülasyona kıyasla malignite riskinde artışı olduğu gösterilmiştir [69]. In vitro çalışmalarda GH ve IGF-

1'in doku proliferasyonunda etkisi gösterilmiştir. IGF-1 eksik olduğu zaman ise tümör gelişiminde korunma gerçekleştiği görülmüştür [70].

Akromegali hastalarında genel popülasyona kıyasla artmış kolon, böbrek ve tiroid kanseri riski bulunmaktadır [71]. Genel popülasyona göre akromegali hastalarında adenomatöz ve hiperplastik polip gelişme oranı 2-5 kat kadar artış gösterdiği düşünülmektedir [72]. Son yıllarda tiroid kanseri en sık saptanan kanser olmaya başlarken, çok merkezli deneklerde yapılan çalışmada %1,2-7,2 olarak sıklığı saptanmıştır [73, 74].

Tablo 2. 1: Akromegali Konsensüs Grubu 2020 Akromegali Komorbiditelerinin Tanı ve Tedavisi için Temel Konsensus Önerileri [75]

Değerlendirme	Sıklığı
Kardiyovasküler hastalıklar	
Kan basıncı ölçümü	Başlangıçta ve 6 ayda bir veya antihipertansif tedavi değişikliği üzerine
Ekokardiyografi	Anormal ise yılda bir
Anormal ise yıllık elektrokardiyogram	
Endokrin ve metabolik bozukluklar	
Epworth ölçeği veya uyku çalışması	Temel değerlendirme veya OSA'dan şüpheleniliyorsa ameliyattan önce
Açlık kan şekeri veya OGTT	Açlık kan şekeri 6 ayda bir, özellikle kontrolsüz hastalıklarda ve
testosteron, SHBG ve PRL (erkekler)	sRL tedavisi sırasında; diyabet veya prediyabet varsa her 6 ayda bir HbA1c Toplam
LH, FSH, 17β- estradiol ve PRL (dişi)	Yıllık; yorumlanmasında şüpheler varsa serbest testosteronu test etmeyi düşünün
Serum serbest T4	TESTOSTERON, total
Serum 8 -9 AM kortizol	Yıllık olarak, menstrüel disfonksiyonu olan premenopozal kadınlarda ve
BMC Musculoskeletal Disorders	hamilelik istenir
DXA	Yıllık
Toraks grafisi, toraks ve lomber omurga	Santral adrenal yetmezlikten şüpheleniliyorsa; serum kortizol düşükse cosyntropin
grafisinde vertebra morfometri	stimülasyon testi
Kanser	
Kolonoskopi	Özellikle osteopeni/osteoporoz varsa 2 yılda bir
Yaşam kalitesi	Her yıl, özellikle vertebra kırığı öyküsü, KMY'de azalma, kifoz, vertebra kırığı
AcroQoL	semptomları, tedavi edilmemiş hipogonadizm ve akromegalinin biyokimyasal
	kontrolü yoksa

Kısaltmalar: KMY, kemik mineral yoğunluğu; DXA, çift enerjili x- ışını absorpsiyometri; OGTT, oral glukoz tolerans testi; OSA, obstrüktif uyku apnesi; PRL, prolaktin; SHBG, seks hormonu bağlayıcı globülin; sRL, somatostatin reseptör ligandı.

2.1.6. Tanı

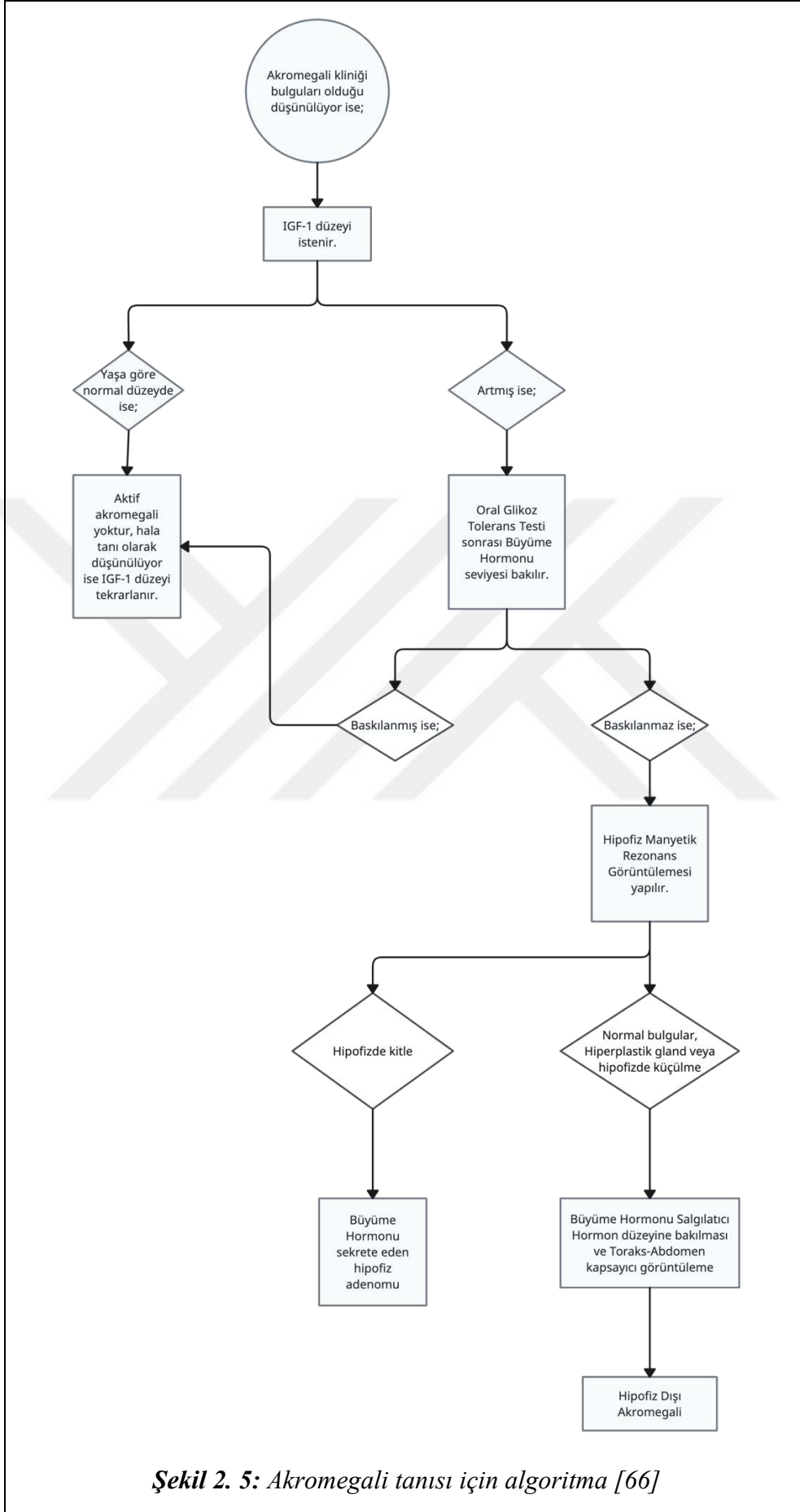
Akromegalinin teşhisi, yönetimi ve izlenmesi için kullanılan en önemli testler GH ve IGF - I ölçümleridir [76]. Klinik bulguların akromegali düşündürdüğü vakalarda IGF-1 ölçümü yapılması önerilmektedir. Bulgular tipik olmasa da akromegali ilişkili olan diyabet, uyku apnesi, aşırı terleme veya hipertansiyon gibi durumların birden fazlasının beraber olması halinde de IGF-1 ölçümü yapılması önerilmektedir [1].

Biyokimyasal tanı, dolaşımdaki yüksek GH ve IGF-I seviyelerinin gösterilmesine dayanır. GH düzeyinin 0,4 µg/l'nin altında olması ve IGF-I değerinin yaş ve cinsiyet açısından uyumlu normal aralıkta olması, akromegali teşhisini olası kılmaz [3]. IGF düzeyinin normal referans aralığında olması akromegali tanısının dışlanmasında etkin bir yöntemdir [1].

Tek bir serum IGF-1 seviyesinin, deneklerin çoğunda yükseldiği için akromegali tanısı için yararlı bir ilk basamak testi olduğu savunulmaktadır. Pratik açıdan bakıldığında, yaş ve cinsiyet uyumlu normal aralıkların kullanıldığı varsayılarak ve tedaviyi izlemek için yüksek bir serum IGF-1 ölçümü doğrulayıcı kanıt olarak yararlı olabilir [77]. Adenomlardan epizodik GH salınımı olması nedeniyle rastgele GH düzeyinin ölçümü önerilmemekle beraber bu ölçümlerde yüksek bir değer saptanması akromegaliyi düşündürebilmektedir [78]. GH ve yaşa uygun IGF - I konsantrasyonlarının ölçümü, akromegali tanısı ve progresyon veya tedavi yanıtının izlenmesi için en önemli biyokimyasal değişkenlerdir [79].

Büyüme hormonu baskılama testi tanı için standarttır. Oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında GH değerinin ölçülmesi ile yapılır. 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ve 120. dakikaya kadar çeşitli zamanlarda GH değerlerinin ölçülmesi ile yapılır [80]. OGTT sırasında, serum GH düzeyi <0,4 µg/L olması ile akromegali tanısı dışlanır [76]. GH düzeyinin karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, malnütrisyonunda, hamilelikte, östrojen tedavisi alanlarda, hipotiroidizm varlığında, glisemik kontrol sağlanamamış diyabet hastalarında veya geç adolesan çağlarda baskılanamadığı bilinmektedir [1, 27].

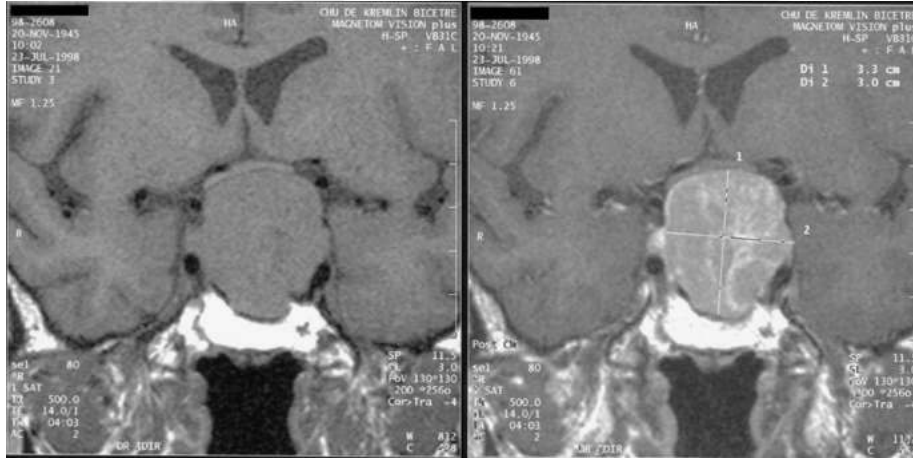
Akromegali kliniği ile başvuran hastada biyokimyasal olarak tanı desteklendiğinde tümör varlığının belirlenmesi için manyetik rezonans (MR) yardımı ile hipofiz bezinin görüntülenmesi yapılır [81].



Şekil 2. 5: Akromegali tanısı için algoritma [66]

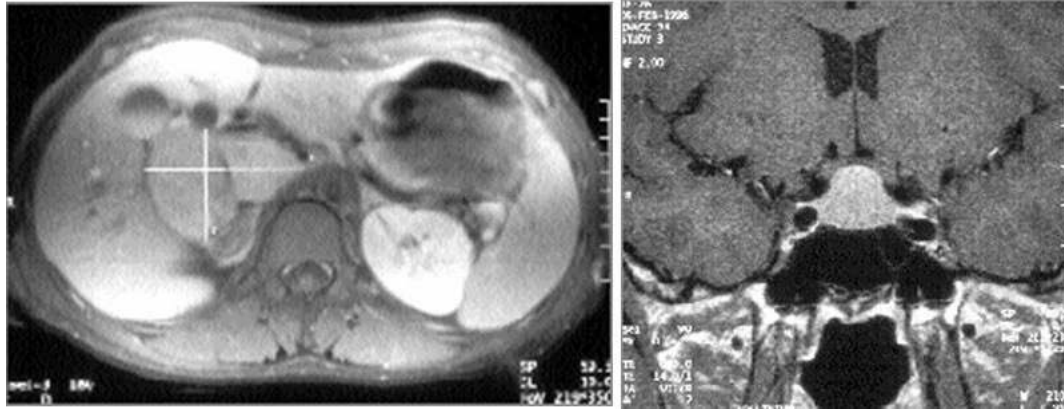


Şekil 2. 6: Pitüiter Mikroadenom [44]



Şekil 2. 7: Suprasellar uzanımlı, optik kiazmaya bası yapan hipofiz makroadenomu [44]

Nadir de olsa GHRH veya GH üreten ektopik tümörler nedeni ile de akromegali meydana gelebilmektedir [82]. Biyokimyasal olarak tanı konulmuş olup radyolojik olarak hipofiz bezinde tümörün yokluğu veya cerrahi sonrası patolojik olarak somatotrof hiperplaziye rastlanması durumunda ektopik kaynaklardan şüphe edilmelidir [83].



Şekil 2. 8: Pankreas tümörü tarafından GHRH ektopik salgılanmasına bağlı akromegali, solda karaciğer metastazı, sağda ise pitüiter hiperplazi MR görüntüsü [44]

Tedaviyi dopamin agonistleri lehine değiştirebileceği için akromegaliden şüphelenen hastalarda GH ve prolaktin birlikte salgılanabileceği için bazal prolaktin düzeyi ölçülmelidir [45].

2.1.7. Tedavi

Akromegali, tedavi edilmezse veya yetersiz yönetilirse, ilerleyici bir hastalıktır ve ciddi komplikasyonlara neden olabilir [84]. Akromegalinin kronik doğası ve buna bağlı olarak artan morbidite ve mortalite göz önüne alındığında, neredeyse tüm hastalar için tedavi gereklidir. Tedavi edilip edilmeyeceğine ve uygulanan yöntemle ilişkin karar, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu, doğurganlık isteği, hastalığın şiddeti ve ilişkili komplikasyonlar ve önerilen tedavi yönteminin risk/fayda oranı gibi bir dizi faktöre dayanmalıdır. [85]. Cerrahideki gelişmeler, radyoterapideki gelişmeler, tıbbi tedavilerin gelişmesi beraberinde akromegali tedavisinde gelişmelere yol açmıştır [86]. Akromegali tedavisi, GH ve IGF -1 seviyelerini düşürmeyi, hastaların semptomlarını iyileştirmeyi ve hipofiz adenomunun herhangi bir lokal kompresif etkisini azaltmayı amaçlamaktadır. Akromegali için terapötik seçenekler arasında cerrahi, tıbbi tedaviler (dopamin agonistleri, somatostatin reseptör agonistleri ve GH reseptör antagonisti) ve

radoterapi bulunur. Kombine tedavi modaliteleri için sıklıkla bir gereklilik olan multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir. Hastalık kontrolü ile ilişkili morbidite ve mortalite azaltılabilir [32]. Tedavi ile kontrol altına alınan akromegali hastalarının makrovasküler komplikasyon görülme sıklığının ve yaşam beklentisinin genel popülasyon ile benzer olduğunu bildiren güncel çalışmalar mevcuttur [87].

Tedavi takibi için yaşa göre normalize edilmiş IGF-1 düzeyi kullanılması veya rastgele ölçüm olarak GH düzeyi 1.0 µg/L önerilmektedir [1].

2.1.7.1. Medikal Tedavi

Hafif belirti ve semptomu olan hastalarda genellikle bir dopamin agonisti kabergolinin denenmesi ancak lokal kitle etkisi olmayan, GH fazlalığı olan ve orta-şiddetli semptomları olan hastada başlangıç olarak somatostatin analogları (SA) veya pegvisomant kullanılması önerilmektedir [1].

SA, GH salınımını inhibe eder, böylece insülin direncini azaltır aynı zamanda pankreastan insülin ve daha az olarak glukagon salınımını azaltarak glisemik kontrolü bozar [88]. Pankreastan insülin salınımını azaltması sonucu hepatik IGF-1 üretimini de azaltmış olurlar [89]. İlaçların iki yıldan uzun kullanılması sonrasında safra kesesindeki kasılmanın inhibisyonu ve safra bileşenlerindeki değişiklik nedeni ile hastaların yarısında safra taşı oluşur [45]. Rutin abdominal ultrasonografi (USG) önerilmemekle beraber bu ilaçları kullanacak hastaların safra taşına ilişkin semptom veya belirtisi varsa USG yapılmalıdır [1].

Cerrahi tedaviye uygun olmayan, kavernöz sinüs invazyonu olan, optik kiazma basısı bulunmayan hastalarda birincil tedavi olarak SA önerilmektedir. Yeterli yanıt alınamadığı durumlarda tedaviye pegvisomant veya kabergolin eklenmesi düşünülmelidir. [1]. Seyrek granül paternine sahip lezyonlar daha invaziv, genç hastalarda daha sık görülür ve bu lezyonların somatostatin reseptör ligandı tedavisine yanıtı daha azdır [40].

Dopamin agonistleri SA bulunana kadar akromegali tedavisinde tek medikal seçenektir. Etkileri sınırlı olmakla beraber GH düzeyine yaklaşık %10 kadar hastada ulaşılabilmiştir [90]. Prolaktin ile beraber GH salgılanması durumunda bir dopamin agonisti olan kabergolin kullanılabilmektedir [45].

Büyüme hormonu antagonisti olarak pegvisomantın gelişimiyle akromegali tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. GH etkisini direkt önlemesi sonucunda IGF-1'in düzeyini azaltılabilmektedir. Bir buçuk yıl kadar tedavi edilmiş olan hastalarda yaklaşık %90'ında IGF-1 düzeylerinin normal değerlere indiği gözlenmiştir [91].

Pegvisomant, GH reseptörlerini kompetitif şekilde bloke ederek periferik doku ve hepatik dokuda insülin duyarlılığını arttırarak glisemik kontrol üzerinde faydalı olarak kabul edilir [92, 93]. Böbrek ve iskelet kaslarında IGF-1 üretimini azaltmak için daha az pegvisomant gerekirken karaciğerdeki GH etkisini azaltmak için daha az pegvisomant gerekir [94]. İlacın başlandığı hastalarda ilk 6 ay ayda bir, daha sonraki süreçte ise 6 ayda bir olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi ve transaminazların 3 katından fazla yükselmesi halinde tedavinin sonlandırılması gerekmektedir [1].

SA'lerden farklı olarak pegvisomant tedavisi GH sekrete eden hipofizer tümörün kütesini küçültmez hatta tedavi sırasında tümör kitlesinde artış riski oluşturabileceği ileri sürülmektedir [95]. Bir çalışmada 1300'den fazla hastaya pegvisomant uygulanmış olup 313 tanesinin tedavisi ortalama 17 ay sürmüştür. Yapılan MR takibinde <%1 vakada tümör boyutunda artış tespit edilmiştir [96]. Tümör boyutunu değerlendirmek için MR taraması önerilmektedir [1].

2.1.7.2. Cerrahi Tedavi

Akromegali tanısı alan hastalarda birinci tedavi basamağı olarak transsfenoidal cerrahi önerilmiştir [1]. Düşük komplikasyon ve <%0,5 mortalite oranı ile güvenilir bir yöntemdir. Başarılı bir cerrahi olabilmesi için en önemli faktör ise kavernoöz sinüs invazyonu durumudur. Diğer faktörler ise tümör boyutu, pre-operatif GH değerleri, cerrahi deneyim olarak sayılabilir. Adenom boyutunda küçülme meydana getirdiği için cerrahi öncesi SA kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır [97].

Ameliyat sonrasında hem yaşa ve cinsiyete göre IGF-1 değeri normal hem de OGTT sonrası GH düzeyi <1ng/mL ise hastalığın iyileştiği kabul edilir [1].

2.1.7.3. Radyoterapi

Yaşlı veya operasyona uygun olmayan hastalarda nadiren de olsa radyoterapi ilk seçenek tedavi olarak kullanılabilmektedir. Cerrahi sonrası GH seviyelerinde yükseklik tespit edilmesi durumunda hipofiz ışınlaması düşünülebilir [98]. Radyoterapi sonrası hastaların yarısından fazlasında hipofizer yetmezlik gelişebilmektedir. Nadir de olsa kraniyal sinir hasarı, ikincil intrakraniyal tümörler, radyasyona sekonder nekroz ve serebrovasküler olayların riskinde artış görülebilir [99].

2.1.8. Morbidite ve Mortalite

Akromegali, yol açtığı komorbiditeler nedeni ile tedavi edilmediği durumda genel popülasyonun yaklaşık iki katı ölüm riskine sahiptir [100]. Altta yatan hastalığın tedavisinde ve gelişen ek durumların iyileştirilmesi ile sağ kalım süresi uzamıştır [101].

2.2. Kan ve Bileşenleri

Kan; Eritrosit (RBC), Lökosit (WBC) ve Trombositlerin (PLT) plazma sıvısı ile birleşiminden oluşur. Tam kan sayımı kolayca istenebilen ve yorumlanabilen bir tetkik olup ucuz olması nedeni ile rutin muayenenin önemli bir kısmını oluşturur [102]. Tam kan sayımında; WBC ve alt tiplerinin sayımını, RBC sayımı, Hemoglobin (Hgb) düzeyi, Hematokrit (Hct) yüzdesi, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC), RBC Dağılım Genişliği (RDW), Trombosit sayısı ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) bilgileri edinebilir [103].

MCV, kan hacminin hematokrit ile çarpılıp alınan hacimdeki toplam eritrosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır. Bulunan sonuç ortalama olarak bir eritrositin hacmini gösterir [104]. MCV'nin standart sapmasının MCV ile bölünüp 100 ile çarpılması ile eritrosit boyutlarının dağılımını gösteren RDW değeri elde edilir [105]. Yaş, cinsiyet, hiperlipidemi gibi durumlardan etkilenen RDW anemi alt tiplerini ayırt etmede kullanılmaktadır [106]. RDW ve Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiş ancak kesin mekanizma üzerine sadece kanıtlanmamış hipotezler bulunmaktadır. Hipotezlerden bazıları; (1) Osmolalitedeki değişiklikler RBC deformitesine neden olup RDW artışıyla sonuçlanıyor ve mikrovasküler perfüzyonu bozarak KVH geliştiriyor olabilir, (2) inflamatuvar

sitokinler tarafından Eritropoietin kaynaklı eritrosit olgunlaşması engellenerek RDW’de artışa neden olabilir [107].

Trombositler 7-10 gün ömre sahip çekirdeksiz hücrelerdir. Dolaşımdan karaciğer veya dalak sayesinde eliminasyona uğrarlar [108]. Trombositlerin esas işlevi hasarlı damar duvarına veya birbirlerine yapışıp pıhtılaşmanın gerçekleşmesidir [109]. Ayrıca sistemik inflamasyon, ateroskleroz veya tromboz gelişiminde de aktive edilmiş trombositler rol oynayabilir [110]. MPV trombosit boyutunu tayin etmek için kullanılır ve aktivitesini temsil eder. Trombosit sayısı ile ters ilişkilidir. Bunun nedeni toplam trombosit kütlelerinin korunmasını amaçlamaktır [111]. MPV ve trombosit sayısı ırk, yaş, cinsiyet, alkol tüketimi gibi bir çok etkenden etkilenebilir [112]. Trombositlerin sistemik inflamasyonda yer aldığı bilinmektedir ancak aynı zamanda anti-inflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Bu ikili etkinin hangi sinyal sonucunda ortaya çıktığı tam net olarak bilinmemektedir [113].

Uygun maliyetli, kolay erişilebilir olması nedeni ile tam kan sayımı parametreleri son yıllarda büyük ilgi çekmiştir [15].

2.3.Sistemik İnflamasyon Nedir?

Sistemik kronik inflamasyon (SCI) birçok hastalığın gelişmesinde önemli rol oynayan kalıcı, düşük dereceli inflamasyondur. Tek başına değerlendirmek için kullanılan bir belirteç yoktur, tipik biyobelirteçlerin birlikte yorumlanması gerekmektedir [7]. SCI ile ilişkili hastalıklar KVVH, diyabet, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi sorunlardan oluşur [114].

2.3.1. Sistemik İnflamasyon ve Kan Hücreleri Arasındaki İlişki

Sistemik inflamasyon ve immünite arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Nötrofil mutlak sayısının Lenfosit mutlak sayısına bölünmesi ile elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLR) kullanılmaktadır [115]. Örneğin Irritable Bağırsak Sendromu tanılı hastalarda kontrol grubuna göre NLR anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [116]. Aynı şekilde COVID-19 hastalarında yapılan çalışmada NLR artışı hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [117].

Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak işlev görür [113]. Yapılan bir araştırmada yüksek PRL oranı servikal kanserde kötü prognoz olarak bulunmuştur [118].

NLR ve PLR son yıllarda inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Romatizmal hastalıklarda, diyabetes mellitusta, arteriyel hipertansiyonda ve çeşitli malignitelerde bu oranlamaların araştırması yapılmıştır [119].

Çeşitli çalışmalarda NLR, PLR, MPV/PLT, PLT/Lenfosit oranı ve Sistemik Immün-Inflamasyon İndex (SII)'in tiroid, adrenal bez ve nöroendokrin tümörlerde kronik subklinik inflamasyonun yeni bir belirteci olarak kanıtlanmıştır [15]. Bu oranların ameliyat öncesi dönemde malign-benign ayrımında, prognoz tayini ve tedaviye yanıt açısından değerlendirmede potansiyeli olduğu öne sürülmektedir [120, 121].

2.3.2. Sistemik-Immün-Inflamasyon İndeks Nedir?

Sistemik Immün-Inflamasyon İndeks (SII), vücudun inflamasyona verdiği yanıtın nötrofil, trombosit ve lenfosit sayıları esas alınarak hesaplanan bir göstergesidir. [12]. Trombosit sayısı ve nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi sonucu ile elde edilir [13]. SII ilk olarak Hu ve arkadaşları tarafından Hepatosellüler Karsinom tanılı hastalarda prognoz tayini için kullanılmıştır [14]. Erişkin Still Hastalığı ve otoimmün bazı hastalıklarda da son zamanlarda SII kullanılmaya başlanmıştır [122]. Vücutta gelişen inflamasyona yanıt olarak gelişen nötrofil ve trombosit sayısına artış aynı zamanda lenfosit sayısındaki düşüş nedeni ile SII düzeyinde artış meydana gelir. SII, NLR ve PLR'ye oranla her üç parametreyi de değerlendirdiği için daha kapsamlı bir sonuç verir [123]. NLR ve PLR ile karşılaştırıldığında SII verilerinin daha üstün olduğu bulunmuştur [124].

Örneğin; SII Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma hastalarında bakıldığında Ann-Arbor evrelemesine göre III–IV. Evrelerdeki hastalarda Evre I–II'ye göre daha yüksek bulunmuştur [125]. Bir çalışmada da artmış SII düşük kemik mineral dansitesi ve osteoporoz ile ilişkili olarak gösterilmiştir [126]. Son yıllarda SII uygulama alanı genişlemeye devam etmekte ve hastalıkların ciddiyetini anlamada ve tedavi izleminde kullanılabileceği görülmektedir [127].

2.4. SII ve Akromegali

Yapılan son çalışmalar, farklı kanser tiplerinde tümör hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve yeni damar oluşumu gibi süreçleri lokal ve sistemik inflamasyon cevabın etkileyebileceği gösterilmiştir [8, 9]. GH ve IGF-1 düzeyi fizyolojik sınırlar üzerine çıktığında bağışıklık hücreleri tarafından sitokin salınımı aracılığıyla inflamatuvar sürecin başlamasında etkili olduğu gösterilmiştir [10, 11].

Büyüme faktörlerinin tümör hücrelerinden aşırı salgılanması ve/veya neoplazma kaynaklı sitokinlerin aşırı salınımı sonucu mutlak nötrofil sayısında artış olduğu düşünülmektedir. Neoplazmaların lenfositler üzerinde ise tam tersi etkisi bulunmakta olup lenfosit sayısının azalması kötü prognoz ile ilişkili olabilmektedir [15].

Akromegali ve Non-Fonksiyone Hipofiz adenomları ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki hakkında kısıtlı çalışma bulunması nedeni ile çok az şey bilinmektedir. Hematolojik olarak kapsamlı değerlendirme çalışması ilk Szydelko ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Akromegali hastalarında SII değerleri ve nötrofil değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Non-Fonksiyone hipofiz adenomları ile akromegali hastaları karşılaştırıldığında lenfosit sayılarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Akromegali tedavisi ile NLR ve SII değerlerinde azalma gözlenmiş ancak inflamasyonla ilişkisinin klinik ile pekiştirilmesi için bu konudaki çalışmaların artırılması gerekmektedir [15].

GH salgılayan hipofiz adenomlarının neden kronik subklinik inflamasyona yol açtığı ise halen belirsizliğini korumaktadır [10, 128].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma akromegali tanılı hastalarda IGF-1 düzeyi ile SII değeri arasındaki ilişkiyi ve kontrol grubu ile akromegali hastalarında SII değerinin karşılaştırılmasını inceleyen retrospektif bir çalışmadır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden gerekli izin ve onaylar alınarak çalışma yürütüldü. Etik kurul onayı alınmasının ardından Bezmialem Vakıf Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümüne 1 Haziran 2019 ve 1 Aralık 2023 tarihleri arasında başvurmuş olan akromegali tanılı hastalar hastane bilgi işlem sistemi üzerinden tespit edildi. 94 hastanın demografik bilgilerine ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk tanı üzerinden geçen süre ve ek hastalıklarına ek olarak hipofiz cerrahisi, gamma knife ve radyoterapi öyküleri de not edildi. Akromegali için tedavi alıp almadığı, alıyorsa güncel aldığı tedavi kaydedildi. Hastaların son ölçülen GH, IGF-1 düzeyi, TSH, serbest T4, Follikül stimüle edici hormon, Lüteinize edici hormon, Prolaktin, Adrenokortikotropik hormon, kortizol ve aynı numunede çalışılmış olan tam kan sayımı parametreleri de SII değerinin hesaplanması için kaydedildi.

Kontrol grubu olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran bilinen hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 18 yaş üstü hastalardan oluşturuldu. 94 hastanın yaş, cinsiyet ve tam kan sayımına ait verileri kaydedildi.

Çalışmamız Bezmialem Üniversitesi İç hastalıklar Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden 17.01.2024 tarihli Etik kurul karar no: 2024/28 onaylı olup ek bütçe talebinde bulunulmamıştır.

Çalışmanın verileri SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile sunulurken kategorik veriler ise yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk durumu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak ikili gruplar arası parametrik olmayan karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ve bağımlı değişkenlerin her ikisinin kategorik veriler olması durumunda, istatistiksel karşılaştırmalar için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 94 hasta dahil edildi. Hastaların 64'ü kadın (%68,1) ve 30'u erkekti (%31,9). Çalışma grubunda yaş ortalaması $51,23 \pm 12,54$ olarak saptandı. Hastaların 54'ünde (%42,6) en az bir kronik hastalık bulunduğu görüldü. Ek olarak, ortalama hastalık süresinin $11,58 \pm 5,93$ yıl olduğu belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hastaların demografik verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular

Değişken		Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	30	31,9
	Kadın	64	68,1
Kronik hastalık varlığı	Yok	40	42,6
	Var	54	57,4
Yaş	Ortalama $\pm$ SS	$51,23 \pm 12,54$	
	Ortanca (Min-maks)	51 (25-93)	
	Ortalama $\pm$ SS	$11,58 \pm 5,93$	
Hastalık süresi	Ortanca (Min-maks)	10 (1,5-32)	

Hastaların tedavi verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular incelenerek Tablo 4.2'de sunulmuştur. Hastaların 78'ine (%83,0) cerrahi uygulanırken 2'sine (%2,1) radyoterapi ve 18'ine (%19,1) ise gamma knife ile müdahale yapıldığı saptandı.

Tablo 4. 2. Hastaların tedavi verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular

Değişken		Sayı	Yüzde (%)
Cerrahi	Yok	16	17,0
	Var	78	83,0
Radyoterapi	Yok	92	97,9
	Var	2	2,1
Gamma knife	Yok	76	80,9
	Var	18	19,1

Hastalarda saptanan kronik hastalıkların sıklığı incelenerek Tablo 4.3'te sunulmuştur. Çalışma grubunda en sık rastlanan ek hastalığın Diyabet Mellitus (%24,47) olduğu görüldü. Ayrıca, 15 kişide (%15,96) hipotiroidi saptandı. 10 kişide (%10,64) hipertansiyon tanısı bulunuyordu. 6 kişide (%6,38) ise malignite geliştiği belirlendi. 3 kişide (%3,19) hipofizer yetmezlik tanısı mevcuttu.

Tablo 4. 3. Hastaların kronik hastalık varlığına göre dağılımı

Hastalık	Sayı	Yüzde (%)
Diyabet Mellitus	23	24,47
Hipotiroidi	15	15,96
Hipertansiyon	10	10,64
Malignite	6	6,38
Hiperlipidemi	3	3,19
Koroner arter hastalığı	3	3,19
Kronik böbrek yetmezliği	4	4,26
Astım	4	4,26
Hipofizer yetmezlik	3	3,19
Psoriasis	1	1,06
Atrial fib.	1	1,06
TBC lenfadenit	1	1,06
Testiküler hipofonksiyon	1	1,06
Diabetes insidipus	1	1,06
Ankilozan spondilit	1	1,06
OSAS	1	1,06
Hipertiroidi	1	1,06

Hastaların kullandığı ilaçlar incelenerek Tablo 4.4'te sunulmuştur. Hastaların 29'nun (%31,50) kabergolin kullandığı saptanırken 25'nin lanreotid (%27,20) ve 19'unun (%20,70) oktreotid başlandığı görüldü. Ayrıca, diyabet mellitus bulunan hastaların 17'sinin metformin kullandığı görülürken insülin bağımlı diyabet mellitus hastalığı bulunan toplam 7 kişi (%7,60) mevcuttu.

Tablo 4. 4 Hastaların kullanılan ilaçlara göre dağılımı

İlaç	Sayı	Yüzde (%)
Somatostatin reseptör ligandı		
Oktreotid	19	20,70
Lanreotid	25	27,20
Pegvisomant	3	3,30
Kabergolin	29	31,50
ACE inhibitörü	3	3,30
ARB	6	6,50
Kalsiyum kanal blokörü	2	2,20
Beta blokör	8	8,70
Kısa etkili insülin	3	3,30
Uzun etkili insülin	4	4,30
Sülfonilüre	1	1,10
Metformin	17	18,50
DPP4	9	9,80
GLP1	0	0,00
SGLT2	2	2,20

Hastaların laboratuvar verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular Tablo 4.5’te sunulmuştur. Hastalarda saptanan ortalama GH değeri $8,08 \pm 51,96$ ng/mL olarak saptanırken ortalama IGF-1 düzeyi $229,75 \pm 118,03$ ng/mL ve ortalama kortizol düzeyi $11,13 \pm 5,07$ µg/dL olarak ölçüldü.

Ek olarak, hastalarda ölçülen ortalama nötrofil sayısı $4,31 \pm 1,78 \times 10^9/L$ olarak saptanırken ortalama lenfosit sayısı $2,43 \pm 0,71 \times 10^9/L$ ve ortalama platelet sayısı $269,31 \pm 90,61 \times 10^9/L$ olarak saptandı. Hasta grubunda ölçülen laboratuvar değerleri ile yapılan hesaplamada, ortalama Sİİ değeri $543,33 \pm 521,15$ olarak belirlendi.

Tablo 4. 5. Hastaların laboratuvar verilerine ilişkin tanımlayıcı bulgular

	Ortalama±SS	Medyan (min.-maks.)
GH (ng/mL)	8,08±51,96	1,26 (0,05-499)
IGF-1 (ng/mL)	229,75±118,03	217 (50,4-752)
Kortizol (µg/dL)	11,13±5,07	10,75 (0,6-21,3)
FSH (mIU/mL)	18±23	8 (0-119)
LH (mIU/mL)	9±11	4 (0-72)
Prolaktin (µg/L)	8,31±9,69	6,64 (0,5-64,88)
TSH (mU/ml)	1,6±1,1	1,29 (0-5,01)
T4 (ng/dl)	13,53±2,43	13,38 (5,15-19,05)
Nötrofil (×10 ⁹ /L)	4,31±1,78	3,86 (2,11-13,35)
Lenfosit (×10 ⁹ /L)	2,43±0,71	2,36 (0,88-4,12)
Platelet (×10 ⁹ /L)	269,31±90,61	255 (121-880)
NLO	1,98±1,59	1,73 (0,77-15,17)
PLO	119,78±57,32	109,57 (51,05-517,65)
Sİİ	543,33±521,15	426,25 (156,85-4005,0)

Hastaların laboratuvar değerleri serum GH düzeylerine göre karşılaştırılarak Tablo 4.6’da sunulmuştur. Serum GH düzeylerine göre karşılaştırıldığında, serum GH düzeyi yüksek hastalarda (>3,0 ng/mL) ortalama nötrofil (p=0,395), lenfosit (p=0,338), platelet (p=0,766), NLO (p=0,974), PLO (p=0,488) ve Sİİ (p=0,981) değerlerinin serum GH düzeyi yüksek hastalardan anlamlı olarak farklı olmadığı belirlendi.

Tablo 4. 6. Hastaların laboratuvar değerlerinin serum GH düzeylerine göre karşılaştırılması

	Normal serum GH düzeyi		Yüksek serum GH düzeyi		p değeri ^a
	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	
Nötrofil (×10 ⁹ /L)	4,48	1,93	3,93	1,03	0,395
Lenfosit (×10 ⁹ /L)	2,46	0,64	2,38	0,91	0,338
Platelet (×10 ⁹ /L)	273,15	100,81	257,67	48,89	0,766
NLO	2,03	1,77	1,86	0,87	0,974
PLO	119,15	63,14	118,16	34,11	0,488
Sİİ	574,46	593,27	451,28	129,5	0,981

^aMann Whitney U testi

Hastaların laboratuvar değerleri serum IGF-1 düzeylerine göre karşılaştırılarak Tablo 4.7’de sunulmuştur. Serum IGF-1 düzeylerine göre karşılaştırıldığında, serum IGF-1 düzeyi yüksek hastalarda (>200,0 ng/mL) ortalama nötrofil (p=0,919), lenfosit (p=0,375), platelet (p=0,742), NLO (p=0,739), PLO (p=0,959) ve Sİİ (p=0,962) değerlerinin serum IGF-1 düzeyi yüksek hastalardan anlamlı olarak farklı olmadığı belirlendi.

Tablo 4. 7. Hastaların laboratuvar değerlerinin serum IGF-1 düzeylerine göre karşılaştırılması

	Normal serum IGF-1 düzeyi		Yüksek serum IGF-1 düzeyi		p değeri ^a
	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	
Nötrofil (×10 ⁹ /L)	4,44	1,98	4,28	1,59	0,919 ^a
Lenfosit (×10 ⁹ /L)	2,37	0,67	2,51	0,73	0,375 ^b
Platelet (×10 ⁹ /L)	272,44	115,36	267,14	65,12	0,742 ^a
NLO	2,22	2,23	1,79	0,70	0,739 ^a
PLO	126,00	76,70	112,72	32,67	0,959 ^a
Sİİ	628,90	736,10	473,90	199,56	0,962 ^a

^aMann Whitney U testi, ^bStudent t testi

Hasta grubu ve 100 kişiden oluşan kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar değerleri karşılaştırılarak Tablo 4.8’de sunulmuştur. Pearson Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel analizde, hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadığı belirlendi (p=0,111). Bununla birlikte, hasta grubunda yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (p=0,001).

Laboratuvar değerleri Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grupları arasında ortalama nötrofil (p=0,393), lenfosit (p=0,484), platelet (p=0,737), NLO (p=0,406), PLO (p=0,522) ve Sİİ (p=0,488) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirlendi.

Tablo 4. 8. Hasta grubu ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
Değişken		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	30	41,1	43	58,9	0,111 ^c
	Kadın	64	52,9	57	47,1	
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
Yaş		51,22±12,54		40,89±12,5		0,001 ^a
Nötrofil (×10 ⁹ /L)		4,31±1,78		4,25±1,19		0,393 ^a
Lenfosit (×10 ⁹ /L)		2,43±0,71		2,36±0,57		0,484 ^a
Platelet (×10 ⁹ /L)		269,31±90,61		264,88±52,06		0,737 ^a
NLO		1,98±1,59		1,93±0,83		0,406 ^a
PLO		119,78±57,32		118,99±37		0,522 ^a
Sİİ		543,33±521,15		512,39±252,51		0,488 ^a
aMann Whitney U testi, cPearson Ki kare testi						

5. TARTIŞMA

Somatotrof hücrelerden kaynak alan hipofiz adenomlarına bağlı GH ve IGF-1 miktarındaki artış akromegaliye yol açar [27]. Multisistemik komplikasyonlarla ilişkili nadir bir hastalık olan akromegali tedavi edilmezse yüksek ölüm riski taşır [28]. Diyabet, hipertansiyon, karpal tünel sendromu ve uyku apnesi gibi çok sayıda ek komplikasyonlarla seyreder[1]. Hastalar ilk belirti ve bulgulardan ortalama 7 yıl kadar sonra tanı alırlar [2] ve akromegalinin gelişebilecek komorbiditelerin zamanında önlenmesi için erken tanısı önemli hale gelmiştir [29]. Hastalığın zamanında teşhisini koyabilmek ve komorbiditeleri tanıyabilmek adına yeni ve etkisi güçlü testler gerekmektedir [30].

Akromegali kliniğinden sorumlu olan yüksek serum GH ve IGF-1 düzeylerinin çok çeşitli dokular ve fizyolojik süreçler üzerinde zararlı etkileri vardır [5]. GH ve IGF-1 düzeyi fizyolojik sınırlar üzerine çıktığında bağışıklık hücreleri tarafından sitokin salınımı aracılığıyla inflamatuvar sürecin başlamasında etkili olduğu gösterilmiştir [10, 11]. Yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin proinflamatuvar etkisi ile hipertansiyon, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres gibi süreçler yaratarak bu zeminde KVH geliştiği düşünülmektedir [57, 58].

Vücutta gelişen sistemik inflamasyonu değerlendirebilmek için tek bir belirteç bulunmamakla beraber birden fazla belirtecin harmanlanması ile inflamasyonun yorumlanması gerekmektedir [7]. İnflamasyona yanıt olarak nötrofil ve trombosit sayısında artış meydana gelirken lenfosit sayısında düşüş gerçekleşir [123]. Bu nedenle son zamanlarda sistemik inflamasyon ve immünite arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla NLR ve PLR birer belirteç olarak bilimsel çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır [113, 115]. SII ise trombosit sayısı ve nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi sonucu ile elde edilir [13]. SII her üç parametreyi de değerlendirdiği için NLR ve PLR ile karşılaştırıldığında verilerinin daha üstün olduğu bulunmuştur [123, 124]

Akromegali tanısı, prognoz tayini ve tedavi izlemi için GH ve yaşa uygun IGF - I konsantrasyonlarının en önemli biyokimyasal değişkenlerdir [77, 79]. Hastalığın aktivitesini belirlemek ve komorbidite gelişimini erken yakalayabilmek amacıyla vücutta gelişen inflamasyonu tespit etmek için kullanılabilirliğini araştırmak adına çalışmamızda IGF-1 düzeyi ve SII değeri karşılaştırması yapılmıştır.

Akromegali ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki hakkında kısıtlı çalışma bulunması nedeni ile çok az şey bilinmektedir. Hematolojik olarak kapsamlı değerlendirme çalışma ilk Szydelko ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Akromegali hastalarında SII değerleri ve nötrofil değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. NFPA ile akromegali hastaları karşılaştırıldığında lenfosit sayılarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Akromegali tedavisi ile NLR ve SII değerlerinde azalma gözlenmiş ancak inflamasyonla ilişkisinin klinik ile pekiştirilmesi için bu konudaki çalışmaların artırılması gerekmektedir [15].

Üçler ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanmış çalışmada akromegali hastalarında NLO ve PLO inflamasyon belirteci olarak araştırılmıştır. 61 hasta üzerinde retrospektif olarak veriler analiz edilmiştir. Bilinen kronik inflamatuvar hastalığı, hipofiz hormon eksikliği olan, anti-hipertansif ve anti-diyabet ilaçlar haricinde ilaç kullanan hastalar, aktif hastalıkta tam kan sayımı olmayanlar veya aktif enfeksiyon sırasında yapılan tam kan sayımları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Henüz tedaviye başlanmamış, yeni tanı almış akromegali hastalarının tam kan sayımı, serum IGF-1 değeri değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada artmış mortalite ve morbidite oranı ile IGF-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir. Korelasyon analizinde tüm hastalar değerlendirildiğinde NLO ile IGF-1 arasında ve PLO ile IGF-1 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [129]. Bu çalışmanın sonucu akıllara subklinik inflamasyonun mortalite riskini arttıran komorbiditelere yol açabileceğine dair soru işaretleri getirmiştir [129].

Szydelko ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada 62 akromegali ve 134 NFPA olan hasta analiz edilmiş olup 120 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu da çalışmaya dahil edilmiştir. 41 hasta en az 3 ay süre ile SA ile tedavi sonrası transsfenoidal cerrahi geçirmiş olup kalan 21 hasta ise sadece farmakoterapi almıştır. Takip verisi elde edilememesi nedeni ile 8 kişi çalışma dışı bırakılarak veriler analiz edildiğinde SA tedavisi ile NLO ve SII değerlerinde tedavi öncesine göre azalma olduğu belirtilmiştir. Cerrahi yapılan hastalarda da bu değişiklikler gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NFPA olan gruba göre akromegali hastalarında NLO, PLO ve SII anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Cerrahi ile başarı elde edilen hastalar, tedavisi başarısız sonuçlanan hastalara kıyasla daha düşük NLO, PLO ve SII başlangıç değerlerine sahip olduğu bulunmuştur [15].

Literatür taraması sonrası özellikle kontrolsüz akromegali hastalarının proinflamatuvar bir süreç ile karakterize olduğu[58] ve bu süreçlerle ilgili daha fazla çalışma gerektiği düşünüldü. Çalışmamızda SII ve akromegali hastalarında bakılan IGF-1 düzeyini karşılaştırarak bir inflamasyon belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. Aynı zamanda kontrol grubu ile akromegali hasta grubunun da SII değerleri karşılaştırılarak da indeksin değerlendirilmesi amaçlandı. Ancak anlamlı sonuç elde edilemedi. Daha önce yapılmış araştırmalarda henüz tedavi almayan grupların verilerinin karşılaştırılması ancak çalışmamızda düzenli kontrole gelen ve tedavisi takip edilen hastalarda bakılmış olması bir limitasyon sayılabilmektedir.

Hastaların beden kitle indeksi, kan basıncı verileri, lipid profil değerleri gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilebilecek verilerinin elimizde olmaması da SII değerlendirmesi için kısıtlayıcı sayılabilir.

6. SONUÇ

Akromegali büyüme hormonu ve IGF-1 yüksekliği seyreden multisistemik bir hastalıktır. Nadir görülmesi nedeni ile tanı süresinde gecikme ve çeşitli komorbiditelerin gelişebilmesi nedeni ile klinisyenlerin tanı ve takibini yapabilmesi gerekmektedir. Hastalık inflamasyonla seyri tam patofizyolojisi aydınlatılamasa da bilinmektedir. Bu nedenle ucuz, kolay erişebilir ve kolay yorumlanabilir bir inflamasyon belirteci ile takibinin yapılması adına çalışmalar sürdürülmesi önemlidir. Son dönemlerde çeşitli romatolojik hastalıklar veya malignitelerde çalışılan Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeks değeri akromegali hastalarında değerlendirildi. Hastaların teşhisinde, takibinde ve tedavi kararında kullanılmakta olan IGF-1 ve GH değerleri ile SII karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda anlamlı sonuç elde edilmedi. Ayrıca SII değerinin akromegali hastaları ve kontrol grubu ile de karşılaştırılması yapılan çalışmada yine aynı şekilde anlamlı bulgu elde edilmedi.

Özellikle yol açtığı komplikasyonlar nedeni ile hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir belirteç bulunması ve komorbidite gelişiminin azaltılması hastaların hayat kalitesini de arttırmak açısından önemli olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 3933-51.
2. Melmed, S., *Acromegaly*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(24): p. 2558-2573.
3. Scacchi, M. and F. Cavagnini, *Acromegaly*. Pituitary, 2006. **9**: p. 297-303.
4. Schilbach, K., C.J. Strasburger, and M. Bidlingmaier, *Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**: p. 33-45.
5. Colao, A., et al., *Acromegaly Nat Rev Dis Primers* 5: 20. 2019.
6. Colao, A., et al., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocrine reviews, 2004. **25**(1): p. 102-152.
7. Rasmussen, L.J.H., J.E.V. Petersen, and J. Eugen-Olsen, *Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation*. Frontiers in immunology, 2021. **12**: p. 780641.
8. Greten, F.R. and S.I. Grivennikov, *Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences*. Immunity, 2019. **51**(1): p. 27-41.
9. Wolters, T., *Wolters, TLC, van der Heijden, CDCC, van Leeuwen, N, Hijmans-Kersten, BTP, Netea, MG, Smit, JW, Thijssen, DHJ, Hermus, A, Riksen, NP and Netea-Maier, R Persistent inflammation and endothelial dysfunction in patients with treated acromegaly*. <http://researchonline.ljmu.ac.uk/id/eprint/11816>. 2019.
10. Wolters, T.L., et al., *Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2020. **21**(4): p. 547-568.
11. Wolters, T.L.C., et al., *IGF1 potentiates the pro-inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells via MAPK*. Journal of molecular endocrinology, 2017. **59**(2): p. 129-139.
12. Zhang, S., et al., *Efficacy and prognosis of the dynamic monitoring lymphocyte to monocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Zhonghua yi xue za zhi, 2019. **99**(40): p. 3139-3144.
13. Qin, Z., et al., *Systemic immune-inflammation index is associated with increased urinary albumin excretion: a population-based study*. Frontiers in immunology, 2022. **13**: p. 863640.

14. Wu, J., L. Yan, and K. Chai, *Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis*. Journal of clinical laboratory analysis, 2021. **35**(9): p. e23964.
15. Szydelko, J., M. Szydelko-Gorzkowicz, and B. Matyjaszek-Matuszek, *Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte ratios, and systemic immune-inflammation index as potential biomarkers of chronic inflammation in patients with newly diagnosed acromegaly: a single-centre study*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(17): p. 3997.
16. de Herder, W.W., *The history of acromegaly*. Neuroendocrinology, 2016. **103**(1): p. 7-17.
17. Reichlin, S., *Acromegaly*. Med Grand Rounds, 1982. **1**(1).
18. Sternberg, M., *Beitrage zur Kenntnis der Akromegalie*. Z Klin Med, 1894. **27**: p. 86.
19. de Herder, W.W., *Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886)*. Pituitary, 2009. **12**(3): p. 236-244.
20. Marie, P., *Acromegaly*. Brain, 1889. **12**(1-2): p. 59-81.
21. Marie, P., *Sur deux cas d'acromegalie hypertrophie singuliere, non conge-nitale des extremités supérieures, inférieures, et cephalique*. Rev. de méd, 1886. **6**: p. 297-333.
22. LAWRENCE, J.H., et al., *Successful treatment of acromegaly: metabolic and clinical studies in 145 patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1970. **31**(2): p. 180-198.
23. Cushing, H., *The hypophysis cerebri clinical aspects of hyperpituitarism and of hypopituitarism*. Journal of the American medical Association, 1909. **53**(4): p. 249-255.
24. Tucker, H.M. and J.F. Hahn, *Transnasal, transeptal sphenoidal approach to hypophysectomy*. The Laryngoscope, 1982. **92**(1): p. 55-57.
25. THORNER, M.O., et al., *Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1980. **51**(3): p. 438-445.
26. Nelson, A.E. and K.K. Ho, *Abuse of growth hormone by athletes*. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, 2007. **3**(3): p. 198-199.
27. Melmed, S., *Acromegaly pathogenesis and treatment*. The Journal of clinical investigation, 2009. **119**(11): p. 3189-3202.
28. Mestrón, A., et al., *Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA)*. European Journal of Endocrinology, 2004. **151**(4): p. 439-446.

29. Heinrich, D.A., et al., *IGF-1-based screening reveals a low prevalence of acromegaly in patients with obstructive sleep apnea*. Endocrine, 2018. **60**: p. 317-322.
30. Melmed, S., et al., *A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications*. Pituitary, 2013. **16**(3): p. 294-302.
31. Zhu, X., et al., *Genetic control of pituitary development and hypopituitarism*. Current opinion in genetics & development, 2005. **15**(3): p. 332-340.
32. Dineen, R., P. Stewart, and M. Sherlock, *Acromegaly*. QJM: An International Journal of Medicine, 2017. **110**(7): p. 411-420.
33. Brooks, A.J., et al., *Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor*. Science, 2014. **344**(6185): p. 1249783.
34. Feng, X., et al., *Suppressors of cytokine signaling (SOCS) and type 2 diabetes*. Molecular biology reports, 2014. **41**: p. 2265-2274.
35. Dominici, F.P., et al., *Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity*. Growth Hormone & IGF Research, 2005. **15**(5): p. 324-336.
36. Brooks, A.J. and M.J. Waters, *The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications*. Nature Reviews Endocrinology, 2010. **6**(9): p. 515-525.
37. Leung, K.-C., et al., *Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(12): p. 4712-4720.
38. Vijayakumar, A., et al., *Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism*. Growth Hormone & IGF Research, 2010. **20**(1): p. 1-7.
39. Hernández-Ramírez, L.C., et al., *Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in AIP mutation carriers*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(9): p. E1242-E1254.
40. Larkin, S., et al., *Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas*. European Journal of Endocrinology, 2013. **168**(4): p. 491-499.
41. Hannah-Shmouni, F., G. Trivellin, and C.A. Stratakis, *Genetics of gigantism and acromegaly*. Growth hormone & IGF research, 2016. **30**: p. 37-41.
42. Petrossians, P., et al., *Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database*. Endocrine-related cancer, 2017. **24**(10): p. 505.
43. Lombardi, G., et al., *The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency*. Journal of endocrinological investigation, 2012. **35**: p. 1021-1029.

44. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008. **3**(1): p. 17.
 45. Carroll, P.V. and M.N. Joshi, *Acromegaly*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
46. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Skin manifestations in acromegaly*. Clinics in dermatology, 2006. **24**(4): p. 256-259.
 47. Zoicas, F., et al., *Screening for acromegaly in patients with carpal tunnel syndrome: a prospective study (ACROCARP)*. Hormone and Metabolic Research, 2016. **48**(07): p. 452-456.
 48. Molitch, M.E., *Clinical manifestations of acromegaly*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1992. **21**(3): p. 597-614.
 49. Anthony, J.R. and A.G. Ioachimescu, *Acromegaly and bone disease*. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2014. **21**(6): p. 476-482.
 50. Giustina, A., *Acromegaly and vertebral fractures: facts and questions*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2020. **31**(4): p. 274-275.
 51. Barkan, A.L., *Acromegalic arthropathy*. 2001.
 52. Wassenaar, M., et al., *Arthropathy in long-term cured acromegaly is characterised by osteophytes without joint space narrowing: a comparison with generalised osteoarthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2010: p. annrheumdis131698.
 53. Attal, P. and P. Chanson, *Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(2): p. 483-495.
 54. Kuhn, E., et al., *Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study*. European Journal of Endocrinology, 2015. **173**(5): p. 693-702.
 55. Vilar, L., et al., *Acromegaly: clinical features at diagnosis*. Pituitary, 2017. **20**: p. 22-32.
 56. Higashi, Y., et al., *IGF-1 and cardiovascular disease*. Growth Hormone & IGF Research, 2019. **45**: p. 6-16.
 57. Koegelenberg, A., et al., *Bioavailable IGF-1 and its relation to the metabolic syndrome in a bi-ethnic population of men and women*. Hormone and Metabolic Research, 2016. **48**(02): p. 130-136.
 58. Wolters, T., et al., *The association between treatment and systemic inflammation in acromegaly*. Growth Hormone & IGF Research, 2021. **57**: p. 101391.

59. Ramos-Leví, A.M. and M. Marazuela, *Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management*. Endocrine, 2017. **55**(2): p. 346-359.
60. Olarescu, N.C. and J. Bollerslev, *The impact of adipose tissue on insulin resistance in acromegaly*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2016. **27**(4): p. 226-237.
61. Møller, N. and J.O.L. Jørgensen, *Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects*. Endocrine reviews, 2009. **30**(2): p. 152-177.
62. Bolinder, J., et al., *Insulin action in human adipose tissue in acromegaly*. The Journal of clinical investigation, 1986. **77**(4): p. 1201-1206.
63. Yin, D., et al., *Somatotropin-dependent decrease in fatty acid synthase mRNA abundance in 3T3-F442A adipocytes is the result of a decrease in both gene transcription and mRNA stability*. Biochemical journal, 1998. **331**(3): p. 815-820.
64. Ottosson, M., et al., *Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995. **80**(3): p. 936-941.
65. Dogan, S., et al., *Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients*. Endocrine, 2014. **45**: p. 114-121.
66. Lugo, G., L. Pena, and F. Cordido, *Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly*. International Journal of Endocrinology, 2012. **2012**: p. 540398.
67. Webb, S.M., *Quality of life in acromegaly*. Neuroendocrinology, 2006. **83**(3-4): p. 224-229.
68. Fava, G.A., N. Sonino, and M.A. Morphy, *Psychosomatic view of endocrine disorders*. Psychotherapy and psychosomatics, 1993. **59**(1): p. 20-33.
69. Loeper, S. and S. Ezzat, *Acromegaly: re-thinking the cancer risk*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2008. **9**: p. 41-58.
70. Perry, J.K., et al., *Tumour-derived human growth hormone as a therapeutic target in oncology*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2017. **28**(8): p. 587-596.
71. Terzolo, M., et al., *Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy*. Endocrine-related cancer, 2017. **24**(9): p. 495-504.
72. Dworakowska, D. and A. Grossman, *Colonic cancer and acromegaly*. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 390. 2019.
73. Gullu, B.E., et al., *Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly*. Pituitary, 2010. **13**: p. 242-248.

74. Wolinski, K., A. Czarnywojtek, and M. Ruchala, *Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly—meta-analysis and systematic review*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e88787.
75. Giustina, A., et al., *A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **105**(4): p. e937-e946.
76. Giustina, A., et al., *A consensus on criteria for cure of acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(7): p. 3141-3148.
77. Freda, P.U., *Pitfalls in the biochemical assessment of acromegaly*. Pituitary, 2003. **6**: p. 135-140.
78. Costa, A.C., et al., *Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(7): p. 3142-3147.
79. Clemmons, D.R., *Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2007. **36**(1): p. 109-129.
80. Giustina, A., et al., *Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(2): p. 526-529.
81. Daud, S., et al., *Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration?* Pituitary, 2011. **14**: p. 414-417.
82. Isidro, M., et al., *Acromegaly due to a growth hormone-releasing hormone-secreting intracranial gangliocytoma*. Journal of endocrinological investigation, 2005. **28**: p. 162-165.
83. Losa, M. and K. Von Werder, *Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome*. Clinical endocrinology, 1997. **47**(2): p. 123-135.
84. Cuevas-Ramos, D., et al., *A structural and functional acromegaly classification*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(1): p. 122-131.
85. Carroll, P.V. and M.N. Joshi, *Acromegaly*. Endotext [Internet], 2022.
86. Colao, A., et al., *Medical consequences of acromegaly: what are the effects of biochemical control?* Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2008. **9**: p. 21-31.

87. Maione, L., et al., *Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry*. European Journal of Endocrinology, 2017. **176**(5): p. 645-655.
88. Henry, R.R., et al., *Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(8): p. 3446-3453.
89. Samson, S.L., *Pasireotide in acromegaly: an overview of current mechanistic and clinical data*. Neuroendocrinology, 2015. **102**(1-2): p. 8-17.
90. Besser, G., J. Wass, and M. Thorner, *Acromegaly--results of long term treatment with bromocriptine*. Acta endocrinologica. Supplementum, 1978. **216**: p. 187-198.
91. Van Der Lely, A.J., et al., *Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist*. The Lancet, 2001. **358**(9295): p. 1754-1759.
92. Lindberg-Larsen, R., et al., *The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(5): p. 1724-1728.
93. Higham, C.E., et al., *Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(7): p. 2459-2463.
94. Neggers, S.J., et al., *Hypothesis: extra-hepatic acromegaly: a new paradigm?* European Journal of Endocrinology, 2011. **164**(1): p. 11-16.
95. Colao, A., et al., *Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance*. European Journal of Endocrinology, 2006. **154**(3): p. 467-477.
96. Besser, G., P. Burman, and A. Daly, *Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly*. European Journal of Endocrinology, 2005. **153**(2): p. 187-193.
97. Jenkins, P., et al., *Predicting therapeutic response and degree of pituitary tumour shrinkage during treatment of acromegaly with octreotide LAR*. Hormone research, 2004. **62**(5): p. 227-232.
98. Sims-Williams, H.P., et al., *Radiosurgery as primary management for acromegaly*. Clinical Endocrinology, 2019. **90**(1): p. 114-121.
99. Gheorghiu, M.L., *Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 154-168.

100. Orme, S.M., et al., *Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(8): p. 2730-2734.
101. Kasuki, L., et al., *Determinants of morbidities and mortality in acromegaly*. Archives of endocrinology and metabolism, 2020. **63**: p. 630-637.
102. Celkan, T.T., *What does a hemogram say to us?* Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2020. **55**(2): p. 103.
103. Agnello, L., et al., *The value of a complete blood count (CBC) for sepsis diagnosis and prognosis*. Diagnostics, 2021. **11**(10): p. 1881.
104. Brzeźniakiewicz-Janus, K., et al., *Red Blood Cells Mean Corpuscular Volume (MCV) and Red Blood Distribution Width (RDW) Parameters as Potential Indicators of Regenerative Potential in Older Patients and Predictors of Acute Mortality - Preliminary Report*. Stem Cell Rev Rep, 2020. **16**(4): p. 711-717.
105. Lippi, G. and M. Plebani, *Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(9): p. 1247-9.
106. Lippi, G., et al., *Red blood cell distribution width in heart failure: a narrative review*. World journal of cardiology, 2018. **10**(2): p. 6.
107. Li, N., H. Zhou, and Q. Tang, *Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases*. Disease markers, 2017. **2017**.
108. Quach, M.E., W. Chen, and R. Li, *Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2018. **131**(14): p. 1512-1521.
109. Stalker, T.J., et al., *A systems approach to hemostasis: 3. Thrombus consolidation regulates intrathrombus solute transport and local thrombin activity*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. **124**(11): p. 1824-1831.
110. Koupenova, M., et al., *Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis*. Circulation research, 2018. **122**(2): p. 337-351.
111. Seo, I.-H. and Y.-J. Lee, *Usefulness of complete blood count (CBC) to assess cardiovascular and metabolic diseases in clinical settings: a comprehensive literature review*. Biomedicines, 2022. **10**(11): p. 2697.
112. Park, B.-J., et al., *The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences*. Platelets, 2012. **23**(1): p. 45-50.

113. Zamora, C., E. Cantó, and S. Vidal, *The dual role of platelets in the cardiovascular risk of chronic inflammation*. Frontiers in immunology, 2021. **12**: p. 625181.
114. Furman, D., et al., *Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span*. Nature medicine, 2019. **25**(12): p. 1822-1832.
115. Efros, O., et al., *The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Hospitalized with Acute Pulmonary Embolism*. J Clin Med, 2021. **10**(18).
116. Güçlü, M. and A.F. Ağan, *Relationship of peripheral blood neutrophil to lymphocyteratio and irritable bowel syndrome*. Turkish Journal of Medical Sciences, 2017. **47**(4): p. 1067-1071.
117. Tjendra, Y., et al., *Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2020. **144**(12): p. 1465-1474.
118. Huang, H., et al., *Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer*. Scientific reports, 2019. **9**(1): p. 3284.
119. Güven, İ.E., B. Başpınar, and R. Atalay, *Relationship between systemic immune-inflammation index and irritable bowel syndrome*. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2022. **33**(1): p. 30.
120. Offi, C., et al., *Clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and prognostic nutritional index in low-risk differentiated thyroid carcinoma*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2021. **41**(1): p. 31.
121. Pozza, A., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with midgut neuroendocrine tumors undergoing resective surgery*. International Journal of Colorectal Disease, 2019. **34**(11): p. 1849-1856.
122. Kim, J.-W., et al., *Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease*. Clinical Rheumatology, 2021. **40**: p. 661-668.
123. Hu, B., et al., *Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2014. **20**(23): p. 6212-6222.
124. Ozarslan Ozcan, D., et al., *Increased systemic immune-inflammation index levels in patients with dry eye disease*. Ocular Immunology and Inflammation, 2022. **30**(3): p. 588-592.

125. Wu, X.-B., S.-L. Hou, and H. Liu, *Systemic immune inflammation index, ratio of lymphocytes to monocytes, lactate dehydrogenase and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients*. World Journal of Clinical Cases, 2021. **9**(32): p. 9825.
126. Tang, Y., et al., *Systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women: A cross-sectional study of the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2007-2018*. Frontiers in Immunology, 2022. **13**: p. 975400.
127. Liu, B., et al., *The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018*. Arthritis Research & Therapy, 2023. **25**(1): p. 1-10.
128. Colao, A., et al., *Acromegaly and immune function*, in *NeuroImmune Biology*. 2002, Elsevier. p. 247-257.
129. Üçler, R., et al., *Evaluation of blood neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios according to plasma glucose status and serum insulin-like growth factor I levels in patients with acromegaly*. Human & experimental toxicology, 2016. **35**(6): p. 608-612.