

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**AKROMEGALİ OLGULARINDA GÖZ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
DR. PINAR ALARSLAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ZELİHA HEKİMSOY

Manisa 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa

I. ÖNSÖZ.....	2
II. GİRİŞ.....	7
III. AKROMEGALİ - GENEL BİLGİLER	8
3.1. Tanım.....	8
3.2. Epidemiyoloji.....	8
3.3. Tarihçe.....	8
3.4. GH ve IGF-1'in Etkileri.....	9
3.5. Patogenez.....	12
3.6. Klinik.....	14
3.7. Belirtiler.....	15
3.7.1. Adenom Bası Belirtisi.....	15
3.7.2. Deri ve Yumuşak Doku.....	15
3.7.3. Nörolojik ve Nöromüsküler Bulgular.....	15
3.7.4. Kardiyovasküler Bulgular.....	15
3.7.5. Hiperlipidemi.....	16
3.7.6. Akromegali ve Diyabet.....	16
3.7.7. Solunum Sistemi.....	16
3.7.8. Romatolojik Değişiklikler.....	17
3.7.9. Akromegali ve Kanser.....	17
3.7.10. Seksüel Disfonksiyon.....	18

3.7.11. Akromegali ve Mortalite.....	18
3.8. Akromegali Tanısı.....	18
3.9. Akromegali Tedavisi.....	19
3.9.1. Cerrahi Tedavi.....	19
3.9.2. Medikal Tedavi.....	20
3.9.3. Radyoterapi.....	22
IV. GÖZ-GENEL BİLGİLER.....	23
4.1. Kornea Anatomisi.....	23
4.1.1. Epitelyum.....	23
4.1.2. Bowman Membranı.....	24
4.1.3. Stroma.....	24
4.1.4. Descement Membranı.....	25
4.1.5. Endotel.....	25
4.2. Göz İçi Basıncı.....	26
4.2.1. İndentasyon.....	26
4.2.2. Aplanasyon.....	26
4.2.3. Nankontakt Tonometri.....	27
4.3. Oküler Cevap Analizörü (ORA).....	27
4.4. Optik Koherans Tomografi (OCT).....	28
4.5. Bilgisayarlı Görme Alanı.....	30
4.5.1. Görme Alanı Teknik ve Metodu.....	30
4.5.2. Görme Alanı Güvenilirlik Göstergeleri.....	30
4.5.3. Görme Alanında Global Göstergeler.....	30

4.6. Santral Kornea Kalınlığı.....	30
4.7. Biometri.....	31
V. MATERYAL VE METOD.....	32
VI. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	33
VII. BULGULAR	34
VIII. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
IX. ÖZET.....	55
X. İNGİLİZCE ÖZET.....	57
XI. KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

GH: Büyüme Hormonu

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

GHBP: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein

IGFBP-3: İnsülin Growth Faktör Bağlayıcı Protein-3

ANP: Anti Natriüretik Peptid

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

SSTR: Somatostatin Reseptör

GİB: Göz İçi Basıncı

GAT: Goldman Aplanasyon Tonometresi

ORA: Oküler Cevap Analizörü

OCT: Optik Kohorens Tomografi

GA: Görme Alanı

CCT: Santral Kornea Kalınlığı

SST-A: Somatostatin Analogları

OR: Otorefrektometri

CH: Korneal Histerezis

CRF: Kornea Rezistans Faktör

PTTG: Pitüiter Tümör Transformasyon Gen Proteini

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

CT: Komputerize Tomografi

USG: Ultrasonografi

I. ÖNSÖZ

Eğitimimde bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, tezimin oluşturulması aşamasında desteğini esirgemeyen ve titizlik gösteren, tez danışmanım Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve birikimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN' e,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Seyhun Kürşat ' a,

Tezimin hazırlanmasında samimi bir caba yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Sinan EMRE' ye,

Klinikte birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşireleri ve personelimize,

Ve son olarak da aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Pınar Alarslan

II. GİRİŞ

Akromegali olgularında visseromegali; büyüme hormonunun birçok dokuda kronik olarak büyümeyi tetikleyen etkisine bağlı olarak gelişen ve sık görülen bir klinik özelliktir. Göz de, büyüme hormonu (GH) aktivitesi açısından bir hedef bölge olarak görülmekte olup, GH oküler gelişme ve büyüme sürecinde endokrin, otokrin veya parakrin rollere sahip olabilir. Ancak, bu gelişmelerde rol oynayan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmış değildir (1).

Çalışmalarda akromegali hastalarında subretinal sıvıda çok yüksek IGF-1 düzeyleri rapor edilmiştir (2). Embryonik civcivler ve yenidoğan farelerin nöral retina tabakasında GH mRNA ve GH immunoreaktif proteinler saptanmıştır (3). Bu nedenle retina, erken gelişme döneminde hipofiz dışı bir GH gen ekspresyonu bölgesi olarak kabul edilmektedir. GH aktivitesi açısından otokrin veya parakrin bir bölge olarak düşünülebilir. Bu veriler GH' nun oküler gelişimde de rolü olduğunu düşündürmektedir. GH'nun etkisi, hipofizer GH fazlalığı ya da eksikliği olan hastalarda görülen oküler anormalliklerle ortaya konmuştur. Primer GH duyarsızlığı olan ve GH tedavisi alan hastalarda ortalama korneal kurvatür dahil olmak üzere ortalama oküler boyutların, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla daha büyük olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca 13 akromegali hastasında gerçekleştirilen bir çalışmada santral kornea kalınlığı değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir (5). Başka bir çalışmada GH'nun glokom durumunu kolaylaştırabileceği, yüksek plazma GH düzeylerinin oküler basıncın düzenlenmesi üzerine olumsuz etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır (6).

Literatüre bakıldığında akromegali olgularında GH' nun göz üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmektedir. Bu retrospektif çalışmada akromegali tanısı ile izlenen hastaların göz bulgularının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığı gösterilmesi amaçlandı.

III. AKROMEGALİ GENEL BİLGİLER

3.1. Tanım

Akromegali erişkinlerde kontrolsüz ve aşırı miktarda büyüme hormonu salgılanmasına bağlı olarak vücutta birçok organı ve sistemi etkileyen, ilerleyici somatik ve metabolik bozukluklara yol açan, tedavisiz kaldığında yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden endokrin bir hastalıktır (7). Bu durumun epifiz kapanmasından önce çocuklarda ve adolesanlarda görülen şekline ise 'jigantizm' denilmektedir.

3.2. Epidemiyoloji

Akromegalinin en sık görüldüğü yaş aralığı ortalama 40-45'tir. Hastalığın görülme oranı her iki cinsiyette eşittir ve tüm ırklarda görülebilir (8). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda değişik toplumlarda akromegalinin insidansı 3-4/1.000.000, prevalansı ise 40-70/1.000.000 olarak bildirilmiştir (9-12).

Mortalite verilerine bakıldığında %60 kardiyovasküler hastalıklar, %25 solunum hastalıkları, %15 maligniteler ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (13,14).

3.3. Tarihçe

1864 yılında İtalyan Verga, Modena Anatomi Müzesinin koleksiyonuna hayatı boyunca somatik yakınmaları, aritmisi, osteoartropatisi ve aynı zamanda 'prosopectasia'sı (Yunanca proson: yüz, ektasis: gerilme) olan bir kadının profilini eklemiştir (15). Bu olgunun postmortem incelemesinde dev hipofiz bezi saptanmış ancak klinik tablo prematür menapoza ait bulgular olarak değerlendirilmiştir.

1881 yılında Brigidi yine İtalya'da ünlü İtalyan aktör Ghirlenzoni'nin otopsi incelemesinde benzer morfolojik özellikler, visseromegali ve hipofiz bezi hipertrofisinin varlığına işaret etmiş fakat hastadaki bulgular primer kemik hastalığı olarak kabul edilmiştir (15).

Akromegali tanımı ilk olarak 1886 yılında, iki hastasının otopsisinde visseromegali ve hipofizde büyüme farkedilen Pierre Marie tarafından kullanılmıştır. Ancak pitüiter bez büyüklüğünün hastalığın komponenti mi yoksa nedeni mi olduğu Pierre Marie tarafından aydınlatılamamıştır (15). Harvey Cushing 1909'da, parsiyel hipofizektomi sonrası akromegali

belirtilerinin gerilediğini göstererek, hastalığın kaynağının hipofiz bezi olduğunu ilk kez bildiren bilim adamıdır (16).

Akromegali ile ilgili ilk tanımdan yaklaşık 100 yıl sonra Salmon ve Daughaday, GH'un periferik dokulardaki etkisini gösteren karaciğer kaynaklı bir serum faktörünü saptamışlardır (17). İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in (IGF-1) periferik dokularda gösterilmesi, hayvanlarda GH verilince IGF-1'in lokal ekspresyonun sağlanması, GH'un periferik etkisinin IGF-1 aracılığıyla gerçekleştiği fikrini doğrulamıştır (18,19).

3.4. GH ve IGF-1 in Etkileri

Büyüme hormonu, ön hipofiz bezinin lateral kısmında yer alan somatotrop hücrelerden pulsatil olarak salınan, 191 aminositten oluşan tek zincirli protein yapıda bir hormondur (19,20). Gebeliğin 8. haftasından itibaren salınmaya başlayan GH intraselüler granüllerde depo edilerek ekzositoz yolu ile salınır. 17q22 kromozom üzerindeki 5 ayrı gen kümesi, GH ve onunla ilişkili proteinlerin sentezinden sorumludur (21). GH'nun dolaşımda bulunan predominant formu 22kDa, aktif formu (%10-15) ise 20 kDa ağırlığındadır. Yarılanma ömrü 20 dk' dır.

GH sentez ve sekresyonu bir takım santral ve periferik faktörlerle kontrol edilmesine rağmen, temelde büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH) ve somatostatinden oluşan iki hipotalamik hormonun kontrolü altındadır. GHRH büyüme hormonu sentez ve salınımını uyaran 44 aminoasitten oluşan bir peptittir. Bu hormon cAMP'yi uyarak fosfolipaz C'yi aktive eder ve intraselüler kalsiyumu artırarak GH sekresyonunu artırır. Pulsatil olarak salgılanıp GH pulslarını oluşturur. Aynı zamanda hipofizde GH üreten hücreler üzerine mitojenik etkiye sahiptir (22).

Somatostatin ise adenilat siklazı inhibe eder, cAMP düzeyini düşürür, GH sekresyonunu azaltır ve salınımını inhibe eder. Somatostatin, hipotalamus dışında santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve pankreastan da salgılanıp hormon sekresyonunu inhibe eder. İki hormon birlikte etki ettiğinde dominant olan somatostatindir. Ayrıca alınan besinlere yanıt olarak gastrointestinal sistemden salgılanan "ghrelin" in hipotalamusta GHRH olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (22).

Sağlıklı bir kişide GH genellikle standart yöntemlerle ölçülemeyecek düzeydedir (<0.2 ng/ml). Ancak özellikle geceleri belirgin olan pulsatil salınım nedeniyle sağlıklı bir kişide gece uykusunun başlangıç döneminde 30 ng/ml'ye ulaşan değerler bulunabilir. Bir gün içerisinde,

sıklıkla geceleri olmak üzere, yaklaşık 10 kez GH piki olur (23). Derin uykunun yanı sıra arginin ve lösin gibi bazı aminoasitler, östrojen, dopamin uyarısı, alfa adrenerjik yolların uyarımı, beta adrenerjik blokaj, serotonin prekürsörleri, dopamin agonistleri, kolinerjik agonistler, açlık, hipoglisemi, egzersiz, fiziksel stres, travma, sepsis, Tip 1 diabetes mellitus, karaciğer ve kronik böbrek yetmezliği GH salgılanmasını artırır (24).

Serbest yağ asitlerinin artması, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipotiroidi, obezite, uykunun REM dönemi, beta adrenerjik agonistler, serotonin agonistleri, dopamin antagonistleri ve glukokortikoidler ise GH salınımını azaltır.

GH protein sentezini uyarır. Hücre membranından aminoasit taşınmasını artırır. Ribozomlarda protein yapımını sağlayan RNA translasyonunu artırır ve RNA oluşumu için çekirdekte DNA transkripsiyonunu artırır. Akromegalik olguların kas dokusu incelendiğinde tip 1 fiberlerde artış, tip 2 fiberlerde ise atrofi saptanmıştır (25).

GH' nun hücredeki glukoz metabolizması üzerindeki etkileri insülin etkilerine zıttır. Hipofiz bezi ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki Houssay tarafından gözlenmiş, hipofizektomili hayvanlarda insüline artmış duyarlılığın ön hipofiz ekstresi verildikten sonra geri döndüğü rapor edilmiştir. Rabinowitz ve arkadaşları deneysel model olarak insan ön kolu kullanarak GH ve insulinin tek başına ve birlikte kas ve yağ doku metabolizması üzerine etkisini incelemiştir. İnsülinin tek başına intraarterial verilmesi, glukoz alımını iskelet kasında on kat artırdığı, bölgesel yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin serbestleştirilmesini azalttığı gösterilmiştir. Buna zıt olarak GH' nun tek başına verilmesi serbest yağ dokusundan serbestleştirilmesini ve kas dokusuna alımını uyardığı, glukoz alımını ise azalttığı rapor edilmiştir.

GH ve insülin beraber verildiğinde yağ dokusundan serbest yağ asiti salınımı yanı sıra ön kol glukoz alımı bloke olduğu görülmüştür.

Normal kişilerde açlık esnasında endojen GH salgısı uyarılır ve düşük insülin seviyelerine eşlik eder. Substrat metabolizması lipid oksidasyonu lehine kaydırılır. Glikojen depoları azalır, glukoneogenez meydana gelir ve glukoliz baskılanır. Açlık esnasında devam eden serbest yağ asidi serbestleşmesi ve oksidasyonu için GH' nun gerekli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (26).

GH plazmada 'GH bağlayan protein (GHBP)' e bağlanır. Etkisi esas olarak karaciğer ve kıkırdakta, GH bağlanmasını takiben değişime uğrayan transmembran reseptörleri aracılığıyla olur (27).

GH reseptörü 70 kDa ağırlığında ve protein yapısındadır. Reseptörün hücre dışında kalan bölümünün bir parçası GH bağlayan protein yapısına uygundur. Bu yüzden GHBP, GH reseptörlerinin ekstraselüler kısmına yüksek afinite gösterir. Aktive GH reseptörü intraselüler Januse kinase 2 (JAK2) tirozin kinaza bağlanır, hem GH reseptörü hem de JAK2 proteini fosforile olur (28).

Bu komplekse signal transducers and activators of transcription (STAT) proteinleri bağlanır. Fosforilasyon sonrası nükleusa taşınıp, GH hedef proteinlerini sentezlemek için transkripsiyon sinyali başlatırlar.

Büyüme hormonunun hedef dokularda doğrudan etkileri olsa da, fizyolojik etkilerinin çoğu potent bir büyüme ve farklılaşma faktörü olan insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) tarafından dolaylı olarak yürütülür. IGF sistemi IGF'lerden (IGF-1 ve IGF-2), IGF bağlayıcı proteinlerden (IGFBP 1-6) ve IGF reseptörlerinden (IGF-1 reseptörü ve IGF-2 reseptörü) oluşur. IGF-1 en fazla karaciğerde sentezlenir (28,29). IGF-1 lokal ve parakrin hücre proliferasyonunu uyarırken apoptozisi inhibe eder (29,30). Primer kontrol GH sekresyonu ile olur. Kemik dokudan sentezlenen IGF-1 salınımının kontrolü parathormon (PTH) ve östrojen ile sağlanır. IGF-2 ise fetüstan salınır, fetüsün ve annenin PRL düzeyi ile kontrol edilir.

IGF' ler tek zincirli polipeptidlerdir. IGF-1, 70 aminoasitten oluşur ve bazik bir proteindir. IGF- 2 ise 67 aminoasitten oluşan ve asit özellik gösteren bir moleküldür. IGF'ler pro-insulin'in yapı ve fonksiyonlarına benzer özelliklere sahiptir. Bu benzerlik IGF-1 ve IGF-2'nin insülinin reseptörlerine düşük afinite ile bağlanmasını açıklar. Yapısal farklılıklar ise insülinin IGFBP'lere bağlanmasını engeller (31,32). IGF'ler protein yapıda olduklarından hücre membranını geçemez ve etkilerini membrandaki reseptörlere bağlanarak gösterirler. Plazmada ise IGFBP'e bağlanarak taşınırlar. IGF'nin serbest halde yarı ömrü 30 dakika iken IGFBP'ye bağlı yarı ömrü 12-15 saattir. IGFBP-3 taşıyıcı proteinlerin en önemlisidir ve dolaşımda bulunan IGF'lerin %70-90'ının transportunu sağlar (32,33).

IGFBP-3 aynı zamanda potansiyel bir hücre büyüme inhibitörüdür. Bu etki hem IGF peptitlerinin salınımı üzerine hem de direkt hücre replikasyonu üzerinedir. IGFBP-3'ün IGF olmadan da DNA sentezini inhibe ettiği hücre kültürlerinde gösterilmiştir.

GH, IGF-1 yapımını artırır. IGF-1 ise GH yapımını hem hipofiz hem de hipotalamik düzeyde inhibe eder. Bu etki somatostatin salınımını artırıp, GHRH salınımını azaltmasına bağlıdır. IGF-1 apoptozisi inhibe eder ve hücre siklusunda gereklidir (34).

IGF-1 hücre siklusunda DNA sentezi ve hücre replikasyonunu uyarır. Sessiz fibroblastların G0 fazından G2 fazına girmeleri IGF-1 ile olur. IGF-1'in hücre siklusundaki geçici duraklama evresi olan G1 den, sentez evresi olan S fazına geçişte görev aldığı ve bunu IGF-1 reseptörü ile yaptığı, hücre döngüsünü arttırarak hücrel transformasyonda rolü olduğu gösterilmiştir (35,36).

IGF-1 DNA, RNA ve protein sentezini aktive ederek, kas üzerinde musküler proliferasyonu artırır. Mitojenik olup kondrositleri stimule ederler, osteoblastları ve kemik formasyonunu aktive eder. Kollagen formasyonunu uyarır. Çocuklarda ve özellikle de pubertedeki lineer büyümeden GH ve IGF-1 sorumludur. IGF-1'in karbonhidrat metabolizması üzerine de farklı etkileri olup IGF-1 infüzyonu karaciğerde glukoz üretimini baskılar ve kas dokuda glukoz alımını uyarır (37).

IGF-1'in seviyesi yaş, cinsiyet ve genetik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Geç ergenlik döneminde en yüksek düzeye ulaşırken, yaşla birlikte azalır. Yine gebelik döneminde IGF-1 seviyesi artarken, karaciğer hastalıklarında, hipotiroidi de, kötü kontrollü diabetes mellitus ta ve yetersiz beslenen hastalarda IGF-1 üretimi azalır. Ayrıca IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) ve bunların proteazları IGF-1'in reseptörüne bağlanmasını etkileyerek aktivitesini artırır ya da azaltır.

3.5. Patogenez

GH sentezinin hipofiz dışında pek çok dokuda da olduğu gösterilmiştir. Çeşitli nöronal hücreler, meme dokudaki epitelial hücreler, timik epitelial hücreler, makrofaj B ve T lenfositler dahil olmak üzere immün sistem hücreleri GH sekrete ederler (37,38).

Akromegalide klinik tablo çoğunlukla ön hipofizdeki somatotrop hücrelerden GH salgılanması ile oluşur. Hastaların %95'inden fazlasında GH salgılayan hipofiz adenomu söz konusudur (39). Somatotrop hücre karsinomu çok nadir olup yalnızca ekstrakranial metastaz varlığında akla gelmelidir.

Parsiyel boş sella tanısı almış hastalarda, sıkışmış hipofiz bezi içinde GH hipersekresyonuna yol açan küçük adenomlar bulunabilmektedir. Bu hastalarda parsiyel boş sella tablosunun daha önce varolan büyük bir adenomun spontan nekrozu sonucu gelişmiş

olabileceği düşünülmektedir (40). Orta hattaki sinüslerde ve nazofarinkste ektopik yerleşimli hipofiz dokusunda da nadiren somatotrop adenom gelişebilmektedir.

GH salgılayan tümörlerin gelişimi, somatotrop hücre büyümesini ve hormon salgısını kontrol eden faktörlerin dinamik etkileşimi sonucudur. Kromozomal instabilite, epigenetik değişimler ve somatik mutasyonlar, somatotrop adenomun gelişiminde rolü olan genetik etkilere (41). Somatotrop tümörlerin %40'ında, hücre yüzeyindeki G protein reseptörlerinin (GHRH ve somatostatin bağlanır) α subunitlerinde mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyon siklik adenosin monofosfatın sürekli aktivasyonuna neden olur (42).

Ayrıca proapoptotik faktörlerin kaybolması, pitüiter tümör transformasyon gen proteininin (PTTG) fazla ekspresyonu, GH salgılayan tümörlerde bildirilmiştir.

Hipofiz adenomlarının dışında akromegali kliniği nadirdir ve genellikle GHRH ektopik salgılamasına bağlıdır. GHRH salgılamasına bağlı gelişen akromegali büyük çoğunlukla göğüs veya karın lokalizasyonlu karsinoid tümörden kaynaklanır. Hipotalamik veya hipofizer kökenli gangliositomalar, pankreas adacık hücre tümörü, küçük hücreli akciğer kanseri ve adrenal adenomlara bağlı olarak da akromegali tablosu görülebilir. Ailesel akromegali sendromları ise oldukça nadirdir (42).

Hipofizden köken alan ve GH salgılaması ile akromegaliye neden olan somatotrop adenomlar genellikle eozinofilik paterndedir ve kromofob adenomlardan sonra ikinci sıklıkta görülür. Bu tümörler hipofiz tümörlerinin %10-15'ini oluşturur. Bir santimetrenin altındakiler mikroadenom, üzerindkiler ise makroadenom olarak isimlendirilir. GH salgılayan adenomların çoğunluğu monoklonal orijinlidir. Ancak mikst GH ve prolaktin hücreli adenomlar, mammosomatotrop adenomlar, asidofilik kök hücre adenomları ve plurihormonal adenomlara bağlı olarak da akromegali gelişebilir. Mikst adenomlarda, mammosomatotrop ve asidofil kök hücre adenomlarında GH ve PRL birlikte salgılanır (43,44). Plurihormonal adenomlarda ise GH sekresyonu yanında, biri veya birkaçı bir arada olmak üzere PRL, tiroid stimulan hormon (TSH), adrenokortikotrop hormon (ACTH) veya glikoproteinlerin alfa subüni de salgılanabilir (45,46). Akromegalide klinik bulguların gelişimi, hastalığın süresi ve GH'nun serum düzeyleriyle doğrudan ilişkilidir. Sadece GH sekresyonu yapan tümörlerde klinik belirtiler sessiz seyrettiği için akromegalik hastaların tanısı on yıla kadar gecikebilir ve adenomların %70'den fazlası tanı konulduğunda makroadenomdur. Günümüzde görme alanı kayıplarının daha erken saptanmasıyla tanı öncesi aktif hastalık süresi azalmaktadır.

3.6. Klinik

Akromegalide klinik belirti ve bulgular, akromegaliye neden olan tümörün olası bası etkisi, aşırı GH salgılanması, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya GH ile birlikte diğer bazı hormonların aşırı salgılanması sonucu ortaya çıkmaktadır. GH artışının somatik etkisi mukozal yüzeyleri içeren birçok epitelyal dokunun, kemik, kıkırdak, bağ doku ve deri gibi çeşitli dokuların uyarılmasına bağlıdır. IGF-1 artması doku büyümesi, kas kitlesi, yumuşak doku kitlesinde artış ve visseromegaliye yol açar. GH fibroblast üretimini de uyarak bağ doku kalınlaşmasına yol açar.

GH' nun antinatriüretik, lipolitik ve antiinsülin etkisi gibi IGF-1'den bağımsız etkileri de vardır. Lipolitik etki akromegalide yağ kitlesindeki azalmayı açıklar. GH' nun anti insülin ve sodyum tutucu özelliği total vücut sodyum ve sıvısında artışa sebep olarak hipertansiyon gelişimi ve yumuşak doku şişliğine yol açar (47).

Diş aralarında açılma, dudaklarda kalınlaşma, nazolabial ve frontal kıvrımlarda derinleşme ilk planda göze çarpar. Ekstremitelerde ilerleyici büyümeye bağlı olarak, hastalar ayakkabı numarasının sürekli artmasından ve yüzüğün parmağa dar gelmesinden şikayetçidirler (48).

3.7. BELİRTİLER

3.7.1. Adenom Bası Belirtileri

Başağrısı: %60 olguda başlangıç belirtisi olan başağrısı akromegali için karakteristiktir. Tanı anında hastaların %75 inde makroadenom olması başağrısının nedenini açıklar. Oktreotid tedavisi alan akromegali olgularında başağrısının hızlı bir şekilde düzelmesi somatostatin reseptörleri aracılığıyla direkt analjezik etki göstermesine bağlanabilir (49).

Görme Bozuklukları: Akromegalide tipik olarak görülen görme alanı defekti skotomlu veya skotomsuz bitemporal hemianopsidir. Bu bulgu büyük hipofiz tümörü olanlarda oldukça tipik olmasına karşın görme alanı defekti hastaların yalnızca %4-5.2' sinde vardır. Tutulum sıklıkla bir gözde başlayıp tümör büyümesine bağlı olarak her iki görme alanını da etkileyebilir. Hipofiz adenomlarında pupiller defekt, optik atrofi ve santral skotom sık izlenir.

Galaktore: Tümörün prolaktin salgılaması sonucu yada hipofizer tümörün stalka basısı sonucu izlenebilir.

Kraniyal sinir tutulumu: Sella tursikanın lateral duvarları kavernöz sinüsü oluşturur. Kavernöz sinüse doğru hipofiz adenomunun lateral uzanımı bu sinirleri etkileyerek sinir paralizi belirtileri oluşturabilir.

3.7.2. Deri ve yumuşak doku

Deride kalınlaşma ve hiperhidroz, akne vulgaris izlenebilir. İnsülin direncine bağlı olarak akantozis nigrikans saptanabilir. Yüzde kırışıklık, nazolabial oluklarda ve topukta kalınlaşma bağ doku içinde kollajen üretiminde ve glikozamino glikan depolanmasından meydana gelen artıştan dolayıdır. Yumuşak doku değişiklikleri arasında derin nazolabial oluk, vokal kord kalınlaşmasına bağlı kalın boğuk ses, dilde büyüme, karpal tünel sendromu sayılabilir (50).

3.7.3. Nörolojik ve Nöromusküler Bulgular

Ekstremitte paretezileri akromegali olgularında %50 olguda bildirilmiş olup, bu olguların %6'sında karpal tünel sendromu vardır. Karpal tünel sendromunun tedaviyi izleyen 6 hafta -2 yıllık sürede iyileştiği gözlemlenmiştir (51).

Kas kitlesi artmasına rağmen kuvvetsizlik ve EMG'de proksimal myopati ile uyumlu değişiklikler vardır. Proksimal myopati kaslarda ağrı, kramp ve EMG'de nonspesifik değişikliklerle birliktedir. Akromegalik hastaların periferik sinir biyopsilerinde küçük çaplı sinir liflerinde hafiften şiddetliye kadar değişebilen demyelinizasyon olduğu gösterilmiştir.

3.7.4. Kardiyovasküler Bulgular

Kardiyak fonksiyonlarda bozulma akromegalide mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Konjestif kalp yetmezliği, HT, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı bu fonksiyon bozuklukları arasındadır. Akromegalide sistolik disfonksiyon veya izole diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği meydana gelir. GH yada IGF-1'deki artışın hücre dışı matriksde bozulmaya yol açarak hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyona yol açtığı hipotezi halen geçerliliğini korumaktadır (52). Hipertansiyon yaklaşık 1/3 olguda izlenir. GH böbreklerin su tutucu etkisini artırıp plazma volümünü genişleterek, IGF-1 ise natriürezi sağlayan ANP'i inhibe ederek sıvı tutulumunu artırıp hipertansiyona neden olur. Renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu da

sodyum retansiyonuna neden olup hipertansiyona neden olur. Akromegali de disritmi, egzersiz sırası ektopik atımlar, paroksizmal atrial fibrilasyon, hasta sinüs sendromu ve dal blokları gibi ritm bozuklukları izlenebilir (53).

Uzun süredir akromegali hastalığı olanların %90' ında, genç normotansif hastaların %20'sinde görülen biventriküler hipertrofi, akromegalilerde görülen en sık kardiyak tutulum şeklidir (54). Başlangıçta artmış kalp hızı ve artmış sistolik atımın olduğu hiperkinetik dönem, ardından hipertrofinin belirgin hale geldiği diastol problemleri, son dönemde ise sistolik disfonksiyon ve dilate kardiyomyopati görülür. Hastaların yaklaşık %40'ında supraventriküler ve ventriküler iletim bozuklukları mevcuttur. Akromegalide koroner arter hastalığı sıklığıyla ilgili ortak bir görüş yoktur. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı %3-%37 arasında bildirilmiştir (55).

3.7.5. Hiperlipemi

Aktif akromegalide apolipoprotein A1, Lp(a) ve serum trigliserid düzeyleri yüksektir. LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilgili olan küçük /yoğun LDL düzeyinde artış ve HDL düzeyinde azalma bildirilmiştir. GH reseptör antagonisti olan pegvisomant ile serum total kolesterol düzeyinde artış olup bu tedavi sırasında lipid parametrelerinin takibi önerilir (56). Akromegalide hiperlipidemi lipoprotein lipaz aktivitesinin GH bağımlı inhibisyonuna ve artmış LDL düzeylerine bağlıdır.

3.7.6. Akromegali ve diyabet

GH, lipid ve glukoz metabolizmasında insüline ters, protein metabolizmasında ise insülinle aynı yönde etki göstermektedir. Dokuların insüline yanıtını düzenler ve GH fazlalığı ile seyreden akromegalide insülin rezistansına neden olur. Akromegalide diabetes mellitus prevalansı % 19-56 olarak bildirilmiştir (57).

3.7.7. Solunum sistemi

Akromegalide solunumla ilgili komplikasyonlar ölümlerin % 25'ini oluşturmaktadır. Bu komplikasyonlara bağlı ölüm riski normal popülasyona göre 3 kat daha sıktır. Hastalıkta

görülen kemik ve yumuşak doku anomalileri, solunum yolları ve göğüs kafesinde görülen değişiklikler, solunum kaslarının bozulan aktiviteleri sonucu solunum fonksiyonları bozulur. Ayrıca bu bozukluklar uyku apnesine neden olur. Uyku apnesinin genel olarak hastaların %60'ını etkileyebileceği gösterilmiştir (58).

3.7.8. Romatolojik Değişiklikler

Hastalığı kontrol altına alınamayanlarda eklem ağrıları, radikülopati, karpal tünel sendromu ile birlikte ellerde parestezi, dejeneratif osteoartrit, dorsal kifoz, skolyoz, vertebra kırıkları, fıçı göğüs görülebilir. Osteoartriküler tutulum hastalığın en tipik komplikasyonlarından biridir. İskelet anomalileri en önemli morbidite nedenidir. Hastalık süresi ile artropati varlığı ve şiddeti arasında ilişkinin olmadığı düşünülmektedir (59). Akromegalik artropati hem aksiyal hem de periferik eklemleri tutar. Eklemlerde sertlik, krepitasyon ve şişlik görülebilir. Erken evrelerde radyolojik olarak eklem aralığında genişleme görülürken ileri evrelerde daralma, osteofit oluşumu, entesopati, kapsül kalsifikasyonu ve kondrokalsinozis görülebilir. Klinik çoğunlukla asemptomatik olsa bile hastaların %50'sinden fazlasında el, diz ve kalça eklemlerinde radyolojik değişiklikler gözlenir. Karpal tünel sendromu da akromegalide sık görülür. Semptomatik karpal tünel sendromu prevalansı %20-52 arasında bildirilmiştir.

3.7.9. Akromegali ve Kanser

Akromegali ve kanser ilişkisi de üzerinde önemle durulması gereken bir başka konudur. Bu birlikteliğin incelendiği geniş çaplı bir çalışmada 1362 akromegali hastasında kolon kanseri insidansının genel popülasyondan farklı olmadığı fakat kolon kanserine bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (60). Ancak kolon taraması yapılan prospektif kontrollü çalışmalarda, akromegalide kolon kanseri riskinin genel popülasyona göre iki kat arttığı kaydedilmiştir (61). Ayrıca akromegalide tiroid nodüllerinin daha sık görüldüğü ve bu nodüllerde malignite riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (62,63).

3.7.10. Seksüel Disfonksiyon

Kadınlarda hirsutismus, galaktore, oligomenore, infertilite, erkeklerde impotans görülebilir. Makroadenomun kitle etkisine bağlı olarak mikroadenomlar da ise hiperprolaktinomiye bağlı hipogonadizm izlenir. Kadınlarda GH artışının hiperandrojenemi yaparak hipogonadizme yol açtığı da düşünülmektedir. Bu etkinin GH/IGF-1' in over ve adrenal üzerine direkt etkisi sonucu veya indirekt olarak GH /IGF-1 aracılığıyla oluşan hiperinsülinemi nedeniyle hiperandrojenemi gelişebilir (64).

3.7.11. Akromegali ve Mortalite

Artan büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 nedeniyle ortaya çıkan kardiyovasküler sistem tutulumu, bu hastalarda mortaliteyi en çok arttıran tablodur (%60). Hastaların geri kalan %25'i solunum sistemi sorunlarından, %15'i ise maligniteden dolayı kaybedilir. Mortalitenin en önemli belirleyicisi GH düzeyinin kontrolüdür.

3.8. Tanı

Akromegali tanısı tam bir klinik değerlendirme, hastalık aktivitesini değerlendirmek için genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama ve sellanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya kompute tomografi (CT) ile değerlendirilmesini içerir. Hastalarda tanı genelde semptomlar başladıktan 7-10 yıl sonra konmaktadır. Bu sebeple tanı konulur konmaz ön hipofiz hormonları ve komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Hastalığın tanısı biyokimyasal olarak GH otonom sekresyonunun gösterilmesi ile konur. Günün herhangi bir saatinde bakılan $GH < 0.4$ ng/ml ve yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 akromegali tanısını dışlatır (65). Ancak pulsatil salınımı bilinen GH düzeyinin tek başına ölçümü hastalık tanısında değerli değildir (66).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), akromegali tanısında değerlendirilmesinde kullanılan en basit ve en spesifik dinamik testtir. 75 gram oral glukoz verildikten sonra 30., 60., 90., 120. dakikalarda GH düzeyi ölçümü akromegali tanısında kullanılır. Glukoz tolerans testinde 1 ng/ml'nin altına düşen GH değeri akromegali tanısını ekarte ettirir. Ancak bazı durumlarda glukoz tolerans testi ile GH suprese edilse bile IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek bulunabilir. Ayrıca tanı amacıyla yalnızca OGTT kullanıldığında hastaların %25'inde

akromegali tanısının atlanabileceği gösterilmiştir (67). Bu durumda akromegali varlığını belirlemek için radyolojik yöntemlerle hipofiz bezi görüntülenmelidir (68). Radyolojik tanı için MRG iyi bir seçenektir. Nadiren ektopik yerleşimli GH ya da GHRH hipersekresyonu düşünülüyorsa toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi ve MRG' den yararlanılmalıdır (69).

OGTT ile birlikte GH' un periferik biyolojik etkisinin göstergesi olan IGF-1 düzeyleri de değerlendirilmelidir. Dolaşımdaki IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) ve serbest IGF-1 ölçümünün ek tanısal katkısı gösterilememiştir (70,71).

3.9. Tedavi

Akromegali hastalarındaki başlıca tedavi hedefleri şu şekilde sıralanabilir (72):

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normal düzeye indirilmesi.
2. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (baş ağrısı, optik sinir basısı gibi).
3. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerinin ortadan kaldırılması.
4. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması.
5. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi.

Tedavi yaklaşımları cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapiyi içerir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin hiçbirisi hastalığı ve bulgularını tek başına kontrol etmeye yetkin değildir. Tedavinin başarısı GH ve IGF-1 düzeyinin kontrolü, tümör boyutunun kontrolü, kalan hipofiz bezi fonksiyonu ve eşlik eden hastalıkların monitorizasyonu ile değerlendirilir (72).

1.9.1. Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal cerrahi GH salgılayan tümörler için önemli yere sahiptir (73). Cerrahinin başarısı deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında mikroadenomlarda ve sınırlı makro adenomlarda yüksek, çevre dokuya yayılan ve invaziv tümörlerde ise düşüktür (74,75). Ayrıca parasellar ya da suprasellar yerleşimli makroadenomlarda başarı oranı daha düşüktür. Cerrahi sonrası nüks oranı % 20 düzeylerinde bildirilmektedir (76-79). Akromegalik 224 hastanın alındığı bir çalışmada mikroadenomların %72' sinde, makro adenomların %50' sinde, dev adenomların ise sadece %17' sinde endokrinolojik remisyon sağlanmıştır. Tümör çıkarılabilir

değilse, vital yapılara çok yakınsa ve hastanın durumunu daha da bozacaksa, cerrahi tedavi ilk seçenek olmamalıdır. Ayrıca kardiyomiyopati, kontrolsüz diabetes mellitus, ciddi hipertansiyon ve solunum yolu problemleri nedeniyle anestezi için yüksek risk taşıyan hastalarda medikal tedavi ilk tedavi olarak tercih edilmelidir (80). Bu hastalarda medikal tedavi ile klinik bulgularda klinik düzelme sağlandıktan sonra hastalar cerrahi açıdan tekrar değerlendirilmelidir. Preoperatif süreçte 6 ay süre ile oktreotid verilen hastalarda metabolik ve hemodinamik parametrelerde düzelme, hastane yatış süresinde kısalma görülmüştür (81).

Cerrahi ile ilgili bildirilen en sık komplikasyonlar ön hipofiz yetmezliği (%19.4-30) ve diabetes insipidus' tur (%17.8). Serebrospinal sıvı fistülü, karotid arter yaralanmaları, hipotalamik yaralanma, görme kaybı, menenjit daha nadir görülür. Cerrahi sonrası laboratuvar değerlendirmenin postoperatif üç ay sonra yapılması önerilmekle beraber, GH düzeyinin 2.5 mikrogr/L'nin altına düşmesi, OGTT sırasında en düşük GH düzeyinin 1 mikrogr/L'den düşük olması ve IGF-1 düzeyinin normal olması cerrahi sonrası kür kriterleri olarak kabul edilmiştir (82).

Cerrahi sonrası normal IGF-1 ve GH değerleri olan fakat OGTT'de GH düzeyleri 1 mikrogr/L' nin altına düşmeyen hastaların kür olmadığı ancak hastalığın kontrol altında olduğu kabul edilir (83).

Akromegali cerrahisinde tecrübe önemli olup tecrübeli hipofiz cerrahisi olarak adlandırılmak için en azından yılda 50 pituiter operasyon yapılmalıdır (84). Daha önce 100' den fazla ve yılda 20' den fazla hipofiz cerrahisi yapan cerrah tecrübeli olarak kabul edilir.

3.9.2. Medikal Tedavi

1.Somatostatin analogları

Somatostatin analogları günümüzde akromegali tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bu bileşikler somatostatin reseptörüne bağlandıktan sonra hipofize, GH salınımını ve somatotrop proliferasyonunu durdurması, karaciğerden IGF-1 sentezini bloke etmesi yönünde sinyal iletirler. Somatostatin etkisi, her biri farklı dokulara spesifik 5 değişik somatostatin reseptörünce (SST) yerine getirilir (SST1-SST5). Somatotrop hücreler çoğunlukla SST2 ve SST5 eksprese eder. GH sekrete eden tümörlerin %90'dan fazlası da bu iki reseptörü eksprese etmesi nedeniyle efektif hedef reseptörlerdir. Oktreotid, SST2 ve SST5 için yüksek afinite gösteren bir oktapeptittir. Akromegalik 115 hastanın alındığı çok merkezli plasebo

kontrollü bir çalışmada, 6 ay süreyle her 6-8 saatte bir 100-250 µg subkütan (sc) oktreotid enjeksiyonunun hastaların % 53'ünde GH değerini 5 ng/ml'nin altına çektiği, % 68'inde IGF-1'i yaşa ve cinsiyete göre normalize ettiği gösterilmiştir. Akromegalinin terleme, yumuşak doku şişliği, yorgunluk, baş ağrısı gibi birçok semptomu oktreotidin ilk dozları ile genellikle kaybolur (85). Lanreotid, oktreotidle etkinliği ve reseptöre bağlanma profili benzer diğer bir somatostatin analogudur. Her iki analogun da depo formları (LAR), tedavide başarıyı arttırmıştır. Ayrıca 14-28 günde bir verilebilmeleri uygulamayı kolaylaştırır (85). Bir çalışmada 12 ay süre ile oktreotid LAR verilen, yeni tanı 15 hastanın % 80'inin tümörlerinde fark edilebilir küçülme sağlanmıştır. Çok merkezli 27 yeni tanı akromegaliyi içeren bir çalışmada, mikroadenomlarda % 49' luk, makroadenomlarda % 43' lük bir hacim azalması sağlanmıştır (86). Uzun dönem etkilerine bakıldığında ise, somatostatin reseptör analogları, hastaların % 80'inde 9 yıla varan takipte GH'ü 2.5 ng/ml'ni altına, IGF-1'i yaşa göre normal sınırlara çekmeyi başarmıştır (87).

Somatostatin analogları ile tedavide başarı şansını, tedavi öncesi GH seviyesi, tümördeki SST2 ve SST5 durumu, ilaç dozu, hastanın tedaviye uyumu etkiler. Total rezeksiyon yapılamayan tümörlerde debulking cerrahi, oktreotid tedavisinin etkinlik şansını artırır (88).

Somatostatin analogları cerrahi ve radyoterapi ile kontrol edilemeyen hastalarda endikedir. Primer tedavide etkili ve güvenli oldukları bilinmesine karşın hangi hastalarda primer tedavide kullanılacakları belirten randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Somatostatin analogları ile tedavi başlangıcında diare, bulantı, karın ağrısı görülebilir, ancak bu şikayetler 8-10 hafta içerisinde düzelir. Hastaların %20'sinde safra kesesi sorunları (taş, çamur, mikrolitiazis) bildirilmiştir.

2. GH Reseptör Antagonistleri

Akromegali tedavisindeki en yeni ilaç grubunu GH reseptörüne bağlanarak bloke eden dolayısıyla IGF-1 düzeyini düşüren reseptör blokerleri oluşturmaktadır (89). Pegvisomant, GH'un reseptöre bağlanma yerinde 8 amino asitlik değişikliğe uğratıldığı ve 10. sıradaki alaninin yerine glisinin geçtiği pegile bir GH analogudur. Somatostatin analoglarına direnç veya intolerans olduğunda kullanılır (90). Tedavi hipofiz tümörünü kontrolü değil, periferik GH reseptörlerini bloke etmeyi hedeflediğinden aralıklı hipofiz MRG görülmelidir. Santral bası semptomları olanlarda ve kontrolsüz diyabetlilerde uygun değildir. Serum transaminazları tedavinin ilk 6 ayında aylık ölçülmelidir (91). Günlük 40 mg pegvisomant enjeksiyonu, GH bağımlı IGF-1 düzeyini hastaların % 90'ında azaltmıştır (92). IGF-1'in supresyonu sonucunda hastalarda negatif feed-back etkisi kalkacağından GH değerlerinde yükselme meydana gelir.

3. Dopamin Agonistleri

Bromokriptin akromegali tedavisinde kullanılan ilk dopamin agonistidir. 500'den fazla hastanın olduğu 28 adet yayınlanmış makaleyi kapsayan bir metaanalizde, bromokriptin ile hastaların ancak %50'sinde GH seviyesi 10 ng/ml'nin altına, yalnızca %10-20'sinde GH seviyesi 5 ng/ml'nin altına çekilmiştir (93). Bromokriptinden daha potent olan selektif dopamin agonisti kabergolin, yalnızca GH salgılayan tümörlere göre, mikst PRL/GH salgılayan tümörlerde ve agresif tümörlere göre tedavi öncesi daha düşük IGF-1 ve GH değeri olanlarda hastalık kontrolünü daha iyi sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda bromokriptin yüksek doz kullanımında hastaların ancak %10' unda, kabergolin kullanımında ise hastaların 1/3' ünde GH düzeylerinde azalma ve normal IGF-1 düzeyleri saptanmıştır (94).

4. Pasireotide (SOM 230)

Yeni bir somatostatin analogu olup somatostatin reseptör 1, 2, 3, ve 5'e yüksek afiniteyle bağlanır (95).

3.9.3. Radyoterapi

Radyoterapi cerrahinin kontraendike olduğu hastalarda ya da medikal tedavinin rezidü tümör varlığında hormon hipersekresyonunu kontrol edemediği durumlarda yapılmalıdır. En son çalışmalarda ortalama remisyon oranlarının % 50–60 arasında olduğu belirtilmektedir (96). Eksternal radyoterapi, proton ışın radyocerrahisi, gama knife, cyberknife radyoterapi kullanılan tedavi yöntemleridir. GH düzeyindeki en büyük düşüş tedavinin ilk 2 yılı içinde görülür ve sonraki 10 yılda GH düzeyindeki düşme devam eder.

Radyoterapide en önemli yan etki hipofiz yetmezliğidir. Hastaların bir kısmında tiroid, gonadal ve/veya adrenal steroid replasmanı gerekmektedir (97). Nadir olmakla birlikte optik sinir hasarına bağlı görme kayıpları, diğer beyin alanlarında nekroz, nörolojik komplikasyonların gelişme riski mevcuttur. Genel topluma göre ikincil beyin kanseri gelişme riskinin belirgin olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir (98). Beyin parankim değişiklikleriyle birlikte, depresyon, hafıza kaybı, kranial sinir paralizileri gibi santral sinir sistemi disfonksiyonları görülebilmektedir. Yan etkiler verilen toplam ve bölünmüş doz ile doğru orantılıdır. Modern radyoterapi yöntemleri ile bu komplikasyonlar azalmıştır.

Akromegali bir çok dokuyu ve organı etkileyen bir visseromegali tablosu olduğu için göz açısından da ayrıntılı bir muayene yapılarak fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Akral büyüme ile seyrettiği bilinen bu hastalıkta özellikle korneanın ve göz ön arka çapındaki (aksiyel uzunluk) değişikliklerin incelenmesi gerekmektedir.

IV. GÖZ - GENEL BİLGİLER

4.1. Kornea anatomisi

Kornea, şeffaf avasküler ve saat camı şeklinde bir doku olup limbusta sklera ile birleşir. Doğumda kornea büyüklüğü organizmanın diğer organlarına oranla daha fazladır. Altı yaşında yetişkindeki çapına ulaşır. Kornea çapı yatayda 11.5 mm, dikeyde 10.6 mm' dir. Arka yüzde yatay ve dikey çap 11.7 mm' dir. Bu nedenle kornea önden bakıldığında eliptik, arkadan bakıldığında sferiktir.

Kornea kalınlığı, periferde yaklaşık 700 µm iken santralde 500-520 µm' dir. Ön yüz kurvatür yarı çapı 7.8 mm, arka yüz kurvatür yarı çapı 6.8 mm' dir. Bu değerlere göre korneanın ön yüzünün refraktif değeri 48.8 dioptridir. Arka yüzde ise -5.8 dioptridir. Bu durumda korneanın tam kırıcılığı 43 dioptri olup gözün total kırma gücünün % 70'ini teşkil eder. Kornea kurvatürünün ve refraktif değerlerinin ölçülmesi için keratometriden faydalanılır.

Kornea ön yüzü göz kapakları açıkken gözyaşı ve havayla, kapalıyken de kapak konjonktivasıyla temas halindedir. Arka yüz ise kameralar sıvısıyla temastadır (99).

Kornea önden arkaya doğru beş tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe epitel, bowman, stroma, descemet membranı ve endoteldir.

4.1.1. Epitel

Kornea epiteli 50 – 100 µ kalınlığında olup, 5 – 6 hücre katından meydana gelmiştir. Epitelin dış yüzü gözyaşının 3 katıyla (dışta sebum, ortada su, içte müsin) örtülüdür. Epitel çok katlı yassı ve keratinsiz olup, konjonktiva epitelinin devamıdır. Kalınlığı korneanın %10' udur. Yapıları yönünden bazal kat, ara kat (kanat hücreleri) ve yüzeyel kat hücreleri olmak üzere üç türdedirler. Bazal kat hücreleri altında da bazal membran vardır. Bazal membran konjonktiva epitelinin bazal membranının devamı olup bazal hücrelerden salgılanır. Bazal kat hücrelerinin kaynağı ise limbus epitelidir. Çevrede oluşan hücreler mitozla çoğalarak merkeze, sonrada

yüzeye göç ederek kornea epitelinin diğer katlarını oluştururlar. En genç hücre olan bazal hücreler, tek katlı silindirik hücrelerdir. Epitelin $\frac{1}{2}$ sini oluştururlar. Altlarındaki bazal zara hemidesmozomlar, çevrelerindeki hücrelere de desmozomlar ile bağlanmışlardır. Ara kat (kanat) hücreler, 2–3 sıra halinde dizilmiş polihedral hücrelerdir. Ön yüzleri konveks, alt yüzleri bazal kat hücrelerinin şeklini aldığından konkavdır. Oval nukleusları yüzeye paralel yerleşmiştir. Bu hücrelerde birbirine desmozom ve maküla okludenlerle bağlıdır.

Yüzeysel kat hücreleri iki sıra halindedir. Çok yassıdırlar. Horizontal nukleuslu ve zonula okludenlerle birbirine bağlıdır. En dıştaki hücrelerin yüzeyi mikrovillus ve mikropililerle genişlemiştir ve musin absorpsiyonunu kolaylaştırarak korneanın ıslanmasına yardım eder. Bu hücrelerin yaşam süreleri birkaç gündür. Kornea epitelinin tamamen iyileşmesi ise yaklaşık bir haftadır.

Kornea yüzeyini kaplayan gözyaşı tabakası, lipid, aköz ve musinden oluşmaktadır. Bu tabaka stromaya göre hipertonic olduğu için stromadan su uzaklaştırılmasında etkili olur. Özellikle bozulmuş endotel pompası varlığında bu daha da ön plana çıkmaktadır. Gün boyunca gözyaşının buharlaşması ozmolaritesini artırarak stromadan su uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Gece ise tersi olmaktadır. Hipertonic ajanların kornea ödeminde kullanılması bu temele dayanır. Atmosferik oksijen gözyaşı içerisinde çözünerek epitel aracılığıyla tüm korneaya yayılmaktadır.

4.1.2. Bowman Membranı

Bowman membranı epitel ile stroma arasında bulunan, hücresel içeriği ve çoğalma yeteneği olmayan ve büyük oranda korneanın şeklini muhafaza ettiren bir tabakadır. Epitelin bazal membranı bu kata düzensiz flamanlar ile sıkıca tutunur. Bir travmadan sonra bu bağlantının yeniden oluşması 6 hafta kadar sürebilir. Bu katın kendini onarma kapasitesi yoktur ve skar dokusu gelişir. Epiteldeki olayların stromaya geçişini engelleyen önemli bir bariyerdir.

4.1.3. Stroma

Stroma, korneanın bowman ve descemet membranı arasında kalan tabakasıdır. Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Korneanın iskeletini oluşturan en önemli tabakadır. Limbustan limbusta uzanan ve birbirine dik açı ile yerleşmiş 200-250 adet tip I kollajen lameli içermektedir. Glikozominoglikanlar ise kollajen lamellerinin düzgün bir tabaka oluşturmaya katkıda bulunarak kornea saydamlığını sağlarlar. Ayrıca korneanın %78 su içeriğini temin etmektedir.

Göz tansiyonunun çok yükseldiği veya endotel dejeneresansı olan olgularda stromada su miktarının artması kornea saydamlığının bozulmasına neden olur.

Stromada kollajen lifler ve mukoproteinler dışında keratositlerde yer alır. Keratositler sayıca azdırlar. İleri derecede yassı ve kollajen lifleri arasına sıkışmışlardır. Kollajen ve mukoproteini sentez ederler. Yaralanmalarda fibrositlere dönüşürler. Sitoplazmalarında bulunan glikojen granülleri, damarsız korneanın enerji deposunu oluşturur. Yine stromada birkaç lökosit ve makrofaja da rastlanabilir.

4.1.4. Descemet Membranı

Descemet membranı, kornea endotelinin bazal zarıdır. Stroma ile endotel arasındadır. Limbusta sonları ve iridokorneal açıda Schwalbe çizgisini oluşturur. Descemet zarı önde ve arkada iki kısımdan oluşmuştur. Öndeki stromaya komşu kısım embriyoner yaşamda kollajen lifler ve glikoproteinden oluşmuştur. Arkadaki endotele komşu kısım doğumdan sonra endotel tarafından salgılanır. Yirmi yaş üzeridekilerde limbusta descemet zarında ön kameraya çıkıntı yapan Hassal Henle cisimcikleri vardır. Elastik olan descemet zarının arka kısmı yaralanmalardan sonra endotel tarafından tekrar salgılanır.

4.1.5. Endotel

Endotel, merkezlerinde geniş ve oval nükleusları bulunan tek sıra altıgen hücrelerden oluşmuşlardır. Yenidoğanda hücreler kübik ve yüksektirler. Sayıları 1 milyon dolayındadır. Yaşlılarda hücreler yassılaştırmış ve sayıca çok azalmışlardır. Rejenerasyon yetenekleri yoktur. Endotel hücreleri travmalarda yok olduklarında, mitozla çoğalamadıklarından, çıplak kalmış olan descemet zarı yüzeyi, komşu endotel hücrelerinin uzaması ve genişlemesiyle doldurulur. Endotelin pompa görevi 14 gün içinde tekrar başlar. Endotel hücreleri arasındaki kuvvetli bağlar, kamaralar sıvısının kornea katları içine girmesini engeller. Herhangi bir nedenden ötürü endotel hücrelerinin sayısının azalması (600 hc/mm^2 den az) kornea katlarında su miktarının artmasına neden olur.

Kornea avaskülerdir. Lenfatik sistem yoktur. Sinirleri ise duyu siniri olup N. Trigemini'nin oftalmik dalından ve uzun silyer sinirler aracılığı ile gelen miyelinsiz liflerdir. Ön stromada Bowman zarı altında ve epitelde sonlanırlar. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri daha fazladır. Ancak, ısı ve dokunma duyusu reseptörleri daha azdır. Bu nedenle kornea ağrıya çok duyarlıdır.

Santral kornea kalınlığının ölçümü göz hastalıklarından özellikle glokomun tanısında önemli yer tutar. Kornea kalınlığı arttıkça ölçülen göz içi basıncı değerinin de arttığı bilinmektedir. Santral kornea kalınlığı optik ve ultrasonografik metodlarla ölçülebilir (100).

4.2. Göz İçi Basıncı Ölçümü (GİB)

Göz içi basıncı ölçümüne tonometri, bu amaç için kullanılan cihazlara tonometre denir. En basit klinik uygulama yöntemi dijital ölçümdür. Bu yöntemde, hasta aşağı doğru bakarken iki elin işaret parmakları ile üst göz kapağı üzerinden göz küresine bası uygulanarak, karşılaşılan dirence göre GİB tahmin edilir. Ancak bu yöntem sağlıklı sonuç vermez. GİB ölçümü için sık kullanılan 3 yöntem vardır:

- İndentasyon (çökertme)
- Aplanasyon (düzleştirme)
- Nonkontakt (temassız)
- **İndentasyon**

Prototipi Schiøtz tonometrisidir. Bu tonometri kornea üzerine oturan, içinde hareketli pistonun bulunduğu bir sistemden oluşur. Korneaya topikal anestezi damla damlatıldıktan sonra hasta sırt üstü yatar pozisyondayken ölçüm yapılır. Pistonun ağırlığı ile korneanın merkezinde oluşan çöküntü, pistonun geri itilmesi ile gösterge çizgisinde bir değer okunmasını sağlar. Bu değere karşılık gelen GİB, çevrim tablosunda “mmHg” cinsinden bulunur. Ölçüm kornea merkezinden yapılmalı, tonometre korneaya dik olmalı ve hastanın göz kapakları tonometreye dokunmamalıdır (101,102).

- Aplanasyon

Prototipi Goldmann Aplanasyon Tonometresi (GAT)’ dir. Göz içi basıncı ölçümünde günümüzde en sık kullanılan ve GİB’i en doğru biçimde ölçtüğü düşünülen cihaz GAT’ dir. Bu yöntemle 0-70 mmHg arasında GİB ölçümü yapılabilmektedir. Cihazın prensibi içe doğru gözyaşı gerilimi ve dışa doğru kornea rijiditesinin oluşturduğu güçlerin birbirini etkisizleştirdiği, düz ve optimum kornea alanının bulunması fikrine dayanır. Ancak bu yöntemde kornea kalınlığı sonuç üzerinde etkilidir. İnce kornealılarda hatalı olarak düşük, kalın kornealılarda ise hatalı yüksek GİB değerleri elde edilebilir. Kornea kalınlık artışı ödeme bağlı ise GİB hatalı

olarak düşük okunabilir. Tüm temaslı ölçüm yöntemlerinde olduğu gibi aplanasyonun da en büyük dezavantajlarından biri enfeksiyon geçiş riskidir.

- Non kontakt tonometri

Bu tonometre hava püskürtmesiyle korneada düzleşme prensibine göre çalışır. Avantajı göze temas etmeksizin göz tansiyonunu ölçmesidir. 30 mmHg üstündeki basınçlarda hatalı olarak düşük ölçüm yapılabilir. Cihazın içinden gönderilen ışık, korneaya ulaşır ve geri dönerek bir fotosel tarafından alınır. Korneada 3.6 mm² lik bir alan düzleşince fotosele dönen ışık maksimuma ulaşır ve ölçüm yapılır. Tarama programları için uygundur. Birkaç ölçümün ortalaması alınmalıdır.

4.3. Oküler Cevap Analizörü (ORA)

Korneanın kendine has biyomekanik özellikleri çeşitli oküler ölçümlerin sonuçlarını etkileyebilir. Korneayı değerlendirmek için kullanılan yöntemler bugüne kadar kornea kalınlığı ölçümleri ve korneanın topografik haritasının ölçümleri ile sınırlı idi (103). ORA ise dinamik 2 yönlü aplanasyon metodunu kullanarak korneanın biyomekanik özelliklerini ve GİB' i ölçmektedir. Ölçümün temel özelliği Goldmannla korele basınç ölçümü (GİB) ve korneal histerezis (CH) denilen korneanın viskoelastik özelliği sayesinde basıncı emebilme özelliğinin incelenmesidir. CH korneanın biyomekanik bütünlüğünü yansıttığı için korneanın biyomekanik özellikleri ile kompanse edilmiş göz içi basıncı ölçülebilir.

ORA hava akımı ile korneaya kuvvet uygulayarak korneanın deformasyonunu görüntüleyen gelişmiş elektro-optik bir cihazdır. Korneaya püskürtülen hava korneayı içe doğru yönlendirir. Kornea önce düzleşir (içe düzleşme) daha sonra hafifçe konkav hale geçer. Düzleşmeden milisaniye sonra hava akımı kesilir ve basınç düzgün bir şekilde azalır. Basınç azalırken kornea normal durumuna geri dönmeye başlar (dışa düzleşme). Bu süreçte, kornea tekrar düz pozisyona gelir. Tüm bu süreç boyunca korneanın düzleşmesi düzleşmeyi tespit eden sistem tarafından monitörize edilir ve arkaya ve öne düzleşme sırasında 2 bağımsız basınç ölçümü alınır (104).

4.4. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, gözdeki kornea, retina, optik sinir gibi biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen girişimsel olmayan bir görüntüleme ve tanı yöntemidir. Optik Koherens Tomografi, B mod ultrason ile benzer özellikte olan, ancak dokunun ses yansıtıcılığı yerine ışık yansıtıcılığı üzerine çalışan ve arka segment yapılarından yaklaşık 10 µm çözünürlükte görüntü alabilen bir cihazdır (105). OCT ünitesi transvers düzlemde multipl görüntüler olarak örneğin 2 boyutlu bir haritasını siyah-beyaz tonlarda çıkarır. Bu görüntü cihaz tarafından istenirse renklendirilebilir. Kesitsel ya da B-mod şeklindeki görüntü ard arda alınan birçok A-mod (lateral piksel tarama) taramaların birleştirilmesinden oluşturulur. Cihazdan elde edilen optik yansımalar yalancı renkli bir kodlama kullanılarak iki boyutlu tomogramlar şekline dönüştürülür. Bu tomogramlardaki beyaz ve kırmızı gibi açık renkler yüksek yansıtıcı alanları, siyah ve mavi gibi renkler ise düşük yansıtıcı alanları gösterir.

Aygıt, zaman değişkenine göre işlem yapıyorsa zamansal OCT (standart veya geleneksel OCT) adı verilir ve bu OCT'ler ölçümde interferometre kullanır. Cihaz ışık spektrumu değişkenine göre ölçüm yapıyorsa spektral OCT veya Fourier domain OCT adı verilir. Spektral OCT ler standart OCT'den 50 kat daha hızlıdır. Ayrıca spektral OCT'de göz hareketine bağlı görüntü artefakları ihmal edilebilir düzeylerde (106).

Bilgisayarda yüklü yazılım sayesinde sistem otomatik olarak total retina ve retina sinir lifleri tabakasının kalınlıklarını ve optik sinir başı parametrelerini hesaplar. Retina sinir lifleri tabakasının kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenir. Ölçümler retinal sinir lifleri tabakasının konumuna göre bir kalınlık haritası olarak, 12 saat kadranı, dört kadran ve ortalama retinal sinir lifi tabakası kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilir. Optik sinir analizi için optik sinirin merkezinden geçen 30° aralıklı altı radyal kesit kullanılarak optik sinir başı ve optik sinir çukurunun topografik haritası çıkarılabilir. Özellikle glokomun tanı ve takibinde çok önemli olan bu parametreler böylece objektif bir şekilde elde edilebilir.

OCT ile makula analizi de yapmak mümkündür. Foveadan geçen 30° aralıklı 6 radyal OCT kesiti kullanılarak santral ve parasantral makulada alt, üst, temporal ve nazalde olmak üzere 8 makula kadranının retina kalınlıkları gösterilebilir.

OCT sağladığı tüm bu avantajlarla başta glokom olmak üzere optik siniri etkileyen klinik durumlarda, diyabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi retina patolojilerinde ve yeni geliştirilen yazılımlar sayesinde ön kamarada geniş kullanım alanları bulmuştur.

4.5. Bilgisayarlı Görme Alanı

Göz karşıda bir noktaya fikse iken, görülebilen tüm alan görme alanı (GA)'dır. GA zirve noktası fovea merkezine karşılık gelen keskin bir tepe şeklinde fiksasyon noktası ve en derin çöküntü bölgesi ise fotoreseptör tabakasının olmadığı optik diski gösteren (kör nokta) bir adaya benzetilebilir. Santral bölge, fiksasyon noktasının 30° lik çevresel kısmıdır. 30° dışındaki kalan alan periferik GA'dır. Periferik GA üstte 60°, nazalde 60°, altta 80° ve temporalde 90° ile sınırlandırılmıştır. Fiksasyon noktasının 10-20° temporalinde optik sinirin neden olduğu kör nokta bulunur.

Görme alanını oluşturan noktalardaki retinal duyarlılık desibel (dB) cinsinden ölçülebilmektedir. Skotom ise retinal duyarlılığın azalmasının ifadesidir. Retinal duyarlılığın sıfıra inmesi absöüt skotomdur ve bu alanda hiçbir retinal alan uyarılamaz. Relatif skotom ise ancak kuvvetli uyarının görülebildiği, zayıf uyarıların algılanmadığı retinal alanlardır. Retinal duyarlılık, foveada 40 dB, fiksasyon noktasından 30° uzakta ise 26 dB'dir.

4.5.1. Görme Alanı Teknikleri ve Metodları

Görme alanı muayenesi kinetik, statik veya her iki tekniğin kombinasyonu şeklinde yapılabilir.

Kinetik perimetri

Uyaran periferden gösterilir ve fiksasyona yaklaştırılır. 15° lik aralıklarla 360° lik tüm alan taranır ve izopter elde edilir. Goldmann manuel perimetrisi buna örnektir.

Statik perimetri

Bu yöntemde görme alanında birçok test noktasının eşik değeri, uyarının büyüklüğü değiştirilmeden şiddeti değiştirilerek test edilir. Otomatik perimetrisinin çoğu, esas olarak statik perimetri prensibine dayanır.

Kombine statik ve kinetik perimetri: Kinetik perimetrisinin hızı, statik perimetrisinin duyarlılığı kullanılmaktadır.

4.5.2. Görme Alanının Güvenilirlik Göstergeleri

Bir görme alanı testini yorumlanmadan önce testin güvenilirliğinin anlaşılması için mutlaka bakılması gereken güvenilirlik kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

-Fiksasyon kayıpları: Fiksasyon noktasından bakış kaybını belirler. Perimetre tarafından önce kör nokta tespit edilir ve aralıklarla bu alana stimuluslar gönderilir. Fiksasyon kaybının fazla olması görme alanını olduğundan daha iyi gösterir.

-Yalancı pozitif cevaplar: Hastanın görsel uyaran olmadığı halde görmüş gibi yanıt vermesidir. Görme alanının beklenenden daha iyi olmasına neden olur.

-Yalancı negatif cevaplar: Hastanın önceden gördüğü bir noktanın görebileceği eşiğin üstü uyaran ile uyarıldığında yanıt vermemesi olayıdır. Görme alanının beklenenden daha kötü çıkmasına neden olur.

4.5.3. Görme Alanında Global Göstergeler

- Ortalama Sapma (Mean Deviation, MD)

Genel olarak görme alanındaki tüm kayıpları verir.

- Kısa Süreli Fluktuasyon (Short Fluctuation, SF)

Muayene esnasındaki cevap değişkenliğinin bir ölçüsü olup, test edilen 10 veya daha fazla noktada tespit edilen değişiklik miktarının istatistiksel analizinden ortaya çıkarılır ve desibel (db) olarak ifade edilir.

- Pattern Standart Deviasyon (PSD)

Her noktadaki eşik değeri ile, beklenen eşik arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır. Yaygın depresyon yapan nedenlerin ortadan kaldırılmasından sonra, hastanın görme alanının yaşa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar sapma gösterdiğini belirtir.

- Düzeltilmiş Pattern Standart Deviasyon (CPSD)

CPSD tümüyle lokalize GA defektlerine özgü olup, pattern standart deviasyonun SF'den etkilenen kısmının çıkarılmasıyla elde edilen GA tepesinin bir ölçüsüdür.

4.6. Santral Kornea Kalınlığı (CCT)

Glokomun tanı ve tedavisinde göz içi basıncının doğru ölçülmesi en önemli aşamayı oluşturmaktadır. Göz içi basıncı ölçümünde altın standart yöntem olarak kabul edilen aplanasyon tonometri ölçümleri santral kornea kalınlığından etkilenmektedir. Goldmann tonometresi 520 μm ' luk bir CCT ile en doğru ölçümü verir. Korneanın santral kalınlığı toplum çalışmalarında 537 ile 554 μm arasında geniş bir yelpazeye dağılım göstermektedir. Santral

kornea kalınlığı ölçümleri korneanın metabolik durum, hidrasyon gibi yapısal kompozisyonunu gösteren bir işarettir ve “pakimetre” denen aletlerle ölçülür.

Santral kornea kalınlığı diüurnal bir varyasyona sahiptir. İnce kornealar yanış düşük, ve kalın kornealar yanış yüksek GİB ölçümlerine neden olur. İnce kornealarda basınca bağlı daha fazla bir deformasyon olur. Bu da göz içi basıncının düşük saptanma nedenini kısmen açıklar. Kalın korneaları çöktürmek ve düzleştirmek için daha fazla basınca ihtiyaç vardır. Böylece göz içi basıncı daha yüksek ölçülecektir. Santral kornea kalınlığında ortalama her 50 μm ’ lik sapma için normal gözlerde 1.1 mmHg; glokom ve glokom şüphesi olan gözlerde 2.5 mmHg’lık göz içi basıncı farklılığı oluşmaktadır.

4.7. Biometri

Biometri gözü oluşturan dinamik ve statik yapıların ultrason yardımıyla rakamsal olarak ölçülmesidir. En sık göz aksiyel uzunluğunu ölçmek amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca lens, vitreus, ön kamera derinliğinin ölçümü ve oküler patolojilerde tanı amaçlı olarak kullanılabilir. Ölçümler için kontakt ve nonkontakt tekniği olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır.

V. MATERYEL VE METOD

Materyal

Bu retrospektif çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edilen 35 akromegali tanılı hastanın dosya bilgileri incelenip, hastaların göz bulguları ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığı değerlendirildi.

Akromegali hastalarının bulguları Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projesi 2009-003 nolu projenin kontrol olgularından oluşturulan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Akromegali hastalarının 21 'i kadın, 14 ü erkek olup yaş ortalaması 47.26 ± 12.59 yıl, yaş dağılımı 20 ile 70 yıl idi. Hastaların 6' sı post op remisyonda olup, medikal tedavisiz izlenirken 25' i cerrahi tedavi sonrası uzun etkili somatostatin analogu ile tedavi edilmekte idi. Dört hastaya henüz tedavi verilmemişti.

IGF-1 düzeyinin cinsiyet ve yaş için normal sınırlarda, random GH düzeyinin 2.5 ng/ml' nin altında ve glukoz GH yanıtı testinde GH değerinin 1 ng /ml' nin altında olan hastalar remisyonda kabul edildi. Remisyon kriterlerine göre hastaların 26' sının remisyonda olmadığı görüldü.

Metod

Hastanemizde serum GH ölçümü için chemiluminescent immunometric assay yöntemi, IMMULITE 2000 system SIEMENS cihazı ve GRH kiti (Gwynedd, UK), serum IGF-1 ölçümü için enzyme labeled chemiluminescent immunometric assay yöntemi, IMMULITE 2000 system SIEMENS cihazı ve IGF-1 kiti (Gwynedd, UK) kullanılmaktadır.

Serum glukoz düzeyi hekzokinaz end point yöntemiyle, serum total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyi kolesterol esterase yöntemiyle Beckman Coulter DXC cihazında ve ticari kitle (California, USA) ölçülmektedir. LDL kolesterol düzeyi Friedwald formülü ile hesaplanmaktadır.

Oftalmolojik Değerlendirme

Akromegali ve kontrol grubu olgularının tüm oftalmolojik değerlendirmeleri aynı uzman kişi tarafından yapılmıştır. Otorefraktometri ölçülüp, görme keskinliği snellen eşeline göre ondalık sistemle değerlendirilmiştir. Göz içi basıncı Goldmann applanasyon tonometri cihazı ile ölçülmüştür. ORA ile CH ve CRF ile değerlendirilip, retinal kalınlık kantitatif analizi OCT tarama protokolü kullanılarak yapılmıştır. CCT lokal anestezi madde uygulanmasının ardından çok yüksek frekanslı pakimetri ile ölçülüp, nonkontakt optik biometri cihazı ile gözün ön-arka aksiyal uzunluk ve korneal kalınlığı değerlendirilmiştir.

VI. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans, oran) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Yates Düzeltmeli Ki kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ değerleri olarak kabul edildi.

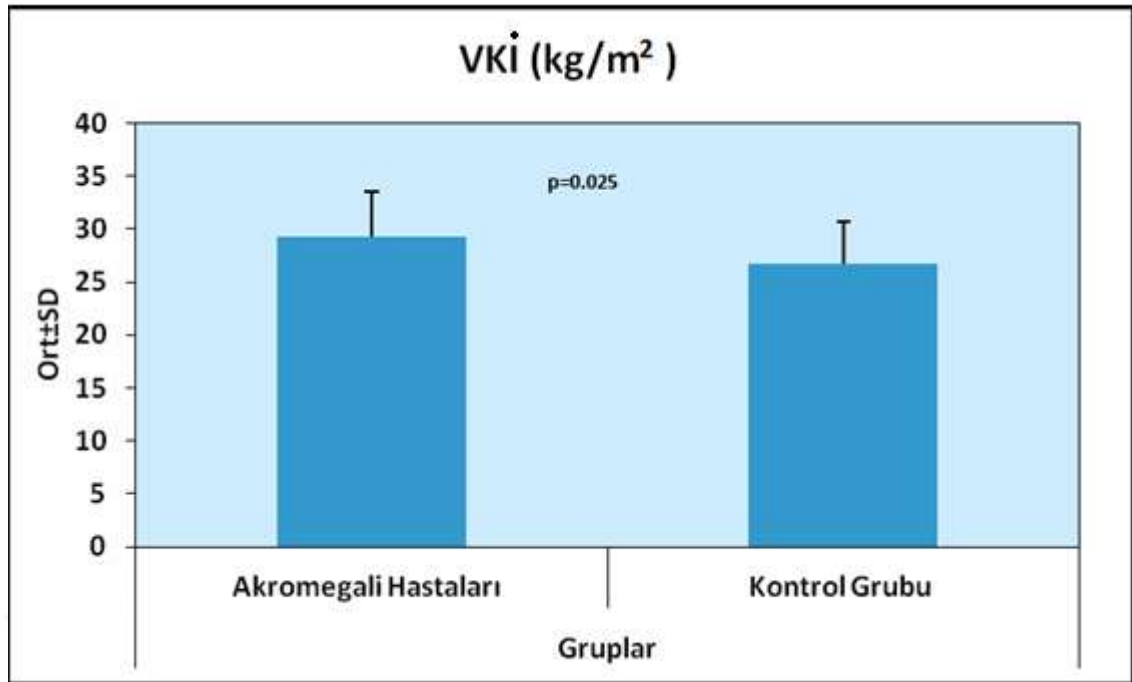
VII. BULGULAR

Bu çalışmada kliniğimizde akromegali tanısı ile izlenen 35 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi ve bulgular kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı. Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akromegali ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		Gruplar		p
		Akromegali Hastaları (n=35)	Kontrol Grubu (n=25)	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	14 (%40.0)	11 (%44.0)	0.965
	Kadın	21 (%60.0)	14 (%56.0)	
		Ort±SD	Ort±SD	
*Yaş (yıl)		47.26±12.59	42.36±8.16	0.073
*VKI (kg/m ²)		29.22±4.37	26.66±4.08	0.025
*Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)		111.16±15.05	105.40±13.38	0.132
*Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)		75.26±11.57	69.56±15.30	0.106
Yates Test		*Student t Test		p<0.05

Cinsiyet, yaş, sistolik ve diastolik kan basınç ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Beden kitle indeksi gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup (p<0.025), akromegali hastalarının beden kitle indeksi yüksek bulunmuştur (Şekil 1).

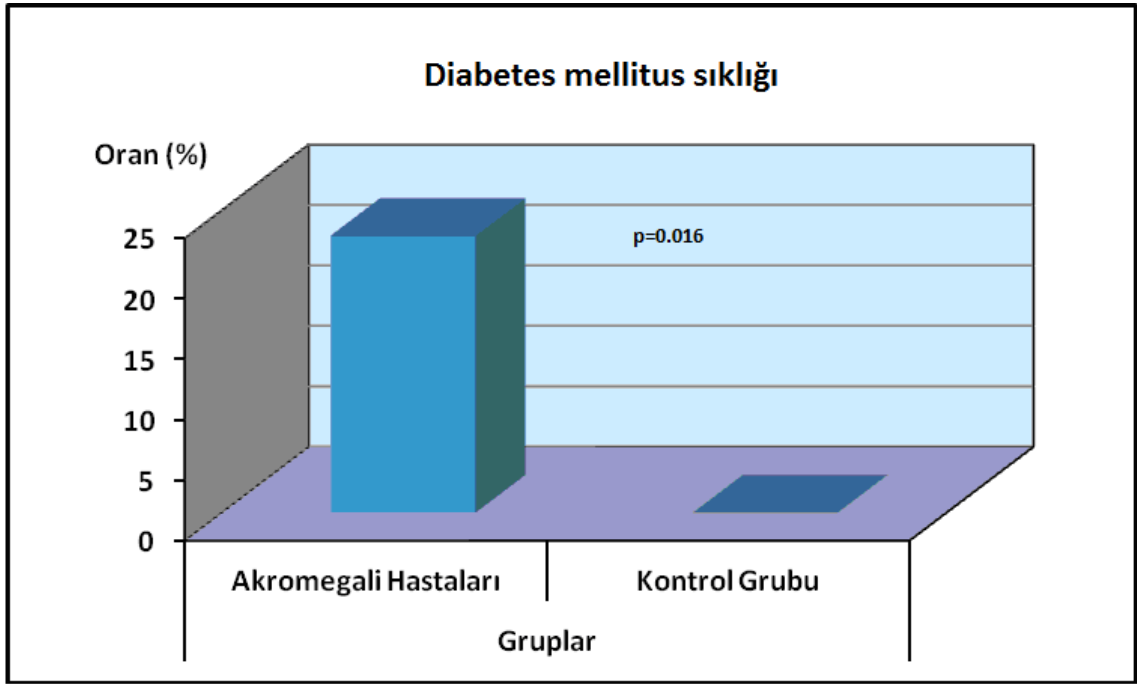


Şekil 1. Gruplara göre vücut kitle indeksi (VKİ)

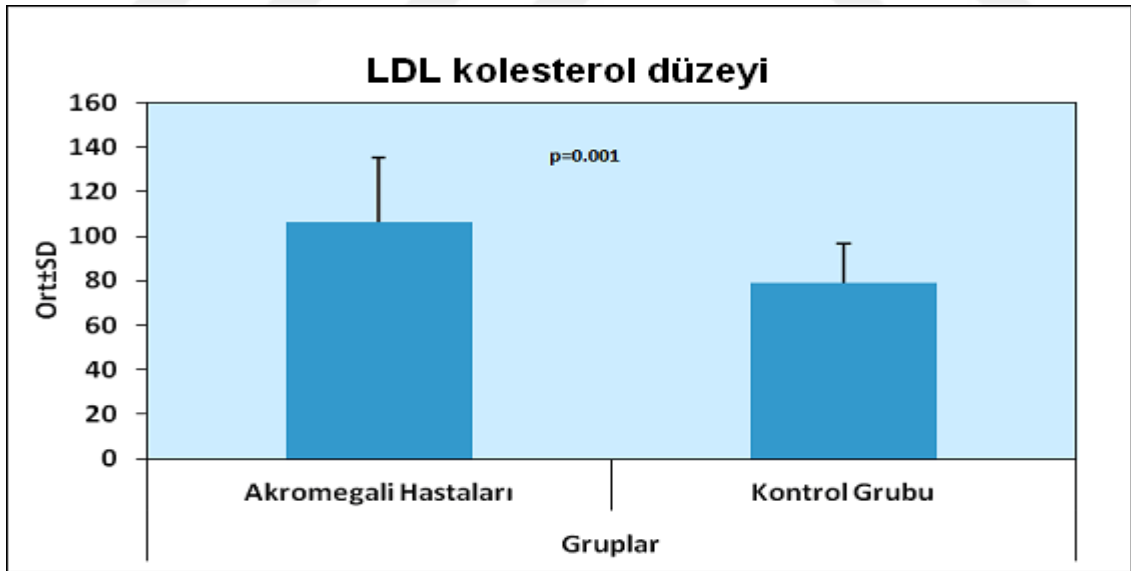
Hipertansiyon sıklığı, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyi ortalaması yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı (Tablo 2), DM sıklığı, LDL kolesterol ve açlık kan glukozu düzeyi ortalaması akromegali hastalarında anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 2, Şekil 3,4,5).

Tablo 2. Akromegali ve kontrol grubunun ek hastalık sıklığı ve biyokimyasal parametrelerinin ortalaması

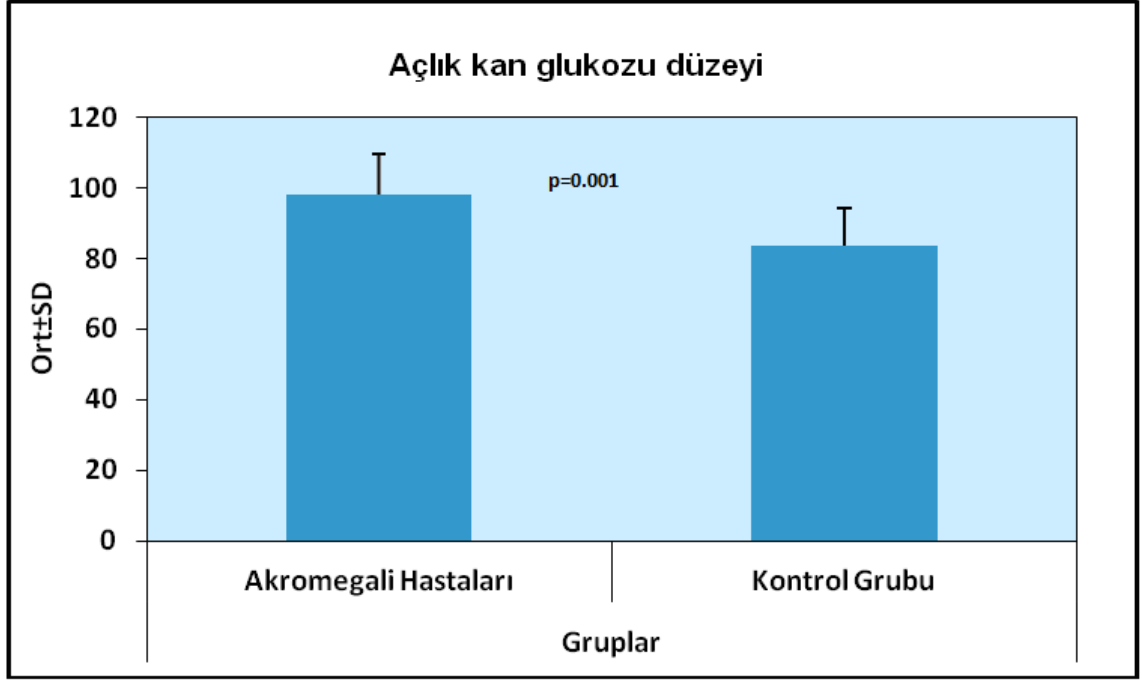
	Gruplar		p
	Akromegali Hastaları (n=35)	Kontrol Grubu (n=25)	
	n (%)	n (%)	
Diabetes Mellitus	8 (%22.9)	0 (%0.0)	0.016
^aHipertansiyon	10(%28.6)	2 (%8.0)	0.102
	Ort±SD	Ort±SD	
^bKolestrol (mg/dl)	173.80±44.50	162.93±40.26	0.336
^bHDL kolesterol (mg/dl)	43.46±10.96	38.56±7.18	0.056
^bLDL kolesterol (mg/dl)	106.20±28.85	78.88±17.51	0.001
^bAçlık Kan Glukozu (mg/dl)	98.20±11.28	83.44±10.79	0.001
Fisher's Exact Test	^a Yates Test	^b Student t Test	p<0.05



Şekil 2. Gruplara göre diabetes mellitus sıklığı



Şekil 3. Gruplara göre LDL kolesterol düzeyi



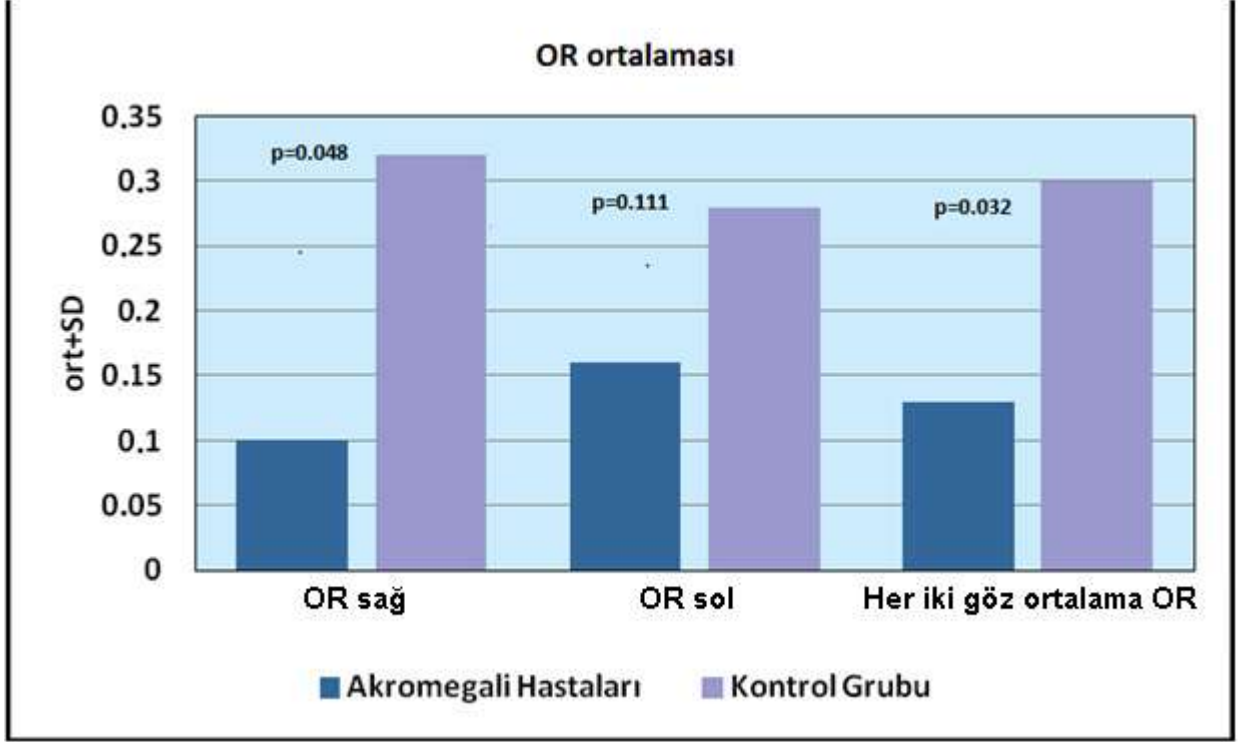
Şekil 4. Gruplara göre açlık kan glukozu düzeyi

Akromegali hastalarının ve kontrollerin görme bulguları Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3. Akromegali hastalarının ve kontrollerin görme bulguları

	Gruplar		p
	Akromegali Hastaları (n=35)	Kontrol Grubu (n=25)	
	Ort±SD	Ort±SD	
^a OR SAĞ; (Medyan) Dioptri	0.10±0.52 (0.25)	0.32±0.37 (0.50)	0.048*
^a OR SOL; (Medyan) Dioptri	0.16±0.42 (0.25)	0.28±0.36 (0.50)	0.111
Her iki göz ortalama OR; (Medyan)	0.13±0.41 (0.25)	0.30±0.35 (0.50)	0.032*
Görme Keskinliği SAĞ	0.96 ±0.13	0.92±0.12	0.277
Görme Keskinliği SOL	0.91±0.16	0.95±0.09	0.252
Ortalama Görme Keskinliği	0.94±0.13	0.94±0.08	0.977
Göz İçi Basınç SAĞ (mmHg)	17.37±2.69	14.24±2.07	0.001**
Göz İçi Basınç SOL (mmHg)	16.77±2.98	13.80±2.41	0.001**
Ortalama Göz İçi Basınç (mmHg)	17.07±2.68	14.02±2.06	0.001**
CH SAĞ (mmHg)	8.85±1.45	10.69±2.17	0.001**
CH SOL (mmHg)	8.85±1.07	10.53±1.62	0.001**
Her iki göz ortalama CH (mmHg)	8.85±1.16	10.61±1.67	0.001**
CRF SAĞ (mmHg)	8.97±1.73	10.65±1.91	0.001**
CRF SOL (mmHg)	9.06±1.12	10.18±1.56	0.002**
Her iki göz ortalama CFR (mmHg)	9.00±1.34	10.41±1.62	0.001**
OCT SAĞ (µm)	91.96±10.76	79.57±14.18	0.01**
OCT SOL (µm)	93.64±8.71	82.66±12.71	0.001**
Her iki göz ortalama OCT (µm)	92.80±8.58	81.11±12.87	0.001**
USG Pakimetri SAĞ (µm)	547.91±35.55	524.64±26.45	0.008**
USG Pakimetri SOL (µm)	548.34±39.83	532.24±32.27	0.101
Her iki göz ortalama USG pakimetre (µm)	548.13±36.18	528.44±28.29	0.027*
Optik pakimetri SAĞ(µm)	542.51±35.84	522.04±27.34	0.020*
Optik pakimetri SOL(µm)	544.20±35.29	527.24±29.76	0.055
Her iki göz ortalama optik pakimetri (µm)	543.36±35.41	524.54±27.56	0.031*
	n (%)	n (%)	
^b Görme Alanı Hayır	23 (%65.7)	25 (%100.0)	0.003**
Defekti Evet	12 (%34.3)	0 (%0.0)	
Student T Test	^a Mann Whitney U Test	^b Yates Test	p<0.01

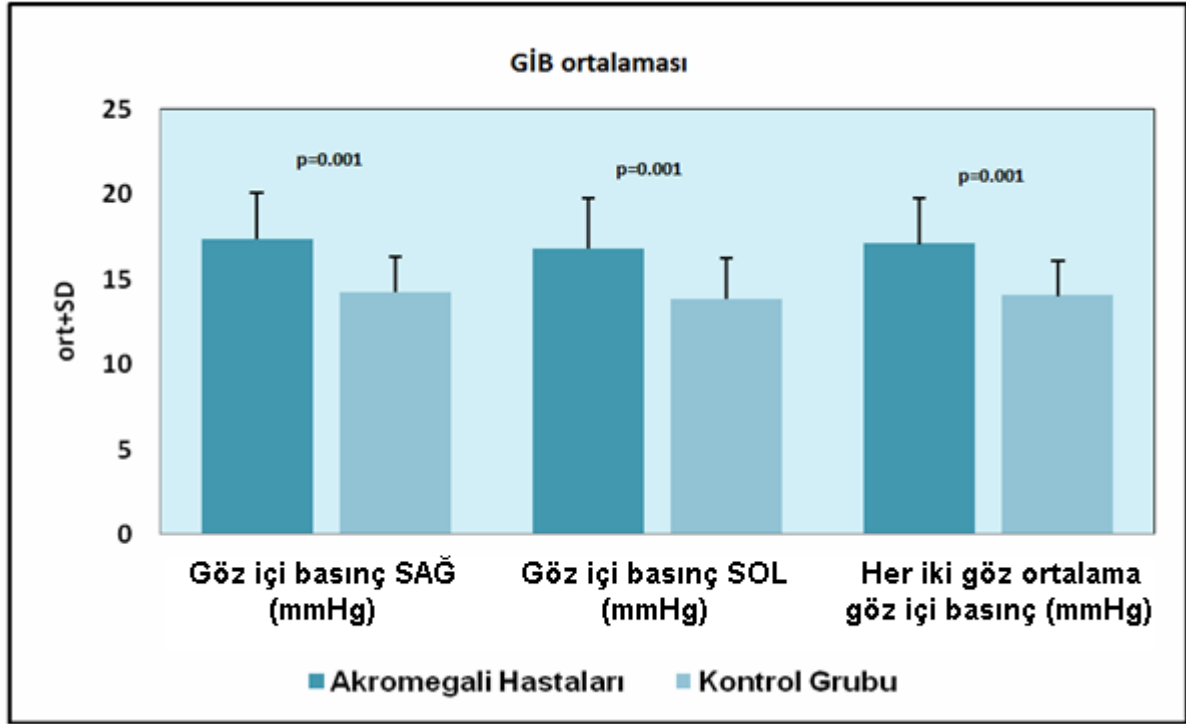
Sağ göz, sol göz ve her iki göz ortalama OR ölçümleri akromegali olgularında kontrollere kıyasla daha düşük olup, sağ OR ve her iki göz ortalama OR düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 3, Şekil 5).



Şekil 5. Gruplara göre OR ölçümleri

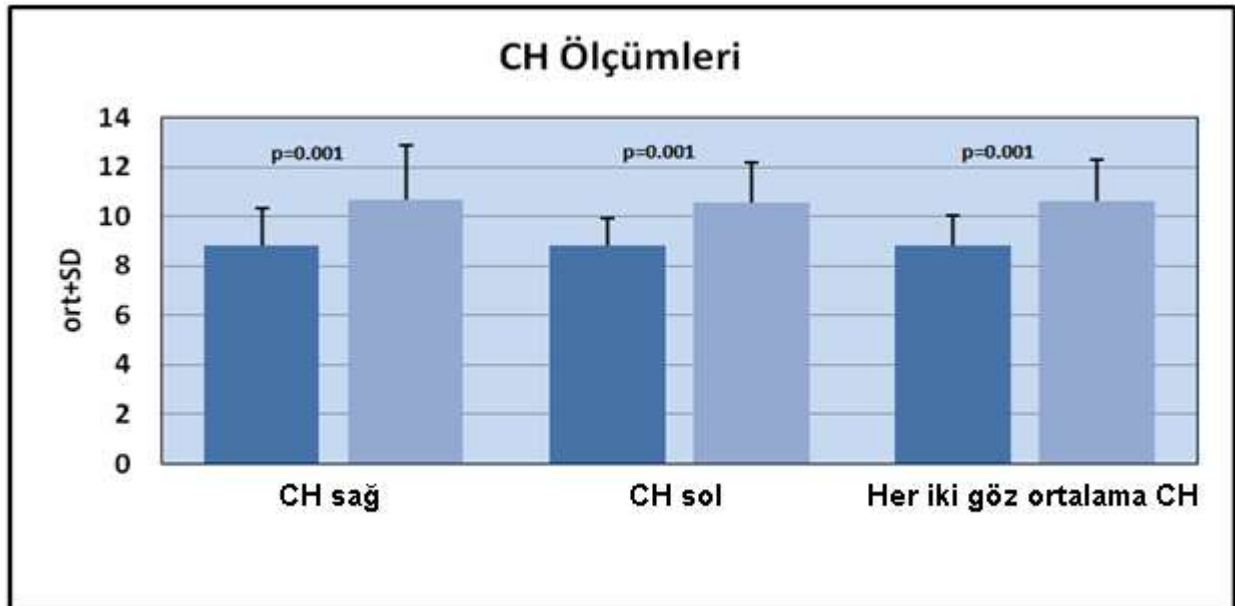
Sağ, sol ve her iki göz ortalama görme keskinliği gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 3).

Sağ, sol ve her iki gözün ortalama göz içi basıncı düzeyi akromegali hastalarında kontrollere kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (sağ göz: 17.37 ± 2.69 mm/Hg' ya karşılık 14.24 ± 2.07 mm/Hg, $p=0.001$; sol göz: 16.77 ± 2.98 mm/Hg' ya karşılık 13.80 ± 2.41 mm/Hg, $p=0.001$; her iki göz ortalaması: 17.07 ± 2.68 mm/Hg ya karşılık 14.02 ± 2.06 mm/Hg, $p=0.001$) (Tablo 3, Şekil 6).



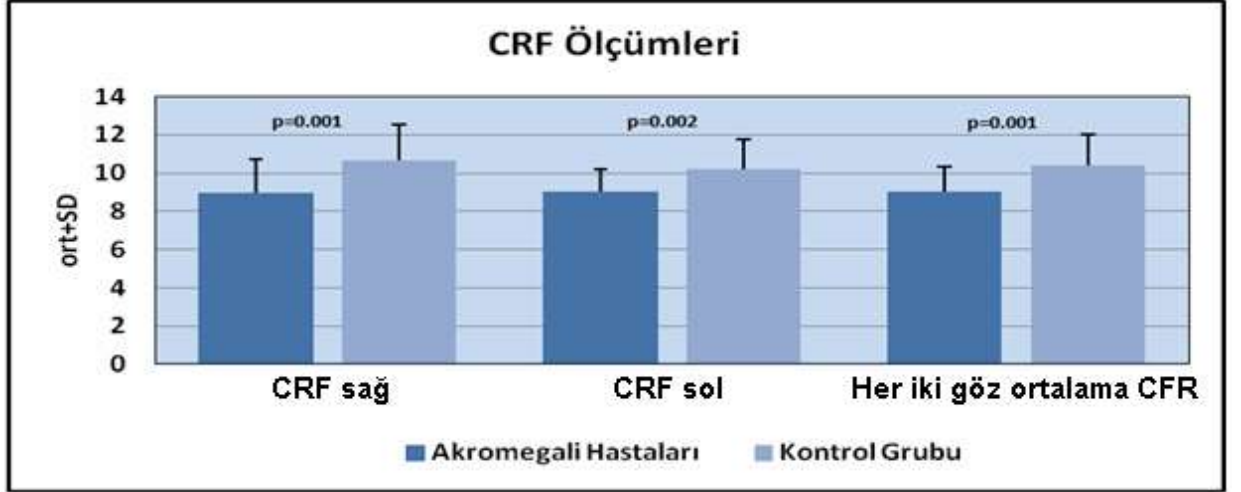
Şekil 6. Gruplara göre GİB ortalaması

Korneal histerezis (CH) ölçüm sonuçları Tablo 3 ve Şekil 7' de verilmiştir. Akromegali grubunda sağ göz, sol göz ve her iki göz ortalama CH ölçümleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.001$).



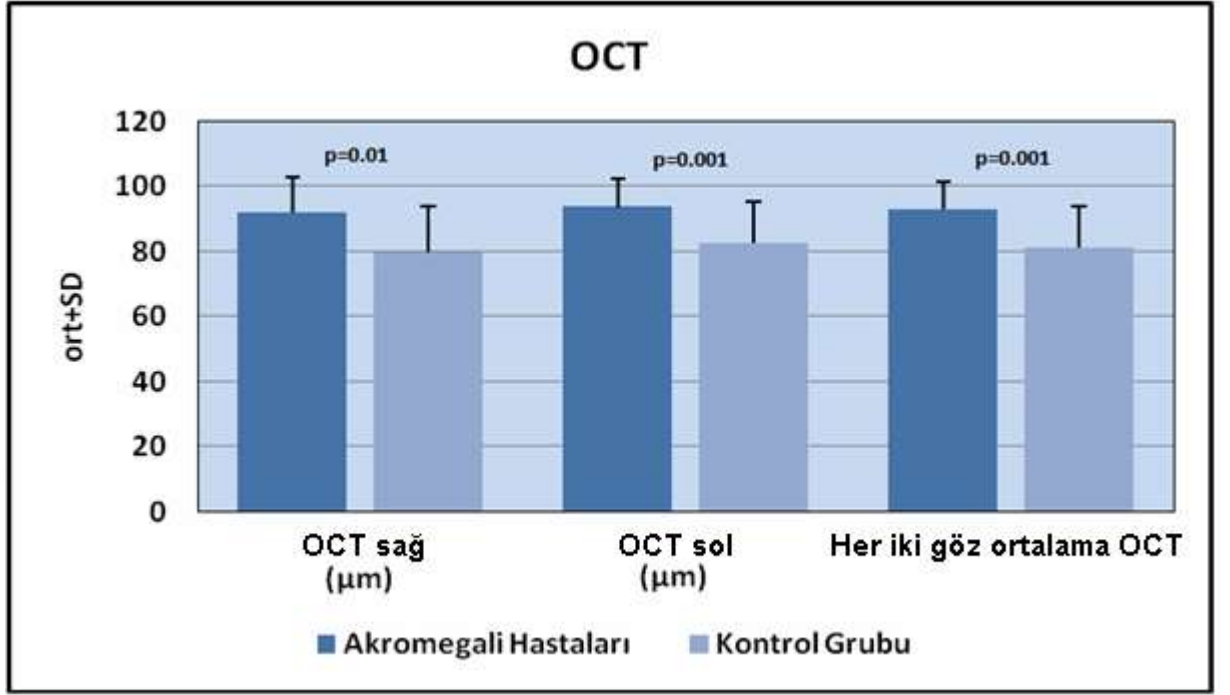
Şekil 7. Gruplara göre korneal histerezis (CH) ölçümleri

Sağ göz, sol göz ve her iki göz ortalama CRF ölçümleri akromegali grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.001$)(Tablo 3, Şekil 8).

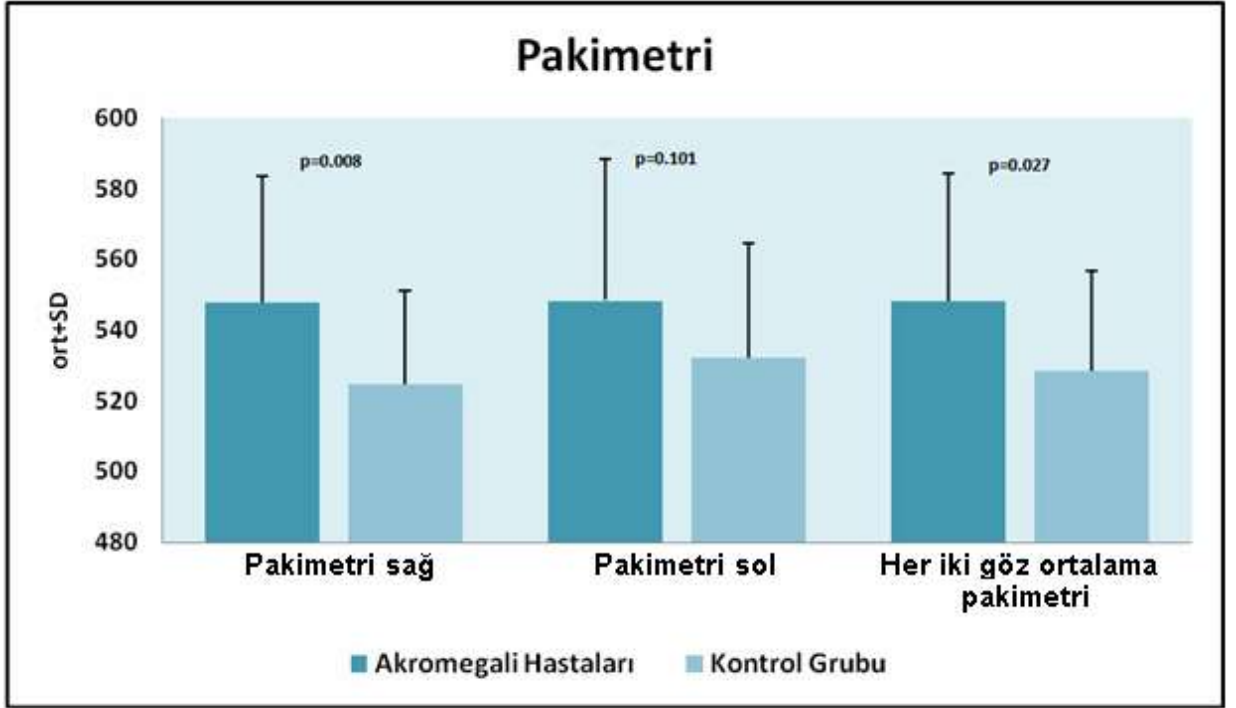


Şekil 8. Gruplara göre korneal rezistans faktörü (CRF) ölçümleri

Sağ göz, sol göz ve her iki göz ortalama optik koherans tomografi (OCT) ölçümleri akromegali grubunda kontrole göre yüksek bulunmuştur ($p<0.01$)(Tablo 3 ve Şekil 9).

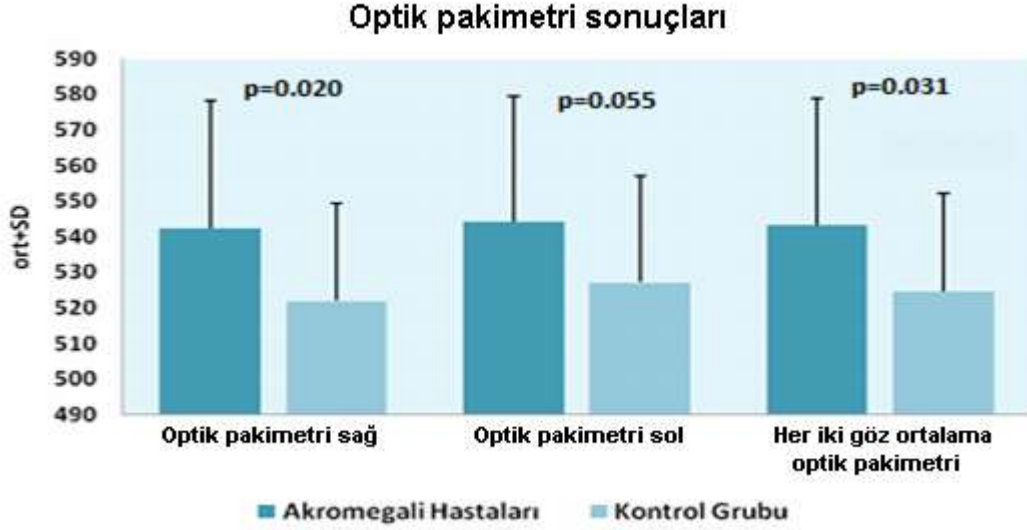


Sağ göz ve her iki göz ortalama pakimetri ölçümleri akromegali grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). (Tablo 3 ve Şekil 10).



Şekil 10. Gruplara göre pakimetri ölçümleri

Optik pakimetri ölçümleri akromegali olgularında kontrollere kıyasla yüksek bulundu. Bu sağ göz ve her iki göz ortalama optik pakimetri ölçümlerinde istatistiksel anlamlı idi($p=0.020$; $p=0.031$, sırasıyla)(Tablo 3, Şekil 11).



Şekil 11. Gruplara göre optik pakimetri ölçümleri

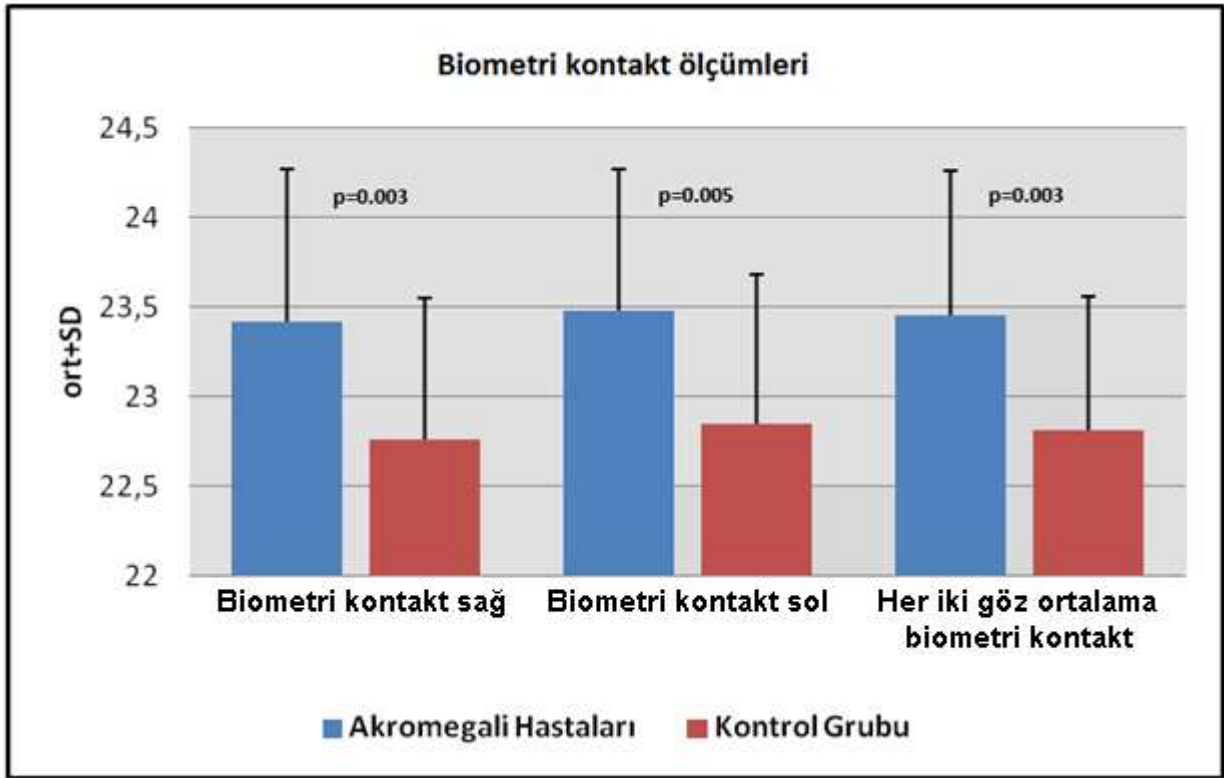
Görme alanı defekti 35 akromegali hastasından 12' sinde (%34.3) saptandı (Tablo 3).

Hastaların ve kontrollerin biometri bulguları Tablo 4'te, Şekil 12 ve 13' te verilmiştir.

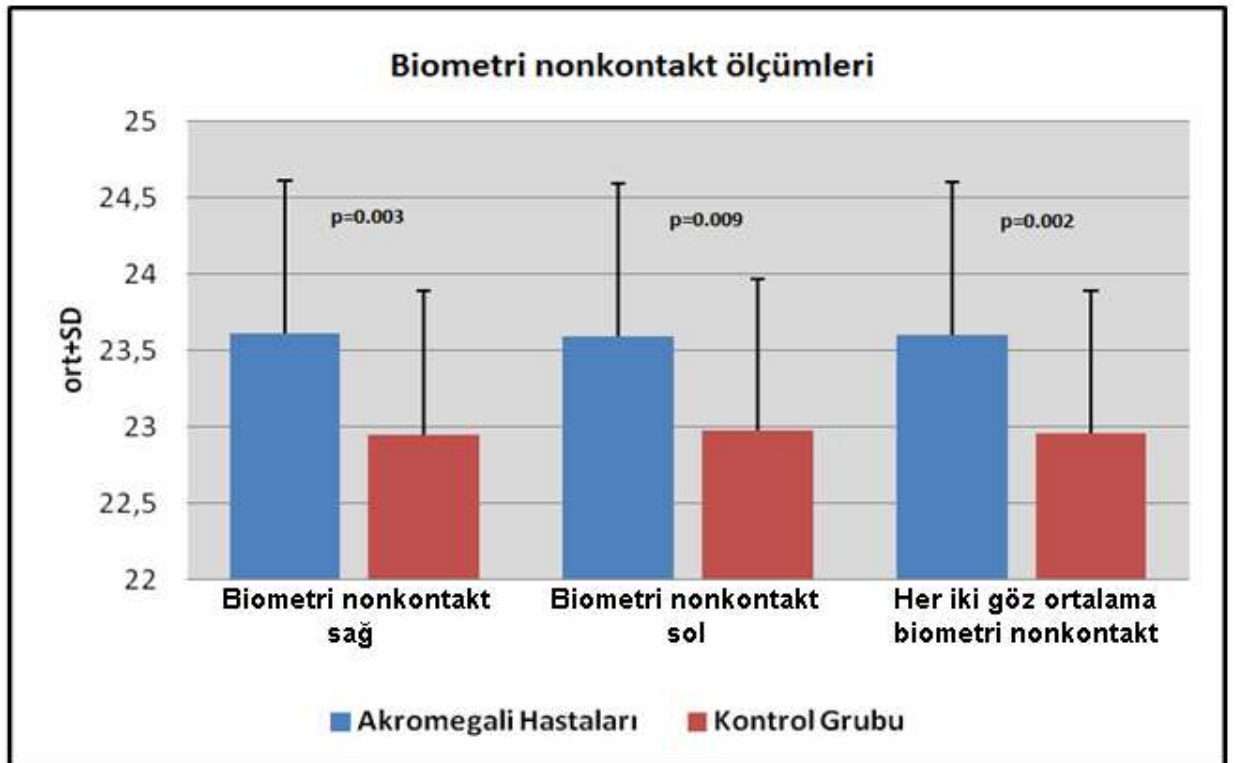
Tablo 4. Biometri bulgularının gruplara göre değerlendirilmesi

	Gruplar		<i>p</i>
	Akromegali Hastaları (n=35)	Kontrol Grubu (n=25)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Biometri kontakt SAĞ (mm)	23.42±0.85	22.76±0.79	0.003**
Biometri kontakt SOL (mm)	23.48±0.79	22.86±0.83	0.005**
Her iki göz ortalama biometri kontakt (mm)	23.45±0.81	22.81±0.75	0.003**
Biometri nonkontakt SAĞ (mm)	23.61±0.73	22.95±0.94	0.003**
Biometri nonkontakt SOL(mm)	23.59±0.57	22.98±0.99	0.009**
Her iki göz ortalama biometri nonkontakt (mm)	23.60±0.63	22.96±0.93	0.002**
<i>Student T Test</i> ** <i>p</i> <0.01			

Sağ göz, sol göz ve her iki göz ortalama biometri kontakt ve biometri nonkontakt ölçümleri akromegali grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (*p*<0.01).



Şekil 12. Gruplara göre kontakt biometri ölçümleri



Şekil 13. Gruplara göre nonkontakt biometri ölçümleri

Akromegali Hastalarının Remisyon Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Remisyonda olan (n=9) ve olmayan (n=26) akromegali olguları cinsiyet dağılımı, yaş, hastalık süresi, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı ortalaması yönünden karşılaştırıldığında her iki göz arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Akromegali hastalarının tanımlayıcı bilgilerinin değerlendirilmesi

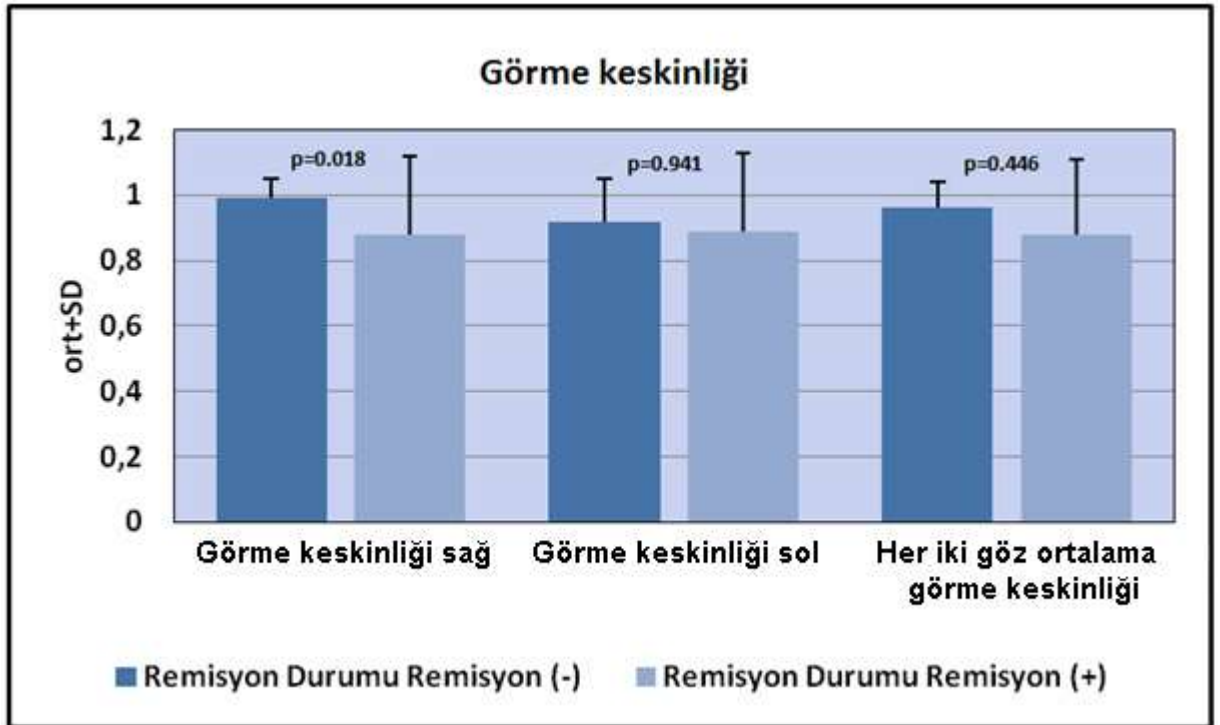
Akromegali Hastalarında		Remisyon Durumu		P
		Hayır (n=26) n (%)	Evet (n=9) n (%)	
Cinsiyet	Erkek	9 (%34.6)	5 (%55.6)	0.433
	Kadın	17 (%65.4)	4 (%44.4)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
*Yaş (yıl)		45.69±12.50 (46.50)	51.78±12.42 (52.00)	0.212
Hastalık süresi (yıl)		4.96±5.60 (4.00)	7.33±5.70 (6.00)	0.176
*VKİ (kg/m ²)		29.01±4.58 (28.06)	29.83±3.90 (29.97)	0.450
*Sistolik Kan basıncı(mmHg)		112.14±16.38 (110.00)	108.33±10.61 (110.00)	0.725
*Diastolik Kan Basıncı (mmHg)		75.54±12.83 (70.00)	74.44±7.26 (75.00)	0.878
Diabetes Mellitus		7 (%26.9)	1 (%11.1)	0.648
Hipertansiyon		9 (%34.6)	1 (%11.1)	0.235
OGTT ile GH düzeyinde baskılanma		0 (%0.0)	6 (%66.7)	0.001**
^a Total kolesterol (mg/dl)		179.27±43.29 (177.00)	158.00±46.70 (156.00)	0.242
^a HDL kolesterol (mg/dl)		43.19±11.66 (41.00)	44.22±9.20 (40.00)	0.663
^a LDL kolesterol (mg/dl)		109.58±30.29 (107.00)	96.44±22.92 (98.00)	0.299
^a Açlık kan glukozu (mg/dl)		98.77±9.36 (97.00)	96.56±16.20 (92.00)	0.691
GH (ng/ml)		10.43±9.75 (7.25)	2.89±2.61 (2.29)	0.005**
IGF-1 (ng/ml) (87-238 ng/ml)		724.65±423.48 (656.50)	247.33±226.77(132.00)	0.001**
Fisher's Exact Test		*Student t Test	*p<0.05	

Tablo 6. Remisyon durumuna göre görme bulgularının değerlendirilmesi

	Remisyon Durumu		p
	Hayır (n=26)	Evet (n=9)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD(Medyan)	
OR SAĞ (Dioptri)	0.13±0.40 (0.25)	0.01±0.80 (0.25)	0.537
OR SOL (Dioptri)	0.12±0.38 (0.25)	0.27±0.54 (0.25)	0.456
Her iki göz ortalama OR (Dioptri)	0.12±0.38 (25.00)	0.14±0.53 (0,25)	0.627
Görme Keskinliği SAĞ	0.99±0.06 (1.00)	0.88±0.24 (1.00)	0.018*
Görme Keskinliği SOL	0.92±0.13 (1.00)	0.89±0.24 (1.00)	0.941
Her iki göz ortalama Görme Keskinliği	0.96±0.08 (1.00)	0.88±0.23 (1.00)	0.446
Göz İçi Basınç SAĞ (mmHg)	17.00±2.28 (16.00)	18.44±3.57 (18.00)	0.393
Göz İçi Basınç SOL (mmHg)	16.77±2.58 (16.00)	16.78±4.11 (18.00)	0.700
Her iki göz ortalama Göz İçi Basınç (mmHg)	16.88±2.26(17,00)	17.61±3.77 (18,00)	0.517
CH SAĞ (mmHg)	8.95±1.52 (8.75)	8.57±1.26 (8.20)	0.324
CH SOL (mmHg)	8.93±1.06 (8.85)	8.61±1.13 (8.40)	0.596
Her iki göz ortalama CH (mmHg)	8.94±1.20 (8.72)	8.59±1.09 (8.35)	0.417
CRF SAĞ (mmHg)	9.04±1.91 (8.45)	9.07±1.09 (8.80)	0.719
CRF SOL (mmHg)	8.74±1.09 (8.50)	8.94±1.28 (8.70)	0.955
Her iki göz ortalama CFR(mmHg)	9.06±1.44 (8.57)	8.84±1.01 (8.40)	0.806
OCT SAĞ (µm)	90.81±14.92 (93.00)	88.00±11.80 (88.00)	0.354
OCT SOL (µm)	94.23±13.54 (92.00)	88.11±9.06 (89.00)	0.173
Her iki göz ortalama OCT(µm)	92.52±13.79 (91.00)	90.06±9.22 (89.50)	0.355
Pakimetri SAĞ(µm)	553.38±35.02 (543.0)	532.11±34.06 (522.0)	0.227
Pakimetri SOL(µm)	553.62±40.84 (542.5)	533.11±34.32 (524.0)	0.336
Her iki göz ortalama pakimetre(µm)	553.50±35.84 (543.5)	532.61±34.15 (523.0)	0.290
Biometri SAĞ (mm)	547.19±34.86 (543.0)	529.00±34.19 (534.0)	0.345
Biometri SOL(mm)	548.62±34.86 (543.0)	531.44±35.35 (536.0)	0.450
Her iki göz ortalama biometri(mm)	547.90±35.18 (543.7)	530.22±34.64 (535.0)	0.365
	n (%)	n (%)	
^a Görme Alanı Defenkti	Hayır 17 (%65.4)	6 (%66.7)	1.000
	Evet 9 (%34.6)	3 (%33.3)	
Mann Whitney U Test	^a Fisher's Exact Test	*p<0.05	

Remisyonda olan ve olmayan akromegali hastaları diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, açlık kan glukozu ortalaması, OR, göz içi basınç, CH, CRF, okuler santral kalınlık düzeyi yönünden istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$)(Tablo 5 ve 6).

Akromegali hastalarında, sağ göz görme keskinliği ölçümleri remisyonda olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmasına rağmen ($p<0.05$), sol göz ve her iki göz ortalama görme keskinliği ölçümleri ise remisyon durumuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$)(Tablo 5 ve 6).



Şekil 14. Akromegali hastalarında remisyon durumuna göre görme keskinliği

Göz Bulguları ve Hastalık Süresi Arası İlişki

Ortalama pakimetri ve optik pakimetri ölçümleri ile hastaların yaş ortalaması, hastalık süresi, kan basıncı ve IGF-1 düzeyi arasındaki ilişki Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ortalama pakimetre ve optik pakimetri ölçümleri ile tanımlayıcı özelliklerin ilişkisi

Akromegali Hastalarında (n=35)	Ortalama Pakimetre		Ortalama Optik Pakimetri	
	r	p	r	P
Yaş (yıl)	-0.135	0.438	-0.053	0.762
^a Hastalık Süresi	0.311	0.069	0.392	0.020*
Sistaolik Kan Basıncı	0.316	0.061	0.18	0.918
Diastolik Kan Basıncı	0.164	0.348	-0.266	0.122
^a IGF-1	-0.012	0.944	-0.147	0.400

r=Pearson Correlation

^a*r*=Spearman’s rho

Ortalama optik pakimetre ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.392$, $p=0.020$).

VIII. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akromegali erişkinlerde kontrolsüz ve aşırı miktarda büyüme hormonu salgılanmasına bağlı olarak vücutta birçok organı ve sistemi etkileyen, ilerleyici somatik ve metabolik bozukluklara yol açan, belirgin klinik prezentasyonu visseromegali olan ve tedavisiz kaldığında yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden endokrin bir hastalıktır (9).

Çalışmalarda akromegali hastalarında subretinal sıvıda çok yüksek IGF-1 düzeyleri rapor edilmiştir (2). Embryonik civcivler ve yenidoğan farelerin nöral retina tabakasında GH mRNA ve GH immunoreaktif proteinler saptanmıştır (3). Bu nedenle retina, erken gelişme döneminde hipofiz dışı bir GH gen ekspresyonu bölgesi olarak kabul edilmektedir. GH aktivitesi açısından otokrin veya parakrin bir bölge olarak düşünülebilir. Bu veriler GH' nun oküler gelişimde de rolü olduğunu düşündürmektedir. GH'nun etkisi, hipofizer GH fazlalığı ya da eksikliği olan hastalarda görülen oküler anormalliklerle ortaya konmuştur. Primer GH duyarsızlığı olan ve GH tedavisi alan hastalarda ortalama korneal kurvatur dahil olmak üzere ortalama oküler boyutların, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla daha büyük olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca 13 akromegali hastasında gerçekleştirilen bir çalışmada santral kornea kalınlığı değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir (5). Başka bir çalışmada GH' nun glokom durumunu kolaylaştırabileceği, yüksek plazma GH düzeylerinin oküler basıncın düzenlenmesi üzerine olumsuz etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır (6).

Literatüre bakıldığında akromegali olgularında GH'nun göz üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmektedir. Bu çalışmada amacımız akromegali tanısı ile izlenen hastaların göz bulgularının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığının gösterilmesi idi.

Çalışmamızda ortalama otorefraktometre ile ölçülen kırma kusuru sferik ekivalanı-OR ölçümleri akromegali grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.032$). Bu durum olgularda myopiye yatkınlık olarak değerlendirilmiştir. OR ölçümünün azalması myopiye yatkınlığı artırdığı bilinmektedir. Myopi olgularında göz ön-arka aksı daha uzundur. Daha önce literatürde akromegali olgularında kırma kusurlarının değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Ancak Bourla ve arkadaşları tarafından yapılan ve Laron sendromu nedeniyle IGF-1 tedavisi verilen olgularda göz aksiyal aksında uzama ve myopiye yatkınlık saptanmıştır (4). Parentin ve arkadaşları da GH eksikliği izlenen olgularda gözde kısa aksiyal aks ve hipermetropiye yatkınlık tespit etmişlerdir (107). IGF-1 yüksekliğinde de lens epitelyal

proliferasyonunun artışı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (108). Bu bulgular ışığında GH ve IGF-1 düzeyi yüksekliğinde göz aksiyal uzunluğunun artmasına bağlı olarak myopiye yatkınlığının artabileceği düşünülebilir.

Kornea biyomekanik özellikleri korneal histerezis (CH) ve korneal rezistans faktör (CRF) ile tespit edilmektedir. Korneal histerezis, kornea viskoelastik özelliklerinin iyi bir göstergesidir. Hasta grubunda ortalama CH ve CRF istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). CH de azalma kornea viskoelastik yanıtının azalması anlamında olup kornea kollagen yapıda çapraz bağların artışına bağlıdır. Bu durum akromegali olgularında GH etkisiyle bağ dokuda kollagen üretiminde artış ile koreledir.

Düşük korneal histerezis (CH) değerleri glokomlu olgularda da bildirilmiştir (109). Glokom göz içi basıncının artmasıyla meydana gelen ve tedavi edilmezse görme kaybına neden olabilen bir hastalıktır (110). Bizim çalışmamızda da akromegali hastalarında ortalama göz içi basıncı (GİB) kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Bu da akromegali olgularında glokom riskinin arttığını göstermektedir. CH ve GİB düzeyleri arası negatif bir korelasyon varlığı çalışmalarda da gösterilmiş olup GİB arttıkça CH azalır (111). Glokomlu olgularda artmış GİB ve azalmış CH değerleri literatürde bildirilmiştir (112,113). Bu bulgular akromegali olgularında glokoma yatkınlığının olduğunu düşündürmektedir.

Optik Koherans Tomografi (OCT), gözdeki kornea, retina, optik sinir gibi biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen girişimsel olmayan bir görüntüleme ve tanı yöntemidir. Olgularımızda ortalama OCT de retinal sinir kalınlığı değerlendirilmiş olup, akromegali grubunda kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Yine hastalarda optik pakimetri ve biometriyle saptanan santral kornea kalınlığı (CCT) değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Literatürde rapor edilen değerlere dayanılarak belirlenen insan korneasında normal CCT değerlerinin yaklaşık 536 ± 0.31 μm olduğu, her on yıl başına 0.006 μm düzeyinde hafif bir kronolojik artış görüldüğüne dair kanıtlar bulunmaktadır (114). Son yıllardaki çalışmalarda, GİB ile korneal kalınlık arası ilişki olduğu doğrulanmıştır (115,116). Santral kornea kalınlığının gerek oküler hipertansiyon olgularında glokoma dönüşümde gerekse glokom progresyonunda en önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir (117).

Kronik hastalıkları olan kişilerde ortaya çıkan CCT anormalliklerine ilişkin çok az sayıda araştırma yapılmıştır. Yalnızca kollajen hastalıklar veya endotel bazlı kornea distrofileri ile ilişkili oküler hastalıklarda CCT'nin, sırasıyla azaldığı ya da arttığı gösterilmiştir. Çok az sayıda

araştırmacı, hipofiz adenomları olan hastalarda CCT' yi incelemiştir. Bramsen ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, hipofiz adenomu olan hastalarda kornea kalınlığı incelenmiştir. Yirmi yedi hipofiz adenomlu ve 13' ü akromegali olan hastada, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde CCT değerleri saptanmıştır. Eş zamanlı GİB da akromegali olgularında artmış olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık yazarlar, bu veriler ile akromegali hastalığına ilişkin parametreler arasında herhangi bir korelasyon ortaya koyamamıştır (5).

Ciresi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yirmi sekiz akromegali hastası (11 erkek, 17 kadın) ile 22 sağlıklı gönüllü de, retina kalınlığı, santral kornea kalınlığı ve intraoküler basınç değerlendirilmiştir. Akromegali hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek CCT değerleri saptanmış olup (567' ye karşılık 528.5 μ m; $p<0.001$), eşzamanlı GİB değerleri yüksek bulunmamıştır. Bu verilerin hastalık aktivitesine bağlı olarak analiz edilmesi sonucunda, iyi kontrol edilmeyen hastalarda CCT (573.3'a karşılık 559 μ m; $p=0.002$) ile düzeltilmiş GİB değerleri (17.4'e karşılık 16 mmHg; $p=0.001$), kontrol altındaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. CCT, aynı zamanda oral glukoz alımından sonraki GH, IGF-1 düzeyleri ve aktif hastalık süresi ile de korelasyon göstermiştir (118). Bizim çalışmamızda da Ciresi ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer GİB ve CCT değerleri akromegali hastalarında yüksek saptanmıştır.

Remisyonda olan ve olmayan akromegali olguları karşılaştırıldığında GİB ve OCT yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. CCT yönünden karşılaştırıldığında remisyonda olmayan grupta ortalama pakimetri ve biometri değerleri daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu sonuçlar da istatistiki yönden anlamlı değildir. Bu durum remisyonda olan akromegali hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Hastalık süresi ile ortalama optik pakimetri ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.392$; $p<0.05$). Bu durum hastalık süresi uzadıkça CCT' nin artışının daha fazla olduğunu ifade etmektedir ve Ciresi ve arkadaşlarının çalışmasıyla da paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda akromegali vakalarında myopiye yatkınlık, CH ve CRF de azalma, daha yüksek GİB, OCT ve CCT değerleri saptanmış olup, verilerimiz artmış olan GH' un kornea ve diğer hedef organlar üzerinde uyarıcı etki gösterebileceği hipotezini destekler niteliktedir. Göz içi basıncı artışı, CCT deki artış ve CH değerlerindeki azalma glokom riski ile paralellik göstermektedir. Yine literatürde myopi ve glokom arası ilişki gösterilmiş olup Wong ve arkadaşları artmış aksiyal uzunluğun veya myopinin yüksek göz içi basıncına eşlik ettiğini göstermişlerdir (119). Greco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, açık açılı glokomu olan hastalarda iv arginin uygulamasından sonra, kontrollere kıyasla daha yüksek GH düzeyleri

tesbit edilmiş ve somatotrop hormonun glokom tablosunu hızlandırabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular da yüksek plazma GH düzeylerinin oküler basıncın düzenlenmesi üzerinde olumsuz etki gösterebileceği hipotezini desteklemektedir (6).

Çalışma sonuçlarımızda akromegali olgularında kontrollere kıyasla OR düşük olup miyopiye yatkınlık tespit edilmiştir. CH, CRF değerleri düşük olup, GİB ve kornea kalınlığı yüksek bulunmuştur. Bu durum glokoma yatkınlıkla paraleldir.

Çalışmamız akromegali hastalarında makroadenomun neden olduğu görme defekti dışında artmış GH ve IGF-1 düzeylerinin etkisi ile diğer göz fonksiyonlarının da etkilenebileceği ve görme alanı defekti dışında ek göz bulgularının gelişebileceğini göstermektedir. Göz bulgularının hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülsede çalışmamızda bu durum olgu sayısının az olmasına bağlı net olarak gösterilemedi.

Sonuç olarak akromegali hastalarında bilinen komplikasyonlara ek olarak göz bulgularının da etkilenebileceği gösterilmiştir. Akromegali hastalarında göz fonksiyonlarındaki değişiklikleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini göstermek için daha geniş, daha fazla hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

IX. ÖZET

Akromegali artmış büyüme hormonu (GH) salgılanmasına bağlı gelişen ve pek çok organı ve sistemi etkileyen bir klinik sendromdur. Artmış GH düzeyinin büyümeyi tetikleyen etkisine bağlı olarak gelişen klinik özellikler iyi bilinmektedir. Literatürde, akromegali olgularında GH'nun göz üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmektedir. Bu retrospektif çalışmada akromegali tanısı ile izlenen hastaların göz bulgularının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'n da takip edilen 35 akromegali tanılı hastanın dosya bilgileri incelenip, hastaların göz bulguları (görme alanı, oto refraktometri, korneal histerezis, korneal rezistans faktör, göz içi basıncı, optik koherans tomografi, pakimetri, optik pakimetri ve biometri ölçümleri) ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi. Akromegali hastalarının bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Akromegali hastalarının 21'i kadın, 14'ü erkek olup yaş ortalaması 47.26 ± 12.59 yıl, yaş dağılımı 20 ile 70 yıl idi. Hastaların 6'sı hipofiz cerrahisi sonrası remisyonda olup, medikal tedavisiz izlenirken 25'i cerrahi tedavi sonrası uzun etkili somatostatin analogu ile tedavi edilmekte idi. Dört hastaya henüz tedavi verilmemişti. IGF-1 düzeyinin cinsiyet ve yaş için normal sınırlarda, random GH düzeyinin 2.5 ng/ml'nin altında ve glukozu GH yanıtı testinde GH düzeyinin 1 ng/ml'nin altında olan hastalar remisyonda kabul edildi. Remisyon kriterlerine göre hastaların 26'sının remisyonda olmadığı görüldü. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı.

Akromegali hastalarının beden kitle indeksi, DM sıklığı, LDL kolesterol ve açlık kan glukozu düzeyi yüksek bulundu ($p < 0.025$). Göz bulgularından oto refraktometri (OR), korneal histerezis (CH) ve korneal rezistans faktör (CRF) ölçümleri akromegali grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p = 0.01$). Göz içi basıncı (GİB), optik koherans tomografi (OCT), pakimetri, optik pakimetri ve biometri ölçümleri akromegali grubunda kontrollere göre yüksek bulundu ($p = 0.01$). Görme alanı defekti 35 akromegali hastasından 12'sinde (%34.3) saptandı. Akromegali hastalarında, sağ göz görme keskinliği ölçümleri remisyonda olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmasına rağmen ($p < 0.05$), sol göz ve her iki göz ortalama görme keskinliği ölçümleri ise remisyon durumuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği görüldü ($p = 0.05$). Ortalama

optik pakimetre ve hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.392$, $p=0.020$). Çalışma sonuçlarımızda akromegali olgularında kontrollere kıyasla OR değerleri düşük olup bu durum artmış myopi riskinin göstergesidir. CH, CRF değerleri düşük, GİB ve kornea kalınlığı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu durum artmış glokom gelişme riski ile ilişkilidir. Göz bulgularının hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülse de çalışmamızda bu durum olgu sayısının az olmasına bağlı olarak net gösterilemedi.

Çalışmamız akromegali hastalarında makroadenomun neden olduğu görme defekti dışında, artmış GH ve IGF-1 düzeylerinin etkisi ile diğer göz fonksiyonlarının da etkilenebileceği ve görme alanı defekti dışında ek göz bulgularının gelişebileceğini göstermektedir. Akromegali hastalarında göz fonksiyonlarını ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini inceleyen daha geniş, daha fazla hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

X. SUMMARY

Acromegaly, induced by increased growth hormone (GH) secretion, is a clinical syndrome that effects many organs and systems. The clinical features, developed by the increased GH levels that has the effect of triggering growth, are well-known. In the literature the number of studies examining the effect of GH on eyes in cases with acromegaly appears highly few. In this retrospective study it was aimed to evaluate the eye findings of patients diagnosed with acromegaly and to demonstrate whether they are related to the activity of the disease.

In this retrospective study the records of 35 patients diagnosed with acromegaly were examined in the Endocrinology and Metabolism Diseases Department of Medical Faculty, Celal Bayar University and whether there was any relationship between patients eye findings (visual field, autorefractometer, corneal hysteresis, corneal resistance factor, intraocular pressure, optical coherence tomography, pachymetry, optical pachymetry and biometri measurements) and activity of disease was evaluated.

The findings of acromegaly patients were compared with those of control group. Of the acromegaly patients 21 were women and 14 were males; their mean age was 47.26 ± 12.59 years, age range 20 to 70 years. Six patients were in post-op remission while being followed up without medical therapy, 25 patients were treated with long-acting somatostatin analog post op surgery. Four patients had not received any therapy yet. IGF-1 level at normal limits for gender and age, with random GH level below 2.5 ng/ml and below 1 ng/ml in glucose GH response test were considered at remission. According to remission criteria, 26 were observed out of remission. In statistical analyses NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) were used.

Acromegaly patients body mass index, DM frequency, LDL cholesterol and hunger blood glucose levels were found high ($p < 0.025$). Eye findings the autorefractometry (OR), the corneal hysteresis (CH) and the corneal resistance factor (CRF) measurements were found statistically significantly lower compared to controls ($p = 0.01$). Intraocular pressure (IOP), optic coherence tomography (OCT), pachymetry, optic pachymetry and biometry measurements were found elevated in acromegaly group than in controls ($p = 0.01$).). Field of vision defects were detected in 12 (34.3 %) of 35 acromegaly patients. In acromegaly patients, although right eye acuity measurements were found statistically significantly reduced in remission patients ($p < 0.05$), the mean visual acuity measurements in left eye and both eyes demonstrated a statistical

difference compared to remission status ($p=0.05$). A positive correlation was established between the average optic pachymetry and the duration of disease ($r=0.392$, $p=0.020$). In the results of our study patients with acromegaly is low compared to the controls it increased OR values indicative of the risk of myopia. CH and CRF values were lower in acromegaly cases compared to controls, whereas IOP and cornea thickness were found higher. This situation is parallel with propensity to glaucoma. Even though a relationship is considered between eye findings and activity of disease, this situation could not be shown clearly in our study due to few number of cases.

Our study indicates that, besides the visual defect caused by macroadenoma in acromegaly patients, other eye functions may be influenced by the effect of elevated GH and IGF-1 levels and additional eye findings may develop other than field of vision defects. In acromegaly patients are needed investigate the relationship between eye function and disease activity and larger, prospective studies with more patients.

XI. KAYNAKLAR

1. Harvey S, Baudet ML, Sanders EJ. Growth hormone and developmental ocular function: clinical and basic studies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5(1): 510-515.
2. Van Setten G, Brismar K, Algvere P. Elevated intraocular levels of insulin-like growth factor I in a diabetic patient with acromegaly. *Orbit* 2002;21:161–167.
3. Harvey S, Kakebeeke M, Murphy AE, Sanders EJ. Growth hormone in the nervous system: autocrine or paracrine roles in retinal function? *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81(4):371–384.
4. Bourla DH, Laron Z, Snir M, Lilos P, Weinberger D, Axer-Siegel R. Insulinlike growth factor I affects ocular development: a study of untreated and treated patients with Laron syndrome. *Ophthalmology* 2006;113(7):1197.e1-5.
5. Bramsen T, Klauber A, Bjerre P. Central corneal thickness and intraocular tension in patients with acromegaly. *Acta Ophtalmology* 1980;58:971-974.
6. Greco AV, Ricci B, Altomonte L, Rebuzzi AG, Manna R, Ghirlanda G. GH secretion in open-angle glaucoma. *Ophtalmologica* 1979;179(3):168-172.
7. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25(1):102-152.
8. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41(1):95-102.
9. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1):101-122.
10. Holdaway IM, Rajasoorya RC. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2:9-41.
11. Bengtsson BA, 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* 1988;223(4):327-335.

12. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993;16(3):181-187.
13. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):2929-2934.
14. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20(10):1837-1844.
15. Laws ER, Jane JA. History of acromegaly. In Wass J, ed. *Acromegaly. A handbook of history, current therapy and future prospects*. Bristol, UK, BioScientifica Ltd; 2009; 3-9.
16. Cushing H. III. Partial Hypophysectomy for Acromegaly: With Remarks on the Function of the Hypophysis. *Ann Surg* 1909; 50(6):1002-1017.
17. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957;49(6):825-836.
18. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: *Endocr Rev* 2001;22(1):53-74.
19. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355(24):2558-2573.
20. Peacey SR, Toogood AA, Veldhuis JD, Thorner MO, Shalet SM. The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):259-266.
21. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(1):37-55.
22. 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* 2003;144(3):967-974.

23. Aron DC. Hypothalamus & pituitary. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th ed. Lange;Mc Graw-Hill; 2007.p.101-157.
24. Møller N, Copeland KC, Nair KS. Growth hormone effects on protein metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(1):89-100.
25. Jørgensen JO, Møller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(1):75-87.
26. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA, Wan Y, McKinstry WJ, Palethorpe K, Seeber RM, Monks TA, Eidne KA, Parker MW, Waters MJ. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nat Struct Mol Biol* 2005;12(9):814-821.
27. Hekimsoy Z. Büyüme hormonu ve etkileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(37):5-9.
28. Ezzat S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(4):703-723.
29. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, Ketelslegers JM, Wilhelmsen L, Hulthén L, Saller B, Mattsson A, Wilde J, Schemer R, Kann P; German KIMS Board. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003;60(2):53-60.
30. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(2):48-52.
31. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D, Lane H, Hofmann F, Hicklin DJ, Ludwig DL, Baselga J, Rosen N. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt *Cancer Res* 2006;66(3):1500-1508.
32. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989;10(1):68-91.
33. Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16(1):3-34.

34. Lamson G, Giudice LC, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding proteins: structural and molecular relationships. *Growth Factors* 1991;5(1):19-28.
35. Aaronson S. Growth factors and cancer. *Science* 1991;254(5035):1146-1153.
36. Jones BK, Monks BR, Liebhaber SA, Cooke NE. The human growth hormone gene is regulated by a multicomponent locus control region. *Mol Cell Biol* 1995;15: 7010-7021.
37. Di Cola G, Cool MH, Accili D. Hypoglycemic effects of insulin-like growth factor-1 in mice lacking insulin receptors. *J Clin Invest* 1997 ;15; 99(10):2538-2544.
38. Baumann G. Growth hormone and its disorders. In: Becker KL, ed 3th. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.129-145.
39. Melmed S. Unwanted effect of growth hormone excess in the adult. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9 369-375.
40. Hekimsoy Z, Yünter Y, Sivrioğlu S. Coexisting acromegaly and primary empty sella syndrome. *Neuro Endocrinol* 2004; 25(4):307-309.
41. Melmed S. Mechanism for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:1603-1618.
42. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989;340(31):692-696.
43. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol* 2006;111(1):1-7.
44. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:25-39
45. Maheshwari HG, Prezant TR, Herman F, Bonert V. Long Acting peptidomimetic control of gigantism caused by pituitary acidophilic stem cell adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3409-3416.

46. Tahara S, Kurotani R, Ishii Y, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. A case of Cushing's disease caused by pituitary adenoma producing adrenocorticotrophic hormone and growth hormone concomitantly: aberrant expression of transcription factors NeuroD1 and PitF1 as a proposed mechanism. *Mod Pathol* 2002;15:1102-1105.
47. Harris AG. Clinical Features of Acromegaly. In: Harris AG ed. *Acromegaly and Its Management*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.p. 9-16.
48. Thorner MO, Vance ML, Laws ER. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia. WB Saunders;1998. p. 249-340.
49. Williams G, Ball J, Lawson R. Analgesic effect of somatostatin analogue in headache associated with pituitary tumors. *BMJ* 1987;295:247-248.
50. Verde GG, Santi I, Chiodini P, Cozzi R, Dallabonzana D, Oppizzi G, Liuzzi A. Serum type III procollagen propeptide levels in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(6):1406-1410.
51. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994; 73(5): 233-240.
52. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Ferone D, Longobardi S, Esposito V, Merola B. Is Growth Hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J Endocrinol* 1997;155 (1):33-37.
53. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992;13(1):51-56.
54. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary* 2006;9(4):297-303.
55. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 2001;54(2):137-154.
56. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF -1 normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol* 2002;56(39):303-311.

57. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(11):1429-1433.
58. Grunstein R, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115(7):527-532.
59. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Stiel J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust N Z J Med* 1988;18(1):28-35.
60. Orme S, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83(8):2730-2734.
61. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assesment should be based on population based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1909.
62. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalance of benign and malignant tunors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocrine J* 2008;55(1):67-71.
63. Güllü BE, Çelik Ö, Gazioğlu N. Kadioğlu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13(3):242-248.
64. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ, Klibanski A. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol* 2001;54(2):183-188.
65. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):526-529.
66. Melmed S. Colao A. Barkan M. Molitch A. B. Grossman D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson E. Laws J. Schlechte M. L. Vance K. Ho K. Giustina A. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94(5):1509-1517.
67. Freda P, Reyes CM, Naruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose supressed GH levels less than 1 microgram/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003; 6(4):175-180.

68. Freda P, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of abnormal nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 495-500.
69. Frohman LA, Kineman RD. Growth hormone- releasing hormone and pituitary development, hyperplasia and tumorigenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:299-303.
70. Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol* 1997;46(5):531-537.
71. Katznelson L. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Endocr Pract* 2011;17:1-44.
72. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws ER, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A. Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4054-4058.
73. Colao A, Martino E, Cappabianca P, Cozzi R, Scanarini M, Ghigo E; A.L.I.C.E. Study Group. First-line therapy of acromegaly: a statement of the A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) Study Group. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(1):1017–1020.
74. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4072-4077.
75. Erturk E, Tuncel E, Kiyici S, Ersoy C, Duran C, Imamoglu S. Outcome of surgery for acromegaly performed by different surgeons: importance of surgical experience. *Pituitary* 2005;8(2):93–97.
76. Laws ER, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(1):119–131.
77. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten year follow- up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1): 4596–4602.

78. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res* 2003;13:144–151.
79. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg* 2003;98(4):719-724.
80. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Acromegaly the place of the neurosurgeon. *Metabolism* 1996;45:65-66.
81. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Calì A, de Divitiis E, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3308-3314.
82. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40(2):225-236.
83. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12): 3395-3402.
84. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol* 1999;50(5):561-567.
85. Ferone D, Colao A, Van der Lely AJ, Lamberts SW. Pharmacotherapy or surgery as primary treatment for acromegaly? *Drugs Aging* 2000;17(2):81-92.
86. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2779-2786.
87. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, Lodrini A, Lombardi G, Cozzi R. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):85-92.
88. Cantürk Z. Dopamin agonistleri ve somatostatin analogları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;37(3):42-45.

89. Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, Nagata S, Goeddel DV, Wells JA. Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor. *Science* 1992; 256:1677-1680.
90. Herman-Bonert V, Zib K, Scarlett JA, Melmed S, Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2958-2961.
91. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153(6):737-740.
92. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342(16):1171-1177.
93. Jaffe C, Barkan AL Acromegaly. Recognition and treatment. *Drugs* 1994;47(3): 425-445.
94. Jackson SNJ, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol* 1997; 46(6):745-749.
95. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, Buchelt A, Ho YY, Hu K, Farrall AJ, Melmed S, Biller BM. Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2781-2789.
96. Minniti G, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, Gargiulo P, Tamburrano G, Enrici RM. The longterm efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2005;62:210–216.
97. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. *Q J Med* 1989; 262:145–160.

98. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, Rajan B, Traish D. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenomas. *BMJ* 1992;304:1343-1346.
99. Klein SA, Mandell RB. Shape and refractive powers in corneal topography. *Investigative Ophthalmology* 1995;36:2096 - 2109.
100. Yanoff M, Duker J. *Cornea and Ocular Surface Disease*. Yanoff & Duker: Ophthalmology; 3th ed; 2008. p. 900-909.
101. Tamçelik N. Görme Alanı. Turaçlı E, Önal M, Yalvaç İ, editörler. *Glokom*. Ankara; SFN Yayınevi; 2003. s. 47-56.
102. Özçetin H. Göz içi Basıncı (GİB). Özçetin H. Ed. *Glokom*. Bursa. Nobel Tıp Kitabevleri; 2009.s.36-52.
103. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1):146-155.
104. Medeiros FA, Weinreb RN, Evaluation of the Influence of Corneal Biomechanical Properties on Intraocular Pressure Measurements Using the Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 2006;15(5):364–370.
105. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach*. Makepeace C, Benson K, eds. London. Butterworth Heinemann: 2003. p. 193-270.
106. Mumcuoğlu T, Durukan H, Erdurman C. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. *T Oft Gaz* 2008;38:168-175.
107. Parentin F, Tonini G, Perissutti P. Refractive evaluation in children with growth defect. *Curr Eye Res* 2004;28(1):11–15.
108. Shirke S, Faber SC, Hallem E, Makarenkova HP, Robinson ML, Overbeek PA, Lang RAShirke S, Faber SC, Hallem E. Misexpression of IGF-I in the mouse lens expands the transitional zone and perturbs lens polarization. *Mech Dev* 2001;101:167–174.

109. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):868-875.
110. Coleman AL, Gordon MO, Beiser JA, Kass MA. Baseline risk factors for the development of primary open-angle glaucoma in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2004;138(4):684-685.
111. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5337-5347.
112. Hager A, Loge K, Schroeder B, Füllhas MO, Wiegand W. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2008;17(5):361-365.
113. Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6): 990-992.
114. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44(5):367-408.
115. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117(1): 14-16.
116. Henderson PA, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Relationship between central corneal thickness and retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients. *Ophthalmology* 2005;112(2):251-256.
117. Jonas JB, Stroux A, Velten I, Juenemann A, Martus P, Budde WM. Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(4):1269-1274.

118. Ciresi A, Amato MC, Morreale D, Lodato G, Galluzzo A, Giordano C. Cornea in acromegalic patients as a possible target of growth hormone action. *J Endocrinol Invest* 2011;34(2):30-35.

119. Wong TY, Klein BE, Klein R, Knudtson M, Lee KE. Refractive error, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003;110(1):211-217.





