T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA KOLON POLİBİ GELİŞİMİNE ETKİ EDEN PREDİKTİF FAKTÖRLER

Dr. Gizem Oral

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul,2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA KOLON POLİBİ GELİŞİMİNE ETKİ EDEN PREDİKTİF FAKTÖRLER

Dr. Gizem Oral

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul,2023

TEŞEKKÜRLER

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinizden yararlandığım, akademik ve insani yönden örnek aldığım, bana sonsuz çaba ve destek veren kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel Altuntaş'a

Hekimlik mesleğini en güzel yanları ile sergileyerek bizlere örnek olan, geniş bilgi birikimi ve tez çalışmam boyunca her aşamada bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk'e,

Bütüncül hasta yaklaşımını bizlere öğreten, üzerimizde büyük emeği olan hocam sayın Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya,

Tez sürecimdeki katkıları ve yol gösterici yardımlarından dolayı sayın Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz Erol'a,

Her zaman sabırla ve anne şevkatiyle bizleri destekleyen kliniğimiz idari sorumlusu sayın Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı Ersoy'a bizleri desteklediği için teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitim dönemim boyunca kıymetli tecrübelerinden yararlandığım, kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal'a, kıymetli hocalarım sayın Prof. Dr. Canan Alkım'a, sayın Prof. Dr. Hüseyin Alkım'a, sayın Prof. Dr. Taner Baştürk'e, sayın Doç. Dr. Elbis Ahbap'a, Doç. Dr. Tamer Sakacı'ya, Doç. Dr. Birkan İlhan'a ve Doç. Dr. İlker Şen'e teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimi sürecimde iç hastalıkları kliniği ve klinik rotasyonlarımda birlikte çalışma imkanımın olduğu bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli uzmanlarım sayın Uzm. Dr. Ayda Damar'a ve sayın Uzm. Dr. Aslıhan Çalım'a, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz Gürler, Uzm. Dr. Ekmel Burak Özşenel, Uzm. Dr. Elif Güven Çetin, Uzm. Dr. Esra Çil Şen, Uzm. Dr. Muhammed Masum Canat, Doç. Dr. Mustafa Sevinç, Uzm. Dr. Tarık Onur Tiryaki ve tüm diğer uzmanlarıma,

4 yıllık tempolu asistanlık sürecim boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum eşkıdemlerim Dr. Fatma Tozyılmaz, Dr. İlayda Güncel Ayten, Dr. Gizem Leyla Kokoğlu, Dr. Zeynep Saraç, Dr. Efe Kaan Ülker, Dr. Hakan Kaygusuz, Dr. Çağatay Taşkın'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak, bana her zaman yol gösteren, her koşulda yanımda olan, emekleri ve sevgileri sayesinde bu günlere geldiğim anneme, babama ve diğer akrabalarıma teşekkür ederim.

Dr. Gizem ORAL
İstanbul,2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR LİSTESİ iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 GH(Büyüme Hormonu) Fizyolojisi 3
2.2 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) Fizyolojisi 6
2.3 Akromegali Hastalığı 8
2.3.1 Tarihçesi 8
2.3.2 Epidemiyoloji 9
2.3.3 Etyoloji 9
2.3.4 Klinik Özellikler 11
2.3.5 Tanı 14
2.3.6 Tedavi 16
2.4 Kolon Polipleri 21
2.5 GH ve IGF1`in kolon polipleri ile olan ilişkisi 24
2.6 Metforminin antikarsinojenik ve kolon polipleri üzerindeki etkileri 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKÇA 54

KISALTMALAR

GH: Büyüme hormonu

GHRH: Büyüme hormonu salgılatan hormon

GHR: Büyüme hormon reseptörü

PRL: Prolaktin

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

PTH: Parathormon

IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein

IGF1R : İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü

FSH: Folikül stimüle edici hormon

LH: Luteinizan hormon

JAK: Janus kinaz

STATs : Transkripsiyonun sinyal transdüktör aktivatörleri

RT: Radyoterapi

MEN tip 1: Multipl endokrin neoplazi tip I

SRA: Somatostatin reseptör analogları

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

DM: Diabetes mellitus

HT: Hipertansiyon

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

cAMP: Siklik adenozin mono fosfat

SRL: Somatostatin reseptör ligandı

SSTR: Somatostatin reseptörü

AIP: Aril hidrokarbon reseptörü ile etkileşime giren protein

ERK: Hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlar

MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz

FIPA: Familyal izole hipofiz adenomu

PPAR: Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler

UPR: Katlanmamış protein cevabı

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

KMD: Kemik mineral yoğunluğu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: GH salınımına etki eden faktörler

Tablo 2: Akromegalinin klinik manifestasyonları

Tablo 3: Kolonik poliplerin histolojik sınıflandırılması

Tablo 4: Akromegali Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5: Akromegali hastalarının kolonoskopik verilerinin analizi

Tablo 6: Akromegali Hastalarında Kolonoskopi Taramalarına Göre Poliplerinin Lokalizasyonu

Tablo 7: Akromegali Hastalarında Saptanmış Kolon Poliplerinin Patolojik Verileri

Tablo 8: Akromegalik Hastalarda Kolon Poliplerinin Displazi Dereceleri

Tablo 9: Akromegali Hastalarında Kolonoskopide Polibi Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması-1

Tablo 10: Akromegali Hastalarında Kolonoskopide Polibi Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması-2

Tablo 11: Polip varlığı ile yaş, yanı yaşı ve tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre arasındaki ilişki

Tablo 12: Akromegali Hastalarında Kolonoskopide Tek Polibi Olan ve Birden Fazla Polibi Olan Hastaların Profili

Tablo 13: Hipofiz adenom patolojisinde densely granüler adenom varlığı ile kolonoskopideki polip sayısının ilişkisi

Tablo 14: Akromegali hastalarının kolonoskopide polip boyutuna göre karşılaştırılması

Tablo 15: Kolonoskopide 5 mm altı polip saptanması ile yaş ve kolonoskopiye kadar geçen süre arasındaki ilişki

Tablo 16: Akromegali hastalarında metformin kullanımının polip gelişimi üzerine etkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: GH'nin vücuttaki fizyolojik etkileri

Şekil 2: Akromegali etyolojisi

Şekil 3: Akromegali tanı algoritması

Şekil 4: Akromegali tedavi algoritması

Şekil 5: Kolonoskopide saptanan poliplerin lokalizasyonu

Şekil 6: Kolonoskopide saptanan poliplerin displazi derecelerine göre dağılımı

ÖZET

Akromegali Hastalarında Kolon Polibi Gelişimine Etki Eden Prediktif Faktörler

Amaç: Akromegalide yüksek büyüme hormonu (GH) ve uyardığı yüksek insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1)'in tetiklediği hücre büyümesine bağlı olarak neoplastik olayların artış gösterdiği düşünülmektedir. Hastalarda kolon polibi ve kolon kanseri gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gözlemlendiği için akromegali takip ve tedavi kılavuzları bu hastaların periyodik olarak taranması konusunda öneriler sunmaktadır. Bu çalışmamızın amacı, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen akromegali hastalarında kolon polip gelişimine etki eden prediktif faktörleri belirlemek ve son yıllarda antineoplastik etkileri ile öne çıkan metforminin kolon polipleri üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde takipli 83 akromegali hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar kolonoskopi bulgularına göre kolon polibi olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta demografik veriler, biyokimyasal ve hormonal değerlendirme sonuçları, MR görüntüleme ve patoloji verileri karşılaştırıldı. Kolon polibi olanlar ise kendi içlerinde tek ve birden fazla polibi olan hastalar ile polip boyutu <5mm ve ≥5 mm olanlar olmak üzere iki ayrı grupta incelenerek, polip boyut ve sıklığına etki eden faktörler incelenmiştir. Metformin kullanımının bu hasta popülasyonunda polip gelişimine olan etkisini araştırmak üzere kolonoskopi yapılan hastalar metformin kullanan ve kullanmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak laboratuvar, kolonoskopi esnasındaki hastalık aktivitesi durumu ve kolonoskopik bulguları (polip sayısı, yerleşimi ve patolojik değerlendirmeleri) karşılaştırıldı.

Bulgular: 83 hasta (30 erkek (%36,1), 53 kadın (%63,8)) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 34'ünde (%40,9) toplam 123 adet kolon polip (11 hastada tek polip; 23 hastada> 1polip) tespit edildi. Saptanan poliplerin %38,2'si adenomatöz, %60,1'i hiperplastik polip ve %1,6'i ise adenokanser idi. Polibi olan grupta ortalama hasta yaşı

(58,65±12,15 yıl- 51,53±9,52 yıl; p=0,008) ve ortalama tanı yaşı (48,26±10,28 yıl-41,04±10,40 yıl; p=0,003) polibi olmayan gruba göre daha yüksek saptandı. Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre kolon polibi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha kısa saptandı (13,68±21,86 ay - 30,9±42,74 ay; p=0,005). Belirlenen diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı. Hipofiz adenom patolojisi densely granüler olarak tanımlanan hipofiz adenomlu hastalarda (%46,15), sparsely granüler adenomu (%53,85) olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha az sayıda polip görüldüğü saptandı (p=0,035). Densely granüler hipofizer adenomu olan hastalarda kolonoskopide birden fazla polip olma durumu 1,6 kat daha az gözlendi. Polip boyutu < 5 mm altı olan grupta ortalama hasta yaşı daha yüksekti (58,74±11,14 yıl – 52,8±10,83 yıl; p=0,038). Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre <5 mm polibi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha kısaydı (10,65±12,01 ay – 28,9±41,31 ay; p=0,011). Metformin kullanımının polip gelişimi üzerine etkisine yönelik olarak polip boyutu ve displazi oranının kullanmayan grupta, kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmediği gözlendi.

Sonuç: Akromegali hastalarında kolon polibi prevalansı (%40,9), literatür ile benzer ve normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır. Akromegali hastalarında hastalık başlangıcı ile tanı konulma zamanı arasındaki süre uzun ve değişkendir. Bu nedenle hastalarda neoplastik değişiklikleri tetikleyebilecek yüksek hormon düzeylerine maruziyet sürelerinin tam olarak belirlenebilmesi güçtür. Hastalarda tanıdan kolonoskopiye kadar geçen sürenin kolon polibi saptanan hastalarda daha kısa olduğunu gördüğümüz çalışmamız tanı konulması sonrası hastaların eşlik edecek komorbid durumlar açısından kısa sürede taranmasının önemini vurgulamaktadır. Kolon polibi gelişimine etki edebilecek prediktif faktörler içinde hastalık seyrinde daha iyi prognoz ile ilişkili olan densely granüler adenom varlığının kolonoskopide daha az sayıda polip saptanması ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Metformin kullanımının ise polip gelişimi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bu etkinin değerlendirilmesi için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Akromegali, Kolon Polibi, metformin

ABSTRACT

Predictive Factors Influencing Colon Polyp Development in Acromegaly Patients

Objective: In acromegaly, the high levels of growth hormone (GH) and the consequent high insulin-like growth factor-1 (IGF-1) trigger increase cell growth, leading to an increased risk of neoplastic events. Since acromegalic patients have been observed to have a higher risk of developing colon polyps and colon cancer compared to the general population, follow-up and treatment guidelines for acromegaly recommend periodic screening of these patients. The aim of our study is to identify predictive factors influencing the development of colon polyps in acromegaly patients followed at our Endocrinology and Metabolism Clinic and to examine the effect of metformin, which has recently gained attention for its antineoplastic effects, on colon polyps.

Materials and Methods: In this study, data from 83 acromegaly patients under follow-up at Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital's Endocrinology and Metabolism Clinic were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups based on colonoscopy findings: those with colon polyps and those without colon polyps. Demographic data, biochemical and hormonal evaluation results, MRI imaging, and pathology data were compared between these two groups. Among patients with colon polyps, two separate groups were examined: those with a single polyp and those with multiple polyps, as well as those with polyp size <5mm and ≥5mm, to investigate factors affecting polyp size and frequency. To investigate the effect of metformin use on polyp development in this patient population, patients who underwent colonoscopy were divided into two groups: those using metformin and those not using metformin, and laboratory parameters, disease activity during colonoscopy, and colonoscopic findings (polyp number, location, and pathological evaluations) were compared.

Results: A total of 83 patients (30 males, 36.1%; 53 females, 63.8%) were included in the study. Among the patients, 34 (40.9%) had a total of 123 colon polyps (11 patients with a single polyp; 23 patients with >1 polyp). Of the detected polyps, 38.2% were adenomatous, 60.1% were hyperplastic polyps, and 1.6% were

adenocarcinoma. The patient group with polyps had a higher age (58.65±12.15 years vs. 51.53±9.52 years; p=0.008) and age at diagnosis (48.26±10.28 years vs. 41.04±10.40 years; p=0.003) compared to the group without polyps. The time from diagnosis to colonoscopy was significantly shorter in those with colon polyps (13.68±21.86 months vs. 30.9±42.74 months; p=0.005). No significant differences were found in other identified parameters. Patients with densely granulated pituitary adenoma had fewer polyps (46.15%) compared to those with sparsely granulated adenoma (53.85%) (p=0.035). The presence of multiple polyps during colonoscopy was 1.6 times less frequent in patients with densely granulated pituitary adenoma In the group with polyps measuring <5 mm, the mean patient age was higher (58.74±11.14 years vs. 52.8±10.83 years; p=0.038). The time from diagnosis to colonoscopy was significantly shorter in the group with polyps measuring <5 mm (10.65±12.01 months vs. 28.9±41.31 months; p=0.011). there was no statistically significant effect of metformin usage on polyp size, number and dysplasia rate.

Conclusion: The prevalence of colon polyps (40.9%) in acromegaly patients was found to be similar to the literature and higher compared to the normal population. The duration between disease onset and diagnosis in acromegaly patients is long and variable. Therefore, determining the exact duration of exposure to high hormone levels that could trigger neoplastic changes in patients is difficult. Our study showed that the time interval from diagnosis to colonoscopy was shorter in patients with colon polyps, emphasizing the importance of early screening for accompanying comorbid conditions in patients after diagnosis. Among the predictive factors that could affect the development of colon polyps, the presence of densely granulated adenoma, which is associated with a better prognosis in the disease course, was observed to be associated with a lower number of polyps detected during colonoscopy. However, no significant effect of metformin use on polyp development was found. Prospective randomized controlled trials are needed to evaluate this effect.

Key Words: Acromegaly, Colon Polyp, Metformin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, büyüme hormonunun (GH) aşırı salgılanması sonucu oluşan, dış görünüşte progresif değişikliklere ve geniş sistemik etkilere neden olan nadir bir endokrin bozukluktur. Hastalarda artmış GH salgısına bağlı olarak kardiyovasküler, serebrovasküler, solunumsal, metabolik ve neoplastik komplikasyon riskleri ve genel popülasyona göre mortalite oranı artmış bulunmaktadır. Son yıllarda farklı medikal tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve kullanıma girmesi ile akromegali hastalarında biyokimyasal kontrol daha iyi sağlanmaya başlamıştır. Bu süreçte artmış kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite azalmış ve neoplastik komplikasyonlar daha ön plana çıkmaya başlamıştır. Akromegali hastalarında neoplastik olayların gelişiminin yüksek GH ve uyardığı yüksek insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in tetiklediği hücre büyümesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalarda kolon poli bive kolon kanseri gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gözlemlendiği için akromegali takip ve tedavi kılavuzları bu hastaların periyodik olarak taranması konusunda öneriler sunmaktadır.

Cats ve ark. 'ları akromegalik hastaların dolaşımdaki IGF1 seviyeleri ile orantılı olarak kolon epitelinde artmış bir proliferasyon indeksi olduğunu bildirmişlerdir [1]. Yine yapılan son araştırmalarda, kolon tümörogenezinde GH tarafından aktive edilen transkripsiyonun sinyal transdüktör aktivatörü 5 (STAT5) proteinin, hücre proliferasyonunu uyarma ve apoptozu önleme yoluyla tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [2]. Akromegalide kolon neoplazisi gelişimini indükleyen GH ve IGF-1 yüksekliği dışında başka faktörler de mevcuttur. Bu faktörler akromegali hastalarında adenom oluşum ve tekrarlamasına katkıda bulunabilmektedir. Bunlar arasında hiperinsülinemi, diabetes mellitus, değişen safra asit salgısı, değişen lokal immün yanıt, artmış bağırsak uzunluğu ve/veya bağırsak geçiş sürelerinin değişmesi yer alır. Tüm bu sayılan nedenlerden ötürü, akromegali hastalarında kolon polip gelişimine etki eden faktörlerin belirlenmesi, bu hastalarda kolon kanseri gelişimini önlemek için bu hastaların takip edilmesi önemlidir.

Bu tezin amacı, akromegali hastalarında kolon polip gelişimine etki eden prediktif faktörleri ve son yıllarda antineoplastik etkinlikleri gündemde olan metforminin kolon polipleri gelişimi üzerindeki etkisini olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Büyüme Homonu (GH) Fizyolojisi

Büyüme hormonu, diğer adıyla somatotropin, 191 aminoasitten meydana gelen tek zincirli polipeptid yapıda bir moleküldür. İlk olarak çocukluk çağında büyüme regülasyonundan sorumlu olduğu keşfedilen GH'nin sonralarda vücudun diğer birçok metabolik işlevinde sorumlu olduğu ve akut faz stres reaktanı olarak işlev gördüğü saptanmıştır. Büyüme hormonu, ön hipofizdeki asidofilik somatotrof hücrelerden üretilir ve pulsatil olarak salınır [3]. GH salınımı, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), somatostatin ve gastrointestinal sistemde üretilen ghrelin hormonları ile çift taraflı kontrol altındadır. GHRH, GH üretim ve salınımını artırırken hipotalamustan salınan somatostatin GHRH salınımını ve GH yanıtını inhibe eder [4]. Somatostatinin bilinen beş farklı reseptör alt tipi bulunur. (Somatostatin reseptörü 1-5 (SSTR 1-5). Bunlardan hipofizde en çok bulunan alt tipleri SSTR 2 ve 5 'tir. Ghrelin ise açlık durumunda mide fundusunda üretilen ve hipoglisemiye karşı koruyucu bir mekanizma olarak salınan bir hormondur. Açlıkta ghrelin direkt olarak somatotrof hücrelere bağlanarak GH salınımını uyarır. IGF-1 de hem direkt olarak somatotrofik GH salınımını, hem de sinerjistik somatostatin salınımını artırmak suretiyle GH'yi inhibe etmektedir. Büyüme hormonunun kendisi de hipotalamusa negatif feedback etki ile GHRH üretimini azaltmaktadır. Bu mekanizmaların net etkisi olarak GH saatlik pulsatil bir dalgalanma ile salınır. Toogood ve ark.' larının yaptığı çalışmada GH'nin gün boyunca 90 dakikalık pulslar halinde 128 dakikada bir salınım gösterdiği gösterilmiştir [5][6]. Bu sebeple günün herhangi zaman diliminde ölçülen büyüme hormonu konsantrasyonları gerçek seviyeyi yansıtmayabilir.

Bunun dışında GH üretimine etki eden başka faktörler de bulunmaktadır. Stres, egzersiz, kötü beslenme, IV aminoasit uygulanması, sepsis, travma, derin uyku sırasında da GH seviyeleri artar. GH salınımına etki eden faktörler aşağıda tablo 1 'de ayrıntılı olarak sıralanmıştır [7]. Büyüme hormonu seviyesi genellikle çocukluk döneminde yüksek olur, pubertede en yüksek seviyelere ulaşır ve yaşın ilerlemesiyle azalmaya başlar. (Salınımı puberte döneminde yaklaşık 150 mcg/kg, 55 yaşlarında ise 25 mcg/kg kadardır.) [8].

Büyüme hormonu vücuttaki etkilerini direkt ve indirekt mekanizma olmak üzere iki şekilde gerçekleştirir. Direkt etkisi, hedef hücredeki büyüme hormonu reseptörlerine (GHR; sitokin reseptör süper ailesinin bir üyesi olan kognat reseptörü) bağlanarak bir yanıt oluşturmak suretiyle gerçekleşir [9]. Dolaylı etkilerini başlıca hepatositlerden salınan IGF-1 üzerinden gerçekleştirir. GH'nin hepatositlerdeki GHR'ye bağlanmasıyla dimerik formdaki GHR'nin konformasyonel yapısı değişir ve Janus aktive edici tirozin kinaz 2 (JAK 2) aktivasyonu mümkün kılınır. Aktive olan JAK 2, bir takım fosforilasyon kaskadı ve sinyal transdüktörleri aracılığıyla STAT aktivasyonunu gerçekleştirir. JAK-2, sitoplazmik transkripsiyon faktörleri olan STAT1, STAT3 ve STAT5'e bağlanarak nükleusa taşınır. Devamında gen transkripsiyonunu ve IGF-1 salınımını indükler [9]. Bu sayede periferik dolaşıma salınan IGF-1 periferik dokularda büyüme ve metabolizma üzerindeki etkilerini gerçekleştirir [4].

GH, vücuttaki neredeyse her doku ve organda büyümeyi indükler. Büyüme üzerindeki etkileri en belirgin kemik ve kıkırdak doku üzerindedir. Kondrositler ve osteoblastlar, GH'nin hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlar (ERK) 'ler olarak bilinen MAP-kinaz (mitojen-aktive protein kinaz) sinyal yolağı aktivasyonu yoluyla replikasyonu artırmak için sinyaller alırlar. Bunu takiben hücre içi sinyal kaskadının fosforilasyon yoluyla aktivasyonu ve protein kaskadının aktivasyonu gerçekleşir [10].

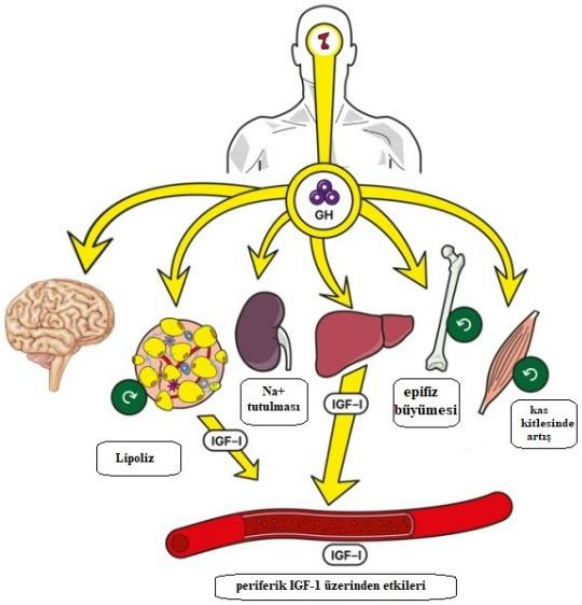
Etkilenen hücrelerde artan gen transkripsiyonu ve nihayetinde artan gen replikasyonuna bağlı hücresel büyüme gerçekleşir. Sonuçta, kemiklerin epifiz plaklarında kondrositlerin proliferasyonu, kemik uzunluğu ve yoğunluğunun artmasıyla sonuçlanır. GH ayrıca myoblastların ve kas liflerinin öncül hücrelerinin farklılaşmasını indükleyerek kas kütlesinde artış sağlar [9].

GH, metabolizmanın düzenlenmesinde de önemli bir role sahiptir. Adipositlerdeki, depolanmış yağların lipolizini ve yağ asitlerinin kan dolaşımına salınmasını indükler. Bunun dışında karaciğerde artan bir glukoneogeneze neden olarak genel bir hiperglisemik duruma yol açar [10]. Büyüme hormonu, genel olarak, hücrelerde artan aminoasit alımı, protein sentezi ve azalan protein katabolizmasıyla anabolik bir ortam oluşturur. Büyüme ve metabolizma üzerindeki etkilerinin yanı sıra GH, hücre onarımı ve yenilenmesinde de rol oynar. Epitel hücreleri, immün hücreler ve eritrositler de dahil olmak üzere yeni hücrelerin üretimini teşvik eder [11]. GH,

hasar görmüş dokuların onarılmasına ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasına da yardımcı olur [12]. (Şekil 1)

Tablo 1. GH salınımına etki eden faktörler[7]

GH salınımını uyaranlar		**GH salınımını inhibe edenler**	
Fizyolojik	**Patolojik**	**Fizyolojik**	**Patolojik**
Derin uyku Hipoglisemi Stres Açlık Egzersiz Yüksek proteinli diyet Testosteron Östrojen Glukagon Ghrelin GHRH	Tip 1 DM Akut glukokortikoid maruziyeti Akromegali Böbrek yetmezliği Siroz Sepsis Opioid kullanımı Anoreksi Depresyon Ektopik GHRH	Aşırı beslenme Yaşlılık IGF-1 yüksekliği Progesteron Obezite Somatostatin GH Leptin	Kronik glukokortikoid maruziyeti Tip 2 DM Hipertiroidi



Şekil 1. GH'nin vücuttaki fizyolojik etkileri[12]

2.2 İnsülin benzeri büyüme faktörü -1(IGF-1) Fizyolojisi:

IGF sistemi, IGF-1, IGF-2, hücre yüzey reseptörleri, dolaşımdaki bağlayıcı proteinler (IGFBP)'den oluşan kompleks bir sistemidir. IGF-1, diğer ismiyle somatomedin-c, GH tarafından uyarılması ile somatik büyümenin ana aracısı olarak işlev gören bir hormondur, ayrıca birçok hücre ve dokuda GH'den bağımsız anabolik yanıtların bir aracısı olarak da görev yapar. IGF-1, yüksek afiniteli IGF-1 bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak serumda dolaşan küçük bir peptittir (molekül ağırlığı 7647 dalton). IGF-1 bu açıdan alışılmadık bir peptit olup, %99'dan fazlası proteinlere bağlı haldedir. Yarılanma ömrü 10 dakikadan az olup pulsatil salınım göstermez. IGF-1, otokrin, parakrin ve endokrin yolaklarla etki eder ve bu nedenle dolaşımda salgılanarak uzak dokulara taşınır. Hepatositler salgılanan IGF-1'in ana kaynağıdır ve serum IGF-1'in %75'ini üretirler. Karaciğerin dışında; iskelet kası, kalp kası , böbrekler, yağ dokusu ve kemik gibi diğer dokulardan da daha az miktarda IGF-1 üretimi yapılmaktadır [13]. Karaciğerde, IGF-1 gen ekspresyonu başlıca hipofiz glandından üretilen GH tarafından düzenlenir, ancak beslenme ve insülin de ekspresyonunu etkiler. Ekstra-hepatik dokularda, IGF-1 gen ekspresyonu ise dokuya özgü faktörler veya GH tarafından düzenlenir [14].

IGF-1 ve IGF-2 peptitleri, birçok farklı hücre tipinin yüzeyinde bulunan IGF-1 reseptörüne (IGF-1R) bağlanır. IGF-1R, tirozin kinaz aktivitesi olan bir transmembran reseptördür. IGF-1, IGF-1R'ye bağlandığında, PI3K-Akt-mTOR yolu, Ras-MAPK yolu ve JAK-STAT yolu da dahil olmak üzere sinyal yolaklarının aktivasyonunu tetikler. Bunun sonucunda vücutta hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu, protein sentezi artar ve anabolik süreçler aktive olur [15]. IGF-2 reseptörü (IGF-2R) ve -IGFBP'ler, IGF-I ve IGF-2'nin reseptörlere bağlanabilirliğini düzenlerler. IGFBP'ler IGF transportörü olarak işlev görürler. Serumda en çok IGFBP-3 bulunur ki IGF-1'in %75'ini bağlar. IGFBP-3 seviyeleri GH tarafından uyarılır. IGFBP-3 serumda asit labil subunit (ALS) proteinine bağlanarak yarılanma ömrünü 16 kata kadar uzatır ve IGF-1 stabilizasyonunu sağlar. IGFBP-2'nin ise IGF-1'e olan afinitesi ve yarılanma ömrü IGFBP-3'den azdır ancak; serbest IGF-1 üstünde hızlı regülatör etkisi bulunur. IGFBP-2 insülin ile büyüme hormonu tarafından kontrol edilmektedir. Açlık durumunda IGFBP-2'de artar ve buna bağlı olarak serbest IGF-

1’de azalma olur. IGFBP-1 serumda en az bulunan IGFBP formu olmasına rağmen unsatüre formda bulunduğu için serum IGF-1 seviyelerinde önemli değişiklikler yapabilir. (24 saatte 4 kata kadar dalgalanma yapabilir.) IGFBP-1 büyüme hormonu tarafından düzenlenir. Açlıkta seviyesi yaklaşık 5-6 kat artar. IGFBP-1’deki artış insülin salgılanmasını inhibe eder. IGFBP-1 seviyesi, insülin direnci gibi durumlarda bize insülin duyarlılığı hususunda fayda sağlayabilir [16].

Serum IGF-1 de GH ile benzer bir şekilde yaşla beraber seviyeleri düşer. Yukarıda da bahsedildiği gibi IGF-1 beslenme durumundan etkilenmektedir. Normal serum IGF-1 düzeyini sağlamak için günde minimum 20 kcal/kg ve 0.6 g/kg protein alınmalıdır. Yapılan araştırmalarda 7 günlük açlık durumunda serum IGF-1 seviyelerinde %50 ’lik bir düşüş kaydedilmiştir. Yine karaciğer ve renal yetersizlik, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), hipotiroidi gibi durumlarda da serum IGF-1 seviyeleri düşer. GH ve PTH, IGF-1 gen transkripsiyonu üzerinden kondrosit ve osteoblastik büyümeyi regüle ederler. Eritropoietin ise eritrosit öncül hücrelerindeki IGF-1 sentez ve salgılanmasını düzenler. Overlerdeki IGF-1 sentezi FSH tarafından kontrol edilmektedir. Östrojenin IGF-1 üzerindeki etkisi minimal düzeydedir [17].

IGF-1; vücut ve metabolizmayı çeşitli yolaklar üzerinden etkilemektedir. Hücrelerin glukoz alımını ve kullanımını indükleyerek kan glukoz seviyerinde düşmeye neden olur. Bu etkisi, insülin reseptörünün aktivasyonu ve sonrasında PI3K-Akt sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir [15]. IGF-1, lipolizi uyararak ve lipogenezi inhibe eder, bu da vücut yağ kütlesinde azalmaya neden olur. Yine IGF-1kas ve kemik yoğunluğunun korunması ve artışı ile ilişkilidir. Tüm vücutta genel olarak protein sentezinde artış ve proteolizde azalmaya yol açar. Ek olarak, IGF-1'in yaşlanma karşıtı etkileri olduğu öne sürülmüştür, çünkü daha yüksek IGF-1 düzeyleri, iyileştirilmiş bilişsel fonksiyon ve yaşa bağlı hastalık riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Potansiyel faydalı etkilerine rağmen, yüksek IGF-1 düzeyleri prostat, meme ve kolorektal kanser gibi bazı kanserlerin artmış riski ile ilişkilendirilmiştir. IGF-1'in kanser gelişimine nasıl katkıda bulunduğu tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hücre büyümesini uyarabilmesi ve hücre ölümünü (apoptozu) inhibe edebilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu konu, yazının ilerleyen bölümlerinde daha derinlemesine incelenecektir [18].

2.3 Akromegali Hastalığı

2.3.1 Tarihçesi:

"Akros" (uzuvlar) ve "megas" (büyük) anlamına gelen Yunanca kelimelerinden türetilen akromegali, vücuttaki büyüme hormonu (GH) fazlalığından kaynaklanan kemik, doku ve organların anormal ve orantısız büyümesine neden olan nadir hormonal bir bozukluktur.

Yunanca "prosopon" (yüz) ve "ektasis"(germe) kelimelerinden oluşan , yüzün anormal büyümesi anlamına gelen prospektazi terimi 1864 yılında İtalyan anatomist Verga tarafından akromegali ile oluşan yapısal bulguları tanımlamak için kullanılmıştır [19].

Akromegalinin ilk belgelenmiş vakası, 1886 yılında Paris'teki La Salpetrière Hastanesi'nde çalışan ünlü Fransız nörolog Pierre Marie'ye aittir. Pierre Marie büyük pitüiter tümörü olan bir hastada; büyümüş eller ve ayaklar, öne doğru çıkık bir alın ve belirgin büyük bir çene şeklinde akromegalinin ayırt edici fiziksel özelliklerini tanımlamıştır. Pierre Marie her ne kadar hastalığın tanımı, bulgu ve semptomlarını ortaya koysa da hastalığın nedenini ve hipofiz bezi ile olan ilişkisi 1900' lü yıllara kadar net olarak aydınlatılamamıştır [20].

1891 yılında, benzer bir durumu "ekstremitelerin devrilmesi" olarak adlandıran Alman doktor Paul von Haberfeld benzer bir vakayı tanımlamıştır. Haberfeld hastalığın nedenini hipofiz bezindeki tümör olarak görüyordu ve sıklıkla üreme organlarındaki anormalliklerle ilişkilendiriyordu. 1892 yılında, İtalyan Doktor Roberto Massalongo, özel granüllü hücreler içeren bir pitüiter tümörü olan akromegali hastasından yola çıkarak, akromegalinin artmış pitüiter fonksiyonla ilişkilendirilebileceğini söylemiştir. 1900 yılına gelindiğinde, Alman patolog Carl Benda akromegalinin bir eozinofilik pitüiter tümörle ilişkili olduğunu tespit edebilmiştir. 19. yüzyılın sonlarına gelindiğinde, pitüiter hiperfonksiyon-hipertrofi veya hiperfonksiyonlu bir pitüiter tümör ile akromegali arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından net bir şekilde belirlenip doğrulanmıştır [21].

1950'lerde, radyoimmünoassay teknolojisindeki ilerlemeler GH seviyelerinin kan örneklerinde ölçülmesine olanak tanıyarak akromegalinin daha doğru teşhis edilmesine yol açmıştır. 20. yüzyılın başlarında ise akromegalinin hipofiz bezinden

GH'nin aşırı üretimi tarafından oluşturulduğu anlaşılmış ve GH seviyelerini düşürmek için tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Bugün, akromegali genellikle cerrahi, radyasyon terapisi veya ilaç tedavisi ile tedavi edilmektedir. Hastalık nispeten nadir olsa da, etkilenen bireyler için daha iyi tedaviler geliştirmek ve temel nedenlerini daha iyi anlamak için aktif araştırma alanı olmaya devam etmektedir [21][22].

2.3.2 Epidemiyoloji:

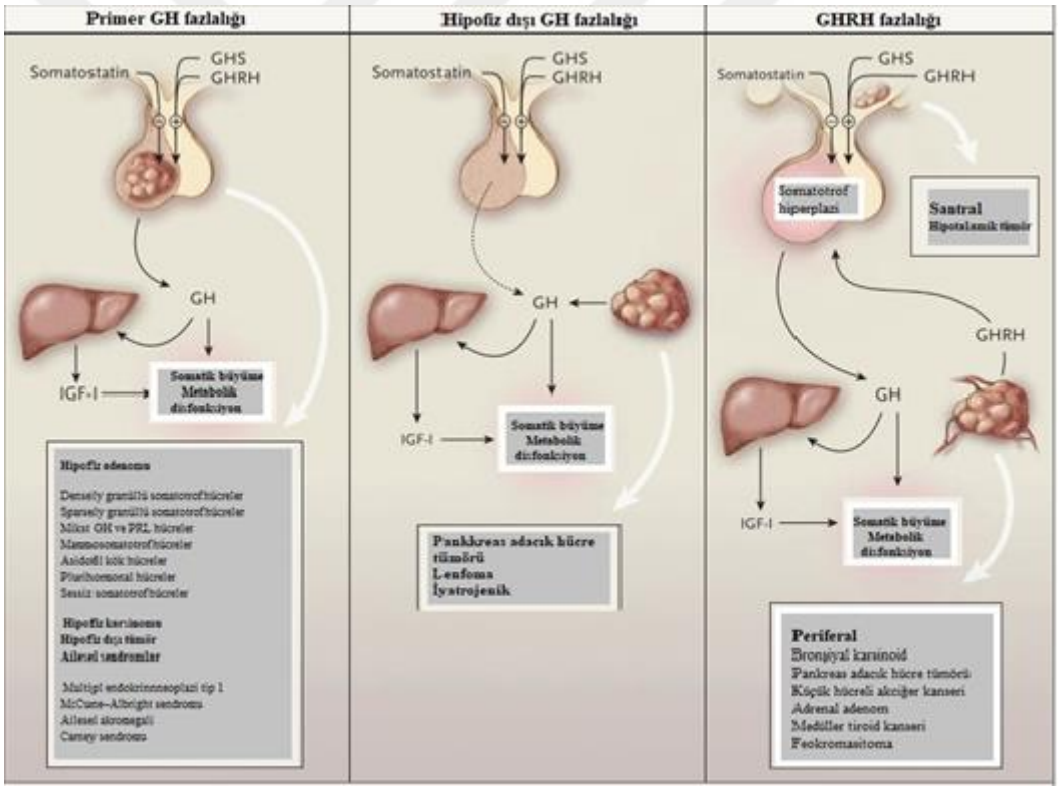
Akromegali, Avrupa Birliği (AB) verilerine göre, 10.000 kişide en fazla 5 kişiyi etkileyen nadir bir durumdur. Son epidemiyolojik verilere göre, akromegalinin prevalansı 100.000 kişide 2,8 ila 13,7 arasında değişmekte ve tahmini yıllık insidans oranı 100.000 kişi/yıl başına 0,2 ila 1,1 arasında değişmektedir [23][24]**.** Araştırmaların geneline bakıldığında akromegali her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmekle birlikte, bazı çalışmalarda kadın/erkek oranı 1.3:1 olarak gösterilmiştir. Bu oranın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte kadınlardaki GH salgısının menstrüel siklusa bağlı olarak dalgalanması nedeniyle kadınların bu duruma daha yatkın olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur [25][26]**.** Akromegalinin başlangıç yaşı genellikle 30 ila 50 yaş arasındadır, tanı yaşının ortalaması ise 40 ila 47 (Erkeklerde : 36.5 ila 48.5 ;kadınlarda 38 ila 56 arasında) yaş arasındadır [27]**.** Retrospektif epidemiyolojik araştırmalara göre hastalık ve semptom başlangıcı ile tanı konması arasında geçen süre yaklaşık olarak 4 ila 10 sene kadardır [28][25].

2.3.3 Etyoloji:

Akromegalinin en yaygın nedeni, hipofiz bezinde gelişen iyi huylu bir tümör olan hipofiz adenomudur. 1 cm üzerindeki adenomlar makroadenom olarak isimlendirilirken, 1 cm altında olanlara mikroadenom denir. Bu tümörler, tüm akromegali vakalarının yaklaşık %95'ini oluşturur [19]. Olguların %5' inden azından ise ekstra hipofizer (hipotalamik veya nöroendokrin tümörler) kaynaklı aşırı GHRH (Büyüme hormon salgılatıcı hormon) salgılanmasına neden olan bir lezyon sorumludur. Ektopik bir nöroendokrin tümörden (bronşial karsinoid, pankreas vb.) GHRH salgılanması çok nadirdir ki bu oran yaklaşık olarak %0,5 kadardır [29].

Histolojik olarak adenomlar somatotrof yoğun granüllü (densely granüler), somatotrof seyrek granüler (sparsley garnüllü), asidofil kök hücre, somatolaktotrof ve mammosomatotrof olarak sınıflandırılabilir. Densely granüler adenomlar, genellikle 50 yaş üstü bireylerde ortaya çıkar ve daha selim seyirlidir. Sparsely granüler

adenomlar ise gençlerde daha sıktır ve daha agresiftir [30]. Somatotrof adenomlar genellikle sporadiktir (yaklaşık %90-95). Bununla birlikte, ailesel veya genetik sendromik vakalar akromegali hastalarının küçük bir kısmına eşlik edebilir. (şekil 2) Bunlar, ailesel izole hipofiz adenomu, McCune Albright sendromu, multiple endokrin neoplazi 1 ve 4, X'e bağlı akrogigantizm, kalıtsal paraganglioma-feokromositoma sendromu, Carney kompleksi ve nörofibromatozis 1'i içerir [31]. Ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA) vakalarının yaklaşık %15'inde AIP geninin (aril-hidrokarbon reseptörü etkileşimli proteini kodlayan) germ hattı mutasyonları bulunur ki bu grup daha agresif seyredebilmektedir [32]. Ancak FIPA vakalarının çoğunda sorumlu gen mutasyonu bilinmemektedir. Yine AİP genine ait mutasyonlar ailesel izole somatotrof adenom vakalarında %50 oranında bildirilmiştir.[33][34]



Şekil 2. Akromegali etyolojisi [22]

2.3.4 Klinik Özellikler:

Akromegali, hipofiz bezinin büyümesi veya hipofiz tümörüne bağlı aşırı GH ve IGF-1 sekresyonu sonucu gelişen nadir bir hormon bozukluğudur. Akromegalinin klinik belirtileri; aşırı GH ve IGF-1 üretimi ile, hipofiz tümörünün bası etkisi ile ve eşlik eden metabolik-endokrin hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

- **Lokal tümör basısına bağlı görülen semptomlar:**

Lokal basıya bağlı klinik manifestasyonlar tümörün boyutuyla ilişkili olup görme alanı defekti ve baş ağrısı en sık görülen semptomlar arasındadır. Görme alanındaki patolojiler tümörün optik sinir yollarına basısı sonucu görülür. Bunlardan en sık görüleni bitemporal hemianopsi olup kitlenin optik kiazmaya basısı sonucu gelişmektedir. Yine 3,4,5. sinirin maksiller ve oftalmik dalları ile 6. kranyal sinirin tutulumuna bağlı pitozis, pupiller anomaliler, oftalmopleji, parestezi, trigeminal nevralji şikayetleri görülebilir. Hipofiz adenomu hipofiz sapına basıya yol açıp prolaktin (PRL) hormonu üzerindeki hipotalamusun inhibe edici etkisini ortadan kaldırarak hiperprolaktinemiye yol açabilir. Bunun dışında hipofiz dokusuna bası sonucu başta gonadotropinler olmak üzere pitüiter hormonal eksiklikler ortaya çıkabilir [35]. Bu durum kadınlarda galaktore, adet düzensizlikleri, vajinal atrofi şeklinde; erkeklerde ise libidoda azalma, erektil disfonksiyon ve testiküler atrofi şeklinde kendini gösterir [36].

- **Aşırı GH ve IGF-1 salınımına bağlı görülen semptomlar:**

GH ve IGF-1 in aşırı üretimi ve salınımına bağlı en fark edilir semptomlar akral büyümedir. El ve ayak kemik ve yumuşak dokusundaki büyümeye bağlı ayakkabı, eldiven ve yüzük numarasında artış gözlenebilir. GH hipersekresyonuna bağlı görülebilen diğer bulgular genişlemiş dudak, frontal belirginleşme, mandibulada genişleme, maksillar büyüme, çene maloklüzyonu, dişlerde ayrışma, prognatizm, geniş burun, laringeal hipertrofi ile birlikte ses kabalaşmasını içerir [35] [37]. Molitch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegali hastalarında %98 oranında akral büyüme saptanmıştır. Bu hastalarda büyüme kemik doku ile sınırlı kalmayıp visseromegali de görülür. Özellikle tiroid, kalp, karaciğer, dalak, böbrek, akciğer, tükürük bezi, lakrimal bez büyümesi görülebilmektedir [38]. Yine Molitch ve ark.'larının yaptığı çalışmada akromegalilerde hiperhidrozis yaklaşık %70 oranında tespit edilmiştir. Akromegali hastaların ciltleri kalın ve yağlı olup derilerinde

lekelenme ve skin tag'lar bulunabilir ki bu durum kolon poliplerine işaret edebilmektedir [39].

Akromegali hastalarının yaklaşık olarak %70'inde günlük hayatlarını kısıtlayacak seviyede hipertrofik artropati görülebilmektedir. Artropati; eklemlerde şişlik, eklem kartilajında kalınlaşma ve hipermobiliteye yol açar [35]. Artropati görülen hastalarda tedavi ile semptomlarda her ne kadar azalma olsa da eklemlerdeki yapısal değişiklikleri düzeltmek mümkün değildir [40]. El bileğinde doku şişmesine ve nöral genişlemelere bağlı hastaların yaklaşık %20 ila 30'unda bilateral karpal tünel sendromu görülür. Bunun dışında da periferik simetrik sensorimotor sinir tutulumları görülebilir. Yine bu hasta grubunda proksimal miyopatiye bağlı olarak kas ağrısı, kramplar görülebilir. Akromegali hastalarında kifoskolyoz %20 oranında görülür. Yine akromegalik rozary olarak isimlendirilen kostokondral genişlemeler görülebilen bulgular arasındadır. Tüm bu bağ doku ve eklemle ilgili bulgular mortaliteyi artırmamakla birlikte yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sorun grubunu oluşturur [41][42].

Akromegali hastalarında GH aşırı sekresyon ve üretiminin kemik döngüsünü arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Bunu hastalık aktivitesi, eşlik eden hipogonadizm ve kemik mineral dansitesinin (KMD) ölçüm yeri gibi faktörlerin etkileyebileceği unutulmamalıdır. Yapılan araştırmalarda aktif akromegali hastalarındaki KMD ölçümleri ve hipogonadizmin eşlik ettiği hastalarda KMD ölçümleri kontrol grubuna göre düşük dansiteli bulunmuştur. Yine aktif akromegalik hastalarda vertebral fraktür kontrol grubuna göre anlamlı yüksek oranda görülmesine rağmen kırık ciddiyetinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum GH yüksekliğinin kemik minerali üzerindeki anabolik etkilerinin yanında kemik kalitesini düşürmesi ile açıklanmaktadır [43].

IGF-1' in tümörogenez üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı akromegali ile bazı tümörlerin riskindeki artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Akromegalik hastalarda kolon polibi sıklığı normal popülasyona göre artmıştır [36]. Adenomatöz kolon polibi ve kolon kanseri riskinin artığına yönelik çalışmalar olmakla birlikte kanser riskinin istatistiksel olarak anlamlı artmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Benzer sonuçlar diğer kanser türleri için de geçerlidir. Bazı çalışmalar kanser riskini artırdığını, bazıları da kanser riskinin artmadığı fakat kanserden ölüm oranının

yükseldiğini belirtmektedir [40]. Tümörogenezde sorumlu tutulan mekanizma ise IGF-1'in epitel üzerindeki proliferasyonu tetikleyici etkisi ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör (PPAR)'ünün azalmasını içerir [44].

- **Metabolik ve endokrin hastalıklara bağlı görülen semptomlar:**

Akromegalik hastalarda bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülizm, diyabet, trigliserid yüksekliği, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri görülebilir. Hiperinsülizm, diyabet, hipertrigliseridemi; periferde ve karaciğerde artmış insülin direnci, artmış glukoneogenez ve lipoliz, azalmış periferik glukoz alımı ile ilişkilidir [36][45]. Tiroid bezinde diffüz ya da nodüler büyüme ve buna bağlı olarak tiroid hormon bozuklukları gelişebildiği saptanmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi, aritmi, kalp yetmezliği, hipertansiyon gelişebilir. Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği bu hasta grubunda %3-10 oranında görülmüştür. Multisentrik bir çalışmada akromegaliklerde hipogonadizm oranı %53 bulunmuştur. Adrenal yetmezlik ve hipotiroidi ise nisbeten daha az görülmektedir [46].

Akromegali hastalarındaki tüm sebeplere bağlı mortalite yüzdesinin genel populasyondan %72 oranında daha yüksek olduğu bir meta analiz çalışmasında yayınlanmıştır. Akromegaliklerdeki en sık mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (kalp yetmezliği, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler patolojiler). Bu, aşırı GH'nin kardiyomegali ve vasküler hipertrofiye yol açması nedeniyle oluşur [47]. Tüm bu klinik belirtiler aşağıdaki uyarlanmış tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Akromegalinin klinik manifestasyonları [25] [36]

Lokal tümör basısına bağlı görülen semptomlar	Baş ağrısı Unilateral ya da bilateral temporal hemianopsi Quadranopsi Hipotiroidizm Hipogonadizm Hiperprolaktinemi Hipokortizolizm Panhipopituarizm Diabetes insipitus (çok nadir)
Aşırı GH ve IGF-1 salınımına bağlı görülen semptomlar	Akral büyüme Makroglossi, Prognatizm, diş aralıklarında genişleme ve maloklüzyon Artralji, artrit Hiperhidrozis Skin tagler Akantozis nigrikans Hirsutizm Uyku apnesi Karpal tünel sendromu, proksimal miyopati Kolon ve tiroid kanseri başta olmak üzere malignite riskinde artış Hepatomegali, splenomegali
Metabolik ve endokrin hastalıklara bağlı görülen semptomlar	İnsulin direnci Diabetes Mellitus Multinodüler guatr Hipotiroidi Hiperparatiroidi, Hiperkalsiüri Dislipidemi Bozulmuş açlık glukozu Bozulmuş glukoz toleransı Kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon, aritmi, endotel disfonksiyonu

2.3.5 Akromegali Tanısı:

Çocukluk veya ergenlik döneminde aşırı lineer büyüme gösteren hastalar, GH fazlalığı açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Yetişkinlerde ise, polikliniğe sık baş ağrısı, aşırı terleme, hipertansiyon, akral genişleme veya anlamlı dismorfik yüz özellikleri ile başvuran hastalarda akromegali ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Akromegaliden şüphelenilen hastalarda bir sonraki adım biyokimyasal testlerle bunu doğrulamaktır. Bunun için serum IGF-1, glukoz yükleme testi ile GH baskılama testi sırasındaki en düşük GH düzeylerine bakılır. IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre tanımlanmış referans değerlerden yüksek olması ve glukoz yükleme testi ile en düşük GH düzeyinin <1 ng/ml şeklinde baskılanamaması halinde akromegali tanısı

konulur [48].

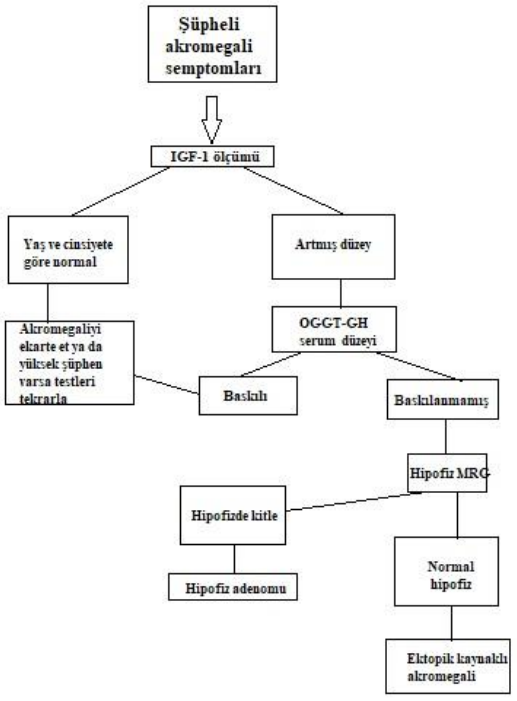
İmmünoassay veya sıvı kromatografi/tandem kütle spektrometresi ile ölçülen serum IGF-1, önemli bir diurnal varyasyon göstermez ve GH fazlalığından şüphelenildiğinde tercih edilen tanısal testtir [49][50]. Ancak serum IGF-1 düzeylerinin yetişkinlik döneminde ilerleyen yaşla birlikte düştüğü göz önünde bulundurulduğunda, farklı yaş gruplarındaki hastalar için referans aralıklarının dikkatli bir şekilde oluşturulması kritik önem taşır. Serum IGF-1 düzeyleri normalde gebelikte olduğu kadar ergenlik döneminde de fizyolojik olarak yükselir, bu nedenle potansiyel olarak bu gruplarda yanlış yorumlamaya yol açabilir. Öte yandan, ilerlemiş karaciğer veya böbrek hastalığı, ciddi hipotiroidizm, malnütrisyon, anoreksi, kontrolsüz diabetes mellitus hastaları ve oral östrojen kullanan kadınlarda IGF-1 seviyeleri baskılanmış ölçülebilir. Östrojen, hepatositlerde sitokin sinyal baskılayıcısı 2 (SOC2)'yi indükler, böylece GH aracılı sinyalleme ve IGF-1 sekresyonu baskılanır [51][52].

GH, pulsatil salınan bir hormon olup diurnal varyasyon göstermektedir. Egzersiz, uyku, stres, açlık gibi birden fazla etkenden etkilenmektedir. Bu sebeple random ölçümü hastalık hakkında tek başına doğru bir fikir sağlamaz. Akromegalinin tanısına yönelik en spesifik dinamik test OGTT sırasında büyüme hormonu ölçümüdür. OGTT sırasında hastaya 75 g glukoz içirilir ve sırasıyla 0, 30, 60, 90, 120. dakikalardaki glukoz ve GH seviyeleri ölçülür [51]. Test anındaki en düşük GH değerine bakılır. Minuto ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada sadece 120. dk.'da bakılan GH değerinin tanıda güvenli olduğu gösterilmiştir [53]. Çoğu sağlıklı bireyde, GH seviyeleri, glukoz uygulamasından sonra (hassas immünoanalizler kullanılarak, IRMA/ICMA gibi) 0,4 mg/L'nin altına düşer [54]. Buna karşılık, akromegalili hastalar, oral glukoz uygulamasından sonra serum GH düzeylerini baskılayamazlar. Akromegali hastalarının %85'inde oral glukoz sonrası ölçülen GH değerleri 2 ng/ml üzerinde saptanmıştır [55]. Bu testin optimal akromegali tanısı için cut-off değeri hala tartışma konusudur. Akromegali tanısında rutin klinik kullanım için biraz daha yüksek bir cut-off değeri (1 mg/L) önerilmiştir. Bu öneri, şu anda kullanımda olan klasik radyoimmunoassay yöntemlerinin tanıda daha az hassas olması dikkate alarak yapılmıştır [56].

Biyokimsal testlerle akromegali tanısı doğrulanan hastalarında ikinci basamak etyolojiyi saptamaktır. Etyolojide en sık görülen GH salgılayan pitüiter adenom

olduğu için bir sonraki aşamada hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) incelemesi ile pitüter değerlendirme yapılmalıdır. Hipofiz MR'da 2 mm çapına kadar olan kitleler saptanabilmektedir. Hipofiz adenomu çoğu durumda (%95) akromegali nedenidir. Yapılan çalışmalar somatotrof adenomların yaklaşık %75'inin makroadenom (çap ≥ 1 cm) olduğunu göstermiştir [57]. Akromegalik hastaların oldukça nadir bir bölümünde (%0,5), hipofiz MR'sinde hipofiz tümörü saptanamaz. Bu durumda akromegalinin diğer nadir nedenlerini araştırmak için, hipotalamus, toraks ve batın kesitsel görüntülemesi bize ektopik bir kaynağın saptanması hususunda yardımcı olabilir [58][59].

Aşağıda akromegali tanısında klinikte pratik bir yaklaşım sunacak bir tanı algoritması mevcuttur. (Şekil 3)



Şekil: 3 Akromegali tanı algoritması [22]

2.3.6 Akromegali Tedavisi:

Vücuttaki kemiklerin, dokuların ve organların anormal büyümesine neden olan akromegali tedavi edilmezse, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı ve uyku apnesi gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu nedenle erken teşhis ve

tedavi durumu yönetmek ve yaşam kalitesini artırmak için önemlidir. Hastalık kontrol altına alındığında ve biyokimyasal remisyon sağlandığında akromegalik hastalar da genel popülasyonla benzer ölüm oranlarına sahip olmaktadır.

Akromegalinin tedavisinde amaç GH ve IGF-1 değerlerini normale getirmek, adenomun kitle etkisini azaltmak için pitüiter tümörü çıkarmak, volümü azaltmak ya da tümörün stabil kalmasını sağlamak, kardiyovasküler, pulmoner, metabolik ve diğer komplikasyonları düzelterek morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini düzeltmek ve hastalık rekürrensini engellemektir. Bu hedefleri sağlamaya çalışırken hipofiz fonksiyonlarını ve parasellar yapıları korumak önemlidir [56].

Tedavi seçenekleri sırasıyla cerrahi tedavi, medikal tedavi ve radyoterapiyi içerir. Akromegalide çoğu kez ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Medikal tedavi ve radyoterapi daha çok ikinci-üçüncü basamak tedavi seçenekleri olarak kullanılır ve genellikle postoperatif remisyonda olmayan hastalara önerilir. Yine, uyku apnesi ya da kalp yetmezliği olan hastaların perioperatif risklerini azaltmak için, preoperatif medikal tedavinin bir rolü olabilir [56]. Bazı araştırmalar, somatostatin reseptör ligandları (SRLs) ile yapılan preoperatif medikal tedavinin cerrahi sonrası remisyon oranlarını artırabileceğini bildirmiştir [56][60][61].

Akromegalide primer tedavi transsfenoidal yaklaşımla uygulanan hipofiz adenomektomidir. Yüksek cerrahi riski olan, cerrahiyi reddeden ya da invazif, rezeke edilemeyecek tümörleri olan hastalar dışında tüm hastalara öncelikle cerrahi önerilmektedir. Özellikle mikroadenom ve komplike olmamış intrasellar makroadenomlarda tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir. Endoskopik veya mikroskobik yolla uygulanan transsfenoidal cerrah, cerrahın tercihi ve tecrübesine göre seçilebilir [62]. Hipofiz cerrahisinin; serebrospinal sıvı kaçağı, tümör yatağından kanama, epistaksis, menenjit, serebrovasküler olay (SVO), diabetes insipidus, hiponatremi ve anterior hipofiz yetmezliği de dahil olmak üzere perioperatif komplikasyonları mevcuttur. Perioperatif komplikasyonları en aza indirme, endokrin remisyon sağlayabilme ve tümör rezeksiyonu açısından en iyi sonuçları elde etmek için önemli bir cerrahi tecrübe ve alanında uzmanlık gereklidir [63]. Perioperatif mortalite oranları uzman ellerde %1'in altındadır. Deneyimli cerrahlar tarafından transsfenoidal cerrahi uygulandığında, mikroadenomu olan akromegaliklerde %90, makroadenoma sahip hastalarda ise %50 ila %60'ında endokrin remisyon

sağlanabilmektedir [63][64]. Operasyon başarısını etkileyen diğer faktörler ise tümörün invazivliği ve serum GH seviyeleridir ki post-op remisyon hakkında bize fikir sağlar [63][65]. Ameliyattan hemen sonra GH seviyesinde elde edilen kontrol (bazal GH düzeyinin 1 ng/ml'nin altına düşmesi), uzun vadeli remisyonun güçlü bir göstergesidir. Yapılan klinik araştırmalara göre operasyon sonrası GH değeri ortalama 1-2 saat içinde, IGF-1 değeri ise 7 ila10 gün içinde düşmeye başlar. Ancak IGF-1'in post-op birkaç ay yüksek seyrettiği vakalar da mevcuttur.

Kavernöz sinüs, klivus veya dura içine uzanan hipofiz adenomu olan hastaların, transsfenoidal cerrahi sonrası endokrin remisyonu elde etme olasılıkları düşüktür ve genellikle bu hasta grubu ek tedaviye ihtiyaç duyar [66][67]. Yine de debulking cerrahisi bu hastalarda SRL tedavisine olan tümör yanıtını iyileştirir [68]. Optik basısı olan hastalarda cerrahi sonrası yanıt genellikle yüz güldürücüdür ve çoğu hastada görme düzelmektedir.

Medikal tedavi temel olarak cerrahi sonrası GH ve IGF-1 düzeylerinin normal değerlere gerilemediği hastalarda adjuvan tedavi seçeneğidir. Yine cerrahiyi reddeden, cerrahi riskin göze alınamadığı veya adenomun cerrahiye uygun olmadığı hastalarda medikal tedavi primer tedavi seçeneği olabilir. Mevcut medikal tedavi seçenekleri arasında SRL(somatostatin reseptör ligandı)'ler, kabergolin ve pegvisomant yer alır. Birinci nesil SRL'ler (oktreotid asetat, uzun etkili oktreotid [LAR], lanreotid depot, oral oktreotid) ve ikinci nesil SRL (pasireotid LAR), farklı somatostatin reseptör (SSTR) alt gruplarını aktive etmek suretiyle GH salınımını inhibe eder. Bu ajanlar aynı zamanda apoptoza katkıda bulunur, antiproliferatif etkiler gösterirler [69][70]. Bu etkilerini adenilat siklaz ve kalsiyum kanallarının Gi üzerinden inhibisyonu, potasyum kanallarının aktivasyonu, fosfolipaz C aktivasyonu gibi birtakım yolakların aktivasyonu ve inhibisyonu üzerinden gerçekleştirirler. Bu olayların sonucu olarak GH salınımı azalır, antiproliferatif ve proapoptotik yollar upregüle olur. Yapılan bir meta-analizinde, birinci nesil SRL'lerin uygulanması ile, akromegalik hastaların %54'ünde IGF-1 normalizasyonu ve %55'inde GH kontrolü sağlanmıştır [71]. Oktreotid LAR ve lanreotid depot arasında yapılan çalışmalarda etkililik açısından bir farklılık bulunmamıştır [72][70].

Akromegali tedavisinde birinci nesil SRL'ye yanıtı etkileyen çeşitli faktörler yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bazı genetik anormallikler SRL tedavisine

yanıtı azaltmaktadır. Örneğin, AIP genetik mutasyonu olan akromegaliklerde SRL tedavisine yanıt düşüktür. Bu hasta grubundaki tedaviye dirençte mi-RNA34a up-regülasyonu sorumlu tutulmuştur [73][74]. Yine Mc-Cune Albright sendromu olan hastalarda da medikal tedaviye yanıt kötüdür. Bunun dışında değişen histopatolojik özelliklere sahip olan tümörler medikal tedaviye farklı derecelerde yanıt gösterirler. Yapılan çalışmalarda, densely granüler adenomu olan hastaların birinci nesil SRL tedavisine olan yanıtı sparsely granüler adenomu olanlara göre daha iyi bulunmuştur [75][76]. Ki-67 indeksi G0 evresinde olmayan hücrelerden eksprese olan nükleer proteindir. Patolojide düşük Ki-67 indeksi olan akromegaliklerin birinci nesil SRL tedavisine olan yanıtı daha yüksek bulunmuştur [77]. Bu örnekler çoğaltılabilir; E-kadherin, ZAC-1 ve Raf kinaz inhitör proteininin yüksek ekpresyonu olanlarda tedaviye yüksek yanıtla ilişkili bulunduğu çalışmalar mevcuttur [78] [79] [80]. Ayrıca, MR görüntü özellikleri de tedavi yanıtını öngörebilir. T2 hipointens adenomların genel olarak densely granüler adenomlar olduğu ve SRL tedavisine daha iyi yanıt verdiklerini gösteren çalışmalar mevcuttur [81].

İkinci nesil SRL olan pasireotid LAR, genişletilmiş SSTR spesifikliği nedeniyle kontrol edilemeyen akromegali hastalarının yaklaşık %20'sinde biyokimyasal kontrol sağlayabilir. Tüm SRL'ler benzer potansiyel yan etkilere sahiptir: gastrointestinal advers etkiler (ishal, karın ağrısı, kolesistit), alopesi ve sinüs bradikardisi. Ancak, pasireotid LAR'ın birinci nesil SRL'lere kıyasla diabetes mellitus'u indükleme olasılığı daha yüksektir. Bu durum SSTR-5 aktivasyonu sonucu muhtemel insülin ve inkretin salınımının azalmasından kaynaklanır [82][83].

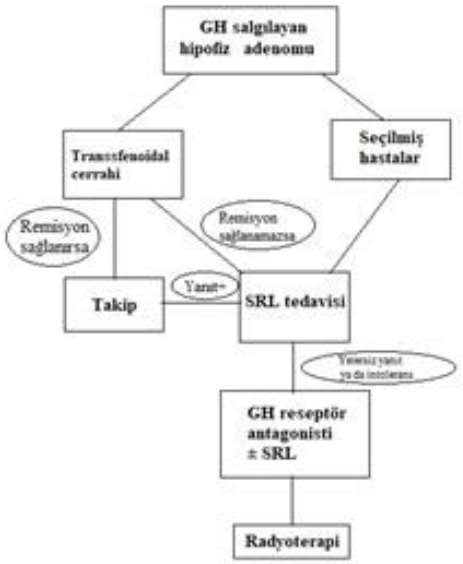
Selektif D2 dopamin reseptör agonisti olan kabergolin, primer olarak hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan ve akromegali için endikasyon dışı kullanılan bir ilaçtır. 9 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, kabergolin tedavisi ile %34 hastada IGF-1'de normalleşme ve %48 hastada GH kontrolünün sağlandığını gösterilmiştir. Kabergolin tedavisinin yan etkileri arasında bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, kabızlık ve dijital vazospazm yer almaktadır [84].

Pegvisomant, GH reseptör antagonisti (GHR antagonisti) olarak işlev gören bir GH analoğudur [85]. Pegvisomant, GHR 'ye bağlanır ancak JAK/STAT yolunu aktive etmez. Klinik çalışmalarda akromegali hastalarının %89 ila %97'sinde pegvisomant ile IGF-1'de normalleşme ve GH seviyelerinde artış tespit edilmiştir [86].

Pegvisomant, SRL'lere kısmi yanıt veren hastalara ek terapi olarak uygulanmış ve bu popülasyonda etkili bir tedavi seçeneği olmuştur [87][88]. Pegvisomant uygulamasının yan etkileri arasında transaminaz yükselmesi, döküntü ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada somatotrof adenomlarının boyutunda artış, pegvisomant tedavisi alan hastaların %3,2'sinde bildirilmiştir. Tümör büyümesindeki bu artış, SRL tedavisinden çekilmenin bir sonucu olabileceği gibi agresif hipofiz adenomlarının doğal seyrini yansıtıyor olabileceği de düşünülmüştür. Pegvisomant tedavisi alan hastalarda bu sebeple periyodik hipofiz görüntülemesi önerilmektedir [88].

Yukarıdaki rejimlerin dışında hala geliştirme aşamasında olan paltusotin (oral non-peptid SRL), somatoprim (SSTR-2,4 ve 5' e bağlanan SRL), CAM2029 (depo sıvı kristal oktreotid) ve GHR'nin mRNA'sını hedef alan bir antisens oligonükleotid dahil olmak üzere birçok tedavi seçeneği üzerinde çalışmalar devam etmektedir [89][70].

Radyoterapi genellikle diğer tedavilere yanıt vermeyen veya ameliyat sonrası rezidü tümörü olup remisyonda olmayan ve medikal tedaviye tolerans gösteremeyen hastalarda tercih edilir. İlk başlarda geleneksel fraksiyone radyoterapi uygulamakla birlikte günümüzde daha çok stereotaktik radyoterapi (Gamma Knife, lineer hızlandırıcı / CyberKnife ve proton ışını) uygulanmaktadır. Bu yöntemlerle biyokimyasal kontrol %60 oranında sağlanabilir. Ancak, radyoterapinin etkilerinin tam anlamıyla ortaya çıkması için birkaç sene gerekir. Bu nedenle bu süreçte geçici medikal tedavinin başlatılması gereklidir [90][91]. Radyasyon terapisi ile ilişkili yan etkiler arasında anterior hipopituitarizm (5 yılda % 40 ila % 50 hastayı etkiler) ve optik veya diğer kranial nöropatiler (% 1 ila % 2 hastada), yorgunluk, bulantı ve saç dökülmesi sayılabilir. Yukarıda belirtilen tedavi metotlarının özet bir algoritması aşağıda şekil 4'te sunulmuştur [92].



Şekil 4: Akromegali tedavi algoritması[92]

2.4 Kolon polipleri:

Kolon polibi, kolon mukozasından lümene doğru çıkıntı yaparak protrüzyonu sonucu oluşan oluşumlara denir. Poliplerin kolon mukozasındaki normal hücre proliferasyonu, differansiasyonu ya da apoptozis ağındaki yetersizlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Poliplerin çoğunluğu benign karakterde olmakla birlikte bazıları malignite potansiyeline sahiptir Özellikle adenomatöz poliplerin, malign potansiyeli vardır. Bunların erken tespiti ve çıkarılması ile kolorektal kanser insidansında azaltılma olduğu yönünde çok sayıda çalışma mevcuttur. Polipler genellikle asemptomatik seyirlidir. Ancak; anemi, ülserleşme ya da kanama ve obstrüksiyon gibi bulgulara yol açabilirler. Polipler boyut, şekil, yerleşim yeri, sayı, görünüm ve histolojik özelliklerine göre tanımlanarak gruplandırılabilirler. Morfolojik olarak sesil (kolon duvarına geniş bir tabanla oturan), saplı (kolon duvarına bir pedikül ile tutunan) ve yassı (yüksekliği çapının yarısından az olan) olarak sınıflandırılmaktadır [93].

Adenomatöz poliplerden kansere gidişteki sürecin yaklaşık 7 ila 10 yıl sürdüğü çeşitli araştırmalarda belirtilmiştir. Ülkemizdeki halk sağlığı verilerine göre kolorektal kanser kadınlarda ve erkeklerde görülen kanserler arasında sıklık bakımından üçüncü sıradadır. Kolon kanseri risk faktörleri arasında sigara, obezite, azalmış fiziksel aktivite ve aile öyküsü sayılabilir.

Kolon polipleri histopatolojik olarak ise non-neoplastik, submukozal ve neoplastik olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Kolonik poliplerin histolojik sınıflandırılması [94]

A-Nonneoplastik	B-Submukozal	C-Neoplastik
Hiperplastik polipler Mukozal polipler Juvenil polipler İnflamatuar-Psödopolipler Peutz-Jeghers sendromu	Lipom Colitis cystica profunda Hemanjiom Pneumatosis cystoides colic Leiomyom Karsinoid Metastatik neoplaziler Diğer nadir lezyonlar Lenfoid polipler (benign ve malign)	**Benign(adenom)** -Tübüler adenom -Tübülovillöz adenom -Villöz adenom **Malign (Karsinoma)** Karsinoma in situ Şüpheli invazif karsinom İntramukozal karsinom İnvaziv karsinom

2.4.1 Non-neoplastik Polipler:

Poliplerin büyük çoğunluğunu (> %90) oluşturmaktadır, displazik değişiklikler göstermezler, yani tek başlarına malign transformasyon potansiyelleri yoktur. Hiperplastik polipler non-neoplastik polipler arasında en sık görülenidir. (Kolon ve rektumdaki poliplerin yüzde 90'ı) Genellikle boyut olarak 5 mm 'den küçüktürler (dimunutif polip) ve mukozal kalınlaşma biçminde kendilerini gösterirler. Genellikle sayıca birden fazladırlar ve belirgin biçimde distal kısımda (sigmoid kolon ve rektum) yerleşme eğilimindedirler. Yaş ile görülme sıklıkları artar. Hiperplastik polipler, iyi diferansiye olup displazi veya adenomatöz bir gelişim göstermezler. Malign dönüşüm eğilimleri yoktur, ancak adenom veyahut karsinomlarla birlikte bulunabilirler. Son yıllarda hiperplastik poliplerin de malign dönüşüm potansiyelini destekleyen çalışmalar mevcuttur [94].

Mukozal polipler ise normal mukozadan histolojik olarak farksız, boyutu 5 mm'nin altında olan, mukozal kabarıklık şeklinde izlenen yapılardır. Klinik önem teşkil etmezler. İnflamatuar (pseudo) polipler; mukozada tekrarlayan ülserasyon ve rejenerasyonlara bağlı oluşurlar. Genellikle çok sayıda, dağınık yerleşimli, flamentöz görünümdeki lezyonlardır. Sıklıkla kolon mukozasının Crohn, ülseratif kolit (ÜK), de olduğu üzere kronik inflamatuar hastalıklarının seyri sırasında ortaya çıkabilir. Bakteriyel dizanteri, iskemik ya da amibik kolite bağlı olarak görülürler. Prekanseröz değildirler. Ancak eşlik ettikleri hastalıkların malign potansiyeli olduğundan dikkatli izlemleri gerekir [94].

Non-neoplastik polip grubu içindeki bir diğer polip türü hamatomatöz

poliplerdir. Hamartom, normal dokularda anormal organize olamamış bir konfigürasyon olarak tanımlanır ve non-neoplastik bir gelişimdir. Her ne kadar non-neoplastik olarak adlandırılsalar da displazi ve kolorektal kanser gelişme riskleri düşük de olsa mevcuttur. Juvenil polip, Peutz Jegher Sendromu, Cronkhite – Canada sendromu, Juvenil solipozis koli (JPC) bu grupta bulunur.

2.4.2 Submukozal polipler:

Lipomlar, colitis cystica profunda, hemanjiyomlar, pneumatosis cystoides colic, leiomyomlar, karsinoidler, lenfoid agregatlar ve metastatik neoplaziler gibi pek çok submukozal leyzon mukozada polipoid görünüm oluşumuna sebep olabilirler.

2.4.3 Neoplastik polipler:

Kolon poliplerinin yaklaşık %66'sını adenomatöz polipler oluşturur. Displazi seviyesine göre gruplandırılırlar ve malignleşme potansiyelleri mevcuttur. Kolorektal kanserlerin büyük bir bölümü adenomatöz poliplerden köken alırlar [95]. Buna rağmen yapılan çalışmalarda adenomların yalnızca %5 gibi küçük bir bölümünde kanserleşme olduğu gösterilmiştir. Malign transformasyonda önemli risk faktörleri yaş, aile öyküsü, cinsiyet, sigara, alkol, diyet, obezite, fiziksel aktivite şeklinde sıralanabilir. Erkeklerde adenom sıklığı yapılan araştırmalarda kadınlara göre 1,5 kat fazla şekilde artmış bulunmuştur. Yaş ilerledikçe adenomatöz polip ve karsinom sıklığında artış görülür [96].

Adenomlar tübüler, tübülovillöz ve villöz şeklinde histopatolojik olarak sınıflandırılırlar. Adenomların yaklaşık %70-85'ini tübüler adenomlar, %10-25'ini tübülovillöz adenomlar ve %5'ini villöz adenomlar oluşturur. Malign transformasyon ihtimalleri sırasıyla tübüler adenomlarda % 5, tübülovillöz adenomlarda %20 ve villöz adenomlarda ise % 40 şeklinde bulunmuştur. Senkron ve metokron kolorektal kanserler sıklıkla villöz adenomlara eşlik ederler [97][98].

Adenomdan karsinoma gidişte polibe ait üç temel özellik; boyut, displazi derecesi ve histolojik tiptir. Polibin boyutunda ve villöz komponentindeki artış ile malign transformasyon ihtimali de artmaktadır. Daha önceleri hafif (mild), orta (moderate) ve ağır (severe) dereceli olarak sınıflandırılan displaziler; günümüzde ilk iki tip beraber değerlendirilerek düşük dereceli (low grade) ve ağır (severe) tip olanı ise yüksek dereceli (high grade) displazi şeklinde ikiye ayrılmaktadır. High-grade displazi içerisinde karsinoma in-situ, intramukozal adenokarsinom tanımlanmaktadır.

Adenomların yaklaşık %70-86'sı hafif displazi, %18-20'si orta displazi, %5-10'u yüksek displazi, %5-7'sini invaziv karsinom oluşturur. Klinikte en sık rastlanılan bulgu rektal kanama ve barsak alışkanlıklarındaki değişikliklerdir. Bunun dışında karın ağrısı, büyük boyutlu olanlarda obstrüksiyon bulguları, rektal prolapsus görülebilen bulgular arasındadır [98].

Tanıda gaitada gizli (GGK), baryumlu grafi, kolonoskopi, sigmoidoskopi, kapsül endoksopi kullanılır. İdeal tanı ve muayene yöntemi olarak eş zamanlı tedavi edici özelliğinden dolayı kolonoskopi önerilmektedir. Tedavide çoğu durumda endoskopik polipektomi tedavi için yeterlidir. Patoloji sonucu invaziv karsinom olarak değerlendirilen hastalarda polibin tam çıkarıldığından emin olunduysa, iyi differansiye tipse, invazyonun olmadığı ve cerrahi sınır negatifliği mevcutsa endoskopik polipektomi işlemi bu tümör grubu için de yeterlidir. 3 ila 6 ay sonraki endoskopik kontrollerde patoloji saptanmaması halinde benign polipler gibi 3-5 yıllık kontrol programına devam edilebilir. Yukarıda belirtilen kriterleri karşılamayan invazyonu olan poliplerde laparoskopik yolla kolektomi gereklidir.

2.5 GH ve IGF1`in kolon polipleri ile olan ilişkisi

Akromegali tanılı hastalarda kolorektal neoplazi ve kanser riski normal popülasyona oranla artmıştır. Kolonik neoplazinin patogenezinde akromegalide artmış serum GH ve IGF1 seviyeleri olduğu düşünülmektedir [99]. GH ve IGF1'in hem hücresel büyümeyi hem de proliferasyonu indüklediği ve olası proto-onkogen ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir [100]. IGF1'in mitojenik olma özelliğinin yanı sıra anti-apoptotik aktivitesi olduğu da gösterilmiştir [101]. Cats ve ark. 'ları akromegalik hastaların dolaşımdaki IGF1 seviyeleri ile orantılı olarak kolon epitelinde artmış bir proliferasyon indeksi olduğunu bildirmişlerdir [1]. Yine dolaşımdaki artmış IGFBP2, IGFBP3 ve IGF2 seviyelerinin de bu mekanizmada önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (31). IGFBP-3, IGF-1 'e bağlanarak IGF'in hedef hücrelerdeki etkileri üzerine ihibitör etki yapar. IGF-1 seviyesinin arttığı durumlarda apoptozis inhibe olur ve hücre döngüsü ileri yönlü aktive edilir. Bu nedenle, kolon neoplazilerinin ve IGF-1/GH 'nin mitojenik etkileri üzerinden ilişkili olduğu düşünülmektedir.

GH aşırılığına maruz kalan sıçanlarda multiorgan neoplastik transformasyonu bazı çalışmalarda gösterilmiş olup, IGF-1 reseptörünün kolonik epitelyumda

bulunduğu görülmüştür [1][99]. GH etkilerini GHR'ye bağlanarak gerçekleştirir. GH'nin GHR'ye bağlanması ile hücre büyüme ve hayatta kalması için kritik bir takım sinyal iletim yolakları aktive olur. GH ve IGF-1'in anormal büyüme, tümörogenezis etkisi genellikle mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz aracılığıyla gerçekleştirilir [102]. Ayrıca, insülin ve IGF-1'in ras proteinin aktivasyonuna yol açtığı gen ekspresyonu da mitojenite ve sinyal iletiminde rol oynamaktadır [103]. Yine peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör (PPAR) geninin ekspresyonunun azalması ile mitojenik etkileri gerçekleşir [104]. İnsan kolorektal hücrelerinde IGF-1 reseptörleri ile IGF-1 için mRNA'lar da tanımlanmıştır [105]. IGF-1, otokrin- parakrin etkileri ile intestinal epitel hücrelerinde çoğalmayı ve göçü uyararak mitojen bir etki meydana getirebilir. Protein ekspresyonunun artması ile hücre proliferasyonu arterken ve apoptozis azalır [101]. Bütün bu etkiler, bozulmuş stimülasyona bağlı kolorektal neoplazi gelişimesine katkıda bulunur. Yapılan deneysel genetik araştırmalarda, IGF1-R geninin laboratuvar koşullarında knock-out'u (çıkarılması) ile hücre proliferasyonunun azaldığı ve apoptozisin arttığı gözlemlenmiştir [25]. Bu da IGF-1'in anti-apoptotik ve proliferatif etkilerini desteklemektedir.

Son araştırmalar, kolon tümörogenezinde sadece IGF1 sinyalizasyonunun değil, GH sinyalizasyonunun kendisinin de yer aldığını vurgulamaktadır. GH tarafından aktive edilen STAT5 proteinin, hücre proliferasyonunu uyarma ve apoptozu önleme yoluyla tümör ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [2]. Kolorektal adenokarsinomlar normal kolonik mukozadan daha yüksek düzeylerde STAT5b ekpresyonu gösterirler [106]. Yine STAT5 fosforilasyonu da sıklıkla kolon adenokarsinomlarında gözlemlenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle, GH tarafından STAT5'in doğrudan aktive edilmesi, IGF1'den bağımsız olarak onkogenik etki göstemektedir [107].

Akromegalik olmayan bireylerde de, benign adenomatoz polip zemininde birden çok aşamadan geçerek malign tansformasyona uğraması sonucu kolorektal kanserlerin geliştiği bilinmektedir. Bu süreç yaklaşık 10 ila 20 yıl almaktadır. Akromegalide kolon neoplazisinin gelişimini indükleyen GH ve IGF-1 yüksekliği dışında başka faktörler de mevcuttur ki akromegali hastalarında adenom gelişimi ve tekrarlamasına katkıda bulunabilmektedir. Bu faktörler içerisinde hiperinsülinemi, diabetes mellitus, değişmiş safra asit salgısı, değişmiş lokal immün yanıt, bağırsak

uzunluğundaki artış ve/veya bağırsak geçiş sürelerindeki değişim yer alır. Kolonoskopik tarama yapılarak polipektomi gerçekleştirilmesinin kolorektal kanser insidansını azalttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur [108]. Normal popülasyonda 50 yaşından itibaren 10 yıllık kolonoskopik taramanın yeterli olduğu düşünülürken, akromegali hastalarında bu sürenin daha kısa olması ve daha sık düzenli kolonoskopik tarama yapılması gerektiği önerilir [109]. Ancak, akromegali hastalarında kolonoskopik taramanın hangi sıklıkta yapılması gerektiği konusunda net bir görüş birliği yoktur.

2.6 Metforminin antikarsinojenik ve kolon polipleri üzerindeki etkileri

Metformin, en yaygın reçete edilen insulin sensitizatörüdür ve akromegalide glukoz intoleransı için açık bir şekilde sık kullanılan bir ilaçtır. Metforminin, çeşitli kanser türleri üzerinde potansiyel kemopreventif etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [110] [111].

Albertelli ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, metforminin IGF-1 seviyeleri ve akromegali hastalarındaki kolonik polipler üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışmada, kolonoskopi sırasında en az altı ay boyunca metformin kullanmış olan ve kullanmayan olmak üzere akromegalik iki hasta grubu karşılaştırılmış. Çalışma sonucuna göre, metformin kullanan grupta kullanmayan gruba göre daha az kolon polibi tespit edilmiş ve kolon neoplazisi varlığı ile metformin kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif ilişki olduğu teyit edilmiştir [112].

Metforminin akromegali hastalarındaki kolonik poliplere karşı olası koruyucu rolü, birkaç mekanizmayla açıklanabilir. Ana mekanizmalardan biri, metforminin insülin direncini azaltması ve dolaşımdaki IGF-1 ve insülin seviyelerini düşürmesidir. İnsülin direnci, yüksek IGF-1 ve insülin seviyeleri, kolonik poliplerin ve kolorektal kanserin gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Metformin, insülin direnci, IGF-1ve insülin seviyelerini azaltarak, akromegali hastalarında kolonik poliplerin gelişimini ve ilerlemesini önlemeye yardımcı olabilir [113]. Metformin' in diğer bir anti-kanser aktivitesi, katlanmamış protein cevabı (UPR) aktivitesinin önlenmesidir. UPR, hücrelerin hayatta kalması için hayati bir aktivitedir. Hücre stres koşullarında (kan glukozunun azalması gibi) bu aktivite artar ve hücrenin ihtiyaçlarını çözer. Metformin, çalışmalara göre, stresli koşullarda UPR aktivitesini inhibe eder ve kanser hücrelerini apoptoza zorlayarak sonunda ölmelerini sağlar [113][114].

Başka bir mekanizma, metforminin hücresel enerji metabolizmasını düzenlemede önemli bir rol oynayan AMP-aktive protein kinazı (AMPK) aktive etme yeteneğidir. Metformin; ATM (ataksi telenjiektazi mutasyonlu), LKB1 (karaciğer kinaz B1) aktivasyonu ile AMPK'yi aktive ederek mTOR aktivitesini inhibe eder; bu sayede protein transkripsiyonunun azaltılması, hücre büyümesi ve proliferasyonunun azaltılması, apoptozun indüklenmesini sağlar. Metformin, yine AMPK'yi aktive ederek bir tümör süpresör gen olan p53'ü aktive edebilir ve böylece hücre döngüsünü durdurabilir ve /veya direk olarak antikanser aktivite sağlayabilir. Bunun sonucunda akromegali hastalarında kolonik poliplerin gelişimini önlemeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir [115]. Bu bulguları doğrulamak ve akromegaliklerde kolonik polipler için metformin tedavisinin optimal dozajı ve süresini belirlemek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; 2000-2023 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde akromegali tanısı konarak takibe alınan 239 hasta verisi retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 57'si poliklinik takiplerinde kolonoskopi yaptırmayı kabul etmediği için, 89'u hastane veri giriş sistemindeki verilerinin eksik olmasın nedeniyle, 10'u ise henüz yeni tanı alıp takip süresi ve verileri çalışma için yeterli olmaması sebebi ile çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya hastane veri sisteminde yeterli verisine ulaşılabilen, kolonoskopik değerlendirmeleri yapılmış, en az 2 senedir takipte olan toplam 83 akromegali hastası dahil edildi. 18 yaş altı hastalar, gebeler, hastane otomasyon sisteminde yeterli verisine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Akromegali tanısı, Endocrine Society 2014 klinik pratik kılavuzunda önerilen kriterler doğrultusunda tipik klinik semptom ve bulguları olan hastalarda, serum IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş normal referans değerinden yüksek olması ve glukoz ile GH baskılama testi sırasında en düşük GH düzeyinin ≥1 μg/L olması halinde biyokimyasal olarak konulmuştu. Glukoz ile GH baskılama testi, diyabet tanısı olmayan hastalarda en az 8 saatlik açlık sonrası bazal glukoz ve GH düzeyleri için kan örneklemesi sonrası 75 gr glukozun içilmesi ve takiben 30., 60.,90. ve 120.dk'larda glukoz ve GH için örnekleme yapılarak uygulanmıştı. Diyabetik hastalarda ise yaş ve cinsiyete göre yüksek serum IGF-1 düzeyleri ve hiperglisemik kan glukoz düzeyine eşlik eden GH düzeyinin ≥1 μg/L olması kriter olarak alınmıştı [56]. Tanı konulması sonrası tüm hastalarda dinamik kontrastlı hipofiz MR görüntüleme ile hipofizer tümör saptanmıştı. Çekilen hipofiz MR görüntülemede 10 mm den küçük olan hipofiz adenomları mikroadenom, 10 mm ve daha büyük olan adenomlar ise makroadenom olarak tanımlandı. Tanı konulması sonrası kontrendike durum olmaması halinde primer tedavi transsfenoidal hipofiz adenomektomi olarak uygulanmıştı.

Transsfenoidal cerrahi sonrası hastalık aktivitesinin ilk değerlendirmesi postoperatif 3. ayda yapılmıştı. IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal referans aralığında olması ve GH düzeyinin <1 μg/L olması ve takip sürecinde normal

değerlerde devam etmesi halinde hastalık aktivitesi cerrahi kür olarak değerlendirildi. Postoperatif dönemde biyokimyasal remisyon sağlanıp takiplerde IGF-1 düzeyinin ve GH düzeylerinin tanımlanan eşik değerlerin üzerine çıkması hali hastalık rekürrensi olarak tanımlandı. Postoperatif dönemde hastalığın biyokimyasal olarak kontrolü hiç sağlanamamışsa hastalık persistan akromegali olarak tanımlandı. Bu hastalar medikal tedavi ve/veya radyoterapi ile izlenirken serum IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre tanımlanmış normal referans aralığın üst limitinin 1.2-1.3 katından yüksek olması aktif hastalık, bu değerlerin altında ve bazal GH düzeyinin <1 μg/L olması ise biyokimyasal remsiyon olarak tanımlandı. Serum IGF-1 ve GH düzeyleri arasında uyumsuzlık olması halinde ise serum IGF-1 düzeyi kriter olarak alındı [116].

Olguların takip süreleri içinde yapılan tüm kolonoskopi işlemleri değerlendirmeye alındı. 83 hastadan 41 hastaya bir kez kolonoskopi, 17 hastaya iki kez kolonoskopi,17 hastaya 3 kez kolonokopi, 4 hastaya 4 kez kolonoskopi ve 4 hastaya 5 kez kolonoskopi işlemi gerçekleştirilmişti. İlk kolonoskopi tarihinden tanı yılı çıkarılarak kolonoskopiye kadar geçen hastalık süresi hesaplandı. Kolonoskopik değerlendirmeler hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği tarafından yapılmıştı. Hastane otomasyon sisteminde kayıtlı işlem raporu incelenerek işleme ait veriler (polip sayısı, boyutu ve yerleşimi) belirlendi. Saptanan poliplere polipektomi uygulanarak alınan doku hastanemiz Patoloji Kliniği tarafından değerlendirilmişti. Hastane otomasyon sisteminde kayıtlı patoloji raporlarına göre poliplerin patolojik tanıları (hiperplastik, adenomatöz, adenokanser) belirlendi. Hastalar kolonoskopi sırasında polip saptanan ve saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup demografik, biyokimyasal, metabolik, MR görüntüleme ve patolojik verileri açısından karşılaştırıldı. Metformin kullanımının bu hasta popülasyonunda polip gelişimine olan etkisini araştırmak üzere kolonoskopide polip saptanan hastalar metformin kullanan ve kullanmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak kolonoskopi esnasındaki laboratuvar, kolonoskopi esnasındaki hastalık aktivitesi durumu ve kolonoskopik bulguları karşılaştırıldı. Saptanan poliplerin lokalizasyonu, çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, anal kanal ve rektum olarak tanımlandı. Poliplerin boyutu <5 mm ve ≥5 mm olarak iki grupta incelendi.

Açlık plazma glukozu ve eş zamanlı açlık serum insülin konsantrasyonları kullanılarak HOMA-IR değeri hesaplandı (serum insülin düzeyi (μg/mL) x plazma

glukoz seviyesi (mg/dL) /405). Bu hesaplama ile HOMA-IR ≥2,5 ölçülen vakalarda insülin direnci olduğu kabul edildi.

Hastaların demografik verileri (hasta yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı), tanı sırasındaki biyokimyasal ve radyolojik değerlendirme veriler, eşlik eden komorbidite durumlarına ait bilgileri ile hastalığa ait son değerlendirme verileri (tanı yaşı, hastalık süresi, operasyon bilgileri, hastalık aktivitesi, almış veyahut almakta olduğu tedavi türleri, bazal GH ve IGF-1 değerleri, IGF-1xULN (yaş ve cinsiyete göre normal referans aralığın kaç kat üzerinde olduğu), bazal glukoz ile GH baskılama testinde en düşük GH değeri, bazal açlık kan glukozu, açlık insülini, HOMA-IR ve HbA1c değeri, MR'da tanı anındaki hipofiz adenom boyutu, MR'da invazyon bulgularının varlığı, patoloji verileri, tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre, kolonoskopi bulguları, kolonoskopi anındaki ve güncel bakılan GH ve IGF-1 değerleri, güncel açlık kan şekeri ve HbA1c değeri, metformin kullanım durumu, eşlik eden komorbid ve hormonal hastalıklar) değerlendirmeye alındı. Kolonoskopi yapıldığı dönemdeki biyokimyasal hastalık aktivitesinin belirlenmesi için kolonoskopiden önceki 3 ay ve kolonoskopiden sonraki 3 aylık süreyi kapsayan süreçte yapılan serum GH ve IGF-1 ölçümleri değerlendirmeye alındı.

Biyokimyasal Analiz

GH, IGF-1 ve insülin'e Roche cihazı kullanılarak Elektro-Kemilüminesans İmmünoassay(ECLIA) metodu ile bakıldı. Glukoz için Roche Cobas 8000 cihazı kullanılarak hekzokinaz yöntemi ile analiz yapıldı. HbA1c için Arc Ray cihazı kullanılarak HPLC yöntemi ile analiz yapıldı.

İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan, minumum, maksimum ve IQR değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Polip varlığını ve Tek veya Birden fazla polip olma durumunu

etkileyen faktörler Binary Logistic Regresyon Analizi ile incelenmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Etik kurul onayı

Bu tez çalışması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 21.06.2022 tarihli ve 2096 karar no'lu akademik kurul onayı alınmıştır (EK-1).

4. BULGULAR

Çalışmaya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde akromegali tanısı ile takip edilen 30'u erkek (%36,1), 53'ü kadın (%63,8) olmak üzere toplam 83 hasta (ortalama yaş; 54 ± 11 yıl; min-max:31-80 yıl) dahil edildi. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 44±10,89 yıl; (min-maks:19-67 yıl) idi. Ortalama hastalık süresi ise 123 ± 60 ay (min-max:24- 293 ay) olarak belirlendi. Hastaların bazal GH 20,07±28,89 ng/mL, glukoz ile GH baskılama testinde en düşük GH düzeyi 13,79±20,87 ng/mL, bazal serum IGF-1 düzeyi ise 762,24±454,65 ng/mL idi. Veri giriş sisteminde 56 hastanın glukoz ile GH baskılama testine en düşük GH yanıtı verileri mevcuttu. 9 hastaya DM nedeni ile OGTT yapılamadığı tespit edildi. 17 hastanın ise hastane veri giriş sitemi değiştiği için glukoz ile GH baskılama test verilerine ulaşılamadı. Glukoz ile GH baskılama testi yapılan 56 hastada en düşük GH düzeyi 13,79±20,87 ng/mL idi. Hastaların dinamik hipofiz MR görüntülemelerinde tanı sırasında 67 hastada makroadenom (%81.7), 15 hastada mikroadenom (%18.2) olduğu gözlendi. MR bulgularına göre 18 (%21,69) hastada optik sinir basısı, 11 (%13,25) hastada suprasellar invazyon, 13 (%15,66) hastada kavernöz sinüs invazyonu mevcuttu.

Hastaların 75'inde (%90,36) primer tedavi transsfenoidal hipofiz adenomektomi idi. Bu olguların 5'inde ise (% 6) birden fazla operasyon öyküsü mevcuttu. Hastaların 8'inde (%9,64) operasyona kontrendikasyon oluşturan kardiyovasküler hastalık, kranial anevrizma, adenomun hayati risk oluşturabilecek damar yapıları ile komşuluğu gibi nedenlerden dolayı primer medikal tedavi altında takip edilmekte olduğu gözlendi. Hastaların operasyon materyallerinin patolojik incelenmesi sonucunda 13'ünde (%17,33) sparsely granüler somatotrof adenom, 34'ünde (%45,33) densely granüler somatotrof adenom, 13'ünde (%17,33) ise somatomammotrof adenom (PRL+GH sekrete eden) saptandı. 15 hastada (%20), patoloji verilerinde tip belirtilmeden sadece GH sekrete eden somatotrof adenom olduğu raporlanmıştı.

Operasyondan 3 ay sonra yapılan değerlendirmede postoperatif kür 33 (%44) hastada saptandı. Postoperatif kür makroadenomu olan hastaların 21'inde (%31), mikroadenomu olanların ise 12'sinde (%80) sağlanmıştı. Postoperatif değerlendirmede aktif hastalık saptanan 42 hasta ve primer medikal tedavi başlanan 5

hasta (47/83 hasta-%56) somatostatin reseptör ligand (SRL) tedavisi (Oktreotid LAR ve Lanreotide Autogel) ile izleme alınmıştı. Sonrasında bu hastaların 32'si izole SRL, 1 kişi SRL ve pegvisomant, 2 kişi izole kabergolin, 9 kişi SRL ve kabergolin, 3 kişi SRL, pegvisomant ve kabergolin tedavi rejimi ile takip edilmeye devam edilmiş, 83 hastanın 10'una (%12,05) stereotaktik radyocerrahi uygulanmıştı.

Hastaların güncel laboratuvar verileri değerlendirildiğinde ortalama serum GH düzeyi 1,87±3,74 ng/mL, serum IGF-1 düzeyi 175,69±68,09 ng/mL olarak belirlendi. Postoperatif kür olan hasta sayısı 33 (%39,76), medikal tedavi altında remisyonda olan hasta sayısı 44 (%53,01), cerrahi ve /veya medikal tedaviye rağmen halen aktif olan hasta sayısı ise 6 (%.7,23) idi. Medikal tedavi görmekte olan hastadan 44 tanesi medikal tedavi altında remisyonda iken 3 tanesi aktif hastalık durumunda idi. Aktif hastalık tablosundaki diğer 3 hasta ise hasta uyumsuzluğu sebebi ile aktif hastalık durumunda idiler. Hastaların demografik, biyokimyasal, radyolojik ve patolojik verileri Tablo 4'de verilmiştir.

Akromegali hastalarının 33'ünde (%39,76) eşlik eden Tip 2 diabetes mellitus, 36' sında (%43,37) hipertansiyon, 28'inde (%33,73) nonfonksiyone noduler guatr ve 2 kişide (%2,41) tiroid kanseri bulunmaktaydı. İki hastanın eşlik eden başka kanser türleri mevcuttu (mide nöroendokrin tümörü ve mide adenokarsinomu). Bir hastamızın eşlik eden MEN-1 sendromu mevcuttu. Hastaların %51,8'inin eşlik eden diğer hormon patolojileri mevcuttu. 13 kişide (%15,66) eşlik eden hipokortizolemi (bunların 3'ü izole sekonder adrenal yetersizlik), 10 kişide (%12,05) eşlik eden santral hipotiroidi (bunların 3'ü izole santral hipotiroidi), 17 kişide (%20,48) eşlik eden hiperprolaktinemi, 9 kişide (%10,84) ise hipogonadizm (2 'si izole hipogonadizm) mevcuttu.

Tablo 4. Akromegali Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

	n (%)	
Demografik bulgular		
Kadın	53 (%63,8)	
Erkek	30 (%36,1)	
Sigara kullanımı	17(%20,8)	
Metformin kullanımı	32 (%38,55)	
Uygulanan tedaviler		
Primer medikal tedavi	8 (%9,64)	
Radyoterapi	10 (%12,05)	
Cerrahi tedavi	75 (%90,36)	
MR bulguları		
Mikrodenom	15 (%18,29)	
Makroadenom	67 (%81,71)	
Suprasellar invazyon varlığı	11 (%13,25)	
Optik sinir basısı	18 (%21,69)	
Kavernöz sinüs invazyonu	13 (%15,66)	
Güncel hastalık aktivitesi durumu		
Cerrahi kür	33 (%39,76)	
Medikal remisyonda	44 (%53,01)	
Aktif hastalık	6 (%7,23)	
Patoloji bulguları		
Sparsely granüler adenom	13 (%17,33)	
Densely granüler adenom	34 (%45,33)	
	Ort±SD	**(Min-maks)**
Yaş (yıl)	54,45±11,17	31-80
Tanı yaşı (yıl)	44±10,89	19-67
Hastalık süresi (ay)	123,9±60	24-293
Patoloji-Ki67%	2,68±1,75	1-10
Laboratuvar ve metabolik bulguları		
Bazal GH seviyesi (ng/mL)	20,07±28,89	0,87-134
Bazal OGTT ile en düşük GH seviyesi (ng/mL)	13,79±20,87	0,7-108
Bazal IGF-1 seviyesi (ng/mL)	762,24±454,65	189-3574
Bazal HbA1c (%)	6,09±1,19	4,6-12,8
Bazal insülin seviyesi	13,84±8,69	1,73-44,39
Bazal açlık glukoz seviyesi (mg/dL)	112,67±36,99	73-315
Bazal HOMA-IR	3,83±2,69	0,47-14
Güncel GH seviyesi (ng/mL)	1,87±3,74	0,14-110,57
Güncel IGF-1 seviyesi (ng/mL)	175,69±68,09	70-1990

Olguların takip süreleri içinde yapılan tüm kolonoskopi işlemleri değerlendirmeye alındı. 83 hastadan 41 hastaya bir, 17 hastaya iki, 17 hastaya üç, 4 hastaya dört ve 4 hastaya beş kolonoskopi işlemi gerçekleştirilmişti. Hastalık başlangıcından ilk kolonoskopiye kadar geçen süre ise 23,84±36,52 ay olarak hesaplandı. Kolonoskopi esnasında ya da önceki/sonraki 3 aylık süre içinde kaydedilen serum GH düzeyleri 1,96±2,63 ng/mL, IGF-1 düzeyi 195,6±40,18 ng/mL

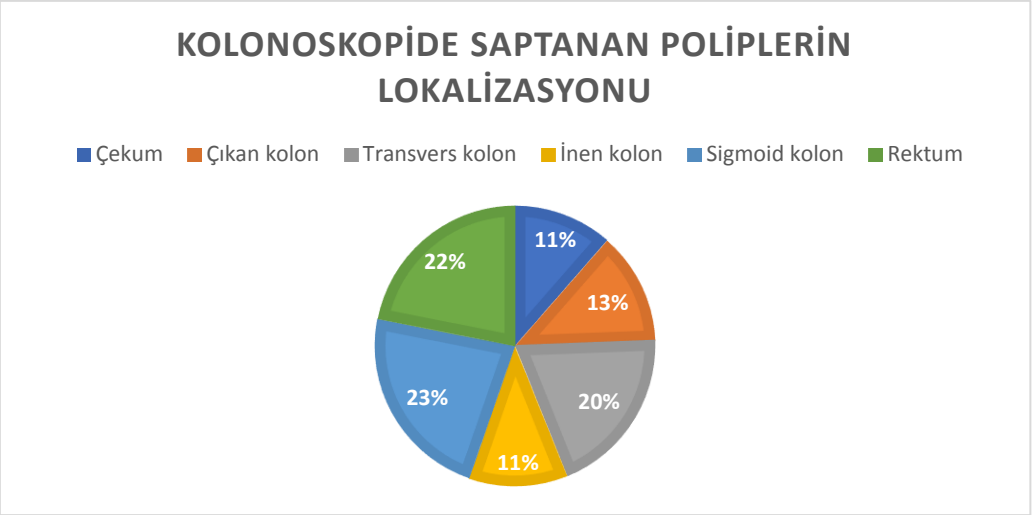
idi. Kolonoskopi sırasında hastaların %31,3'ü (26 kişi) aktif iken %68,3 (57 kişide)'ü biyokimyasal olarak aktif değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Akromegali hastalarının kolonoskopik verilerinin analizi

		n	%
Kolonoskopi sayısı	**Bir kez**	41	49,4
	İki kez	17	20,5
	Üç kez	17	20,5
	Dört kez	4	4,8
	Beş kez	4	4,8
Lokalizasyon	**Çekum ve appendiks**	6	7,2
	Çıkan kolon	12	14,5
	Transvers kolon	8	9,6
	İnen kolon	11	13,3
	Rektum	15	18,1
	Sigmoid kolon	14	16,9
Histopatolojik tip	**Adenömatöz polip**	18	21,7
	Hiperplastik polip	20	24,1
	Adenokanser	2	2,4
Kolonoskopi sırasındaki hastalık aktivitesi	**Aktif**	26	31,3
	Aktif değil	57	68,7
		Ort±SD	
Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre (ay)		23,84±36,52	
Kolonoskopi sırasındaki GH (ng/mL)		1,96±2,63	
Kolonoskopi sırasındaki IGF-1 (ng/mL)		195,6±40,18	

n=hasta sayısı

Taramaları tarafımızca yönetilen 83 akromegali olgusundan 34 'ünde kolonoskopide kolon polibi tespit edildi. Bu 34 hastada toplamda 123 adet kolonik polip kaydedildi. Kolon polibi saptanan 34 hastanın 11'inde tek bir kolon polibi saptanmışken 23' ünde birden fazla kolon polibi belirlendi. Tüm poliplerin ortalama çapı 6,3±3,8 mm idi. 123 adet polibin 77'sinin (%62,6) çapı 5 mm'nin altında, 43'ünün (%34,95) çapı 5 mm ve üstünde idi. 3 polibin ise boyut verisine ulaşılamadı. Tespit edilen poliplerin 16'sı (%13) çıkan kolonda, 24'ü (%19,5) transvers kolonda, 28'i (%22,8) sigmoid kolonda, 5'i (%11,4) inen kolonda, 27'si (%21,9) rektumda, 14'ü (%11,4) çekumda idi (Şekil 5) (Tablo 6).



Şekil 5: Kolonoskopide saptanan poliplerin lokalizasyonu

Tablo 6. Akromegali Hastalarında Kolonoskopi Taramalarına Göre Poliplerinin Lokalizasyonu

Polip Lokalizasyonu	N (total=23)	%
Çıkan Kolon	16	13
Transvers Kolon	24	19,5
Rektum	27	21,9
İnen Kolon	14	11,3
Anal Kanal	0	0
Çekum	14	11,3
Sigmoid Kolon	28	22,7

n=polip sayısı

Poliplerin histopatolojik incelemesinde 123 polibin 47'si (%38,2) adenomatöz [41(%33,3) tübüler, 6 (%4,9) tubulovillöz], 74'ü (%60,1) hiperplastik polip ve %1,6'sı ise adenokarsinom olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Akromegali Hastalarında Saptanmış Kolon Poliplerinin Patolojik Verileri

Patoloji Sonuçları		n (total=123)	%
Hiperplastik polip		74	60,1
Adenomatöz polip	Tübüler Adenom	41	33,3
	Tubulovillöz Adenom	6	4,9
Adenokarsinom		2	1,6

n= polip sayısı

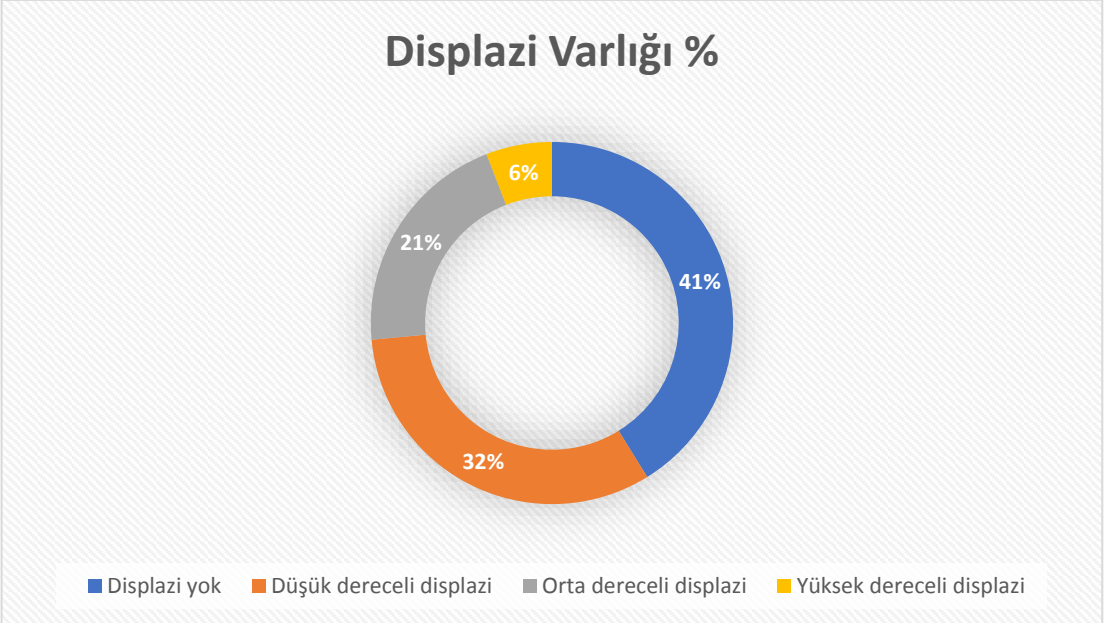
Polipler displazi derecelerine göre incelendiğinde, saptanan poliplerin %26' sında displazi yoktu. Displazi saptanan poliplerin %52' sinde düşük dereceli, %20.3'ünde orta dereceli, %1.6'sında ise ileri derecede displazi (adenokanser) rapor edilmişti.

Adenokanser vakalarının bir tanesinde lokalizasyon rektum iken diğeri transvers kolonda saptandı (Tablo 8). Poliplerin displazi derecelerine göre dağılımı şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Akromegalik Hastalarda Kolon Poliplerinin Displazi Dereceleri

Displazi Dereceleri	n (total=123)	%
Displazi yok	32	26
Düşük dereceli displazi	64	52
Orta dereceli displazi	25	20,3
Yüksek dereceli displazi	2	1,6

n= polip sayısı



Şekil 6: Kolonoskopide saptanan poliplerin displazi derecelerine göre dağılımı

Polip gelişimi açısından prediktif faktörlerin değerlendirilmesi için polip saptanan ve saptanmayan hastalar iki gruba ayrılarak demografik, biyokimyasal, tümöral ve patolojik özellikleri karşılaştırıldı. Polibi olmayan gruba göre polip saptanan grupta ortalama hasta yaşı (51,53±9,52 yıl - 58,65±12,15 yıl; p=0,008) ve ortalama tanı yaşı (41,04±10,40 yıl - 48,26±10,28 yıl; p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre kolon polibi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı daha kısaydı (13,68±21,86 - 30,9±42,74 ay; p=0,005) (Tablo 9).

Polip saptanan 34 hastadan 18'i kadın 16'sı erkekti. Akromegali tanılı erkeklerde polip görülme oranı (%53,33), kadınlara (%33,96) göre daha fazla olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,085) (Tablo 10).

Hastaların bazal hormonal (GH, IGF-1, GH baskılama testine en düşük GH yanıtı, IGF-1xULN) ve metabolik (glukoz, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR)

özellikleri, tümörün radyolojik (tm boyutu, optik sinir basısı, kavernöz sinüs invazyonu, suprasellar invazyon) ve patolojik özellikleri (Ki67 %,densely ya da sparsely granüler histopatolojik alt tip), sigara ve metformin kullanımları, eşlik eden komorbidite durumları kolon polibi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9 ve Tablo 10).

Kolonoskopide kanser tespit edilen iki hastadan biri 78 (erkek) diğeri 56 yaşında (kadın) idi. Hastalardan 78 yaşında olanın ilk diğerinin 3. kolonoskopisinde tümör tespit edilmişti. Hastalık süreleri sırasıyla 127 ve 148 ay idi. İlk kolonoskopisinde kanser tespit edilen hastanın tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süresi 5 ay idi. Üçüncü kolonoskopisinde kanser tespit edilen hastanın ilk iki kolonoskopisi normaldi. 2. ve 3. kolonoskopi arasında geçen süre 48 aydı. Her iki hastanın da kolonoskopi sırasında aktif hastalık durumunda olduğu belirlendi.

Tablo 9. Akromegali Hastalarında Kolonoskopide Polibi Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması-1

	Polip olmayan n=49 hasta	**Polip olan n=34 hasta**	**p**
Demografik bulgular			
Yaş (yıl)	51,53±9,52	58,65±12,15	**0,008**
Tanı yaşı(yıl)	41,04±10,40	48,26±10,28	**0,003**
Hastalık süresi(ay)	124,37±62,26	123,29±57,59	0,857
Tanı sırasındaki laboratuvar bulguları			
GH (ng/mL)	17,74±24,66	23,43±34,21	0,557
OGTT ile en düşük GH (ng/mL)	11,09±15,10	17,83±27,16	0,430
IGF-1 (ng/mL)	697,96±311,79	854,88±597,70	0,340
IGF-1x ULN	3,45±1,66	3,53±2,81	0,620
Metabolik bulgular			
Açlık kan glukozu (mg/dL)	115,86±43,77	108,07±23,99	0,725
HbA1c (%)	6,18±1,48	5,95±,56	0,760
Homa-IR	3,8±3,13	3,87±2,13	0,393
İnsülin (mU/L)	13,22±9,47	14,57±7,78	0,294
MR bulguları			
Tm boyutu (cm)	1,67±,83	1,44±,80	0,195
Patoloji bulguları			
Ki 67 %	2,76±1,61	2,56±1,97	0,288
Kolonoskopi sırasındaki bulgular			
Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre(ay)	30,9±42,74	13,68±21,86	**0,005**
Kolonoskopi anındaki GH (ng/mL)	2,26±3,64	7,8±20,51	0,238
Kolonoskopi anındaki IGF1 (ng/mL)	283,14±297,79	273,63±155,43	0,304
Güncel laboratuvar ve metabolik bulgular			
HbA1c (%)	6,4±1,60	6,01±,66	0,383
Açlık kan şekeri (mg/dL)	116,31±49,86	108,78±25,88	0,468
GH (ng/mL)	1,67±3,28	2,16±4,36	0,327
IGF-1 (ng/mL)	171,29±61,46	182,08±77,26	0,758

Mann Whitney U Testi

Tablo 10. Akromegali Hastalarında Kolonoskopide Polibi Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması-2

			Polip olmayan n (%)	Polip olan n (%)	p
Cinsiyet		**Kadın**	35 (66,04)	18 (33,96)	0,085
		Erkek	14 (46,67)	16 (53,33)	
Medikal tedavi	**Somatostatin analoğu**		24 (53,33)	21 (46,67)	0,250
	Pegmisomant		3 (75,00)	1 (25,00)	0,506
	Kabergolin		41 (59,42)	28 (40,58)	0,874
Tedavi		**Primer medikal tedavi**	3 (37,50)	5 (62,50)	0,193
		Cerrahi tedavi	46 (61,33)	29 (38,67)	
Homa-IR		**<2,5**	14 (63,64)	8 (36,36)	0,262
		≥2,5	19 (48,72)	20 (51,28)	
Eşlik eden HT			17 (47,22)	19 (52,78)	0,055
Eşlik eden DM			20 (60,61)	13 (39,39)	0,813
Sigara kullanımı			10 (58,82)	7 (41,18)	0,984
Metformin kullanımı			16 (50,00)	16 (50,00)	0,185
Kolonoskopi sırasındaki hastalık aktif olma durumu			13 (50,00)	13 (50,00)	0,258
MR'da tm boyutu (cm)		**<1 cm**	8 (53,33)	7 (46,67)	0,651
		≥1 cm	40 (59,70)	27 (40,30)	
Suprasellar invazyon varlığı			8 (72,73)	3 (27,27)	0,321
Optik sinir basısı			14 (77,78)	4 (22,22)	0,068
Kavernöz sinüs invazyonu			9 (69,23)	4 (30,77)	0,416
Patoloji	**densely granüler**		21 (61,76)	13 (38,24)	0,674
	sparsely granüler		10 (76,92)	3 (23,08)	0,153
	Ki 67%	**<3**	22 (55,00)	18 (45,00)	0,286
		≥3	19 (67,86)	9 (32,14)	

Ki-Kare Testi

Hastaların kolonoskopi sırasındaki biyokimyasal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde, serum IGF-1düzeyi açısından kolon polibi olan ve olmayan gruplar arasında (273,63±155,43 ng/mL - 283,14±297,79 ng/mL) istatistiksel bir fark olmadığı saptandı (p=0,304). Serum GH düzeyinin ise kolon polibi olan grupta (7,8±20,51ng/mL) polip olmayan gruba göre (2,26±3,64 ng/mL) göre belirgin daha yüksek olduğu, ancak bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmediği gözlendi (p=0,238). Kolonoskopi sırasında aktif olan 26 hastanın 13'ünde (%50) polip saptanırken, hastalığı remisyonda olan 57 hastanın 21'inde (%36,84) polip saptandı. Kolonoskopi anında aktif olan hasta grubunda yüzdesel olarak daha çok kişide polip saptanmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,258).

83 akromegali tanılı hastamızdan 32'sinde (%38,55) metformin kullanımı gözlendi. Metformin kullanan 32 hastanın 16'sında (%50) kolonoskopide polip saptanırken metformin kullanmayan 51 hastanın 18'inde (%35,29) kolon polibi mevcuttu.

Bu veriler doğrultusunda metformin kullanımı ile kolon polibi gelişimi açısından gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,185) (Tablo 10).

Polip olan ve olmayan 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren 3 faktör (hasta yaşı, tanı yaşı ve tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre) için regresyon analizi ile değerlendirme yapıldı. Analiz sonuçlarına göre; tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süredeki bir birimlik artış polip gelişimini 0,25 kat azaltmakta idi (p=0,039) (Tablo 11).

Tablo 11. Polip varlığı ile yaş, yanı yaşı ve tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre arasındaki ilişki

Polip varlığı	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Yaş (yıl)	,102	0,101	1,107	,980	1,250
Tanı yaşı (yıl)	,034	0,587	,966	,854	1,094
Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre(ay)	,025	**0,039**	,975	,953	,999

Binay Logistic Regresyon Analizi

Akromegali tanılı hastalarda kolon polibi sayısı, lokalizasyonu, displazi seviyesine etki eden faktörleri daha detaylı araştırmak üzere hastalar polip sayısı ve polip boyutuna göre 2 gruba ayrılarak istatistiksel analizler yapıldı. Kolon polibi olan hastalar bir polibi olan ve birden fazla polibi olan olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde, cinsiyet, yaş, hastalık süresi, tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre, hipofiz adenom boyutu, bazal GH, glukoz ile GH baskılama testinde en düşük GH değeri, IGF-1 değeri, bazal IGF-1 x ULN değeri, HOMA-IR değeri (≥2,5 olma yüzdesi), eşlik eden HT/DM, kolonoskopi anındaki hastalık aktivitesi, kolonoskopi esnasındaki ortalama GH ve IGF-1 değerleri, metformin kullanımı, sigara kullanımı ile polip sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak, birden fazla polip saptanan grupta bazal GH, bazal IGF-1, bazal IGF-1xULN, OGTT ile saptanan en düşük GH değeri tek polip saptanan gruba göre istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmese de daha yüksek idi (Sırasıyla p=0,699, p=0,450, p=0,122, p=0,796). Kolonoskopi sırasında aktif hastalığı bulunan hastaların %53,85'inde birden fazla polip saptanırken, %46,15'inde kolonoskopide tek sayıda polip saptandı (p=0,176). Hipofiz adenom patolojisinde densely granüler olanlarda (%46,15) istatistiksel anlamlı olarak daha az sayıda polip görüldüğü saptandı (p=0,035) (Tablo 12). Regresyon analiz sonuçlarına göre; hipofiz

adenom patolojisinde densely granüler adenom varlığı kolonoskopide birden fazla polip olma durumunu 1,6 kat azaltmakta idi (p=0,042) (Tablo 13).

Tablo 12. Akromegali Hastalarında Kolonoskopide Tek Polibi Olan ve Birden Fazla Polibi Olan Hastaların Profili

		Polip durumu				p[1]
		Tek polip		Birden fazla polip		
		n	%	n	%	
[1]Cinsiyet	Kadın	6	33,33	12	66,67	0,897
	Erkek	5	31,25	11	68,75	
[1]MR'da en büyük tm boyutu (cm)	<1 cm	1	14,29	6	85,71	0,252
	≥1 cm	10	37,04	17	62,96	
[1]HOMA-IR	<2,5	3	37,50	5	62,50	0,508
	≥2,5	5	25,00	15	75,00	
[1]Eşlik eden HT		6	31,58	13	68,42	0,914
[1]Eşlik eden DM		3	23,08	10	76,92	0,363
[1]Kolonoskopi sırasında hastalık aktif olma durumu		6	46,15	7	53,85	0,176
[1]Patolojide densely granüler		7	53,85	6	46,15	**0,035**
[1]Patolojide sparsely granüler		0	,00	3	100,00	0,210
[1]Metformin kullanımı		3	18,75	13	81,25	0,110
[1]Sigara kullanımı		4	57,14	3	42,86	0,116
		Ort±SD	Ortanca (min-maks)	Ort±SD	Ortanca (min-maks)	p
[2]Yaş (yıl)		56,73±13,52	53 (46-69)	59,57±11,64	60 (49-68)	0,645[2]
[2]Hastalık süresi(ay)		118,91±49,66	127 (78-159)	125,39±61,96	140 (74-182)	0,699[2]
[2]Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre(ay)		11,27±11,40	7 (5-12)	14,83±25,56	6 (3-20)	0,460[2]
[2]Tm boyutu (cm)		1,38±,61	1,3 (1,1-1,5)	1,47±,89	1,3 (0,9-2)	0,853[2]
[2]Bazal GH (ng/mL)		18,66±18,22	10,4 (5,92-28,8)	25,71±39,84	11,15 (3,3-18,68)	0,699[2]
[2]Bazal OGTT ile en düşük GH (ng/mL)		12,05±11,08	7,44 (3,5-27)	21,18±32,98	7,1 (1,85-26,4)	0,796[2]
[2]IGF-1 değeri (ng/mL)		705,55±274,77	639 (498-873)	926,3±696,47	775 (548-1236)	0,450[2]
[2]Bazal IGF-1x ULN		4,61±4,37	3,5 (2,6-3,7)	3,01±1,53	2,8 (2,1-3,7)	0,122[2]
[2]Kolonoskopi sırasındaki GH (ng/mL)		5,52±7,32	4,03 (0,58-5,3)	8,89±24,56	0,98 (0,39-2,55)	0,109[2]
[2]Kolonoskopi sırasındaki IGF1 ng/mL		297,62±126,61	265,5 (171,5-414)	263,2±167,95	204,5 (179,97-282)	0,273[2]

[1]Ki-Kare Testi [2]Mann Whitney U Testi

Tablo 13. Hipofiz adenom patolojisinde densely granüler adenom varlığı ile kolonoskopideki polip sayısının ilişkisi

Tek polip / Birden fazla polip	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Patolojide densely granüler (Var)	-1,601	**0,042**	,202	,043	,942

Binary Logistic Regresyon Analizi

Çalışmamızda kolonoskopisi sırasında polip saptanan 34 hasta polip boyutu açısından 5 mm altı, 5 mm ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta; cinsiyet, hastalık süresi, hipofiz adenom boyutu, bazal GH, OGTT ile ölçülen en düşük GH değeri, IGF-1 değeri, bazal IGF-1x ULN değeri, HOMA-IR değeri (≥2,5 olma yüzdesi), eşlik eden HT/DM, kolonoskopi anındaki hastalık aktivitesi, kolonoskopi esnasındaki ortalama GH ve IGF-1 değerleri, kolonoskopi patolojideki densely granüler ya da sparsely granüler adenom olması, metformin kullanımı, sigara kullanımı ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 5 mm ve üstü polip kadınlarda (%75,47) erkeklere (%66,67) oranla daha yüksek oranda görülmekle birlikte istatistiki anlamlılık yoktu (p=0,389). 5 mm altı polibi olan grupta ortalama hasta yaşı daha yüksekti (p=0,038) (Tablo-14). Hasta yaşında bir birimlik artışın polip boyutunun <5 mm olma durumunu 0,53 kat arttırmakta idi (p=0,027) (Tablo 15). Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre 5 mm altı polibi olan grupta anlamlı daha kısaydı (10,65±12,01) (p=0,011) (Tablo 14).

Tablo 14. Akromegali hastalarının kolonoskopide polip boyutuna göre karşılaştırılması

		Polip boyutu				p[1]
		≥ 5 mm		<5 mm		
		n	%	n	%	
[1]Cinsiyet	Kadın	40	75,47	13	24,53	0,389
	Erkek	20	66,67	10	33,33	
[1]MR'da en büyük tm boyutu (cm)	<1 cm	9	60,00	6	40,00	0,254
	≥1 cm	50	74,63	17	25,37	
[1]HOMA-IR	<2,5	16	72,73	6	27,27	0,491
	≥2,5	25	64,10	14	35,90	
[1]Eşlik eden HT		24	66,67	12	33,33	0,317
[1]Eşlik eden DM		24	72,73	9	27,27	0,942
[1]Kolonoskopi sırasında hastalık aktif olma durumu		20	76,92	6	23,08	0,524
[1]Patolojide densely granüler		26	76,47	8	23,53	0,478
[1]Patolojide sparsely granüler		10	76,92	3	23,08	0,684
[1]Metformin kullanımı		21	65,63	11	34,38	0,283
[1]Sigara Kullanımı		13	76,47	4	23,53	0,666
		Ort ±SD	Ortanca (min-maks)	Ort ±SD	Ortanca (min-maks)	p
[1]Yaş (yıl)		52,8±10,83	53 (45-59,5)	58,74±11,14	58 (49-68)	**0,038[2]**
Hastalık süresi(ay)		125,02±61,87	108,5 (78-174)	121,09±56,19	140 (74-179)	0,988[2]
[2]Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre(ay)		28,9±41,31	12 (7-35)	10,65±12,01	6 (3-13)	**0,011[2]**
[2]MR'da en büyük tm boyutu (cm)		1,66±,79	1,5 (1-2,2)	1,36±,87	1,1 (0,7-1,5)	0,054[2]
[2]Bazal GH		19,9±27,74	8,67 (3,01-22,71)	20,52±32,37	11 (5,27-15,2)	0,988[2]
[2]OGTT ile en düşük GH ng/mL		12,4±16,12	6,6 (1,96-14,9)	17,6±30,61	6,99 (2,97-10,47)	0,952[2]
[2]Bazal IGF-1 değeri ng/mL		760,48±485,52	708 (480,5-910,5)	766,83±371,82	651 (548-862)	0,847[2]
[2]Bazal ıgf-1x ULN		3,4±1,56	3,2 (2,4-4)	3,69±3,36	3,1 (2,1-4)	0,593[2]
[2]Kolonoskopi sırasındaki GH ng/mL		3,14±5,30	1,29 (0,53-2,12)	8,15±24,37	0,77 (0,47-2,76)	0,776[2]
[2]Kolonoskopi sırasındaki IGF1 ng/mL		287,03±271,44	209 (167,5-304)	258,8±172,76	203,25 (168,6-263,5)	0,735[2]

[1]Ki-Kare Testi [2]Mann Whitney U Testi

Tablo 15. Kolonoskopide 5 mm altı polip saptanması ile yaş ve kolonoskopiye kadar geçen süre arasındaki ilişki

Polip boyutu <0,5 olma durumu	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Yaş	,053	0,027	1,054	1,006	1,105
Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre(ay)	,035	0,079	,966	,929	1,004

Binary Logistic Regresyon Analizi

Metformin kullanımının akromegalik hasta popülasyonunda polip gelişimine olan etkisini daha ayrıntılı araştırmak üzere kolon polibi saptanan hastalar metformin kullanan ve kullanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Primer medikal tedavi

görenlerde (%75) primer cerrahi tedavi olanlara (%34,67) göre metformin kullanımı istatistiki anlamlı daha yüksekti (p=0,026). Metformin kullanmayan grupta 18 (%52,94) kişide kolon polibi saptanırken, metformin kullanan grupta 16 (%47,06) kişide polip saptandı. Polip boyutu, sayısı, histopatolojik alt tipler ve displazi gelişimi, hormon profili açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Akromegali hastalarında metformin kullanımının polip gelişimi üzerine etkisi

			Metformin kullanmayanlar	**Metformin kullananlar**	**p**
			n (%)	**n (%)**	
[1]**Polip saptanan toplam kişi sayısı**			18 (52,94)	16 (47,06)	0,185
[1]**Ki 67% patolojide**		<3	26 (65,00)	14 (35,00)	0,577
		≥3	20 (71,43)	8 (28,57)	
[1]**Polip boyutu**	5mm altı		12 (52,17)	11 (47,83)	0,283
	5 mm ve üstü		39 (65,00)	21 (35,00)	
[1]**Polip histolojik alt tipi**	Adenömatöz		8 (44,44)	10 (55,56)	0,094
	Hiperplastik		11 (55,00)	9 (45,00)	0,497
	Tübüler adenom		8 (47,06)	9 (52,94)	0,172
	Tübülövillöz adenom		2 (33,33)	4 (66,67)	0,142
	Kanser		1 (50,00)	1 (50,00)	0,736
[1]**Polip displazi durumu**	Displazi yok		10 (71,43)	4 (28,57)	0,071
	Düşük displazi		5 (45,45)	6 (54,55)	0,545
	Orta displazi		2 (28,57)	5 (71,43)	0,147
	Yüksek displazi		1 (50,00)	1 (50,00)	0,932
			Ort±SD	**Ort±SD**	**p**
[2]**Toplam saptanan polip sayısı**			0,86±1,73	2,47±6,71	0,092
[2]**Hastalık süresi(ay)**			110,86±57,81	144,75±58,43	**0,010**
[2]**Kolonoskopi sırasındaki laboratuvar bulguları**					
GH (ng/mL)			5,17±16,05	3,51±8,44	0,587
IGF1 (ng/mL)			277,03±284,33	282,49±179,38	0,595
[1]**Kolonoskopi sırasında hastalık aktif olma durumu**			15(57,69)	11(42,31)	0,635

[1]Ki-Kare Testi [2]Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akromegali hastalarında kolonoskopi taramasında kolon polip prevalansı %40,9 olarak saptanmıştır. Polibi olan akromegali hastalarında ortalama hasta yaşı ve ortalama tanı yaşının polibi olmayan gruba göre daha yüksek, tanıdan kolonoskopiye kadar geçen sürenin ise daha kısa olduğu gözlenmiştir. Polip gelişimi üzerine hasta yaşının ve tanı yaşının prediktif faktörler olabileceği düşünülmüş ancak lojistik regresyon analizinde anlamlılık saptanmamıştır. Histopatolojik tanısı densely granüler hipofiz adenom şeklinde olan hastalarda, sparsely granüler adenomu olanlara göre daha az sayıda polip görüldüğü ve bu hastalarda kolonoskopide birden fazla polip olma riskinin 1,6 kat daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmamız hipofiz adenomunun histopatolojik özellikleri ile polip gelişimi ilişkisi açısından veri sağlayan ilk çalışmadır. Akromegalide iyi prognoz ile ilişkili olduğu bilinen densely granüler hipofiz adenomunun varlığı hastalarda kolon polibi gelişimi açsısından daha az risk göstergesi olabileceği gözlenmiştir.

Son yıllarda antineoplastik etkinliği ile tartışılan metforminin kolon polibi gelişimini azaltıcı etki gösterebileceği yönünde çalışmalar yayınlanmıştır. Akromegali hastalarında metforminin kolon polibi gelişim riskini azaltıcı etki gösterebileceği yönünde bir retrospektif çalışma yayınlanmış olup çalışmamız metformin kullanımı değerlendiren ikinci çalışmadır. Ancak diğerinin aksine bu çalışmada polip saptanan olgularda metformin kullanımının polip sayısı, boyutu ve displazi düzeyi açısından farklılık gözlenmemiştir.

Normal popülasyonda kolon polibi prevalansı %17,6 ile %23,9 arasında bildirilmiştir [117][118][119][120]. Akromegali hastalarında ise kolon polibi prevalansının normal popülasyona göre artmış olduğu literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir [121][122][123][124][125][126]. Akromegalide kolon polibi gelişimi kontrolsüz GH ve uyardığı yüksek IGF-1 düzeyleri ile ilişkilidir. Artmış GH, karaciğerde membrandaki GH reseptörlerine bağlanarak Janus Kinaz 2'yi (JAK2) aktive ederek gen ekspresyonunu sağlayan sinyal değişikliklerini yürütür. Salgılanan IGF-1 de kolon epitelindeki reseptörlerine bağlanarak epitelyal proliferasyonu uyarır. Akromegali hastalarında IGF-1 reseptörlerinin artmış olduğu gösterilmiştir. IGF-1'in

vasküler endotelyal growth faktörü uyarıcı etkisi olduğu da gösterilmiştir [127].

Rokkas ve ark.'nın 2008 yılında yayınladıkları meta-analizinde, akromegalik hastaların normal popülasyona göre kolorektal kanser ve kolon polipleri geliştirme risklerinin daha yüksek olduğu; adenomatöz polip riskinin 2.5 kat, kolon kanseri riskinin ise 4.4 kat artmış olduğu gözlenmiştir [128]. Benzer sonuçlar Terzolo ve ark. ile Matano ve ark.'nın çalışmalarında da elde edilmiştir [122][129]. Akromegali hastalarında kolon polipleri ile ilgili en geniş çalışma Avrupa'da 14 merkezde yapılan Petrossians P ve ark.'nın çalışması olup %13 olarak raporlanmıştır [37]. İtalyanların tek merkezli çalışmasında bu oran %32; Fransızların ulusal kayıt verilerine göre ise %27-55 arasında bildirilmiştir [130][131]. Çalışmamızda ise kolon polibi prevalansı %40,9 olarak tespit edilmiştir. Kolon polip gelişimi açısından bu farklı prevalans bildirimlerinin genetik farklılıklara, beslenme alışkanlıklarına ve çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir.

Türkiye'de akromegali hastalarında kolon polibi gelişimi ve prevalansı üzerine yapılan çalışma az sayıdadır. Köksal ve ark.'larının 2014 yılında 66 akromegalik vaka ve 65 kişilik kontrol grubu ile gerçekleştirdikleri çalışmasında kolon polip prevalansı %30,3, kontrol grubunda ise %12,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada akromegali tanılı hastalarda kolon polibi prevalansının normal popülasyona oranla 3.2 kat artmış risk oluşturduğunu saptamıştır [132]. Berker ve ark.'larının 2010 yılında 96 akromegali hastası ve 100 kontrol grubu ile yaptığı çalışmasında kolon polibi prevalansı akromegali hasta grubunda (%30,2) kontrol grubuna (%10) oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır [133]. Bizim çalışmamızda ise bu oran biraz daha yüksek saptanmıştır. Bu durum hastalarımızın yaş ortalamasının diğer çalışmalara oranla daha yüksek olması, diğer çalışmalara göre daha uzun süredir takip edilen ve birden fazla kolonoskopi gerçekleştirilen hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Yine akromegali hastalarında kolonoskopi işlemi, bu hasta grubunda kolonik uzunluğun normal popülasyona oranla artması nedeniyle özellikle zorlayıcı olabileceğinden deneyimli gastroenterologlarla polip saptanma oranı daha yüksek olabilmektedir [134].

Genel popülasyonda kolorektal neoplazi taraması için 50 yaşından sonra ve 10 yıllık aralıklarla kolonoskopik inceleme yapılması önerilmektedir. Kolon kanserlerinin çoğunluğunun benign adenomatöz kolonik poliplerin 10-15 yıllık bir

sürede malign transformasyona uğraması sonucu geliştiği düşünülmektedir [135]. GH fazlalığının ne zaman başladığının tam olarak belirlenemediği akromegali hasta grubunda çoğunlukla tanının 10 yıla yakın gecikme ile konulduğu düşünüldüğünde, bu hasta grubunda premalign lezyonun kansere dönüşümü için oldukça yeterli vakit olduğu görülmektedir. Bu nedenle akromegali hastalarında artmış GH ve IGF-1 seviyelerinin etkisiyle kolorektal neoplazinin daha erken ve sık gelişebileceği öngörüsü ile Endocrine Society klinik pratik klavuzu, tanı konulduğu zaman kolonoskopik değerlendirmenin yapılmasını önermektedir. Tedavi sonrası takip döneminde, polip bulunanlarda veya inatçı yüksek IGF-1 seviyesi olanlarda 5 yılda bir, polip olmayan ya da normal IGF-1 seviyesine sahip olanlarda ise 10 yılda bir kolonoskopi tekrarı önerilmektedir [56]. Jenkins ve Fairclough ise akromegali hastaları için 40 yaşında başlayan yoğun bir tarama protokolünü önermektedirler. Bunun sebebi 222 vaka serisinde en genç adenom vakasının 39 yaşında olmasıdır. Bu ikilinin önerdiği protokolde, tekrarlanan kolonoskopinin sıklığının, ilk tarama sonuçlarına ve temeldeki akromegali aktivitesine göre karar verilmesi tavsiye edilmektedir. İlk taramada adenom veya yaş ve cinsiyete göre normal aralığın üzerindeki serum IGF-1 seviyesi olan hastalara üç yıllık aralıklarla tarama yapılması, ilk kolonoskopisi negatif olan veya hiperplastik polibi olan hastalara beş yıllık aralıklarla tarama yapılması ve teknik zorluklar olsa da sigmoidoskopi yerine total kolonoskopinin tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir [136]. Benzer olarak Terzolo, Renehan, Dworakowska ve ark.'ları da 3-5 yıl aralıklarla akromegali hastalarında kolonoskopik tarama önermektedirler [122][137] [138].

Dworakowska ve ark.'nın 2010 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, akromegali hastalarının 15 sene boyunca periyodik olarak yapılmış kolonoskopik tarama verileri incelenmiş ve ilk kolonoskopide adenom saptanan hastalarda tekrarlayan kolonoskopi taramalarında adenom saptanma riskinin ilk kolonoskopisi normal olanlara göre 4.6 kat yüksek olduğu görülmüştür [138]. Çalışmamızdaki ikinci kez kolonoskopi yapılıp adenom saptanan hastaların %40'ında birinci kolonoskopide de adenom mevcuttu. İkinci ve üçüncü kez kolonoskopi yapılıp adenom saptanan hastaların %38,4 'inde birinci kolonoskopilerinde de adenom mevcuttu. Yine 2. ve 3. kolonoskopisi yapılan hastalardan ilk kolonoskopide polip saptanmamasına rağmen takip kolonoskopilerinde polip saptanan hasta yüzdesi ise %23 idi. Bu veriler

akromegali hastalarında tanı anındaki kolonoskopide sonuç normal olmasına rağmen periyodik kolonoskopik taramanın önemini vurgulamaktadır.

Literatürde akromegali hastalarında kolon polibi gelişiminin prediktif faktörlerini inceleyen çalışmalar olmakla birlikte sonuçlar tartışmalıdır. Peng ve ark.'nın 86 akromegali hastasını kolon polibi gelişimi açısından inceledikleri çalışmada tümör volümü ve IGF-1xULN kolon polibi gelişimi açısından prediktif faktörler olarak belirlenmiştir [139]. Xiaoyu ve ark.'nın kolon polibi gelişiminin serum biyomarkerlarını inceledikleri metaanalizde ise kolon polibi saptanan akromegali hastalarında saptanmayanlara göre IGF-1xULN ve açlık insülin düzeylerinin anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir [140]. Gonzalez ve ark. 165 akromegali hastasını polibi olan ve olmayan olan iki grupta incelemiş ve polip olan hastaların daha yaşlı, IGF-1 düzeylerinin daha yüksek ve diyabet prevalanslarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak bu çalışmada IGF-1 yüksekliği dışındaki faktörlerin polip gelişimi üzerine ayırt edici bir özellik göstermediği ileri analizlerde gösterilmiştir [121]. Agarwal P ve ark. ise 47 akromegali hastasını polip gelişimi açısından yaş, VKİ, skin tag, HOMA-IR, hastalık süresi, bazal GH, IGF-1, glukoz baskılı GH parametreleri açısından kontrol grubu (n=120) ile karşılaştırdığında polip gelişimi için spesifik bir faktör olmadığını bildirmişlerdir [141]. Yamamato ve ark.'nın çalışması ise bazal GH ve IGF-1 düzeylerinin kolon polibi olan ve olmayan hastalarda farklı olmadığını göstermiştir [142]. IGF-1xULN ye benzer bir hesaplama sistemi olarak yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı Japon bireylerinin referans olarak kullanıldığı IGF-I standart sapma skoru (IGF-1 SDS) hesaplanmış ve yine iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [142]. Ladas'ın çalışması da akromegali hastalarında GH yüksekliğinden ziyade coğrafi bölge ve etnisite gibi diğer faktörlerin, kolonik neoplazi gelişiminde daha önemli bir etkisi olabileceğini göstermiştir [143]. Görüldüğü gibi literatürdeki çalışmalarda elde edilen veriler birbirleriyle tam örtüşmemektedir. Bu veriler içinde sadece hastalıkta hormon aktivitesinin ciddiyetini gösterebilecek olan IGF-1 düzeyi ya da IGF-1xULN düzeylerinin polip gelişimi açısından prediktif faktörler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak, çalışmamızda polip saptanan hasta grubunda bazal GH, IGF-1 ve IGF-1xULN düzeyleri daha yüksek saptansa da bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmediği görülmüştür. Ancak bu süreçte hastanın yüksek GH düzeylerine ne kadar süre maruz kaldığı önem

arz etmektedir. Her ne kadar her iki grupta hastalık süresi açısından anlamlı fark olmasa da hastaların hastalık başlangıcından tanı konana kadar ki süreyi belirlemek oldukça güçtür ve polip gelişimi açısından etkin olabilecek bir 10-15 yıllık süreyi kapsar. Arada anlamlı fark saptayamamamız bu süreçlerin değerlendirilememesine bağlı olabilir.

Peng ve Iliaz'ın çalışmalarında polip gelişen hastalarda ortalama hasta yaşı daha yüksek saptanmıştır [139][144]. Peng ve ark.'nın çalışmasında tek değişkenli analizlerde özellikle ≥ 60 yaş polip gelişimi üzerine prediktif bir faktör olarak belirtilmiştir[139]. İliaz ve ark.'nın çalışmasında ise 50 yaş altında olan hastalarda akromegali hastalarında kolon polibi gelişme riski daha yüksek iken, >50 yaş olgularda kontrol grubu ile akromegali hastaları arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Ancak polip gelişen ve gelişmeyen akromegali hastaları kendi içlerinde karşılaştırıldığında polip olan olgularda yaşın anlamlı daha yüksek olduğu gösterilmiştir[144]. Bu veriler ışığında yaş kolon polibi gelişiminde etkin bir faktör gibi durmaktadır. Çalışmamızda benzer biçimde kolon polibi saptanan grupta, saptanmayan gruba oranla yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Ancak ileri regresyon analizinde anlamlılık düzeyine erişmemiştir.

Çalışmamızda polibi olan grupta ortalama tanı yaşı polibi olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Polibi olan grupta tanı yaşının daha yüksek oluşu, bu hastalarda tanının daha geç konulması ve yüksek GH ve IGF-1 maruziyetine daha uzun süre maruz kalmaları ile açıklanabilir. Çalışmamızda ayrıca, tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre kolon polibi olanlarda istatiksel açıdan anlamlı daha kısaydı. Kliniğimiz akromegali tanısı alan hastalara en kısa sürede kolonoskopik taramalarını yapma eğiliminde olmuştur. İlk tanı döneminde ve tedavinin başlangıç döneminde yapılan kolonoskopilerden ötürü kolon polibi saptanan grupta tanıdan kolonoskopiye kadar geçen sürenin daha kısa sürede saptanmış olabilir.

Bogazzi ve ark.[145], Peng ve ark.[139] ve Delhougne ve ark.'nın [146] çalışmaları erkek cinsiyetin polip gelişimi açısından prediktif bir faktör olabileceğini göstermiştir Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmese de, erkeklerde kadınlara oranla polip görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır (p=0.085).

Kolon polibi gelişimini etkileyecek prediktif faktörlerin değerlendirilmesinde çalışmalarda histopatolojik alt tiplerin etkinliğini değerlendiren bir çalışma

saptanmamıştır. Bu açıdan ilk olan çalışmamızda histopatolojisi densely granüler hipofiz adenomu olarak tanımlanan olgularda kolonoskopide birden fazla polip görülme sıklığı sparsely granüler adenomlara göre 1,6 kat daha düşük tespit edilmiştir. Swanson ve ark., sparsely granüler adenomların densely granüler adenomlara göre MR'da daha büyük, daha fazla oranda invazif olduğunu, MR 'da daha yüksek T2 ağırlıklı sinyal intensitesine sahip olduğunu ve daha düşük SSTR-2 ekspresyonu ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [147]. Bu açıdan densely granüler hipofiz adenomları daha iyi bir hastalık prognozu ve tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkilidir; bu durum gelişebilecek kolon polibi sayısı ve displazi düzeyini etkileyebilmektedir.

Colao ve ark.'larının çalışmasında olduğu gibi; obezite ve insülin direnci ile kolonik neoplazisi arasındaki ilişkiyi destekler nitelikteki çalışmaların sayısı giderek artmaktadır [148]. Çalışmamızda açlık glukozu, HbA1c, açlık insülini ve HOMA-IR açısından polip olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yamamato ve ark.'larının 2014 yılındaki kolon polibi olan ve olmayan akromegalik hasta popülasyonu ile yaptıkları çalışmada da ortalama HOMA-IR değeri ile kolon polibi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [142]. Hastalarımızın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu süreçte hastaların diyabet ya da prediyabet nedenli tedavi altında olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Polip gelişimi üzerine hiperinsülineminin etkisinin olup olmadığı tedavi naif hastalarda prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Metforminin, çeşitli kanser türleri üzerinde potansiyel kemopreventif etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [110] [111]. Albertelli ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, kolonoskopi sırasında en az altı ay boyunca metformin kullanan ve kullanmayan olmak üzere akromegalik iki hasta grubu karşılaştırılmış. Metformin kullanan grupta kullanmayan gruba göre daha az kolon polibi tespit edilmiş; kolon neoplazisi varlığı ile metformin kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir negatif ilişki olduğu gösterilmiştir [112]. Bizim çalışmamızda ise metformin kullanan ve kullanmayan grupta polip görülme sıklığı, polip sayısı, boyutu ve histopatolojik alt tipi açısından istatistiki anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızdaki 2 hastada (%1,46) kolonoskopi sırasında kolon adenokarsinomu saptanmış ve bu hastalardan biri metformin kullanırken diğerinin kullanmadığı gözlenmiştir. Albertelli ve ark.'larının

çalışmasında metforminin kolonik polip varlığı ile metformin kullanımı arasında anlamlı negatif ilişki saptamışlardır [112]. Ancak, bu çalışmanın hesaba katılması gereken önemli sınırlamaları bulunmaktadır. İlk ve en önemlisi, çalışmanın sonlanım noktasının kolon poliplerinin varlığı/yokluğu olduğu, kolon kanseri olmadığıdır. Albertelli ve ark.'larını çalışmasında kolon polipleri olan hastaların sadece 3'ünde adenokarsinom görülmüştür (%14,2), bu da herhangi bir alt grup analizi yapmak için çok küçük bir sayıdır. Kolon polipleri premalign lezyonlar olsa da, metforminin bunlar üzerindeki olası negatif etkisi doğrudan bir anti-malign etki şeklinde yorumlanamaz. Başka bir olası zayıf nokta, Albertelli ve ark.'larının çalışmasındaki düşük kolonoskopi oranıdır. Toplam akromegali hastalarının sadece %28,8'ine (58 hasta) teşhisten sonraki 2 yıl içinde kolonoskopi yapılmıştır. Bu da aktif hastalık dönemindeki hastaların çalışmaya yeteri kadar dahil edilip edilmediği hususunda şüphe uyandırmaktır [149]. Bizim çalışmamızda tanıdan ilk kolonoskopiye kadar geçen ortalama süre 23,84±36,52 ay idi. Bu da hastaların çoğunluğuna tanıdan sonraki ilk 2 sene içinde kolonoskopi işlemi yapıldığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda farklı sonuç elde edilmesinin sebebi bu olabilir. Metformin'in bazı çalışmalarda kolon kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmüştür [150]. Ancak, bu çalışmalar genellikle diyabet hastalarında yapılmıştır ve akromegali hastalarında spesifik olarak kolon polibi gelişimini inceleyen literatürdeki tek çalışma Albertelli ve ark.'larının çalışmasıdır. Bizim çalışmamızda da sadece 2 kişide kolon malignitesi olması sebebi ile akromegali ile kolon malign neoplazisi arasındaki ilişkiyi incelemek için yeterli hastamız yoktu. Metformin'in akromegali hastalarında kolon polibi ya da kolon kanseri gelişimini azaltıp azaltmadığı konusunda kesin bir yanıt vermek için çok merkezli ve prospektif daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Literatürdeki çalışmalarının bazılarında somatostatin analoğu kullanan gruplarda; bu ilaç grubunun kolon transitini artırmak suretiyle safra asitleri metabolizması üzerinden kolon mukozasındaki hücre proliferasyonunu artırıp kolonik tümorogenezini tetikleyebileceği yönünde görüşler mevcuttur [151][152].Biz de bu açıdan somatostatin analoğu kullanan hastalarımızın kolonoskopik verilerini kullanmayan grup ile karşılaştırdığımızda kolon polibi varlığı ile somatostatin analoğu kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı. (p=0.250) Bu konu üzerine ileri araştırmalar gerekli olsa da somatostatin analoğu kullanan akromegali

hastalarının, her akromegali hastasında olduğu gibi kolonoskopik taramaları titizlikle sürdürülmeye devam edilmelidir.

Tespit edilen poliplerin 16'sı (%13) çıkan kolonda, 24'ü (%19,5) transvers kolonda, 28'i (%22,8) sigmoid kolonda, 5'i (%11,4) inen kolonda, 27'si (%21,9) rektumda, 14'ü (%11,4) çekumda idi. Çalışmamızda poliplerin %56'sı sol kolonda (rektosigmoid+ inen kolon), %44'ü ise sağ kolon (çekum+transvers+çıkan kolon) yerleşimli idi. Literatürde bazı çalışmalarda akromegali hastalarında polipler sağ kolonda[123][124][153] daha çok görülürken, bazılarında sol kolonda [154][130] görülme hakimiyeti vardır. Bizim çalışmamızda akromegali tanılı hastalarda sol kolonda daha fazla polip gözlendi (%56). Koksal ve ark.'larının ülkemizdeki akromegali hastaları ile olan çalışmasında da benzer şekilde polipler sol kolonda daha fazla (%72,4) tespit edilmiştir [132].Türkiye'de poliplerde sol kolon yerleşim trendinin oluşu diyetsel faktörlerden kaynaklanabilir düşüncesindeyiz.

Her iki grup karşılaştırıldığında; 5 mm altı polibi olan grupta ortalama hasta yaşı 5 mm üstü polibi olanlara göre daha yüksekti (p=0,038). Yapılan ileri lojistik regresyon analizinde yaş değerindeki bir birimlik artışın polip boyutunun <0,5 cm altında olma oranını 0,53 kat arttırdığı şeklinde sonuçlandı. Bu durum yaşla birlikte artan küçük kolonik polip görülme sıklığını desteklemektedir. Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre 5 mm altı polibi (10,65±12,01) olan grupta, 5 mm üstü polip (28,9±41,31) olan gruba göre daha kısaydı (p=0,011). Bu veriler ışığında, tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre kısaldıkça polipleri daha küçük boyutta iken yakalamanın mümkün olduğunu yorumlayabiliriz. Peng ve ark.'larının yaptığı çalışmada 5 mm altı ve üstü kolon polibi olanlar karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır [139]. Peng ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ilginç bir şekilde 5 mm altı polip olan grupta bazal GH ve glukoz ile GH baskılama testine en düşük GH yanıtı 5 mm ve üzeri polip olan gruba göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Peng ve ark.'larının çalışmasına benzer bir şekilde 5 mm altı polibi olan gruptaki bazal GH ve kolonoskopi sırasındaki ortalama GH seviyesi (sırasıyla 20,52±32,37 ve 8,15±24,37 SD ng/mL), 5 mm üstü polip olan grubunkine göre (sırasıyla 19,9±27,74 ve 3,14±5,30 SD ng/mL) göre yüksekti. Ancak bu durum istatistiki anlamlı değildi (Sırasıyla p= 0,988, p=0,776). Yine çalışmamızda Kolonoskopi sırasında aktif hastalığı bulunan hastaların

%76,92'sinde 5 mm üstü polip saptanırken, %23,08'inde 5 mm altı polip saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa (p=0,524) da kolonoskopi sırasındaki hastalık aktivitesinin poliplerin büyümesini tetikleme potansiyeli mevcuttur. Bu konu ile ilgili çok merkezli ve daha büyük gruplarla araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Akromegali hastalarında kolon polibi prevalansı normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Çalışmalarda farklı prediktif faktörler saptanmıştır. Bu faktörler içinde hastalık aktivitesini değerlendiren IGF-1 düzeyi ve yaş etkin faktörler olarak öne çıksa da her çalışma bu sonucu desteklememektedir. Akromegali hastalarında hastalık başlangıcı ve tanı konulması arasında geçen 10-15 yıllık sinsi süreçte hastaların artmış GH maruziyetine bağlı olarak birçok komorbid duruma maruz kaldığı göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle akromegali tanısı konan her hastanın kılavuzların önerileri doğrultusunda tanı konulduğu zaman total kolonoskopi ile değerlendirilmesi premalign olabilecek kolon poliplerinin erken saptanması açısından önemlidir. Son yıllarda hastalık prognozu ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiş olan histopatolojik alt tiplerin eşlik edecek komorbid durumlar açısından da yol gösterici olabileceği çalışmamızda gözlenmiştir. Daha iyi prognoz ve tedavi yanıtı ile ilişkili olan densely granüler hipofizer adenomu olan hastalarda daha az sayıda ve daha küçük boyutlu poliplerin gözlenmesi bu hastalarda riskin daha az olduğunu düşündürtebilir. Yine de hastaların tanı sırasında kolonoskopilerinin yapılması önem arz etmektedir. Ayrıca, akromegali hastalarında kolon polibi gelişimi açısından metforminin etkisini inceleyecek çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara da ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

[1] A. Cats *et al.*, "Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly.," *Cancer Res.*, vol. 56, no. 3, pp. 523–6, Feb. 1996, [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564965

[2] G. Ferbeyre and R. Moriggl, "The role of Stat5 transcription factors as tumor suppressors or oncogenes," *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer*, vol. 1815, no. 1, pp. 104–114, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.bbcan.2010.10.004.

[3] J. D. Veldhuis and A. Iranmanesh, "Physiological regulation of the human growth hormone (GH)-insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: Predominant impact of age, obesity, gonadal function, and sleep," *Sleep*, vol. 19, no. 10 SUPPL., 1996, doi: 10.1093/sleep/19.suppl_10.s221.

[4] J. E. Brinkman, M. A. Tariq, L. Leavitt, and S. Sharma, *Physiology, Growth Hormone*. 2023.

[5] I. M. Chapman, M. L. Hartman, M. Straume, M. L. Johnson, J. D. Veldhuis, and M. O. Thorner, "Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 78, no. 6, pp. 1312–1319, Jun. 1994, doi: 10.1210/jcem.78.6.8200931.

[6] A. A. Toogood, R. M. Nass, S. S. Pezzoli, P. A. O'Neill, M. O. Thorner, and S. M. Shalet, "Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 7, pp. 2215–2221, 1997, doi: 10.1210/jc.82.7.2215.

[7] K. R. Feingold *et al.*, "Endotext," *Endotext*, 2000.

[8] L. A. Frohman and J. O. Jansson, "Growth Hormone-Releasing Hormone," *Endocr. Rev.*, vol. 7, no. 3, pp. 223–253, Aug. 1986, doi: 10.1210/EDRV-7-3-223.

[9] A. J. Brooks *et al.*, "Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor," *Science (80-.).*, vol. 344, no. 6185, May 2014, doi: 10.1126/SCIENCE.1249783/SUPPL_FILE/BROOKS.SM.PDF.

[10] R. Lanes and E. Hurtado, "Oral clonidine — an effective growth hormone-releasing agent in prepubertal subjects," *J. Pediatr.*, vol. 100, no. 5, pp. 710–714, May 1982, doi: 10.1016/S0022-3476(82)80569-6.

[11] A. J. Brooks and M. J. Waters, "The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 6, no. 9, pp. 515–525,

Sep. 2010, doi: 10.1038/nrendo.2010.123.

[12] N. C. Olarescu, K. Gunawardane, T. K. Hansen, N. Møller, and J. O. L. Jørgensen, "Normal Physiology of Growth Hormone in Adults," *Endotext*, Oct. 2019.

[13] M. Rashighi and J. E. Harris, "乳鼠心肌提取 HHS Public Access," *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 3, pp. 139–148, 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY.

[14] A. Denley, L. J. Cosgrove, G. W. Booker, J. C. Wallace, and B. E. Forbes, "Molecular interactions of the IGF system," *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 16, no. 4–5, pp. 421–439, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.04.004.

[15] D. LeRoith and S. Yakar, "Mechanisms of Disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1," *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, vol. 3, no. 3, pp. 302–310, Mar. 2007, doi: 10.1038/ncpendmet0427.

[16] H. Werner, D. Weinstein, and I. Bentov, "Similarities and differences between insulin and IGF-I: Structures, receptors, and signalling pathways," *Arch. Physiol. Biochem.*, vol. 114, no. 1, pp. 17–22, 2008, doi: 10.1080/13813450801900694.

[17] A. Juul, "Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease," *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 13, no. 4, pp. 113–170, Aug. 2003, doi: 10.1016/S1096-6374(03)00038-8.

[18] S. R. Kupfer, L. E. Underwood, R. C. Baxter, and D. R. Clemmons, "Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously.," *J. Clin. Invest.*, vol. 91, no. 2, pp. 391–396, Feb. 1993, doi: 10.1172/JCI116212.

[19] P. Chanson and S. Salenave, "Acromegaly," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–17, 2008, doi: 10.1186/1750-1172-3-17.

[20] W. W. De Herder, "Acromegaly and gigantism in the medical literature . Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886)," pp. 236–244, 2009, doi: 10.1007/s11102-008-0138-y.

[21] W. W. De Herder, "The History of Acromegaly," 2015, doi: 10.1159/000371808.

[22] P. D. Kilmer, "Review Article: Review Article," *Journalism*, vol. 11, no. 3, pp. 369–373, 2010, doi: 10.1177/1461444810365020.

[23] N. A. Shlobin *et al.*, "Global Epidemiology of Craniosynostosis: A Systematic Review and Meta-Analysis," *World Neurosurg.*, vol. 164, no. 1, pp. 413-423.e3, 2022, doi: 10.1016/j.wneu.2022.05.093.

[24] B. a Bengtsson, S. Eden, I. Ernest, A. Oden, and B. Sjogren, "Epidemiology and Long-term Survival in Acromegaly," *Acta Med Scand*, vol. 223, pp. 327–335, 1988.

[25] A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, and G. Lombardi, "Systemic Complications of

Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management," *Endocr. Rev.*, vol. 25, no. 1, pp. 102–152, 2004, doi: 10.1210/er.2002-0022.

[26] J. Etxabe, S. Gaztambide, P. Latorre, and J. A. Vazquez, "Acromegaly : An epidemiological study," pp. 181–187, 1993.

[27] A. Lavrentaki, A. Paluzzi, J. A. H. Wass, and N. Karavitaki, "Epidemiology of acromegaly: review of population studies," *Pituitary*, vol. 20, no. 1, pp. 4–9, 2017, doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.

[28] M. Fleseriu, F. Langlois, D. S. T. Lim, E. V Varlamov, and S. Melmed, "Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management," *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 10, no. 11. Elsevier Ltd, pp. 804–826, 2022. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00244-3.

[29] F. Borson-Chazot, L. Garby, G. Raverot, F. Claustrat, V. Raverot, and G. Sassolas, "Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery," *Ann. Endocrinol. (Paris).*, vol. 73, no. 6, pp. 497–502, 2012, doi: 10.1016/j.ando.2012.09.004.

[30] D. Cuevas-Ramos *et al.*, "A structural and functional acromegaly classification," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 1, pp. 122–131, 2015, doi: 10.1210/jc.2014-2468.

[31] C. E. Dumitrescu and M. T. Collins, "McCune-Albright syndrome," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–12, 2008, doi: 10.1186/1750-1172-3-12.

[32] M. Hage *et al.*, "Genomic Alterations and Complex Subclonal Architecture in Sporadic GH-Secreting Pituitary Adenomas," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 5, pp. 1929–1939, 2018, doi: 10.1210/jc.2017-02287.

[33] C. Capatina and J. A. H. Wass, "Acromegaly," *J. Endocrinol.*, vol. 226, no. 2, pp. T141–T160, 2015, doi: 10.1530/JOE-15-0109.

[34] A. Bogusławska and M. Korbonits, "Genetics of acromegaly and gigantism," *J. Clin. Med.*, vol. 10, no. 7, pp. 1–24, 2021, doi: 10.3390/jcm10071377.

[35] A. Giustina *et al.*, "Ac c ep te us cr ip t Ac c ep te cr t".

[36] L. Vilar, C. F. Vilar, R. Lyra, R. Lyra, and L. A. Naves, "Acromegaly: clinical features at diagnosis," *Pituitary*, vol. 20, no. 1, pp. 22–32, 2017, doi: 10.1007/s11102-016-0772-8.

[37] P. Petrossians *et al.*, "Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database," *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 24, no. 10, pp. 505–518, 2017, doi: 10.1530/ERC-17-0253.

[38] A. Mestrón *et al.*, "Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and

mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA)," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 151, no. 4, pp. 439–446, 2004, doi: 10.1530/eje.0.1510439.

[39] M. E. Molitch, "Clinical Manifestations of Acromegaly," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 21, no. 3, pp. 597–614, Sep. 1992, doi: 10.1016/S0889-8529(18)30204-4.

[40] J. Ayuk and M. C. Sheppard, "Growth hormone and its disorders," *Postgrad. Med. J.*, vol. 82, no. 963, pp. 24–30, 2006, doi: 10.1136/pgmj.2005.036087.

[41] N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. W. A. Smit, J. A. Romijn, and F. Roelfsema, "Morbidity after long-term remission for acromegaly: Persisting joint-related complaints cause reduced quality of life," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 5, pp. 2731–2739, 2005, doi: 10.1210/jc.2004-2297.

[42] S. Bonadonna *et al.*, "Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: A cross-sectional study in postmenopausal women," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 20, no. 10, pp. 1837–1844, 2005, doi: 10.1359/JBMR.050603.

[43] G. Mazziotti *et al.*, "Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: A meta-analysis," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 2, pp. 384–394, 2015, doi: 10.1210/jc.2014-2937.

[44] R. Gadelha, "Acromegaly and Colorectal Neoplasm : An Update," vol. 13, no. June, pp. 1–8, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.924952.

[45] S. Frara, F. Maffezzoni, G. Mazziotti, and A. Giustina, "Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 27, no. 7, pp. 470–483, 2016, doi: 10.1016/j.tem.2016.04.014.

[46] K. Wolinski, A. Czarnywojtek, and M. Ruchala, "Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly - Meta-analysis and systematic review," *PLoS One*, vol. 9, no. 2, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0088787.

[47] A. Colao, "The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: Clinical implications," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 69, no. 3, pp. 347–358, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03292.x.

[48] O. J. Ogedegbe *et al.*, "A Comprehensive Review of Four Clinical Practice Guidelines of Acromegaly," *Cureus*, Sep. 2022, doi: 10.7759/cureus.28722.

[49] V. Bonert *et al.*, "Discordance between mass spectrometry and immunometric IGF-1 assay in pituitary disease: a prospective study," *Pituitary*, vol. 21, no. 1, pp. 65–75, Feb. 2018, doi: 10.1007/s11102-017-0849-z.

[50] G. Johannsson *et al.*, "Growth hormone research society perspective on biomarkers of

gh action in children and adults," *Endocr. Connect.*, vol. 7, no. 3, pp. R126–R134, 2018, doi: 10.1530/EC-18-0047.

[51] A. Giustina *et al.*, "A consensus on criteria for cure of acromegaly," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 7, pp. 3141–3148, 2010, doi: 10.1210/jc.2009-2670.

[52] K. C. Leung *et al.*, "Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 3, pp. 1016–1021, 2003, doi: 10.1073/pnas.0337600100.

[53] F. Minuto *et al.*, "Assessment of disease activity in acromegaly by means of a single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion and with the IGF system," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 61, no. 1, pp. 138–144, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02064.x.

[54] K. Schilbach *et al.*, "Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 181, no. 1, pp. 55–67, Jul. 2019, doi: 10.1530/EJE-19-0139.

[55] P. U. Freda, C. M. Reyes, A. T. Nuruzzaman, R. E. Sundeen, and J. N. Bruce, "Basal and Glucose-Suppressed GH Levels Less Than 1 μg/L in Newly Diagnosed Acromegaly," *Pituitary*, vol. 6, no. 4, pp. 175–180, 2003, doi: 10.1023/B:PITU.0000023424.72021.e2.

[56] L. Katznelson *et al.*, "Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 11, pp. 3933–3951, 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2700.

[57] P. Famini, M. M. Maya, and S. Melmed, "Pituitary Magnetic Resonance Imaging for Sellar and Parasellar Masses: Ten-Year Experience in 2598 Patients," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 6, pp. 1633–1641, Jun. 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0168.

[58] M. O. Thorner *et al.*, "Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor," *J. Clin. Invest.*, vol. 70, no. 5, pp. 965–977, 1982, doi: 10.1172/JCI110708.

[59] S. Melmed, C. Ezrin, K. Kovacs, R. S. Goodman, and L. A. Frohman, "Acromegaly Due to Secretion of Growth Hormone by an Ectopic Pancreatic Islet-Cell Tumor," *N. Engl. J. Med.*, vol. 312, no. 1, pp. 9–17, Jan. 1985, doi: 10.1056/NEJM198501033120103.

[60] J. Bollerslev, A. Heck, and N. C. Olarescu, "MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Individualised management of acromegaly," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 181, no. 2, pp. R57–R71, Aug. 2019, doi: 10.1530/EJE-19-0124.

[61] S. Yao *et al.*, "Predictors of postoperative biochemical remission in acromegaly," *J. Neurooncol.*, vol. 151, no. 2, pp. 313–324, Jan. 2021, doi: 10.1007/s11060-020-03669-4.

[62] P. U. Freda, "How effective are current therapies for acromegaly?," *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 13, pp. S144–S151, Aug. 2003, doi: 10.1016/S1096-6374(03)00072-8.

[63] M. Buchfelder and S.-M. Schlaffer, "The surgical treatment of acromegaly," *Pituitary*, vol. 20, no. 1, pp. 76–83, Feb. 2017, doi: 10.1007/s11102-016-0765-7.

[64] H. Babu *et al.*, "Long-Term Endocrine Outcomes Following Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Acromegaly and Associated Prognostic Factors," *Neurosurgery*, vol. 81, no. 2, pp. 357–366, Aug. 2017, doi: 10.1093/neuros/nyx020.

[65] J. R. Anthony *et al.*, "Significant Elevation of Growth Hormone Level Impacts Surgical Outcomes in Acromegaly," *Endocr. Pract.*, vol. 21, no. 9, pp. 1001–1009, Sep. 2015, doi: 10.4158/EP14587.OR.

[66] E. C. Coopmans *et al.*, "Predictors for Remission after Transsphenoidal Surgery in Acromegaly: A Dutch Multicenter Study," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 106, no. 6, pp. 1783–1792, May 2021, doi: 10.1210/clinem/dgab069.

[67] N. Agrawal and A. G. Ioachimescu, "Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review," *Pituitary*, vol. 23, no. 5, pp. 582–594, Oct. 2020, doi: 10.1007/s11102-020-01063-x.

[68] R. Fahlbusch *et al.*, "Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly," *Pituitary*, vol. 20, no. 6, pp. 668–675, Dec. 2017, doi: 10.1007/s11102-017-0832-8.

[69] T. Günther *et al.*, "International union of basic and clinical pharmacology. CV. somatostatin receptors: Structure, function, ligands, and new nomenclature," *Pharmacol. Rev.*, vol. 70, no. 4, pp. 763–835, 2018, doi: 10.1124/pr.117.015388.

[70] N. Ershadinia and N. A. Tritos, "Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 97, no. 2, pp. 333–346, 2022, doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.007.

[71] J. D. Carmichael, V. S. Bonert, M. Nuño, D. Ly, and S. Melmed, "Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: A meta-analysis," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 5, pp. 1825–1833, 2014, doi: 10.1210/jc.2013-3757.

[72] P. J. Caron *et al.*, "Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: Results of a prospective multicenter clinical trial," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 4, pp. 1282–1290, 2014, doi: 10.1210/jc.2013-3318.

[73] A. F. Daly *et al.*, “Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 11, 2010, doi: 10.1210/jc.2009-2556.

[74] A. Beckers *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 22, no. 3, pp. 353–367, 2015, doi: 10.1530/ERC-15-0038.X-linked.

[75] J. Brzana, C. G. Yedinak, S. H. Gultekin, J. B. Delashaw, and M. Fleseriu, “Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience,” *Pituitary*, vol. 16, no. 4, pp. 490–498, Dec. 2013, doi: 10.1007/s11102-012-0445-1.

[76] S. Larkin, R. Reddy, N. Karavitaki, S. Cudlip, J. Wass, and O. Ansorge, “Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 168, no. 4, pp. 491–499, Apr. 2013, doi: 10.1530/EJE-12-0864.

[77] L. Kasuki, L. E. A. Wildemberg, L. V. Neto, J. Marcondes, C. M. Takiya, and M. R. Gadelha, “Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 169, no. 2, pp. 217–223, Aug. 2013, doi: 10.1530/EJE-13-0349.

[78] E. Venegas-Moreno *et al.*, “E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 23, no. 5, pp. 3088–3096, 2019, doi: 10.1111/jcmm.13851.

[79] M. Theodoropoulou, G. K. Stalla, and D. Spengler, “ZAC1 target genes and pituitary tumorigenesis,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 326, no. 1–2, pp. 60–65, 2010, doi: 10.1016/j.mce.2010.01.033.

[80] S. L. Fougner *et al.*, “Low Levels of Raf Kinase Inhibitory Protein in Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas Correlate with Poor Response to Octreotide Treatment,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 4, pp. 1211–1216, Apr. 2008, doi: 10.1210/jc.2007-2272.

[81] A. Heck, K. E. Emblem, O. Casar-Borota, J. Bollerslev, and G. Ringstad, “Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly,” *Endocrine*, vol. 52, no. 2, pp. 333–343, May 2016, doi: 10.1007/s12020-015-0766-8.

[82] A. Colao *et al.*, “Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 3, pp. 791–799, 2014, doi: 10.1210/jc.2013-2480.

[83] M. R. Gadelha *et al.*, "Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, no. 11, pp. 875–884, 2014, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.

[84] L. Sandret, P. Maison, and P. Chanson, "Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 5, pp. 1327–1335, 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2443.

[85] J. Kopchick, "Discovery and mechanism of action of pegvisomant," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 148, no. Suppl_2, pp. S21–S25, Apr. 2003, doi: 10.1530/eje.0.148s021.

[86] M. G. Hospital *et al.*, "T R E AT M E N T O F AC R O M EGALY W I T H T H E G R OW T H H O R M O N E – R EC E P TO R A N TAG O N I ST P EGV I S O M A N T TREATMENT OF ACROMEGALY WITH THE GROWTH HORMONE – RECEPTOR," pp. 1171–1177, 2000.

[87] N. Qiao *et al.*, "Comparative Efficacy of Medical Treatment for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Integrated Randomized Trials and Observational Studies," *Endocr. Pract.*, vol. 26, no. 4, pp. 454–462, Apr. 2020, doi: 10.4158/EP-2019-0528.

[88] S. J. C. M. M. Neggers, M. O. Van Aken, J. A. M. J. L. Janssen, R. A. Feelders, W. W. De Herder, and A. J. Van Der Lely, "Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 12, pp. 4598–4601, 2007, doi: 10.1210/jc.2007-1234.

[89] S. Melmed, "New therapeutic agents for acromegaly," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 12, no. 2, pp. 90–98, Feb. 2016, doi: 10.1038/nrendo.2015.196.

[90] C.-C. Lee *et al.*, "Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 4, pp. 1273–1281, Apr. 2014, doi: 10.1210/jc.2013-3743.

[91] M. L. Gheorghiu, "Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly," *Pituitary*, vol. 20, no. 1, pp. 154–168, Feb. 2017, doi: 10.1007/s11102-016-0783-5.

[92] J. I. Mechanick *et al.*, "American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology protocol for standardized production of clinical practice guidelines, algorithms, and checklists - 2017 update," *Endocr. Pract.*, vol. 23, no. 8, pp. 1006–1021, 2017, doi: 10.4158/EP171866.GL.

[93] S. J. Winawer *et al.*, "Randomized Comparison of Surveillance Intervals after Colonoscopic Removal of Newly Diagnosed Adenomatous Polyps," *N. Engl. J. Med.*,

vol. 328, no. 13, pp. 901–906, Apr. 1993, doi: 10.1056/NEJM199304013281301.

[94] J. JASS, "Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link?," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2004, doi: 10.1016/S1542-3565(03)00284-2.

[95] B. Vogelstein *et al.*, "Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development," *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, no. 9, pp. 525–532, Sep. 1988, doi: 10.1056/NEJM198809013190901.

[96] D. A. Lieberman *et al.*, "Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 3, pp. 162–168, Jul. 2000, doi: 10.1056/NEJM200007203430301.

[97] P. Jensen, M. R. Krogsgaard, J. Christiansen, O. Brændstrup, A. Johansen, and J. Olsen, "Observer variability in the assessment of type and dysplasia of colorectal adenomas, analyzed using kappa statistics," *Dis. Colon Rectum*, vol. 38, no. 2, pp. 195–198, Feb. 1995, doi: 10.1007/BF02052450.

[98] F. Konishi and B. C. Morson, "Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey.," *J. Clin. Pathol.*, vol. 35, no. 8, pp. 830–841, Aug. 1982, doi: 10.1136/jcp.35.8.830.

[99] A. A. Koneff, H. D. Moon, M. E. Simpson, C. H. Li, and H. M. Evans, "Neoplasms in Rats Treated with Pituitary Growth Hormone IV. Pituitary Gland," *Cancer Res.*, vol. 11, no. 2, pp. 113–117, 1951.

[100] P. J. Jenkins *et al.*, "Insulin-Like Growth Factor I and the Development of Colorectal Neoplasia in Acromegaly*," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 9, pp. 3218–3221, Sep. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.

[101] J. G. Simmons, J. B. Pucilowska, and P. K. Lund, "Autocrine and paracrine actions of intestinal fibroblast-derived insulin-like growth factors," *Am. J. Physiol. Liver Physiol.*, vol. 276, no. 4, pp. G817–G827, Apr. 1999, doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.4.G817.

[102] P. J. Jenkins, A. Mukherjee, and S. M. Shalet, "Does growth hormone cause cancer?," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 64, no. 2, pp. 115–121, Feb. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02404.x.

[103] B. M. Burgering *et al.*, "Insulin stimulation of gene expression mediated by p21ras activation.," *EMBO J.*, vol. 10, no. 5, pp. 1103–1109, May 1991, doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb08050.x.

[104] F. Bogazzi *et al.*, "Colonic polyps of acromegalic patients are not associated with mutations of the peroxisome proliferator activated receptor γ gene," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 26, no. 11, pp. 1054–1058, Nov. 2003, doi: 10.1007/BF03345249.

[105] H. Lahm *et al.*, "Blockade of the insulin-like growth-factor-I receptor inhibits growth of human colorectal cancer cells: Evidence of a functional IGF-II-mediated autocrine loop," *Int. J. Cancer*, vol. 58, no. 3, pp. 452–459, Aug. 1994, doi: 10.1002/ijc.2910580325.

[106] W. Du *et al.*, "STAT5 isoforms regulate colorectal cancer cell apoptosis via reduction of mitochondrial membrane potential and generation of reactive oxygen species," *J. Cell. Physiol.*, vol. 227, no. 6, pp. 2421–2429, Jun. 2012, doi: 10.1002/jcp.22977.

[107] Y.-L. Mao, Z.-W. Li, C.-J. Lou, D. Pang, and Y.-Q. Zhang, "PHOSPHO-STAT5 Expression is Associated with Poor Prognosis of Human Colonic Adenocarcinoma," *Pathol. Oncol. Res.*, vol. 17, no. 2, pp. 333–339, Jun. 2011, doi: 10.1007/s12253-010-9321-3.

[108] T. Higuchi, K. Sugihara, and J. R. Jass, "Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum," *Histopathology*, vol. 47, no. 1, pp. 32–40, Jul. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02180.x.

[109] F. Bogazzi *et al.*, "Growth Hormone Inhibits Apoptosis in Human Colonic Cancer Cell Lines: Antagonistic Effects of Peroxisome Proliferator Activated Receptor-γ Ligands," *Endocrinology*, vol. 145, no. 7, pp. 3353–3362, Jul. 2004, doi: 10.1210/en.2004-0225.

[110] J. An *et al.*, "Metformin inhibits proliferation and growth hormone secretion of GH3 pituitary adenoma cells," *Oncotarget*, vol. 8, no. 23, pp. 37538–37549, Jun. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.16556.

[111] Z.-J. Zhang *et al.*, "Reduced Risk of Colorectal Cancer With Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 10, pp. 2323–2328, Oct. 2011, doi: 10.2337/dc11-0512.

[112] M. Albertelli *et al.*, "Possible protective role of metformin therapy on colonic polyps in acromegaly: An exploratory cross-sectional study," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 184, no. 3, pp. 423–429, 2021, doi: 10.1530/EJE-20-0795.

[113] T. V. Kourelis and R. D. Siegel, "Metformin and cancer: New applications for an old drug," *Med. Oncol.*, vol. 29, no. 2, pp. 1314–1327, 2012, doi: 10.1007/s12032-011-9846-7.

[114] P. Saraei, I. Asadi, M. A. Kakar, and N. Moradi-Kor, "The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: A comprehensive review of recent advances," *Cancer Manag. Res.*, vol. 11, pp. 3295–3313, 2019, doi: 10.2147/CMAR.S200059.

[115] H. P. Chen *et al.*, "Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: Population-based and in vitro studies," *Gut*, vol. 62, no. 4, pp. 606–

615, 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2011-301708.

[116] A. Giustina *et al.*, "Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus," *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 21, no. 4, pp. 667–678, Dec. 2020, doi: 10.1007/s11154-020-09588-z.

[117] W. Hong, L. Dong, S. Stock, Z. Basharat, M. Zippi, and M. Zhou, "Prevalence and characteristics of colonic adenoma in mainland China.," *Cancer Manag. Res.*, vol. 10, pp. 2743–2755, 2018, doi: 10.2147/CMAR.S166186.

[118] B. CAI, Z. LIU, Y. XU, W. WEI, and S. ZHANG, "Adenoma detection rate in 41,010 patients from Southwest China," *Oncol. Lett.*, vol. 9, no. 5, pp. 2073–2077, 2015, doi: 10.3892/ol.2015.3005.

[119] S. Chen *et al.*, "Detection rate and proximal shift tendency of adenomas and serrated polyps: a retrospective study of 62,560 colonoscopies," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 33, no. 2, pp. 131–139, Feb. 2018, doi: 10.1007/s00384-017-2951-0.

[120] J. Pan *et al.*, "Prevalence and risk factors for colorectal polyps in a Chinese population: a retrospective study.," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 6974, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-63827-6.

[121] B. Gonzalez, G. Vargas, V. Mendoza, M. Nava, M. Rojas, and M. Mercado, "The Prevalence of Colonic Polyps in Patients with Acromegaly: A Case-Control, Nested in a Cohort Colonoscopic Study," *Endocr. Pract.*, vol. 23, no. 5, pp. 594–599, May 2017, doi: 10.4158/EP161724.OR.

[122] M. Terzolo *et al.*, "Colonoscopic Screening and Follow-Up in Patients with Acromegaly: A Multicenter Study in Italy," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 1, pp. 84–90, Jan. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-0240.

[123] A. Colao *et al.*, "Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 47, no. 1, pp. 23–28, Jul. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.00253.x.

[124] H. F. Vasen *et al.*, "Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 131, no. 3, pp. 235–237, Sep. 1994, doi: 10.1530/eje.0.1310235.

[125] P. J. Jenkins *et al.*, "Acromegaly, colonic polyps and carcinoma," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 47, no. 1, pp. 17–22, Jul. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x.

[126] S. Ezzat, "Colon Polyps in Acromegaly," *Ann. Intern. Med.*, vol. 114, no. 9, p. 754, May 1991, doi: 10.7326/0003-4819-114-9-754.

[127] G. S. Patel *et al.*, "Acromegaly and the Colon: Scoping Beyond the Pituitary," *Cureus*, vol. 13, no. 11, pp. 1–9, 2021, doi: 10.7759/cureus.20018.

[128] T. Rokkas, D. Pistiolas, P. Sechopoulos, G. Margantinis, and G. Koukoulis, "Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 22, p. 3484, 2008, doi: 10.3748/wjg.14.3484.

[129] Y. Matano, T. Okada, A. Suzuki, T. Yoneda, Y. Takeda, and H. Mabuchi, "Risk of Colorectal Neoplasm in Patients with Acromegaly and its Relationship with Serum Growth Hormone Levels," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 100, no. 5, pp. 1154–1160, May 2005, doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40808.x.

[130] M. Parolin *et al.*, "Guidelines versus real life practice: the case of colonoscopy in acromegaly," *Pituitary*, vol. 21, no. 1, pp. 16–24, Feb. 2018, doi: 10.1007/s11102-017-0841-7.

[131] L. Maione *et al.*, "Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades : the French Acromegaly Registry," 2017, doi: 10.1530/EJE-16-1064.

[132] A. R. Koksal *et al.*, "Increased Prevalence of Colorectal Polyp in Acromegaly Patients: A Case-Control Study," *Diagn. Ther. Endosc.*, vol. 2014, pp. 1–4, Dec. 2014, doi: 10.1155/2014/152049.

[133] D. Berker *et al.*, "Prevalence and recurrence rate of colonic lesions in acromegalic patients," *Open Med.*, vol. 5, no. 6, pp. 704–711, Dec. 2010, doi: 10.2478/s11536-010-0041-6.

[134] P. J. Jenkins and P. D. Fairclough, "Colorectal neoplasia in acromegaly*," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 55, no. 6, pp. 727–729, Dec. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01418.x.

[135] T. Muto, H. J. R. Bussey, and B. C. Morson, "The evolution of cancer of the colon and rectum," *Cancer*, vol. 36, no. 6, pp. 2251–2270, Dec. 1975, doi: 10.1002/cncr.2820360944.

[136] P. J. Jenkins and P. D. Fairclough, "Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly," *Gut*, vol. 51, no. SUPPL. 5, pp. 13–14, 2002, doi: 10.1136/gut.51.suppl_5.v13.

[137] A. G. Renehan *et al.*, "Acromegaly and Colorectal Cancer: A Comprehensive Review of Epidemiology, Biological Mechanisms, and Clinical Implications," *Horm. Metab. Res.*, vol. 35, no. 11–12, pp. 712–725, 2003, doi: 10.1055/s-2004-814150.

[138] D. Dworakowska *et al.*, "Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 163, no. 1, pp. 21–28, Jul. 2010, doi: 10.1530/EJE-09-1080.

[139] G. Peng *et al.*, "Clinical Characteristics and Associated Factors of Colonic Polyps in

Acromegaly," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 130, no. 11, pp. 714–722, 2022, doi: 10.1055/a-1913-7900.

[140] X. Ji, J. Fu, X. Li, K. Yuan, X. Sun, and Q. Yao, "Serum biomarkers of colonic polyps in patients with acromegaly: a meta-analysis and systematic review," *Pituitary*, vol. 26, no. 1, pp. 1–8, Feb. 2023, doi: 10.1007/s11102-022-01287-z.

[141] P. Agarwal, P. Rai, M. Jain, S. Mishra, U. Singh, and S. Gupta, "Prevalence of colonic polyp and its predictors in patients with acromegaly," *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, no. 4, p. 437, 2016, doi: 10.4103/2230-8210.183455.

[142] M. Yamamoto *et al.*, "The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study," *Pituitary*, vol. 18, no. 3, pp. 343–351, 2015, doi: 10.1007/s11102-014-0580-y.

[143] S. D. Ladas, N. C. Thalassinos, G. Ioannides, and S. A. Raptis, "Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours?," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 41, no. 5, pp. 597–601, 1994, doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01824.x.

[144] R. Iliaz *et al.*, "Predictors of colonic pathologies in active acromegaly: single tertiary center experience," *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 130, no. 17–18, pp. 511–516, Sep. 2018, doi: 10.1007/s00508-018-1367-3.

[145] F. Bogazzi *et al.*, "Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 4, pp. 1351–1356, 2006, doi: 10.1210/jc.2005-2500.

[146] B. Delhougne *et al.*, "The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 80, no. 11, pp. 3223–3226, Nov. 1995, doi: 10.1210/jcem.80.11.7593429.

[147] A. A. Swanson *et al.*, "Clinical, biological, radiological, and pathological comparison of sparsely and densely granulated somatotroph adenomas: a single center experience from a cohort of 131 patients with acromegaly," *Pituitary*, vol. 24, no. 2, pp. 192–206, Apr. 2021, doi: 10.1007/S11102-020-01096-2/METRICS.

[148] A. Colao *et al.*, "The Association of Fasting Insulin Concentrations and Colonic Neoplasms in Acromegaly: A Colonoscopy-Based Study in 210 Patients," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 10, pp. 3854–3860, Oct. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-2551.

[149] D. A. Niculescu, "Metformin and colonic polyps in acromegaly: is the solution closer than we think?," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 184, no. 5, pp. C9–C11, May 2021, doi: 10.1530/EJE-21-0067.

[150] R. E. Farmer *et al.*, "Metformin and cancer in type 2 diabetes: A systematic review and comprehensive bias evaluation," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 46, no. 2, pp. 728–744, 2017, doi: 10.1093/ije/dyw275.

[151] L. A. Thomas, "Octreotide induced prolongation of colonic transit increases faecal anaerobic bacteria, bile acid metabolising enzymes, and serum deoxycholic acid in patients with acromegaly," *Gut*, vol. 54, no. 5, pp. 630–635, May 2005, doi: 10.1136/gut.2003.028431.

[152] E. Bayerdörffer *et al.*, "Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas," *Gastroenterology*, vol. 104, no. 1, pp. 145–151, Jan. 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)90846-5.

[153] A. G. Renehan *et al.*, "The Prevalence and Characteristics of Colorectal Neoplasia in Acromegaly," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 9, pp. 3417–3424, Sep. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.

[154] D. Dworakowska and A. B. Grossman, "Colonic cancer and acromegaly," *Front. Endocrinol. (Lausanne).*, vol. 10, no. JUN, pp. 1–9, 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00390.