



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİYE EŞLİK EDEN BÖBREK HASTALIKLARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Polat ERCAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİYE EŞLİK EDEN BÖBREK HASTALIKLARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Polat ERCAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Tomris ERBAŞ**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğimden beri bana örnek olmuş, tecrübesi ve bilgisi ile yol göstermiş, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde desteğini benden hiçbir zaman esirgememiş, her nevi ihtiyacımda yanımda yer almış, iyi hekimliği ve ilke sahibi olmayı öğretmiş olan çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. A. Tomris Erbaş'a bir ömür boyu müteşekkirim.

Çalışmanın istatistiksel analizleri konusunda bana yol gösteren ve yardımcı olan, bugüne dek kendisinden birçok şey öğrendiğim Doç. Dr. Süleyman N. Şendur'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tanıştığımızdan beri her anımda yanımda olmuş, desteği ve ilgisiyle beni her zaman motive etmiş olan sevgili eşim Dr. Fatma Pelin Narlı Ercan'a, kedilerimiz Neptün, Merkür, Venüs ve Lumos'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Başta annem olmak üzere, Atatürk'ün ilkelerine bağlı ve çalışkan bir insan olabilmemi sağlamış, tüm öğrencilik hayatımda arkamda durmuş sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Her şeyden önce, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu ve ebedi başkomutanı Mustafa Kemal Atatürk'e, kurduğu cumhuriyet ile bizleri tebaa olmaktan kurtarması, ilkeleriyle bilime ve doğruya yönlendirmesi, bizlere tanıdığı haklar ile vatandaş olmamızı sağlaması ve eğitimde eşitlik fırsatı tanınması sebebiyle, sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Polat ERCAN

Ankara, 2023

ÖZET

Ercan P., Akromegaliye Eşlik Eden Böbrek Hastalıklarının Retrospektif Analizi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2023. Akromegali kronik büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) maruziyetine bağlı sistemik bulgularla karakterize nadir bir hastalıktır. Birçok sistemik etkilerinin yanı sıra, hastalık, böbrek hipertrofisi, albuminüri, glomerüler skleroz, renal kist oluşumu gibi renal komorbiditelerle ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızın amacı, akromegali hastalarında böbrek hastalıklarının gelişme sıklığı ve olası risk faktörlerini incelemektir. Bu amaçla, çalışmaya 1980-2023 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda akromegali tanısı ile takip edilen ve tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen erişkin hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik özellikler, komorbid hastalıklar, laboratuvar sonuçları, cerrahi ve medikal tedaviler, tümörün radyolojik ve histopatolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve renal kist oluşumu için risk faktörleri istatistiksel yöntemlerle araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen toplam 394 [202 (%51.3) erkek ve 192 (%48.7) kadın] hastanın yaş ortalaması 56.9 ± 12.5 yıl (aralık, 27-89) idi. %16.1 (57/354) hastada KBH, %41 (116/283) hastada ise böbrek kisti saptandı. Çok değişkenli analizde ileri yaş (OR: 1.052, %95GA: 1.015-1.089, $p=0.005$), erkek cinsiyet (OR: 3.575, %95GA: 1.811-7.056, $p<0.001$) ve hipertansiyon (OR: 2.786, %95GA: 1.316-5.901, $p=0.007$) KBH için bağımsız risk faktörleri olarak gösterildi. Bununla birlikte tiroid nodülü, nefrolithiazis ve plurihormonal hipofiz adenomu varlığının KBH için yaş, cinsiyet ve hipertansiyondan bağımsız prediktörler olduğu ortaya konuldu. Böbrek kisti için risk faktörlerinin araştırıldığı çoklu regresyon modelinde ise ileri yaş (OR: 1.049, %95GA: 1.022-1.076, $p<0.001$), nefrolithiazis (OR: 2.455, %95GA: 1.170-5.153, $p=0.018$), karaciğer kisti (OR: 2.657, %95GA: 1.291-5.467, $p=0.008$) ve birden fazla neoplazi varlığı (OR: 1.915, %95GA: 1.015-3.612, $p=0.045$) bağımsız risk faktörleri olarak tanımlandı. Tedavi öncesi serum potasyum düzeyinde düşüklüğün ve Ki-67 indeksinin $<3\%$ oluşunun böbrek kisti gelişimi için yaş, nefrolithiazis, karaciğer kisti ve birden fazla neoplazi varlığından bağımsız prediktörler olduğu gösterildi. Literatür bilgilerinden farklı olarak, çalışmada akromegali hastalarında KBH'da

erkek cinsiyet daha sık saptandı. Ayrıca, KBH'nın TSH+ plurihormonal boyanma ile ilişkili olduğu izlendi.

Anahtar kelimeler: Akromegali, büyüme hormonu, IGF-1, kronik böbrek hastalığı, böbrek kisti.

ABSTRACT

Ercan P., Retrospective Analysis of Kidney Diseases Accompanying Acromegaly, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, 2023. Acromegaly is a rare disease characterized by systemic findings due to chronic growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) exposure. In addition to its systemic effects, the disease has been associated with renal comorbidities such as renal hypertrophy, albuminuria, glomerular sclerosis, and renal cyst formation. The aim of our study is to examine the frequency and possible risk factors of kidney diseases in patients with acromegaly. For this purpose, adult patients who were followed up with a diagnosis of acromegaly at Hacettepe University, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases between 1980 and 2023 were included in the study, provided that their medical records could be accessed. The demographic characteristics of the patients, comorbid diseases, laboratory results, surgical and medical treatments, and radiological and histopathological features of the tumor were examined retrospectively. Risk factors for chronic kidney disease and renal cyst formation were investigated using statistical methods. The mean age of 394 [202 (51.3%) men and 192 (48.7%) women] patients included in the study was 56.9 ± 12.5 years (range, 27-89). 16.1% (57/354) and 41% (116/283) patients had CKD and kidney cyst/s, respectively. Multivariate analysis revealed that advanced age (OR: 1.052, 95% CI: 1.015-1.089, $p=0.005$), male gender (OR: 3.575, 95% CI: 1.811-7.056, $p<0.001$) and hypertension (OR: 2.786, 95% CI: 1.316-5.901, $p=0.007$) were independent risk factors for CKD. In addition, it was revealed that the presence of thyroid nodule, nephrolithiasis and plurihormonal pituitary adenoma are predictors of CKD independent of age, gender and hypertension. In the multiple regression model in which risk factors for kidney cysts were investigated, advanced age (OR: 1.049, 95% CI: 1.022-1.076, $p<0.001$), nephrolithiasis (OR: 2.455, 95% CI: 1.170-5.153, $p=0.018$), liver cyst/s (OR: 2.657, 95% CI: 1.291-5.467, $p=0.008$), and the presence of multiple neoplasms (OR: 1.915, 95% CI: 1.015-3.612, $p=0.045$) were defined as independent risk factors for the development of kidney cysts. It was demonstrated that low pre-treatment serum potassium levels and the occurrence of Ki-67 index $<3\%$ are independent predictors for the development of kidney cysts, independent of age,

nephrolithiasis, liver cyst and the presence of multiple neoplasms. In contrast to the literature, the study observed a higher frequency of male gender in individuals with CKD among acromegaly patients. Additionally, an association between CKD and TSH+ plurihormonal staining was noted.

Keywords: Acromegaly, growth hormone, IGF-1, chronic kidney disease, kidney cyst.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR	XI
ŞEKİLLER	XIII
TABLolar	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Büyüme Hormonu (GH) ve Etkileri.....	3
2.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1 (IGF-1) ve Etkileri.....	5
2.3. Akromegali.....	7
2.3.1. Tanım ve Tarihçe.....	7
2.3.2. Epidemiyoloji.....	8
2.3.3. Etyoloji.....	8
2.3.4. Klinik Özellikler.....	9
2.3.4.1. Çevre dokuya tümör basısıyla ilişkili semptomlar:.....	9
2.3.4.2. Fazla GH ve IGF-1 salgısıyla ilişkili semptomlar:.....	10
2.3.4.3. Metabolik ve endokrin hastalıklarla ilişkili semptomlar:.....	12
2.3.5. Akromegali Tanısı.....	14
2.3.6. Akromegali Tedavisi.....	15
2.4. Kronik Böbrek Hastalığı.....	19
2.4.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	20
2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi.....	20
2.4.2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evreleme.....	21
2.4.2.2. Albüminüriye Göre Evreleme.....	22
2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığı için Risk Faktörleri.....	22
2.4.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi.....	23

2.4.4.1.	Glomerüler Yapıdaki Patolojiler.....	23
2.4.4.2.	Tübülointerstisyel Yapıdaki Patolojiler.....	24
2.4.5.	Klinik Semptom ve Bulgular	24
2.5.	Böbrek Kistleri.....	25
2.5.1.	Böbrek Kistlerinin Tanımı ve Sınıflandırılması.....	25
2.5.2.	Böbrek Kistlerinin Epidemiyolojisi.....	27
2.5.3.	Böbrek Kistlerinin Patofizyolojisi.....	27
2.5.4.	Klinik Semptom ve Bulgular	28
2.5.5.	Böbrek Kistlerinde Tanı	29
2.6.	Akromegali ve Böbrek Patolojileri	31
2.6.1.	Böbrek Morfolojisi.....	31
2.6.2.	Glomerüler Fonksiyon	32
2.6.3.	Tübüler Fonksiyon.....	33
2.6.4.	Böbrek Kistleri	34
3.	YÖNTEM	35
4.	BULGULAR	38
4.1.	Hasta özellikleri.....	38
4.2.	Böbrek kisti risk faktörleri	50
4.3.	KBH risk faktörleri	58
5.	TARTIŞMA	69
6.	SONUÇLAR	78
7.	KAYNAKLAR.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
AIP	:	Aril hidrokarbon reseptörü ile etkileşime giren protein
ASKVH	:	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
D2-RA	:	Dopamin reseptör agonisti
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
DM	:	Diabetes mellitus
ENaC	:	Epitelyal sodyum kanalı
FIPA	:	Ailesel izole pitüiter adenom
FSH	:	Folikül uyarıcı hormon
GFH	:	Glomerüler filtrasyon hızı
GH	:	Büyüme hormonu
GHR	:	Büyüme hormonu reseptörü
GHRH	:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
HT	:	Hipertansiyon
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-2	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IGF-1R	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü
IGF-2R	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 reseptörü
IGFBP	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
JAK2	:	Janus kinaz 2
KBH	:	Kronik böbrek hastalığı
KMD	:	Kemik mineral dansitometri
MAPK	:	Mitojenle etkilejen protein kinaz
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
mTOR	:	Rapamisininin memeli hedefi
ODPBH	:	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
OSAS	:	Obstrüktif uyku apnesi
PI3K	:	Fosfoinositid 3-kinaz
PRL	:	Prolaktin
PTH	:	Paratiroid hormon
RRT	:	Renal replasman tedavisi
RPH	:	Renal perfüzyon hızı
RT	:	Radyoterapi
SDBH	:	Son dönem böbrek hastalığı
SRL	:	Somatostatin reseptör ligandı
SSTR	:	Somatostatin reseptörü
STAT	:	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
TSH	:	Tiroid uyarıcı hormon
US	:	Ultrasonografi
VKİ	:	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Akromegali hastalarının vücut kütle indeksi (VKİ) kategorileri	39
Şekil 2. Hipofiz adenomu immünohistokimyasal inceleme sonuçları	41
Şekil 3. Ortanca büyüme hormonu (GH) düzeylerinin zamansal değişimi ...	42
Şekil 4. Ortanca insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) düzeylerinin zamansal değişimi	42
Şekil 5. Akromegali tanısı ile neoplazi saptanması arasında geçen süre	46
Şekil 6. Böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve mevcut yaşa göre karşılaştırılması	50
Şekil 7. Böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastaların hipofiz adenomu Ki-67 indeksi gruplarına göre karşılaştırılması	53
Şekil 8. Böbrek kisti gelişimi için risk faktörleri: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi	55
Şekil 9. Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve mevcut yaşa göre karşılaştırılması	58
Şekil 10. Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması	59
Şekil 11. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların renal longitudinal uzunluklarının karşılaştırılması	61
Şekil 12. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı sırasındaki ve son kontrollerindeki eGFH ölçümleri arasındaki ilişki	61
Şekil 13. KBH gelişen ve gelişmeyen hastaların hipofiz adenomu immünohistokimyasal boyamalarına göre karşılaştırılması	64
Şekil 14. KBH gelişen ve gelişmeyen hastaların hipofiz adenomu immünohistokimyasal boyamalarına göre ek karşılaştırılması	64
Şekil 15. Kronik böbrek hastalığı için risk faktörleri: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi	66

TABLULAR

Sayfa

Tablo 1. GH salınımına etki eden faktörler	5
Tablo 2. Akromegalinin klinik semptom ve bulguları	13
Tablo 3. eGFH ve Albüminüri Kategorilerine Göre KBH Prognozu	21
Tablo 4. Renal kistlerin kategorizasyonunu sağlayan Bosniak Sınıflaması ..	30
Tablo 5. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri	38
Tablo 6. Adenomun radyolojik özellikleri	39
Tablo 7. Akromegali tedavisi	40
Tablo 8. Adenomun histopatolojik özellikleri	41
Tablo 9. Laboratuvar sonuçları	43
Tablo 10. Akromegali ilişkili komorbidite ve bulgular	44
Tablo 11. Kanseri bulunan hastaların yaş, cinsiyet ve akromegali hastalık süreleri	46
Tablo 12. Prostat ve nefroüriner sistem ilişkili kanseri bulunan hastaların klinik özellikleri, tedavi modaliteleri ve sağ kalım durumu	47
Tablo 13. Çalışma kohortunda böbrek patolojilerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 14. Tedavi öncesi ve son kontrolde bakılan laboratuvar bulgularının karşılaştırması	49
Tablo 15. Böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastaların bazal demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması	51
Tablo 16. Böbrek kisti varlığı ile komorbid hastalık ve bulgular arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi	52
Tablo 17. Böbrek kisti varlığı ile akromegali hastalık özelliklerinin karşılaştırılması	54
Tablo 18. Akromegali hastalarında böbrek kisti için risk faktörleri: Lojistik regresyon analizi	56
Tablo 19. Tedavi öncesi potasyum düzeyi ve Ki-67 indeksinin renal kist riskini öngördürücü etkileri	57
Tablo 20. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların bazal demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması	59
Tablo 21. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek uzunluklarının, tanı sırasındaki ve son kontroldeki eGFH ölçümlerinin karşılaştırılması	60
Tablo 22. Kronik böbrek hastalığı ile komorbid hastalık ve bulgular arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi	62
Tablo 23. Kronik böbrek hastalığı varlığı ile akromegali hastalık özelliklerinin karşılaştırılması	64
Tablo 24. Akromegali hastalarında kronik böbrek hastalığı risk faktörleri: Lojistik regresyon analizi	67
Tablo 25. Tiroid nodülü, plurihormonal adenom ve nefrolithiazis varlığının KBH riskini öngördürücü bağımsız etkileri	68

1. GİRİŞ

Akromegali, kronik olarak artmış büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'e (IGF-1) maruziyet sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Toplam prevalansı 100.000 kişide 2.8-13.7 arasında değişir. İnsidansı ise 100.000 kişide yılda 0.2-1.1'dir [1]. Akromegaliye en sık (olguların %95'inde) hipofiz bezinden kaynaklanan ve kontrolsüz bir şekilde GH salgılayan hipofiz adenomları neden olur. Daha nadir olarak, ektojik GH ya da büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) eksprese eden pankreatik nöroendokrin tümörler ve bronşiyal karsinoidler akromegali nedenleri arasında sayılır [2].

Kronik yüksek GH ve IGF-1 seviyeleri birçok organ ve dokuyu etkiler. Hastalarda appozisyonel kemik büyümesi görülür ve kemiklerde enine büyüme izlenir. Bu durum el ve ayaklarda büyümeye, yüz kemiklerinin kabalaşmasına, mandibüler prognatizme, torakal kifoz ve skolyoza sebep olur. Ciltte ter bezleri ve yağ bezlerinde hipertrofi ile hiperplazi izlenir. Bu yüzden cilt yağlı ve nemlidir. Üst solunum yollarındaki yumuşak doku büyümesine bağlı olarak akromegali hastalarından obstrüktif uyku apnesi izlenebilir. Kalp kası progresif olarak hipertrofiye ilerler. Hastalığın erken dönemlerinde kalp atım hacmi artar. Tedavi edilmediği takdirde zaman içerisinde myokardiyal fibrozis gelişir ve nihayetinde konjestif kalp yetmezliği oluşur. GH birçok metabolik yolağı da etkiler. GH periferik dokularda insülin direncine neden olduğu için akromegali hastalarında kan şekeri yükselir ve hipertrigliseridemi görülür. GH ve IGF-1'in hücreler üzerinde büyümeyi indükleyici etkileri vardır. Bu yüzden akromegali hastalarında neoplazilerin görülme sıklığı artmıştır. Tiroid nodülleri, diferansiye tiroid kanserleri, benign kolon polipleri, kolon kanseri, meme ve prostat kanserleri bu neoplaziler arasında sayılabilir [2].

Kronik yüksek GH ve IGF-1 seviyeleri, yukarıda belirtilen değişikliklere ek olarak, böbrekleri de etkiler. Akromegalik hastalarda, kalıcı böbrek hasarı gelişmeden önceki dönemlerde glomerüler filtrasyon hızında artış görülür [3]. Böbreklerde hipertrofi, albuminüri, glomerüler hipertrofi, fokal segmental glomerüler skleroz ve ciddi global glomerüloskleroz saptanabilir [3-6].

Akromegali hastalarında artmış renal kist ve mikronefrolitiazis insidansı az sayıdaki araştırmada bildirilmiştir [2, 7]. Bbbrekleri etkileyen sũrece, akromegaliye eşlik eden hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi ko-morbiditeler de katkıda bulunabilir. Akromegalide gelişen renal hipertrofi kalıcı olabilmektedir; bir çalışmada, akromegali hastalarına tedaviden bir yıl sonra yapılan gbrũntũlemelerde, bbbrek boyutlarının kontrol gruba gbre daha bũyũk olduğu izlenmiştir [7]. Ek olarak, GH'nin IGF-1 ũzerinden distal tũbũller aracılığı ile su ve sodyum tutulumunu artırdığı da dũřũnũlmektedir [8]. Tũm bunlar hipertansiyon, myokardiyal fibrozis, kronik bbbrek hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğine gidişe yol açacaktır.

Tedavinin ana unsuru GH salgılayan tũmbrũn cerrahi olarak eksizye edilmesidir. Cerrahi tedavinin başarılı olmadığı ya da uygun olmadığı olgularda ilaç tedavisi ve radyoterapi diğer tedavi seçenekleridir. Somatostatin reseptbrũr ligandları, GH antagonistleri ve dopamin reseptbrũr agonistleri kullanılabilecek ilaçlardır [2].

Akromegalinin bbbrekler ũzerinde oluşturduğu morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere ybnelik olarak literatũrde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen akromegali hastalarında renal morfolojinin ve fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Büyüme Hormonu (GH) ve Etkileri

Büyüme hormonu somatotropin olarak da bilinmektedir, 191 aminoasitten oluşan tek zincirli polipeptid yapıda bir moleküldür. İlk olarak çocukluk çağında büyümeden sorumlu olduğu anlaşılmıştır, GH'nin çeşitli diğer metabolik süreçlerden de sorumlu olduğu ve akut faz reaktanı olarak görev alabildiği görülmüştür. Büyüme hormonu, ön hipofizde yer alan, somatotrop hücrelerden üretilir ve pulsatil olarak salınır [9]. GH salgısını büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), somatostatin ve ghrelin hormonları düzenler. Hipotalamustan salgılanan GHRH, GH üretim ve salınımını artırır, hipotalamustan salgılanan somatostatin ise GHRH salınımını ve dolayısıyla GH sentezini inhibe eder [9]. Somatostatinin bilinen beş farklı reseptör alt tipi bulunur; bunlar somatostatin reseptörü 1-5 (SSTR 1-5) şeklinde adlandırılır, hipofizde en çok SSTR 2 ve 5 alt tipleri eksprese edilir. Ghrelin (GH releasing peptid) ise birçok farklı yerde üretilebilmekle birlikte, en çok açlık durumunda mide fundusunda üretilir, açlık hissini ortaya çıkarır. Açlıkta ghrelin direkt olarak somatotrop hücrelerde bulunan growth hormon sekretagog reseptör 1A (GHSR-1A)'ya bağlanarak GH salınımını uyarır. Ayrıca, GH sentezi ile karaciğerde sentezi indüklenen IGF-1, hem direkt olarak somatotroflardan GH salınımını, hem de somatostatin salgısını artırarak indirekt yol ile GH sentezini inhibe eder. Ek olarak, GH direkt olarak hipotalamusta negatif feedback yol ile GHRH üretimini azaltır. Bu mekanizmaların sonucu olarak GH pulsatil bir paternde salınır [11, 12]. Bu nedenle serum GH düzeyi değişken olabilmektedir ve günün herhangi zaman diliminde anlık ölçülen serum GH düzeyleri yanıltıcı olabilir.

Bunun dışında, GH üretimini değiştiren farklı etkenler de tanımlanmıştır. GH salgısını artıran etkenlere egzersiz, malnütrisyon, sepsis, travma, derin uyku, IV amino asit uygulanması örnek verilebilir. GH düzeyleri fizyolojik olarak çocukluk döneminde yüksek seyreder, pubertede en yüksek düzeylere çıkar ve yaşlanma ile azalmaya başlar. Günlük GH salgısı yaklaşık olarak pubertede

150 mcg/kg, 55 yaşlarında ise 25 mcg/kg şeklindedir [13]. GH salgısını etkileyen faktörler tablo 1'de detaylı olarak belirtilmiştir [14].

GH vücuttaki etkilerini direkt ve indirekt mekanizmalar ile iki şekilde gerçekleştirir. Direkt etkisini hedef hücrelerde bulunan GH reseptörlerine (GHR; sitokin reseptör süper ailesinin bir üyesi) bağlanarak yapar [15]. GH hepatositlerdeki GHR'ye bağlandığında dimerik forma sahip reseptörde Janus aktive edici tirozin kinaz 2 (JAK 2) aktivasyonu sağlanır; bunu sitoplazmik transkripsiyon faktörlerinin (STAT) aktifleşmesi ve nükleusa taşınması izler. Bunun sonucunda IGF-1'i kodlayan genin transkripsiyonu artar ve IGF-1 sentezi indüklenmiş olur [15]. Bu şekilde GH, dolaşıma salınan IGF-1 üzerinden indirekt olarak periferik dokularda büyüme ve metabolizma üzerindeki etkilerini ortaya çıkarır [16].

GH, hemen hemen her doku ve organda büyümeyi sağlar; bu etki en belirgin şekilde kemik ve kıkırdak dokularda ortaya çıkar. Bu dokularda yer alan osteoblastlar ve kondrositler, GH tarafından uyarıldığında hücre içinde mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağı aktive olur, hücre replikasyonunu indükleyen bir seri sinyal kaskadı gerçekleşir, etkilenen hücrelerde artan gen transkripsiyonu ve hücresel büyüme bunu izler. Sonuç olarak, kemiklerin epifiz plaklarında kondrositlerin proliferasyonu, kemik uzunluğunun ve yoğunluğunun artması, hasar görmüş dokuların onarımı ve rejenerasyonu, birçok farklı grup hücrenin çoğalması sağlanır [14, 17, 18]. Ayrıca, GH myoblastlarda diferansiasyonu indükleyerek kas kütlesini artırıcı etki gösterir [15].

GH, karaciğerde glukoneogenezi artırarak, adipositlerde lipolizi indüklemek yoluyla periferik dolaşıma serbest yağ asidi geçişini sağlayarak metabolizmanın regülasyonunda da rol alır [17]. Ayrıca GH, hücrelerin amino asit alımını ve protein sentezini artırır, protein yıkımını ise azaltır ve böylece anabolik bir ortam yaratır.

Tablo 1. GH salgısına etki eden faktörler [14]

GH salgısını artıranlar		GH salgısını azaltanlar	
Fizyolojik	Patolojik	Fizyolojik	Patolojik
<ul style="list-style-type: none">• Derin uyku• Hipoglisemi• Stres• Açlık• Egzersiz• Yüksek proteinli diyet• Testosteron• Östrojen• Glukagon• Ghrelin• GHRH	<ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Tip 1 DM• Akut glukokortikoid maruziyeti• Böbrek yetmezliği• Siroz• Sepsis• Opioid kullanımı• Anoreksi• Depresyon• Ektopik GHRH	<ul style="list-style-type: none">• Aşırı beslenme• Yaşlılık• IGF-1 yüksekliği• Progesteron• Obezite• Somatostatin• GH• Leptin	<ul style="list-style-type: none">• Tip 2 DM• Kronik glukokortikoid maruziyeti• Hipertiroidi

2.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1 (IGF-1) ve Etkileri

IGF sistemi, IGF-1, IGF-2, hücre reseptörleri, dolaşımdaki bağlayıcı proteinler (IGFBP)'den oluşan karmaşık bir sistemdir. IGF-1, somatomedin-C olarak da bilinen, yüksek afiniteli IGF-1 bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı şekilde dolaşımda bulunan, otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan, 70 amino asitten oluşan bir peptid moleküldür. IGF-1'in sentezi GH tarafından indüklenir ve somatik büyümeye önemli katkı sağlar. Dolaşımdaki IGF-1'in ana kaynağı hepatositlerdir ve serum IGF-1'in %75'ini üretirler, önemli bir kısmı proteinlere bağlı halde taşınır, yarılanma ömrü ise yaklaşık 10 dakikadır. GH'nin aksine pulsatil bir salgısını bulunmaz. IGF-1 iskelet kası, böbrekler, kalp kası, kemik gibi başka dokulardan da, karaciğere kıyasla daha az miktarda sentezlenmektedir.

Karaciğerde IGF-1 gen ekspresyonu ön planda hipofiz glandından salgılanan GH tarafından düzenlenir. Ekstrahepatik dokularda ise, IGF-1 gen ekspresyonu dokuya özgü faktörler veya GH tarafından regüle edilir [19].

IGF-1 ve IGF-2, birçok farklı tip hücrede yer alan IGF-1 reseptörüne (IGF-1R) bağlanır. IGF-1R, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptördür. IGF-1, IGF-1R'ye bağlandığında birçok farklı sinyal yolağını aktive edebilir; bunların bazıları PI3K-AKT-mTOR yolu, RAS-MAPK yolu ve JAK-STAT yoludur. Bu yolların uyarılması sonucunda hücrelerde proliferasyon ve diferansiyasyon sağlanır, protein sentezinde artış olur ve genel olarak anabolik bir süreç ortaya çıkar [20]. IGF-2 reseptörü (IGF-2R) ise, tirozin kinaz aktivitesi olmayan ve dokulardaki IGF'lerin endozomlar vasıtasıyla hücre içine alınarak temizlenmesini sağlayan bir transmembran reseptördür. IGFBP'ler IGF'lerin dolaşımında taşıyıcıları olarak çalışırlar, sentezlerini ön planda GH düzenler. Bunlardan IGFBP-3 serumda en fazla olanıdır ve dolaşımdaki IGF-1'in önemli bir kısmını (yaklaşık %75), diğer IGFBP'lere göre daha yüksek afinite ile bağlar. IGFBP-2, açlık gibi çeşitli durumlarda serbest IGF-1 düzeylerinin düzenlenmesine katkıda bulunur. IGFBP-1 ise serumda en az bulunan taşıyıcıdır, çoğu zaman unsatüre formdadır ve bu sebeple de IGFBP-2 gibi, serbest IGF-1 düzeylerini etkileyebilir [21].

Serum IGF-1 seviyeleri GH'ye paralel olarak yaşlandıkça azalır. Ek olarak, siroz, kronik böbrek yetmezliği, Crohn Hastalığı ve ülseratif kolit, hipotiroidi, açlık gibi çeşitli durumlarda serum IGF-1 seviyeleri düşebilir. Bunlara ek olarak, kemik dokuda GH ve PTH, kemik iliğinde eritropoietin, overlerde ise FSH lokal olarak IGF-1 sentezini regüle etmektedir [22].

IGF-1'in metabolizmayı farklı birçok yolak üzerinden etkileyebildiği bilinmektedir. IGF-1, hücrelerde yer alan insülin reseptörlerine bağlanarak glukoz alımını ve kullanımını indükler, hipoglisemik etki yaratır, adipositlerde lipolizi uyarır ve dolaşımdaki serbest yağ asidi miktarını artırır [20]. Etkilediği her dokuda protein sentezini indükler, protein yıkımını inhibe eder, hücre proliferasyonunu artırıcı etki gösterir ve yüksek seyrettiği durumlarda bazı kanser tiplerinde (meme, kolorektal, tiroid gibi) risk artışına yol açar. Karsinogeneze katkısı net anlaşılamamış olmakla birlikte, selüler proliferasyonu uyarması ve apoptozu inhibe etmesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir [23].

2.3. Akromegali

2.3.1. Tanım ve Tarihçe

Akromegali ismi, "akron" (ekstremiteler) ve "mega" (büyük) anlamına gelen Yunanca sözcüklerden türetilmiştir. Akromegali, büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkan, çeşitli doku ve organların orantısız ve patolojik şekilde büyümesine yol açan nadir bir hastalıktır.

Akromegali, ilk kez Fransız nörolog Pierre Marie tarafından 1886 yılında bir olgu üzerinden literatüre kazandırılmıştır, öte yandan, hastalığın klinik özellikleri daha önceden de tanımlanmıştır. Sırası ile 1567'de Hollandalı hekim Johannes Wier, 1772'de Fransız cerrah Nicolas Saucerotte, 1822'de Fransız dermatolog Jean-Louis-Marc Alibert, 1864'te İtalyan nörolog Andrea Varga tarafından akromegali ile ilişkili klinik bulgulara sahip olgular rapor edilmiştir. Hastalığın hipofiz glandı ile olan ilişkisi ise ancak 19. yüzyılın sonlarına doğru ortaya konabilmiş, hipofiz glandın hiperfonksiyonu veya hiperfonksiyon gösteren pitüiter tümör ile akromegali arasındaki ilişki, birçok araştırmacı tarafından açık bir şekilde gösterilmiş ve doğrulanmıştır [24, 25]. Yirminci yüzyılın başlarına gelindiğinde, hipofiz glandından aşırı GH salgılanmasının akromegaliye yol açtığı görülmüştür.

Radyoimmünoassay teknolojisinde 1950'li yıllarda sağlanan ilerlemeler, kan örneklerinde GH düzeylerinin ölçümünü mümkün kılmış, akromegali tanısının daha doğru konulabilmesini sağlamıştır. Günümüzde akromegali hastalığı cerrahi, radyoterapi, somatostatin reseptör ligandları ve D2 dopamin reseptör agonistleri ile tedavi edilebilmektedir.

2.3.2. Epidemiyoloji

Akromegali, Avrupa Birliği (AB) verilerine göre, yaklaşık olarak her 10.000 kişiden 5 kişide görülen ender bir hastalıktır. Yakın zamanda elde edilen epidemiyolojik veriler, akromegali prevalansının 100.000 kişide 2.8 ile 13.7, yıllık insidansın ise 100.000 kişide 0.2 ile 1.1 arasında olduğunu göstermektedir [26, 27]. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda kadın/erkek oranı benzer bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 4-5. dekattır, tanı yaşı ise ortalama olarak 40-47 arası şeklinindedir [1]. Hastalık başlangıcı ile tanının konması arasında geçen süre, geçmişe göre daha az olmakla birlikte, 4 ile 10 sene arasında bildirilmiştir [28, 29].

2.3.3. Etyoloji

Akromegalinin en sık nedeni, hipofiz glandında gelişen benign karakterli bir tümör olan hipofiz adenomudur. apı 10 mm'den küçük olanlara mikroadenom, 10 mm'den büyük olanlara ise makroadenom adı verilir. Akromegali olgularının yaklaşık %95'i bu adenomlar nedeniyle ortaya çıkar [30] ve bu adenomlar çoğu zaman sporadiktir (>%90). Olguların %5'inden azında ise kaynak hipofiz dışında yer alan (hipotalamus veya nöroendokrin tümörler) ve aşır GHRH (Büyüme hormonu salgılatıcı hormon) salgılanmasına yol açan bir lezyondur. Hipotalamus dışında bulunan bir nöroendokrin tümörden GHRH salgılanması oldukça nadirdir, sıklığı yaklaşık olarak %0.5 şeklinde bildirilmiştir [31].

Hipofiz adenomları histolojik olarak yoğun granüllü (densely granuler), seyrek granüllü (sparsely granuler), asidofil kök hücre, somatolaktotrop ve mammosomatotrop olarak sınıflandırılır. Yoğun granüllü adenomlar, çoğu zaman 50 yaş üstü kişilerde ortaya çıkar ve daha iyi prognozludur. Seyrek granüllü adenomlar ise gençlerde daha fazladır ve agresif seyretmeye meyillidir [32].

Somatotrop adenomların büyük bir bölümü sporadiktir, olguların yaklaşık %90-95'ine tekabül eder. Ailesel veya genetik sendromlu olgular ise akromegali hastalarının küçük bir kısmını oluşturur. Bunlara örnek olarak ailesel izole hipofiz adenomu, multiple endokrin neoplazi 1 ve 4, McCune Albright sendromu, X'e bağlı akrogigantizm, kalıtsal paraganglioma-feokromositoma sendromu (süksinat dehidrogenaz genleri), Carney kompleksi ve nörofibromatozis 1'i içerir [33]. Ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA) olgularının çoğusunda ilgili gen mutasyonu bilinmese de, yaklaşık %15'inde AIP geninde (aril-hidrokarbon reseptörü etkileşimli proteini kodlayan) mutasyon saptanır [34, 35].

2.3.4. Klinik Özellikler

Akromegalinin klinik açıdan semptom ve bulgularına, hipofiz adenomundan aşırı GH ve IGF-1 üretimi, adenomun stalka ve çevre dokuya bası etkisi ve uzun dönemde bunlardan doğan çeşitli metabolik ve endokrin bozukluklar yol açmaktadır.

2.3.4.1. Çevre dokuya tümör basısıyla ilişkili semptomlar:

Çevre dokuda basıya bağlı klinik bulgular adenomun çapıyla ilişkilidir. En sık görülen semptomlar görme alanı defekti ve baş ağrısıdır. Görme alanındaki patolojiler, tümörün optik sinir traktlarına yaptığı bası ile ilişkilidir, traktın etkilenen bölgesine göre patoloji değişiklik gösterebilir. Bunlardan en sık saptanan ise bitemporal hemianopsidir ve lezyonun optik kiazmaya basısı ile ortaya çıkar. Kavernöz sinüslerde seyreden 3, 4, 6. kranial sinirlerin ve 5. kranial sinirin maksiller ve oftalmik dallarının tutulması halinde pitozis, miyozis veya midriazis, oftalmopleji, fasyal paralizisi, trigeminal nevralji ortaya çıkabilir. Ayrıca, lezyonun hipofiz sapında basıya yol açması halinde, hipotalamusun dopamin aracılığı ile prolaktin (PRL) sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisi

ortadan kalkabilir ve hiperprolaktinemi ile sonuçlanabilir. Bunlara ek olarak, lezyonun sağlıklı hipofiz dokusuna yapabileceği bası sonucunda, diğer ön hipofiz aksları da bozulabilir [36]. En sık gonadotrop hücreler etkilendiği için, bu durum kadınlarda galaktore, adet düzensizlikleri, vajinal atrofi ile; erkeklerde ise libidoda azalma, erektil disfonksiyon ve testiküler atrofi ile prezente olabilir [37].

2.3.4.2. Fazla GH ve IGF-1 salgısıyla ilişkili semptomlar:

GH ve IGF-1'in fazla üretimi ve salgısı nedeniyle ortaya çıkan en belirgin semptom akral büyümedir. El ve ayaklardaki kemik ve yumuşak dokuda büyümeye bağlı olarak ayakkabı ve yüzük numarasında artış tespit edilir. Bunlara ek olarak, genişlemiş dudak, frontal belirginleşme, mandibular ve maksillar büyüme, çene maloklüzyonu, dişlerde ayrışma, prognatizm, burun kanatlarında genişleme, vokal kordlarda gelişen hipertrofiye bağlı olarak sese kalınlaşma da görülebilir [36, 38]. Molitch ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada akromegali olgularının %98'inde akral büyüme, %70'inde hiperhidrozis izlenmiştir. Akral büyümeye organlarda büyüme (visseromegali) de eşlik edebilmektedir. Tiroid, kalp, karaciğer, dalak, böbrek, akciğer, tükürük bezi, lakrimal bez büyümesi bunlara örnek olarak verilebilir [39, 40]. Ayrıca, akromegali hastalarının ciltlerinde kalınlaşma, maküler lekelenmeler ve skin tagler saptanabilir.

Akromegalik hastaların yaklaşık %70'inde günlük hayatlarını etkileyecek düzeyde hipertrofik artropati izlenmektedir. Akromegalik artropati, eklem kıkırdağında kalınlaşma, periartiküler kemikte hipertrofi ve eklemlerde şişlik ile karakterizedir [36]. Tedavi ile birlikte semptomlarda bir miktar azalma gerçekleşebilir; fakat, kıkırdakta ve eklemlerde gelişen yapısal değişiklikler çoğu zaman düzelmez [41]. Bunlara ek olarak, yumuşak dokuda gelişen hipertrofi ve ödem nedeniyle, hastaların yaklaşık %20-30'unda bilateral karpal tünel sendromu görülebilir. Ayrıca, hastaların bazılarında proksimal myopati, periferik simetrik sensörimotor nöropati saptanabilir. Vertebraların etkilenmesi

halinde kifoskolyoz, kostokondral eklemlerin tutulması durumunda ise akromegalik rosary görülebilir. Kas, iskelet ve yumuşak doku tutulumları her ne kadar mortaliteyi artırmasa da, önemli bir morbidite sebebidir ve hayat kalitesini oldukça etkileyebilmektedir [42, 43].

GH'nin fazla salgılanmasının kemik turnoverini arttırdığına dair araştırmalar vardır. Hastalığın aktivitesi ve eşlik eden diğer ön hipofiz aks bozuklukları bunu etkileyebilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda akromegalik hastalarda vertebral kompresyon fraktür riskinde artış olduğu, hipogonadizmin eşlik ettiği olgularda ise kemik mineral dansitometri (KMD) skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır [44].

Akromegalinin bazı kanserlerin gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir, bu ön planda GH ve IGF-1'in karsinogenezdeki proliferatif etkisine bağlanmıştır. Ayrıca, kolon polipi varlığının bu grupta normal popülasyona göre arttığı bilinmektedir [37]. Çalışmaların bazılarında akromegaliye bağlı olarak kolon kanseri riskinde anlamlı artış görülürken, bazılarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir, diğer kanserler açısından da benzer sonuçlar mevcuttur [41]. Genel popülasyona göre akromegali hastalarında tiroid kanser sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren epidemiyolojik gözlemler bulunmaktadır. Ancak farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda akromegali hastalarında tiroid kanseri görülme sıklığı oldukça farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda tiroid kanseri insidansının önemli ölçüde arttığı bulunmuş iken akromegalik hastalarda tiroid kanseri prevalansının genel popülasyonda bildirilenle benzer olduğunu gösterilen çalışmalarda bulunmaktadır [45-47]. GH'nin karsinogeneze katkısı apoptozu engellemesi ve DNA tamir mekanizmalarını baskılaması ile; IGF-1'in karsinogeneze katkısı ise epitel hücrelerinde proliferasyonu ve vasküler epitelyal büyüme faktörü sekresyonunu (VEGF) artırması ile açıklanmaktadır [48].

2.3.4.3. Metabolik ve endokrin hastalıklarla ilişkili semptomlar:

Akromegali hastalarında bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinizm, diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri saptanabilir. Bu hastalardaki hiperinsülinizm, diabetes mellitus ve hipertrigliseridemi; periferde ve karaciğerde insülin direnci gelişmesi, glukoneogenez ve lipolizde artış olması ve periferde hücrelere glukoz geçişinin azalması ile açıklanmaktadır [37, 49]. Tiroid glandında nodüler ya da diffüz guatr gelişimine neden olabilir, tiroid hormon bozukluklarına yol açabilir. Ayrıca, akromegali birçok farklı kardiyak komplikasyona neden olabilir, bunlara sol ventrikül hipertrofisi, disritmi, kalp yetmezliği, hipertansiyon örnek verilebilir. Çok merkezli bir araştırmada akromegali hastalarının %53'ünde hipogonadizm olduğu saptanmıştır. Öte yandan, adrenal yetmezlik ve hipotiroidi ise daha nadir izlenmektedir [50].

Bir meta analiz çalışmasında, tüm sebeplere bağlı mortalitenin akromegali hastalarında genel populasyona göre %72 oranında daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda en sık mortalite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır [51].

Tüm bu klinik semptom ve bulgular aşağıdaki tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Akromegalinin klinik semptom ve bulguları [28, 37]

Lokal tümör basısıyla ilişkili:	Baş ağrısı Unilateral ya da bilateral temporal hemianopsi Quadranopsi Hipotiroidizm Hipogonadizm Hiperprolaktinemi Hipokortizolizm Panhipopituitarizm Santral arginin vasopressin eksikliği (nadiren)
Fazla GH ve IGF-1 salgısıyla ilişkili:	Akral büyüme Makroglossi Diş aralıklarında genişleme, maloklüzyon Prognatizm Artralji, artropati Hiperhidrozis Skin tagler Akantozis nigrikans Hirşutizm Obstrüktif uyku apnesi Karpal tünel sendromu Proksimal miyopati Visseromegali; hepatomegali, splenomegali Malignite riskinde artış
Metabolik ve endokrin hastalıklarla ilişkili:	İnsülin direnci Bozulmuş açlık glukozu Bozulmuş glukoz toleransı Diabetes mellitus Dislipidemi Multinodüler guatr Hipotiroidi Hiperparatiroidi Hiperkalsüri Endotelyal disfonksiyon Kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon, disritmi

2.3.5. Akromegali Tanısı

Çocuklukta veya pubertede aşırı boy uzaması gösteren bireylerin akrogigantizm açısından değerlendirilmesi gerekir. Erişkinlerde ise, sık baş ağrısı, aşırı terleme, hipertansiyon, ekstremitelerde büyüme, ayakkabı ve yüzük numarasında artma veya fenotipik dismorfik yüz özellikleri ile başvuran hastalarda akromegali tanısı akla getirilmelidir.

Şüphelenilen durumlarda biyokimyasal testler ile doğrulama gerekir. Serum IGF-1 ölçümü ve 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GH supresyon sonuçları değerlendirilir. Serum IGF-1 ölçümünün yaşa göre belirlenmiş referans IGF-1 düzeyinden yüksek oluşu, OGTT'de bakılan en düşük GH düzeyinin 1 ng/mL altına inmemesi ile akromegali tanısı konur [52].

Serum IGF-1 düzeylerinin diurnal ritmi yoktur, gün içerisinde belirgin farklılık göstermediği için serumda IGF-1'in yüksek saptanması tanısal açıdan önemlidir. Günümüzde serum IGF-1 düzeyleri immünoassay ve sıvı kromatografi/tandem kütle spektrometresi ile ölçülebilmektedir [53, 54]. Öte yandan, yaşlanmakla birlikte serum IGF-1 seviyeleri düşmektedir, bu sebeple yaş gruplarına göre referans aralıkların titizlikle oluşturulması ve tanı sürecinde buna dikkat edilmesi gerekir. Ayrıca, ergenlik ve gebelik gibi durumlarda fizyolojik olarak yüksek saptanabilir. Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, ağır hipotiroidizm, malnütrisyon, anoreksi gibi bazı patolojik durumlarda ise IGF-1 beklenenden düşük bulunabilir [55]. Ek olarak, oral östrojen kullanımının hepatositlerde IGF-1 sentezini baskıladığı bildirilmiştir [56]. Tüm bu değişkenler, tanısal süreçte akılda tutulmalıdır.

IGF-1'in aksine, GH pulsatil şekilde salgılanır, diurnal değişiklik göstermektedir ve birçok farklı etkene bağlı serum düzeyi değişebilmektedir. Bu sebeple, serum GH düzeyine herhangi bir zaman bakılması tanısal açıdan fikir vermez. Fakat, 75 gram OGTT testi tanısal açıdan en spesifik dinamik bir testlerden biridir. Hastaya test için 75 gram glukoz içirilir, sonrasında sırasıyla 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda plazma glukoz ve serum GH düzeyine bakılır. Serum GH düzeyinin 1 ng/mL altına baskılanmaması halinde akromegali tanısı

kesinleşir [55]. Minuto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yalnızca 120. dakikada bakılan serum GH düzeyinin tanısız açıdan güvenilir olduğu belirtilmiştir [57]. Normal şartlarda oral glukoz uygulandıktan sonra serum GH düzeylerinin 0.4 ng/mL'nin altına düşmesi beklenir, akromegali hastalarında ise serum GH düzeyinde baskılanma görülmez [58]. Her ne kadar OGTT ile sağlıklı bireylerde GH düzeyinin 0.4 ng/mL ve altına düşmesi beklense de, tanı için cut-off değerinin 1 ng/mL şeklinde alınması önerilmektedir [2].

Biyokimyasal tetkikler ile IGF-1 yüksekliği saptanan, GH supresyonu görülmeyen ve akromegali tanısı konulan hastalarda, bundan sonraki aşama akromegaliye yol açan patolojinin saptanması, odağın bulunmasıdır. Etiyolojideki en sık patoloji (yaklaşık %95) hipofiz gland tümörleri olduğu için, kontrastlı dinamik hipofiz MRG ile inceleme yapılmalıdır. Somatotrop adenomların yaklaşık %75'inin makroadenom olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [59]. Çok daha nadiren, hipofiz glandında bir patoloji görülmez ve bu durumda hipotalamus, toraks ve abdomen görüntülemelerinin yapılması, GHRH salgılayabilecek ektopik lezyonların araştırılması gerekir [60, 61].

2.3.6. Akromegali Tedavisi

Akromegali, tedavi edilmemesi halinde, yüksek GH ve IGF-1'e bağlı olarak diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, obstrüktif uyku apnesi gibi birçok önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Bu sebeple, hastalığın tedavi edilmesi, biyokimyasal remisyonun sağlanması için gereklidir. Remisyon sağlandıktan sonra mortalite riski normal popülasyon ile benzer seviyelere düşebilmektedir.

Akromegali tedavisinde hedef biyokimyasal remisyonun sağlanmasıdır, bu da GH ve IGF-1 düzeylerinin normal aralığa getirilmesi ile olur. Tedavi modaliteleri arasında cerrahi tedavi, medikal tedaviler ve radyoterapi bulunmaktadır. Cerrahi çoğu zaman birinci tedavi seçeneğidir, diğer tedaviler

ikinci ve üçüncü basamakta kullanılırlar, çoğu zaman cerrahiden sonra remisyona ulaşamaması halinde adjuvan tedavi olarak pratikte yer alırlar.

Cerrahi ile hipofiz adenomu çıkarılırken parasellar yapıların ve sağlıklı hipofiz dokusunun korunması önemlidir. Erken dönemde remisyon sağlanabilirse, ileride gelişebilecek kardiyovasküler, pulmoner, metabolik ve başka diğer komplikasyonların önüne geçilmiş olur [2]. Neoadjuvan olarak somatostatin reseptör ligandı kullanımının cerrahi sonrası remisyon ihtimalini artırabileceğine dair çalışmalar mevcuttur, dolayısıyla bu yaklaşım da akılda tutulmalıdır [2, 62, 63].

Akromegali hastalarında cerrahi türünde ilk tercih transfenoidal yaklaşımla yapılan hipofiz adenomu eksizyonudur. Kraniyotomi yolu ile cerrahi uygulama ise transfenoidal yaklaşıma uygun olmayan bazı seçilmiş olgularda yapılabilmektedir. Cerrahi istemeyen, cerrahi riski yüksek olan, lokal invazif ve unrezektabl tümörü olan olgular hariç, tüm akromegali hastalarında cerrahi ilk tercih edilecek tedavi modalitesidir; mikroadenom ya da lokal invazyonu olmayan, komplike olmamış makroadenomlarda kür şansı sağlar. Öte yandan, cerrahiye bağlı bazı komplikasyonlar da ortaya çıkabilir; parasellar yapıların hasarlanması, tümör etrafında kanama, rinore, santral arginin vasopressin eksikliği ve ön hipofiz yetmezliği bunlardan bazılarıdır. Dolayısıyla, cerrahinin tecrübeli ve alanında uzman olması, totale yakın rezeksiyonun en az komplikasyon ile sağlanması açısından önemlidir [64].

Postoperatif dönemde bakılan bazal serum GH değerlerinin <1 ng/mL olması, uzun dönemde biyokimyasal remisyon açısından pozitif prediktif değere sahiptir [64, 65]. Serum GH değerleri cerrahiden sonra birkaç saat içerisinde, IGF-1 düzeyleri ise 7-10 gün içerisinde yavaş olarak düşmeye başlar.

Dura, kavernoöz sinüs ve diğer çevre yapılara invaze olmuş adenomlarda cerrahi sonrası remisyon ihtimali düşük olsa da, debulking cerrahi ile tümör yükünün azaltılması, adjuvan tedavilerin remisyon başarısını artırıcı olmaktadır [66-68].

Medikal tedaviler, yukarıda da belirtildiği şekilde, çoğu zaman cerrahi sonrası adjuvan tedavi amacıyla kullanılırlar ve günümüzde radyoterapiden daha çok tercih edilirler. Bu tedaviler arasında somatostatin reseptör ligandları (SRL), selektif D2 dopamin reseptör agonistleri ve GH antagonisti olan pegvisomant yer alır.

İki nesil SRL mevcuttur; birinci nesil SRL'ler oktreotid ve lanreotid; ikinci nesil SRL ise pasireotid'den oluşur. Oktreotidin oral, kısa etkili subkütan ve uzun etkili intramusküler formları mevcuttur; lanreotid ise derin subkütan enjeksiyon ile uygulanır ve uzun etkili formdadır. Birinci nesil SRL'ler özellikle SSTR 2'ye ve daha az olarak SSTR 5'e bağlanarak etki gösterirler. Oktreotid LAR ve lanreotid depot arasında yapılan karşılaştırma çalışmalarında, biyokimyasal remisyona ulaşma konusunda birbirlerine belirgin üstünlüğü olmadığı görülmüştür [69, 70]. Bir meta-analiz çalışmasında, birinci nesil SRL'ler ile IGF-1'in normal aralığa gerilemesi %54, GH'nin normal aralığa gerilemesi %55 şeklinde bulunmuştur [71].

SSTR'ler Gi ile birleşik transmembran reseptörlerdir, bu sebeple SRL'ler SSTR'lere bağlandığı zaman hücre içinde adenilat siklaz aktivitesi başta olmak üzere birçok inhibitör etki ortaya çıkarır. Bunun kliniğe yansması ise GH salgısında azalma, antiproliferatif ve proapoptotik etkilerin ortaya çıkması şeklinde olur [69, 72].

İkinci nesil SRL olan pasireotid ise daha geniş spektruma sahiptir; SSTR 1, 2, 3 ve 5'e bağlanarak etki eder, subkütan uygulanabilen kısa etkili formu ve intramusküler uygulanabilen uzun etkili formları vardır. Pasireotid, birinci nesil SRL'lere göre çok daha fazla SSTR 5 afinitesi gösterdiği için, Cushing Hastalığı'nda da kullanılabilir. Birinci nesil SRL'ler ile biyokimyasal remisyonun sağlanamadığı hastalarda tercih edilebilir.

Birinci ve ikinci nesil SRL'ler benzer yan etki profiline sahiptir; ishal, karın ağrısı, kolelithiazis ve kolesistit gibi gastrointestinal yan etkiler; sinüs bradikardisi, hipertansiyon, QT uzaması gibi kardiyovasküler yan etkiler; hiperglisemi, hipoglisemi, diabetes mellitus gibi metabolik yan etkilere yol açabilmektedir [73, 74].

SRL tedavilerinin başarısı, bazı faktörlere bağlı değişebilir. Mc-Cune Albright Sendromu, AIP mutasyonuna bağlı FIPA gibi bazı genetik patolojilerde SRL tedavisine yanıt daha kötüdür [75, 76]. Ayrıca, histolojik niteliklerine göre de tedavi başarısı değişebilmektedir. Yoğun granüllü adenomlarda tedavi başarısı, seyrek granüllü adenomlara göre daha yüksektir [77, 78]. Ek olarak, Ki-67 indeksi düşük olanlarda SRL ile remisyonun elde edilmesi daha olasıdır [79]. Histolojik farklılıklar MRG'ye de yansiyabilmektedir ve prognoz açısından fikir verici olabilir; çoğu zaman yoğun granüllü adenomlar T2 sekanslarda hipointens görünürler, dolayısıyla bu adenomlarda tedavi başarısı daha yüksektir [80].

Bromokriptin ve kabergolin, selektif D2 dopamin reseptör agonistleridir; prolaktinoma hastalarında birinci basamak tedavi olarak karşımıza çıkarlar. Gün içerisinde 2-3 defa alınması gerektiği için, bromokriptinde tedavi uyumu kabergoline göre daha düşük olabilmektedir; günümüzde ilk tercih kabergolindir. Selektif D2 dopamin reseptör agonistleri akromegalide endikasyon dışı kullanılabilir. Bir meta-analizde, kabergolin verilen hastaların %34'ünde IGF-1'de, %48'inde ise GH'de normalleşme sağlanabildiği görülmüştür. Yan etkileri ise bulantı, kusma, kabızlık, dürtü kontrol bozukluğu, ortostatik hipotansiyon ve vazospazmlar şeklindedir [81].

Bir diğer medikal tedavi ajanı pegvisomanttır, GH reseptör antagonistidir [82]. Pegvisomant, karaciğerdeki GHR'ye bağlanır; fakat, reseptörü aktive etmez ve kompetitif antagonizma yaratır, böylece karaciğerden IGF-1 sentezi engellenmiş olur. Akromegalik hastalarla yapılan çeşitli çalışmalarda, pegvisomant kullanımı ile hastaların %89-97'sinde IGF-1'de azalma ve GH düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir [83]. Özellikle, SRL'ler ile remisyonun sağlanamadığı hastalarda, adjuvan tedavi olarak verildiğinde etkili bir modalite olabilmektedir [84, 85]. Yan etkileri nispeten azdır; transaminazlarda yükseliş, bulantı, kusma, ishal, enjeksiyon bölgesinde döküntü ve reaksiyonlar yapabilmektedir. Ek olarak, pegvisomant verilen hastaların %3.2'sinde hipofiz adenomunda boyut artışı olduğu bildirilmiştir, bu sebeple de pegvisomant verilen hastaların aralıklı olarak hipofiz MRG ile takip edilmesi önerilmektedir [85].

Yukarıda belirtilen tedaviler dışında, henüz klinik çalışmaları yapılan çeşitli moleküller mevcuttur ve gelecekte diğer medikal tedavi modaliteleri olmaya adaydırlar. Bunlara örnek olarak verilebilecek bazı moleküller şunlardır: Palsutosin (oral non-peptid SRL), somatoprim (SSTR 2, 4 ve 5'e bağlanan SRL), CAM2029 (depo sıvı kristal oktreotid) ve GHR'nin mRNA'sına yönelik antisens oligonükleotid şeklindedir [69, 86].

Bir diğer tedavi modalitesi ise radyoterapidir; çoğu zaman diğer tedaviler ile remisyonun sağlanamadığı, ameliyat sonrasında rezidü adenomu bulunan veya medikal tedavinin tolere edilemediği olgularda tercih edilmektedir. Geçmişte SRL'ler henüz kullanımda değilken, cerrahi sonrası adjuvan olarak konvansiyonel radyoterapi şeklinde daha sık kullanılan bu tedavi modalitesi, günümüzde genelde stereotaktik radyoterapi olarak uygulanmaktadır. GammaKnife ve CyberKnife, stereotaktik radyoterapinin iki farklı metotudur. Radyoterapinin etkileri uzun dönemde ortaya çıkmaktadır, bu sebeple tedavi başarısına katkısı için birkaç yıl beklenmesi gerekebilir, bu süreçte medikal tedavilere devam edilmelidir [87, 88]. Radyoterapinin yan etkileri arasında optik ve diğer kranial nöropatiler, yorgunluk, uygulanan bölgede alopesi, hipopituitarizm bulunmaktadır.

2.4. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), günümüzde yaşlanan popülasyonda sıkça görülebilen ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Yaşlı nüfusun artması sebebiyle KBH prevalansı da artmaktadır. KBH'nın ilerleyen dönemlerinde renal replasman tedavilerine (RRT) gerek duyulabilmesi ve böbrek naklinin gündeme gelebilmesi nedeniyle de önemli maliyet yükü oluşturmaktadır.

2.4.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

KBH, 2012'de ABD'de yayımlanan "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) kılavuzunda şu şekilde tanımlanmıştır: Üç aydan uzun süren, kişinin sağlığını olumsuz etkileyen, işlevsel veya yapısal böbrek anormallikleridir [10]. KBH çoğu zaman progresif seyre sahiptir, RRT'nin gerekebildiği ve aksi halde yaşamla bağdaşmayan safhaya kadar ilerleyebilir. Bu evreye son dönem böbrek hastalığı (SDBH) adı verilir.

2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi

ABD'de 2002 yılında oluşturulan "The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" (KDOQI) kılavuzuna göre, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve böbrek hasarı ile ilişkilendirilebilecek proteinüri, anormal idrar sedimenti, yapısal patolojiler ele alınarak hastalık beş evre şeklinde tanımlanmıştır. Bu sisteme 2012'de albuminüri eklenmiş ve CGA evrelemesi olarak adlandırılmıştır [10]. GFH ve albumürininin beraber değerlendirildiği tablo ile KBH'nın prognozunu değerlendirmek mümkün hale gelmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. eGFH ve Albüminüri Kategorilerine Göre KBH Prognuzu [10]

				Persistan Albüminüri Kategorilerinin		
				Tanımı ve Aralıkları		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFH Kategorileri (mL/dk/1.73m ²) Tanımı	G1	Normal veya artma	≥90			
	G2	Hafif azalma	60-89			
	G3a	Hafif-orta azalma	45-59			
	G3b	Orta-ciddi azalma	30-44			
	G4	Ciddi azalma	15-29			
	G5	Böbrek Yetmezliği	<15			

Yeşil: düşük risk (eğer başka böbrek hastalığı belirteci yoksa, KBH değil);

sarı: orta risk; turuncu: yüksek risk; kırmızı: çok yüksek risk, eGFR: tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı

2.4.2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evreleme

KDIGO kılavuzunda GFH'ye göre yapılan evreleme G evresi olarak adlandırılmaktadır. Tablo 3'te bu evreleme gösterilmiştir. GFH'nin tam doğrulukta değerlendirilebilmesi için glomerüler filtrasyona uğrayan, tübüler reabsorpsiyonu ve sekresyonu olmayan bir molekül gerekmektedir. Bu tarife inülin adlı molekül uymaktadır; fakat, inülin uygulamasının hem zor hem de pahalı oluşu nedeniyle yalnızca araştırmalarda kullanılabilir. Klinikte ise fiyat-etkinlik açısından bakıldığında, endojen kreatinin klerensinin ölçümü büyük ölçüde doğru sonuç vermektedir; bu sebeple de klinikte kullanımı çok daha yaygındır. Öte yandan, kreatinin tübüler sekresyona uğramaktadır, bu sebeple bazı durumlarda yanlış sonuçlara yol açabilir. Örneğin, düşük GFH'lerde kreatininin tübüler sekresyonu artış gösterebilir ve bu da yanlış olarak daha yüksek GFH değeri hesaplanmasına neden olabilir [89].

Günlük pratikte, 24 saatlik idrar kreatinini ile değerlendirmek yerine, serum kreatinin düzeyi üzerinden tahmini GFH (eGFH) yapılmasını sağlayan çeşitli

formüller kullanılmaktadır. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) en sık kullanılan formüllerdir. Bu formüllerde serum kreatinini ile birlikte bireyin yaşı, cinsiyeti, etnik kökenine dair veriler de göz önüne alınmaktadır. Altın standart ölçümler ile kıyaslandığında, hem KBH olanlarda hem de olmayanlarda, gerçek GFH'ye oldukça yakın sonuçlar verdiği ve güvenilir formüller olduğu gösterilmiştir [90].

2.4.2.2. Albüminüriye Göre Evreleme

KDIGO kılavuzunda albuminüriye göre yapılan evreleme A evresi olarak adlandırılmaktadır. Bu evreleme Tablo 3'te gösterilmiştir. İdrarda albumin atılımını gösterebilen farklı metotlar mevcuttur, bunlardan en yaygın olanı semikantitatif dipstick metotudur; spot idrar albumin/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda albumin ölçümleri de diğerleridir. Bunlar arasında altın standart olarak kabul edileni 24 saatlik idrarda protein ve albumin ölçümleridir; fakat, uygulanabilirliği diğer metotlara göre daha zordur. Bu sebeple, KDIGO kılavuzunda tarama testi olarak spot idrar albumin/kreatinin oranına bakılması tavsiye edilmektedir, zira çoğu zaman 24 saatlik idrarda albumin atılımı ile benzer sonuçlar elde edilebildiği çalışmalar ile gösterilmiştir [90].

2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığı için Risk Faktörleri

Yaşlanma KBH için önemli ve değiştirilemeyen risk faktörlerindedir. Erkek cinsiyet, kadın cinsiyete göre çoğu zaman KBH gelişimi ve SDBH'ye progresyonu açısından daha yüksek risk taşır [91]. Bunlara ek olarak, siyak ırk ve düşük sosyoekonomik düzeyde de KBH gelişim ve progresyon riski artmaktadır [90, 91].

KBH'ya zemin hazırladığı ve SDBH'ye progresyonu hızlandırabildiği net şekilde bilinen faktörler arasında diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT)

bulunmaktadır. KBH tanılı hastaların yaklaşık olarak yarısında DM olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, DM ve KBH'nın birlikte oluşu, yalnızca SDBH'ye progresyonu değil, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) açısından da önemli risk teşkil etmektedir. Obezite ve hiperürisemi de diğer risk faktörlerinden biridir [92].

2.4.4. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

2.4.4.1. Glomerüler Yapıdaki Patolojiler

KBH'da, ilk hasar ne olursa olsun, SDBH'ye progresyon oldukça yaygındır. Öte yandan, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın ilerleyen evrelerdeki belirleyicisi tubulointerstisyel hasar ile ilişkilendirilmiştir. İdrarda artmış proteinüri, altta yatan etyolojiden bağımsız olarak, KBH progresyonunda bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [90, 93].

Böbrekteki adaptif mekanizmaların uzun dönem aktif kalmasının KBH progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buradaki süreç ilk nefron kaybindan sonra, bu durumun diğer nefronlarda hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyon ile kompanze edilmeye çalışılması ile başlar. Glomerül içindeki basıncın artması, glomerüler kapiller duvar gerilimini artırır ve seçici geçirgen membranda, filtrasyon bariyerlerinde, podositlerde hasara yol açar. Normal şartlarda moleküler büyüklüğü ve elektriksel yükleri nedeniyle filtre olamayacak proteinler, idrara geçebilmeye başlar. Ayrıca, glomerül duvarlarının gerilmesi anjiyotensin üretimini ve anjiyotensin-2 reseptör ekspresyonunu artırır; bu mekanizma kompanzasyon amacı ile başlayan hiperfiltrasyona ve glomerüler hipertansiyona daha da katkıda bulunur. Ek olarak, proteinürideki artış, podositlerde megalin aracılı endositozda artışa yol açar; bu durumun podositlerde artmış apoptoz ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bunlar ile birlikte, proteinürideki artışın mezangiyal hücrelerin myofibroblastlara farklılaşmasını ve ekstraselüler matris protein

sentezini arttırdığı bildirilmiştir. Bütün bu süreçler birlikte ele alındığında, progresyon ile glomerüllerde skleroz gerçekleşir [90, 94].

2.4.4.2. Tübülointerstisyel Yapıdaki Patolojiler

Glomerül hasarına bağlı ortaya çıkan proteinürik ultrafiltrat, tübüler hücrelerde apoptoza neden olur, bu sürece inflamatuvar yanıt ve peritübüler inflamasyon da eşlik edebilir. Plazmada albumin dışında, inflamatuvar yanıtlardan sorumlu çeşitli proteinler bulunur, bu proteinlerin ultrafiltrata geçişinin peritübüler inflamasyona yol açabilmesi ya da var olan inflamasyona katkıda bulunabilmesi söz konusudur [95].

Yukarıda izah edilen glomerül hasarı ve artan proteinüri ile birlikte ortaya çıkan peritübüler inflamasyon sebebiyle, proksimal tübül hücrelerinden cevap olarak sitokin ve kemokinler sentezlenir. Renal interstisyumda yer alan myelomonositer hücreler, proksimal tübül hücrelerinden salgılanan sitokinler ile aktive olur ve ortama T lenfosit göçünü hızlandırır. Bu inflamatuvar süreç uzun ve kronik dönemde interstisyumda fibrozise yol açar [90, 96].

2.4.5. Klinik Semptom ve Bulgular

KBH'nın erken saptanması hastaların ASKVH gibi çeşitli komplikasyonlardan korunmasını sağladığı gibi, KBH'nın progrese oluşunu da engelleyebilir. İlk üç evrede GFH >30 ml/dk/1.73m² olduğu için çoğu zaman bu hastalar asemptomatik olurlar, sıvı-elektrolit dengesinde bozukluklar, anemi, endokrinolojik bozukluklar ortaya çıkmaz. İlerleyen evrelerde, GFH <30 ml/dk/1.73m² olduğu zaman semptomlar ve bulgular görülmeye başlanır. Evre 5'e gelindiğinde SDBH'dan bahsedilir ve üremik belirtiler prezente olur. KBH'da önce idrarın konsantrasyon kapasitesi bozulur ve idrar dansitesi 1010 civarında stabil kalmaya başlar, buna izostenüri denir ve bu kapasite bozulduğu için hastalar noktüri tariflemeye başlar. Böbreklerin dilüsyon

yeteneği ise ilerleyen evrelerde bozulur, idrar dilüe edilemediği için vücuttan fazla sıvı atılamaz hale gelir ve hipervolemi kliniği ortaya çıkar [97].

KBH'da sıklıkla halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlar görölür. SDBH'de üremik toksinler birikmeye başlar ve ciddi sıvı-elektrolit bozuklukları ortaya çıkar, buna bağlı olarak bulantı ve kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ağızda kötü koku ve tat hissi, kas krampları, hiperrefleksi, periferik nöropatiler, ciltte sarı-kahverengi görünüm, kaşıntı gibi çeşitli semptomlar görülebilir. SDBH'de perikardit, üremik trombositopati ve buna bağlı kanamalar da gelişebilir. Ek olarak, üremik ya da hipertansif ensefalopati nedeniyle bilinç bulanıklığı ya da bilinç kaybı izlenebilir. Ayrıca, kardiyovasküler etkilenime bağlı kalp yetmezliği ve hipervolemi, eritropoietin sentezinde düşüşe bağlı normositer normokrom anemi, 1-alfa hidroksilaz aktivitesinde azalma nedeniyle sekonder hiperparatiroidi ve osteoporoz ortaya çıkabilir.

2.5. Böbrek Kistleri

2.5.1. Böbrek Kistlerinin Tanımı ve Sınıflandırılması

Böbrek kistleri, böbrekte en sık görülen lezyonlardır ve görüntüleme yapılan hastaların %40'ına yakınında saptanmaktadır. Böbrek kistleri fokal, multifokal, unilateral veya bilateral olabilir, konjenital ya da akkiz sebeplere bağlı gelişebilir. En sık görüleni akkiz formudur. Bu kistler benign karakterde olabileceği gibi, malign de olabilirler. Erişkin hastalarda renal kistlerin klasifikasyonu amacıyla 1986'da Bosniak Sınıflaması ortaya konulmuştur, bu sınıflamada basit ve kompleks kistler malignite risklerine göre ele alınmıştır [98-100].

Konjenital renal kistler ise, Potter Sınıflaması ile tanımlanmıştır ve dört kategoriden oluşur. Bunlar sırası ile infantil polikistik böbrek hastalığı, multikistik displastik böbrek hastalığı, erişkin polikistik böbrek hastalığı ve obstrüktif kistik renal displazi şeklindedir. İnfantil polikistik böbrek hastalığının bir diğer adı otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH)'dir, tanı yaşı hastalığın şiddetine bağlı olarak neonatal dönemden çocukluk çağına dek değişebilir. Multikistik displastik böbrek hastalığı kalıtsal değildir, fetal dönemde ortaya çıkan ve çoğu zaman tek taraflı görülen (sol > sağ) bir hastalıktır, tanı genelde prenatal ya da neonatal dönemde konur. Erişkin polikistik böbrek hastalığı, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) olarak da bilinir, neonatal dönemde böbrekler normal bir görünümde saptanır ve 20-30'lu yaşlar itibari ile bilateral multiple kist gelişimi ile karakterizedir. Aynı zamanda, ODPBH, kalıtsal böbrek hastalıkları arasında yaş ile birlikte en sık SDBH'ye progrese olan ve RRT ihtiyacına yol açan hastalıktır. Konjenital böbrek hastalıklarının sonuncu tipi olan obstrüktif kistik renal displazi ise, intrauterin dönemde böbreklerin gelişimi sırasında, üretral obstrüksiyona bağlı ortaya çıkabilen, kalıtsal olmayan bir hastalıktır [101, 102].

Bunların dışında, kistik böbrek hastalıklarını genetik geçişli olanlar ve olmayanlar şeklinde de ayırmak mümkündür. Otozomal dominant geçiş gösteren etyolojiler ODPBH, Von Hippel-Lindau Sendromu, Tüberoskleroz; otozomal resesif geçiş gösterenler ORPBH, juvenil nefronofitizis, Meckel-Gruber Sendromu; X-linked geçiş gösteren ise Oro-Fasio-Dijital Sendrom Tip 1 şeklindedir.

Genetik geçişli olmayanlar ise gelişimsel ve akkiz olmak üzere iki ayrı başlıkta incelenebilir. Gelişimsel nedenlere örnek olarak medüller sünger böbrek ve renal kistik displaziler verilebilir. Akkiz renal kistlerin önemli bir kısmı basit kistlerden oluşmaktadır, daha nadir olarak uzun süreli üremik ve hemodiyalize giren hastalarda akkiz kistik böbrek hastalığı görülebilmekte, primer hiperaldosteronizme bağlı uzun süreli hipokalemik seyreden hastalarda da ön planda medüller yerleşimli bilateral kistler gelişebilmektedir [103, 104]. Bunlara ek olarak, parapelvik yerleşimli kistler de oluşabilmektedir, intraabdominal cerrahilere ya da travmalara bağlı gelişebilirler, çoğu zaman

asemptomatik seyredeler ve nadiren üretere bası yaparak hidronefroza yol açabilirler.

2.5.2. Böbrek Kistlerinin Epidemiyolojisi

Basit kistlerin sıklığının yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir. Üçüncü dekatta sıklığı yaklaşık %4 iken, 50 yaşından büyük kişilerde bu oran %50'nin üzerine çıkabilmektedir, tüm popülasyonda ortalama sıklık %10 civarındadır.

Japonya'da multifazik sağlık tarama programlarına katılan 14,314 bireyin incelendiği bir araştırmada, ultrasonografi ile en az bir renal kist saptananların oranı %12 olarak bulunmuştur. Erkeklerde görülme sıklığının kadınların yaklaşık iki katı olduğu, dördüncü dekattan sekizinci dekata kadar prevalansta yedi katlık bir artışın saptandığı belirtilmiştir [105].

Non-renal patolojiler açısından 729 hastanın ultrasonografi ile değerlendirildiği başka bir çalışmada, en az bir böbrek kisti insidansı yaş ve cinsiyete göre şu şekilde bulunmuştur [106]:

- 15 ile 29 yaş arası; erkeklerde %0, kadınlarda %0
- 30 ile 49 yaş arası; erkeklerde %1.9, kadınlarda %1.4
- 50 ile 69 yaş arası; erkeklerde %15, kadınlarda %7
- 70 yaş ve üzeri; erkeklerde %32, kadınlarda %15
- Bilateral kistler 50 yaş altında çok daha nadir

2.5.3. Böbrek Kistlerinin Patofizyolojisi

Basit böbrek kistleri morfolojik olarak çoğu zaman yuvarlak ya da oval şekle sahiptir, sayısı bir ya da daha fazla olabilir. Histolojik açıdan değerlendirildiğinde, renal tübüllerde yer alan yassı küboidal epitel ile döşeli olduğu görülür, berrak-sarı renkte sıvı içerirler [107].

Basit böbrek kistlerinin oluşumuna yol açan süreçlere dair net bir fikir yoktur. Günümüzde en kabul gören teori, distal kıvrımlı veya toplayıcı tübüllerden, tübüler bazal membranda zayıflama sonucunda divertiküllerin geliştiği ve kistlerin bu divertiküllerden kaynaklandığı şeklindedir [108]. Yaşlanan böbrekte tübüler bazal membranın zayıfladığı, bu sebeple de bu divertiküllerin yaş ile birlikte artış gösterdiği düşünülmektedir [109]. Erkeklerde yaş ile birlikte prostatizm sıklığı artar, buna bağlı çeşitli derecelerde üriner obstrüksiyon gelişebilir ve bu durum tübüler bazal membranın zayıflamasına, divertikül oluşumuna katkıda bulunabilir; nitekim, yaşlanmayla birlikte erkeklerde renal kist sıklığının kadınlara göre daha fazla oluşu yukarıda bahsedilen teoriyi destekler niteliktedir [108]. Basit böbrek kistlerinin oluşumunda artmış risk ile ilişkilendirilen bazı faktörler şunlardır: ileri yaş, erkek cinsiyet, kronik böbrek hastalığı, nefroürolithiazis, hipertansiyon, sigara içmek [110].

2.5.4. Klinik Semptom ve Bulgular

Genellikle basit kistler semptoma yol açmaz, renal fonksiyonları bozmazlar ve insidental saptanırlar. Serum kreatinin yüksekliğinin ve proteinürinin basit kistler ile ilişkilendirildiği bazı çalışmalar vardır; serum kolesterol ve glukoz düzeyi, hematüri veya piyüri varlığı ise ilişkili bulunmamıştır. Hipertansiyon ile basit kistler arasındaki ilişki de net değildir, bir çalışmada renal kist saptanan hastalarda arteriyel kan basıncının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [111]. Bir başka çalışma ise, basit renal kist ve hipertansiyon birlikteliğinin yaşlanmanın sonucu olduğunu belirtmiştir [112]. Genel olarak bakıldığında, basit renal kistleri ile ilişkili olabileceği düşünülen birçok semptom arasındaki bağlantı net olarak açıklanamamıştır, sıklıkla da koinsidental bulgular şeklinde değerlendirilmektedir.

Öte yandan, kistik böbrek hastalığı olan bireylerde çoğu zaman anemi görülmez ve sekonder polisitemi izlenebilir. Eritropoietin salgısının özellikle peritübüler ve proksimal tübül etrafında yerleşen interstisyel fibroblastlar tarafından sağlandığını gösteren çalışmalar vardır. Proksimal tübülden kaynaklanan kistler ve içerdikleri sıvılar incelendiğinde, bu sıvılarda yüksek konsantrasyonlarda eritropoietin varlığı saptanmıştır ve bu nedenle kistik böbrek hastalıklarında sekonder polisitemi görülebildiği düşünülmektedir [113].

2.5.5. Böbrek Kistlerinde Tanı

Böbrek kistleri ilk planda ultrasonografi ile değerlendirilir. Eğer saptanan kistler, basit kist kriterlerini sağlamıyorsa, kompleks kist olma ihtimali var ise, ileri tetkikler ile evalüasyonu gerekir. Bu amaçla erişkin hastalarda Bosniak Sınıflaması kullanılmaktadır, bu sınıflamada esas alınan görüntüleme modalitesi bilgisayarlı tomografidir (BT); öte yandan, BT ile net olarak seçilemeyecek zayıf kontrastlanmalar ve ince septalar, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile çok daha kolayca saptanabilir [114, 115]. Bu sebeple, Bosniak Sınıfı IIF olan kistler için MRG ile değerlendirme uygun olur; MRG bulguları Bosniak Sınıf III lehine olursa cerrahi önerilirken, Bosniak Sınıfı IIF olarak kalırsa 6 ay sonra ve ardından yıllık olarak en az 5 yıl boyunca BT veya US ile takip önerilir [114].

Basit böbrek kistlerinin bulundurmaı gereken sonografik özellikler şu şekildedir [116]:

- Kistin anekoik olması
- Kist posteriorunda akustik güçlenme varlığı
- Keskin sınırlı oluşu; fakat, duvar yapısı göstermemesi
- Yuvarlak veya ovoid şekilli olması

Eğer USG ile saptanan kist bu kriterleri sağlamıyorsa kompleks kist olarak tanımlanır ve ileri görüntüleme tetkikleri ile evalüasyonu elzemdir.

Kompleks kistlerin sonografik özellikleri ise şu şekildedir:

- İnternal ekojenite varlığı
- Septasyon, kalsifikasyon, belirgin duvar yapısı göstermesi
- Nodüler veya solid bileşen içermesi

Tablo 4. Renal kistlerin kategorizasyonunu sağlayan Bosniak Sınıflaması şu şekildedir:

Kategori I –
İnce çizgili duvar yapılıdır
Dansitesi < 20 HU olur (su ile benzer)
Septa, kalsifikasyon, solid komponent yoktur
Kontrast tutulumu göstermez
Malignite riski <%1; takip gerektirmez
Kategori II –
Birkaç ince yapılı septa vardır
Septalarda müphem kontrastlanma olabilir
Ölçülebilir düzeyde kontrastlanma yoktur
Duvarda ya da septada ince kalsifikasyon olabilir
Sınırları düzgün, homojen olarak yüksek dansiteli ve kontrast tutmayan, 3 cm'den küçük lezyonlar da bu kategoriye girer
Malignite riski < %3, takip gerektirmez.
Kategori II F –
Multiple ince septa veya düzgün sınırlı minimal kalınlaşmış duvarları olabilir
Septalarda veya duvarlarında müphem kontrastlanma olabilir
Ölçülebilir düzeyde kontrastlanma yoktur
Çoğu zaman düzgün sınırlıdır
Septalarda ve duvarlarda kalın veya nodüler kalsifikasyon vardır
Sınırları düzgün, homojen olarak yüksek dansiteli ve kontrast tutmayan, 3 cm'den büyük, tamamen intrarenal lezyonlar da bu kategoriye girer
Malignite riski %5-10; aralıklı takip edilmesi gerekir
Kategori III –
Kalın ve irregüler duvar veya septaları vardır
Ölçülebilir düzeyde kontrast tutumu gösterirler
Malignite riski %40-60; cerrahi eksizyon önerilir
Kategori IV –
Kategori III'teki tüm kriterleri sağlar
Duvar ya da septum dışında kontrast tutan yumuşak doku komponenti vardır
Malignite riski > %80; cerrahi eksizyon önerilir

2.6. Akromegali ve Böbrek Patolojileri

GH ve IGF-1 sisteminin böbrekler üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır; glomerüller ve tübüler fonksiyonlar, 1-alfa hidroksilaz aktivitesi, renal glukoneogenez bu sistemden etkilenebilen bazı fonksiyonlardır. Hayvan çalışmaları ve akromegalik hastalarda yapılan gözlemler, GH yüksekliğinin glomerüller hiperfiltrasyon, glomerüller hipertrofi ve glomerüloskleroz ile ilişkili olabildiğini göstermiştir. Ayrıca, GH yüksekliği ile ilişkili kardiyovasküler ve endokrin patolojiler, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya katkıda bulunabilir. Dolayısıyla, akromegali hastalarında kronik böbrek hastalığı başta olmak üzere, çeşitli renal patolojiler normal popülasyona göre daha sık görülebilir [3, 117-120].

2.6.1. Böbrek Morfolojisi

Akromegali, insanlarda ve kemirgenlerde renal hipertrofi ile ilişkilidir [3]. Bir vaka kontrol çalışmasında, akromegali hastalarında USG ile değerlendirilen böbrek uzunluğu, sırasıyla aktif ve kontrol altındaki akromegali hastalarında yaklaşık olarak %55 ve %20 oranında anlamlı bir şekilde artmıştır [7]. Akromegali hastalarında transsfenoidal cerrahi geçirenlerde böbrek boyutu 3 ila 6 ay içinde hızla normalleşir [121]. Öte yandan, renal histoloji üzerine sistemik çalışmalar eksiktir. Nadir durumlarda, akromegali hastalarının nefrotik sendrom veya persistan proteinüri nedeniyle böbrek biyopsisi ile değerlendirildiği vakalarda, fokal segmental glomerülosklerozun ortaya çıktığı görülmüştür [5, 6]. Nefrotik aralık proteinürili ve böbrek biyopsisinde fokal segmental glomerülosklerozla sunulan bir akromegali hastasında, proteinürinin tümör çıkarılmasından sonra hızla normalleştiği ancak 4 ay sonra geri döndüğü; fakat, prednizolon tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir [122]. Akromegali hastalarında yapılan böbrek biyopsilerinde sadece orta düzeyde veya glomerüller olmayan hipertrofi gözlenebildiği bildirilmiştir.

2.6.2. Glomerüler Fonksiyon

Akromegali hastalarının sağlıklı bireyler ile glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve renal perfüzyon hızı (RPH) açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, akromegalinin GFH ve RPH'de yaklaşık %15'lik bir artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklik, tümörün cerrahiyle çıkarıldıktan ya da hastalıkta remisyona sağlandıktan sonra çoğu zaman normal aralığa geri dönebilmektedir [8, 123, 124]. Tanı ve tedavinin geciktiği hastalarda, persistan glomerüler hiperfiltrasyonun albuminüri gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [4, 125]. Bir başka çalışmada, akromegali hastalarının %55'inde mikroalbuminüri bildirilmiş ve bu durum hipertansiyon, diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilendirilmiştir [126].

İnsan, sığır ya da sıçan GH genlerini overeksprese eden transgenik farelerde yapılan çalışmalarda, yaklaşık 4 hafta içinde glomerüler hipertrofi, mezangial proliferasyon ve mezangial matriks protein sentezinde artış geliştiği görülmüştür. Bu değişikliklere podosit hipertrofisi, slit membranın hasarlanması, podositlerin glomerüler bazal membrandan ayrılması ile karakterize olan podosit hasarının da eşlik ettiği bildirilmiştir. Tüm bunlar, albuminüri, glomerüloskleroz ve progresif böbrek yetmezliği ile sonuçlanır [127-132]. Öte yandan, IGF-1'i overeksprese eden transgenik farelerde glomerüler hipertrofi daha az belirgindir ve glomerüloskleroz gelişmez [133, 134]. Blutke ve arkadaşları, GH ve IGF-1 yüksekliğinin böbrek hasarına olan katkılarını daha detaylı değerlendirebilmek için, IGF-1 eksik fareler ($I^{-/-}$), IGF-1 eksik GH transgenik fareler ($I^{-/-} G$), GH transgenik fareler (G) ve wild tip fareler ile bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada hem G fareler hem de $I^{-/-} G$ farelerde yukarıda belirtilen glomerüler patolojilerin geliştiği; ancak, bu değişikliklerin $I^{-/-} G$ farelerde daha az belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca, G farelerde tübüler hipertrofi gözlenirken, $I^{-/-} G$ farelerde bu değişiklik saptanmamıştır. Yazarlar, IGF-1'in olmadığı farelerde GH yüksekliğinin önemli glomerüler hasara yol açabildiğini, GH transgenik farelerde gözlemlenen tübüler hipertrofinin ise muhtemelen IGF-1 ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir [135, 136].

Tüm bu literatür bilgileri göz önüne alındığında, GH ve IGF-1 yüksekliğinin glomerüler hiperfiltrasyon ile başlayan, sonrasında glomerül bazal membranında hasar ve mezangial hücrelerde matriks protein sentezinde artış ile devam eden, nihayetinde glomerüloskleroz ile sonuçlanabilen kronik böbrek hastalığına katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Tanı ve tedavi ne kadar erken sağlanırsa, böbrek hasarı da o ölçüde önlenmiş olur. Nitekim, akromegali hastalarında SDBH'ye progresyonun sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada diğer değişkenlere göre düzeltme yapıldığında da, biyokimyasal remisyonun sağlanamadığı akromegali hastalarında SDBH riskinin istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir [137].

2.6.3. Tübüler Fonksiyon

Akromegali hastalarında total vücut sıvısı ve sodyumunda, plazma hacminde bir artış görülebilmektedir, bu durum ödem ile prezente olabilmektedir. Bu değişiklikler ön planda IGF-1'in renal distal tübüllerdeki epitelyal sodyum kanalları (ENaC) ekspresyonunu artırması ile ilişkilendirilmiştir; biyokimyasal remisyonun sağlanması halinde bu etki de ortadan kalkabilir [138]. Sodyum ve sıvı retansiyonunu neticesinde sırasıyla arteryal hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir, bu da mortalite artışına katkıda bulunabilir; nitekim, akromegali hastalarında en sık mortalite nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir [138].

Akromegalide, artmış GFH'ye rağmen fosfat reabsorpsiyonunda artış, hafif hiperfosfatemi ve üst-normal aralıkta serum kalsiyum düzeyleri saptanabilmektedir, tedavi ile çoğu zaman düzelir [139]. Bu değişiklik ön planda IGF-1'in proksimal tübülde yer alan sodyum-fosfor kotransporter ekspresyonunu, GH'nin ise 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırması ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, akromegalik hastalarda renal kalsiyum reabsorpsiyonunda artış olduğu gösterilmiştir, ön planda yükselmiş kalsitriol

düzeyleleri nedeniyle ortaya çıktığı düşünölmüştür [140]. Değişen kalsiyum ve fosfor metabolizmasının, akromegali hastalarında artmış iskelet frajilitesi ile ilişkili olabileceği kanısı mevcuttur [141].

2.6.4. Böbrek Kistleri

Her ne kadar akromegalinin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileri araştırılmışsa da, böbrek boyutlarında artış dışında gelişebilecek yapısal değişiklikler literatürde pek bildirilmemiştir. Akromegali hastalarının USG ile değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %32.4'ünde en az bir renal kist olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, renal kist gelişimi riskini artırdığı bilinen yaş ve sigara kullanımı dışında, OGTT'de bakılan en düşük GH değerinin (GHnadir) de renal kist gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır; öte yandan, IGF-1 standart sapma skoru ile renal kist gelişimi arasında korelasyon görölmemiştir [142]. Ek olarak, literatürde birkaç ODPBH ve akromegali birlikteliği bildirilmiştir. SSTR5 ve PKD1 genlerinin kromozom 16'da oluşu, bazı olgularda bu birlikteliğin var olabileceğini düşündürebilir [143]. Yine de, bu açıdan daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Ek olarak, akromegali hastalarında renal hücreli karsinom gelişme riskinin, sağlıklı popölasyona göre daha fazla olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır [45], dolayısıyla renal US ile değerlendirilen akromegali hastalarında herhangi bir böbrek lezyonu saptanması halinde, malignite olasılığının akılda tutulması gereklidir.

3. YÖNTEM

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'na 01.01.1980 - 01.05.2023 tarihleri arasında başvurmuş ve akromegali tanısı ile izlenmiş hastalar dahil edildi, toplamda 394 hasta verisine ve dosyasına ulaşıldı.

Akromegali tanısı, yaşa göre düzeltilmiş yüksek IGF-1 düzeyi ve 75 gram OGTT supresyon testindeki GH değerinde <1 ng/mL şeklinde baskılanma olmaması ile konuldu. Hastalık remisyonu ise yaşa göre düzeltilmiş IGF-1 düzeyinin normal olması ve 75 gram OGTT ile GH'nin <1 ng/mL şeklinde baskılanması olarak tanımlandı [2].

Serum GH seviyeleri kemiluminesans yöntemi kullanılarak (DPC; Immulite, ABD) belirlendi. Serum IGF-1 düzeyleri, 2008'den bu yana immüno radyometrik test (Beckman Coulter VR, ABD) kullanılarak, daha öncesinde ise radyoimmünoassay yöntemi kullanılarak ölçüldü.

KBH tanısı, KDIGO kılavuzunda belirtildiği üzere, üç aydan uzun süren, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) düşüşe yol açan veya GFH'de azalma olmaksızın yapısal ve proteinüri/albuminüri gibi işlevsel bozuklukların varlığı ile konuldu [10].

Böbrek kisti varlığı, abdominal bölgeye ya da böbreklere yönelik yapılmış olan en güncel US, BT veya MR görüntülemelerin radyoloji hekimleri tarafından düzenlenmiş raporları ve ulaşılabilmesi halinde görüntüler incelenerek değerlendirildi.

Hastalara dair hastane otomasyon sisteminde bulunan hasta kayıtlarından ve hastane arşivinde yer alan hasta dosyalarından temin edilen demografik ve klinik özellikler kaydedildi:

- Yaş, cinsiyet, doğum tarihi, tanı tarihi ve yaşı, şikayetlerin başlama tarihi ve yaşı
- Boy (cm), kilo (kg), vücut kitle indeksi (kg/m^2)
- Tanı sırasındaki GH (ng/mL), IGF-1 (ng/mL), PRL (ng/mL) düzeyleri

- Tanı sırasındaki hipotiroidi, hipokortizolemi, hipogonadizm varlığı ya da yokluğu
- Hipofiz MRG'deki lezyonun boyutları, makroadenom varlığı, suprasellar uzanım ve/veya kavernöz sinüs infiltrasyon varlığı
- Adenomun patolojik özellikleri; immünohistokimyasal hormon boyamaları, Ki-67 indeksi, granüler yapısı
- Uygulanan tedavi modaliteleri ve tarihleri (cerrahi, radyoterapi, SRL'ler, D2R agonistleri, pegvisomant), SRL kullanım süresi ve kullanılan en yüksek doz
- Cerrahi uygulandı ise, post-operatif dönemde verisi bulunabilen ilk GH ve IGF-1 düzeyleri
- Eşlik eden komorbiditeler
- Sigara ve alkol kullanımı
- Tedavi öncesi ve en son bakılmış hemogram, biyokimya, idrar tahlilleri, HbA1c düzeyi
- En güncel renal US/BT/MR, abdomen US/BT/MR, tiroid US, transtorasik ekokardiyografi görüntülemeleri
- En güncel hipofiz MRG görüntülemeleri; rezidü var ise boyutu (mm)

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Yaşı ≥ 18 olması
- Endokrin Derneği (Endocrine Society) kılavuzlarına göre akromegali tanısı konulabilmesi

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Yaşı < 18 olması
- Endokrin Derneği (Endocrine Society) kılavuzlarına göre akromegali tanısı konulamaması
- Hastane otomasyon sisteminde veya hastane arşivindeki hasta dosyaları kayıtlarında yeterli veri bulunmayan hastalar

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS sürüm 27 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. ≥ 3 grup karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanması halinde post-hoc ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde iki bağımsız grup karşılaştırmasında yerine göre Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Preoperatif ve postoperatif laboratuvar sonuçları bağımlı örneklem t testi ile karşılaştırıldı. Preoperatif, postoperatif ve güncel GH ve IGF1 düzeylerinin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Kronik böbrek hastalığı ve böbrek kisti için risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

Araştırmanın Etik Yönü

“Akromegaliye eşlik eden böbrek hastalıklarının retrospektif analizi” başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu GO 23/381 proje numarası ile 02.05.2023 tarih ve 2023/08-15 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta özellikleri

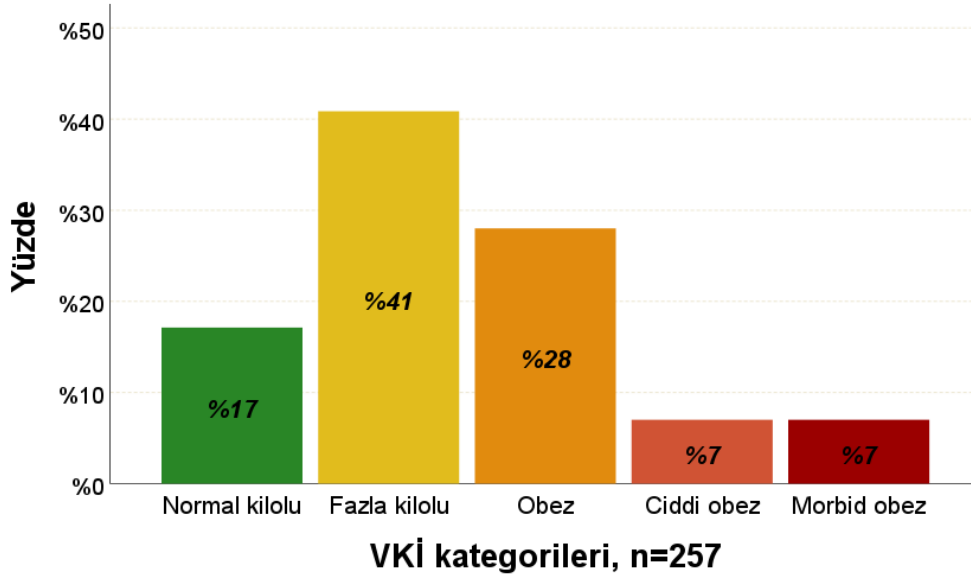
Çalışmaya dahil edilen toplam 394 [(202 (%51.3) erkek ve 192 (%48.7)] kadın) hastanın yaş ortalaması 56.9 ± 12.5 yıl (aralık, 27-89) idi. Hastaların akromegali semptomlarının başlama yaşı ortalama 37.8 ± 12.3 yıl, akromegali tanı yaşı ise 41.1 ± 12.3 yıl idi. Tanıda ortalama gecikme süresi 2 (0-35) yıl olarak bulundu. Ortanca tahmini hastalık süresi ise 17 (5-51) yıl idi.

Toplam 257 hastanın vücut kütle indeksine (VKİ) ulaşıldı, ortalama VKİ 30 ± 5.8 kg/m² olarak saptandı. Bunlardan 44 (%17.1) hasta normal kilolu, 105 (%40.9) hasta fazla kilolu, 72 (%28.0) hasta obez, 18 (%7.0) hasta ciddi obez, 18 (%7.0) hasta ise morbid obez kategorisinde değerlendirildi (Tablo 5, Şekil 1). Hastaların sigara kullanım oranı %39.8 (103/259), alkol kullanım oranı ise %12.9 (33/256) idi.

Tablo 5. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri (toplam n=394 hasta)

Özellikler	Sıklık (%)
Yaş, yıl (ortalama \pm SS)	56.9 \pm 12.5
Erkek / Kadın	202 (51.3) / 192 (48.7)
Semptomların başlangıç yaşı, yıl (ortalama \pm SS)	37.8 \pm 12.3
Tanı yaşı, yıl (ortalama \pm SS)	41.1 \pm 12.3
Tanı gecikmesi, yıl (ortanca (min-maks))	2 (0-35)
Tahmini hastalık süresi, yıl (ortanca (min-maks))	17 (5-51)
Sigara kullanımı, (n=259)	103 (39.8)
Alkol kullanımı, (n=256)	33 (12.9)
VKİ, kg/m ² , (ortanca (min-maks)) (n=257)	30 \pm 5.8
Normal kilolu (18.5-24.9 kg/m ²)	44 (17.1)
Fazla kilolu (25-29.9 kg/m ²)	105 (40.9)
Obez (30-34.9 kg/m ²)	72 (28)
Ciddi obez (35-39.9 kg/m ²)	18 (7)
Morbid obez (\geq 40 kg/m ²)	18 (7)

SS: standart sapma, VKİ: vücut kütle indeksi.



Şekil 1. Akromegali hastalarının vücut kütle indeksi (VKİ) kategorileri

Ortanca en büyük hipofiz adenom çapı 15 (2-51) mm idi. Hastaların %77.1'inde makroadenom vardı. Hipofiz adenomlarından %49.5'i suprasellar uzanım göstermekte olup, %29.3 hastada ise kavernöz sinüs invazyonu mevcuttu. (Tablo 6).

Tablo 6. Adenomun radyolojik özellikleri (toplam n=394 hasta)

Özellikler	Sıklık (%)
Suprasellar uzanım, n=327	162 (49.5)
Kavernöz sinüs invazyonu, n=328	96 (29.3)
Makroadenom, n=353	272 (77.1)
En büyük tümör çapı, (ortanca (min-maks)), mm, n=315	15 (2-51)

Hipofiz adenomuna yönelik 357 (%91.1) hastaya transsfenoidal cerrahi, 12 (%3.1) hastaya transsfenoidal cerrahi ve kraniotomi, 9 (%2.3) hastaya ise sadece kraniotomi uygulanmıştı. Operasyon sonrasında %59.5 (216/363) hastada rezidü adenom dokusu mevcut idi. Adenomun tamamının çıkarıldığı 147 hastanın 13'ünde (%8.8) postop dönemde adenom nüksetmişti. Hastaların %24.3'üne (92/378) re-operasyon yapıldı. Yapılan ortanca re-operasyon sayısı bir (1-6) idi. Hastaların %21.9'sine (86/392) radyoterapi (RT)

uygulandı, bunlardan 42 (%48.8) hasta konvansiyonel RT, 44 (%51.2) hasta ise stereotaktik RT almıştı. Medikal tedavi bilgilerine erişilen 386 hastanın 262'si (%67.9) somatostatin reseptör ligandı (SRL), 110'u (%28.5) dopamin reseptör agonisti, 21'i (%5.4) pegvisomant tedavisi kullanıyordu. Ortanca SRL kullanım süresi 11 (1-31) yıl idi. 1990-2000 yılları arasında sıklıkla SRL olarak subkütan oktreotid kullanılmış, 2001 itibariyle ise SRL olarak uzun salımlı preparatlara geçilmişti.

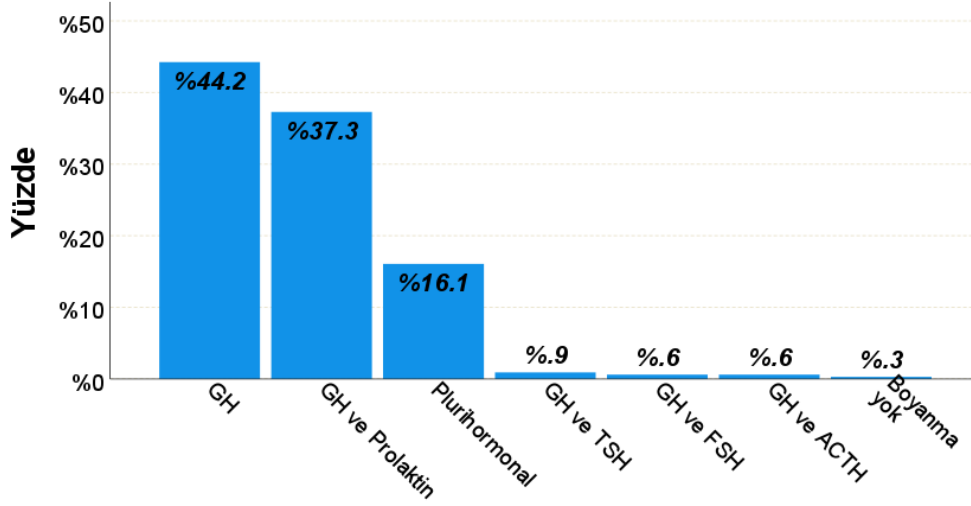
Yüz elli beş (%39.3) hasta L-tiroksin, 94 (%23.9) hasta prednisolon, 76 (%19.3) hasta ise östrojen veya testosteron preparatı kullanmakta idi (Tablo 7).

Tablo 7. Akromegali tedavisi (toplam n=394 hasta)

Özellikler	Sıklık (%)
Operasyon şekli, n=392	
Transsfenoidal cerrahi	357 (91.1)
Transsfenoidal cerrahi ve kraniotomi	12 (3.1)
Kraniotomi	9 (2.3)
Non-opere	14 (3.6)
Rezidü, n=363	216 (59.5)
Nüks, n=147	13 (8.8)
Re-operasyon, n=378	92 (24.3)
Ameliyat sayısı, (ortanca (min-maks)), n=378	1 (1-6)
Radyoterapi, n=392	86 (21.9)
Radyoterapi şekli, n=86	
Konvansiyonel	42 (48.8)
Stereotaktik	44 (51.2)
SRL kullanımı, n=386	262 (67.9)
Subkütan oktreotid	33 (8.5)
Oktreotid LAR	176 (45.6)
Lanreotid LAR	80 (20.7)
SRL kullanım süresi, (ortanca (min-maks)), yıl, n=262	11 (1-31)
Dopamin reseptör agonisti, n=386	110 (28.5)
Pegvisomant, n=386	21 (5.4)
L-tiroksin	155 (39.3)
Prednisolon	94 (23.9)
Östrojen veya testosteron	76 (19.3)

LAR: uzun salımlı, SRL: somatostatin reseptör ligandı.

İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda %44.2 hastada sadece GH, %37.3 hastada GH ve prolaktin, %16.1 hastada plurihormonal, %0.9 hastada GH ve TSH, %0.6 hastada GH ve ACTH, %0.6 hastada GH ve FSH ile boyanan adenom tespit edildi (Şekil 2). Ki-67 indeksi %89.6 hastada %3`ün altında, %10.4 hastada ise %3 ve üzerinde idi (Tablo 8).



İmmünohistokimyasal boyama, n=330

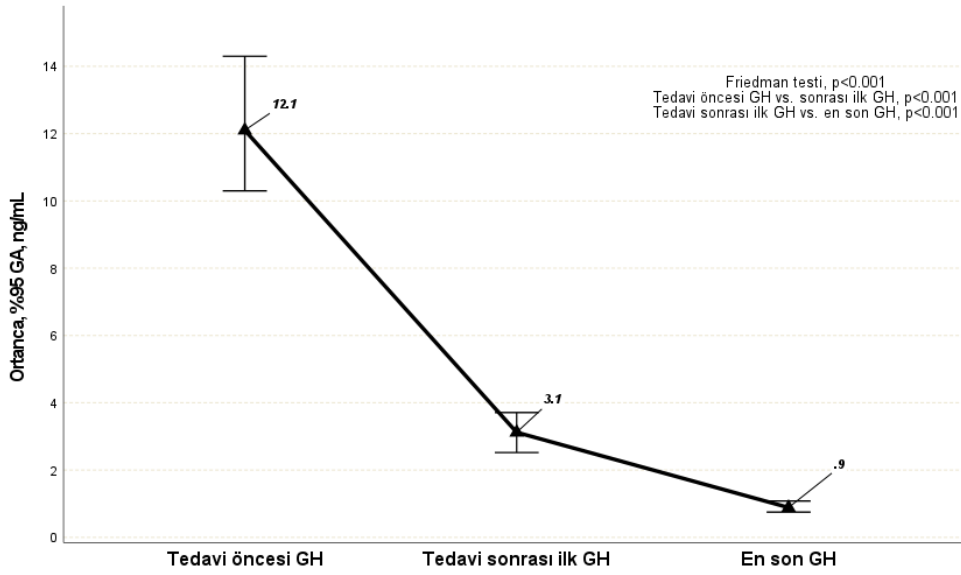
Şekil 2. Hipofiz adenomu immünohistokimyasal inceleme sonuçları

Tablo 8. Adenomun histopatolojik özellikleri (toplam n=394 hasta)

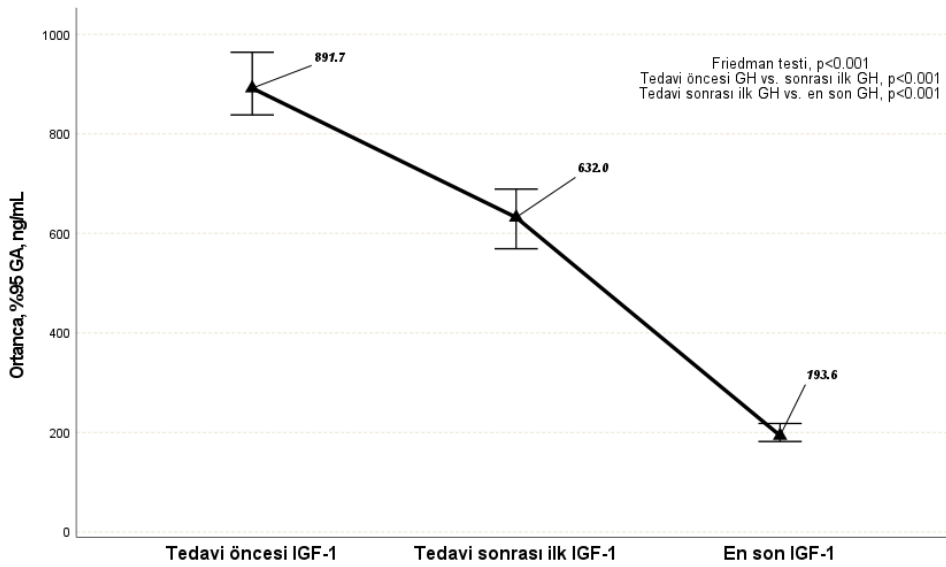
Özellikler	Sıklık (%)
İmmünohistokimya, n=330	
GH	146 (44.2)
GH ve prolaktin	123 (37.3)
Plurihormonal	53 (16.1)
GH ve TSH	3 (0.9)
GH ve ACTH	2 (0.6)
GH ve FSH	2 (0.6)
Boyanma yok	1 (0.3)
Ki-67 indeksi, %, n=297	
<3	266 (89.6)
≥3	31 (10.4)

ACTH: adrenokortikotropik hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, GH: büyüme hormonu, TSH: tiroid uyarıcı hormon.

Hastaların güncel rutin tetkik ve hormonal test sonuçları tablo 9`da sunulmuştur. Hastaların tedavi öncesinde ortalanca GH düzeyi 12.1 (0.1-800) ng/mL, tedavi sonrası ilk ölçümde 3.1 (0.05-369) ng/mL, en son kontrolde 0.88 (0.05-104) ng/mL idi ($p<0.001$, Şekil 3). Ortanca IGF1 düzeyi tedavi öncesinde 891.6 (181-2200) ng/mL, tedavi sonrası ilk ölçümde 632.0 (62.2-1618) ng/mL, en son kontrolde ise 193.6 (12.8-1500) ng/mL olarak saptandı ($p<0.001$, Şekil 4).



Şekil 3. Ortanca büyüme hormonu (GH) düzeylerinin zamansal değişimi.



Şekil 4. Ortanca insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 9. Laboratuvar sonuçları

Özellikler	Bulgular, (ortalama±SS)
Rutin tetkikler, n=391	
Hemoglobin, g/dL	13.3±1.6
Lökosit sayısı, x10 ³ /mcL	7.14±2.1
Trombosit sayısı, x10 ³ /mcL	246±71.3
Kreatinin, mg/dL	0.83±0.62
Kan üre azotu, mg/dL	15.8±8.4
eGFH*, mL/dk/1.73m ²	95.8 (5.4-139)
Kalsiyum, mg/dL	9.6±0.5
Fosfor, mg/dL	3.9±0.7
ALT*, U/L	17 (3-174)
AST*, U/L	18 (8-75)
Total bilirubin*, mg/dL	0.5 (0.17-2.4)
Hormonal testler*, n=388	
GH, ng/mL	0.88 (0.05-104)
IGF1, ng/mL	193.6 (12.8-1500)
ACTH, pg/mL	22.9 (1.5-102)
Kortizol, mcg/dL	11.4 (0.01-28.1)
TSH, mIU/L	1.1 (0.01-18.3)
sT4, mcg/dL	12 (4.4-26.1)
sT3, ng/mL	4.6 (1.8-10.7)
FSH, mIU/L	5.3 (0-154.4)
LH, mIU/L	2.9 (0-87)
Prolaktin, ng/mL	7.6 (0.1-457.5)
Östrojen, pg/mL	15.9 (5-585)
Testosteron, pg/mL	227.8 (2.5-793)

*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ACTH: adrenokortikotropik hormon, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, IGF1: insülin benzeri büyüme faktörü 1, FSH: folikül uyarıcı hormon, GH: büyüme hormonu, LH: luteinizan hormon, SS: standart sapma, TSH: tiroid uyarıcı hormon.

Akromegaliye eşlik eden ve en sık rastlanan komorbid durum tiroid nodülü (%73.6) idi. Uyku apnesi açısından değerlendirilen 109 hastadan 78'ine (%71.6) OSAS tanısı konulmuştu. Diğer komorbid hastalıkları sırası ile hiperlipidemi (%59.4), diabetes mellitus (%44.7), pulmoner nodül (%44.3), hipertansiyon (%43.7), neoplazi (%37.8), safra taşı (%37.2), hepatosteatoz (%31.3), hipopitüitarizm (%27.9), karaciğerde kistik lezyon (%15.7), sol ventrikül hipertrofisi (%20.5), koroner arter hastalığı (%19.3), kanser (%16.5), primer hiperparatiroidi (%0.8) ve siroz (%0.4) oluşturdu (Tablo 10).

Tablo 10. Akromegali ilişkili komorbidite ve bulgular (toplam n=394 hasta)

Özellikler	Sıklık (%)
Tiroid nodülü, n=295	217 (73.6)
OSAS, n=109	78 (71.6)
Hiperlipidemi	234 (59.4)
Diabetes mellitus	176 (44.7)
Pulmoner nodül, n=255	113 (44.3)
Hipertansiyon	172 (43.7)
Safra taşı, n=290	108 (37.2)
Hepatosteatoz, n=281	88 (31.3)
Hipopitüitarizm	110 (27.9)
Karaciğerde kistik lezyon, n=281	44 (15.7)
Sol ventrikül hipertrofisi, n=312	64 (20.5)
Koroner arter hastalığı	76 (19.3)
Neoplazi	149 (37.8)
Neoplazi >1	57 (14.5)
Kanser	65 (16.5)
Primer hiperparatiroidi, n=265	2 (0.8)
Siroz, n=281	1 (0.4)

OSAS: obstrüktif uyku apne sendromu.

Kanseri bulunan 65 hastanın 32'sinde tiroid kanseri, 8'inde üriyer sistem kanseri, 7'sinde meme kanseri, 4'ünde kolorektal kanser, 4'ünde cilt kanseri, 3'ünde akciğer kanseri, 3'ünde prostat kanseri, 2'sinde pankreas kanseri, 2'sinde jinekolojik kanser ve 2'sinde hematolojik malignite bulunmakta idi.

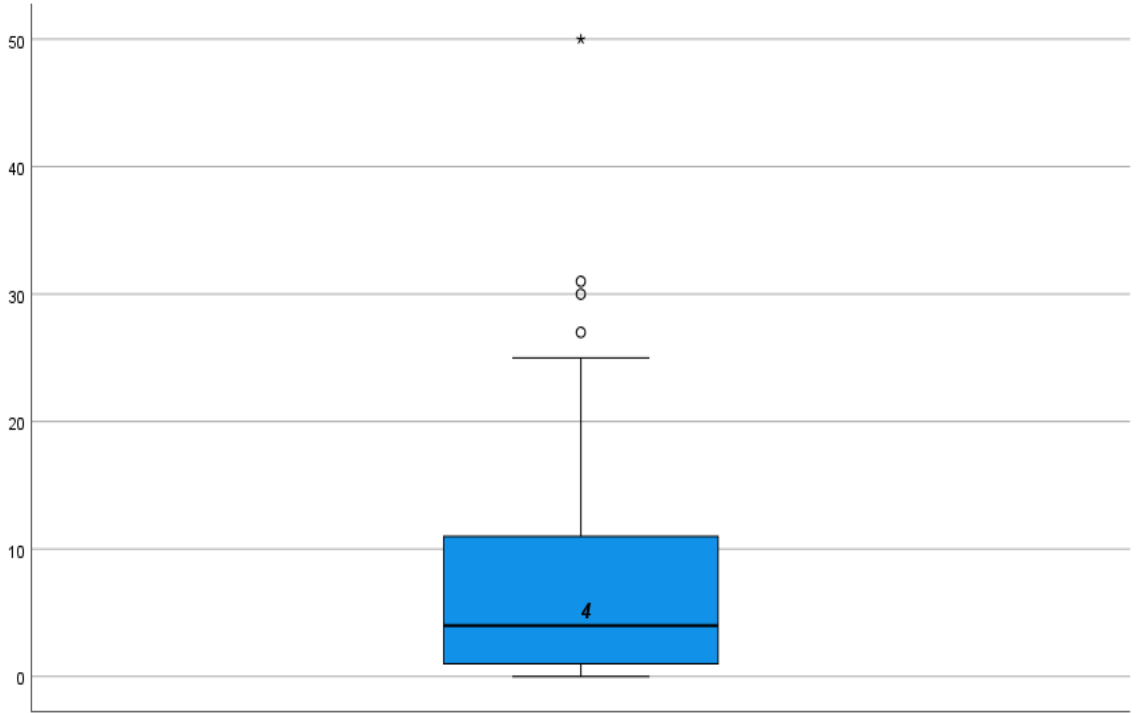
Meme kanseri olan 7 olgudan birinde ayrıca papiller tiroid kanseri de vardı. Üriyer kanserlerin 3 tanesi renal hücreli karsinom, 2 tanesi üreter kanseri, 2 tanesi mesane kanseri, 1 tanesi renal PEComa idi (Tablo 11, 12). Renal hücreli kanseri olan üç olguda, sırası ile papiller tiroid kanseri, pankreas kanseri ve rektum kanseri de saptanmıştı. Jinekolojik kanserlerden bir tanesi endometriyum kanseri, diğeri ise over kanseri; hematolojik malignitelerden bir tanesi multiple myelom, diğeri akut promyelositer lösemi şeklindeydi ve bu olguda ayrıca prostat kanseri de mevcuttu. Cilt kanserlerinin bir tanesi skuamoz hücreli kanser, bir tanesi bazal hücreli kanser, diğeri ikisi ise malign melanom idi (Tablo 11).

Toplamda, neoplazisi olan hastaların ortalama yaşı 61 ± 12 yıl ve ortanca tahmini akromegali hastalık süresi 19 (6-51) yıl olarak bulundu. Bu grupta, akromegali tanısı ile ilk neoplazinin saptanması arasındaki ortanca süre 4 yıl (0-50) şeklinde izlendi, hastaların %75'inde neoplastik bir lezyonun ilk 11 yıl içerisinde geliştiği saptandı (Şekil 5). Bu hastaların 21'i exitus iken 2 hastanın sağ kalım verisine ulaşamadı.

Tablo 11. Kanseri bulunan hastaların yaş, cinsiyet ve akromegali hastalık süreleri

Kanser Türü	Sayı, n	Cinsiyet, n (Erkek/Kadın)	Yaş, yıl*	Tahmini Akromegali Süresi, yıl*
<i>Tiroid</i>	32	15/17	60 (33-75)	18.5 (6-36)
<i>Üriner/RCC</i>	8	7/1	68 (42-77)	22.5 (10-37)
<i>Jinekolojik</i>	2	0/2	67 (65-68)	19.5 (6-33)
<i>Kolorektal</i>	4	3/1	76 (71-87)	34 (24-40)
<i>Hematolojik</i>	2	2/0	65 (63-67)	22.5 (19-26)
<i>Cilt</i>	4	4/0	67 (55-74)	14 (11-18)
<i>Prostat</i>	3	3/0	63 (49-65)	17 (15-26)
<i>Pankreas</i>	2	2/0	69 (60-77)	16.5 (16-17)
<i>Akciğer</i>	3	3/0	66 (64-67)	28 (26-36)
<i>Meme</i>	7	0/7	60 (47-73)	24 (13-36)

*(ortanca, (min-maks))



Şekil 5. Neoplazi gelişen hastalarda akromegali tanısı ile neoplazi saptanması arasında geçen süre

Tablo 12. Prostat ve nefröüriner sistem ilişkili kanseri bulunan hastaların klinik özellikleri, tedavi modaliteleri ve sağ kalım durumu

<i>Olgu No</i>	<i>Yaş (yıl)</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Kanser Tipi</i>	<i>Toplam Tahmini Akromegali Süresi (yıl)</i>	<i>Kanser tanısında Akromegali süresi (yıl)</i>	<i>Akromegali Tedavi Modaliteleri</i>	<i>Sağ Kalım Durumu</i>
1	42	Erkek	Üreter Ca	11	2	Cerrahi+ RT+ SRL+ Pegvisomant+ D2R+	Exitus
2	49	Kadın	Üreter Ca	21	18	Cerrahi+ RT- SRL+ Pegvisomant+ D2R+	Yaşıyor
3	64	Erkek	Renal PEComa	10	1	Cerrahi+ RT- SRL- Pegvisomant- D2R-	Yaşıyor
4	65	Erkek	Prostat Ca	17	-	Cerrahi+ RT- SRL+ Pegvisomant- D2R+	Yaşıyor
5	63	Erkek	Prostat Ca Akut Promyelositer Lösemi	26	18	Cerrahi+ RT- SRL+ Pegvisomant- D2R+	Yaşıyor
6	49	Erkek	Prostat Ca	15	1	Cerrahi+ RT- SRL+ Pegvisomant- D2R-	Yaşıyor
7	72	Erkek	Mesane Ca	25	14	Cerrahi+ RT- SRL+ Pegvisomant- D2R-	Exitus
8	72	Erkek	Mesane Ca	37	21	Cerrahi+ RT- SRL+ Pegvisomant- D2R-	Yaşıyor
9	60	Erkek	Renal Cell Ca Papiller Tiroid Ca	36	19	Cerrahi+ RT+ SRL+ Pegvisomant- D2R+	Yaşıyor
10	76	Erkek	Renal Cell Ca Rektum Ca	24	24	Cerrahi- RT- SRL+ Pegvisomant- D2R-	Exitus
11	77	Erkek	Renal Cell Ca Pankreas Ca At nalı böbrek	17	5	Cerrahi+ RT- SRL- Pegvisomant- D2R-	Yaşıyor

Çalışma kohortunda toplam 354 hastanın böbrek hastalığı ile ilgili verilerine ulaşıldı, hastaların 57'sinde (%16.1) kronik böbrek hastalığı (KBH) vardı. Görüntüleme verisine ulaşılan 283 hastadan 116'sında (%41) en az bir böbrek kisti saptandı. Kistler %22.4 sağ böbrekte, %30.2 sol böbrekte, %47.4 oranında ise bilateral yerleşimli idi. Her iki böbrekte de ortalama kist sayısı 2 (1-25) idi. Sağ böbrekte ortalama en büyük kist çapı 14 (2-90) mm, sol böbrekte ise 15 (2-85) mm olarak ölçüldü. Bir hastada at nalı böbrek anomalisi izlendi. Hastalarda böbreklerin ortalama longitudinal ve transvers uzunlukları, sağ tarafta 108.81 mm ve 52.89 mm, sol tarafta ise 111.72 mm ve 57.85 mm şeklindeydi. Hastaların %15.1'inde (43/284) nefrolithiazis saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma kohortunda böbrek patolojilerinin değerlendirilmesi (toplam n=394 hasta)

Parametreler	Sıklık (%)
Kronik böbrek hastalığı, n=354	57 (16.1)
Böbrek kisti, n=283	116 (41)
Kist lokalizasyonu, n=116	
Sağ	26 (22.4)
Sol	35 (30.2)
Bilateral	55 (47.4)
Kist sayısı, ortalama (min-maks)	
Sağ, n=81	2 (1-25)
Sol, n=90	2 (1-25)
Kistin en büyük çapı, ortalama (min-maks), mm	
Sağ, n=81	14 (2-90)
Sol, n=90	15 (2-85)
Sağ böbrek longitudinal uzunluk, ortalama±SS, mm, n=222	108.81±12.94
Sağ böbrek transvers uzunluk, ortalama±SS, mm, n=222	52.89±7.05
Sol böbrek longitudinal uzunluk, ortalama±SS, mm, n=222	111.72±13.26
Sol böbrek transvers uzunluk, ortalama±SS, mm, n=222	57.85±8.04
Nefrolithiazis, n=284	43 (15.1)

SS: Standart sapma

Hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde, son kontrolde tedavi öncesi döneme göre ortalama hemoglobin ($p=0.001$), kreatinin ($p<0.001$), kan üre azotu ($p<0.001$), ürik asit ($p<0.001$), paratiroid hormon ($p<0.001$), 24 saatlik idrarda protein/kreatinin oranı ($p=0.042$) ve açlık plazma glukozu ($p=0.002$) düzeylerinde anlamlı artış görüldü. Ortalama kalsiyum ($p=0.022$) ve fosfor ($p<0.001$) seviyelerinde, ayrıca tahmini glomerüler filtrasyon hızında ($p<0.001$) anlamlı düşüş izlendi. Serum sodyum ($p=0.097$), potasyum ($p=0.272$), protein ($p=0.648$), albumin ($p=0.426$), 25(OH)D vitamini ($p=0.353$) ve HbA1C düzeylerinde ($p=0.937$) anlamlı değişiklik görülmedi (Tablo 14).

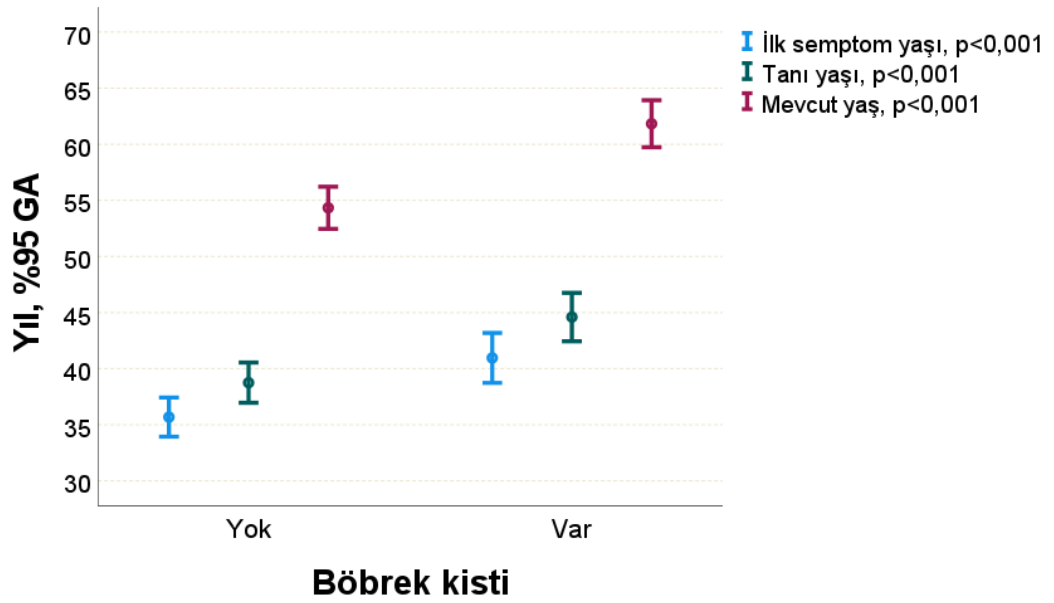
Tablo 14. Tedavi öncesi ve son kontrolde bakılan laboratuvar bulgularının karşılaştırması

Parametreler, ortalama \pm SS	Tedavi öncesi	Son kontrol	p değeri
Hemoglobin, g/dL	13 \pm 1,6	13.3 \pm 1.5	0.001
Kreatinin, mg/dL	0.7 \pm 0.2	0.81 \pm 0.4	<0.001
Kan üre azotu, mg/dL	13.4 \pm 5.1	15.3 \pm 6.4	<0.001
eGFH*, (min-maks), mL/dk/1.73m ²	103.32 (25.3-143.5)	95.8 (5.4-139)	<0.001
Sodyum, mEq/L	140.4 \pm 3.2	140.8 \pm 3	0.097
Potasyum, mEq/L	4.32 \pm 0.4	4.35 \pm 0.4	0.272
Protein, g/dL	7.2 \pm 0.5	7.2 \pm 0.6	0.648
Albumin, g/dL	4.3 \pm 0.4	4.3 \pm 0.4	0.426
Ürik asit, mg/dL	4.8 \pm 1.3	5.1 \pm 1.3	<0.001
Kalsiyum, mg/dL	9.63 \pm 0.5	9.56 \pm 0.5	0.022
Fosfor, mg/dL	4.3 \pm 0.7	3.8 \pm 0.6	<0.001
25(OH)D vitamini, (min-maks), ng/mL	16.4 (1.3-74.5)	19 (5-54)	0.214
Paratiroid hormon, (min-maks), pg/mL	42.9 (8.9-267)	55 (3-931)	<0.001
24 saatlik idrarda albumin/kreatinin oranı, (min-maks), mg/g	12.7 (0.2-1030.9)	10 (0.0-2048.0)	0.280
Açlık plazma glukozu, mg/dL	111 \pm 42.6	104.7 \pm 28	0.002
HbA1c, %	6.18 \pm 1.75	6.19 \pm 1.01	0.937

SS: standart sapma, eGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, *CKD-EPI 2021 formülüne göre

4.2. Böbrek kisti risk faktörleri

Çalışmamızda böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Böbrek kisti olan hastaların yaş ortalaması 61.8 ± 11.4 yıl, böbrek kisti olmayan hastaların yaş ortalaması 54.3 ± 12.3 yıl idi ($p < 0.001$, Şekil 6). Böbrek kisti olan grupta, olmayanlara göre erkek cinsiyet oranı görece fazla olsa da, fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (%58.6 vs. %41.4, $p = 0.094$). Böbrek kisti olan hastaların ortalama semptomların başlangıç yaşı ve tanı yaşı anlamlı düzeyde daha ileriydi (sırasıyla, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$, Şekil 6). Gruplar arasında ortalama tanı gecikme süresi ($p = 0.434$), ortalama tahmini hastalık süresi ($p = 0.078$), sigara kullanımı ($p = 0.198$), alkol kullanımı ($p = 0.841$) ve ortalama VKİ ($p = 0.346$) açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 15).



Şekil 6. Böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve mevcut yaşa göre karşılaştırılması

Tablo 15. Böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastaların bazal demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması (toplam n=283 hasta)

Parametreler	Böbrek kisti, n (%)		p değeri
	Var, n=116	Yok, n=167	
Yaş, (ortalama±SS), yıl	61.8±11.4	54.3±12.3	<0.001
Cinsiyet			
Erkek	68 (58.6)	81 (48.5)	0.094
Kadın	48 (41.4)	86 (51.5)	
Semptomların başlangıç yaşı,(ortalama±SS), yıl	41±12	35.7±11.4	<0.001
Tanı yaşı, ortalama±SS, yıl	44.6±11.7	38.7±11.7	<0.001
Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, (ortanca (min-maks)), yıl	2 (0-35)	2 (0-20)	0.434
Tahmini hastalık süresi (ortanca (min-maks)), yıl	19 (5-51)	17 (5-43)	0.078
Sigara kullanımı	46/99 (46.5)	49/129 (38)	0.198
Alkol kullanımı	13/97 (13.4)	16/128 (12.5)	0.841
VKİ, (ortalama±SS), kg/m ²	29.6±5.2	30.3±6.2	0.346

SS: standart sapma, VKİ: vücut kütle indeksi.

Böbrek kisti varlığı ile tiroid nodülü varlığı arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.546). Öte yandan, böbrek kisti varlığı ile hiperlipidemi (p=0.043), diabetes mellitus (p=0.030), hipertansiyon (p=0.018), karaciğerde kistik lezyon (p<0.001), neoplazi (p=0.030), nefrolithiazis (p=0.003) ve tedavi öncesi ortalama serum potasyum düzeyi (p=0.041) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Böbrek kisti varlığı ile komorbid hastalık ve bulgular arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (toplam n=283 hasta)

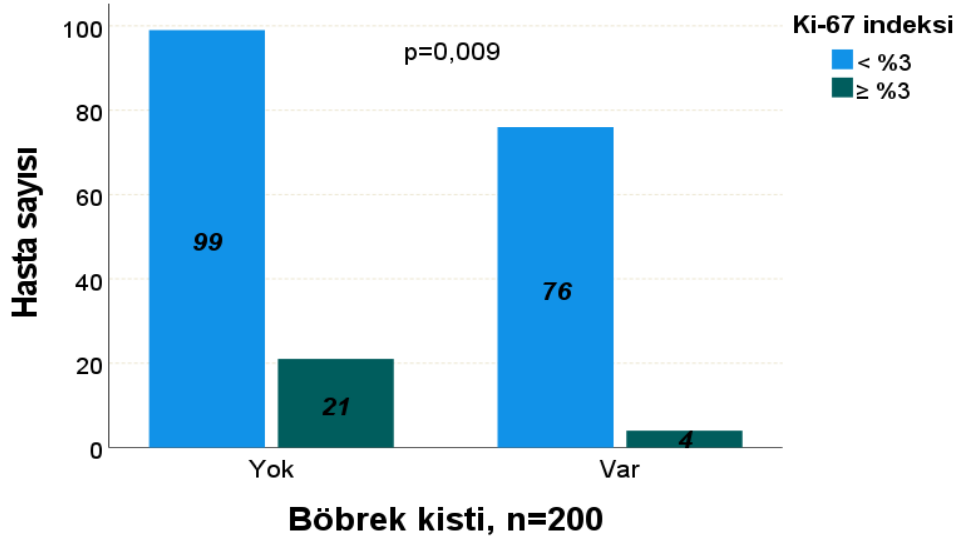
Parametreler	Böbrek kisti, n (%)		p değeri
	Var, n=116	Yok, n=167	
Tiroid nodülü	83/111 (74.8)	110/154 (71.4)	0.546
OSAS	35/44 (79.5)	32/49 (65.3)	0.127
Hiperlipidemi	83 (71.6)	100 (59.9)	0.043
Diabetes mellitus	61 (52.6)	66 (39.5)	0.030
Pulmoner nodül	54/105 (51.4)	57/141 (40.4)	0.086
Hipertansiyon	63 (54.3)	67 (40.1)	0.018
Nefrolithiazis	26/116 (22.4)	16/167 (9.6)	0.003
Safra taşı	44/112 (39.3)	59/166 (35.5)	0.526
Hepatosteatoz	29/114 (25.4)	57/164 (34.8)	0.098
Hipopitüitarizm	34 (29.3)	54 (32.3)	0.589
Karaciğer kisti	28/114 (24.6)	16/164 (9.8)	<0.001
Sol ventrikül hipertrofisi	30/112 (26.8)	25/149 (16.8)	0.050
Koroner arter hastalığı	32 (27.6)	30 (16.7)	0.054
Neoplazi	68 (58.6)	76 (45.5)	0.030
Neoplazi (>1)	34 (29.3)	24 (14.4)	0.002
Kanser	32 (27.6)	32 (19.2)	0.096
Tedavi öncesi K ⁺ , ortalama±SS, mEq/L	4.26±0.4	4.36±0.4	0.041

OSAS: obstrüktif uyku apne sendromu, K: Potasyum, SS: standart sapma.

Böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastalar akromegali hastalık özelliklerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında ortanca tedavi öncesi GH (p=0.786) ve IGF1 düzeyleri (p=0.545) ile ortanca güncel GH (p=0.728) ve IGF1 düzeyleri (p=0.570) açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 17).

Benzer şekilde, ortanca en büyük hipofiz adenom çapı (p=0.175), makroadenom sıklığı (p=0.819), adenomun suprasellar uzanımı (p=0.056) veya kavernöz sinüs invazyonu varlığı (p=0.533), immünohistokimyasal boyanma şekli (p=0.215), rezidü doku varlığı (p=0.140) ve nüks sıklığı (p=0.489), re-operasyon öyküsü (p=0.240), ortanca ameliyat sayısı (p=0.270), radyoterapi öyküsü (p=0.654), SRL kullanımı (p=0.676), ortanca SRL kullanım

süresi (p=0.896), dopamin reseptör agonisti (p=0.150) ve pegvisomant kullanımı (p=0.605), açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 17). Bununla birlikte, böbrek kisti olan grupta tümör Ki-67 indeksi \geq %3 olma oranı böbrek kisti olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük görüldü (%5 vs. %17.5, p=0.009, Şekil 7).



Şekil 7. Böbrek kisti gelişen ve gelişmeyen hastaların hipofiz adenomu Ki-67 indeksi gruplarına göre karşılaştırılması

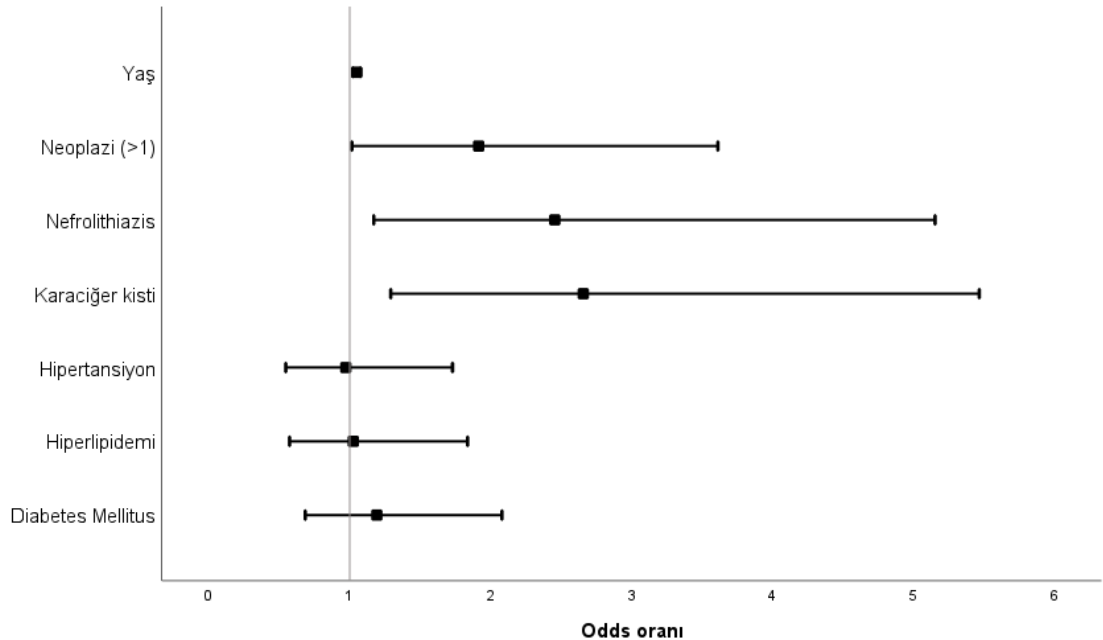
Tablo 17. Böbrek kisti varlığı ile akromegali hastalık özelliklerinin karşılaştırılması (toplam n=283 hasta)

Parametreler	Böbrek kisti, n (%)		p değeri
	Var, n=116	Yok, n=167	
Tedavi öncesi GH*, ng/mL	14.3 (0.8-800)	12.4 (0.5-213)	0.786
Tedavi öncesi IGF1*, ng/mL	913 (19.7-2056)	884 (211-2200)	0.545
Son GH*, ng/mL	0.9 (0.05-61.2)	0.8 (0.05-104)	0.728
Son IGF1*, ng/mL	181.8 (12.8-1462)	178.6 (23.8-1500)	0.570
Suprasellar uzanım	44/100 (44)	78/138 (56.5)	0.056
Kavernöz sinüs invazyonu	27/101 (26.7)	42/138 (30.4)	0.533
En büyük tümör çapı*, mm	13.5 (2-50)	17 (3-51)	0.175
Makroadenom	82/107 (76.6)	116/149 (77.9)	0.819
Tümör immünohistokimyası			
GH	46/90 (51.1)	57/128 (44.5)	0.215
GH ve prolaktin	25/90 (27.8)	50/128 (39.1)	
Plurihormonal	19/90 (21.1)	21/128 (16.4)	
Ki-67 indeksi, %			
<3	76/80 (95)	99/120 (82.5)	0.009
≥3	4/80 (5)	21/120 (17.5)	
Rezidü	74/107 (69.2)	94/156 (60.3)	0.140
Nüks	2/33 (6.1)	7/62 (11.3)	0.489
Re-operasyon	22/109 (20.2)	42/159 (26.4)	0.240
Ameliyat sayısı*	1 (1-5)	1 (1-6)	0.270
Radyoterapi	28/116 (24.1)	44/166 (26.5)	0.654
SRL kullanımı	89/116 (76.7)	123/165 (74.5)	0.676
SRL kullanım süresi*, yıl	11.5 (1-31)	11 (1-27)	0.896
Dopamin agonisti	32/116 (27.6)	59/165 (35.8)	0.150
Pegvisomant	6/116 (5.2)	11/165 (6.7)	0.605

*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. IGF1: insülin benzeri büyüme faktörü 1, GH: büyüme hormonu, SRL: somatostatin reseptör ligandı.

Çalışmamızda akromegali hastalarında böbrek kisti gelişimi için risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli analizlerde ileri yaş, erkek cinsiyet, ileri tanı yaşı, nefrolithiazis varlığı, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, karaciğerde kistik lezyon, neoplazi, tedavi öncesi potasyum düzeyinin düşüklüğü ve Ki-67 indeksinin %3'ten küçük olmasının böbrek kisti gelişim riskini artırdığı gösterildi (Tablo 18).

Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanan ve böbrek kisti değerlendirilmesi yapılan tüm hastalarda eksiksiz veriye sahip olan değişkenlerin bağımsız etkileri çok değişkenli regresyon modeli ile araştırıldı. Birbiriyle yüksek düzeyde korelasyon gösteren parametrelerden klinik olarak en anlamlı olanları modelde tutuldu. İleri yaş, nefrolithiazis, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve birden fazla neoplazi varlığının da dahil edildiği modelde ileri yaş (OR: 1.049, %95GA: 1.022-1.076, $p < 0.001$), nefrolithiazis (OR: 2.455, %95GA: 1.170-5.153, $p = 0.018$), karaciğerde kistik lezyon (OR: 2.657, %95GA: 1.291-5.467, $p = 0.008$) ve birden fazla neoplazi varlığı (OR: 1.915, %95GA: 1.015-3.612, $p = 0.045$) böbrek kisti gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlandı (Şekil 8).



Şekil 8. Böbrek kisti gelişimi için risk faktörleri: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Tablo 18. Akromegali hastalarında böbrek kisti için risk faktörleri: Lojistik regresyon analizi

Risk faktörleri	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz, n=278	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	1.055 (1.032-1.078)	<0.001	1.049 (1.022-1.076)	<0.001
Erkek cinsiyet	1.504 (0.932-2.426)	0.094	-	-
Tanı yaşı	1.043 (1.021-1.065)	<0.001	-	-
Hiperlipidemi	1.685 (1.014-2.802)	0.044	1.025 (0.573-1.836)	0.933
Diabetes mellitus	1.697 (1.052-2.739)	0.030	1.192 (0.684-2.080)	0.536
Hipertansiyon	1.774 (1.099-2.864)	0.019	0.972 (0.546-1.729)	0.922
Nefrolithiazis	2.726 (1.388-5.356)	0.004	2.455 (1.170-5.153)	0.018
Karaciğer kisti	3.012 (1.542-5.881)	0.001	2.657 (1.291-5.467)	0.008
Sol ventrikül hipertrofisi	1.815 (0.996-3.305)	0.051	-	-
Koroner arter hastalığı	1.740 (0.986-3.068)	0.056	-	-
Neoplazi (>1)	2.471 (1.371-4.452)	0.003	1.915 (1.015-3.612)	0.045
Tedavi öncesi K ⁺	0.510 (0.265-0.980)	0.043	-	-
Ki-67 indeksi ≥%3	0.248 (0.082-0.753)	0.014	-	-

GA: güven aralığı, OR: Odds oranı, K: Potasyum

Çok değişkenli analizde yaş, nefrolithiazis, karaciğer kisti ve birden fazla neoplazi varlığından bağımsız olarak, tedavi öncesi serum potasyum düzeyinde 1 mEq/L artışın böbrek kisti riskini %57.1 oranında azalttığı izlendi (OR: 0.429, %95GA: 0.201-0.912, p=0.028). Ki-67 indeksinin <%3 olmasının yaş, nefrolithiazis, karaciğer kisti ve birden fazla neoplazi varlığından bağımsız olarak, böbrek kisti gelişimi riskinde yaklaşık 4 katlık artış (OR: 4.958, %95GA: 1.377-17.856, p=0.014) ile sonuçlandığı görüldü (Tablo 19).

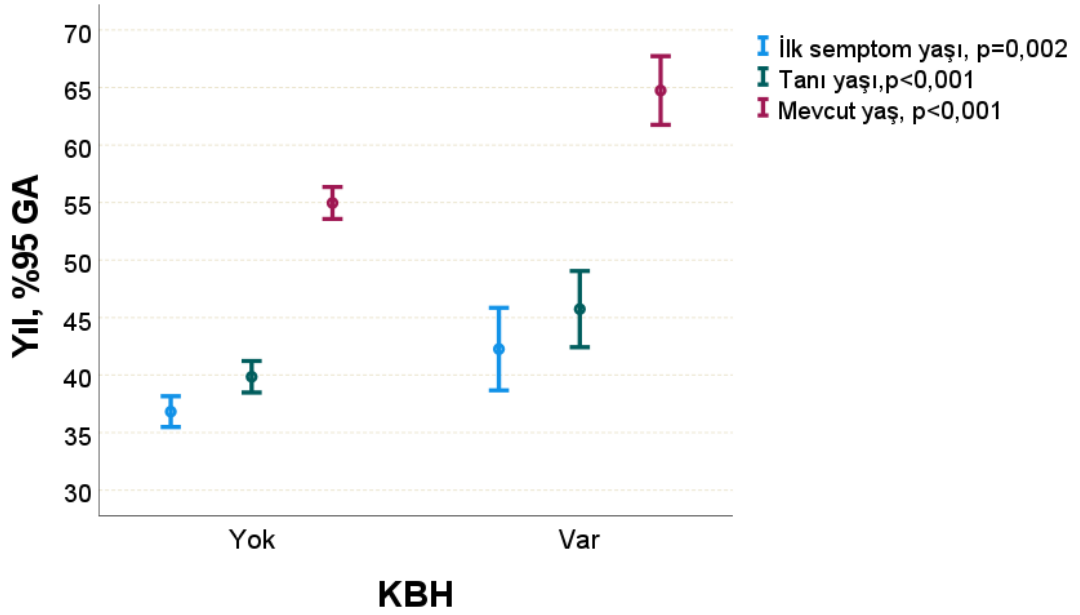
Tablo 19. Tedavi öncesi potasyum düzeyi ve Ki-67 indeksinin renal kist riskini öngördürücü etkileri

Risk faktörleri, n=244	Çok değişkenli analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	1.054 (1.027-1.081)	<0.001
Nefrolithiazis	3.416 (1.495-7.805)	0.004
Karaciğer kisti	3.186 (1.454-6.980)	0.004
Neoplazi >1	2.131 (1.073-4.235)	0.031
Tedavi öncesi K ⁺	0.429 (0.201-0.912)	0.028
Risk faktörleri, n=195		
Yaş	1.054 (1.021-1.088)	0.001
Nefrolithiazis	5.567 (2.014-15.387)	<0.001
Karaciğer kisti	4.326 (1.647-11.360)	0.003
Neoplazi >1	2.936 (1.323-6.516)	0.008
Ki-67 indeksi <%3	4.958 (1.377-17.856)	0.014

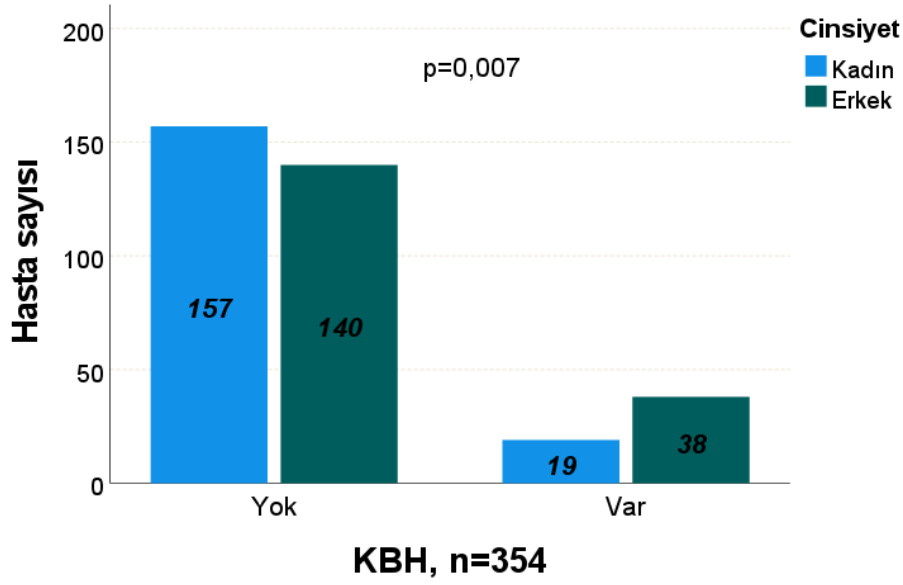
GA: güven aralığı, OR: Odds oranı.

4.3. KBH risk faktörleri

Çalışmamızda KBH gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri karşılaştırıldı. KBH tanısı olan hastaların yaş ortalaması 64.7 ± 11.2 yıl iken, KBH tanısı olmayan hastaların yaş ortalaması 55 ± 12.2 yıl idi ($p < 0.001$, Şekil 9). Erkek cinsiyet oranı KBH gelişen hastalarda daha yüksekti (%66.7 vs. %33.3, $p = 0.007$, Şekil 10). Ayrıca, KBH gelişen hastalarda ortalama akromegali semptomlarının başlangıç yaşı ve akromegali tanı yaşı, KBH gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde ileri saptandı (sırasıyla, $p = 0.002$ ve $p < 0.001$, Şekil 9). Ek olarak, ortanca tahmini hastalık süresi KBH gelişen hastalarda anlamlı derece daha uzun görüldü ($p = 0.003$). KBH varlığı ile tanı gecikmesi ($p = 0.548$), sigara kullanımı ($p = 0.610$), alkol kullanımı ($p = 0.726$) ve VKİ ($p = 0.915$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 20).



Şekil 9. Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama ilk semptom yaşı, tanı yaşı ve mevcut yaşa göre karşılaştırılması



Şekil 10. Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 20. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların bazal demografik ve klinik özelliklere göre karşılaştırılması (toplam n=354 hasta)

Parametreler	Kronik böbrek hastalığı, n (%)		p değeri
	Var, n=57	Yok, n=297	
Yaş, (ortalama±SS), yıl	64.7±11.2	55±12.2	<0.001
Cinsiyet			
Erkek	38 (66.7)	140 (47.1)	0.007
Kadın	19 (33.3)	157 (52.9)	
Semptomların başlangıç yaşı, (ortalama±SS), yıl	42.3±13.5	36.8±11.7	0.002
Tanı yaşı, ortalama±SS, yıl	45.7±12.5	39.8±12	<0.001
Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, (ortanca (min-maks)), yıl	2 (0-35)	2 (0-20)	0.548
Tahmini hastalık süresi (ortanca (min-maks)), yıl	19 (9-51)	16 (5-43)	0.003
Sigara kullanımı	19/44 (43.2)	82/210 (39)	0.610
Alkol kullanımı	6/43 (14)	25/208 (12)	0.726
VKİ, (ortalama±SS), kg/m ²	30.1±5.5	30±5.9	0.915

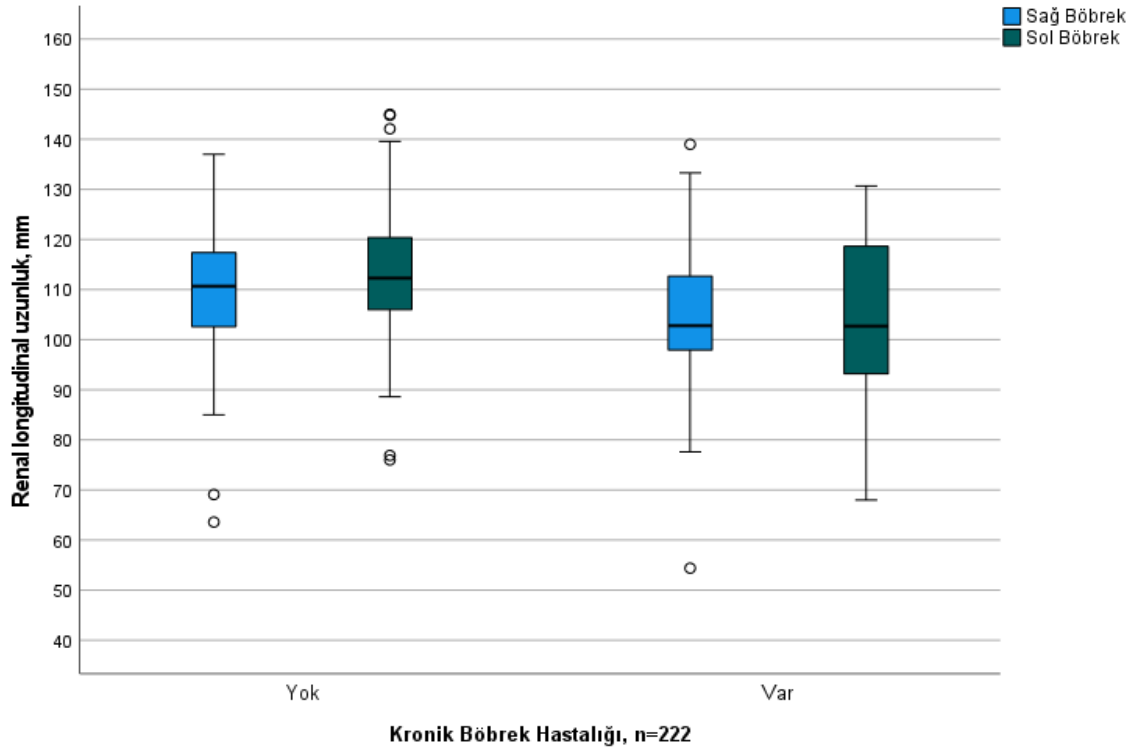
SS: standart sapma, VKİ: vücut kütle indeksi.

KBH gelişen ve gelişmeyen hastalar güncel böbrek boyutları açısından kıyaslandığında, sağ ve sol longitudinal uzunluklar arasında anlamlı fark saptanırken, sağ ve sol transvers uzunluklar arasında belirgin farklılık görülmedi (sırasıyla; $p=0.022$, $p=0.024$, $p=0.609$, $p=0.301$; Tablo 21, Şekil 11). KBH tanılı hastalarda, akromegali tanısı anında bakılan eGFH değerleri ve en son kontrolde bakılan eGFH değerleri arasında, KBH olmayanlara göre anlamlı farklılık görüldü ($p<0.001$ ve $p<0.001$; Tablo 21, Şekil 12).

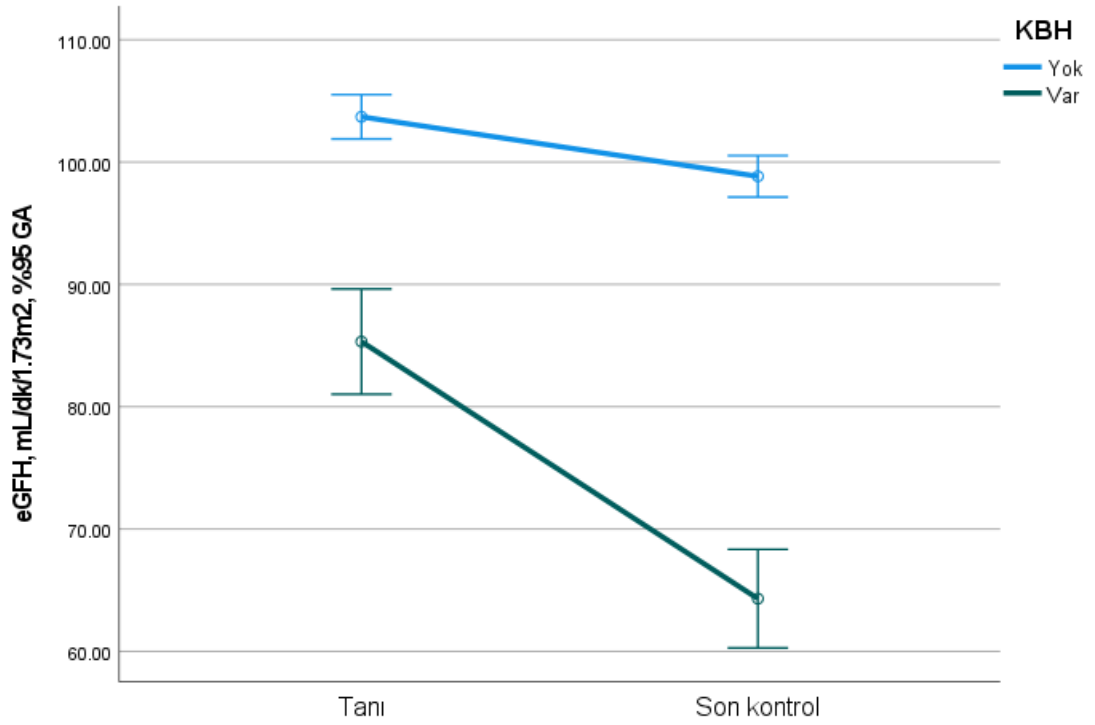
Tablo 21. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek uzunluklarının, tanı sırasındaki ve son kontroldeki eGFH ölçümlerinin karşılaştırılması (toplam n=354 hasta)

Parametreler	Kronik böbrek hastalığı, <i>n</i>		p değeri
	Var, n=57	Yok, n=297	
Sol renal longitudinal uzunluk, (ortalama±SS), n=223	105.1±16.0	113.0±12.1	0.024
Sağ renal longitudinal uzunluk, (ortalama±SS), n=222	104.4±15.9	109.7±12.2	0.022
Sol renal transvers uzunluk, (ortalama±SS), n=223	56.7±9.4	58.2±7.5	0.301
Sağ renal transvers uzunluk, (ortalama±SS), n=222	52.4±8.9	53.0±6.7	0.609
Tanı sırasındaki eGFH, (ortalama±SS), mL/dk/1.73m ² , n=318	85.3±18.3	103.6±14.4	<0.001
Son kontroldeki eGFH, (ortalama±SS), mL/dk/1.73m ² , n=349	62.3±19.0	98.4±13.4	<0.001

SS: Standart sapma, eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (CKD-EPI 2021 formülüne göre)



Şekil 11. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların renal longitudinal uzunluklarının karşılaştırılması



Şekil 12. Kronik böbrek hastalığı gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı sırasındaki ve son kontrollerindeki eGFH ölçümleri arasındaki ilişki

KBH tanılı hastalarda tiroid nodülü görülme sıklığı, KBH gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (%89.8 vs. %70.1, $p=0.004$). Aynı zamanda, KBH varlığı ile hiperlipidemi ($p=0.006$), diabetes mellitus ($p=0.002$), hipertansiyon ($p<0.001$), nefrolithiazis ($p<0.001$), sol ventrikül hipertrofisi ($p<0.001$), koroner arter hastalığı ($p<0.001$), neoplazi ($p=0.002$) ve kanser ($p=0.039$) varlığı arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Kronik böbrek hastalığı ile komorbid hastalık ve bulgular arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (toplam n=354 hasta)

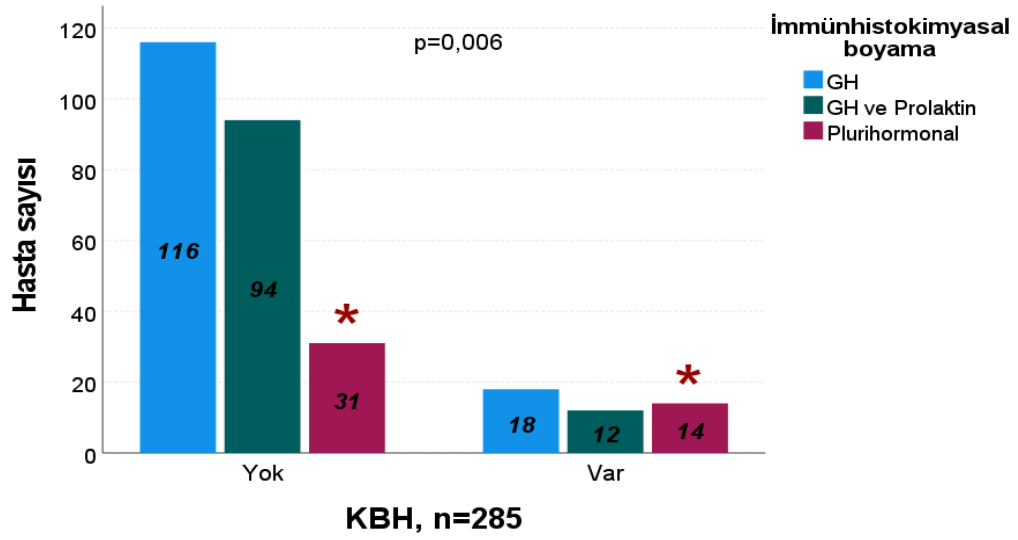
Parametreler	Kronik böbrek hastalığı, n (%)		p değeri
	Var, n=57	Yok, n=297	
Tiroid nodülü	44/49 (89.8)	169/241 (70.1)	0.004
OSAS	16/21 (76.2)	57/82 (69.5)	0.548
Hiperlipidemi	44 (77.2)	172 (57.9)	0.006
Diabetes mellitus	36 (63.2)	120 (40.4)	0.002
Pulmoner nodül	26/46 (56.5)	87/209 (41.6)	0.066
Hipertansiyon	42 (73.7)	116 (39.1)	<0.001
Nefrolithiazis	17/50 (34)	25/233 (10.7)	<0.001
Safra taşı	24/49 (49)	83/236 (35.2)	0.069
Hepatosteatoz	13/49 (26.5)	74/230 (32.2)	0.439
Hipopitüitarizm	19 (33.3)	86 (29)	0.508
Karaciğer kisti	11/49 (22.4)	33/230 (14.3)	0.158
Sol ventrikül hipertrofisi	19/51 (37.3)	39/250 (15.6)	<0.001
Koroner arter hastalığı	21 (36.8)	47 (15.8)	<0.001
Neoplazi	34 (59.6)	113 (38.0)	0.002
Neoplazi >1	17 (29.8)	41 (13.8)	0.003
Kanser	16 (28.1)	49 (16.5)	0.039

OSAS: obstrüktif uyku apne sendromu.

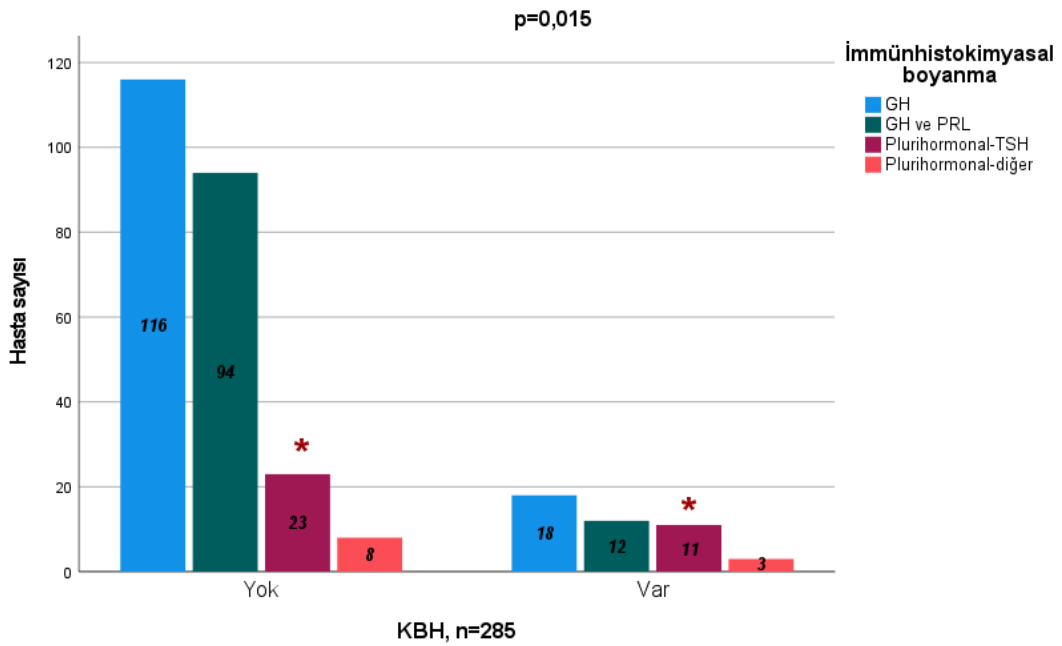
KBH gelişen ve gelişmeyen hastalar akromegali hastalık özelliklerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında ortanca tedavi öncesi GH ($p=0.937$) ve IGF1 düzeyleri ($p=0.582$) ile ortanca güncel GH ($p=0.994$) ve IGF1 düzeyleri ($p=0.178$) açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 23).

Aynı zamanda, hipofiz adenomunun ortanca en büyük çapı ($p=0.104$), makroadenom sıklığı ($p=0.747$), adenomun suprasellar uzanımı ($p=0.419$) veya kavernöz sinüs invazyon varlığı ($p=0.474$), Ki-67 indeksi ($p=0.589$), rezidü doku varlığı ($p=0.375$) ve nüks sıklığı ($p=0.365$), re-operasyon öyküsü ($p=0.373$), ortanca ameliyat sayısı ($p=0.579$), radyoterapi öyküsü ($p=0.322$), SRL kullanımı ($p=0.268$), ortanca SRL kullanım süresi ($p=0.322$), dopamin reseptör agonisti ($p=0.509$) veya pegvisomant kullanımı ($p=0.131$) açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 23).

KBH grubunda hipofiz adenomu immünohistokimyasal incelemesinde %40.9 hastada GH ile, %27.3 hastada GH ve prolaktin ile, %31.8 hastada plurihormonal boyanma izlenirken, KBH gelişmeyen grupta bu oranlar sırası ile %48.1, %39 ve %12.9 idi ($p=0.006$, Şekil 13). Post-hoc analizde plurihormonal boyanma sıklığına göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.002$). Plurihormonal boyanma paternleri detaylı incelendiğinde, %62.8'inde GH+PRL+TSH, %19.6'sında GH+PRL+LH/FSH, %9.8'inde ise GH+TSH+LH/FSH ile boyanma olduğu; toplamda %82.4'ünde TSH'nin pozitif saptandığı görüldü. Plurihormonal boyanma paternleri TSH+ ve diğer şeklinde iki gruba ayrıldığında, GH ve GH+PRL boyanma paternleri ile beraber KBH açısından tekrar değerlendirildiğinde, aradaki farkın anlamlı olduğu ($p=0.015$); post-hoc analizde ise, bu farkın TSH pozitif plurihormonal adenomlardan kaynaklandığı ($p=0.004$) anlaşıldı (Şekil 14).



Şekil 13. Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişen ve gelişmeyen hastaların hipofiz adenomu immünohistokimyasal boyamalarına göre karşılaştırılması (*Post-hoc ikili karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi ile fark istatistiksel olarak anlamlıdır)



Şekil 14. Kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişen ve gelişmeyen hastaların hipofiz adenomu immünohistokimyasal boyamalarına göre ek karşılaştırılması (*Post-hoc ikili karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi ile fark istatistiksel olarak anlamlıdır)

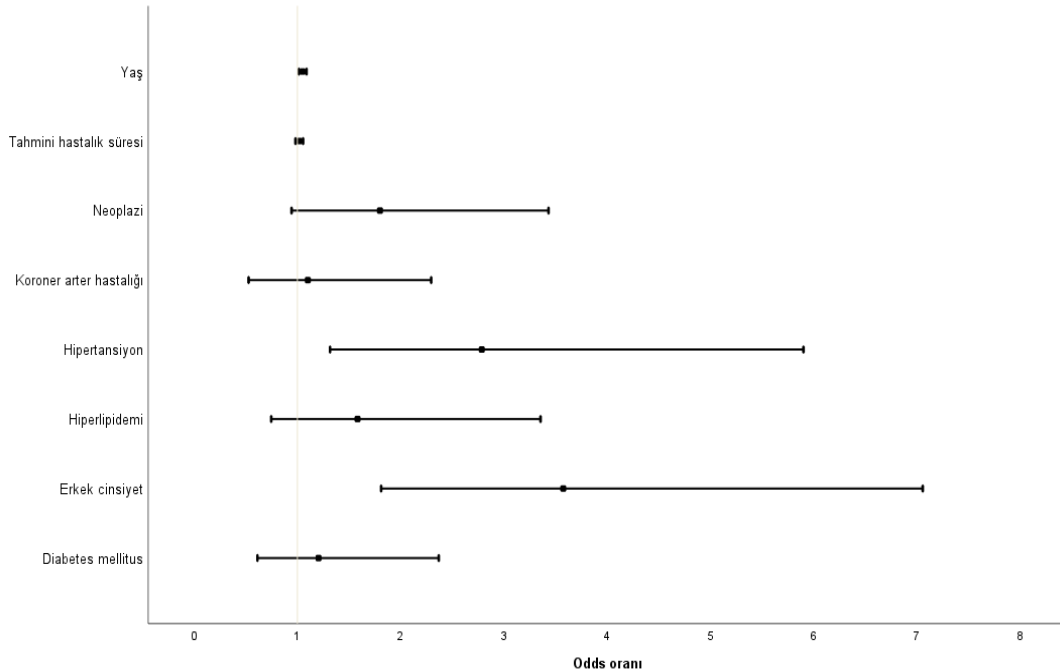
Tablo 23. Kronik böbrek hastalığı varlığı ile akromegali hastalık özelliklerinin karşılaştırılması (toplam n=354 hasta)

Parametreler	Kronik böbrek hastalığı, n (%)		p değeri
	Var, n=57	Yok, n=297	
Tedavi öncesi GH*, ng/mL	12.4 (0.8-148)	12.2 (0.1-800)	0.937
Tedavi öncesi IGF1*, ng/mL	919 (190-1462)	876 (181-2200)	0.582
Son GH*, ng/mL	0.8 (0.05-76.5)	0.8 (0.05-104)	0.994
Son IGF1*, ng/mL	176 (18.1-1462)	191 (12.8-1086)	0.178
Suprasellar uzanım	22/49 (44.9)	126/246 (51.2)	0.419
Kavernöz sinüs invazyonu	12/49 (24.5)	73/247 (29.6)	0.474
En büyük tümör çapı*, mm	13 (5-38)	16 (2-51)	0.104
Makroadenom	39/52 (75)	205/266 (77.1)	0.747
Tümör immünohistokimyası			0.006[£]
GH	18/44 (40.9)	116/241 (48.1)	
GH ve prolaktin	12/44 (27.3)	94/241 (39)	
Plurihormonal	14/44 (31.8)	31/241 (12.9)	
Ki-67 indeksi, %			0.589
<3	37/40 (92.5)	199/226 (88.1)	
≥3	3/40 (7.5)	27/226 (11.9)	
Rezidü	34/51 (66.7)	167/278 (60.1)	0.375
Nüks	0/17 (0)	12/111 (10.8)	0.365
Re-operasyon	11/53 (20.8)	76/286 (26.6)	0.373
Ameliyat sayısı*	1 (1-3)	1 (1-6)	0.579
Radyoterapi	16/57 (28.1)	65/295 (22)	0.322
SRL kullanımı	43/57 (75.4)	198/291 (68)	0.268
SRL kullanım süresi*, yıl	10 (1-31)	11 (1-27)	0.322
Dopamin reseptör agonisti	19/57 (33.3)	84/290 (29)	0.509
Pegvisomant	6/57 (10.5)	15/290 (5.2)	0.131

*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. [£]Post-hoc analizinde plurihormonal tümör varlığına göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002). IGF1: insülin benzeri büyüme faktörü 1, GH: büyüme hormonu, SRL: somatostatin reseptör ligandı.

Çalışmamızda akromegali hastalarında KBH için risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli analizlerde ileri yaş, erkek cinsiyet, ileri tanı yaşı, tahmini hastalık süresi, nefrolithiazis, tiroid nodülü, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, neoplazi, kanser ve plurihormonal hipofiz adenomu varlığı KBH için anlamlı risk faktörleri olarak gösterildi (Tablo 24).

Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanan ve tüm hastalarda eksiksiz veriye sahip olan parametrelerin bağımsız etkileri çok değişkenli regresyon modeli ile araştırıldı. Birbiriyle yüksek düzeyde korelasyon gösteren parametrelerden klinik olarak en anlamlı olanları modelde tutuldu. Sonuç olarak yaş, cinsiyet, tahmini hastalık süresi, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve neoplazi varlığının da yer aldığı modelde, ileri yaş (OR: 1.052, %95GA: 1.015-1.089, p=0.005), erkek cinsiyet (OR: 3.575, %95GA: 1.811-7.056, p<0.001) ve hipertansiyon (OR: 2.786, %95GA: 1.316-5.901, p=0.007) KBH için bağımsız prediktörler olarak ortaya konuldu (Şekil 15).



Şekil 15. Kronik böbrek hastalığı için risk faktörleri: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Tablo 24. Akromegali hastalarında kronik böbrek hastalığı risk faktörleri: Lojistik regresyon analizi

Risk faktörleri	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz, n=353	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	1.075 (1.045-1.105)	<0.001	1.052 (1.015-1.089)	0.005
Erkek cinsiyet	2.243 (1.236-4.070)	0.008	3.575 (1.811-7.056)	<0.001
Tanı yaşı	1.040 (1.016-1.065)	0.001	-	-
Tahmini hastalık süresi	1.048 (1.015-1.081)	0.004	1.018 (0.982-1.055)	0.338
Tiroid nodülü	3.749 (1.428-9.843)	0.007	-	-
Nefrolithiazis	4.286 (2.092-8.782)	<0.001	-	-
Hiperlipidemi	2.460 (1.271-4.760)	0.008	1.583 (0.747-3.355)	0.231
Diabetes mellitus	2.529 (1.407-4.543)	0.002	1.205 (0.613-2.369)	0.588
Hipertansiyon	4.369 (2.318-8.236)	<0.001	2.786 (1.316-5.901)	0.007
Sol ventrikül hipertrofisi	3.212 (1.656-6.231)	<0.001	-	-
Koroner arter hastalığı	3.103 (1.666-5.779)	<0.001	1.101 (0.528-2.296)	0.797
Neoplazi	2.407 (1.349-4.293)	0.003	1.800 (0.944-3.432)	0.074
Kanser	1.975 (1.027-3.798)	0.041	-	-
Plurihormonal hipofiz adenomu varlığı	3.161 (1.511-6.613)	0.002	-	-

GA: güven aralığı, OR: Odds oranı.

Tiroid nodülü, nefrolithiazis ve plurihormonal adenom varlığının KBH riskini öngördürücü bağımsız etkileri çoklu regresyon analizleri ile incelendi (Tablo 25). Yapılan analizlerde tiroid nodülü varlığı; yaş, cinsiyet veya hipertansiyondan bağımsız olarak KBH için öngördürücü faktör şeklinde tanımlandı (OR: 3.744, %95GA: 1.325-10.58, p=0.013). Benzer şekilde, plurihormonal hipofiz adenomu varlığı KBH gelişimi açısından yaş, cinsiyet veya hipertansiyondan bağımsız öngördürücü faktör olarak gösterildi (OR: 3.188, %95GA: 1.399-7.264, p=0.006). Bunlara ek olarak, nefrolithiazis varlığı; yaş, cinsiyet veya hipertansiyondan bağımsız şekilde KBH gelişimi ile ilişkili idi (OR: 2.896, %95GA: 1.296-6.471, p=0.010).

Tablo 25. Tiroid nodülü, plurihormonal adenom ve nefrolithiazis varlığının KBH riskini öngördürücü bağımsız etkileri

Risk faktörleri, n=290	Çokdeğişkenli analiz	
	OR (%95 GA)	p değeri
Yaş	1.061 (1.026-1.098)	<0.001
Erkek cinsiyet	3.793 (1.821-7.902)	<0.001
Hipertansiyon	2.818 (1.317-6.031)	0.008
Tiroid nodülü varlığı	3.744 (1.325-10.58)	0.013
Risk faktörleri, n=293		
Yaş	1.056 (1.021-1.093)	0.002
Erkek cinsiyet	3.127 (1.466-6.670)	0.003
Hipertansiyon	3.073 (1.386-6.812)	0.006
Plurihormonal hipofiz adenomu varlığı	3.188 (1.399-7.264)	0.006
Risk faktörleri, n=283		
Yaş	1.065 (1.029-1.103)	<0.001
Erkek cinsiyet	2.859 (1.376-5.941)	0.005
Hipertansiyon	2.517 (1.170-5.415)	0.018
Nefrolithiazis	2.896 (1.296-6.471)	0.010

GA: güven aralığı, OR: Odds oranı.

5. TARTIŞMA

Akromegali, hipofiz somatotrof adenomundan aşırı GH salgılanması sonucunda oluşan ve nadir görülen bir hastalıktır. Uygun şekilde tedavi edilmediği durumlarda, yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin neden olduğu morbidite ve mortalite artışı ile seyreder. GH ve IGF-1 reseptörleri dokularda çok yaygın eksprese edildiği için, akromegalide çoklu organ sistemlerinde, GH ve IGF-1 yüksekliğinin olumsuz etkileri yoğun olarak görülür. Akromegalik hastalarda günümüze kadar kardiyovasküler ve solunum sistemi, metabolik ve endokrin sistem ile malignite ilişkili morbiditeler yaygın olarak araştırılmıştır. Buna karşın literatürde akromegalinin böbrek morfolojisi ve fonksiyonları üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Başta kronik böbrek hastalığı olmak üzere, çeşitli böbrek hastalıklarına neden olabileceği öngörülen akromegalinin böbrek morfolojisi ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Böbrek kistleri, sağlıklı popülasyonda da görülebilen ve yaş ile birlikte sıklığı artan, benign natürde oluşumlardır. Böbrek kistlerinin oluşumundaki önemli risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, nefrolithiazis ve sigara tüketimi şeklinde tanımlanmıştır [105, 106, 144-146]. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda %7.7 ile %27 arasında farklı prevalanslar bildirilmiştir [105, 144-147]. Ülkemizde yapılan, 1000 kişinin ultrasonografi ile değerlendirildiği bir çalışmada, basit böbrek kist prevalansı %7.7 olarak bulunmuştur. İleri yaş, erkek cinsiyet ve serum kreatinin yüksekliği, literatürdeki bulgulara benzer şekilde bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir [147].

Akromegalide klinik semptom ve bulgulara yol açan GH ve IGF-1 yüksekliklerinin, direkt olarak böbrek morfolojisinde ve fonksiyonlarında değişikliklere yol açabildiğini gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Auriemma ve ark. tarafından 2010 yılında 30 akromegali hastası ile yapılan bir çalışmada aktif akromegalikler, biyokimyasal remisyonda olanlar ve kontrol grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmada, akromegalik

hastalarda böbrek boyutlarının daha büyük olduğu, mikroalbuminüri ve mikronefrolithiazisin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca, akromegalide hastalık remisyonu sağlansa bile, kontrol gruba kıyasla bu değişikliklerin anlamlı şekilde sebat ettiği bulunmuştur. Dolayısıyla, akromegali hastalarında ortaya çıkan nefrolojik değişikliklerin tedavi sonrasında tam olarak düzelmeyebileceği iddia edilebilir [7].

Çalışmamızda, 394 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %41'inde en az bir böbrek kisti saptanmıştır. Türkiye'de böbrek kisti prevalansı açısından yapılan bir araştırmada, popülasyonda görülme sıklığının yaklaşık %7.7 olduğu raporlanmıştır [147]. Literatür bilgileriyle benzer şekilde, çalışmamızda ileri yaş ve nefrolithiazis bağımsız risk faktörleri olarak izlenmiş; ayrıca, her ne kadar istatistiksel farka ulaşmamış olsa da, erkek cinsiyette böbrek kistleri daha fazla görülmüştür. Çalışmamızın bulgularına benzer şekilde, Yamamoto ve ark. tarafından da, akromegali hastalarında %32.4 oranında, Japon popülasyonuna göre daha sık olarak, basit böbrek kisti saptandığı bildirilmiştir. Bostan ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada 125 akromegali hastası 114 kontrol grup ile kıyaslanmış, akromegali hastalarında daha sık böbrek kisti (%28.8) görüldüğü belirtilmiştir [148]. Öte yandan, çalışmamızda tanı anında, tedavi sonrasında ve en son kontrolde bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri ile böbrek kisti arasında ilişki saptanmamış; benzer bulgular Bostan ve ark. tarafından da izlenmiş iken, Yamamoto ve ark. tarafından GHnadir ve GHbazal düzeyleri ile böbrek kisti sayısı arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir. İlginç olarak, Yamamoto ve ark. tarafından yapılan çalışmada IGF-1 düzeyleri ile kist oluşumu ve sayısı arasında benzer bir korelasyon gösterilememiştir [142]. Bununla birlikte, akromegali hastalarının sıklıkla 4-5. dekatlarda tanı alması, akromegaliye bağlı hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbiditelerin varlığı, bu grup hastada böbrek kisti görülme sıklığında artışın önemli bir sebebi olabilir. Dolayısıyla, akromegalide böbrek kisti gelişiminin patofizyolojisinin aydınlatılabilmesi adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda, akromegali hastalarında ileri yaş ve nefrolithiazisten başka, multiple neoplazi ve karaciğerde kist varlığı da böbrek kisti gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda akromegali hastalarının %25'inde karaciğerde en az bir lezyon görülmüş, %15.7'sinde ise karaciğerde kist izlenmiştir. Karaciğerin benign natürlü lezyonları, farklı çalışmalarda değişik prevalanslar ile ifade edilmiştir. Hepatik hemanjiyomlar için %0.1 ile %20, hepatik kistler için ise %0.06 ile %17.8 aralığında oranlar bildirilmiştir [149]. Kaltenbach ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, karaciğerde en az bir lezyon görülme sıklığının %15.1 olduğu raporlanmıştır. Bu araştırmada en çok görülen lezyonlar sırası ile fokal yağlanma, karaciğer kisti ve hemanjiyom şeklinde saptanmış; karaciğer kistlerinin ileri yaşta ve kadın cinsiyette daha sık izlendiği, hemanjiyomların ise en çok 6. dekatta görüldüğü ve cinsiyetler arasında belirgin fark olmadığı eklenmiştir [149]. Akromegali hastalarında karaciğer lezyonlarının incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte, artmış GH ve IGF-1 düzeylerinin bu sıklığı artırabileceği speküle edilebilir. Nitekim, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve polikistik karaciğer hastalığı modelleri ile yapılmış hayvan çalışmalarında SRL uygulanmasının böbrek ve karaciğer kisti gelişimi riskini ve kistlerin sayısını azalttığı gösterilmiştir [150-154]. Bu bulgular, otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında, hem böbrek kistleri hem de karaciğer kistleri açısından doğrulanmıştır [150, 155-159]. Dolayısıyla, çalışmamızda da görüldüğü gibi, akromegali hastalarında karaciğerde kist saptanmasının böbrek kisti varlığı açısından bağımsız risk faktörü olması, karaciğer ve böbrek kistlerinin birlikte daha sık izlenebilmesi ve akromegaliye bağlı kronik yüksek seyredabilen GH ve IGF-1 düzeyleri ile açıklanabilir. Her ne kadar böbrek kistleri ve karaciğer kistleri ile tanı sırasında, tedavi sonrasında ve en son kontrolde bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri arasında ilişki görülmemişse de, böbrek kisti saptanması açısından multiple neoplazi varlığının bir diğer bağımsız risk faktörü olarak tanımlanması, çalışmamızda değerlendirmedığımız uzun süreli kronik yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin bu açıdan indirekt bir göstergesi olabilir. Tüm bunlar ele alındığında, GH ve IGF-1 düzeylerinin hastalık sırasındaki seyirlerinin

önemli olabileceği, böbrek ve karaciğer kistleri ile bu seyirin ilişkili olabileceği iddia edilebilir. Yine de, bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda, ileri yaş, nefrolithiazis, karaciğer kisti ve multiple neoplazi varlığından bağımsız şekilde, böbrek kistleri ile ilişkili saptanan bir diğer bulgu ise tanı sırasında bakılan serum potasyum düzeyi olmuştur. Böbrek kisti saptanan hastaların ortalama serum potasyum düzeyleri normal aralıkta olsa da, böbrek kisti olmayanlara göre daha düşük görülmüş ve renal kist gelişimi açısından potasyum düzeyindeki 1 mEq/L artışın %57.1 oranında risk azalışı ile sonuçlandığı saptanmıştır. Bu durumun, IGF-1'in böbrek distal tübüllerinde bulunan ENaC ekspresyonunu artırması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [3]. Artmış ENaC aktivitesi ise idrar ile daha fazla potasyum kaybı ile ilişkilidir. Kronik hipokaleminin böbrek yapısında çeşitli değişikliklere yol açtığı, bunlardan birinin böbrek kisti gelişimi olduğu bilinmektedir. Kamenicky ve ark. tarafından akromegali hastaları ile yapılan bir çalışmada, IGF-1'in ortaya çıkardığı bu değişikliğin amilorid ile inhibe edilebildiği gösterilmiş; böylece, IGF-1 yüksekliğinin artmış ENaC aktivitesine yol açarak su ve sodyum tutulumunu arttırdığı, potasyum kaybına yol açtığı kanısı desteklenmiştir [8]. Öte yandan, çalışmamızda tedavi öncesinde bakılan serum IGF-1 ve K düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sebeple, akromegalinin renal tübüller üzerine etkileri ve bunun getirebileceği değişiklikler açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, ileri yaş, nefrolithiazis, karaciğer kisti ve multiple neoplazi varlığından bağımsız olarak, böbrek kistleri ile ilişkili saptanan bir başka faktör de, Ki-67 indeksinin %3'ten küçük oluşudur. Ki-67 indeksi <%3 olanlarda böbrek kisti görülme olasılığı, Ki-67 indeksi %3 ve üzeri olanlara göre 4 kat daha fazla izlenmiştir. Öte yandan, bu durum ön planda çoğu olguda Ki-67 indeksinin <%3 olmasına bağlanmıştır. Dolayısıyla, hipofiz adenomunun Ki-67 indeksi ile böbrek kisti gelişimi açısından çalışmamızda saptadığımız ilişkinin başka çalışmalar ile de teyit edilmesi gerekmektedir.

Kronik böbrek hastalığı, günümüzde önemli global sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyebilmesi, kardiyovasküler hastalıklarla ve erken ölüme ilişkilendirilmesi, zaman içerisinde prevalansının artması bunun başlıca sebepleridir. KBH'nın en önemli risk faktörleri arasında diabetes mellitus ve hipertansiyon gösterilmektedir. Farklı ülkelerde değişik sıklıklar bildirilmişse de, 20 yaş ve üzeri popülasyonda prevalansı yaklaşık %10 [160, 161] civarındadır. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmekte; fakat, SDBH'ye progresyon erkeklerde daha hızlı gelişmektedir [161]. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, Türkiye popülasyonunda KBH sıklığı ortalama %15.7 olarak görülmüş, kadınlarda erkeklere göre sıklığın daha fazla olduğu (%18.4 vs %12.8) rapor edilmiştir [162]. Aynı çalışmada ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve obezite varlığının KBH tanısı olanlarda daha sık izlendiği eklenmiştir.

Hipertansiyon ve diabetes mellitus başta olmak üzere akromegaliye bağlı gelişme riski artan komorbiditeler nedeniyle, akromegali hastalarında KBH sıklığında normal popülasyona göre artış olabileceği düşünülebilir. Nitekim, 2023 yılında Hong ve ark. tarafından 2187 akromegali hastasının 10935 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldığı araştırmada, SDBH'ye progresyon riskinin akromegali hastalarında kontrol grubun 4.35 katı kadar olduğu ve akromegalinin diğer faktörlerden bağımsız olarak SDBH'ye ilerleme riskini artırdığı belirtilmiştir [137]. Öte yandan, bu çalışmada akromegalisi olanlarda KBH gelişme riski veya sıklığı araştırılmamıştır.

Çalışmamızda, böbrek patolojileri açısından değerlendirilen hastaların %16.1'inde KBH görülmüş, bir hastada aynı zamanda at nalı böbrek saptanmıştır. Tanı anında, tedavi sonrasında ve son kontrolde bakılan GH ve IGF-1 ile ilişki izlenmemiş, SRL kullanımı ile KBH gelişme riskinde farklılık bulunmamıştır. KBH açısından yapılan araştırmalara benzer şekilde, çalışmamızda ileri yaş ve hipertansiyon bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmış; koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi KBH'sı olan akromegali hastalarında daha sık görülmüştür. Türkiye'de 10872 hasta verisinin çok merkezli toplanarak değerlendirildiği bir incelemede,

popülasyondaki KBH prevalansının %15.7 olduğu, kadın cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmiştir [162]. Her ne kadar sıklık açısından çalışmamızda benzer oranlar bulunmuşsa da, çalışmamızdaki KBH tanısı bulunan akromegali hastalarının %66.7'si anlamlı şekilde erkek cinsiyette izlenmiş ve erkek cinsiyet bir diğer bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Akromegali hastalarında çalışmamızda saptadığımız cinsiyetler arası farkın doğrulanması için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid glandında nodül sıklığının akromegali hastalarında daha fazla olduğunu gösteren çeşitli araştırmalar bulunmakta [163-165]; KBH'sı olan hastalarda hipotiroidizm oranında, SDBH'de ise tiroid nodülü sıklığında artış bildirilmektedir [166-169]. KBH'da ortaya çıkan proinflamatuvar süreçlere bağlı tip 1 deiyodinaz ekspresyonunda azalma ve TSH'nin reseptör afinitesinde bozulma, GFH'de düşüğe bağlı inorganik iyot klirensinde düşüş gibi faktörlerin KBH'sı bulunan hastalarda hipotiroidizm ve tiroid glandında nodül gelişme riskini artırdığı öne sürülebilmektedir [170]. Bu sebeple, tiroid glandında nodül saptanan akromegali hastalarında daha sık KBH görülebileceği düşünülebilir. Nitekim, çalışmamızdaki hastaların %73.6'sında tiroid glandında nodül saptanmış, bu durumun ileri yaş, erkek cinsiyet ve hipertansiyondan bağımsız olarak KBH riskinde yaklaşık 2.7 kat artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid glandında bir nodül ve/veya multiple nodül saptanma riskinin, KBH ile benzer şekilde, tanı anında, tedavi sonrasında ve en son kontrolde bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olmadığı izlenmiştir.

Yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin, tiroid glandında nodül gelişimi riskini ve neoplazi sıklığını artırabildiği bilinmektedir. Hastalık sürecindeki kronik yüksek GH ve IGF-1 seyrinin indirekt bir belirteci olabileceği düşünülen multiple neoplazi varlığı, her ne kadar tiroid glandında en az bir nodül varlığı ile ilişkili görülmesede, multinodüler guatr ile ilişkili saptanmıştır. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, tiroid glandında en az bir nodül varlığının KBH ile ilişkili olduğu; fakat, KBH'nın en az bir ve/veya multiple neoplazi ile korelasyon göstermemesi sebebiyle, yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin glomerüler fonksiyonlarda belirgin bozulmaya yol açmayabileceği öne sürülebilir. Yine de,

tüm bu hipotezlerin daha detaylı şekilde, başka çalışmalar ile tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, hastaların %15.1'inde nefrolithiazis izlenmiştir. Literatürde yer alan birçok çalışmada nefrolithiazisin KBH riskini artırdığı gösterilmiştir [171-173]. IGF-1'in böbrek proksimal tübüllerinde fosfor reabsorpsiyonunu artırdığı, GH'nin ise böbrek proksimal tübül hücrelerinde 1-alfa hidroksilaz üzerinden kalsitriol sentezini upregüle ettiği, dolayısıyla da intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırdığı bildirilmiş; artmış fosfor emilimi sonucunda indüklenen paratiroid hormon sekresyonu ile birlikte, tüm bu değişikliklerin artmış kemik turnover hızı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Benzer mekanizmalar sebebiyle, akromegali hastalarında nefrolithiazis görülme riski de daha fazla olmaktadır [123, 174-176]. Dolayısıyla, çalışmamızda nefrolithiazis varlığının ileri yaş, erkek cinsiyet ve hipertansiyondan bağımsız şekilde KBH riskini yaklaşık 1.9 kat artırdığının saptanması, literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında bakılan kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon düzeyleri arasındaki değişiklikler, tedavi öncesindeki potasyum düzeyi ve multiple neoplazi ile böbrek kisti gelişimi arasındaki ilişki, Türkiye popülasyonuna göre artmış böbrek kisti sıklığı, akromegalinin böbreklerde ön planda tübüler disfonksiyona yol açtığını ve böbrek morfolojisini etkilediğini düşündürmektedir. Tedavi öncesinde hesaplanan ortanca GFH'ye göre, en son hesaplanan ortanca GFH her ne kadar daha düşük olsa da; bu durum, hem aktif akromegalide ortaya çıktığı bilinen ve tedavi sonrasında düzelebilen glomerüler hiperfiltrasyona, hem de arada geçen yaşlanmaya bağlı olabilir. Nitekim, çalışmamızda saptadığımız KBH sıklığı, Türkiye popülasyonu ile benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla, akromegalide glomerüler fonksiyonların, tübüler fonksiyonlara ve böbrek morfolojisine göre daha az etkilendiği hipotez edilebilir.

Çalışmamızda, KBH riskini ileri yaş, erkek cinsiyet ve hipertansiyondan bağımsız şekilde artırdığı gösterilen bir diğer faktör ise, cerrahi ile çıkarılmış hipofiz adenomunun immünohistokimyasal incelemesinde plurihormonal

boyanma görülmesidir. Plurihormonal boyanma saptanan adenomlarda KBH gelişme riski, yalnızca GH ve GH+PRL boyanması izlenenlerin yaklaşık 3.1 katı bulunmuştur. Plurihormonal boyanmalar incelendiğinde, TSH ile boyanmanın bu grupta KBH ile daha ilişkili olduğu saptanmış, en sık görülen plurihormonal boyanma paterni ise GH+PRL+TSH şeklinde izlenmiştir. Öte yandan, plurihormonal boyanmanın bu riski hangi mekanizmayla artırdığı bilinmemektedir. Bu sebeple, akromegali hastalarında gözlemlediğimiz bu farklılığın başka çalışmalar ile de teyit edilmesi gerekmektedir.

Akromegali hastalarında, başta tiroid kanseri ve kolon kanseri olmak üzere, çeşitli kanserlerin sık görüldüğüne dair bulgular ve raporlar bulunmaktadır [45, 47]. GH ve IGF-1'in hücre proliferasyonunu uyardığı ve anti-apoptotik etkilere yol açtığı bilinmekte, bu sebeple de kronik yüksek GH ve IGF-1 düzeylerinin karsinogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Terzolo ve ark. tarafından İtalya'da 1512 akromegali hastası ile yapılan bir çalışmada, İtalya popülasyonuna göre genel olarak kanser görülme riskinde %41'lik artış görüldüğü, en yüksek risk artışının sırası ile tiroid, böbrek ve kolon kanserlerinde saptandığı bildirilmiştir [45]. Türkiye'de, Dağdelen ve ark. tarafından 160 akromegali hastasının incelendiği bir diğer araştırmada da en sık tiroid kanseri görülmüş, bunu meme ve kolorektal kanserin izlediği rapor edilmiştir [47]. Çalışmamızda hastaların %16.5'inde (65/394) en az bir kanser olduğu saptanmış; bunlar sıklıklarına göre, tiroid kanseri (%49.2), üriner sistem ve renal hücreli kanser (%12.3), meme kanseri (%10.7) ve kolorektal kanser (%6.15) şeklinde izlenmiştir. Ayrıca, renal hücreli kanseri olan üç olguda sırasıyla pankreas, tiroid ve kolorektal kanser görülmüş; meme kanseri saptanan bir olguda ek olarak tiroid kanseri bulunmuştur. Türkiye'de 2015-2020 arasında saptanan kanserler prevalanslarına göre sırayla akciğer, meme, kolorektal, prostat ve tiroid kanserleri olarak bildirilmiştir [177]. Akromegalide artmış olduğu düşünülen kanser sıklığının ve kanser türünün hangi patofizyolojik mekanizmalar ile açıklanabileceğini aydınlatabilmek için ileri ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Araştırmanın retrospektif yapılmış olması ve kontrol grup bulunmaması önemli bir kısıtlılıktır. Fakat, akromegali gibi nadir görülen hastalıklarda, yüksek

sayıda hasta ile prospektif çalışma yapabilmek çok zordur. Yine de, akromegali hastaları ile yapılan birçok çalışmaya göre çalışmamızdaki örneklem sayısının yüksek oluşu dikkate alınmalıdır. Hastaların yıllar içerisindeki GH ve IGF-1 düzeylerinin ortalama değerlerinden ve seyrinden ziyade; yalnızca tanı anında, tedavi sonrasında ve en son kontrolde bakılan değerlerin analize alınmış olması, çalışmanın bir diğer kısıtlılığı olarak belirtilebilir. Ayrıca, çalışmadaki yalnızca 157 hastada albüminüri düzeyi değerlendirilebilmiş, diğer hastalarda bu verilere ulaşılamamıştır. Dolayısıyla, akromegali hastalarında çalışmamızda saptadığımızdan daha fazla sıklıkta KBH bulunabilir ve bu eksiklik çalışmamızdaki cinsiyetler arasındaki belirgin farkın bir nedeni olabilir.

6. SONUÇLAR

1- Akromegali hastalarında, böbrek kistlerinin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bulunmuş; bu durumun ileri yaş, nefrolithiazis, karaciğerde kist varlığı ve birden fazla neoplazi saptanması ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Tanı sırasında, tedavi sonrasında ve son kontrolde bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri ile böbrek kistleri arasında ilişki görülmemiştir; fakat, multiple neoplazi gelişiminin, akromegali sürecindeki kronik yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olabileceği hipotez edilmiş; bu sebeple de, uzun süreli yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri ile böbrek kisti gelişiminin ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

2- Akromegali hastalarında, Türkiye popülasyonuna göre benzer sıklıkta KBH saptanmış; fakat, cinsiyet dağılımı belirgin şekilde erkek cinsiyet lehine izlenmiştir. Öte yandan, hastaların yaklaşık yarısında albuminüri değerlendirilememiştir; bu sebeple, KBH saptadığımızdan daha fazla olabilir. Bu açıdan ileri çalışmalar gereklidir.

3- Tedavi öncesinde ve en son ölçülen serum kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler, tedavi öncesinde bakılan serum potasyum düzeyinin böbrek kisti gelişimi ile ilişkili oluşu, Türkiye popülasyonuna göre akromegali hastalarında çok daha fazla böbrek kisti saptanması, akromegalinin ön planda böbreklerde tübüler disfonksiyona ve morfolojik değişikliklere yol açtığını düşündürmektedir. Tedavi öncesinde ve en son bakılan ortanca GFH arasındaki farklılık ise, aktif akromegalide geliştiği bilinen reversibl glomerüler hiperfiltrasyon ve arada geçen zamana bağlı yaşlanma ile ilişkilendirilmiş; dolayısıyla da, akromegalide glomerüler fonksiyonların, tübüler fonksiyonlara ve böbrek morfolojisine göre daha az etkilendiği kanısına varılmıştır.

4- Tiroid glandında nodül varlığı, nefrolithiazis ve adenomun immünohistokimyasal incelemesinde plurihormonal boyanma izlenmesi ile KBH riskinde artış bulunmuştur.

5- KBH ile plurihormonal boyanma arasındaki patofizyolojik ilişki açıklanamamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6- Akromegali hastalarında en sık tiroid kanseri, üriner sistem ve renal hücreli kanser görülmüştür. Akromegali hastalarında artmış kanser riskinin mekanizmalarının araştırılması ve aydınlatılması, hastaların uygun metotlar ile gerektiğinde kanser açısından değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Lavrentaki, A., et al., *Epidemiology of acromegaly: review of population studies*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 4-9.
2. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 3933-51.
3. Kamenicky, P., et al., *Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications*. Endocr Rev, 2014. **35**(2): p. 234-81.
4. Hoogenberg, K., W.J. Sluiter, and R.P. Dullaart, *Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I on urinary albumin excretion: studies in acromegaly and growth hormone deficiency*. Acta Endocrinol (Copenh), 1993. **129**(2): p. 151-7.
5. Takai, M., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis associated with acromegaly*. Clin Nephrol, 2001. **56**(1): p. 75-7.
6. Yoshida, H., et al., *Effect of pituitary microsurgery on acromegaly complicated nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis: report of a rare clinical case*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(6): p. 1158-63.
7. Auriemma, R.S., et al., *The kidney in acromegaly: renal structure and function in patients with acromegaly during active disease and 1 year after disease remission*. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(6): p. 1035-42.
8. Kamenicky, P., et al., *Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 2127-35.
9. Veldhuis, J.D. 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, 1996. **19**(10 Suppl): p. S221-4.
10. Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.
11. Chapman, I.M., et al., *Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(6): p. 1312-9.
12. Toogood, A.A., et al., *Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(7): p. 2215-21.
13. Frohman, L.A. and J.O. Jansson, *Growth hormone-releasing hormone*. Endocr Rev, 1986. **7**(3): p. 223-53.
14. Olareanu, N.C., et al., *Normal Physiology of Growth Hormone in Adults*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
15. Brooks, A.J., et al., *Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor*. Science, 2014. **344**(6185): p. 1249783.
16. Brinkman, J.E., et al., *Physiology, Growth Hormone*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
17. Lanes, R. and E. Hurtado, *Oral clonidine-an effective growth hormone-releasing agent in prepubertal subjects*. J Pediatr, 1982. **100**(5): p. 710-4.
18. Brooks, A.J. and M.J. Waters, *The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications*. Nat Rev Endocrinol, 2010. **6**(9): p. 515-25.

19. Denley, A., et al., *Molecular interactions of the IGF system*. Cytokine Growth Factor Rev, 2005. **16**(4-5): p. 421-39.
20. LeRoith, D. and S. Yakar, *Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. **3**(3): p. 302-10.
21. Werner, H., D. Weinstein, and I. Bentov, *Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways*. Arch Physiol Biochem, 2008. **114**(1): p. 17-22.
22. Juul, A., *Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease*. Growth Horm IGF Res, 2003. **13**(4): p. 113-70.
23. Kupfer, S.R., et al., *Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously*. J Clin Invest, 1993. **91**(2): p. 391-6.
24. de Herder, W.W., *Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886)*. Pituitary, 2009. **12**(3): p. 236-44.
25. de Herder, W.W., *The History of Acromegaly*. Neuroendocrinology, 2016. **103**(1): p. 7-17.
26. Shlobin, N.A., et al., *Global Epidemiology of Craniosynostosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2022. **164**: p. 413-423 e3.
27. Bengtsson, B.A., et al., *Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984*. Acta Med Scand, 1988. **223**(4): p. 327-35.
28. Colao, A., et al., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocr Rev, 2004. **25**(1): p. 102-52.
29. Fleseriu, M., et al., *Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022. **10**(11): p. 804-826.
30. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 17.
31. Borson-Chazot, F., et al., *Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery*. Ann Endocrinol (Paris), 2012. **73**(6): p. 497-502.
32. Cuevas-Ramos, D., et al., *A structural and functional acromegaly classification*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(1): p. 122-31.
33. Dumitrescu, C.E. and M.T. Collins, *McCune-Albright syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 12.
34. Capatina, C. and J.A. Wass, *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly*. J Endocrinol, 2015. **226**(2): p. T141-60.
35. Boguslawska, A. and M. Korbonits, *Genetics of Acromegaly and Gigantism*. J Clin Med, 2021. **10**(7).
36. Giustina, A., et al., *Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission*. Pituitary, 2023.
37. Vilar, L., et al., *Acromegaly: clinical features at diagnosis*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 22-32.
38. Petrossians, P., et al., *Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database*. Endocr Relat Cancer, 2017. **24**(10): p. 505-518.
39. Mestron, A., et al., *Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA)*. Eur J Endocrinol, 2004. **151**(4): p. 439-46.
40. Molitch, M.E., *Clinical manifestations of acromegaly*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1992. **21**(3): p. 597-614.

41. Ayuk, J. and M.C. Sheppard, *Growth hormone and its disorders*. Postgrad Med J, 2006. **82**(963): p. 24-30.
42. Biermasz, N.R., et al., *Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2731-9.
43. Bonadonna, S., et al., *Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(10): p. 1837-44.
44. Mazziotti, G., et al., *Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 384-94.
45. Terzolo, M., et al., *Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy*. Endocr Relat Cancer, 2017. **24**(9): p. 495-504.
46. Lai, N.B., et al., *No Benefit of Dedicated Thyroid Nodule Screening in Patients with Acromegaly*. Endocr Pract, 2020. **26**(1): p. 16-21.
47. Dagdelen, S., N. Cinar, and T. Erbas, *Increased thyroid cancer risk in acromegaly*. Pituitary, 2014. **17**(4): p. 299-306.
48. Kasuki, L., B. Maia, and M.R. Gadelha, *Acromegaly and Colorectal Neoplasm: An Update*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 924952.
49. Frara, S., et al., *Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly*. Trends Endocrinol Metab, 2016. **27**(7): p. 470-483.
50. Wolinski, K., A. Czarnywojtek, and M. Ruchala, *Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e88787.
51. Colao, A., *The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(3): p. 347-58.
52. Ogedegbe, O.J., et al., *A Comprehensive Review of Four Clinical Practice Guidelines of Acromegaly*. Cureus, 2022. **14**(9): p. e28722.
53. Bonert, V., et al., *Discordance between mass spectrometry and immunometric IGF-1 assay in pituitary disease: a prospective study*. Pituitary, 2018. **21**(1): p. 65-75.
54. Johannsson, G., et al., *Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults*. Endocr Connect, 2018. **7**(3): p. R126-R134.
55. Giustina, A., et al., *A consensus on criteria for cure of acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3141-8.
56. Leung, K.C., 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, 2003. **100**(3): p. 1016-21.
57. Minuto, F., 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), 2004. **61**(1): p. 138-44.
58. Schilbach, K., et al., *Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults*. Eur J Endocrinol, 2019. **181**(1): p. 55-67.
59. Famini, P., 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, 2011. **96**(6): p. 1633-41.
60. Thorner, M.O., et al., *Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor*. J Clin Invest, 1982. **70**(5): p. 965-77.
61. Melmed, S., et al., *Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor*. N Engl J Med, 1985. **312**(1): p. 9-17.

62. Bollerslev, J., A. Heck, and N.C. Olarescu, *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Individualised management of acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2019. **181**(2): p. R57-R71.
63. Yao, S., et al., *Predictors of postoperative biochemical remission in acromegaly*. J Neurooncol, 2021. **151**(2): p. 313-324.
64. Buchfelder, M. and S.M. Schlaffer, *The surgical treatment of acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 76-83.
65. Anthony, J.R., et al., *Significant Elevation of Growth Hormone Level Impacts Surgical Outcomes in Acromegaly*. Endocr Pract, 2015. **21**(9): p. 1001-9.
66. Coopmans, E.C., et al., *Predictors for Remission after Transsphenoidal Surgery in Acromegaly: A Dutch Multicenter Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2021. **106**(6): p. 1783-1792.
67. Agrawal, N. and A.G. Ioachimescu, *Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review*. Pituitary, 2020. **23**(5): p. 582-594.
68. Fahlbusch, R., et al., *Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(6): p. 668-675.
69. Ershadinia, N. and N.A. Tritos, *Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update*. Mayo Clin Proc, 2022. **97**(2): p. 333-346.
70. Caron, P.J., 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, 2014. **99**(4): p. 1282-90.
71. Carmichael, J.D., et al., *Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(5): p. 1825-33.
72. Gunther, T., et al., *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature*. Pharmacol Rev, 2018. **70**(4): p. 763-835.
73. Colao, A., et al., *Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 791-9.
74. Gadelha, M.R., 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, 2014. **2**(11): p. 875-84.
75. Daly, A.F., 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, 2010. **95**(11): p. E373-83.
76. Beckers, A., et al., *X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses*. Endocr Relat Cancer, 2015. **22**(3): p. 353-67.
77. Brzana, J., et al., *Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience*. Pituitary, 2013. **16**(4): p. 490-8.
78. Larkin, S., et al., *Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naive patients with somatotroph adenomas*. Eur J Endocrinol, 2013. **168**(4): p. 491-9.
79. Kasuki, L., et al., *Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern*. Eur J Endocrinol, 2013. **169**(2): p. 217-23.

80. Heck, A., et al., *Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly*. *Endocrine*, 2016. **52**(2): p. 333-43.
81. Sandret, L., P. Maison, and P. Chanson, *Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(5): p. 1327-35.
82. Kopchick, J.J., *Discovery and mechanism of action of pegvisomant*. *Eur J Endocrinol*, 2003. **148 Suppl 2**: p. S21-5.
83. Trainer, P.J., et al., *Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(16): p. 1171-7.
84. Qiao, N., 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*, 2020. **26**(4): p. 454-462.
85. Neggers, S.J., et al., *Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(12): p. 4598-601.
86. Melmed, S., *New therapeutic agents for acromegaly*. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. **12**(2): p. 90-8.
87. Lee, C.C., et al., *Stereotactic radiosurgery for acromegaly*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(4): p. 1273-81.
88. Gheorghiu, M.L., *Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly*. *Pituitary*, 2017. **20**(1): p. 154-168.
89. Soveri, I., et al., *Measuring GFR: a systematic review*. *Am J Kidney Dis*, 2014. **64**(3): p. 411-24.
90. Feehally, J., *Comprehensive clinical nephrology*. Sixth edition. ed. 2019, Edinburgh ; New York: Elsevier. xvii, 1333 pages.
91. Grams, M.E., et al., *Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States*. *Am J Kidney Dis*, 2013. **62**(2): p. 245-52.
92. Kronenberg, F., *Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression*. *Nat Rev Nephrol*, 2009. **5**(12): p. 677-89.
93. Kramer, B.K. and F. Schweda, *Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study). Ramipril Efficiency in Nephropathy study*. *Lancet*, 1997. **350**(9079): p. 736; author reply 736-7.
94. Abbate, M., C. Zoja, and G. Remuzzi, *How does proteinuria cause progressive renal damage?* *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(11): p. 2974-84.
95. Abbate, M., et al., *Antiproteinuric therapy while preventing the abnormal protein traffic in proximal tubule abrogates protein- and complement-dependent interstitial inflammation in experimental renal disease*. *J Am Soc Nephrol*, 1999. **10**(4): p. 804-13.
96. Sharaf El Din, U.A., M.M. Salem, and D.O. Abdulazim, *Stop chronic kidney disease progression: Time is approaching*. *World J Nephrol*, 2016. **5**(3): p. 258-73.
97. Kimmel, P.L. and M.E. Rosenberg, *Chronic renal disease*. Second edition. ed. 2020, London: Academic Press/Elsevier. xxi, 1367 pages.
98. Rediger, C., et al., *Renal cyst evolution in childhood: a contemporary observational study*. *J Pediatr Urol*, 2019. **15**(2): p. 188 e1-188 e6.
99. Subramanian, S. and T. Ahmad, *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
100. Torra, R., *Recent advances in the clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease*. *F1000Res*, 2019. **8**.
101. Malekshahabi, T., et al., *Autosomal dominant polycystic kidney disease: Disrupted pathways and potential therapeutic interventions*. *J Cell Physiol*, 2019. **234**(8): p. 12451-12470.

102. Ferro, F., et al., *Pediatric cystic diseases of the kidney*. J Ultrasound, 2019. **22**(3): p. 381-393.
103. Torres, V.E., et al., *Association of hypokalemia, aldosteronism, and renal cysts*. N Engl J Med, 1990. **322**(6): p. 345-51.
104. Ishikawa, I., *Acquired cystic disease: mechanisms and manifestations*. Semin Nephrol, 1991. **11**(6): p. 671-84.
105. Terada, N., et al., *The natural history of simple renal cysts*. J Urol, 2002. **167**(1): p. 21-3.
106. Ravine, D., et al., *An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic diseases*. Am J Kidney Dis, 1993. **22**(6): p. 803-7.
107. Glassberg, K.I., et al., *Renal Dysgenesis and Cystic-Disease of the Kidney - a Report of the Committee on Terminology, Nomenclature and Classification, Section on Urology, American-Academy-of-Pediatrics*. Journal of Urology, 1987. **138**(4): p. 1085-1092.
108. Baert, L. and A. Steg, *Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult?* J Urol, 1977. **118**(5): p. 707-10.
109. Darmady, E.M., J. Offer, and M.A. Woodhouse, *The parameters of the ageing kidney*. J Pathol, 1973. **109**(3): p. 195-207.
110. Terada, N., et al., *Risk factors for renal cysts*. BJU Int, 2004. **93**(9): p. 1300-2.
111. Tada, S., et al., *The incidence of simple renal cyst by computed tomography*. Clin Radiol, 1983. **34**(4): p. 437-9.
112. Cuxart Perez, M., et al., *[Prevalence of arterial hypertension, proteinuria and hematuria in patients with simple renal cyst]*. Rev Clin Esp, 1993. **193**(7): p. 368-70.
113. Eckardt, K.U., et al., *Erythropoietin in polycystic kidneys*. J Clin Invest, 1989. **84**(4): p. 1160-6.
114. Israel, G.M. and M.A. Bosniak, *An update of the Bosniak renal cyst classification system*. Urology, 2005. **66**(3): p. 484-8.
115. Prasad, S.R., et al., *Benign renal neoplasms in adults: cross-sectional imaging findings*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(1): p. 158-64.
116. Weber, T.M., *Sonography of benign renal cystic disease*. Radiol Clin North Am, 2006. **44**(6): p. 777-86.
117. Feld, S. and R. Hirschberg, *Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney*. Endocr Rev, 1996. **17**(5): p. 423-80.
118. Hammerman, M.R., *The growth hormone-insulin-like growth factor axis in kidney re-revisited*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(8): p. 1853-60.
119. Ogle, G.D., A.R. Rosenberg, and G. Kainer, *Renal effects of growth hormone. I. Renal function and kidney growth*. Pediatr Nephrol, 1992. **6**(4): p. 394-8.
120. Ogle, G.D., A.R. Rosenberg, and G. Kainer, *Renal effects of growth hormone. II. Electrolyte homeostasis and body composition*. Pediatr Nephrol, 1992. **6**(5): p. 483-9.
121. Zhang, Z., et al., *The comprehensive impact on human body induced by resolution of growth hormone excess*. Eur J Endocrinol, 2018. **178**(4): p. 365-375.
122. Wang, R., et al., *Case Report: Glucocorticoids Combined With Immunosuppressant in the Treatment of Acromegaly Complicated With Focal Segmental Glomerulosclerosis*. Front Med (Lausanne), 2020. **7**: p. 563020.
123. Kamenicky, P., et al., *Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria?* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. 2124-33.
124. Fujio, S., et al., *Treatable glomerular hyperfiltration in patients with active acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2016. **175**(4): p. 325-33.

125. Grunenwald, S., et al., *Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney*. Ann Endocrinol (Paris), 2011. **72**(6): p. 485-95.
126. Baldelli, R., et al., *Microalbuminuria in insulin sensitivity in patients with growth hormone-secreting pituitary tumor*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 710-4.
127. Pesce, C.M., et al., *Glomerulosclerosis at both early and late stages is associated with increased cell turnover in mice transgenic for growth hormone*. Lab Invest, 1991. **65**(5): p. 601-5.
128. Machado, M.O., et al., *Growth hormone promotes glomerular lipid accumulation in bGH mice*. Kidney Int, 2005. **68**(5): p. 2019-28.
129. Striker, L.J., T. Doi, and G.E. Striker, *Transgenic mice in renal research*. Adv Nephrol Necker Hosp, 1991. **20**: p. 91-108.
130. Doi, T., et al., *Glomerulosclerosis in mice transgenic for growth hormone. Increased mesangial extracellular matrix is correlated with kidney mRNA levels*. J Exp Med, 1991. **173**(5): p. 1287-90.
131. Yang, C.W., et al., *Glomerulosclerosis and body growth are mediated by different portions of bovine growth hormone. Studies in transgenic mice*. Lab Invest, 1993. **68**(1): p. 62-70.
132. Kopchick, J.J., L.L. Bellush, and K.T. Coschigano, *Transgenic models of growth hormone action*. Annu Rev Nutr, 1999. **19**: p. 437-61.
133. Doi, T., et al., *Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulinlike growth factor-1*. Am J Pathol, 1988. **131**(3): p. 398-403.
134. Doi, T., et al., *Glomerular lesions in mice transgenic for growth hormone and insulinlike growth factor-I. I. Relationship between increased glomerular size and mesangial sclerosis*. Am J Pathol, 1990. **137**(3): p. 541-52.
135. Blutke, A., et al., *Genetic dissection of IGF1-dependent and -independent effects of permanent GH excess on postnatal growth and organ pathology of mice*. Mol Cell Endocrinol, 2014. **394**(1-2): p. 88-98.
136. Blutke, A., et al., *Growth hormone (GH)-transgenic insulin-like growth factor 1 (IGF1)-deficient mice allow dissociation of excess GH and IGF1 effects on glomerular and tubular growth*. Physiol Rep, 2016. **4**(5).
137. Hong, S., et al., *A cohort study found a high risk of end-stage kidney disease associated with acromegaly*. Kidney Int, 2023. **104**(4): p. 820-827.
138. Kamenicky, P., L. Maione, and P. Chanson, *Cardiovascular complications of acromegaly*. Ann Endocrinol (Paris), 2021. **82**(3-4): p. 206-209.
139. Xie, T., et al., *Serum phosphate: Does it more closely reflect the true state of acromegaly?* J Clin Neurosci, 2020. **71**: p. 26-31.
140. Suzuki, Y., C.P. Landowski, and M.A. Hediger, *Mechanisms and regulation of epithelial Ca²⁺ absorption in health and disease*. Annu Rev Physiol, 2008. **70**: p. 257-71.
141. Mazziotti, G., et al., *Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(8): p. 3402-10.
142. Yamamoto, M., et al., *Prevalence of Simple Renal Cysts in Acromegaly*. Intern Med, 2016. **55**(13): p. 1685-90.
143. Syro, L.V., et al., *Somatotroph pituitary adenoma with acromegaly and autosomal dominant polycystic kidney disease: SSTR5 polymorphism and PKD1 mutation*. Pituitary, 2012. **15**(3): p. 342-9.
144. Chang, C.C., et al., *Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst*. J Chin Med Assoc, 2007. **70**(11): p. 486-91.

145. Mensel, B., et al., *Prevalence of renal cysts and association with risk factors in a general population: an MRI-based study*. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. **43**(11): p. 3068-3074.
146. Rule, A.D., et al., *Characteristics of renal cystic and solid lesions based on contrast-enhanced computed tomography of potential kidney donors*. *Am J Kidney Dis*, 2012. **59**(5): p. 611-8.
147. Ozveren, B., E. Onganer, and L.N. Turkeri, *Simple Renal Cysts: Prevalence, Associated Risk Factors and Follow-Up in a Health Screening Cohort*. *Urol J*, 2016. **13**(1): p. 2569-75.
148. Bostan, H., et al., *The prevalence and associated risk factors of detectable renal morphological abnormalities in acromegaly*. *Pituitary*, 2023.
149. Kaltenbach, T.E., et al., *Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients*. *Abdom Radiol (NY)*, 2016. **41**(1): p. 25-32.
150. Messchendorp, A.L., et al., *Somatostatin in renal physiology and autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2020. **35**(8): p. 1306-1316.
151. Masyuk, T.V., et al., *Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(3): p. 1104-16.
152. Masyuk, T.V., et al., *Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver diseases*. *Hepatology*, 2013. **58**(1): p. 409-21.
153. Hopp, K., et al., *Tolvaptan plus pasireotide shows enhanced efficacy in a PKD1 model*. *J Am Soc Nephrol*, 2015. **26**(1): p. 39-47.
154. Kugita, M., et al., *Beneficial effect of combined treatment with octreotide and pasireotide in PCK rats, an orthologous model of human autosomal recessive polycystic kidney disease*. *PLoS One*, 2017. **12**(5): p. e0177934.
155. Ruggenti, P., et al., *Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. *Kidney Int*, 2005. **68**(1): p. 206-16.
156. van Keimpema, L., et al., *Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(5): p. 1661-8 e1-2.
157. Hogan, M.C., et al., *Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27**(9): p. 3532-9.
158. Caroli, A., et al., *Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial*. *Lancet*, 2013. **382**(9903): p. 1485-95.
159. Meijer, E., et al., *Effect of Lanreotide on Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2018. **320**(19): p. 2010-2019.
160. Vart, P. and H.J.L. Heerspink, *Progress and opportunities in measuring the burden of Chronic Kidney Disease*. *Lancet Reg Health Eur*, 2022. **20**: p. 100447.
161. Mills, K.T., et al., *A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010*. *Kidney Int*, 2015. **88**(5): p. 950-7.
162. Suleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. **26**(6): p. 1862-71.

163. Dogan, S., et al., *Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients*. *Endocrine*, 2014. **45**(1): p. 114-21.
164. dos Santos, M.C., et al., *Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study*. *Pituitary*, 2013. **16**(1): p. 109-14.
165. Scacchi, M., et al., *Elastosonographic evaluation of thyroid nodules in acromegaly*. *Eur J Endocrinol*, 2009. **161**(4): p. 607-13.
166. Schultheiss, U.T., et al., *Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2017. **32**(11): p. 1874-1881.
167. Targher, G., et al., *Prevalence of thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis*. *Clin Chem Lab Med*, 2009. **47**(11): p. 1367-71.
168. Lo, J.C., et al., *Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease*. *Kidney Int*, 2005. **67**(3): p. 1047-52.
169. Cuna, V., et al., *Functional Abnormalities and Thyroid Nodules in Patients with End-stage Renal Disease*. *In Vivo*, 2017. **31**(6): p. 1203-1208.
170. Mohamedali, M., et al., *Thyroid disorders and chronic kidney disease*. *Int J Nephrol*, 2014. **2014**: p. 520281.
171. Rule, A.D., et al., *Kidney stones and the risk for chronic kidney disease*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(4): p. 804-11.
172. Dhondup, T., et al., *Risk of ESRD and Mortality in Kidney and Bladder Stone Formers*. *Am J Kidney Dis*, 2018. **72**(6): p. 790-797.
173. Alexander, R.T., et al., *Kidney stones and kidney function loss: a cohort study*. *BMJ*, 2012. **345**: p. e5287.
174. Pines, A. and D. Olchovsky, *Urolithiasis in acromegaly*. *Urology*, 1985. **26**(3): p. 240-2.
175. Heilberg, I.P., et al., *Metabolic factors for urolithiasis in acromegalic patients*. *Braz J Med Biol Res*, 1991. **24**(7): p. 687-96.
176. Parkinson, C., et al., *Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(12): p. 5650-5.
177. Ervik M, L.F., Laversanne M, Ferlay J, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Over Time*. 2021.