



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**AKROMEGALİK ERKEK HASTALARDA SPERM
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KORKMAZ YILMAZ

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Pınar Kadioğlu**

İSTANBUL – 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her daim bizleri kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle dinleyen, güler yüzün ve samimiyetini esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da verdiği değerli bilgilerden faydalanacağım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli başta olmak üzere değerli hocalarıma,

Tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan, iyi bir hekim olma yolunda, bilgi, birikim, sabır ve özeni ile yetişmeme katkıda bulunan idolüm değerli hocam Sayın Prof. Dr. Pınar Kadioğlu'na,

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ateş Kadioğlu'na, hasta verilerini toplamamda bana sonsuz yardımcı olan Biyolog Gülşen Aktan'a, Endokrinoloji Poliklinik çalışanlarına,

Üniversite yıllarından dahiliye asistanlığına uzanan güzel dostluğumuz için Dr. Alican Karakoç'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım canım eşkıdemlerime, sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman yanımda olan, hak ve emekleri asla ödenemeyecek anneme, babama ve sevgili abime,

Varlığıyla tamamlandığım en büyük destekçim biricik eşim Uzm. Dr. Mesut Yılmaz'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Merve KORKMAZ YILMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Klinik	6
2.2. GH' Nin Erkek Reprodktif Sistemine Etkileri.....	7
2.2.1 Somatotropik Aks.....	7
2.2.2 GH'in Erkek Reprodktif Sistem Üzerindeki Fizyolojik ve Patolojik Etkileri..	7
2.2.3 GH'nin Cinsel Davranış ve Hipotalamus Üzerine Etkileri.....	8
2.2.4 GH'nin Gonadotropin ve Prolaktin Salınımına Etkisi.....	8
2.2.5 GH'nin Leydig Hücreleri ve Testosteron Üretimi Üzerindeki Etkileri.....	9
2.2.6 GH'nin Sertoli Hücreleri ve Spermatogenez Üzerindeki Etkileri.....	9
2.2.7 GH'nin Aksesuar Üreme Bezleri, Eretil Doku ve Spermatozoa Üzerindeki Etkileri.....	10
2.3 TANI.....	10
2.4 TEDAVİ.....	11
2.4.1 Somatostatin Analogları	12
2.4.2 GH Reseptör Antagonisti.....	13
2.4.3 Dopamin Agonistleri.....	13
2.5 TAKİP.....	15
3. YÖNTEM	16

3.1 Çalışmadan Dışlama Kriterleri	17
3.2 İstatiksel Analiz	17
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	32
6. ÖZET	37
7. ABSTRACT.....	39
KAYNAKÇA.....	41



ŞEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Akromegalide tedavi yaklaşımı.....	14
Tablo 1: Hipofizer adenom özellikleri.....	20
Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri.....	21
Tablo 3: Hastaların laboratuvar ve semen analizi parametreleri	23
Grafik 1: Gruplara göre IGF-1 ve GH değerlerinin grafikleri.....	24
Grafik 2: Gruplara göre testesteron değerlerinin grafiği	24
Grafik 3: Gruplara göre semen volümü (ml) grafiği	25
Grafik 4: Gruplara göre sperm konsantrasyonu ($10^6/ml$) grafiği	25
Grafik 5: Gruplara göre sperm motilite (%) grafiği	26
Grafik 6: Gruplara göre toplam motil sperm sayısı (10^6) grafiği.....	26
Grafik 7: Gruplara göre semen morfolojisi grafiği.....	27
Tablo 4: Aktif hastalık grubu (Grup 3) ve remisyonadaki hastalık grubunun (Grup 4) karşılaştırılması.....	28
Tablo 5: Sağlıklı grup (Grup 1) ve remisyonadaki hastalık grubunun (Grup 4) verilerinin karşılaştırılması.....	29
Grafik 8: GH ile serum testesteron düzeyi, serum FSH düzeyi, sperm motilitesi, toplam motil sperm sayısı arasındaki korelasyon eğrileri.....	30
Grafik 9: IGF-1 düzeyi ile sperm konsantrasyonu, sperm motilite yüzdesi arasındaki korelasyon eğrisi.....	31

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
DA	: Dopamin Agonisti
DHT	: Dihidrotestosteron
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GHRA	: GH reseptör antagonisti
GHRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LH	: Luteinizan Hormon
MR	: Magnetik Rezonans
NFA	: Non-fonksiyone adenom
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Preop	: Operasyon Öncesi
Postop	: Operasyon Sonrası
PRL	: Prolaktin
RT	: Radyoterapi
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SSA	: Somatostatin Analogu
SST	: Serum Separatör Tüp
T	: Testosteron
Tm	: Tümü
TMSS	: Toplam Motil Sperm Sayısı
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. Akromegali, büyüme hormonunun (GH) aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyrederek (1). Yeterli tedavi edilmediği takdirde erken ölüm ile sonuçlanabilir (2).

Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, baş ağrısı, halsizlik, aşırı terleme ve gonadal disfonksiyondan yakınırırlar (3). Gonadal disfonksiyon genellikle daha az sıklıkla saptanır (4).

Akromegali hastalarında görülen genitoüriner sistemdeki endokrin bozukluklar; libido azalması, impotans, infertilite, adet düzensizlikleri ve galaktore olarak sıralanabilir. GH ile birlikte bu hastalarda prolaktin seviyelerinde artış gözlenmekte olup, buna bağlı östrojen ve testosteron seviyeleri azalmış görülebilir (5,6). Hormonların yetersiz salınımına bağlı; spermlerde sayısal (oligospermi), motilite (astenospermi) ve yapısal (teratospermi) problemler ile ejakulasyon kusurları görülmektedir (7-9). Erkek hastalar azalmış cinsel istek, ereksiyon kusuru ve beraberinde fertilité sorunları ile de doktora başvurmaktadır (10).

Yapılan çalışmalarda gonadal disfonksiyon mekanizmaları; hipofiz adenomunun bası etkisine bağlı parsiyel veya tamamen gonadotropin eksikliği, sap basısına bağlı hiperprolaktinemi, GH ve prolaktin (PRL) birlikte sekrete eden tümörler, GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in over ve testis üzerindeki muhtemel direkt etkileri olarak açıklanmıştır (11). Ayrıca, hipofiz cerrahisi ve radyoterapi (RT) gibi tedavi prosedürleri de bu hastalarda doğurganlığı azaltır (12).

Akromegalinin bir başka potansiyel sonucu ise, hipogonadizmdir. Makroadenomlu hastalarda kitlenin bası etkisine bağlı hipogonadotropik hipogonadizm görülmekte iken, mikroadenomlu hastalarda ise GH ile birlikte PRL artışı hipogonadizme katkı sağlamaktadır. Ancak PRL artışı olmadan da mikroadenomlu hastalarda hipogonadizm görülebilmektedir (13-15).

Literatürü incelediğimizde akromegali ve fertilité ile ilgili çalışmalar çoğunlukla kadın reproduktif sistem üzerinedir. Akromegalik erkek hastalarda fertilité problemleri öngörülse de bu konuyla ilgili yeterli insan çalışması mevcut değildir. Yapılan hayvan çalışmalarında hem büyüme hormonu eksikliği olan, hem de büyüme hormonu fazla salgılanan deneklerde sperm analizlerinde sperm sayısında ve motilitesinde azalma izlenmiş olup sperm parametrelerinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (16-20). Büyüme hormonu; cinsel farklılaşma, pubertal maturasyon, gonadal steroidogenez ve gametogenezde etkin rol oynamaktadır. Bu endokrin etkilerini, hepatik insülin benzeri büyüme faktörü-1 yoluyla veya parakrin ve otokrin yollarla gonadal dokularda üretilen büyüme hormonunu etkileyerek gösterdiği öne sürölmektedir. Akromegalik hastalarda, büyüme hormonunun fazla salınımının spermlerin motilitesini, hücre membran bütönlüğünü, mitokondrial fonksiyonu, DNA bütönlüğünü ve fertilizasyonu bozduğu düşünölmektedir (21).

GH'un testislerin farklılaşma ve gelişmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir, yetişkin sıçanlarda GH salgılanmasındaki eksikliğin germinal hücrelerin farklılaşmasında gecikmeye yol açtığı gösterilmiştir (22). Erkek üreme sistemi özellikle GH etkisine bağlıdır, GH antiserumu erkek fetal farelerde wolffian kanalının farklılaşmasını bloke ederken GH uygulamasının normal farklılaşmayı geri getirdiği izlenmiştir. Eksojen GH ayrıca in vitro dişi fetüslerde wolffian kanalını stabilize etmektedir (23). GH eksikliği olan ve GH reseptör direnci olan sıçanların anormal derecede küçük testislere sahip olduğu gösterilmiştir (24-26).

İn vitro çalışmalar GH uygulamasının Leydig ve Sertoli hücrelerinin FSH ve LH 'ye yanıtını arttırdığını göstermektedir (27). GH ayrıca, steroidogenez ve spermatogenezin düzenlenmesinde in vivo deneysel çalışmalarla rolü olduğu gösterilen IGF-I'in üretimini lokal olarak arttırabilir (28). Ek olarak; Leydig hücrelerinde hem IGF-I peptidinin hem de reseptör sentezinin ana düzenleyicisinin LH olmasına rağmen, GH indirek olarak gonadotropinlerin etkisini artırarak testiküler IGF-I üretiminde rol oynamaktadır. Oligospermik erkeklere GH uygulamasının, sperm üretimini indüklemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (29). Benzer şekilde, izole GH eksikliği olan bir grup hastaya, GH replase edilmesinden sonra seminal plazma hacminde artış olduğu gözlemlenmiştir (30). Kronik GH ve IGF-I fazlalığının gonadal fonksiyon üzerindeki

etkileri ise henüz araştırılmamıştır ve akromegalik erkeklerde semen analizine ilişkin veriler eksiktir.

Bu çalışmanın amacı, akromegalik erkek hastalarda spermiogram ile spermilerin niceliksel ve niteliksel olarak incelenmesi; elde edilen verilerle fertilitenin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

Akromegali, çoğunlukla (>%95) hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden çıkan bir adenomdan aşırı GH salınımının neden olduğu kronik bir hastalıktır. GH salgılayan tümörlerin bir kısmı mikst tiptedir ve PRL salgıladıkları görülmüştür. Bazen ilaveten ACTH, glikoprotein hormon alfa subünit veya TSH sekrete eden karışık plurihormonal tümörlerle de karşılaşılır (31,32). Olguların %5'inde ise, hipotalamik veya nöroendokrin tümörlerden aşırı GHRH sekresyonu, somatotrof hiperplazisine ve akromegali gelişimine neden olur. Ektopik GH sekresyonu yapan tümörlere bağlı akromegali ise çok nadir görülür (33,34).

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomları, hipofiz tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu tümörlerin %75-80'ini makroadenomlar oluşturur. Akromegali ortalama tanı yaşı 40-47 arasında değişmekte, prevalansı milyonda 28-137, insidansı ise 2-11 olgu/yıl olarak bildirilmektedir. Ondokuz yaşından önce tanı alan hasta oranı %2.5-22'dir. Hastalık semptomlarının başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 5 yıldır, bu sürenin 15 yıla kadar da uzayabileceği bilinmektedir. Akromegali nadiren MEN1, MEN4, McCune Albright sendromu, Carney kompleksi ve ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA) gibi genetik hastalıklar ile birlikte veya X-linked akrogigantizm olarak da görülebilir (35).

Akromegali, GH aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun basıya bağlı kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-4 kat kadar arttığı bilinmektedir. GH düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda, akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal populasyonun oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir. IGF1 değerlerinin de normale indirilmesi mortalite riskini azaltmaktadır (36).

Toplum araştırmaları, akromegalik hastalarda en sık görülen bulgunun akrall büyüme (%78-85) ve yüzde kabalaşma (%70) olduğunu göstermiştir (37). Baş ağrısı, makroglossi, terleme artışı, artralji, ciltte kalınlaşma, horlama, yorgunluk ve karpal tünel sendromu sık görülen diğer bulgulardır.

Tanı sırasında hastalarda %48 hipertansiyon, %10 kalp yetmezliği ile %8 koroner arter hastalığı tespit edilmektedir (38). Hipertansiyonun nedeni volum yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerdir. Başlangıçtaki hiperkinetik kardiyak sendrom tedavisiz kalan hastalarda aşırı kalp yetmezliğine ilerler. Tedavi ile GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir. Hastalarda görülen hipertansiyon ile diabetes mellitus, koroner arter hastalığının gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunur. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus GH yüksekliğine bağlı oluşan insülin direnci, periferik glukoz kullanımının azalması, glukoneogenezisin artması ve lipoliz sonucunda gelişmektedir (39).

Hastaların %20–80'inde görülen uyku apne sendromu, hypoventilasyon ve hipoksemi ile birlikte seyretmektedir (40). Akromegalide synovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Nodüler guatr gelişimi akromegalik hastalarda artmıştır ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Hasta serilerinde tiroid kanser görülme sıklığı %1.2–10.6 arasında değişmektedir. Normal popülasyona göre tiroid kanser riskinin akromegalide 8 kat arttığı bilinmektedir (41).

Ayrıca hastalarda hiperplastik kolon adenomları, kolorektal polip ve kolon kanser sıklığının sırasıyla 2.5, 3.5 ve 4.0 kat kadar arttığı gösterilmiştir. Akromegali tedavisiz kaldığında yaşam kalitesi (QoL) üzerinde olumsuz etkiler yapmakta aynı zamanda nörokognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklara da yol açmaktadır (42).

Tanı sırasında makroadenomlu akromegalik hastaların yaklaşık 3/4'ünde değişik derecelerde hipopituitarizm klinik bulguları tespit edilmektedir (43).

Akromegali, büyüme hormonu aşırı salgısı ile karakterize yeterli tedavi edilmediği takdirde erken ölüm ve ciddi komorbiditeler ile ilişkili nadir bir hastalıktır (44).

2.1 KLİNİK

Akromegalide adenomun boyutu, invazyon derecesi, hastalığın süresi, başlangıç GH ve IGF-1 düzeyleri klinik tabloyu etkiler.

Akromegalik hastalarda GH aşırı salınmasının oluşturduğu metabolik etkilerden klinikte en dikkat çeken özellikler akril büyüme ve yüzde kabalaşmadır. Kemik ve kıkırdak dokudaki değişiklikler önce yüz ve kafatasını etkiler. Alt çenede uzama, burunda ve dilde büyüme, maksillada büyüme nedeniyle oluşan malokluzyona bağlı dişler arasındaki mesafenin açılması görülebilir. Akromegalide synovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Semptomatik karpal tünel sendromu siktir (45).

Akromegalik hastalarda adenomun oluşturduğu lokal basıya bağlı baş ağrısına, optik kiazma basısı olursa görme alanında daralma ve kranial sinirlere bası halinde kranial sinir paralizisi görülebilir. Özellikle makroadenomların oluşturduğu lokal bası, diğer hipofiz hormonlarının salgılanmasında azalmaya yol açabilir.

Akromegali ile ilişkili hipofiz tümörleri çoğu zaman iyi huylu olmasına rağmen artmış GH ve IGF-1 seviyeleri nedeniyle metabolik ve klinik olarak; kardiyovasküler, solunumsal, endokrin ve metabolik morbiditeye yol açmaktadır. En önemli metabolik ve klinik sonuçlar kardiyovasküler sistem üzerinde görülmektedir. Akromegalik hastaların bir kısmında tanı sırasında veya hastalığın seyrinde hipertansiyon, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı görülmektedir. GH fazlalığının sebep olduğu insülin direnci nedeniyle bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus görülebilir. Başlangıçta volüm yüklenmesi ve vasküler değişiklikler nedeniyle oluşan hiperkinetik kardiyak sendrom tedavisiz hastaların son dönemlerinde dilate kardiyomyopatiye ve sistolik kalp yetmezliğine neden olur (46).

Akromegalik hastalarda vokal kordlar ve hipofarenksteki yumuşak doku değişiklikleri nedeniyle sese kalınlaşma ve uyku apne sendromu görülebilir. Uyku apne sendromu hastalarda kardiyak disritmiler için de bir predispozan faktördür. Akromegalide görülen solunum yolu hastalıklarının en tipik tablosu uyku-apne sendromu olup son yıllarda akromegalide klinik spektrumunun bir parçası olarak tanımlanmaktadır.

Nodüler guatr gelişimi akromegalik hastalarda artmıştır, hasta serilerinde tiroid kanser görülme sıklığının arttığı görülmüştür. Ayrıca hastalarda hiperplastik kolon adenomları, kolorektal polip ve kolon kanser sıklığının da arttığı gösterilmiştir (47).

Akromegali hastalarında görülen genitoüriner sistemdeki endokrin bozukluklar ise; libido azalması, impotans, infertilite, adet düzensizlikleri ve galaktore olarak sıralanabilir.

2.2 GH' NİN ERKEK REPRODUKTİF SİSTEMİNE ETKİLERİ

2.2.1 Somatotropik Aks

GH, anterior hipofizdeki somatotrop hücrelerden sentezlenir. Pulsatil olarak salınır. Serumda serbest olarak yada GH bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur. GH reseptörleri hipotalamusta ve beyin dışında testiste, Sertoli ve Leyding hücrelerinde bulunmaktadır. Bu sebeple GH hipotalamus- hipofiz- testis aksını farklı seviyelerden etkileyebilmektedir.

Memelilerde insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), doğum sonrası dönemden başlayarak GH' nin sistemik etkileri için anahtar mediyatördür. Etkilerini, büyüme kadar en az 6'sı belirlenmiş olan IGF-I bağlanma proteinleri (IGF-BP'ler) üzerinden gösterir. GH' nin vücuttaki etkilerinde, karaciğer tarafından üretilen IGF-I ile çeşitli GH hedef organlarında yerel olarak üretilip parakrin ve otokrin etki gösteren IGF-I düzenleyici işlev görür.

2.2.2 GH'in Erkek Reprodüktif Sistem Üzerindeki Fizyolojik ve Patolojik Etkileri

Konjenital GH eksikliği veya GH direnci olan hastalarda (48) ve izole edilmiş GH eksikliği olan mutant farelerde ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda (49) etkilenen erkeklerde fertilitenin korunduğu gösterilmiştir. Ancak bununla birlikte, gecikmiş ergenlik, erkek dış genitalyanın normal dışı gelişimi ve azalmış cinsel davranış gibi çeşitli üreme kusurları yaşadıkları görülmüştür.

GH sinyalinin erkek doğurganlığı için kesinlikle gerekli olmamasına rağmen, erkek cinsel olgunlaşmasının ve yetişkin üreme işlevlerinin kontrolünde fizyolojik bir rol oynamaktadır.

Akromegali tanılı hastalarda adenohipofizdeki adenomların aşırı GH üretimi, libido ve potensin azalması ile ilişkilidir (50). Transgenik farelerde GH'nin aşırı ekspresyonuna bağlı cinsel davranışta eksiklikler, erkek aksesuar üreme bezlerinde patolojik değişiklikler, azalmış fertilité ve reproduktif sistemde erken yaşlanma görülmüştür (51). Bu yan etkilerin ciddiyeti ile GH ekspresyonunun seviyesi arasında ilişki bulunmuştur (52). Yine GH'yi aşırı eksprese eden transgenik domuzlarda yapılan bir çalışmada, erkek üreme sisteminde bozukluklar bildirilmiştir (53). Bu çalışmalarla, GH seviyelerinin kronik olarak fizyolojik aralığın üzerinde seyretmesinin, cinsel davranışa ve erkeklerdeki üreme fonksiyonuna müdahale ettiği sonucuna varılmaktadır.

2.2.3 GH'nin Cinsel Davranış ve Hipotalamus Üzerine Etkileri

GH'yi aşırı eksprese eden transgenik erkek farelerde cinsel davranışlarda azalma bildirilmiştir (54). Bu değişikliklerin GH'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkilerine yada plazma testosteron seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak gelişeceği düşünülmüştür (55). Benzer şekilde, akromegalik erkekler bireylerde libidoyu azalttığı ve iktidarsızlık insidansını arttırdığı bildirilmiştir (50). Akromegalinin komplikasyonları olan diyabet, kardiyovasküler hastalık ve hiperprolaktineminin de bu hastalarda reproduktif sistemdeki sorunların etiolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, GH'nin erkek cinsel davranışının kontrolünde rol oynayan hipotalamus başta olmak üzere merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. GH eksikliği olan yetişkin erkeklerde rekombinant insan GH (hGH) tedavisi ile beyin omurilik sıvısındaki norepinefrin, dopamin gibi nörotransmitterlerin seviyesinde artış görülmüştür (56).

2.2.4 GH'nin Gonadotropin ve Prolaktin Salınımına Etkisi

GH'yi aşırı eksprese eden transgenik farelerde, başta LH seviyesi olmak üzere gonadotropin salgılamada azalma tespit edilmiştir (57). Hem GH sinyalinin olmayışı hem de GH'nin kronik yüksekliği, gonadotropin salgılamada ve negatif gonadal geri bildirim ile düzenlenmesinde önemli değişiklikler yapabilir. Bu değişikliklerin, muhtemelen GH

veya IGF-I'in, LH ve FSH salınımına hipotalamik kontrol üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. GH fazlalığı veya direnci olan hayvanlarda, GH'nin LH ve FSH salınımı üzerindeki etkisine ek olarak PRL'nin salınımının kontrol edilmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (58). GH fazlalığında, dopamin salınımının baskılanmasıyla plazma PRL seviyeleri yükselmektedir (59).

2.2.5 GH'nin Leydig Hücreleri ve Testosteron Üretimi Üzerindeki Etkileri

GH'nin doğrudan veya dolaylı olarak Leydig hücrelerine etkileri üzerine çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda Leydig hücrelerinin hem GH hem de IGF-I reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (60).

hGH enjekte edilen sıçanlarda, testis büyümesinin ve testis fonksiyonlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (61). IGF-I' in ise Leydig hücreleri ve testis üzerindeki etkilerine aracılık etmedeki rolünü tanımlamak zordur. Leydig hücreleri, hem IGF-I hem de IGF-I reseptörlerini eksprese etmektedir ve IGF-I ekspresyonu, GH tarafından da uyarılabilir. Böylece, Leydig hücreleri hem sistemik hem de yerel IGF-I üretiminin GH kaynaklı yükselmesine yanıt verebilir. Bununla birlikte, Leydig hücrelerinde IGF-I ekspresyonu, gonadotropinler tarafından da uyarılır (62).

2.2.6 GH'nin Sertoli Hücreleri ve Spermatogenez Üzerindeki Etkileri

Leydig hücrelerine benzer şekilde, Sertoli hücreleri ve erkek germ hücreleri GH'nin direkt ve indirekt etkileri için potansiyel hedeflerdir. Sertoli hücreleri, hem GH hem de IGF-I reseptörlerine sahiptir ve IGF-I üretir (63). Vasektomize edilmiş erkeklerde yapılan çalışmalarda, seminal plazmada bulunan IGF-I' in az miktarda testis, büyük ölçüde Sertoli hücresi orijinli olduğunu göstermektedir (64). GH'nin, Sertoli hücrelerinin sayılarını etkilemeden olgunlaşmasını uyardığı bildirilmiştir (65). Germ hücrelerinin IGF-I reseptörlerini eksprese ettiği (66) ve IGF-I'e artan spermatogonial DNA sentezi ile yanıt verdiği bildirilmiştir (67).

Gonadotropinler ile tedavi edilen hipogonadal erkeklerde, tedaviye hGH eklenmesi sperm sayısındaki iyileşmeyi arttırmıştır (68). Ancak bununla birlikte, sonraki çalışmalarda oligospermik ve azospermik erkeklerde GH'nin yararlı etkileri gözlenmemiştir (69).

2.2.7 GH'nin Aksesuar Üreme Bezleri, Erektile Doku ve Spermatozoa Üzerindeki Etkileri

Prostat kanserinin periferik IGF-I düzeyleri ile ilişkisi bildirilse de (70), GH veya IGF-I' in prostat veya seminal veziküller üzerindeki etkisi tam bilinmemektedir. GH eksikliği olan farelerde erkek aksesuar üreme bezlerinin ağırlığında azalma (71) ve GH veya IGF-I fazla salınan transgenik farelerde ise bezlerin ağırlığında artma (72) izlenmiştir. Yine başka bir çalışmada akromegalik erkeklerde prostat hiperplazisi tarif edilmiştir (73). GH' nin aşırı ekspresyonu ile reproduktif yaşam süresinin kısalması ve üreme sisteminin erken yaşlanması arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Yine GH' nin fazla eksprese edilmesinin ereksiyon üzerinde doğrudan inhibitör etkili olduğu bildirilmiştir (74).

2.3 TANI

Akromegali tanısı genellikle tipik yüz bulguları ve akral büyüme ile akla gelir. Akromegalide sık görülen aşırı terleme, eklem ağrıları, halsizlik, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, horlama ve ellerde uyuşma gibi non-spesifik yakınmalarla başvuran hastalarda genellikle tanı gecikmektedir. Tipik klinik bulguları olmayan, ancak Tip 2 diabetes mellitus, uyku apnesi, hipertansiyon, artrit, hiperhidrozis ve karpal tünel sendromu gibi akromegaliye eşlik eden klinik durumların birkaçının bulunduğu hastalarda da IGF-1'in ölçülmesi önerilmektedir. Yarı ömrü 15 saat olan IGF-1'in serum düzeyleri oldukça stabildir ve GH sekresyonunun markırı olarak kabul edilir. Normal bir IGF-1 düzeyi ile akromegali tanısı dışlanabilir. Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal değerlendirme sonucunda konulmalıdır. Random GH ölçümü akromegali tanısında anlamlı değildir. GH sekresyonunun epizodik niteliği, gün boyunca oldukça değişken GH konsantrasyonlarına neden olur (75). Akromegali tanısında serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet gözönüne alınarak değerlendirilmelidir. Yaşa ve cinsiyete göre normal bir IGF-1 değeri akromegali tanısını etkili bir şekilde dışlar (76).

Akromegalinin biyokimyasal tanısı geleneksel olarak GH hipersekresyonunun ve buna bağlı olarak artmış IGF-I düzeylerinin kanıtlarına dayanır. 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ile glukoz ve GH değerlerinin 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülmesi sonucunda serum GH düzeyinin <1 µg/L altına baskılanmadığının tespiti ile tanının doğrulanması önerilmiştir (77). Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ayrıca cerrahi

tedaviden sonra GH sekresyonunun kontrolünü belirlemek için altın bir standarttır, ancak somatostatin analogları ile tıbbi tedavi alan hastalarda biyokimyasal kontrolün değerlendirilmesinde faydalı görünmemektedir. Bu hastalarda hem bazal hem de glikoz sonrası GH düzeyleri serum IGF-1 konsantrasyonları ile oldukça uyumsuz bulunmuştur (78).

Klinik bulgular ile birlikte GH ve IGF-1 değerleri akromegaliyi desteklediğinde aşırı GH salgısının nedenini belirlemek için hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır. Bunun nedeni vakaların %95'inden fazlasında nedenin hipofizde somatotrop bir adenomun varlığıdır. Hipofiz görüntülemesi ile adenomun boyutu ve invazyon derecesi de tespit edilir. Adenom boyutunun bu ayrımı önemlidir, çünkü mikroadenomların makroadenomlardan cerrahi olarak çıkarılmaya uygun olma olasılığı daha yüksektir (79). Mikroadenomların görüntülenmesinde dinamik sella MR yapılması gerekir. Optik kiazmaya dayanan adenom varlığında görme alanı değerlendirilmelidir.

2.4 TEDAVİ

Akromegalinin değişken doğası nedeniyle, tüm hastalar için bireyselleştirilmiş bir tedavi yönetimi gereklidir. Tedavinin hedefi, GH $<1 \mu\text{g/L}$ ve normal IGF-1 değerlerine ulaşarak morbidite ve mortalite riskinin azaltılmasıdır. GH ve IGF-1 ölçümlerinden kaynaklanan farklılıklar göz önüne alındığında, takip süresince ölçümlerin aynı kitler ile yapılması önemlidir (80).

Akromegalide Tedavi Hedefleri

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normale getirilmesi,
2. Hipofiz adenomunun ve kitle etkisinin ortadan kaldırılması, azaltılması veya kontrol altına alınması,
3. Hipofizi çevreleyen sinirlerin ve parasellar vasküler yapıların korunması,
4. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenom basısına bağlı endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması,
5. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi, artrit ve kanser gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması,

6. Hipofiz adenomunun nüks riskinin azaltılması veya ortadan kaldırılmasıdır.

Akromegalik hastalarda cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneğidir (81). Cerrahi iyi hastalık kontrolü sağlanamadığında veya cerrahi müdahalenin kontrendike olduğu yada mümkün olmadığı durumlarda hastalara radyoterapi veya medikal tedavi önerilir (Şekil-1).

Radyoterapi ile GH ve IGF-1 düzeylerinde azalmanın yanı sıra tümör boyutunda da küçülme tespit edilirken, etkinliğinin ortaya çıkması yıllar aldığından genelde ameliyat ve medikal tedavi yanıtı olmayan hastalarda tercih edilir.

Günümüzde akromegalinin tedavisinde kullanılabilen üç ilaç sınıfı vardır: SSA'lar, dopamin agonistleri (DA'lar) ve bir GH reseptör antagonisti (GHRA). Somatostatin analogları ve dopamin agonistleri, hipofiz tümörlerinden salgılanan GH'ı inhibe etmek için kullanılırken, GH-reseptör antagonisti olan pegvisomant, periferik GH reseptörlerinde GH aktivitesini bloke eder. Medikal tedavi, en sık başarısız cerrahi sonrası kalıcı veya tekrarlayan akromegali için ikinci tedavi olarak kullanılmaktadır (82). Bazı durumlarda, özellikle de invaziv tümörler için primer tedavi olarak medikal tedavi savunulmaktadır.

2.4.1 Somatostatin Analogları

Bu ajanlar cerrahi sonrası hastalık aktivasyonu devam eden hastalarda ilk sırada tercih edilen medikal tedavi ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda primer tedavi seçeneğidir (83). Bu ilaçlar hipofiz bezindeki tümörde bulunan somatostatin reseptörlerine bağlanarak GH salınımını güçlü bir şekilde baskılar. Bu grupta oktreotid ve lanreotid akromegali tedavisinde kullanılan potent ve uzun yarı ömürlü somatostatin analoglarıdır. Biyokimyasal kontrolün sağlanmasında ve adenom boyutunun küçülmesinde etkinlik gösterirler. Bazı adenomlarda SSTR 5 ekspresyonunun dominansı nedeniyle bu tedavilere direnç gelişebilir. Bu durumda ikinci kuşak somatostatin analogu pasireotid düşünülebilir.

2.4.2 GH Reseptör Antagonisti

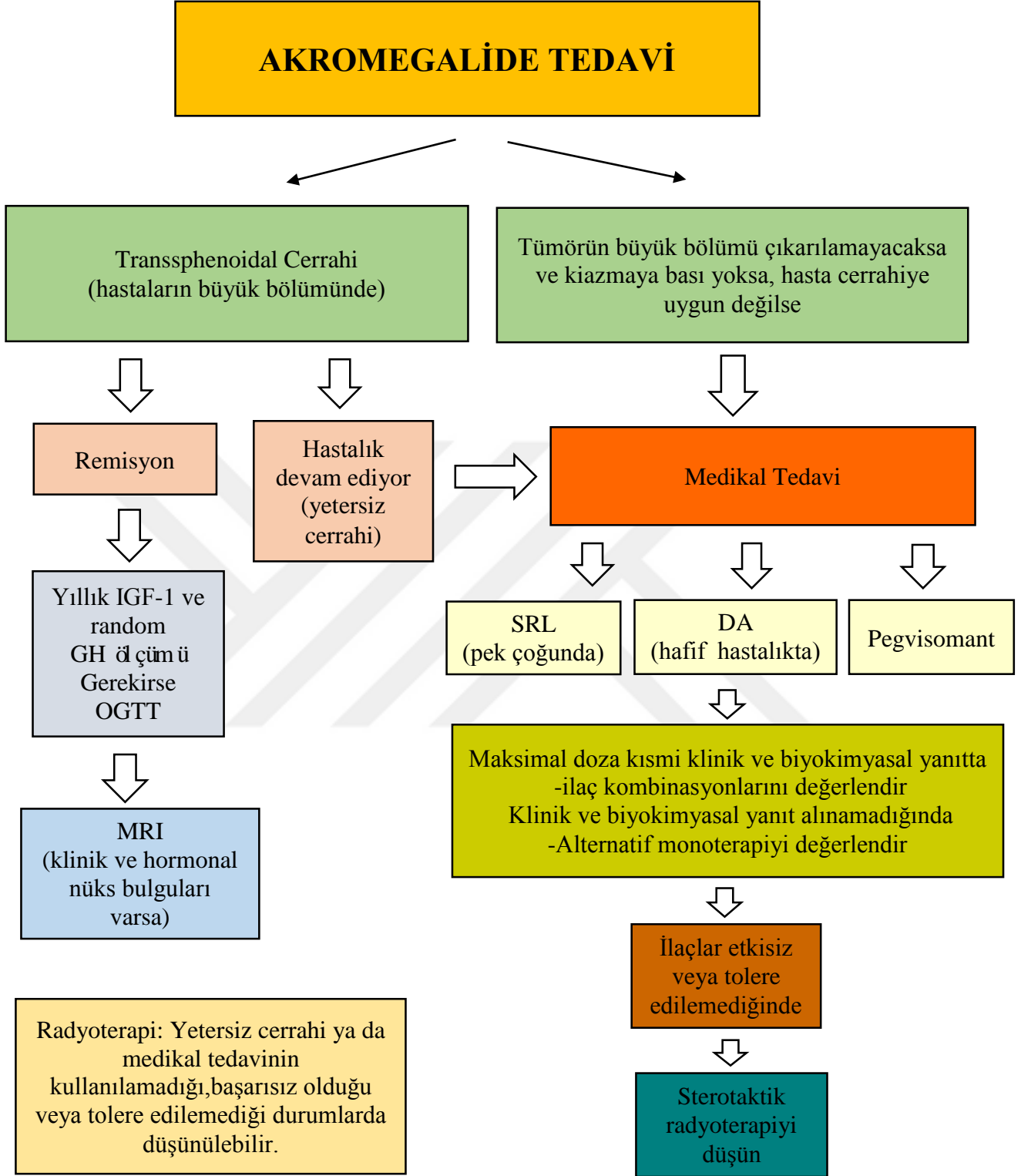
Pegvisomant, GH'nin GH reseptörüne bağlanmasını engelleyen GH reseptör antagonistidir. GH'nin periferdeki etkisini bloke eder ve hepatik IGF-1 sentezini azaltır.

Etkinliğinin izlemi için IGF-1 seviyeleri takip edilir. GH seviyelerinde ve adenom boyutunda artışa neden olabilir.

2.4.3 Dopamin Agonistleri

Dopamin Agonistlerinin çoğu ergotandan elde edilmiştir ve hiperprolaktinemi ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Fizyolojik olarak Dopamin GH sekresyonunu uyarır fakat 1974'de Chiodini ve arkadaşları Dopamin agonistlerinin (L-dopa) paradoksal olarak GH salgısını baskıladığını göstermişlerdir. L-dopaya karşı gelişen bu yanıtın hipotalamik seviyede etki gösteren uyarılar (glukoz, insülin) ile korelasyonun olmaması ilacın doğrudan hipofiz bezinde etki ettiğini göstermiştir (84). 1982 yılında Bresson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ; cerrahi öncesi klinik, radyolojik ve biyolojik kriterler ile akromegali tanısı konulan hipofiz adenomlu hastaların patoloji materyallerinde immunohistokimya ile PRL pozitifliği olmayan, saf GH salgılayan adenomlar üzerinde in vitro ortamda yapılan çalışmada bu adenomların dopamin bağlanma bölgeleri olduğu tespit edilmiştir (85).

Bromokriptin tarihsel anlamda özellikle GH-PRL salgılayan hipofiz adenomlu akromegali hastalarından ilk kullanılan dopamin agonistidir. Fakat akromegali hastalarında, yetersiz biyokimyasal yanıt, çoklu günlük uygulamaları ve gerekli olan yüksek dozlarda intolerans nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (86). Uzun süreli etki süresine sahip olan dopamin agonisti olan kabergoline, akromegalinin adjuvan tedavisi için en etkili dopamin agonistidir ve bu nedenle bu kategoride en çok tercih edilen ilaçtır (87). Sadece prolaktinomali hastalarda değil, diğer hipofiz adenomlu hastalarda da bromokriptin'den daha etkili ve daha iyi tolere edildiği bilinmektedir (88). Kabergolin, somatostatin analoglarına dirençli hastalarda tek başına veya ek tedavi olarak kullanılabilir. Somatostatin analogu ve kabergolin ile kombine tedavi, somatostatin analoglarına dirençli olan akromegali hastalarında etkili bir ikinci basamak tedavi seçeneğidir. Somatostatin analogları ve pegvisomant ile karşılaştırıldığında, kabergolin; düşük maliyeti, oral kullanım kolaylığı ve daha iyi hasta uyumu için sıklıkla uzun ömürlü medikal tedavi gerektiren, özellikle IGF-1 düzeyi çok yüksek olmayan akromegalik hastalarda çekici bir seçenek olarak göze çarpmaktadır (89).



Şekil 1. Akromegalide tedavi yaklaşımı

2.5 TAKİP

Tüm akromegali hastaları diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit, uyku apnesi, noduler guatr ve kolon polipleri ile olası kanserler açısından takip edilmelidir.

Hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan akromegalik hastalarda, kan basıncı, kan şekeri ve lipid düzeylerinin kontrolü için standart beslenme tedavileri ve tıbbi tedaviler kullanılmalıdır. Kardiyak performansı biyokimyasal remisyon sonrasında düzelmeyen akromegalik hastalara rutin ekokardiyografi yapılmalıdır. Kolorektal kanser ve kolon poliplerin gelişim riski arttığı için akromegalik hastaların tanı aldıkları sırada veya 40 yaşından itibaren düzenli olarak kolonoskopi ile takip edilmeleri gerekir. Kolonoskopi sıklığı, ilk kolonoskopideki bulgulara ve akromegali aktivitesine bağlı olarak değişir. İlk taramada adenomatöz polip tespit edilen veya serum IGF-1 düzeyleri yüksek seyreden hastalara üç yılda bir tarama önerilmelidir. İlk kolonoskopisi normal olan, hiperplastik polipi bulunan veya normal GH ve IGF-1 düzeyleri olan hastalara ise her beş yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır.

Akromegalik hastalarda tiroid kanser görülme riskinin arttığı bilindiğinden düzenli tiroid USG takipleri ve gerektiğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yapılması gerekir. Kadın hastalarda meme kanserine yönelik olarak düzenli mamagrafi takipleri yaptırılmalıdır.

3. YÖNTEM

15.06.2017 tarihli 83088843-604.01.01-228583 sayılı yazı ile çalışmaya 3 Ekim 2017 tarihli Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygunluk verilmesinin ardından veriler toplanmaya başlandı. Çalışma için maddi kaynak İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden alınan ödenek ile sağlandı. (Proje no: TTU-2017-27077)

Etik kurul onayını takiben Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinden akromegali tanısı ile takipli 508 hastanın dosyaları taranarak, klinik verileri ve takipleri düzenli erkek hastalar çalışmaya alındı. Otuz hastalığı aktif, 32 hastalığı inaktif olan erkek akromegali hastası ile kontrol grubu için 10 nonfonksiyone hipofizer adenomu olan erkek hasta ve 10 sağlıklı gönüllü erkek çalışmaya alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu bilgilendirilerek onamları alındı.

Çalışmaya alınan hastalardan; saat 7:00 ile 11:00 arasında serumda GH, IGF-1, FSH, LH, prolaktin, SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin), albümin, testesteron düzeylerine bakmak için separatör jel içeren (SST) sarı kapaklı tübe 5.0 ml kan alındı, santrifüje edilerek üzerindeki plazma kısmı eppendorf tüplerine alınıp -80 derecede saklandı. Aynı gün hastalardan spermioqram için semen örneği alındı.

Hedeflenen hasta sayısına ulaşıldığında alınan tüm kanlar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında 'immunochemiluminescent' (ICMA) yöntemiyle aynı anda çalışılarak GH ve IGF-1 düzeyleri ile FSH, LH, prolaktin, SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin), albümin, testesteron düzeyine bakıldı.

75 gr OGTT sonrası 30. ve 120. dakikalarda değerlendirilen GH düzeyinin < 1 mcg/L ve IGF-1 düzeylerinin yaşa göre normal aralıkta seyretmesi biyokimyasal remisyon olarak değerlendirildi. Cerrahi tedavi alan hastalarda ise, operasyon sonrası 3.ayda bakılan IGF-1 düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal aralığa düşmesi ve OGTT sonrası GH konsantrasyonunun 1mcg/l nin altına düşmesi kür olarak kabul edildi. Laboratuvarımızda normal IGF-I aralığı 20–30 yaş arasında 110–502 µg/ litre, 31–40 yaş arasında 100–450 µg/ litre, 41–50 yaş arasında 100–300 µg/ litre, 51–60 yaş arasında 90–270 µg/ litre, 60 yaş ve üstü hastalarda ise 78-258 µg/ litre idi.

Semen analizleri, kan tetkiklerinin yapıldığı gün androloji laboratuvarında çalışıldı. Semen kalitesi değerlendirilirken, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2010 yılında yayınladığı "DSÖ Laboratuvar El Kitabı İnsan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi" başlıklı kılavuza göre rutin semen analizi yapıldı.

Semen hastadan 48 saat - 72 saatlik cinsel perhiz süresi sonrası ejakülasyonla alındı. Semen makroskopik incelemesi (volum, renk, ph, viskozite ve likefaksiyon süresi) yapıldıktan sonra mikroskopik analiz yapıldı. Mikroskopik analiz mililitredeki sperm sayısı, hareketlilik, canlılık testi, yuvarlak hücre sayımı, lökosit sayımı spermin morfolojik değerlendirilmesi adımlarından oluşmaktadır. Sperm mililitredeki sayısı İmproved Neubauer hücre sayım kamarası ile yapıldı. Hareketlilik; ileri hareketli, yerinde hareketli ve hareketsiz olarak değerlendirildi. İleri hareketli oranı %40 ın altında ise canlılık testi yapılarak spermlerin canlılık oranı belirlendi. Toplam hareketli sperm sayısı (TMSS) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

- $TMSS = \text{ejakülât hacmi (mL)} \times \text{mL'deki konsantrasyon} \times \text{motilite (\%)} (34).$

Semende bulunan sperm dışı hücrelerden olan yuvarlak hücreler İmproved Neubauer kamarada sayılarak değerlendirildi. Yuvarlak hücre sayısı >1 milyon/ml ise Lökosit tanıma testi yapıldı. Sperm morfolojisi değerlendirilirken kılavuzda bulunan kriterlere bağlı kalındı. Boyama metodu olarak sperm morfolojisi için hızlı boyama kullanıldı. Çalışmalar sırasında semen 37 C lik etüvde bekletildi.

3.1 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Kliniğimizde takiplerini düzenli yaptırmayan hastalar verilerindeki eksiklikler nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2 İstatiksel Analiz

Çalışmada verilerin genel değerleri tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri olarak verilmiştir. Veri dağılımının normalliği Kolmogrov-Smirnov testi ve histogramlarla incelendi. Normal dağılmayan nicel bağımsız verilerin ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, 3'lü grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi yapıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer

test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılmıştır. Sonuğar %95 güven aralığında değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı sağlıklı kontrol grubunda 40 ± 3.3 yıl, NFA kontrol grubunda 46 ± 8.1 yıl, aktif hastalık grubunda 40.6 ± 12.9 yıl, remisyon grubunda 43.1 ± 10.8 yıl toplamda 42.2 ± 10.8 yıl olarak hesaplandı. NFA tanılı hastaların takip süresi $3,6 \pm 1.5$ yıl, aktif hastalığı olan hastaların takip süresi $3,5 \pm 2.3$ yıl, hastalığı remisyonda olan hastaların takip süresi $6,5 \pm 4.7$ yıl idi. Aktif hastalık grubuna yeni tanı almış yada tedaviye dirençli hastalar dahil edildi. Tüm hastalar galaktore ve libido açısından sorgulandı. Galaktore hiçbir hastada saptanmazken, tanısı esnasında hastaların azalmış libido yakınması mevcut idi.

Hastaların hipofizer adenom özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir. Hastaların takip süresi, tanı anındaki maksimum tümör boyutu, mikro/makroadenom görülme oranı, kavernoöz sinüse invazyon, optik kiazmaya bası, suprasellar uzanım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Fertiliteyi etkin değerlendirebilmek amacıyla evli erkek hastalar çalışmaya alındı. Hastaların kadın faktörü olmadan hiç çocuk sahibi olamamaları yada çocuk sahibi olmak için yardımcı üreme tekniklerine başvurması fertilite kusuru olarak kabul edildi. Hastaların klinik özellikleri, medeni durumu, fertiliye etki edecek sigara ve alkol kullanım öyküsü, eşlerinin abortus öyküsü varlığı ile fertilite durumu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sağlıklı gönüllüler (Grup 1), NFA tanılı hastalar (Grup 2), aktif hastalığı olan akromegali hastaları (Grup 3), hastalığı remisyonda olan akromegali hastaları (Grup 4) arasında yaş, sigara kullanımı, alkol kullanımı, medeni durum ve eşlerinin düşük yapması parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak fertilite açısından gruplar arasında ($p=0.026$, $p<0.05$) istatistiksel anlamlı fark görüldü.

Tablo 1. Hipofizer adenom özellikleri

	NFA	Aktif Hastalık	Remisyon	p
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Takip süresi (yıl)	3,6 ± 1,5	3,5 ± 2,3	6,5 ± 4,7	0,002 ^k
Tanıdaki max tümör boyutu (mm)	22,90 ± 12,00	23,60 ± 9,40	12,80 ± 7,60	0,000 ^k
Mikro- (n)/makroadenoma (n)	1,0 / 9,0	2,0 / 28,0	24,0 / 8,0	0,000 ^k
Kavernöz sinüs invazyon (n)	0,0	14,0	4,0	0,001 ^k
Sfenoid sinüs invazyon (n)	0,0	6,0	4,0	0,272 ^k
Optik kiazmaya bası (n)	0,0	11,0	5,0	0,026 ^k
Suprasellar uzanım (n)	0,0	15,0	5,0	0,000 ^k
Radyoterapi öyküsü (n)	1,0	4,0	1,0	0,341 ^k

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

	Grup I (Sağlıklı)		Grup II (NFA)		Grup III (Aktif Hastalık)		Grup IV (Remisyon)		P
	Ort. ± SD	Medyan	Ort. ± SD	Medyan	Ort. ± SD	Medyan	Ort. ± SD	Medyan	
Yaş	40,0 ± 13,5	40,0	46,0 ± 8,2	48,0	40,6 ± 12,9	38,0	43,1 ± 10,9	42,0	0,274 ^k
Sigara Kullanımı									
(-)	6	60,0%	7	70,0%	21	70,0%	25	78,1%	0,708 ^{x²}
(+)	4	40,0%	3	30,0%	9	30,0%	7	21,9%	
Paket yıl	10,0 ± 0,0	10,0	19,3 ± 11,0	20,0	15,2 ± 6,6	20,0	13,9 ± 6,9	15,0	0,423 ^k
Alkol Kullanımı									
(-)	10	100%	9	90,0%	29	96,7%	31	96,9%	p>0.05 ^{x²}
(+)	0	0,0%	1	10,0%	1	3,3%	1	3,1%	
Medeni Durum									
Bekar	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	p>0.05 ^{x²}
Evli	10	100%	10	100,0%	30	100,0%	32	100,0%	
Eşin Düşük									
(-)	10	100%	9	90,0%	28	93,3%	28	87,5%	p>0.05 ^{x²}
(+)	0	0,0%	1	10,0%	2	6,7%	4	12,5%	
Fertilite									
(-)	0	0,0%	0	0,0%	5	7,4%	0	0,0%	p=0.026 ^{x²}
(+)	10	100%	10	100%	25	92,6%	32	100%	

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Hastaların gruplara göre serumda bakılan GH, IGF-1, FSH, LH, prolaktin, seks hormon bağlayıcı globulin, testesteron, albumin değerleri ile semen analizinde bakılan semen volümü (ml), sperm konsantrasyonu ($10^6/ml$), sperm motilitesi (%), toplam motil sperm sayısı (10^6), morfoloji (%) özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

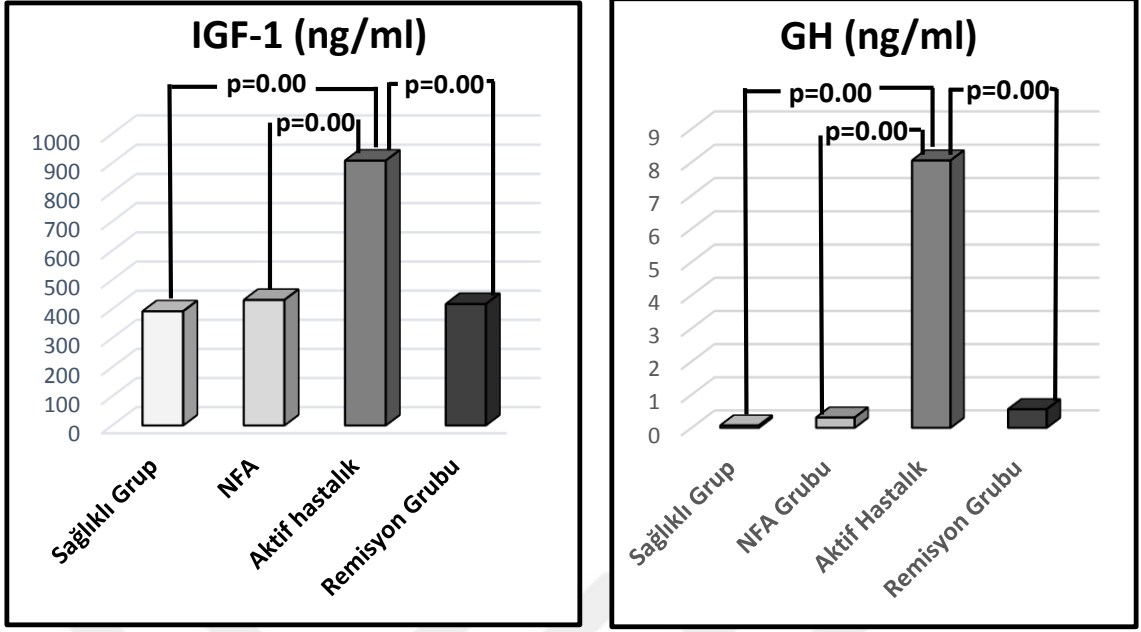
Sağlıklı gönüllüler (Grup 1), non-fonksiyone adenomu olan hastalar (Grup 2), aktif hastalığı olan akromegali hastaları (Grup 3), hastalığı remisyonunda olan akromegali hastaları (Grup 4) arasında FSH, LH, prolaktin ve seks hormon bağlayıcı globulin değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak Kruskal-wallis testine göre serumda bakılan GH ($p=0.00$), IGF-1 ($p=0.00$), testesteron ($p=0.00$), albumin ($p=0.036$) değerleri ve semen analizinde bakılan semen volümü ($p=0.001$), sperm konsantrasyonu ($p=0.00$), sperm motilitesi ($p=0.003$), toplam motil sperm sayısı ($p=0.00$), morfoloji ($p=0.001$) değerleri için ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar ve semen analizi parametreleri

	Grup I (Sağlıklı)		Grup II (NFA)		Grup III (Aktif Hastalık)		Grup IV (Remisyon)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
IGF-1 (ng/mL)	392,3 ± 105,7	399,3	431,8 ± 62,5	435,5	908,1 ± 372,3	959,0	417,3 ± 127,4	384,0	0,000 ^K
GH (ng/mL)	0,07 ± 0,03	0,06	0,31 ± 0,57	0,12	8,05 ± 11,36	2,80	0,56 ± 0,35	0,47	0,000 ^K
FSH (mIU/ml)	8,9 ± 1,3	3,5	6,2 ± 3,5	4,4	5,9 ± 7,3	4,3	8,1 ± 15,9	4,0	0,000 ^K
LH (mIU/ml)	5,7 ± 2,0	5,1	3,3 ± 1,5	3,6	4,5 ± 2,9	3,6	4,5 ± 2,9	3,4	0,164 ^K
PRL (ng/mL)	13,1 ± 5,9	12,6	9,0 ± 4,4	8,4	25,3 ± 8,5	6,5	7,5 ± 7,7	5,7	0,059 ^K
SHBG (nmol/L)	3,0 ± 1,0	2,8	2,4 ± 1,1	2,1	2,1 ± 0,9	2,0	2,5 ± 1,3	2,1	0,128 ^K
Testesteron (ng/ml)	355,1 ± 90,1	361,2	215,1 ± 86,3	229,3	170,2 ± 102,2	221,8	237,0 ± 154,5	216,6	0,000 ^K
Albumin (g/dl)	4,2 ± 0,5	4,2	3,8 ± 0,3	3,7	4,1 ± 0,6	4,0	3,7 ± 0,7	3,7	0,036 ^K
Volüm (ml)	4,0 ± 1,3	4,0	3,6 ± 2,1	3,6	2,4 ± 2,2	3,6	3,3 ± 1,9	3,3	0,001 ^K
Sperm konsantrasyonu(10 ⁶ /ml)	48,6 ± 13,6	52,5	36,6 ± 25,7	35,5	19,6 ± 45,9	35,0	29,9 ± 28,2	24,5	0,000 ^K
Sperm motilitesi (%)	43,7% ± 4,3%	43,0%	37,7% ± 25,8%	46,0%	23,0% ± 22,3%	27,5%	33,6% ± 20,6%	36,5%	0,003 ^K
Toplam motil sperm sayısı (10 ⁶)	77,1 ± 35,0	75,9	59,6 ± 40,3	66,6	14,0 ± 37,9	19,1	35,0 ± 35,3	26,5	0,000 ^K
Morfoloji (%)	2,9% ± 1,3%	3,5%	1,5% ± 0,9%	2,0%	0,8% ± 1,1%	0,5%	1,0% ± 1,3%	0,5%	0,001 ^K

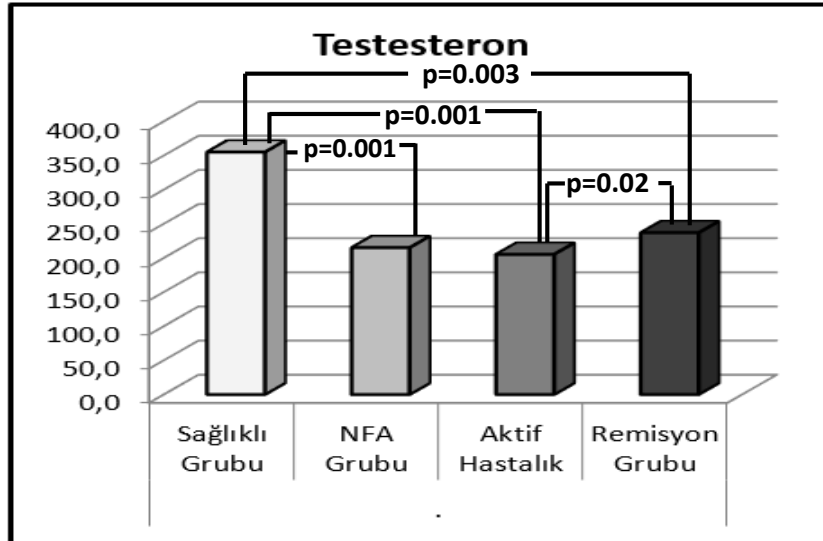
^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Referans değerler: GH < 2.5 ng/mL; IGF-I 20–30 yaş arasında 110–502 µg/ litre, 31–40 yaş arasında 100–450 µg/ litre, 41–50 yaş arasında 100–300 µg/ litre, 51–60 yaş arasında 90–270 µg/ litre, 60 yaş ve üstü hastalarda ise 78–258 µg/ litre; FSH 1.6–12.4 mIU/ml; LH 0.8–6 mIU/ml; PRL 4.1–15.2 ng/ml; SHBG 10–57 nmol/L; testosteron 280–800 ng/ml; albumin 3.5–5.2 g/dl; semen volümü >1.5 ml, sperm konsantrasyonu 15x10⁶/ml; sperm motilitesi (ileri hareketli) >%32; toplam motil sperm sayısı >20x10⁶ml; morfoloji (normal) >%4.



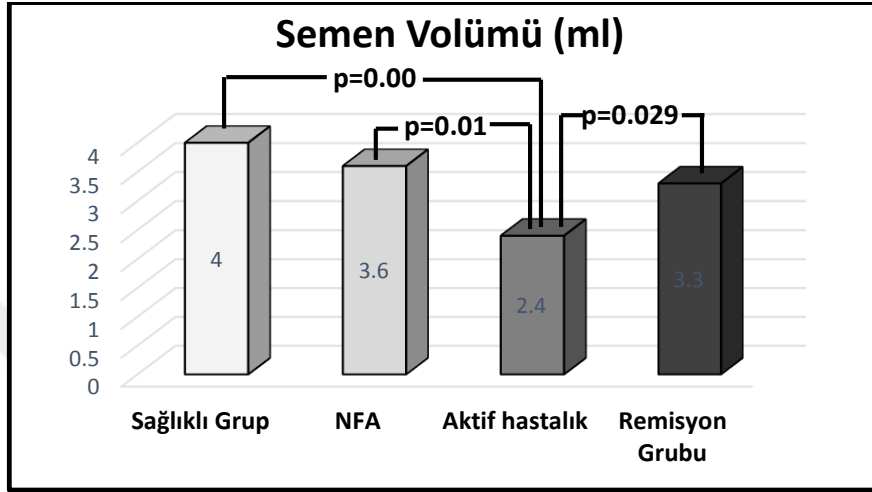
Grafik 1. Gruplara göre IGF-1 ve GH değerlerinin grafikleri

İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanan GH ve IGF-1 değerleri için ikili gruplar şeklinde kıyaslama yapıldığında; aktif hastalığı olan hastalar (Grup 3) ile sırasıyla sağlıklı gönüllüler (Grup1), non-fonksiyone adenomu olan hastalar (Grup 2), hastalığı remisyonunda olan hastalar (Grup 4) arasında istatiksel olarak anlamlı fark ($p=0.00$, $p=0.00$, $p=0.00$) saptandı.



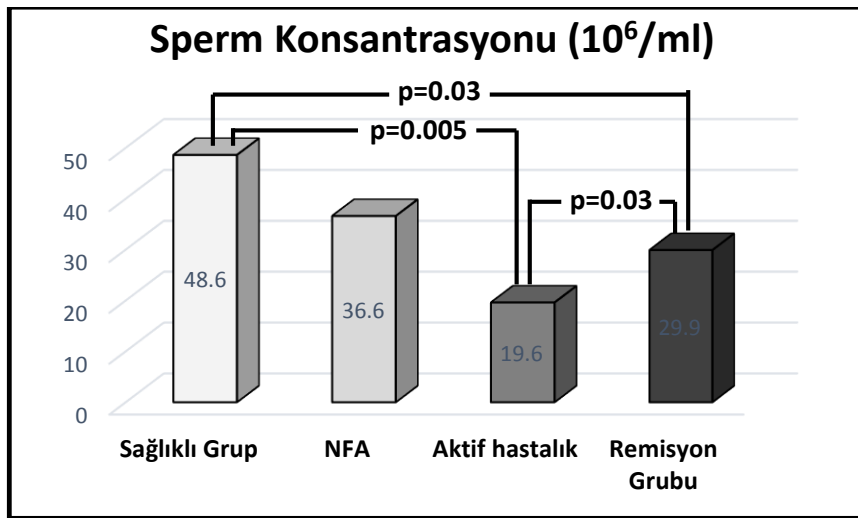
Grafik 2. Gruplara göre testesteron (ng/ml) değerlerinin grafiği

Testesteron değerleri için; aktif hastalığı olan hastalar (Grup 3) ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.975$) saptanmazken, sırasıyla Grup 1 ve Grup 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p=0.001$, $p=0.02$) bulundu. Sağlıklı gönüllüler (Grup 1) ile sırasıyla Grup 2, Grup 4 kıyaslandığında testesteron düzeyi anlamlı derecede yüksek ($p=0.001$, $p=0.003$) saptandı.



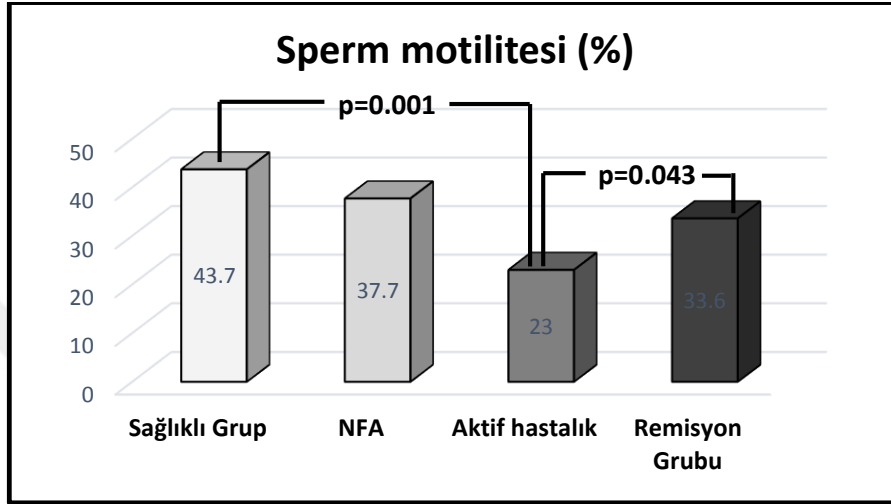
Grafik 3. Gruplara göre semen volümü (ml) grafiği

İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanan semen volümü (ml) için ikili gruplar şeklinde kıyaslama yapıldığında; aktif hastalığı olan hastalar (Grup 3) ile sırasıyla Grup 1, Grup 2, Grup 4 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük ($p=0.00$, $p=0.01$, $p=0.029$) saptandı.



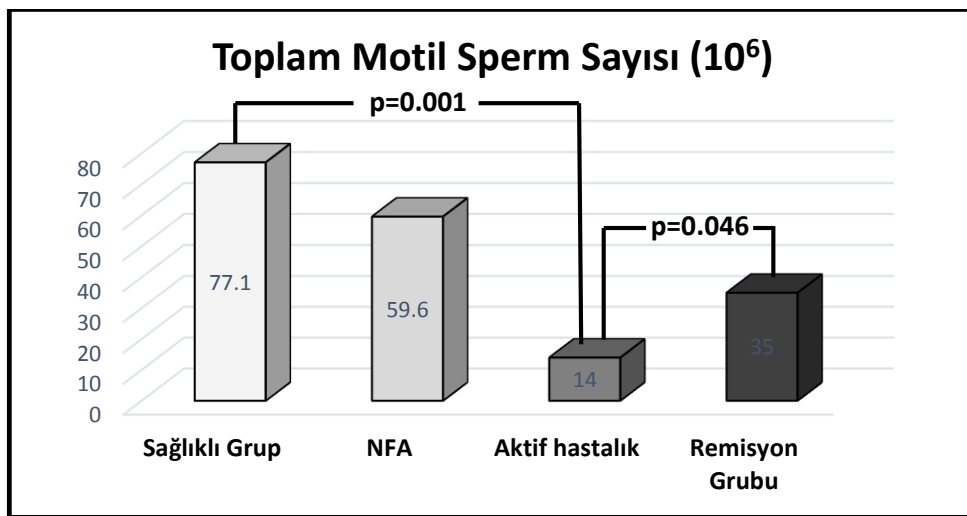
Grafik 4. Gruplara göre sperm konsantrasyonu (10⁶/ml) grafiği

Sperm konsantrasyonu için; aktif hastalığı olan hastalar (Grup 3) ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.234$) saptanmazken, sırasıyla Grup 1 ve Grup 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p=0.005$, $p=0.03$) saptandı. Hastalığı remisyonunda olan hastalar (Grup 4) ile sağlıklı gönüllüler (Grup 1) arasında anlamlı fark ($p=0.03$) saptandı.



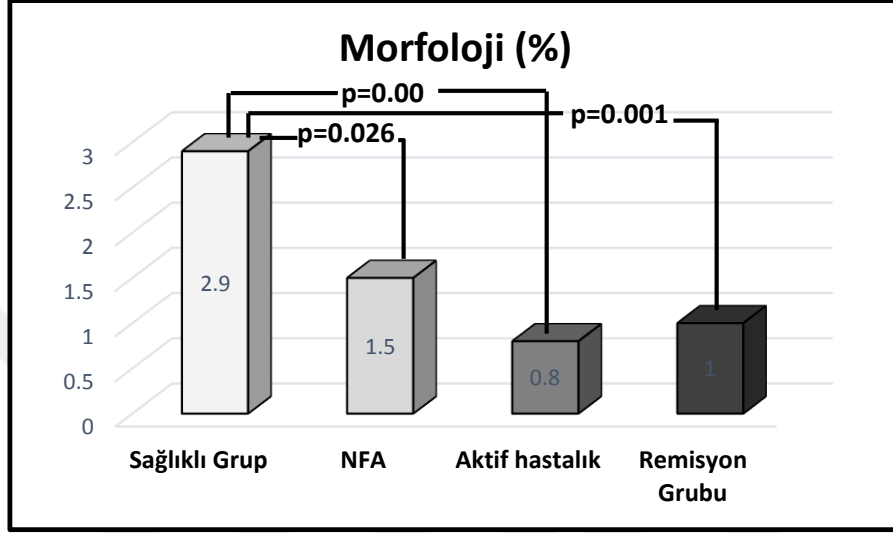
Grafik 5. Gruplara göre sperm motilite (%) grafiği

İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanan sperm motilitesi için ikili gruplar şeklinde kıyaslama yapıldığında; aktif hastalığı olan hastalar (Grup 3) ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.107$) saptanmazken, sırasıyla Grup 1 ve Grup 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p=0.001$, $p=0.043$) saptandı.



Grafik 6. Gruplara göre toplam motil sperm sayısı (10^6) grafiği

İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanan toplam motil sperm sayısı (10^6) i çin ikili gruplar şeklinde kıyaslama yapıldığında; aktif hastalığı olan hastalar (Grup 3) ile Grup 2 arasında istatiksel olarak anlamlı fark ($p=0.06$) saptanmazken, sırasıyla Grup 1 ve Grup 4 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük ($p=0.001$, $p=0.046$) saptandı.



Grafik 7. Gruplara göre semen morfolojisi grafiği

İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanan semen morfolojisi için ikili gruplar şeklinde kıyaslama yapıldığında; aktif hastalığı olan hastalar (Grup 3) ile sırasıyla Grup 2 ve Grup 4 arasında istatiksel olarak anlamlı fark ($p=0.051$, $p=0.796$) saptanmazken, Grup 1 arasında istatiksel olarak anlamlı fark ($p=0.00$) saptandı. Sağlıklı gönüllüler (Grup 1) ile sırasıyla Grup 2 ve Grup 4 arasında istatiksel olarak anlamlı fark ($p=0.026$, $p=0.001$) saptandı.

	Aktif Hastalık Grubu		Remisyon Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	40,6 ± 12,9	38,0	43,1 ± 10,9	42,0	0,297 ^m
Sigara Kullanımı	(-)	21 70,0%	25 78,1%		0,465 ^{x²}
	(+)	9 30,0%	7 21,9%		
Paket yıl	15,2 ± 6,6	20,0	13,9 ± 6,9	15,0	0,648 ^m
Alkol Kullanımı	(-)	29 96,7%	31 96,9%		1,000 ^{x²}
	(+)	1 3,3%	1 3,1%		
Medeni Durum	Bekar	0 0,0%	0 0,0%		0,652 ^{x²}
	Evli	30 100,0%	32 100,0%		
Eşin Düşük Yapması	(-)	28 93,3%	28 87,5%		0,922 ^{x²}
	(+)	2 6,7%	4 12,5%		
IGF-1 (ng/mL)	908,1 ± 372,3	959,0	417,3 ± 127,5	384,0	0,000 ^m
GH (ng/mL)	8,0 ± 11,4	2,8	0,56 ± 0,36	0,47	0,000 ^m
FSH (mIU/ml)	5,9 ± 7,3	4,3	8,1 ± 15,9	4,0	0,000 ^m
LH (mIU/ml)	4,5 ± 2,9	3,6	4,5 ± 2,9	3,4	0,972 ^m
PRL (ng/mL)	25,3 ± 8,5	6,5	7,5 ± 7,7	5,7	0,627 ^m
SHBG (nmol/L)	2,1 ± 0,9	2,0	2,5 ± 1,3	2,1	0,307 ^m
Testesteron (ng/ml)	170,2 ± 102,2	221,8	237,0 ± 154,5	216,6	0,020 ^m
Albumin (g/dl)	4,1 ± 0,6	4,0	3,7 ± 0,7	3,7	0,043 ^m
Volüm (ml)	2,4 ± 2,2	3,0	3,3 ± 1,9	3,3	0,029 ^m
Sperm konsantrasyonu(10⁶/ml)	19,6 ± 45,9	35,0	29,9 ± 24,9	24,5	0,030 ^m
Sperm motilitesi (%)	23,0% ± 22,3%	27,5%	33,6% ± 20,6%	36,5%	0,043 ^m
Toplam motil sperm sayısı (10⁶)	14,0 ± 37,9	19,1	35,0 ± 35,3	26,5	0,046 ^m
Morfoloji (%)	0,8% ± 1,1%	0,5%	1,0% ± 1,3%	0,5%	0,796 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 4. Aktif hastalık grubu (Grup 3) ve remisyonadaki hastalık grubunun (Grup 4) karşılaştırılması

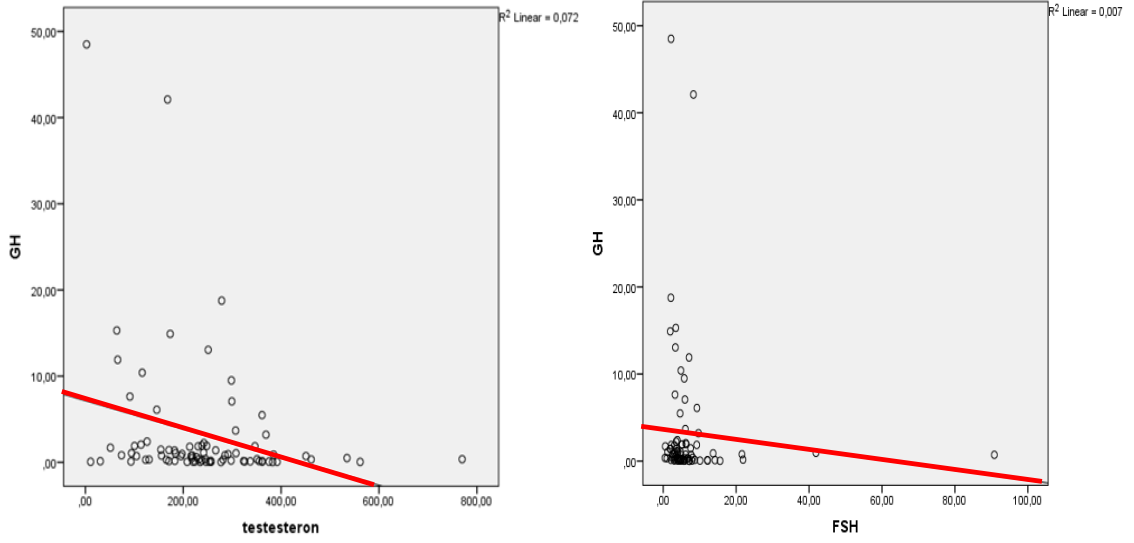
Aktif hastalığı grubu (Grup 3) ve remisyonadaki hastalık grubunun (Grup 4) verileri karşılaştırıldığında, serumda bakılan IGF-1 (p=0.00),GH (p=0.00), FSH (p=0.00), testesteron (p=0.02), albumin (p=0.043) ve semen analizinde bakılan semen volüm ü (p=0.029), sperm konsantrasyonu (p=0.03), sperm motilitesi (p=0.043), toplam motil sperm sayısı (p=0.046) değerleri için (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Tablo 4).

		Sağlıklı Grup		Remisyon Grubu		p
		Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş		40,0 ± 13,5	32,5	43,1 ± 10,9	42,0	0,005 ^m
Sigara Kullanımı	(-)	6	60,0%	25	78,1%	0,255 ^{x²}
	(+)	4	40,0%	7	21,9%	
Paket yıl		10,0 ± 0,0	10,0	13,9 ± 6,9	15,0	0,211 ^m
Alkol Kullanımı	(-)	10	100,0%	31	96,9%	1,000 ^{x²}
	(+)	0	0,0%	1	3,1%	
Medeni Durum	Bekar	0	0,0%	0	0,0%	0,315 ^{x²}
	Evli	10	100,0%	32	100,0%	
Eşin Düşük Yapması	(-)	10	100,0%	28	87,5%	0,557 ^{x²}
	(+)	0	0,0%	4	12,5%	
IGF-1 (ng/mL)		392,3 ± 105,7	399,3	417,3 ± 127,5	384,0	0,701 ^m
GH (ng/mL)		0,07 ± 0,03	0,06	0,56 ± 0,36	0,47	0,000 ^m
FSH (mIU/ml)		8,9 ± 1,3	3,5	8,1 ± 15,9	4,0	0,005 ^m
LH (mIU/ml)		5,7 ± 2,0	5,1	4,5 ± 2,9	3,4	0,114 ^m
PRL (ng/mL)		13,1 ± 5,9	12,6	7,5 ± 7,7	5,7	0,007 ^m
SHBG (nmol/L)		3,0 ± 1,0	2,8	2,5 ± 1,3	2,1	0,104 ^m
Testesteron (ng/ml)		355,1 ± 90,1	361,2	237,0 ± 154,5	216,6	0,003 ^m
Albumin (g/dl)		4,2 ± 0,6	4,2	3,7 ± 0,7	3,7	0,029 ^m
Volüm (ml)		4,0 ± 0,9	3,6	3,3 ± 1,9	3,3	0,114 ^m
Sperm konsantrasyonu(10⁶/ml)		48,6 ± 13,6	52,5	29,9 ± 24,9	24,5	0,005 ^m
Sperm motilitesi (%)		43,7% ± 4,3%	43,0%	33,6% ± 20,6%	36,5%	0,187 ^m
Toplam motil sperm sayısı (10⁶)		77,2 ± 35,0	75,9	35,0 ± 35,3	26,5	0,005 ^m
Morfoloji (%)		2,9% ± 1,3%	3,5%	1,0% ± 1,3%	0,5%	0,001 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

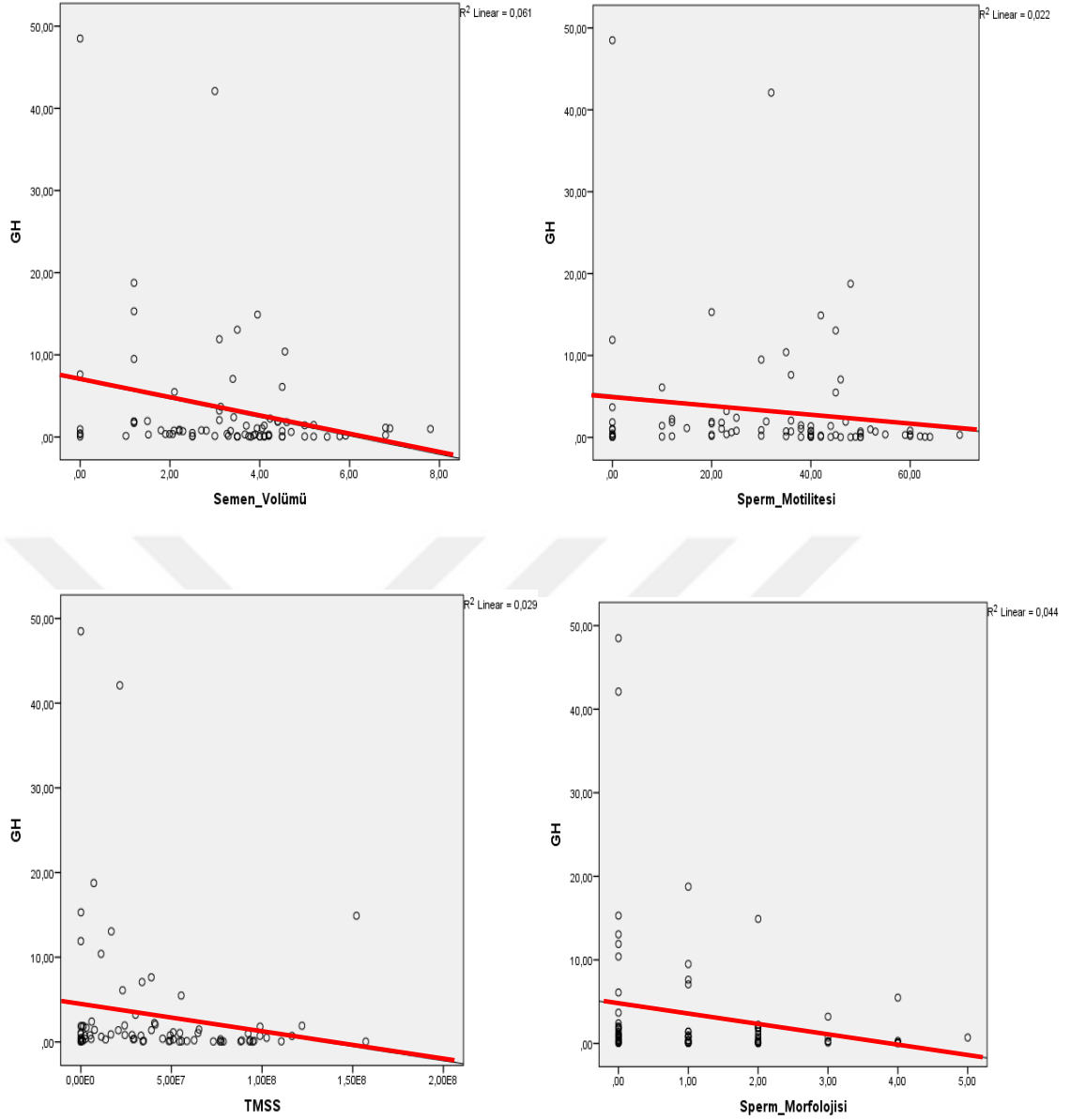
Tablo 5. Sağlıklı grup (Grup 1) ve remisyonadaki hastalık grubunun (Grup 4) verilerinin karşılaştırılması

Sağlıklı grup (Grup 1) ve remisyonadaki hastalık grubunun (Grup 4) verileri karşılaştırıldığında, serumda bakılan GH (p=0.00), FSH (p=0.005), prolaktin (p=0.007), testesteron (p=0,003), albumin (p=0.029) değerleri ve semen analizinde bakılan semen sperm konsantrasyonu (p=0.005), toplam motil sperm sayısı (p=0.005), morfoloji (p=0.001) değerleri için (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Tablo 5).



Grafik 8. GH ile serum testesteron d üzeyi, serum FSH d üzeyi, sperm motilitesi, toplam motil sperm sayısı (TMSS) arasındaki korelasyon eğrileri

GH düzeyi ile serum testesteron d üzeyi ($r=-0,290$, $p=0.01$), serum FSH d üzeyi ($r=-0.220$, $p=0.05$) arasında Spearman'a göre anlamlı zayıf korelasyon bulundu.



Grafik 9. GH ile semen volümü, sperm motilitesi, toplam motil sperm sayısı (TMSS) ve sperm morfolojisi arasındaki korelasyon eğrileri

GH düzeyi ile semen analizinde bakılan semen volümü ($r = -0,234$, $p = 0,005$), sperm motilite yüzdesi ($r = -0,263$, $p = 0,005$), toplam motil sperm sayısı (TMSS) ($r = -0,275$, $p = 0,05$) ve sperm morfolojisi ($r = -0,315$, $p = 0,01$) arasında Spearman'a göre anlamlı zayıf korelasyon bulundu.

5. TARTIŞMA

Sağlıklı gönüllüler, non-fonksiyone adenomu olan hastalar, aktif hastalığı olan akromegali hastaları, hastalığı remisyonunda olan akromegali hastaları arasında fertilité açısından istatiksél anlamlı fark görüldü. Yine 4 grup arasında bakılan serumda GH, IGF-1, FSH, testesteron, albumin değerleri ve semen analizinde bakılan semen volümü, sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi, toplam motil sperm sayısı, morfoloji açısından istatiksél olarak anlamlı fark saptandı. Bu veriler doğrultusunda, akromegali tanılı erkek hastalarda hastalık aktif olsun ya da olmasın sağlıklı bireylerle karşılatırdığımızda hem FSH, testosteron değerlerinin düşük, hem de sperm fonksiyonlarının bozulduğunu tespit ettik. Akromegali hastalarını kendi içinde tedavi yanıtlarına göre kıyasladıığımızda ise, aktif hastalık grubunda hem hormonal disfonksiyonun hem de sperm parametrelerindeki olumsuz etkilenmenin daha belirgin olduğunu saptadık. Ek olarak GH yüksekliğiyle testesteron, FSH, semen volümü, sperm motilite yüzdesi, toplam motil sperm sayısı (TMSS) ve sperm morfolojisi arasında anlamlı zayıf negatif korelasyon bulduk.

Literatürü incelediğimizde akromegali ve fertilité ile ilgili çalışmalar çoğunlukla kadın reproduktif sistem üzerinedir. Akromegalik erkek hastalarda fertilité problemleri öngörülse de bu konuyla ilgili yeterli insan çalışması mevcut değildir. Yapılan hayvan deneylerinde büyüme hormonu fazla salgılanan hastalarda sperm sayısında ve motilitesinde azalma izlenmiş olup sperm parametrelerinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (16-20).

GH; erkek üremesinin başlıca düzenleyici hormonlarından biri olup eksikliğinde veya fazla salınımında reproduktif sistem olumsuz etkilenmektedir (4). Büyüme hormonu; cinsel farklılaşma, pubertal maturasyon, gonadal steroidogenez ve gametogenezde etkin rol oynamaktadır (5,6). Bu endokrin etkilerini, hepatik insülin benzeri büyüme faktörü-1 yoluyla veya parakrin ve otokrin yollarla gonadal dokularda üretilen büyüme hormonunu etkileyerek gösterdiği öne sürülmektedir (9). Nitekim sıçanlar üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında testiste lokal olarak üretilen IGF-I ve IGF-II' nin spermatogenez sırasında spermatogonial proliferasyonun düzenlenmesinde seçici bir parakrin etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (90-92).

Büyüme hormonunun fazlalığı ile prezente olan akromegali hastalarında ise spermlerin motilitesinin, hücre membran bütünlüğünün, mitokondrial fonksiyonun, DNA

bütünlüğünün ve fertilizasyonun bozulduğu düşünülmektedir (2). Ancak kronik GH ve IGF-I fazlalığının gonadal fonksiyon üzerindeki etkilerine ilişkin veriler eksiktir. Biz bu çalışmayla, akromegalik erkek hastalarda spermiogram ile spermilerin niceliksel ve niteliksel olarak incelenmesini, elde edilen verilerle fertilitenin değerlendirilmesini, sağlıklı kontrol grubuyla ve fonksiyonel hormon salgısı olmayan yer kaplayıcı lezyona sahip olan (NFA) kontrol grubuyla kıyaslanmasını, hastalığın aktif ve remisyonda dönemlerinde spermiogramda farklılık olup olmadığını öğrenmeyi hedefledik.

Colao ve ark. yaptığı tek merkezli prospektif bir çalışmaya, aktif akromegali hastalığı olan 35 erkek hasta (ortalama yaş:35, 27-59 yaş) ile kontrol grubu için 35 sağlıklı erkek (ortalama yaş:35) alınmış (93). Aktif hastalık grubunda seks hormonları ve seminal sıvı analizleri tedavi öncesi ile lanreotide veya cerrahi tedavi sonrası değerlendirilmiş. Tedavi öncesi FSH, testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri, seminal hacim, sperm sayısı, toplam hareketlilik ve ileri hareketlilik, normal morfoloji ve canlılık, akromegali hastalarında kontrol grubuna göre çalışmamıza benzer olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ek olarak bizim çalışmamıza hastalığı remisyonda olan akromegalik bireyler de dahil edilmiş olup, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında serum FSH, testosteron düzeyi ile sperm konsantrasyonunun, toplam motil sperm sayısının ve sperm morfolojisinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Colao ve ark, aynı hastaların 6 ay sonraki kontrollerinde 22 hastada sadece remisyon saptamış; tüm gruplarda serum T, DHT düzeyleri ve sperm sayısının anlamlı olarak arttığı, FSH, LH düzeyleri ve toplam hareketli sperm sayısının sadece hastalık kontrolü sağlanan hastalarda arttığını görmüştür. Tedavi sonrası IGF-I düzeyleri ile toplam hareketlilik arasında anlamlı derecede korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da aktif hastalığı olan hastalarda remisyondaki hastalara kıyasla FSH, testosteron, semen analizinde bakılan semen volümü, sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi, toplam motil sperm sayısı parametreleri için istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Ek olarak GH yüksekliğiyle testosteron, FSH, semen volümü, sperm motilite yüzdesi, toplam motil sperm sayısı (TMSS) ve sperm morfolojisi arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Aktif hastalık grubunda, remisyondaki hastalara kıyasla androjen seviyesindeki düşüklük ve buna bağlı gelişen sperm parametrelerindeki bozulmanın nedeni; tanı anında tümör boyutunun istatistiksel anlamlı derecede büyük olması, çalışmaya alınan hastaların çoğunun makroadenoma sahip olması, bu sebeple kavernöz sinüs invazyonunun, optik

kiazma basısının, supraseller uzanımın anlamlı derecede daha sık görülmesi ve kitle bası etkisine bağlı yarattıkları santral hipogonadotropik hipogonadizmle, sap basısına bağlı ortaya çıkan hiperprolaktinemi ile açıklanabilir. Ayrıca aktif hastalık grubunda tedavi başarısızlığı nedeniyle 5 hastaya cerrahi uygulanırken, remisyon grubunda sadece 2 hastaya cerrahi uygulanmıştı. Yine aktif hastalık grubunda daha fazla sayıda hasta radyoterapi almıştı. Hem cerrahi hem de radyoterapinin gonadotropik hücreler üzerinde olumsuz etki yarattığı bilinmektedir (94).

Katznelson L ve ark. yaptığı çok merkezli bir pilot çalışmada internet üzerinden akromegali hastalarının veritabanı 1976-1996 yılları arasında incelenmiş, % 54'ü kadın olan 363 hastanın bilgilerine ulaşılmıştır (95). Hipogonadizm görülme sıklığı % 59 (% 57'si kadın hasta) saptanmış, hiperprolaktinemi görülme sıklığı hipogonadotropik hastalarda % 45 ve ögonadotropik hastalarda %21 olarak görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hipogonadizmi olan hastalarda büyüme hormonu düzeyi yüksek görülmüştür. Benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da, GH düzeyi ile serum testosteron düzeyi, serum FSH düzeyi arasında Spearman'a göre anlamlı derecede korelasyon bulunarak gösterilmiştir. Kaltsas ve ark. yaptığı bir başka çalışmada SHBG düzeyi ve GH düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (96). Mikroadenomlu erkeklerin %39'unda testosteron eksikliği görülmüş ve bu hastaların çoğunluğunda normal prolaktin seviyeleri izlenmiştir. Bu veriler prolaktin dışındaki faktörlerin hem erkek hem de kadın akromegali hastalarında hipogonadizm patogenezinde katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Nitekim çalışmamızda 4 grup arasındaki istatistiksel incelemede PRL düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Monteiro ve arkadaşlarının non-fonksiyone adenomu olan hastalarda yaptığı retrospektif bir çalışmada, ortalama yaşları 58.1 yıl olan erkek hastaların %60'ında (27/45) hipogonadotropik hipogonadizm saptanmıştır (97). 40 hastanın tanı anında makroadenomu olup, 32 hastaya cerrahi, 7 hastaya radyoterapi, 1 hastaya medikal tedavi uygulanmış. Bizim çalışmamızda NFA tanılı 10 hastanın 9'unda makroadenom vardı ve hepsine cerrahi, 1 hastaya da radyoterapi uygulanmıştı. Kontrol grubu için seçtiğimiz bu hastalarda sağlıklı grup ile kıyaslandığında testosteron düzeyi ve sperm morfoloji yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. Seçilen NFA tanılı hastaların yaş ortalamasının sağlıklı gönüllü grubun yaş ortalamasına göre daha yüksek olmasının, buna bağlı gelişebilecek

hipogonadotropinin ve çoğunun tanı anında makroadenoma sahip olmasından dolayı kitle bası etkisinin hipogonadizme neden olduğu düşünüldü.

Sjögren ve ark'ın toksikolojide köpekler üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada, erkek köpeklerde çok yüksek GH dozlarının etkileri araştırılmıştır (98). Bu hayvanlarda, çok yüksek dozlarda GH' nin tekrarlı olarak verilmesi, germ hücrelerinin dejenerasyonuna, epitelyal testis atrofisine, germ hücrelerinin dejenerasyonuna ve epitelyal testis atrofisine neden olmuştur. Bu etkilerin GH'nin LH ve testesteron seviyesini azaltmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da, hastalığı kontrol altında olan remiyon grubunda sağlıklı gruba kıyasla FSH, testosteron, sperm konsantrasyonu, TMSS ve sperm morfolojisinin anlamlı düşük gözlenmesinin nedenini, hastalığın aktif dönemindeki GH, IGF-1 yüksekliğinin germ hücreleri ve testis üzerinde bıraktığı kalıcı hasara bağlı olduğu sonucuna varılabilir. Hastalık kontrolü sağlansa da bazı hastalarda halen reproduktif sistemdeki fonksiyon bozuklukları geriye döndürememektedir.

Marcio A. ve arkadaşlarının GH fazla eksprese etmesi için geliştirdikleri transgenik model zebra balıklarının sperm fonksiyonlarını değerlendirmek için yaptıkları deneysel çalışmada; transgenik olmayan balıklar % 91.8 (± 2.9), transgenik balıklardan (36.4 \pm % 12.4) anlamlı şekilde daha yüksek ortalama spermatik hareketlilik göstermiştir (99). Hareketlilik yüzdesini doğruladıktan sonra, hareketlilik süresi saniye cinsinden sayılmıştır. Transgenik olmayan balıkların progresif hareketi sona erene kadar gözlemlenen ortalama süre 103.6 s (± 12.9) iken, transgenik balıkların motilite süresinden (41.4 ± 12.7 s) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hayvan deneylerine benzer sonuçlar, çalışmamızda aktif hastalığı olan grubun sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede düşük sperm motilitesine sahip olması şeklinde bulunmuştur.

Bartke ve arkadaşlarının yaptığı başka bir hayvan çalışmasında GH fazla eksprese eden dişi ve erkek transgenik farelerde artmış insülin rezistansı, azalmış ferilite gözlenmiştir. Erkek transgenik farelerde çiftleşme davranışlarının azaldığı, plazma PRL seviyesinin yükseldiği ve serum LH düzeyinde azalma gözlemlenmiştir (100).

Froment ve arkadaşları, karaciğerden aşırı IGF-1 sentezleyen transgenik farelerde reproduksiyon fonksiyonlarını incelemiştir (101). Erkek transgenik farelerde, genital sistem ağırlığının, daha spesifik olarak epididimal ve seminal vezikül ağırlıklarının % 45

oranında azaldığı bulunmuştur. Seminifer tübüllerin uzunluğunda % 30'luk bir azalma, testis başına günlük sperm üretiminde % 30'luk bir düşüş ve spermatozoa sayısında % 50 azalma istatistiksel anlamlı olarak gösterilmiştir. Ek olarak düşük plazma testosteron seviyeleri izlenmiştir. Bu veriler benzer şekilde insanlardaki insülin benzeri büyüme faktörü-1 fazlalığının üreme bozukluğuna, sperm üretiminin ve kalitesinin azalmasına yol açmasının nedenini açıklamada yol gösterici olabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarıyla, akromegalik erkek hastalarda yüksek GH ve IGF-I seviyelerine maruz kalmanın muhtemel germ hücrelerinde ve testis üzerinde yarattığı olumsuz etki ile hastalık kontrolü sağlandığında dahi normal sağlıklı bireylere kıyasla androjen salınımında ve sperm fonksiyonlarında olumsuz etki yarattığı gösterilmiştir. Hastalığın aktif döneminde serum testosteron, FSH düzeyi ve semen volümü, sperm konsantrasyonu, motilitesi, toplam motil sperm sayısı GH yüksekliğiyle anlamlı derecede korele olarak düşük bulunmuştur. Ancak tedaviyle birlikte, çoğu testisler anomalinin düzeldiği ve testosteron düzeylerinin arttığı izlenmiştir.

6. ÖZET

AMAÇ: Akromegalik erkek hastalarda spermiogram ile spermilerin niceliksel ve niteliksel olarak incelenmesini, sağlıklı kontrol grubuyla ve fonksiyonel hormon salgısı olmayan sadece yer kaplayıcı lezyona sahip olan (NFA) kontrol grubuyla kıyaslanmasını, hastalığın aktif ve remisyonunda dönemlerinde androjen salınımlarında ve spermiogramdaki parametrelerde farklılık olup olmadığını öğrenmeyi hedefledik.

YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinden akromegali tanısı ile takipli erkek hastaların dosyaları tarandı. Otuz hastalığı aktif, 32 hastalığı inaktif olan erkek akromegali hastası ile kontrol grubu için 10 non-fonksiyone hipofizer adenomu olan erkek hasta ve 10 sağlıklı gönüllü erkek çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalardan; serumda GH, IGF-1, FSH, LH, prolaktin, SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin), albümin, testesteron düzeylerine bakmak için separatör jel içeren (SST) sarı kapaklı tübe 5.0 ml kan alındı. Aynı gün hastalardan spermiogram için semen örneği alındı. Semen örneğinde semen hacmi, sperm motilitesi, sperm morfolojisi, sperm konsantrasyonu, toplam motil sperm sayısı parametrelerine bakıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 42.4 idi. Sağlıklı gönüllüler, non-fonksiyone adenomu olan hastalar, aktif hastalığı olan akromegali hastaları, hastalığı remisyonunda olan akromegali hastaları arasında fertilité açısından $p=0.026$ ($p<0.05$) istatistiksel anlamlı fark görüldü. Yine 4 grup arasında bakılan serumda GH ($p=0.00$), IGF-1 ($p=0.00$), FSH ($p=0.00$), testesteron ($p=0.00$), albumin ($p=0.036$) değerleri ve semen analizinde bakılan semen volümü ($p=0.001$), sperm konsantrasyonu ($p=0.00$), sperm motilitesi ($p=0.003$), toplam motil sperm sayısı ($p=0.00$), morfoloji ($p=0.001$) değerleri için ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Bu veriler doğrultusunda, akromegali tanılı erkek hastalarda hastalık aktif olsun ya da olmasın sağlıklı bireylerle karşılatırdığımızda hem FSH, testesteron değerlerinin düşük, hem de sperm fonksiyonlarının bozulduğunu tespit ettik. Akromegali hastalarını kendi içinde tedavi yanıtlarına göre kıyasladığımızda ise, aktif hastalık grubunda hem hormonal disfonksiyonun hem de sperm parametrelerindeki olumsuz etkilenmenin daha belirgin olduğunu saptadık. Ek olarak GH yüksekliğiyle testesteron ($r=-0,290$, $p=0.01$),

FSH ($r=-0.220$, $p=0.05$), semen volümü ($r=-0.234$, $p=0.005$), sperm motilite yüzdesi ($r=-0.263$, $p=0.005$), toplam motil sperm sayısı (TMSS) ($r=-0.275$, $p=0.05$) ve sperm morfolojisi ($r=-0.315$, $p=0.01$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulduk.

SONUÇ: Akromegalik erkek hastalarda yüksek GH ve IGF-I seviyelerine maruz kalmanın muhtemel germ hücrelerinde ve testis üzerinde yarattığı olumsuz etki ile hastalık kontrolü sağlandığında dahi normal sağlıklı bireylere kıyasla androjen salınımında ve sperm fonksiyonlarında olumsuz etki yarattığı gösterilmiştir. Hastalığın aktif döneminde serum testosteron, FSH düzeyi ve semen volümü, sperm konsantrasyonu, motilitesi, toplam motil sperm sayısı GH yüksekliğiyle anlamlı derecede korele olarak düşük bulunmuştur. Ancak tedaviyle birlikte, çoğu testiküler anomalinin düzeldiği ve testosteron düzeylerinin arttığı izlenmiştir.

7. ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to determine the quantitative and qualitative examination of sperms with spermiogram in acromegalic male patients, to compare with healthy control group and control group with non functioning pituitary adenoma (NFA), and to determine differences in androgen secretion and spermiograms during active and remission periods of the disease.

METHOD: The recorded data for male patients with acromegaly who were followed up in the pituitary out-patient clinic of our university hospital were screened. Active (n:30), inactive (n:32) disease with acromegaly male patients, nonfunctioning pituitary adenoma (n:10) and healthy volunteer males (n:10) were included in the study. Serum GH, IGF-1, FSH, LH, prolactin, sex hormone binding globulin, albumin, and testosterone levels were measured. On the same day, semen samples were taken from the patients for spermiogram. Semen volume, sperm motility, sperm morphology, sperm concentration, total motile sperm count parameters were analyzed.

RESULTS: The mean age of the patients was 42.4 years. There was a statistically significant difference between four groups for fertility $p = 0.026$ ($p < 0.05$). In addition, there was a statistically significant difference found between four groups for GH ($p = 0.00$), IGF-1 ($p = 0.00$), FSH ($p = 0.00$), testosterone ($p = 0.00$), albumin ($p = 0.036$) and semen volume ($p = 0.001$), sperm concentration ($p = 0.00$), sperm motility ($p = 0.003$), total motile sperm number ($p = 0.00$), sperm morphology ($p = 0.001$) according to Kruskal-wallis test.

Based on these data, we found that FSH, testosterone levels and sperm function were impaired in male patients with acromegaly when compared with healthy individuals with or without active disease. When we compared acromegaly patients according to their treatment responses, we found that both hormonal dysfunction and negative effects on sperm parameters were more prominent in the active disease group. In addition, there was a significant negative correlation seen between testosterone ($r = -0.290$, $p = 0.01$), FSH ($r = -0.220$, $p = 0.05$), semen volume ($r = -0.234$, $p = 0.005$), sperm motility percentage ($r = -0.263$, $p = 0.005$), total motile sperm count (TMSC) ($r = -0.275$, $p = 0.05$), sperm morphology ($r = -0.315$, $p = 0.01$) and serum GH level.

CONCLUSION: Exposure to elevated levels of GH and IGF-I in acromegalic male patients has been shown to have an adverse effect on androgen secretion and sperm function compared to normal healthy persons even when disease control is achieved. This can be explained by adverse effects on possible germ cells and testis. Serum testosterone, FSH level and semen volume, sperm concentration, motility, and total motile sperm count were significantly lower in the active period of the disease. However, with the treatment, most testicular anomalies improved and testosterone levels increased.



KAYNAKÇA

1. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J; Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 555–574, 2009
2. Valkusz Z1, Tóth M, Boda J, Nagy E, Julesz. The importance of early diagnosis in acromegaly. *J. Orv Hetil.* 2011 May 1;152(18):696-702.
3. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, ve ark. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017; 20:4–9
4. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, ve ark. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017; 20:22–32.5. Laurence Katznelson, MD; John L. D. Atkinson, MD; American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly *Endocr Pract.* Jul-Aug;17: 636-46, 2011
5. Bartke A, Cecim M, Tang K, Steger RW, Chandrashekar V, Turyn D. Neuroendocrine and reproductive consequences of overexpression of growth hormone in transgenic mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 206:345– 359, 1994.
6. M. Grynberg, S. Salenave, J. Young, P. Chanson, Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(10), 4518–4525 (2010)
7. Simopoulou M, Philippou A, Maziotis E, Sfakianoudis K, Nitsos N, Bakas P, Tenta R, Zevolis E, Pantos K, Koutsilieris M. Association between male Infertility and seminal plasma levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Andrologia.* 2018 Sep;50(7):e13048.
8. Homburg R. Growth hormone and fertility-clinical studies. *Horm Res.*1996;45(1-2):81 5.

9. Dogansen SC, Tanrikulu S, Yalin GY, Yarman S. Female gonadal functions and ovarian reserve in patients with acromegaly: experience from a single tertiary center. *Endocrine*. 2018 Apr;60(1):167-174.
10. Rosenfield RL, Goldfine ID, Lawrence AM. Serum testosterone as an index of gonadotrophin secretion in acromegaly and pituitary disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1970
11. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A.B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M.L. Vance, K. Ho, A. Giustina, Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 1509–1517, 200
12. P. Caron, S. Broussaud, J. Bertherat, F. Borson-Chazot, T. Brue, C. Cortet-Rudelli, P. Chanson, Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(10), 4680–4687 (2010)
13. L. Katznelson, D. Kleinberg, M.L. Vance, S. Stavrou, K.J. Pulaski, D.A. Schoenfeld, D.L. Hayden, M.E. Wright, C.J. Woodburn, A. Klibanski, Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 54, 183–188 (2001)
14. Ben-Shlomo, A. & Melmed, S. Acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 37, 101–122, 2008
15. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, ve ark. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3933–3951
16. Mathews LS, Enberg B, Norstedt G Regulation of rat hormone receptorgene expression. *J Biol Chem* 1989. 264:9905–9910
17. So ÷der O, Bang P, Wahab A, Parvinen M Insulin-like growth factors selectively stimulate spermatogonial, but not meiotic, deoxyribonucleic acid synthesis during rat spermatogenesis. *Endocrinology* 1992, 131:2344–2350

18. Spiteri-Grech J, Nieschlag E The role of growth hormone and insulinlike growth factor I in the regulation of male reproductive function. *Horm Res* 1992 38(Suppl 1):22–27
19. Zipt WB, Payne AH, Kelch RP Prolactin, growth hormone and luteinizing hormone in the maintenance of testicular luteinizing receptors. *Endocrinology* 1978 103:595–600
20. Bartke A. Effects of growth hormone overexpression and growth hormone resistance on neuroendocrine and reproductive functions in transgenic and knock-out mice. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999 Nov;222(2):113-23.
21. Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in male reproduction. *Endocrine.* 2000 Dec;13(3):243-50.
22. Arsenijevic, Y., Wehrenberg, W. B., Conz, A., Eskol, A., Sizonenko, P. C., and Aubert, M. L. (1989). *Endocrinology* 124, 3050–3059.
23. Nguyen, A. P., Chandorkar, A., and Gupta, C. (1996). *Endocrinology* 137, 3659–3666.
24. Spiteri-Grech, J. and Nieschlag, E. (1992). *Horm. Res.* 38 (Suppl. 1), 22–27.
25. Bartlett, J. M., Charlton, H. M., Robinson, I. C., and Nieschlag, E. (1990). *J. Endocrinol.* 126, 193–201.
26. Laron, Z. and Klinger, B. (1998). *Eur. J. Endocrinol.* 138, 176–180.
27. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G 1997 Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2777–2781
28. Lin T, Wang D, Calkins JH, Guo H, Chi R, Housley PR 1990 Regulation of insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid expression in Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol* 73:147–152
29. Naville D, Chatelain PG, Avallet O, Saez GM 1990 Control of production of insulin like growth factor-I by pig Leydig and Sertoli cells cultured alone or together. *Cell-cell interactions. Mol Cell Endocrinol* 70:217–224

30. Barlett JMS, Charlton HM, Robison ICAF, Nieschlag E 1990 Pubertal development and testicular function in the GH-deficient rat. *J Endocrinol* 126:193–201
31. Inoshita N. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain Tumor Pathol.* 2018 Apr;35(2):51-56. doi: 10.1007/s10014-018-0314-3.
32. Luk CT. Plurihormonal pituitary adenoma immunoreactive for thyroid-stimulating hormone, growth hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin. *Endocr Pract.* 2012 Sep-Oct;18(5):e121-6. doi: 10.4158/EP12033.CR.
33. Ghazi AA. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine.* 2013 Apr;43(2):293-302. doi: 10.1007/s12020-012-9790-0.
34. Losa M. Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone in man. *J Endocrinol Invest.* 1993 Jan;16(1):69-81.
35. Mehta GU. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol.* 2017 Jun 1;19(6):762-773. doi: 10.1093/neuonc/now130.
36. Katznelson L. Drug Insight: primary medical therapy of acromegaly. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 2: 109-17, 2006.
37. Holdaway IM. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):29-41.
38. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013
39. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004 Feb;25(1):102-52.
40. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):268-332.

41. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Katznelson L. Treatments, complications, and healthcare utilization associated with acromegaly: a study in two large United States databases. *Pituitary*. 2014 Aug;17(4):333-41.
42. Mercado M, Ramírez-Rentería C. Metabolic Complications of Acromegaly. *Front Horm Res*. 2018;49:20-28.
43. Goldfine ID, Lawrence AM. Hypopituitarism in acromegaly. *Arch Intern Med*. 1972 Nov;130(5):720-3.
44. Găloiu S, Poiană C. Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life*. 2015 Oct-Dec;8(4):411-5.
45. Maffezzoni F, Formenti AM. Acromegaly and bone. *Minerva Endocrinol*. 2018 Jun;43(2):168-182. doi: 10.23736/S0391-1977.
46. Dal J, List EO, Jørgensen JO, Berryman DE. Glucose and Fat Metabolism in Acromegaly: From Mice Models to Patient Care. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):96-105.
47. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):70-75.
48. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev*. 1994 Jun;15(3):369-90.
49. Bartlett JM. Pubertal development and testicular function in the male growth hormone-deficient rat. *J Endocrinol*. 1990 Aug;126(2):193-201.
50. Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, Joplin GF. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med*. 1982 Spring;51(202):189-204.

51. Turyn D, Dominici FP, Sotelo AI, Bartke A. Growth hormone-binding protein enhances growth hormone activity in vivo. *Am J Physiol.* 1997 Sep;273(3 Pt 1):E549-56.
52. Meliska CJ, Bartke A. Copulatory behavior and fertility in transgenic male mice expressing human placental growth hormone gene. *J Androl.* 1997 May-Jun;18(3):305-11.
53. Pinkert, C. A., Kooyman, D. L., and Dyer, T. J. (1991). *Biotechnology* 16, 251-258.
54. Bartke A, Steger RW. Seasonal changes in the function of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in the Syrian hamster. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992 Feb;199(2):139-48.
55. Steger, R. W., Bartke, A., Parkening, T. A., et al. (1991). *Neuroendocrinology* 53, 365–372.
56. Rosén T, Johannsson G, Johannsson JO, Bengtsson BA. Consequences of growth hormone deficiency in adults and the benefits and risks of recombinant human growth hormone treatment. A review paper. *Horm Res.* 1995;43(1-3):93-9.
57. Ghosh, P. K. and Bartke, A. (1993). *Transgenic. Res.* 2, 79–83.
58. Chandrashekar V, Bartke A, Coschigano KT, Kopchick JJ. Pituitary and testicular function in growth hormone receptor gene knockout mice. *Endocrinology.* 1999
59. Debeljuk, L., Steger, R. W., Wright, J. C., Mattison, J., and Bartke, A. (1999). *Endocrine* 11, 171–179.
60. Miao, R., Lin, T. K., Bongso, T. A., Zhou, X., Cohen, P., and Lee, K. O. (1998). *Clin. Endocrinol.* 49, 235–239.
61. Closset, J., Dombrowicz, D., and Vandebroeck, M. (1991). *Growth Regulat.* 1, 29–37.
62. Closset, J., Gothot, A., Sente, B., et al. (1989). *Mol. Endocrinol* 3, 1125–1131.

63. Piotrowska K, Slucznanowska-Glabowska S, Kucia M, Bartke A, Laszczynska M, Ratajczak MZ. Histological changes of testes in growth hormone transgenic mice with high plasma level of GH and insulin-like growth factor-1. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53(3):249-58
64. Handelsman, D. J., Spaliviero, J. A., Scott, C. D., and Baxter, R. C. (1985). *Acta Endocrinol.* 109, 543–549.
65. Swanlund DJ. Diverse testicular responses to exogenous growth hormone and follicle-stimulating hormone in prepubertal boars. *Biol Reprod.* 1995 Oct;53(4):749-57.
66. Vannelli BG, Barni T, Orlando C, Natali A, Serio M, Balboni GC. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptor in human testis: a immunohistochemical study. *Fertil Steril.* 1988 Apr;49(4):666-9.
67. Söder O et al. Insulin-like growth factors selectively stimulate spermatogonial, but not meiotic, deoxyribonucleic acid synthesis during rat spermatogenesis. *Endocrinology.* (1992)
68. Shoham Z, Homburg R, Owen EJ, Conway GS, Ostergaard H, Jacobs HS. The role of treatment with growth hormone in infertile patients. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1992 Jun;6(2):267-81
69. Giagulli VA. Absence of effect of recombinant growth hormone to classic gonadotropin treatment on spermatogenesis of patients with severe hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Androl.* 1999 Jul-Aug;43(1):47-53.
70. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM, Platz EA, Wu K, Pollak MN, Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-1 and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2015 May 15;136(10):2418-26.
71. Bartke A, Chandrashekar V, Turyn D, Steger RW, Debeljuk L, Winters TA, Mattison JA, Danilovich NA, Croson W, Wernsing DR, Kopchick JJ. Effects of growth hormone overexpression and growth hormone resistance on neuroendocrine and

- reproductive functions in transgenic and knock-out mice. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999 Nov;222(2):113-23.
72. Bartke A, Chandrashekar V, Bailey B, Zaczek D, Turyn D Consequences of growth hormone (GH) overexpression and GH resistance. *Neuropeptides.* 2002 Apr-Jun;36(2-3):201-8
 73. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spiezia S, Cerbone G, Marinò V, Di Sarno A, Merola B, Lombardi G. Prostatic hyperplasia: an unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):775-9.
 74. Bartke A. Growth hormone and aging. *Endocrine.* 1998;8:103–108.
 75. Bernabeu I, Aller J, Álvarez-Escolá C, Fajardo-Montañana C, Gálvez-Moreno Á, Guillén-Amarelle C, Sesmió G. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 May;65(5):297-305.
 76. Oldfield EH, Jane JA Jr, Thorner MO, Pledger CL, Sheehan JP, Vance ML. Correlation between GH and IGF-1 during treatment for acromegaly. *J Neurosurg.* 2017 Jun;126(6):1959-1966
 77. Arafat AM, Müller L, Möhlig M, Mayr B, Kremenevskaya N, Pfeiffer AF, Buchfelder M, Schöfl C. Comparison of oral glucose tolerance test (OGTT) 100 g with OGTT 75 g for evaluation of acromegalic patients and the impact of gender on test reproducibility. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Nov;75(5):685-91.
 78. Espinosa de Los Monteros AL, Sosa-Eroza E, Gonzalez B, Mendoza V, Mercado M. Prevalence, Clinical and Biochemical Spectrum, and Treatment Outcome of Acromegaly With Normal Basal GH at Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct 1;103(10):3919-3924.
 79. Kim JH, Hur KY, Lee JH, Lee JH, Se YB, Kim HI, Lee SH, Nam DH, Kim SY, Kim KW, Kong DS, Kim YH. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg.* 2017 Aug;104:272-278.

80. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Nov;158(11):2109-2121
81. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S; Acromegaly Consensus Group.
82. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Apr;10(4):243-8.;20(1):76-83.
83. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):100-108.
84. Chiodini PG. Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974 Feb;38(2):200-6.
85. Cooper O. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 21;9:469. doi: 10.3389/fendo.2018.00469.
86. Vandeva S, Elenkova A, Natchev E, Kirilov G, Tcharaktchiev D, Yaneva M, Kalinov K, Marinov M, Hristozov K, Kamenov Z, Orbetzova M, Gerenova J, Tsinlikov I, Zacharieva S. Treatment outcome results from the Bulgarian Acromegaly Database: adjuvant dopamine agonist therapy is efficient in less than one fifth of non-irradiated patients.
87. Kuhn E, Chanson P. Exp Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):121-128. *lin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jan;123(1):66-71.
88. Grasso LFS, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Somatostatin analogs, cabergoline and pegvisomant: comparing the efficacy of medical treatment for acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017 Jan;12(1):73-85.
89. Lim DS, Fleseriu M. The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):136-148.

90. Danilovich NA, Cao WG, Bartke A, Winters TA. In situ ovarian follicle apoptosis in bGH-transgenic and nontransgenic mice. [abstract] Proceedings of the 31st Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, 58:73, 1999.
91. Cao WG, Danilovich NA, Hausler CL, Bartke A, Winters TA. In situ gene expression of ovarian steroidogenic enzymes in bGH-transgenic and nontransgenic mice. [abstract] Proceedings of the 31st Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, 58:187, 1999.
92. Bartke A, Amador AG, Meliska CJ, Yun JS, Wagner TE. Neuroendocrine function, sexual behavior, and fertility in transgenic mice expressing growth hormone genes. In: Waites GMH, Frick J, Baker G, Eds. Current Advances in Andrology, Salzburg, Proceedings of the VIth International Congress of Andrology. Bologna: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, pp295–301, 1997.
93. Colao A, De Rosa M, Pivonello R, Balestrieri A, Cappabianca P, Di Sarno A, Rochira V, Carani C, Lombardi G. Short-term suppression of GH and IGF-I levels improves gonadal function and sperm parameters in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4193-7.
94. Isakov AV, Konnov BA, Potin VV, Svechnikova FA, Tkachenko NN. Effect of proton irradiation of the hypophysis on its gonadotropic and thyrotropic functions in patients with prolactinoma. *Probl Endokrinol (Mosk).* 1988 Jul-Aug;34(4):28-32.
95. Katznelson L. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Feb;54(2):183-8.
96. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2731-5.
97. Monteiro DM. Hypogonadotropic Hypogonadism in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Impact of Intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017 Jun;125(6):368-376. doi: 10.1055/s-0042-124355. Epub 2017 Feb 15.

98. Sjögren I. Effects of very high doses of human growth hormone (hGH) on the male reproductive system in the dog. *Andrologia*. 1998 Feb-Mar;30(1):37-42.
99. Figueiredo MA. GH overexpression decreases spermatic parameters and reproductive success in two-years-old transgenic zebrafish males. *Anim Reprod Sci*. 2013 Jun;139(1-4):162-7. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.03.012.
100. Bartke A. Effects of growth hormone overexpression and growth hormone resistance on neuroendocrine and reproductive functions in transgenic and knock-out mice. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999 Nov;222(2):113-23.
101. Froment P. Reproductive abnormalities in human insulin-like growth factor-binding protein-1 transgenic male mice. *Endocrinology*. 2004 Apr;145(4):2080-91.