

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA KOLON POLİP  
PREVALANSI VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Ayşegül ŞAHİN**

**TRABZON – 2018**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA KOLON POLİP  
PREVALANSI VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Ayşegül ŞAHİN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR**

**TRABZON – 2018**

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam, sayın Prof. Dr. Orhan zgr'e, yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Savaő Volkan Kiőioęlu'na, Yard. Doç. Dr. Arif Mansur Coőar'a, Prof. Dr. Halil nder Ersöz'e, Doç. Dr. Mustafa Koçak'a, Yard. Doç. Dr İrfan Nuhoğlu'na ve Dr. Büőra Somuncu Parlak'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan saygıdeğer hocalarıma, sonsuz hak ve emekleri, asla ödenemeyecek olan, her zaman yanımda olup, bir an olsun desteğini esirgemeyen aileme teşekkür etmekten büyük mutluluk duyarım.

Dr. Ayşegül şAHİN

## ÖZET

### Akromegali Hastalarında Kolon Polip Prevalansı ve Demografik Özelliklerle İlişkisi

**Amaç:** Akromegali nadir görülen, ilerleyici dış görünüş değişiklikleri ve sistemik komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. Bu çalışmamızda polikliniğimizde takip edilen akromegali tanılı hastaların kolonoskopi bulgularını inceleyerek kolon polip görülme sıklığını ve hastaların demografik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, 70 hastada, retrospektif olarak kolonoskopik bulgularına göre, kolon polipi olan ve olmayan akromegalik hastalar arasındaki demografik özellikleri, endokrinolojik ve klinik parametreleri karşılaştırdık. Kontrol grubumuz olmadığından akromegali hastalarında kolon polip prevalansını çeşitli literatürlerde belirtilen, genel popülasyonda beklenen polip prevalansı ile kıyasladık.

**Bulgular:** Bu çalışmaya akromegali tanısı ile izlenen 33'ü kadın (%47,1), 37'si erkek (%52,9) olmak üzere toplam 70 hasta (ortalama yaş;  $52 \pm 12$  SD yıl) alındı. Akromegali hastalarının 48'i (%68,6) çeşitli tedavilerle remisyondaydı, 22'si (%31,4) aktif hasta idi.

Kolonoskopi ile taranan 70 akromegali olgusunun 18'inde (%25,7) kolonda polip saptandı. Çalışmamızda kolon polip prevalansı %25,7 olarak bulundu. Bu oran literatür ile uyumlu idi. 9 hastada tek bir kolon polipi ve diğer 9 hastada birden fazla kolon polipi saptandı. Toplamda 35 adet kolonik polip mevcuttu. Kolon poliplerinin %77,2'si adenomatoz, %20'si hiperplastik polip ve %2,8'i adenokanser olarak raporlandı. Tüm poliplerin ortalama çapı 6,8 mm idi. Kolonik poliplerin %37'si sağ kolonda, %63'ü sol kolonda yerleşimliydi. Çalışmamızda 1/3 akromegali hastasının kolonoskopik incelemesi çeşitli nedenlerden dolayı (kolon redundansı, yetersiz temizlik) tam değildi.

Hastalarda yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, bazal büyüme hormonu (GH), kolonoskopi anındaki GH ve İnsülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) değerleri, HbA1c (%) düzeyi, insülin direnci (Homa-IR), hipofiz adenom boyutu, hastalık aktivitesi, postoperatif kür, tiroid nodülü, interventriküler septum (IVS)

kalınlığı, somatostatin analog kullanımını değerlendirildi. Bu değerlendirmeler ile kolon polipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Kolon polipleri ile sigara, hemoglobin düzeyi, MCV düzeyi ve bazal IGF-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Sigara içenlerde poliplerin daha sık görüldüğü saptandı ( $p=0.046$ ). Polipi olan hastalarda hemoglobin değerleri daha düşüktü ( $p=0.02$ ). Aynı şekilde, MCV düzeyi polipi olanlarda daha düşüktü ( $p=0.049$ ). Bazal (tedavi öncesi) IGF-1 düzeyi, kolon polipi olan hastalarda düşük bulundu ( $p=0.045$ ). Kolon polipi olan ve olmayan akromegali olgularında kolonoskopi anındaki IGF-1 değerleri birbirine yakın bulundu. Kolonoskopi sırasındaki GH değerleri karşılaştırıldığında, kolon polipi olan hastalarda GH değerleri daha yüksek bulundu ( $p=0.067$ ).

Somatostatin analogu kullanan akromegali hastaları ile safra kesesi patolojisi (taş, polip, çamur) arasında ciddi bir ilişki saptandı ( $p=0.007$ ). Somatostatin analoglarını kullanan hastalarda, safra kesesi taşı sıklığının artmış olduğu gözlemlendi ( $p=0.012$ ).

Toplam 7 hastada (%10) kanser saptandı. 3 hastada 2 kanser bir arada mevcuttu. Görülen kanserler; 2 kolon kanseri, 2 mide kanseri, 3 tiroid papiller kanseri, 1 akciğer kanseri, 1 endometrium kanseri, 1 mesane kanseri.

Akromegaliye eşlik eden diğer hastalıkların prevalansı sırasıyla diyabet %42,9, hipertansiyon %61,4, hiperlipidemi %35,7, depresyon %28,6, OSAS (obstruktif uyku apne sendromu) %17, KTS (karpal tünel sendromu) %27, surrenal adenom %7, paratiroid adenom %4,2 idi.

**Sonuç:** Akromegali hastalarında polip prevalansı %25,7 olarak saptandı. Literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında akromegali hastalarında polip prevalansının normal popülasyona göre artmış olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Akromegali, Kolon Polip

## SUMMARY

### Colonic Polyp Prevalence in Acromegaly Patients And Relation to Demographic Characteristics

**Aim:** Acromegaly is a rare disease which causes progressive outer appearance changes and systemic complications. In this study, we aimed to investigate the frequency of colon polyps and the demographic characteristics of patients by reviewing the colonoscopy findings of patients who were followed up in our polyclinic.

**Material and Method:** In this study, we retrospectively compared the demographic characteristics, endocrinological and clinical parameters of acromegalic patients with and without colon polyps according to their colonoscopic findings. Since we did not have a control group, we compared the prevalence of colon polyps in acromegaly patients with the expected prevalence of polyps in the general population, as reported in various literature.

**Results:** A total of 70 patients (mean age:  $52 \pm 12$  SD years) were included in this study, including 33 women (47.1%) and 37 men (52.9%) who were followed up with acromegaly diagnosis in our clinic. 48 of the acromegaly patients (68.6%) were in remission with various treatments, and 22 patients (31.4%) were active patients.

Colonic polyps were detected in 18 (25.7%) of 70 acromegaly cases scanned by colonoscopy. The prevalence of colon polyps in our study was found to be 25.7%. This rate was found to be consistent with the literature. Nine patients had a single colon polyp and nine other patients had multiple colon polyps. There were 35 colonic polyps in total. 77,2% of colon polyps were reported as adenomatous, 20% as hyperplastic polyp and 2,8% as adenocancer. The average diameter of all polyps was 6.8 mm. 37% of the colonic polyps were located in the right colon and 63% were located in the left colon. In our study, colonoscopy of 1/3 patients with acromegaly was not complete due to various reasons (colon redundancy, insufficient colon cleansing).

Patients were evaluated for age, sex, body mass index, disease duration, basal GH, GH and IGF-1 values at colonoscopy, HbA1c (%) level, HOMA-IR index, pituitary adenoma size, disease activity, postoperative cure, thyroid nodule, IVS

thickness, the use of somatostatin analogue was evaluated. No significant correlation was found between these evaluations and colon polyps.

There was a statistically significant correlation between colon polyps and smoking, hemoglobin level, MCV level, basal IGF-1 level. Polyps were found more frequently in smokers ( $p=0.046$ ). Hemoglobin values were lower in patients with polyp ( $p=0.02$ ). Likewise, MCV levels were lower in patients with polyps ( $p=0.049$ ). Basal (pretreatment) IGF-1 levels were found to be low in patients with colon polyps ( $p=0.045$ ).

In acromegaly cases with and without colon polyps, IGF-1 values at colonoscopy were close to each other. When GH values at colonoscopy were compared, GH values were higher in patients with colon polyps ( $p=0.067$ ).

We found a significant association between acromegalic patients using the somatostatin analogues and bile-duct pathology (bile duct stone, bile duct polyp, gallbladder) ( $p=0.007$ ). In patients using somatostatin analogues, bile duct stones were found to be increased ( $p=0.012$ ).

A total of seven patients (10%) had cancer. There were 2 cancers in 3 patients. Two colon cancer, 2 stomach cancer, 3 thyroid papillary cancer, 1 lung cancer, 1 endometrium cancer, 1 bladder cancer were seen in our patients.

The prevalence of other diseases with acromegaly was found to be 42,9% in diabetes, 61,4% in hypertension, 35,7% in hyperlipidemia, 28.6% in depression, 17% in OSAS, 27% in CTS, 7% surrenal adenoma and parathyroid adenoma was 4,2%.

**Conclusion:** We found the prevalence of polyps in acromegaly to be 25,7%. When compared to the literature and some studies, we determined the increased prevalence of polyps according to the normal population.

**Key Words:** Acromegaly, Colon Polyp

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Akromegali .....	2
2.1.1. Klinik Özellikler .....	3
2.1.2. Tanı .....	4
2.1.3. Tedavi .....	5
2.1.4. Hipotalamus-Hipofiz .....	7
2.1.5. Büyüme Hormonu (GH).....	7
2.1.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF).....	8
2.2. Kolon Polipleri .....	10
2.2.1. Sınıflama.....	11
2.2.2. Non-neoplastik Polipler.....	11
2.2.3. Subepitelyal Polipler.....	12
2.2.4. Hamartomatoz Polipler.....	12
2.2.5. Neoplastik Polipler (Serrated Polipler, Adenomatoz Polipler).....	13
2.3. GH ve IGF-1'in Kolon Polipleri ile İlişkisi .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
4. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR .....	48



## KISALTMA LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EKO	: Ekokardiyografi
FSH	: Folikül stimulan hormon
GH	: Büyüme hormonu
GHRH	: Growth hormon releasing hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HOMA-IR	: İnsülin direnci
IGFBP-3	: İnsülin benzeri growth faktör bağlayıcı protein-3
IGF-I	: İnsülin benzeri growth faktör-1
IVS	: İnterventriküler septum
KTS	: Karpal tünel sendromu
LH	: Luteinizan hormon
MAP	: Mitojen aktive eden protein
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OSAS	: Obstruktif uyku apne sendromu
PPAR	: Peroxisome proliferator activated receptor
PRL	: Prolaktin
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Radyoterapi
SRIH	: Somatostatin
TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması .....	11
Tablo 2. Akromegali Hastalarının Klinik Özellikleri.....	21
Tablo 3. Akromegalide Somatostatin Analog Kullanımı ile Safra Kesesi Patolojisi Arasındaki İlişki.....	22
Tablo 4. Akromegali Hastalarının GH ve IGF-1 Ortalamaları .....	23
Tablo 5. Kolonoskopisinde Kolon Polipi Saptanan Akromegali Hasta Sayısı .....	24
Tablo 6. Akromegali Hastalarında Kolon Poliplerinin Yerleşim Yeri.....	24
Tablo 7. Akromegali Hastalarında Kolon Poliplerinin Patolojisi .....	25
Tablo 8. Kolon Polipi Olan ve Olmayan Akromegali Hastalarının Profili .....	26
Tablo 9. Akromegalide Kolon Polipi Yaş İlişkisi .....	27
Tablo 10. Akromegalide Kolon Polipi Yaş Dağılımı .....	27
Tablo 11. Akromegali Hastalarında Kolon Polipi ile VKİ İlişkisi.....	29
Tablo 12. Kanser Tanısı Olan Akromegali Hastalarının Özellikleri.....	31
Tablo 13. Akromegali Hastalarının Komorbid Durumları .....	32

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kolon Polipi Olan Akromegali Hastalarının ve Remisyonunda Olan Akromegali Hastalarının Kullandığı İlaçların Grafiği .....	23
Şekil 2. Akromegali Hastalarında Kolorektal Poliplerin Dağılımı .....	25
Şekil 3. Kolon Polipi Olan ve Olmayan Akromegali Hastalarının Yaş Dağılım Grafiği .....	27
Şekil 4. Akromegali Tanısı Anında Hastaların Başvuru Yakınmaları .....	33



## 1. GİRİŞ

Akromegali nadir görülen bir hastalıktır. Tahmini insidansı her yıl milyonda 3-4 vakadır. Avrupa'da prevalansı milyonda 30-70 vakadır. Vakaların % 95'inde neden hipofizer tümörden GH hipersekresyonudur. İlerleyici dış görünüş değişiklikleri ve geniş sistemik belirtileri olan bir hastalıktır. Tanı anında hastalarda genellikle kaba yüz hatları, el-ayak büyümesi, yumuşak doku hipertrofisi mevcuttur. Diğer karakteristik bulguları; hiperhidrozis, guatr, osteoartrit, karpal tunel sendromu (KTS), görme bozuklukları, kolon polipleri, uyku apnesi, kardiyak hipertrofi, hipertansiyon, kardiyak aritmilerdir. Kontrolsüz akromegali, artmış morbidite ve mortalite oranı ile ilişkilidir. Ortalama ömür, kardiyovasküler, pulmoner ve serebrovasküler nedenlerden ötürü normal popülasyondan daha kısadır.

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, polikliniğimizde takip edilen akromegali hastalarında kolonoskopi bulguları, kolonda polip sıklığı ve hastaların demografik özellikleri gözden geçirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akromegali

Pierre Marie 1886'da akromegali ismi ile somatik büyümenin olduğu bozukluğu tanımlamıştır. Bu sendromun hipofizer tümörle ilişkisi olduğu sonradan tespit edilmiştir. Cushing, Davidoff ve Bailey akromegalinin klinikopatolojik özelliklerini dökümente ettiler ve yumuşak doku değişikliklerinin adenom rezeksiyonundan sonra remisyona girdiğini gösterdiler (1). Evans ve Long somatik büyüme ile hipofiz ilişkisini, sıçanlara anterior hipofiz ekstresi enjekte edip gigantizmi indükleyerek kanıtladı (1).

Akromegali, GH ve IGF-1'in aşırı salınımı sonucu gelişen kronik bir hastalıktır (2-5). Nadir görülür ve Avrupa'da prevalansı milyonda 30-70 birey olarak tahmin edilmektedir (6, 7). Erkekler ve kadınlar eşit etkilenir ve tanı genellikle beşinci dekatta konulur (8, 9). Akromegalinin başlangıcı sinsidir ve progresyonu genellikle çok yavaştır. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre yaklaşık 12 yıldır (2).

GH aşırı salınımından genellikle hipofizdeki somatotrop adenom sorumludur. Ancak çok nadir de olsa bu duruma ekstrapofizer bir lezyon da neden olabilir. Ektopik Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) salınımı, akromegali vakalarının sadece %0,5'ini oluşturmaktadır (10). Ektopik GHRH sekresyonu ile ilişkili tümörlerin çoğunu bronşial karsinoidler oluşturmaktadır. Nadiren pankreatik hücreli tümörlerde, küçük hücreli akciğer kanserinde, adrenal adenomda, feokromasitomada, medüller tiroid karsinomunda, endometrial kanserlerde, meme kanserlerinde GHRH ekspresyonu ve akromegali tanımlanmıştır (11). Hamartomlar, gliomlar ve gangliositomlar gibi hipotalamik tümörler GHRH üretebilir ve sonrasında somatotrof hiperplazi hatta GH hücreli adenomlarla sonuçlanıp akromegaliye yol açabilir (12).

GH salgılayan adenomlar tüm hormon salgılayan hipofiz adenomlarının yaklaşık üçte birini oluşturur. Boyut olarak 1 cm altındakilere mikroadenom, 1 cm ve üzerindeki makroadenom denir. Adenomların %75'i makroadenomdur.

GH salgılayan tümörler genellikle mikst tümörlerdir. GH salınımına en sık (%15) prolaktin (PRL) salınımı eşlik eder. Plurihormonal tümörler GH yanında PRL, tiroid stimulan hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksprese edebilir (13). Bu hastalar akromegali yanında cushing hastalığının, hipertiroksineminin ve hiperprolaktineminin klinik özelliklerini gösterebilirler. Hipofiz tümörleri belirgin nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite, invazivlik gösterse de çoğu beningdir. Akromegalide bazal GH seviyeleri genelde yüksek olsa da epizodik pulsatil GH salınım paterni bozulmamıştır ve nokturnal GH salınımı genelde korunmuştur (14).

### 2.1.1. Klinik Özellikler

Akromegali belirtileri tümörün bası etkisinden veya GH, IGF-1' in periferik etkileri nedeni ile olur. Hastalar genellikle dental, ortopedik, kardiyak, romatolojik nedenler ile doktora başvururlar. Bazı çalışmalarda hastaların %98'inde akral büyüme ve %70'inde hiperhidrozis mevcuttur (15). Karakteristik özellikler; genişlemiş dudak, burun, eller, visseromegali özellikle dil, kemikler, tükürük bezleri, tiroid, kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, dalak büyümesi olabilir. Akromegali hastalarında progresif akral değişiklikler, mandibulada aşırı büyüme, prognatizmle birlikte maksillar genişleme, dişlerin birbirinden ayrılması, çene malokluzyonu, geniş burun, yağlı cilt, laringeal hipertrofi, genişlemiş paranasal sinüsler ve ses kabalaşması görülebilir.

Hastaların yarısı günlük aktivitelerini kısıtlayacak eklem problemlerinden şikayetçidir. Artropati hastaların %70'inde görülür. Bunlarda eklem şişmesi, hipermobile, kartilaj kalınlaşması görülebilir (16). Nöral genişleme ve el bileğinde doku şişmesi sonucu hastaların üçte birinde çoğunlukla bilateral median sinir basısı vardır (17). Periferik akroparesteziler, simetrik periferik nöropatiler görülebilir. Proksimal miyopati sonucu miyaljiler, kramplar görülebilir. Hiperhidrozis ve kötü kokulu yağlı cilt, hastaların %70'inde görülür. Yüzde çizgilenme, nazolabial çukurlarda belirginlik, topuk kalınlığında artış ve vücut kıllarında kalınlaşma izlenebilir. Deride lekelenmeler ve skin tag kolon poliplerine işaret edebilir (18).

Kardiyak komplikasyonlar hastaların yaklaşık %20 kadarında vardır. Morbidite ve mortalitenin major nedeni kardiyak komplikasyonlardır. Kardiyovasküler anormallikler arasında hipertansiyon, sol ventrikül hiperofisi ve kardiyomiyopati sayılabilir. Kalp yetmezliği hastaların %3-10'unda görülür (19). Hipertansiyon hastaların %50'sinde vardır.

Prognatizm, kalın dudaklar, makroglossi ve hipertrofik nazal yapılar havayolunu daraltabilir. Santral solunum depresyonu ve havayolu obstruksiyonu narkolepsi, uyku apnesi ve aşırı horlamaya neden olabilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde obstrüktif uyku apnesi bulunur (20). Eksoftalmus, açık açılı glokom görülebilir. Depresyon, mood dalgalanması, apati görülebilir. Hastaların %30 kadarında galaktore ile birlikte veya galaktore olmadan prolaktin yüksekliği görülür. Bası etkisi sonucu hipofiz yetmezliği görülebilir.

Kontrolsüz akromegali, yüksek serum GH ve IGF-1 konsantrasyonlarının yanı sıra, vakaların %10 ila 15'inde insülin direnci, diyabet ve %50'sinde bozulmuş glukoz toleransı ile de ilişkilidir (17, 21-23). Akromegali, kolon polipleri ve kolon kanseri riskine ek olarak diğer tümörlerle de ilişkili olabilir (24-26). Bunlar arasında mide, tiroid, meme, akciğer, prostat, deri, yumuşak dokular, beyin, kemik ve lenfo-hematopoetik sistem neoplazmları yer alır (2, 27, 28). Akromegalide kolonik divertikül %39 oranında görülür, prevalansı artmıştır (29).

Akromegali hastalarının yaklaşık %70'inde hiperfosfatemi ortaya çıkar. Muhtemelen IGF-1 ile renal tübüler fosfat reabsorbsiyonunun doğrudan uyarılmasından kaynaklanmaktadır (30). Serum fosfat konsantrasyonu genellikle 5.5 mg/dL'yi geçmez.

### **2.1.2. Tanı**

Akromegalinin teşhis edilmesine yönelik en spesifik dinamik test OGTT'dir. Normal kişilerde OGTT uygulanmasından sonra serum GH konsantrasyonu 0.3 ng/mL'nin altına düşer (31). Akromegali hastalarının %85'inde glikoz yüklemesi sonrası GH değeri 2 ng/mL'den yüksektir.

Bir kez GH yüksek saptandığında bir sonraki adım hipofiz MR'dır. Bir çalışmada akromegali şüphesiyle hipofiz MR görüntülemeye tabi tutulmuş 39

kişiden 27'sinde (%69) kitle tespit edilmiştir (32). Akromegalide serum IGF-1 seviyeleri ise yaş ve cinsiyete göre normal sınırlardan yüksektir. İnsülin benzeri growth faktör bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) seviyeleri yüksektir ancak tanıda değeri azdır.

Rastgele bir GH düzeyi 0.4 ng/mL den daha düşük ve yaş ve cinsiyete uygun normal aralıkta IGF-1 düzeyi, eş zamanlı başka hastalık bulunmayan hastada akromegali tanısını dışlar (33).

### 2.1.3. Tedavi

Tedavide amaç rastgele veya glukoz yüklemesini takiben GH'nun 1 ng/mL'nin altına baskılamak ve IGF-1'i normal değerlere indirmektir. Bunun için cerrahi, radyoterapi ve medikal tedavi seçenekleri vardır.

Tedavide birinci tercih transsfenoidal cerrahi yöntemdir. Cerrahi başarı oranı adenom çapı, preoperatif GH seviyeleri ve özellikle cerrahın tecrübesi ile koreledir. Hipofiz cerrahisinin önemli tecrübeye sahip bir beyin cerrahı tarafından yapılması önerilmektedir (34). Sellaya sınırlı ve 5 mm'nin altındaki tümörler ve preoperatif GH seviyeleri 40 ng/mL'nin altında olan hastalarda cerrahi sonuç iyidir. Genellikle GH salgılayan mikroadenomlar, rezektable makroadenomlar ve hayati yapıların özellikle optik traktusun dekompresyonu için cerrahi endikasyon mevcuttur (3). Akromegali hastalarında cerrahi tedavinin başarı oranı mikroadenomlarda %80-90 ve makroadenomlarda %50'den azdır (35). Postoperatif %20 hastada cerrahi komplikasyon olarak hipofiz yetmezliği gelişir. Diğer cerrahi komplikasyonlar; hastaların yaklaşık %8'inde görülür. Bunlar; %2 santral diyabet insipidus, %2 rinore ve %2 menenjitir (36). Cerrahi komplikasyonlar makroadenomlu hastalarda daha sık görülür.

Eğer rastgele bakılan GH değeri 1ng/mL'den büyük ise OGTT'den sonra GH yeniden ölçülür; glukoz yüklemesi sonrası GH değeri 1 ng/mL'den düşük ise akromegali kontrol altındadır (34). Postoperatif 3 ay sonra rezidü adenom açısından kontrol hipofiz MR önerilir. Ameliyatı başta başarılı olan hastaların yaklaşık %3 ile %10'u yetersiz adenom rezeksiyonu nedeniyle ameliyattan birkaç yıl sonra nüks eder (36-38). Rezidü hastalığı olan hastalar (biyokimyasal olarak veya



MR görüntüleme) tekrar ameliyat, tıbbi tedavi ve/veya radyoterapi gibi ek tedavilere ihtiyaç duyarlar.

Somatostatin analogları ile yapılan birinci basamak tıbbi tedavi, seçilen hastalarda cerrahiye alternatif olarak kabul edilebilir (39). Birinci basamak tıbbi tedavi, kavernoöz sinüse invaziv adenomu olan veya cerrahisi mümkün olmayan ve cerrahi tedaviye istekli olmayan hastalar için de düşünülebilir.

Transsfenoidal cerrahi ile serum IGF-1 ve GH değeri hala yüksek seyreden, remisyonunda olmayan hastalara, ilk seçenek olarak uzun etkili somatostatin analogu veya ikinci seçenek olarak pegvisomant ile medikal tedavi önerilmektedir. Pegvisomant bir GH reseptör antagonistidir ve IGF-1 oluşumunu inhibe eder. Octreotid tedavisi ile safra kesesine ait semptomları olan hastalara ultrasonografi yapılmalı ve safra çamuru veya taşı görülen hastalara profilaktik kolelitomik ajanlar veya laparoskopik kolesistektomi uygulanmalıdır. Dopamin, akromegali hastalarının 1/3'ünde GH sekresyonunu azaltır. Bromokriptin ve kabergolin gibi D2 dopamin reseptör agonistleri akromegali hastalarında primer ya da adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Bromokriptin ve kabergolin, hiperprolaktinemi ile birlikte minimal GH yüksekliği olan hastalarda daha çok fayda sağlar. GH ve IGF-1'in kontrol edilemediği hastalarda octreotid LAR ve pegvisomantın kombine kullanımının tek kullanımlarından daha fazla etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (40). Cerrahi uygulanamayan hastalara primer tedavi olarak somatostatin analogları önerilebilir. İnvaziv makroadenomlar daima postoperatif GH hipersekresyonuna devam eder ve somatostatin analogları ile tedavisi gerekir. Tıbbi tedavi etkili ise, süresiz devam edilebilir. Gerekirse kombine tıbbi tedavi uygulanabilir. Tıbbi tedaviye cevapsız veya tıbbi tedavi tolere edilemezse, stereotaktik radyoterapi (RT) önerilmektedir. Medikal tedaviye rağmen büyüyen, agresif veya atipik adenomları olan hastalara RT önerilmektedir. GH seviyeleri RT sonrası 1 yıl içinde kademeli olarak düşer.

Hastalar tedavi sonrası ilk yıl 3-4 ayda bir hem klinik muayene hem serum IGF-1 düzeyi ile takip edilir. Serum GH ve IGF-1 konsantrasyonları normale döndüğünde karakteristik yumuşak doku büyümesi ve ilgili semptomlar yavaş yavaş geriler ve metabolik anormallikler düzelebilir (diabetes mellitus gibi) , hayat kalitesi artar. Ancak iskelet, çene ve eklem değişiklikleri geri dönüşümlü değildir (41).

#### 2.1.4. Hipotalamus-Hipofiz

Hipotalamus endokrin, otonomik ve davranışsal cevapları kontrol eder ve hipotalamusun hasarlanması yaşama bağdaşmaz. Hipofiz salgılarının kontrolü hipotalamik hormonlar tarafından sağlanmaktadır. Hipotalamustan salınıp hipofizi etkileyen hormonlar; vazopresin, oksitosin, tiotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), GHRH, somatostatin, vazoaktif intestinal peptid, prolaktin salgılatıcı peptid, ghrelindir. GHRH, GH salınımını sağlar (42-45). Hipofiz bezi üç lobdan oluşur; anterior lob, posterior lob ve artık bir intermediate lob. Hipofiz bezi sfenoid kemik üstündeki sella tursikada yerleşmiştir. Posterior hipofiz nörohipofizyal hormonlar olan oksitosin ve vazopresin salgılar. Burdaki hücrelerin sinir hücre gövdeleri hipotalamustadır. Anterior hipofizde 5 farklı hormon salgılayan hücre tipi vardır. Kortikotrof hücreler ACTH içeren propiomelanokortin sentezler, somatotroflar GH sentezler, tirotroflar TSH sentezler, gonadotroflar folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormonun (LH) alfa ve beta subunitlerini sentezler, laktotroflar PRL sentezler (42-45).

#### 2.1.5. Büyüme Hormonu (GH)

Büyüme hormonu (GH), ön hipofizde somatotrof hücreler tarafından üretilir. Somatotrof hücreler hipofiz bezinin %35-40'ını oluşturur. Sentezi en fazla yapılan hipofiz hormonudur. GH üretimi, fetal yaşamın başlarında başlar ve giderek daha düşük oranda olmasına rağmen yaşam boyunca devam eder. İnsan büyüme hormonu 17q22 kromozomu üzerinde bulunan beş farklı gen içerir (46). GH salgısı, doğrudan somatotroflara etki eden hipotalamik ve periferik faktörler tarafından kontrol edilir (47, 48). GHRH, GH sekresyonunu uyarırken, somatostatin (SRIH) inhibe eder (49, 50). Bu hormonlar etkisini, somatotrof hücrelerindeki spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak gösterirler. GH üretimi her 7 yılda yaklaşık % 50 düşer (51). Somatostatin adenilat siklaz'ı inhibe eder, siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini düşürür ve böylece GH'nun hipofizden sekresyonunu inhibe eder (52). GH sekresyonu, yetersiz beslenen hastalarda yükselir, yüksek proteinli yemek ve

özellikle arjinin içeren intravenöz amino asitlerle uyarılır (53). Hiperglisemi ve leptin, GH sekresyonunu inhibe eder (54). İnsülin kaynaklı hipoglisemi, GH rezervinin bozulması için GH salınımına yönelik güçlü bir uyarıcıdır. GH sekresyonu pulsatildir. GH'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 14 dakikadır. Normal yetişkinlerde gece ortalama serum GH konsantrasyonları  $1.0 \pm 0.2$  ng/mL ve gündüz ortalama GH konsantrasyonları  $0.6 \pm 0.1$  ng/mL'dir. En yüksek serum GH konsantrasyonları, gece  $4.3 \pm 0.7$  ng/mL ve gün boyunca en yüksek  $2.7 \pm 0.5$  ng/mL'dir (55). Pik GH sekresyonu derin uykunun başlangıcından bir saat sonra gerçekleşir. Egzersiz, travma, sepsis, hipoglisemi, emosyonel ve cerrahi stres durumlarında GH sentezi artar. Örnek olarak, egzersiz ile serum GH konsantrasyonları 20-30 ng/mL'ye yükselebilir (56). Serum GH'nun rastgele ölçülmesi normal kişilerde GH eksikliğini veya GH fazlalığını ayırt edememektedir (55, 57, 58).

GH'nun baskın etkisi, güçlü bir büyüme ve farklılaşma faktörü olan IGF-1'in hepatik sentezini ve sekresyonunu uyarmaktır. GH, periferik etkilerinin çoğunu IGF-1 aracılığı ile yapmaktadır (59). GH hücre membranından aminoasit transportunu arttırarak protein sentezini uyarır. GH, uzun kemiklerin epifiz plakaları üzerinde doğrudan ve dolaylı (IGF-1 sentezi yoluyla) etki ederek çocuklarda büyümeyi uyarır. GH diğer metabolik etkileri; lipoliz ve lipid oksidasyonunun artması, protein sentezinin stimülasyonu, glukoz intoleransı, diyabet ve metabolik sendromun özelliklerine yol açabilecek insülin etkisinin antagonizması, fosfat, su ve sodyum retansiyonudur.

### **2.1.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)**

GH, anabolik ve mitojenik etkilerini direkt veya IGF üzerinden gösterir. Akromegalide IGF-1 düzeyi normal yaşa göre düzeltilmiş ortalamanın yaklaşık 7 katıdır (60). IGF sistemi IGF'lerden (IGF-1 ve IGF-2), IGF bağlayıcı proteinlerden (IGFBP 1-6) ve IGF reseptörlerinden (IGF-1 reseptörü ve IGF-2 reseptörü) oluşur. IGF-1 regülasyonunda iki önemli mekanizma vardır; birincisi karaciğerde sentezlenen ve kana salınan IGF-1, GH'nin kontrolü altındadır, ikincisi otokrin/parakrin etkili IGF-1, kemik ve çevresel dokularda sentezlenir, kontrolü GH ve yerel salgılanan faktörler tarafından sağlanır. IGF-1'in kaynağı %75 karaciğerdir

(61). IGF-2 ise fetüstan salınır, PRL ile kontrol edilir. Çocuklarda ve yetişkinlerde IGF-1'e çevrilir. IGF'ler protein yapıda olduklarından hücre membranını geçemez ve etkilerini membrandaki reseptörlere bağlanarak gösterirler. IGF plazmada taşınması IGFBP aracılığı ile olur. IGF'ler pro-insulinin yapı ve fonksiyonlarına benzer özellik gösterirler. Bu benzerlik IGF-1 ve IGF-2'nin insülinin reseptörlerine düşük afinite ile bağlanmasını açıklar. Yapısal farklılıklar, insülinin IGFBP'lere bağlanmasını engeller (62). IGF-1 reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi mevcuttur (63). IGF-1 ve IGF-2 büyüme yanıtlarının çoğunu IGF-1 reseptörü ile gerçekleştirir. IGF-1 reseptör sayısının artışı bazı tümörlerde gösterilmiştir. IGF-2 reseptörü tirozin kinaz aktivasyonuna sahip değildir, IGF alım ve yıkımına aracılık eder (64). IGF-1 reseptörünün sentezi GH, steroidler, östrojen, FSH, LH, tiroid hormonları, büyüme faktörleri tarafından stimule edilir. IGF'nin serbest yarı ömrü 30 dakikadır ancak IGFBP'ye bağlı yarı ömrü 12-15 saattir. IGFBP-3 dolaşımında bulunan IGF'lerin %70-90'ının transportunu sağlar (65). IGFBP-3 aynı zamanda potansiyel bir hücre büyüme inhibitörüdür. Bu etkiyi IGF peptitlerinin salınımı ve direkt hücre replikasyonu üzerine etki ederek gösterir. IGFBP-3'ün IGF olmadan da deoksiribo nükleik asit (DNA) sentezini inhibe ettiği hücre kültürlerinde gösterilmiştir (65, 66).

GH; IGF-1 yapımını artırır. IGF-1; GH yapımını hem hipofiz hem de hipotalamik düzeyde inhibe eder. İnsülin ve IGF-1, proliferasyon ve apoptoziste majör faktörlerdendir. İnsülin metabolizmayı kısa dönemde, IGF-1 ise uzun dönemde etkiler. IGF-1 apoptozisi inhibe eder ve hücre siklusunda etkilidir (67). IGF-1 hücre siklusunda DNA sentezi ve hücre replikasyonunu uyarır. Geçici duraklama evresinden (G1'den), sentez evresine (S fazına) geçişte IGF-1'in görev aldığı ve hücre döngüsünü arttırarak hücrel transformasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (68). DNA, RNA, protein sentezini arttırarak kas üzerinde musküler proliferasyonu uyarır. IGF-1'in hipotalamik etkileri; somatostatin salınımını arttırır, GHRH salınımını azaltır. Diğer etkiler; kondrositleri stimule eder, mitojeniktir, osteoblastları aktive eder, kollagen formasyonunu stimule eder. Çocuklarda lineer büyümeden GH ve IGF-1 sorumludur. Yaşam boyunca periosteal büyümeyi ve kartilaj büyümesini arttırır, hücre proliferasyonunu, differensiasyonunu ve metabolizmayı stimule eder. IGF-1 yara iyileşmesini uyarır, glomerul filtrasyon hızını ve protein oluşumunu arttırır.

## 2.2. Kolon Polipleri

Kolon polipleri, normal kolon mukozasının lümenine doğru oluşturduğu anormal kabarıklıklar olarak tanımlanır. Poliplerin büyük çoğunluğu benign özellikteyken bazıları malignite gelişimi ile ilişkili ve premalign lezyon olabilir. Polipler genellikle asemptomatiktir fakat ülsere olabilir ve kanayabilirler, rektum yerleşimli olanlar tenezm yapabilir ve intestinal obstrüksiyona yol açabilir.

Polipler genel görünümü, boyutu, saplı veya sapsız olmaları veya sayıları ile tanımlanmaktadır. Spesifik tanımlama histolojik değerlendirme ile yapılır. Morfolojik/endoskopik olarak polipler, sesil, saplı ve yassı veya deprese olarak sınıflandırılırlar. Saplı polipler, polip ile duvar arasında mukozal bir sap izlenen poliplerdir. Sesil polipler ise kolon duvarı ile tabanı yapışık olan poliplerdir. Küçük polipler (< 5 mm, dimunitif polipler olarak da adlandırılır) genellikle sapsızdır. Yassı polipler, lezyonun çapının yarısından daha az yüksekliğe sahip olan poliplerdir. Deprese polipler, apopitoz nedeni ile polipin az büyümesi sonucu oluşan çökük lezyonlardır.

Adenomatöz kolon polipleri, kolorektal kanser gelişimindeki öncül lezyonlardır. Erken evrede tespit edilip ortadan kaldırılmaları durumunda kolorektal kanserlerin önlenebileceğini destekleyen pek çok çalışma vardır. Çoğunlukla adenom-karsinom sırasıyla oluşan bu kanserler, kolonoskopik muayenede polipektomi ile önlenabilmektedir (69-71). Adenomatöz poliplerden kanser gelişiminin yaklaşık 7-10 yıl sürdüğü gösterilmiştir. Semptomatik hale geldiklerinde genellikle hastalık ileri evreye varmıştır (72).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2016 yılındaki verilerine göre kolorektal kanser, görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde %8 ile kadınlarda üçüncü (meme ve tiroid kanserleri sonrasında) ve %9,3 ile erkeklerde de üçüncü (akciğer, prostat kanserleri sonrasında) sırada yer almaktadır (73). Kolorektal kanserler için risk faktörleri arasında aile öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı, sigara, fiziksel aktivite azlığı ve obezite yer almaktadır (74).

### 2.2.1. Sınıflama

Kolon polipleri histopatolojik değerlendirme kriterlerine göre genellikle; non-neoplastik, hamartomatöz, neoplastik (adenom ve karsinomlar), serrated (neoplastik ve non-neoplastik olabilen) ve subepitelyal (neoplastik ve non-neoplastik olabilen) olarak kategorize edilmektedir (75), (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kolorektal Poliplerin Sınıflandırılması

A-Nonneoplastik	B-Subepitelyal	C-Hamartomatöz	D-Neoplastik
Hiperplastik polipler Mukozal polipler İnflamatuar- Psödopolipler	Lipom Hemanjiom Leiomyom Karsinoid Metastatik (Malign melanoma) Diğer	Juvenil Polipler Juvenil Polipozis Koli Peutz Jeghers Polipler Cronkhite-Canada- Sendromu	<b>Serrated polipler</b> - <i>Hiperplastik</i> - <i>Serrated Polipozis</i> <i>Sendrom</i> - <i>Sesil serrated adenom</i> - <i>Geleneksel serrated adenom</i> <b>Adenomatöz polipler</b> - <i>Tübüler adenom</i> - <i>Tübülovillöz adenom</i> - <i>Villöz adenom</i> <b>Karsinomlar</b>

### 2.2.2. Non-neoplastik Polipler

Birkaç farklı kategoriye ayrılır:

- Hiperplastik Polipler
- Mukozal Polipler
- İnflamatuar Psödopolipler

**Hiperplastik Polipler:** Nonneoplastik polipler içinde en sık görülen poliplerdir. Yaş ile hiperplastik polip prevalansı artmaktadır (76). Hiperplastik polipler, endoskopik değerlendirmede sıklıkla 5 mm'den küçük, sesil ve genellikle rektosigmoid yerleşimli olarak görülürler. Kriptlerin alt 1/3'lük kısmı proliferatif kolumnar epitel içerir (77). Malignite potansiyeline sahip olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda malign transformasyon geçirdiği ve neoplazi riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (78-81).

**Mukozal Polipler:** Histolojik olarak normal mukoza olarak tanımlanan, küçük (<5 mm), endoskopik olarak yüzeyi düzgün mukozal kabarıklık şeklinde izlenen fazlalıklardır. Klinik önemleri yoktur.

**İnflamatuvar Psödopolipler:** Mukozal ülserasyon ve rejenerasyon sonucu ortaya çıkan, kolon mukozasından düzensiz sınırlarla ayrılmış poliplerdir. Bu polipler genellikle çok sayıda, filamentöz görünümde ve kolonda dağınık olarak ortaya çıkan, bazen yarı saplı görünümde ve apikal bölgelerinde mukus tıkaçı görülebilen lezyonlardır. Bu polipler neoplastik kitleleri andırabilir. Genellikle inflamatuvar barsak hastalığı (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), amibik kolit, iskemik kolit veya bakteriyel dizanteri gibi ciddi kolit ile seyreden hastalıklarda ortaya çıkan lezyonlardır (82, 83). Bu poliplerin malignite potansiyeli yoktur ancak malignite potansiyeli taşıyabilen hastalıklar zemininde geliştiklerinden dikkatli değerlendirilmeleri gerekir.

### 2.2.3. Subepitelyal Polipler

Lenfoid agregatlar, lipomlar, leiomyomlar, hemanjiyomlar, fibromlar, karsinoidler ve metastatik lezyonlar gibi birçok subepitelyal lezyon, mukozada polipoid görünüm oluşturabilir.

### 2.2.4. Hamartomatöz Polipler

Normal doku elemanları tarafından oluşturulan ancak büyüyen ve disorganize kitleler oluşturabilen poliplerdir. Geleneksel olarak non-neoplastik olarak adlandırılmalarına rağmen bazılarında displazi ve kolorektal kanser gelişebilir. Çeşitli kategorilere ayrılabilirler:

- Juvenil Polipler
- Juvenil Polipozis Koli (JPC)
- Peutz Jegher Sendromu
- Cronkhite – Canada Sendromu

### 2.2.5. Neoplastik Polipler (Serrated Polipler, Adenomatöz Polipler)

Bu grupta değerlendirilen polipler de kendi arasında iki alt başlıkta incelenir:

- Serrated Polipler
- Adenomatöz Polipler

**Serrated Polipler:** Değişken malign potansiyel izlenen heterojen polip grubudur. Hem hiperplastik hem de adenomatöz kolon poliplerinin özelliklerini içerirler. Hiperplastik polipler gibi kolonik kriptlerin testere dişi görünmesinden dolayı hiperplastik polip, nükleer atipi göstermeleri nedeni ile de adenomatöz polip özelliklerini taşırlar. Görülme sıklığı %1–18 arasında değişkenlik göstermektedir. Serrated poliplerin 2/3'ü dimunitif polip şeklinde görülür. Bazı çalışmalarda serrated poliplerin kolorektal kanser gelişme yönünden adenomatöz poliplere göre daha yüksek bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (84).

**Adenomatöz Polipler:** Neoplastik karakterlidirler. Kolonik poliplerin yaklaşık 2/3'ü adenomatöz poliplerdir. Displazi ile tanımlanırlar ve malign potansiyele sahiptirler. Kolorektal kanserlerin çoğu adenomlardan köken alır ancak adenomların çok küçük bir kısmı kansere dönüşür (%5 veya daha az).

Adenomlar için en önemli risk faktörü yaş olmakla birlikte cinsiyet, ailede kolorektal karsinom öyküsü ve toplumda kolorektal karsinom sıklığı, sigara, alkol, diyetel faktörler, obezite, fiziksel aktivite azlığı risk faktörleri arasında sayılmaktadır (85). Adenomatöz polipler erkeklerde daha sıktır (86) ve yaş eşitlendiğinde kolonik poliplerin yüksek riskli olma olasılığı erkeklerde 1,5 kat artmıştır (87).

Bütün adenomlar yüksek ve düşük dereceli displazi olarak ikiye ayrılır. Karsinoma in-situ veya intramukozal adenokarsinom high grade displazi içerisinde tanımlanmaktadır (88). Adenomatöz poliplerin %70-86'sını hafif displazi, %18-20'sini orta displazi, %5-10'unu yüksek displazi (karsinoma in situ) ve %5-7'sini invaziv karsinom oluşturmaktadır (89).

Adenomlar tübüler, villöz veya tübülovilloz şeklinde olabilir. Adenomatöz poliplerin %80-86'sını tübüler adenomlar, %8-16'sını tübülovillöz adenomlar ve %3-16'sını villöz adenomlar oluşturur. Kolon polipleri olan hastalar genellikle asemptomatiktir ya da bu hastaların nonspesifik gastrointestinal semptomları



mevcuttur. En sık semptom gizli veya aşikar rektal kanamadır. Diğer semptomlar konstipasyon, diyare ve gazdır. Adenomlara sahip kişilerin prevalansı, coğrafik olarak kolon kanserine paralel bir prevalans göstermektedir. Hem adenomatöz polip hem kanser için prevalans yaşla beraber artar. Yaş dağılım eğrileri adenomların gelişiminin, karsinomlara göre 5 ila 10 yıl kadar erken seyrettiğini göstermektedir (90). Adenomdan karsinom gelişimi için delil, yüzlerce adenomu olan FAP'lı hastalarda kolorektal kanser gelişiminin önlenemez olduğu gerçeğidir. Onkogenler ve tümör süpresör genler adenom-karsinom sürecini, hücre proliferasyonunu doğrudan uyararak ve apoptozisi inhibe ederek hızlandırır. Bir adenomatöz polipin malign potansiyeli ile korele temel üç özellik; boyut, histolojik tip ve displazi derecesidir.

Adenomatöz kolon poliplerini saptama yöntemleri; Gaitada gizli kan testleri, çift kontrast baryumlu grafi, sigmoidoskopi, kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi ile kolonografi, kapsül endoskopidir. Kolonoskopi, adenomatöz poliplerin tespiti için optimal muayene yöntemi olarak önerilmektedir. Ayrıca tanı anında polipektomi yapılabilmesi sayesinde tedavi edici de olabilmektedir.

### **2.3. GH ve IGF-1'in Kolon Polipleri ile İlişkisi**

Akromegali hastalarında hem benign hem de malign kolorektal tümör riski artmıştır (24, 26, 91-100). Akromegalik hastalarda kolorektal neoplazi riski, epitel hücre çoğalması, kolon mukozasındaki proliferatif bölgenin uzaması ve GH ile IGF-1 düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmaktadır (81, 101). Kontrolsüz GH veya IGF-1 seviyeleri ile kolon kanseri mortalitesi artmaktadır. Buna neden olan mekanizmalardan bazıları, epitel hücrelerinin proliferasyonu üzerine trofik IGF-1 etkisi ve peroksizom proliferatörü aktive edilen reseptör (PPAR) geninin ekspresyonunun azalmasıdır (81, 102).

IGF, fetal ve çocukluk döneminde normal gelişmeden sorumlu iken erişkin dönemde ise normal hücrel metabolizma, proliferasyon ve apoptotik uyarılara karşı koruma gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. IGF'lerin mitojenik etkileri IGF-1 reseptörü yoluyla olmaktadır (68). IGF-1'in %90'ı IGFBP-3'e

bağlanır. IGF-1, IGF-1'i bağlayarak hedef hücreler üzerinde inhibitör etki yapar. IGF-1, IGF-1 apoptozisini artırarak tümörögenезis riskini azaltır (103).

Hem normal hem de kanserli kolorektal epitelde IGF-1 reseptörleri bulunur. Bu reseptörler IGF-1 ile uyarılınca apoptozis inhibe olur ve hücre döngüsünde ilerlemeyi sağlar (104). Fazla GH ve IGF-1 hem somatik, hem de metabolik etkilere sahiptir. Somatik etkiler, deri, bağ dokusu, kıkırdak, kemik, iç organ ve epitel dokusu gibi birçok dokunun büyümesinin uyarılmasını içerir. Metabolik etkiler arasında azot tutulumu, insülin antagonizması ve lipoliz bulunur. Bu hormonlar, hücre proliferasyonunun ve anormal büyümenin, apoptozis ve anjiogenezin düzenlenmesinde yer aldığı için anormal büyümeye, tümörögenезise ve kanser progresyonuna katkıda bulunabilir (105). Bu etkiyi baskın olarak mitojen aktive edici protein (MAP) kinaz üzerinden gerçekleştirir (106). İnsülin ve IGF-1 aynı zamanda ras protein aktivasyonu sonucu gelişen gen ekspresyonu, mitojenite ve sinyal iletiminde rol oynar (107, 108). IGF-1 reseptörleri ve IGF-1 için mRNA'lar insan kolorektal hücrelerinde tanımlanmıştır (109). IGF-1, otokrin ve parakrin etkileri ile intestinal epitel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü uyarabilen mitojen etkiye sahiptir (110). Artan protein ekspresyonu hücre proliferasyonunun artmasına ve apoptozisin azalmasına yol açmaktadır (111). Tüm bu etkiler oluşurken bozulmuş stimülasyon, kolorektal neoplazm gelişimine ve progresyonuna katkıda bulunabilir.

Birçok bireysel çalışma, akromegali hastalarında adenomatöz kolonik polip riskinin arttığını bildirmiştir (112, 113). Akromegali olmayan bireylerde, benign adenomatöz polip zemininde çok aşamalı malign transformasyon sonucu kolorektal kanserlerin geliştiği bilinmektedir. Bu süreç yaklaşık 10-20 yıl alır. Bazı çalışmalarda, kolorektal kanser prevalansının akromegali hastalarında daha fazla olduğu raporlanmıştır (4, 114). Akromegalide kolon neoplazisinin patogenezi, serum GH ve IGF-1'de sürekli artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemi, diabetes mellitus, değişen safra asit salgısı, değişen lokal immün yanıt, artmış bağırsak uzunluğu ve/veya bağırsak geçiş sürelerinin değişmesi gibi diğer faktörler akromegali hastalarında adenom oluşum ve tekrarlamasına katkıda bulunabilir (115). Bazı çalışmalar kolonoskopik tarama ve polipektominin kolorektal kanser insidansını azalttığını göstermiştir (78-81). Normal popülasyonda kolorektal kanser taraması 50 yaşından itibaren başlayan 10 yıllık kolonoskopik

taramanın yeterli olduğunu düşündürse de, akromegali hastaları için bu süre uzun olabilir ve bu hastalar için daha erken ve düzenli kolonoskopik tarama gerekebilir (116). Bununla birlikte, akromegali hastalarında kolonoskopik taramanın hangi sıklıkta yapılması gerektiği açık değildir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; 2010-2017 yılları arasında akromegali tanısı olan, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve Gastroenteroloji polikliniğinde kolonoskopisi yapılan 70 hasta retroprospektif gözlemsel olarak incelendi.

Hastaların dosyaları tarandı. Dosyalarda taranan bilgiler; hasta yaşı, cinsiyeti, hastalık yaşı, başvuru şikayetleri, boy, kilo, sigara kullanım öyküsü, cerrahi ve medikal tedavileri, preoperatif, postoperatif, kolonoskopi anında ve sonradan bakılan GH ve IGF-1 değerleri, hipofiz adenom boyutları, tiroid ve batin ultrasonografileri, patoloji raporları, kolonoskopi bulguları, hastalık aktivasyonu, EKO'da IVS kalınlığı, hormonal ve metabolik veriler, komorbid hastalıklar idi. Kolonoskopi esnasındaki veriler mevcut olmadığında (hormonal, metabolik ve antropometrik veriler) kolonoskopiden önceki 3 ay ve kolonoskopiden sonraki 3 aylık sürede yapılan ölçümler çalışmamıza alındı. Hastalarımızın hiçbirinde daha önceden kolon neoplazm öyküsü yoktu ve yalnızca 4 hastanın aile öyküsünde kolorektal karsinom öyküsü vardı.

Tanı konulduğunda geçerli olan kriterlere dayanarak akromegali teşhis edildi. Akromegali tanısı; 75 g şeker yüklemesi ile yapılan glukoz tolerans testinde 0, 1 ve 2. saatlerde oluşan hiperglisemiye rağmen GH düzeylerinin en düşük seviyesinin 1 ng/mL'nin altına inmemesi veya GH düzeylerinde paradoksal artış, IGF-1'in yaş ve cinse göre normal değerlerin üzerinde olması ve klinik bulguların beraberliği ile konuldu (33).

Akromegalinin biyokimyasal olarak remisyonunda olduğundan söz edebilmek için sabah büyüme hormonu (GH) düzeyinin < 2,5 ng/mL bulunması, 75 g şeker yüklemesi ile yapılan glukoz tolerans testine cevap olarak GH'nun 1 ng/mL'nin altında olacak şekilde baskılanması ve IGF-I düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal sınırlar içinde bulunması olarak kabul edildi (33).

GH, IGF-1'e immunolayt cihazı kullanılarak immunassay metodu (BIO-DPC, Los Angeles, USA) ile bakıldı. Normal değerler, GH için 0-5 ng/mL, IGF-I'in ise yaş ve cinsiyete göre normal sınırlar içinde bulunması olarak kabul edildi.

Postoperatif kür tanımı; operasyondan sonra bakılan IGF-1 ve GH değerlerinin postoperatif medikal tedavi almadan normal sınırlarda (GH için 2.5 ng/mL altında, IGF-1 ise yaş ve cinse göre normal aralıklarda) olması olarak tanımlandı.

Çalışmamızın kontrol grubu yoktu. Ancak akromegali popülasyonundaki kolonoskopi verileri, yine ülkemizde Köksal ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu 65 asemptomatik bireyden oluşan kontrol grubu verileri (117) ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda kolon polip prevalansı ve kolorektal kanser riski Lieberman ve arkadaşlarının 2000 yılında 3196 asemptomatik bireyden oluşan çalışmanın (71) verileri ve Imperiale ve arkadaşlarının 2000 yılında 1994 asemptomatik bireyde yapmış olduğu çalışmanın (118) verileri ile karşılaştırıldı.

Vücut kitle indeksi; ağırlık (kilogram) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) ile hesaplandı. Olgular vücut kitle indeksine (VKİ) göre normal (VKİ <25 altında), kilolu (VKİ 25-29.9 arasında), obez (VKİ>30 üzerinde) olarak üç gruba ayrıldı.

Açlık plazma glukozu ve eş zamanlı serum insülin konsantrasyonları kullanılarak HOMA-IR değeri hesaplandı (serum insülin düzeyi (µg/mL) x plazma glukoz seviyesi (mg/dL) /405). Bu hesaplama ile HOMA-IR ≥2,5 ölçülen vakalarda insülin direnci olduğu kabul edildi (119).

Saptanan poliplerin lokalizasyonu açısından sağ kolon: Çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolon, sol kolon: İnen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak tanımlandı. Poliplerin boyutu <5 mm, 5-9 mm ve ≥10 mm olarak üçe ayrıldı. Hastalık süresi; kolonoskopi tarihinden tanı yılı çıkarılarak hesaplandı.

Kolonoskopi öncesinde dikkatli barsak temizliği yapılarak işlem deneyimli gastroenterologlar tarafından gerçekleştirildi. Kolonoskopide görülen lezyonlar tek tek kaydedildi ve mümkün olduğunca lezyonlardan biyopsi alınıp histolojik incelemeye tabi tutuldu.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: 18 yaş altı, gebeler, kolektomi öyküsü olanlar idi.

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik

değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya kliniğimizde akromegali tanısı ile izlenen 33'ü kadın (%47,1), 37'si erkek (%52,9) olmak üzere toplam 70 hasta (ortalama yaş;  $52 \pm 12$  SD yıl (min24-max81)) dahil edildi. Hastaların %88,6'sı Doğu Karadenizde, %5,7'si Orta Karadenizde ve %5,7'si farklı bölgelerde yaşamakta idi.

Ortalama hastalık süresi kolonoskopiye kadar;  $48 \pm 86$  SD (min1-max 348) ay olarak hesaplandı. Kolon polipi olanların kolonoskopiye kadar olan ortalama hastalık süresi  $38.5 \pm 76$  SD ay, polipi olmayanlarda bu süre  $46.2 \pm 83$  SD ay bulundu. Tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre, polipi olmayanlarda daha uzun saptandı, ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı ( $p=0.179$ ).

Tanı anında hipofiz adenom boyutu 51 hastada makroadenom (%85), 9'unda mikroadenomdu (%15). Dokuz hastanın tümör çapı bilgilerine ulaşılamadı. Bir hastada hipofiz MR'da adenom saptanmadı ve bu hastada ektopik GH salgılayan akciğer tümörü saptandı. Kolonda polipi olan hastaların 15'inde (%88) hipofizde makroadenom, 2'sinde (%12) mikroadenom mevcuttu. Ancak kolon polipi ile hipofiz adenom boyutu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=1$ ). Postoperatif kür olan toplam hasta sayısı 17 idi. Makroadenomu olan hastaların postoperatif kür oranı %27,5 (14 hasta) iken mikroadenomda bu oran %11,1 (1 hasta) olarak bulundu. Postoperatif kür oranı makroadenomu olan olgularda daha yüksek olmasına rağmen hipofiz adenom boyutu ile postoperatif kür arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,42$ ).

**Tablo 2.** Akromegali Hastalarının Klinik Özellikleri

Hasta sayısı	70
Erkek	37 (%52,9)
Kadın	33 (%47,1)
Yaş (yıl) (ort±SD) (min-max)	52 ± 12 (24-81)
Hastalık süresi (ay) (ort±SD) (min-max)	48 ± 86 (1-348)
Kolon polipi olan hasta sayısı	18 (%25,7)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (ort±SD) (min-max)	29.9 ± 5.3 (20.7-48.8)
Sigara içen	27 (%38,6)
Bazal GH seviyesi (ng/mL) (ort±SD) (min-max)	24.6 ± 16 (4-51)
Bazal IGF-1 seviyesi (ng/mL) (ort±SD) (min-max)	881 ± 276 (378-1360)
HbA1c (%) (ort±SD) (min-max)	6.7 ± 1.5 (5.2-13.3)
Açlık glukoz seviyesi (mg/dL) (ort±SD) (min-max)	110 ± 39.7 (71-384)
HOMA-IR (ort±SD) (min-max)	4.1 ± 4.4 (0.4-21)
Remisyonda	48 (%68,6)
Aktif hastalık	22 (%31,4)
Makroadenom (10 mm ve üzeri adenom)	51 (%85)
Mikroadenom (<10 mm)	9 (%15)
Tiroid nodulu	48 (%78,6) / 61
IVS kalınlığı (mm) (ort±SD) (min-max)	12 ± 1.9 (8-18)
Safra kesesi patolojisi (taş, çamur, safra polipi)	18 (%25,7)

Toplam 63 hastanın (%90) hipofiz cerrahi öyküsü mevcuttu. Beş hasta çeşitli nedenlerden dolayı opere olamamış, 2 hastanın operasyon bilgisine ulaşamadı. On bir hasta (%16,2) ilk cerrahinin başarısızlığı nedeniyle ikinci kez opere edilmişti. Postoperatif kür olan hasta sayısı 17 (%21,8) idi. Yetmiş hastanın 15'ine (%21,4) radyoterapi uygulandığı bilgisine ulaşıldı.

Hastalığın seyri sırasında yetmiş hastanın 46'sı (%65) somatostatin analogu (oktreotid veya lanreotid) kullanmış, 6'sı pegvisomant, 9'u kabergolin tedavilerinden en az birini kullanmıştı. Polipi olan 18 hastanın 14'ünün somatostatin analogu (oktreotid veya lanreotid) kullandığı saptandı. Kolon polipi ile somatostatin analog kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.336). Tüm akromegali hastalarının 18'inde safra kesesi patolojisi (taş, polip, çamur) mevcuttu. Somatostatin analoglarını kullanan 46 akromegali olgusunun 17'sinde safra kesesi patolojisi saptandı. Somatostatin analogu kullanan akromegali hastaları ile safra

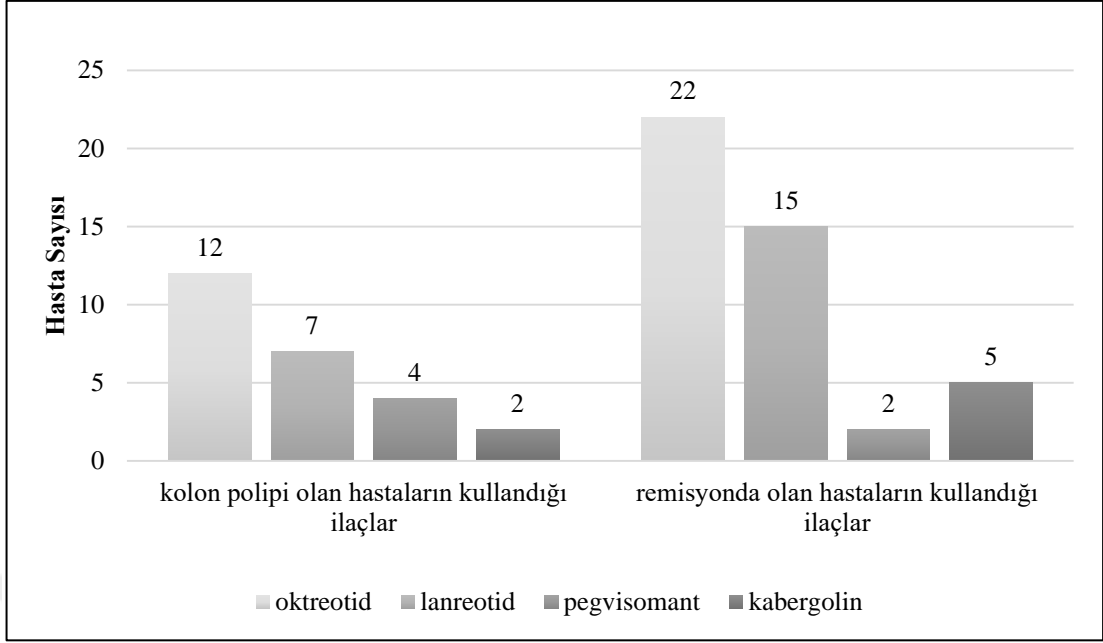


kesesi patolojisi arasında istatistiksel olarak da anlamlı olan ciddi bir ilişki saptandı ( $p=0.007$ ). Somatostatin analogları kullanan hastalarda safra kesesi taşı oluşumunun arttığı gözlemlendi. Tüm hastaların 10'unda safra kesesi taşı vardı ve bu hastaların hepsi de somatostatin analoglarından birini kullanmıştı. Safra kesesi taşı ile somatostatin analog kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.012$ ), (Tablo 3).

**Tablo 3.** Akromegalide Somatostatin Analog Kullanımı ile Safra Kesesi Patolojisi Arasındaki İlişki

		Somatostatin kullanımı		
		var	yok	p
Safra kesesi patolojisi	var	17	1	0.007
	yok	29	23	
Safra kesesi taşı	var	10	0	0.012
	yok	35	24	

Hastaların postoperatif ve radyoterapi sonrası medikal tedavi durumu şu şekilde özetlenebilir; 43 hasta (%61,4) halen medikal tedavi almıyor, 13 hasta oktreotid, 12 hasta lanreotid tedavisi almakta, 1 hasta oktreotid ve kabergolin, 1 hasta lanreotid ve kabergolin, tedavilerini almaktaydı. Toplamda 48 hasta (%68,6) remisyonda idi, 22'si (%31,4) aktif hastalık bulgularına sahipti. Bir dönem ilaç tedavisi alan ve remisyona giren 31 hastanın mevcut durumda ilaç kullanmadığı, remisyonda olan 17 hastanın hala ilaç tedavisi almakta olduğu saptandı. Sekiz hastanın, remisyonda olmadığı halde, çeşitli nedenlerden ötürü, ilaç tedavisi almadığı tespit edildi. Bu hastalarla çalışma sırasında iletişime geçildi ve poliklinik kontrolü önerildi. Kolon polipi olan 12 hastanın oktreotid, 7 hastanın lanreotid, 5 hastanın pegvisomant ve 2 hastanın kabergolin tedavilerinden en az birini almış olduğu tespit edildi. Remisyonda olan 22 hastanın oktreotid, 15 hastanın lanreotid, 2 hastanın pegvisomant ve 5 hastanın kabergolin tedavilerinden en az birini almış olduğu saptandı (Şekil 1).



**Şekil 1.** Kolon Polipi Olan Akromegali Hastalarının ve Remisyonda Olan Akromegali Hastalarının Kullandığı İlaçlar

Tüm hastaların bazal GH ortalaması  $24.6 \pm 16$  SD ng/mL, bazal IGF-1 ortalaması  $881 \pm 276$  SD ng/mL idi. Kolonoskopi sırasında GH ortalaması  $7,55 \pm 10$  SD ng/mL, IGF-1 ortalaması  $560,7 \pm 277$  SD ng/mL, operasyon sonrası GH ortalaması  $4.1 \pm 6$  SD ng/mL, IGF-1 ortalaması  $522 \pm 440$  SD ng/mL idi. Hastaların kaydedilen son GH ortalamaları ise  $2 \pm 3.4$  SD ng/mL, kaydedilen son IGF-1 ortalaması  $244 \pm 182$  SD ng/mL idi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Akromegali Hastalarının GH ve IGF-1 Ortalaması

	GH	IGF-1
Bazal (tedavi öncesi) (ng/mL) (ort±SD)	$24.6 \pm 16$	$881 \pm 276$
Kolonoskopi anında (ng/mL) (ort±SD)	$7,55 \pm 10$	$560,7 \pm 277$
Postoperatif (ng/mL) (ort±SD)	$4.1 \pm 6$	$522 \pm 440$
Son değerler (ng/mL) (ort±SD)	$2 \pm 3.4$	$244 \pm 182$

Kolonoskopi ile taranan 70 akromegali olgusunun 18'inde (%25,7) kolonda polip saptandı. İlk kolonoskopide 15 hastada, ikinci kolonoskopide 4 hastada, üçüncü kolonoskopide 2 hastada polip tespit edildi. Yetmiş hastanın 15'ine (%21,5) ikinci kez kolonoskopi, 6'sına (%8,6) üçüncü kez kolonoskopi yapıldı. Hem ilk

kolonoskopide hem de ikinci kolonoskopide polipi olan 2 hasta, kolonoskopilerin üçünde de polipi olan bir hasta mevcuttu (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kolonoskopisinde Kolon Polipi Saptanan Akromegali Hasta Sayısı

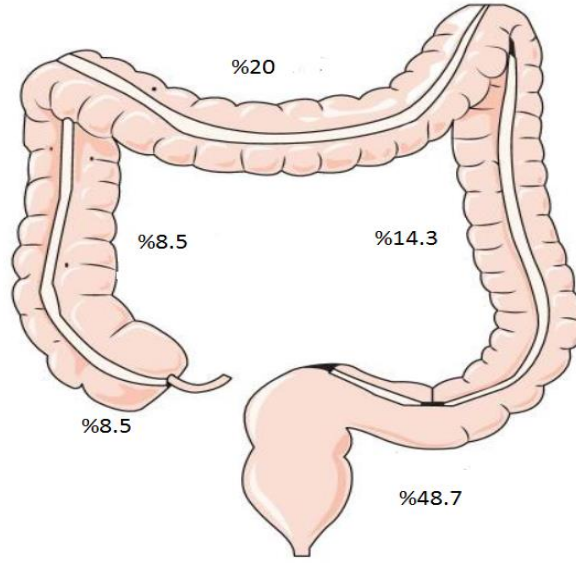
	Kolonoskopi yapılan hasta sayısı	Kolon polipi saptanan hasta sayısı
İlk kolonoskopi	70 (%100)	15
İkinci kolonoskopi	15 (%21,5)	4
Üçüncü kolonoskopi	6 (%8,6)	2

Yetmiş hastanın 18'inde toplamda 35 adet kolonik polip saptandı. Bu 18 hastanın yarısında tek bir kolon polipi varken diğer yarısında ise birden fazla kolon polipi mevcuttu. Tüm poliplerin ortalama çapı 6,8 mm idi. Otuz beş adet polipten 30'unun (%85,8) çapı 10 mm'nin altında, 5 polipin (%14,2) çapı 10 mm ve üzerindedir. Bu poliplerin 9'u (%25,7) rektumda, 8'i (%23) sigmoid kolonda, 7'si (%20) transvers kolonda, 5'i (%14,3) inen kolonda, 3'ü (%8,5) çıkan kolonda, 2'si (%5,7) çekumda ve 1'i (%2,8) terminal ileumda saptandı (Tablo 6). Kolonik poliplerin %37'si sağ kolon, %63'ü sol kolon yerleşimliydi (Şekil 2).

**Tablo 6.** Akromegali Hastalarında Kolon Poliplerinin Yerleşim Yeri

Polip Yerleşim Yeri	N (35)	%
Rektum	9	25,7
Sigmoid Kolon	8	23
Transvers Kolon	7	20
İnen Kolon	5	14,3
Çıkan Kolon	3	8,5
Çekum	2	5,7
Terminal İleum	1	2,8

n=polip sayısı



**Şekil 2.** Akromegali Hastalarında Kolorektal Poliplerin Dağılımı

Poliplerin %77,2'si adenomatöz, %20'si hiperplastik polip ve %2,8'i adenokanser olarak raporlandı. Tüm poliplerin 16'sı (%45,7) tübüler, 9'u (%25,8) tübülovilloz, 7'si (%20) hiperplastik polip, 2'si (%5,7) ileri displazi gösteren adenomatöz polip ve biri (%2,8) adenokanser olarak rapor edildi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Akromegali Hastalarında Kolon Poliplerinin Patolojisi

Patoloji Sonuçları	n (35)	%
Hiperplastik	7	20
Tübüler Adenom	16	45,7
Villoz Adenom	0	0
Tübülovilloz Adenom	9	25,8
İleri Displazi Gösteren Adenom	2	5,7
Adenokarsinom	1	2,8

n= polip sayısı

Polip tespit edilen hasta grubunda yapılan değerlendirmede; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, bazal GH ve IGF-1 düzeyleri, kolonoskopi anındaki GH ve IGF-1 değerleri, HbA1c (%) düzeyi, HOMA-IR indeksi, hemoglobin düzeyi, MCV düzeyi, sigara içme durumu, hipofiz adenom boyutu (makroadenom ve mikroadenom), hastalık aktivitesi, postoperatif kür, tiroid nodulu, IVS kalınlığı, somatostatin analog kullanımı ile polip arasındaki ilişkiye bakıldı. Sigara içenlerde

kolonik polipler daha sık görüldü ( $p=0.046$ ). Polipi olan hastalarda hemoglobinin değerleri daha düşük ( $<12$  g/dL) saptandı ( $p=0.02$ ). Yine aynı şekilde MCV düzeyi polipi olanlarda daha düşüktü ( $<80$  fL), bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p=0.049$ ). Bazal IGF-1 ortalaması, polipi olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük bulundu ( $p= 0.045$ ). Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, bazal GH, kolonoskopi anındaki GH ve IGF-1 değerleri, HbA1c (%) düzeyi, HOMA-IR, hipofiz adenom boyutu, hastalık aktivitesi, postoperatif kür, tiroid nodulu, IVS kalınlığı, somatostatin analog kullanımı ile kolon polipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Kolon Polipi Olan ve Olmayan Akromegali Hastalarının Profili

	Polip olmayan hasta	Polip olan hasta	p
Hasta sayısı (%)	52 (74,3)	18 (25,7)	
Erkek (%)	27 (%52)	10 (%55,5)	1
Kadın (%)	25 (%48)	8 (%44,5)	1
Yaş (yıl) (ort±SD)	51.6 ± 12.9	53.2 ± 9.2	0.637
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (ort±SD)	29.7 ± 5.6	30.4 ± 4.1	0.654
Hastalık süresi (ay) (ort±SD)	46.2 ± 83	38.5 ± 76	0.179
Bazal GH (ng/mL)	22 ± 14.1	26.3 ± 18.3	0.582
Kolonoskopi anında GH (ng/mL)	6.69 ± 9.3	9.86 ± 11.8	0.067
Bazal IGF-1 (ng/mL)	925,3 ± 265	742,6 ± 272	0.045
Kolonoskopi anında IGF-1 (ng/mL)	551 ± 301	587 ± 200	0.514
HbA1c % (ort±SD)	6.68 ± 1.62	6.94 ± 1.45	0.358
HOMA-IR ≥ 2.5	12	6	0.669
Hemoglobin (<12 / 12 g/dL ve üzeri)	8 / 44	8 / 10	0.02
MCV (fL) <80 / ≥80	8 / 44	7 / 11	0.049
Sigara içen / içmeyen	16 / 36	11 / 7	0.046
Makroadenom (10 mm ve üzeri)	36 (%84)	15 (%88)	1
Mikroadenom (<10 mm)	7 (%16)	2 (%12)	1
Remisyonunda olan	38	10	0.278
Postoperatif kür olan	13	4	1
Tiroid nodulu olan	34	14	1
IVS kalınlığı (mm) (ort±SD)	11.8 ± 1.77	12.6 ± 2.3	0.190
Somatostatin analog kullanan	32	14	0.336

Kolonda polipi olan 18 hastanın 10'u erkek (%55,5), 8'i kadındı (%44,5). Erkeklerde daha sık polip görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=1$ ). Ortalama yaş kolon polipi olmayan grupta  $51.6 \pm 12.9$  SD yıl, polip tespit edilen

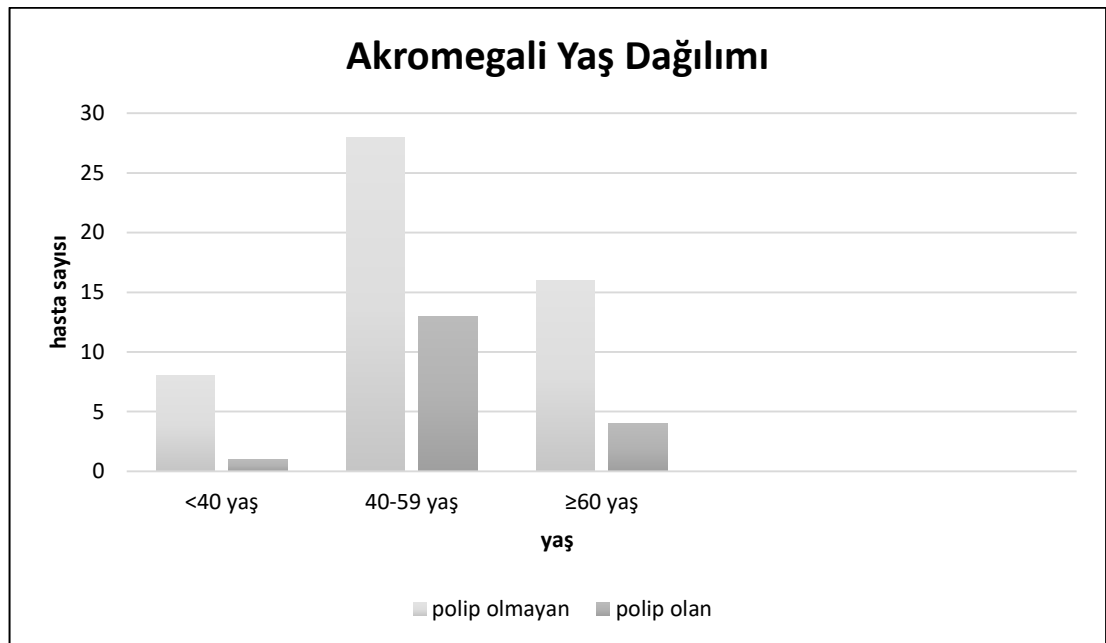
hasta grubunda ise  $53.2 \pm 9.2$  SD yıl idi. Kolon polipi olan akromegali olguları daha yaşlı olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ( $p=0.637$ ). Elli yaş ve üzeri 11 hastada (%61) polip varken, 50 yaş altı 7 hastada (%39) polip saptandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.79$ ) (Tablo 9). Kırk yaş altında 1 hastada, 40-59 yaş arası 13 hastada ve 60 yaş üstü 4 hastada polip saptandı. Poliplerin çoğunu 40-59 yaş arasındaki olgularda saptandı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.347$ ) (Tablo 10, Şekil 3).

**Tablo 9.** Akromegalide Kolon Polipi Yaş İlişkisi

Yaş	Polipi olmayan (52 hasta)	Polipi olan (18 hasta)	p
<50	24 (%46)	7 (%39)	0.79
≥50	28 (%54)	11(%61)	

**Tablo 10.** Akromegalide Kolon Polipi Yaş Dağılımı

Yaş	Polipi olmayan (52 hasta)	Polipi olan (18 hasta)	p
<40	8 (%15)	1 (%6)	0.347
40-59	28 (%54)	13 (%72)	
≥60	16 (%31)	4 (%22)	



**Şekil 3.** Kolon Polipi Olan ve Olmayan Akromegali Hastalarının Yaş Dağılımı Grafiği

Bazal GH düzeyleri, istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen, polip olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Kolon polipi olanlarda GH ortalaması  $26.3 \pm 18.3$  SD ng/mL, polipi olmayanlarda  $22 \pm 14.1$  SD ng/mL bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.582$ ). Akromegali hastalarında bazal GH'nun tersine polip ile bazal IGF-1 arasında ters bir ilişki olduğu saptandı. Kolon polipi olan akromegali hastalarının, polipi olmayanlara göre bazal IGF-1 ortalaması daha düşük bulundu. Bazal IGF-1 düzeyleri kolon polipi olanlarda  $742.6 \pm 272$  SD ng/mL, polipi olmayanlarda  $925.3 \pm 265$  SD ng/mL idi. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p=0.045$ ).

Kolonoskopi anında hastaların GH ve IGF-1 düzeyleri değerlendirildi. Kolon polipi olanlarda kolonoskopi anında IGF-1 ortalaması  $587 \pm 200$  ng/mL, polipi olmayanlarda IGF-1 ortalaması  $551 \pm 301$  ng/mL idi. Kolon polipi olan ve olmayan hastalar arasında kolonoskopi sırasındaki IGF-1 düzeyleri birbirine yakındı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.514$ ). Aynı şekilde kolonoskopi sırasındaki GH değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ( $p=0.067$ ), kolon polipi olanlarda GH belirgin derecede yüksek saptandı. Kolon polipi olanların kolonoskopi anındaki GH ortalaması  $9.86 \pm 11.8$  SD ng/mL, polipi olmayanlarda bu değer  $6.69 \pm 9.3$  SD ng/mL idi. Kolonoskopi sırasındaki GH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen sınırda bulundu ( $p=0.067$ ).

Yetmiş hastanın ortalama vücut kitle indeksi  $29.9 \pm 5.3$  SD (min 20.7-max 48.8)  $\text{kg/m}^2$  saptandı. Polipi olmayan 52 hastanın vücut kitle indeksi ortalaması  $29.7 \pm 5.6$  SD  $\text{kg/m}^2$  iken, polipi olan 18 hastanın vücut kitle indeksi ortalaması  $30.4 \pm 4.1$  SD  $\text{kg/m}^2$  bulundu. Polipi olan hastaların vücut kitle indeksi daha büyüktü ancak bu durum polipi olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.654$ ). Hastalarımızın 11'inde (%15,7) VKİ normal ( $<25 \text{ kg/m}^2$ ), 27'sinde (%38,6) kilolu ( $25-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) ve 32'sinde (%45,7) VKİ  $>30 \text{ kg/m}^2$  (obez) olarak bulundu. VKİ normal, kilolu ve obez olması ile kolon polipi varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p=0.349$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Akromegali Hastalarında Kolon Polipi ile VKİ İlişkisi

VKİ	Polipi olmayan (n=52)	Polip olan (n=18)	p
Normal (<25 kg/m <sup>2</sup> )	10 (%20)	1 (%5,5)	0.349
Kilolu (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	20 (%38)	7 (%39)	
Obez (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	22 (%42)	10 (%55,5)	

Akromegali tanılı 70 hastanın 27'sinin (%38,6) sigara kullandığı saptandı. Polipi olan 18 hastanın 11'inin sigara içtiği ve 7'sinin sigara içmediği saptandı. Akromegali hastalarında sigara ile kolon polipi arasında, istatistiki olarak anlamlı, pozitif bir ilişki olduğu görüldü (p=0.046). Ekokardiyografi (EKO) ile 68 olgunun IVS kalınlığı değerlendirildi. Hastaların ortalama IVS kalınlığı 12 ± 1.9 SD (min8-max18) mm idi. Kolon polipi olanlarda IVS kalınlığı 12.6 mm, polipi olmayanlarda 11.8 mm idi. Polipi olanlarda IVS kalınlığı daha büyüktü ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.190)

Çalışmamızda 28 hastanın Homa-IR ortalaması 4.1 ± 4.4 SD (min 0.4-max 21) idi. Homa-IR değeri 28 hastanın 18'inde (%64,3) yüksek bulundu ve bu hastaların 6'sının kolonda polipi mevcuttu. Homa-IR ile kolon polipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı (p=0.669). Çalışmamızda OGTT sırasında bakılan açlık kan glukoz ortalaması 110 ± 39.7 SD (min 71- max 384) idi. OGTT ile 0. saat bakılan glukoz değerine göre 65 hastanın 26'sında (%40) bozulmuş açlık glukozu (glukoz değeri 100-125 mg/dl arası), 11 hastada (%16,9) aşikâr diyabet (açlık glukozu 126 mg/dl ve üzeri) saptandı. OGTT ile 2. saat bakılan glukoz değerine göre 65 hastanın 19'unda (%29,2) bozulmuş glukoz toleransı (glukoz değeri 140-199 mg/dl arası) ve 18'inde (%27,7) aşikâr diyabet (glukoz değeri 200 mg/dl ve üzeri) saptandı. Elli üç hastanın HbA1c ortalama değeri %6,7 ± 1,5 SD idi. Kolonik polipi olanlarda HbA1c %6,94 ± 1,45 (min5,3-max10,5), kolonik polipi olmayanlarda HbA1c %6,68 ± 1,62 (min5,2-max13,3) saptandı. Polipi olan grupta HbA1c daha yüksek olmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p=0.358). Olguların 70'inde MCV bakıldı ortalama 84.9 ± 7.5 SD fL idi. Kolonik polipi olanların MCV düzeyi polipi olmayanlara göre anlamlı derecede düşük (<80 fL) olduğu saptandı (p=0.049). Tüm hastaların hemoglobin değeri ortalaması 13.6 ± 1.1 SD g/dL idi. Polipi olanlarda hemoglobin değerini polipi olmayanlara göre daha



düşük (<12g/dL) saptadık. Kolon polipi olan 18 hastanın 12'sinin hemoglobin düzeyi <12 g/dL bulundu, polipi olmayan 52 hastanın 8'inde hemoglobin <12 g/dL bulundu. Bu durum istatikselsel olarak anlamlı idi (p=0.02). Ancak ferritin düzeyleri ile kolon polip arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p=0.241).

Tiroid ultrasonografi çekilen 61 hastanın 48'inde (%78,6) tiroid nodülü olduğu görüldü. Kırk bir hastada (%67,3) multinodüler guatr, 7 hastada (%11,5) tek nodül saptandı, 13 hastada (%21,3) ise tiroid USG'de nodül tespit edilemedi. Kolonda polipi olan 18 hastanın 14'ünde (%77,8) tiroid nodülü saptandı. Bu bulgular eşliğinde akromegali hastalarında kolon polipi ile tiroid nodülü arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (p=1).

Akromegali hastalığının remisyonda olma durumu değerlendirildiğinde polip tespit edilen ve edilmeyen hasta grupları arasında istatikselsel anlamlı fark bulunamadı (p=0.278). Polipi olan 18 hastanın 10'u remisyonda, polipi olmayan 52 hastanın 38'i remisyonda saptandı. Toplamda 48 hasta (%68,6) remisyonda, 22 hasta (%31,4) aktifdi. Polipi olmayan 13 hasta ve polipi olan 4 hasta postoperatif kür olarak değerlendirildi. Postoperatif kür ile polip arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (p=1).

Endoskopi ünitemizde yapılan toplam 90 kolonoskopinin 60'ı (%66,6) çekuma kadar ilerleyen yeterli tam kolonoskopydi. Yirmi hastada (%22,2) yetersiz temizlik, 10 hastada (%11,1) kolon redundansı nedeniyle subtotal yapılabildiği kolonoskopi raporlarından tespit edildi.

Yetmiş hastanın 26'sına (%37,1) üst GİS endoskopisi uygulandı ve 2 hastada (%2,9) gastrik polip saptandı. Gastrik polipli bir hastanın polip çapı 10 mm idi ve histopatolojisi adenokanser olarak tanımlandı, aynı zamanda bu hastada eş zamanlı 40 mm kolon polipi tespit edildi ve bu polip histopatolojik olarak kolon adenokanseri ile uyumlu idi. Mide kanseri olan 2 hasta erkekti ve 2 hastanın da kolonoskopisinde polip saptandı.

Toplam 7 hastada (%10), 4'ü erkek 3'ü kadın olmak üzere, kanser saptandı. Bu hastaların 3'ünde iki kanser bir aradaydı. Kanser olan hastaların yaş ortalaması  $61.4 \pm 5.6$  (min54-max69) yıl saptandı. Bir erkek hastada kolon kanseri ve eş zamanlı mide kanseri, bir kadın hastada kolon kanseri ve eş zamanlı tiroid papiller karsinomu, 1 erkek hastada mesane ve akciğer kanseri, bir erkek hastada mide

kanseri, biri erkek biri kadın 2 hastada tiroid papiller karsinom, 1 hastada endometrium kanseri mevcuttu. Kanser tanısı olan 7 hastanın 3'ünde kolon polipi saptandı. Tüm kanserler ile kolon polipi arasında ilişki bulunamadı ( $p=0.363$ ). Kanser saptanan 7 hastanın 5'inin sigara içtiği tespit edildi. Mide kanseri olan iki hastanın ikisinin de kolonik polipi vardı ancak sadece birinde gastrik polip mevcuttu (Tablo 12).

**Tablo 12.** Kanser Tanısı Olan Akromegali Hastalarının Özellikleri

	Cinsiyet (K/E)	Yaş (Yıl)	Sigara (+/-)	Kolon Polip (+/-)	Gastrik Polip (+/-)
Kolon kanseri+tiroid papiller karsinom	K	69	-	-	+
Kolon kanseri+mide kanseri	E	58	+	+	+
Mide adenokarsinom	E	57	+	+	-
Tiroid papiller karsinom	E	60	+	+	-
Tiroid papiller karsinom	K	67	-	-	-
Akciğer adenokarsinom+mesane kanseri	E	65	+	-	-
Endometrium adenokarsinom	K	54	+	-	-

Kolon kanseri tanısı 6 cm'lik kitleden biyopsi ile konulan bir hastanın, bu kanserinin polip zemininde gelişip gelişmediği bilinmediği için bu hasta kolon polipi olan hasta grubuna alınmadı. Kolon kanseri olan diğer hasta ise çekumda 4 cm'lik ileri displazi gösteren adenomatöz polip saptandıktan 1 yıl sonra yapılan ikinci kolonoskopide kolon kanser tanısı aldı.

Ailede kolon kanseri öyküsü olan 4 akromegali hastası mevcuttu. Bunlardan üçünün kolonoskopisinde polip bulundu ve bu hastalarda herhangi bir malignite saptanamadı. Yetmiş hastanın 5'inde (%7,1) sürrenal adenom, 3'ünde (%4,3) paratiroid adenom saptandı. On sekiz hastada bilateral, 1 hastada tek taraflı olmak üzere toplam 19 hastada (%27,1) karpal tünel sendromu saptandı. KTS ile polip arasında ilişki bulunamadı ( $p=1$ ). Polisomnografi ile 12 hastada (%17,1) OSAS tespit edildi. Kolon polipi ile OSAS arasında ilişki istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen sınırdaki bulundu ( $p=0.064$ ). Yirmi hastaya (%28,6) antidepresan reçete edildiği görüldü. Kırk üç hastada (%61,4) hipertansiyon, 30 hastada (%42,9) diyabet, 25 hastada (%35,7) hiperlipidemi saptandı. Kolon polipi ile ilişkileri

değerlendirildiğinde istatistiksel olarak sırasıyla  $p=0.418$ ,  $p=1$ ,  $p=0.541$  bulundu. Batın ultrasonografisinde 24 hastada (%34,7) böbrek kisti, 7 hastada (%10,1) karaciğer kisti, 40 hastada (%57,1) hepatomegali, 10 hastada (%14,3) splenomegali saptandı. Kolon polipi ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak sırasıyla  $p=0.891$ ,  $p=0.07$ ,  $p=0.554$ ,  $p=0.436$  hesaplandı. Yine batın ultrasonografisi ile 4 hastanın (%5,7) safra kesesinde polip, 10 hastanın (%14,3) safra kesesinde taş, 6 hastanın (%8,6) safra kesesinde çamur tespit edildi. Kolon polipi ile olan ilişkileri istatistiksel olarak sırasıyla  $p=1$ ,  $p=0.713$ ,  $p=0.036$  saptandı. Kolon polipi ile safra çamuru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.036$ ) (Tablo 13).

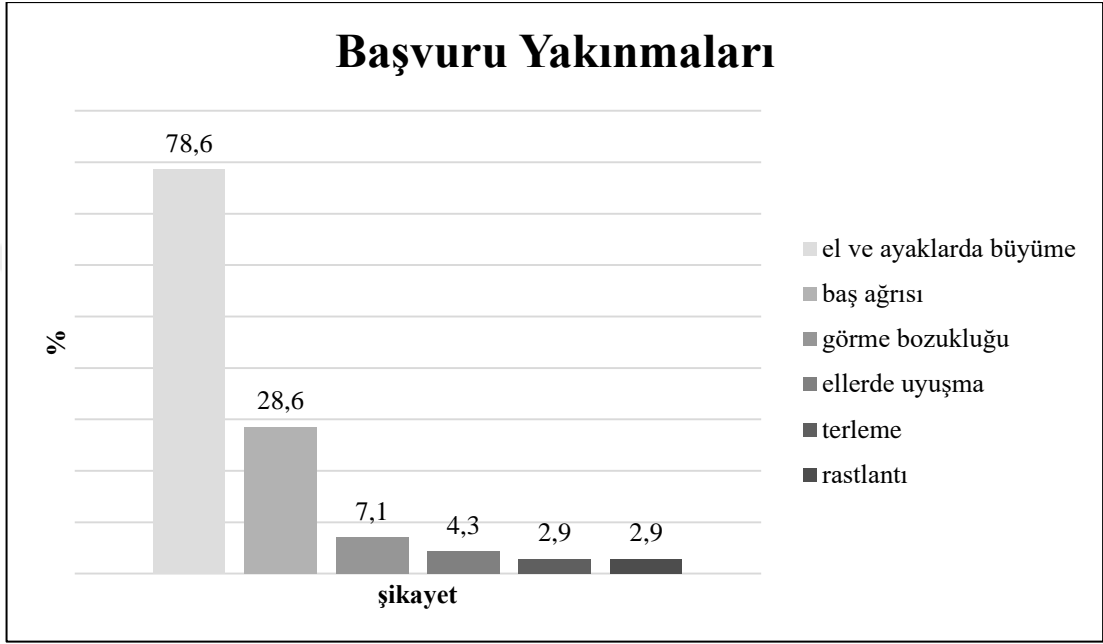
**Tablo 13.** Akromegali Hastalarının Komorbid Durumları

Hastalık	Hasta sayısı (%)	Polip olmayan	Polip olan	p
Diyabet	30 (%42,9)	22	8	1
Hipertansiyon	43 (%61,4)	30	13	0.418
Hiperlipidemi	25 (%35,7)	17	8	0.541
Depresyon	20 (%28,6)	12	8	0.154
Tiroid nodül	48 (%78,6)	34	14	1
Hepatomegali	40 (%57,1)	28	12	0.554
Splenomegali	10 (%14,3)	6	4	0.436
Karaciğer kisti	7 (%10,1)	3	4	0.07
Böbrek kisti	24 (%34,7)	17	7	0.891
Safra kesesi taşı	10 (%14,3)	7	3	0.713
Safra kesesi polipi	4 (%5,7)	3	1	1
Safra kesesi çamuru	6 (%8,6)	2	4	0.036
OSAS	12 (%17,1)	6	6	0.064
KTS	19 (%27,1)	14	5	1
Sürenal adenom	5 (%7,1)	4	1	1
Paratiroid adenom	3 (%4,2)	3	0	1
Mide kanseri	2 (%2,8)	0	2	
Kolon kanseri	2 (%2,8)	1	1	
Tiroid papiller ca	3 (%4,2)	1	2	
Total kanser	7 (%10)	4	3	0.363
Ailede kolon ca öyküsü	4 (%5,7)	1	3	

OSAS: Obstruktif uyku apne sendromu

KTS: Karpal tünel sendromu

Hastaların tanı anındaki başvuru yakınmaları; en sık 55 hastada (%78,6) el ve ayak büyümesi, ikinci sıklıkta 20 hastada (%28,6) baş ağrısı, 5 hastada (%7,1) görme bozukluğu, 3 hastada (%4,3) ellerde uyuşma, 2 hastada (%2,9) aşırı terleme idi, ayrıca 2 hastada (%2,9) rastlantı sonucu akromegali tespit edildi (Şekil 4).



**Şekil 4.** Akromegali Tanısı Anında Hastaların Başvuru Yakınmaları

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada akromegali tanısı almış 70 hastada retrospektif olarak, kolonoskopik bulgulara göre, kolon polipi olan ve olmayan hastalar arasındaki demografik özellikler, endokrinolojik ve klinik parametreler karşılaştırıldı. Akromegali hastalarında kolon polip prevalansı çeşitli literatürlerde belirtilen, genel popülasyonda beklenen polip prevalansı ile kıyaslandı.

Malignite potansiyeline sahip olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin, son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda malign transformasyon geçirdiği ve neoplazi riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (78-81). Tek başına adenomatöz polipler yerine tüm polipleri dikkate almak daha akıllıca olacaktır.

Çalışmamızda akromegalide kolon polip sıklığı %25,7 tespit edildi. Bu oran literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda kolonik polip prevalansı, çoğu çalışmada bildirilen %22-38 aralığına benzer bulundu (91, 97, 98, 100, 112, 120). Ancak bu oran Ituarte ve arkadaşlarının tarafından 1984 yılında yapılan 'Akromegali kolon kanseri' başlıklı çalışmasında, Brunner ve arkadaşlarının 1990 yılında 'Akromegalide kolon kanseri ve polip' isimli çalışmasında ve Ladas ve arkadaşlarının 1994 yılında 'Akromegali gerçekten gastrointestinal tümörlere yatkınlık oluşturur mu?' başlıklı çalışmasında bildirilen %9-15 aralığından daha yüksekti (92, 96, 121). Bu üç çalışmada hem olgu sayısı daha azdı, hem de tüm kolonun görselleştirilmesi daha azdı. Bu nedenle daha düşük bir orana sahip oldukları düşünülebilir. Prevalans oranlarındaki bu farklılıklar cinsiyet, yaş özellikleri, farklı genetik ve çevre faktörü ve çalışmalar arasındaki değişiklikleri (özellikle örneklem büyüklüğü ve tüm kolonun görselleştirilmesinin tam olmaması gibi) farklılıklardan kaynaklanabilir. Imperiale ve arkadaşlarının çalışmasındaki akromegali olmayan asemptomatik kontrol gruplarında, kolon polip prevalansı %9 saptanmıştır (118). Yaptığımız çalışma ile kıyaslayınca akromegali hastalarında, kolon polipi sıklığının normal popülasyona göre belirgin derecede artmış olduğu görüldü. Rokkas ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı 9 kontrollü çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı bir meta-analizde, akromegali hastalarında kontrollere kıyasla hem kolorektal kanser hem de kolonik polip sıklığında belirgin artış saptanmıştır. Rokkas ve arkadaşları, adenomatöz polip ve kolon kanseri riskini sırasıyla 2.5 kat ve 4.4 kat artmış olarak saptamıştır

(122). Matano ve arkadaşları 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada daha da yüksek bir risk göstermiştir (123). Ancak kuzey Hindistanda Bhansali ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış olduğu 'Akromegali hastalarında kolon poliplerinin yaygınlığı artmamaktadır: Hindistan'dan 60 hastanın analizi' başlıklı çalışmasında sonuç olarak akromegali hastalarında batı toplumlarının aksine kolon neoplazisi riskinde artış saptamamıştır. Bhansali ve arkadaşları 60 akromegali hastasının 4'ünde hiperplastik polip, kontrol grubunun 5'inde hiperplastik polip saptamış, her iki grupta kolon kanseri veya adenomatoz polipe rastlamamıştır (124). Yine Ladas ve arkadaşlarının 1994 yılında yapmış olduğu çalışmada (121) ve Renehan ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada (125) kolonik polipler ile akromegali arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda hastaların çoğu daha gençti, beslenmeleri lifli gıdadan zengin vejeteryan ağırlıklı diyet idi ve hastaların bazılarının kolonoskopileri tam değildi. Bizim çalışmamızda hasta yaş ortalaması daha yaşlı olup batı toplumlarındaki gibi kolon polip sıklığı (%25,7) artmış bulundu. Ülkemizde akromegali olan hastalarda kolorektal polip prevalansı üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Köksal ve arkadaşlarının ülkemizde 2014 de yapmış olduğu 66 akromegali olgusunda kolorektal polip prevalans oranını %30,3 (20 hastada), 65 kişilik kontrol grubunda ise kolorektal polip oranını %12,3 (8 hasta) olarak saptamıştır (117). Köksal ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmanın kontrol grubuna göre kolorektal polip riskini 3.2 kat artmış olarak hesaplamıştır. Bizim çalışmamızda kolon polip sıklığı Köksal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer bulundu.

Çalışmamız akromegali olgularında kolorektal neoplazm sıklığının arttığını desteklemekte, bu durum takip açısından daha agresif bir tutumu desteklemektedir. Akromegali olmayan popülasyonda kolorektal neoplazi taramasına yönelik kılavuz bilgisi, 50 yaşından itibaren başlayan 10 yılda bir kolonoskopik taramanın yeterli olduğunu düşündürse de akromegali hastalarında artmış GH ve IGF-1'in etkisiyle kolorektal neoplazi daha erken ve sık gelişeceğinden bu takip güvenli değildir (116). Akromegalide kolonoskopi ile takip konusu hala belirsiz olmakla birlikte Jenkins ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgulara (126) ve Dworakowska ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgulara (127) dayanarak tarama kolonoskopilerinin 3-5 yıllık bir sıklığa sahip olması gerektiği önerilmektedir. Kolonik polipi olan hastalar için 3 yıl,

serum IGF-1 düzeyleri yükselmiş hastalar için 5 yıllık ve diğer hastalar için 5 yıldan fazla aralıklarla takip önerilmektedir. Benzer şekilde Terzolo ve arkadaşları (113), Renehan ve arkadaşları (128) akromegali hastalarında yapmış oldukları çalışmalarda, akromegali hastalarında 40 yaşından itibaren her 3-5 yılda bir kolonoskopik taramayı önermektedir. Dworakowska ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu 15 yıllık deneyimi gösteren çalışmada, ilk kolonoskopide normal kolondan ziyade adenom olması, sonraki kolonoskopide artmış adenom riski ile ilişkili bulunmuştur (127). Bir polip bulunduğunda, 3 yılda yaklaşık %25-41 oranında rekürrens riski olduğu gösterilmiştir (127). Dworakowska ve arkadaşları bu riski 4.6 kat artmış olarak hesaplamıştır (127). Çalışmamızda takip kolonoskopi oranlarımız çok düşük olduğu için böyle bir ilişkiyi araştıramadık. Ancak çalışmamızda ikinci ve üçüncü kolonoskopilerde adenom bulunan hastaların %50'si, ilk kolonoskopide adenom taşıyordu. Diğer %50'sinde ise önceden polip olmadığı halde takip kolonoskopisinde polip geliştiği görüldü. Bu nedenle hastaların kolonoskopisinde polip olsun olmasın, tüm akromegali hastalarının belirli aralıklarla kolonoskopik takibini öneririz.

Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, erkeklerin kadınlardan daha sık polip oranına sahip olduğu görüldü (erkek 10; kadın 8) (p=1). Bu durum Terzolo ve arkadaşlarının 1994 yılında 'Akromegali hastalarında kolonik polip prevalansı yüksektir. Cinsiyet ve yaşın etkisi' başlıklı çalışma ve Ezzat ve arkadaşlarının 1991 yılındaki 'Akromegalide kolon polipleri' başlıklı çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (97, 120).

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, akromegali hastalarında sigara içenlerde kolon polipine daha sık rastlandı (p=0.046). 2016 yılında Zhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu 350 kişilik bir çalışmada ileri yaş, sigara, kırmızı et tüketimini kolorektal polip oluşumu için risk faktörü olarak saptamıştır (129).

Çalışmamızda kolon kanseri olan iki hastanın da tümör çapı 10 mm üzerinde (biri 40 mm ve diğeri 60 mm) saptandı. İleri displazi gösteren adenomatöz polipli bir hastanın 1 yıl sonraki kolonoskopik biyopsisinde adenokanser olması, adenomların saptanması ve çıkarılmasının ilerde gelişecek olan kolorektal kanser insidansını önemli ölçüde azalttığını desteklemektedir (130). Çalışmamızdan poliplerin boyutları arttıkça ve displastik özellikleri arttıkça kanserleşme riski artma eğiliminde olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızda 48 hasta remisyonda (%68,6) olduğu halde 22'sinde (%31,4) aktif hastalık mevcuttu. Aktif hastalardan 8'inin ise bilinmeyen nedenlerden dolayı ilaç kullanmadığı saptandı. İlaç kullanmayan aktif hastalarla iletişime geçilerek hastalar poliklinik kontrolüne çağrıldı. Aktif hasta sayısının beklenenden çok olması hastaların hekime ulaşmakta zorluk yaşamasından ve tedavi uyumsuzluğundan kaynaklanabilir.

Webb ve arkadaşlarının 2002 yılında, Terzolo ve arkadaşlarının 2005 yılında İtalyada yapmış olduğu çalışmalarda GH ve IGF-1'in barsak epitel hücrelerinin proliferasyonunda ve kolon mukozasında antiapoptotik etkisini gösteren çalışmaları mevcuttur (103, 113). GH ve IGF-1'in in vitro ve in vivo proliferatif ve antiapoptotik etkileri üzerine kanıtlar olmasına rağmen, insan kolonik tümör patogeneziindeki bu büyüme faktörlerinin rolü hala tartışılmaktadır. GH ve IGF-1 potansiyel mitojen olmasına rağmen bu transformasyon tümörojenik etki ile eşit değildir. Popovic ve arkadaşları (131) gibi Barzilay ve arkadaşları (99) fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlu ve prolaktinomali hastalarda malign tümör insidansında artış saptamıştır. Bu durum, tümörögenizde GH ve IGF-1 yüksekliğinin tek başına etkili olmadığını, genetik ve çevresel faktörlerin kolorektal neoplazi gelişiminde önemli role sahip olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda polipi olan akromegali hastalarının bazal (tedavi öncesi) IGF-1 ortalaması, polipi olmayan akromegali olgularına göre daha düşük saptandı. Polipi olanların bazal IGF-1 ortalaması  $742,6 \pm 272$  SD ng/mL, polipi olmayanların bazal IGF-1 ortalaması  $925,3 \pm 265$  SD ng/mL idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,045$ ). Ancak polipi olanların bazal IGF-1 ortalaması polipi olmayanlara göre düşük olsa da, normal popülasyona göre belirgin derecede yüksekti. Akromegalik hastaların tümünde serum bazal IGF-1 düzeyleri normal yaşa uygun aralıktan belirgin şekilde yüksekti. İstatistiksel olmasa da, asemptomatik kontrol grupları ile yapılan karşılaştırmada akromegali hastalarında kolorektal polip sıklığının arttığını söyleyebiliriz. Bu durum akromegalik hastalarda kolonik poliplerin IGF-1 yüksekliği ile ilişkili ancak IGF-1'in kantitatif değeri ile ilişkisiz olduğu yönünde açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda kolonoskopi anındaki IGF-1 ortalamaları karşılaştırıldığında polipi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanamadı ( $p=0,514$ ). Purnima ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu 'Akromegali hastalarında



kolonik polip prevalansı ve prediktörleri' başlıklı çalışmasında (132), Renehan ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış olduğu 'Akromegalide kolorektal neoplazinin yaygınlığı ve özellikleri' başlıklı çalışmasında (125), Terzolo ve arkadaşlarının 2005 yılında İtalya'da yapmış olduğu 'Akromegali hastalarında kolonoskopik tarama ve takip' başlıklı çalışmasında (113), Colao ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış olduğu 'Akromegalide açlık insülin konsantrasyonları ve kolon neoplazm arasındaki ilişki' başlıklı çalışmasında (133), serum IGF-1 düzeyleri ile kolon neoplazi varlığı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Akromegali gibi uzun süren bir hastalığın tanısı genellikle hastalık başlangıcından 12 yıl sonra konulabilmektedir (2) ve belirli bir andaki hormon değeri ölçümünün, önceki yıllardaki hormon değerini yansıtamayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca akromegali hastalık süresi net olmamakla birlikte ancak tahmini süreden bahsedilebilmektedir. Bizim çalışmamızda tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süre ve polip arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p=0.179$ ). Ayrıca kolon polipi olan hastaların tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süresi daha kısa, polipi olmayan hastaların tanıdan kolonoskopiye kadar geçen süresi daha uzun saptandı.

Çalışmamızda kolon polipi olan 18 akromegali hastası ile kolon polipi olmayan 52 akromegali hastasının bazal GH (tedavi öncesi değerleri) karşılaştırıldığında ikisi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p=0.582$ ). Polipi olan akromegali hastalarının GH ortalaması  $26.3 \pm 18.3$  SD ng/mL daha yüksek olmasına rağmen, polipi olmayan akromegali hastalarının GH ortalaması  $22 \pm 14.1$  SD ng/mL saptandı. Ladas ve arkadaşlarının 1994 yılında yapmış olduğu 'Akromegalide gerçekten gastrointestinal tümör prevalansında artış var mı?' başlıklı çalışmada GH yüksekliğinden ziyade coğrafik bölge ve etnisite gibi diğer faktörler, akromegalik hastalarda, kolorektal neoplazi gelişiminde daha önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (121). Çalışmamızda kolonoskopi sırasında bakılan GH düzeyleri polipi olanlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p=0.067$ ).

Tanı anında hipofiz adenom çapı 51 hastada makroadenom (%85), 9'unda mikroadenomdu (%15). Dokuz hastanın tümör çapı bilgilerine ulaşılamadı. Bir hastada hipofiz MR'da adenom saptanamadı ve bu hastada ektopik GH salgılayan akciğer tümörü vardı. M. Parolin ve arkadaşları da 146 akromegali olgusunda yapmış

oldukları çalışmada, hipofiz boyutlarını %70 makroadenom, %26 mikroadenom ve 1 hastada GHRH salgılayan pulmoner karsinoid saptamıştır (134). Nuhoğlu ve arkadaşlarının Karadeniz Bölgesinde daha önceden yaptıkları çalışmada da hastaların %79 unda makroadenom saptamıştır (135). Çalışmamıza sadece kolonoskopisi yapılan akromegali hastaları alındığı ve 9 hastanın hipofiz adenom boyutu bilgilerine ulaşamadığı için bu oran %85 olarak saptandı.

Çalışmamızda kolon polipi olan 18 hastanın 14'ünün bir somatostatin analogu (oktreotid veya lanreotid) kullandığı saptandı ancak somatostatin analogları ile kolon polipi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p=0.336$ ). Somatostatin analogları kolon transitini arttırır ve barsak safra asiti metabolizan enzimleri ve serum deoksikolik asidi arttırır (136, 137). Safra asitleri, kolonik hücre proliferasyonunu arttırarak tümörögenезisi arttırabilir (138). Jenkins ve arkadaşları bu değişiklikleri, akromegalide kolon neoplazili hastalarda daha yüksek saptamıştır (139). Bayerdorffer ve arkadaşları somatostatin analoglarının kolorektal tümörögenезis ile bağlantılı olabileceğini ifade etmiştir (136). Sonuç olarak kolon boyunca olan bu değişiklikler (transit geçiş süresinin uzaması ve safra asitlerinin artması) akromegalide neoplazi gelişiminde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Somatostatin analogları akromegali hastalığı için etkili bir tedavidir. 1-2 yıllık tedaviden sonra bu ilaçlar, hastaların %10-63'ünde safra taşına neden olabilir (140, 141). Çalışmamızda somatostatin analoglarını kullanan 46 akromegali olgusu ile safra kesesi patolojisi (safra kesesi taşı 10 hasta, safra kesesi polipi 4 hasta ve safra kesesi çamuru 6 hasta) oluşumu arasındaki ilişkiye bakıldı ve ciddi bir ilişki saptandı ( $p=0.007$ ). Ayrıca safra kesesi taşı olan 10 akromegali hastasının 10'unun da somatostatin analogu kullandığı saptandı. Çalışmamızda somatostatin analog kullanan hastalarda safra kesesi taşı oluşumu artmış olarak tespit edildi ( $p=0.012$ ). Chanson ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu 63 akromegali olgusundan oluşan çalışmada somatostatin analogları ile tedavi sonucu 10 hastada (%16) kolelitiazis saptamıştır (142). Lustig ve arkadaşlarının 2006 yılında insülin hipersekresyonu olan obez hastalarda kilo kaybını arttırmak için uzun etkili octreotid kullanmış (143), plasebo ve octreotide LAR 20/40/60 mg kullanımı sonucu yan etkiler kaydedilmiştir. Octreotide tedavisi alan obezlerde kolelitiazis oranlarında

belirgin artış saptanmıştır (143). Plasebo alan olguların %6.8'inde kolelitiazis saptanmış, octreotide LAR 20/40/60 mg ile tedavi edilen obezlerde sırasıyla %11.9 , %9.5, %18.2 kolelitiazis saptanmıştır (143). Bizim çalışmamızda 46 somatostatin analogu tedavisi alan hastaların 10'unda (%21,7) kolelitiazis saptandı. Sonuç itibariyle çalışmamızda somatostatin analogu kullanan akromegali olguları, safra kesesi patolojisi özellikle safra kesesi taşı açısından risk oluşturmaktadır ve somatostatin analogu kullanan hastaların bu açıdan takibini önerebiliriz.

Ezzat ve Melmed çalışmalarında, akromegali hastalarının kanser, özellikle kolorektal kanser riski taşıdığını ileri sürdüler (114). Wright ve arkadaşları 1970 yılında 194 akromegali hastasında 3 akciğer kanseri, 2 kolorektal, 2 gastrik, 2 tiroid, 1 fibrosarkom tespit ettiler ve malignite göreceli riskinin 5 kat arttığını ileri sürdüler (92). Güllü ve arkadaşları 2010 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 105 akromegali olgusunun 16'sında (%15) değişik kanser türlerini saptadılar. Bunlar 5 hastada tiroid kanseri (%4,7), 3 hastada meme kanseri (%2,8), 2 hastada kolon kanseri (%1,9), 2 hastada akciğer kanseri (%1,9), 1 hastada serviks kanseri, 1 hastada MDS (miyelodisplastik sendrom), 1 hastada kolanjiokarsinom, 1 hastada MEN-1 olarak belirlenmiştir (144). Çalışmamızda toplam 7 hastada (%10) çeşitli kanserler (3 tiroid, 2 kolon, 2 mide, 1 akciğer, 1 endometrium, 1 mesane kanseri ) saptandı. Bir hastada kolon ve eş zamanlı mide kanseri, 1 hastada kolon ve eş zamanlı tiroid papiller karsinomu, 1 hastada mesane ve akciğer kanseri, 1 hastada mide kanseri, 2 hastada tiroid papiller karsinom, 1 hastada endometrium kanseri saptandı. Boguszewski ve Ayuk, Türkiye'nin de içinde bulunduğu çeşitli ülkelerde yapılan 17 seriyi gözden geçirdi (4, 23, 24, 26, 99, 131, 144-154) ve akromegalide genel kanser insidansını inceledi, 7723 akromegali olgusunda 708 kanser vakası saptadı. Kanser oranları %4.8 - %21.3 arasında değişirken ortalama kanser insidansını %10,8 buldu (105). Bizim çalışmamızda da benzer bir oranla akromegalide %10 hastada kanser saptandı. Türkiye'de Aydın S. tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada genel popülasyonda kanser insidansı %0.07 olarak bildirilmiştir (155). İstatistiki karşılaştırma yapılamamasına rağmen akromegalik hastalarda kanser oranı genel popülasyondan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Akromegalik hastalarda en sık rastlanan kanser tipinin kolorektal karsinom olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmesine rağmen (147, 156) bizim çalışmamızda en

sık tiroid kanserine rastlandı. Ülkemizde iyot eksikliği çok sıktır. Tiroid kanserlerinin iyot eksik bölgelerde sık görüldüğü bilinmektedir. Güllü ve arkadaşları 2010 yılında 105 akromegali olgusunun 16'sında çeşitli maligniteler saptamıştır. Bunlar arasında en sık 5 hastada (%4,7) tiroid kanseri saptamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık görülen malignite %4.2 oranla tiroid kanseridir. Bu nedenle akromegali tanılı tüm hastalarda mutlaka tiroid USG yapılması, 10 mm ve üzeri nodüllerden biyopsi alınması önerilir. Çalışmamızda ikinci sıklıkla kolorektal ve mide kanseri saptandı. Mide kanseri olan iki hastanın kolonda polipinin olması, özellikle kolon polipi olan akromegali hastalarında üst GİS endoskopisinin de yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Genel popülasyonda gözlenen en yaygın kanserlerden biri kolorektal kanserdir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2016 yılındaki verilerine göre kolorektal kanser, görülme sıklığı açısından kadınlarda üçüncü (meme ve tiroid kanserleri sonrasında) ve erkeklerde de üçüncü sırada (akciğer ve prostat kanseri sonrası) yer almaktadır (73). Kolorektal kanserler yüksek oranda adenomatöz polip zemininde gelişmekte olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, önceden kolon kanseri öyküsü olmayan akromegali tanılı 70 hastanın 2'sinin kolonoskopisinde (%2.85) kolon adenokarsinomu saptandı. Benzer bir oran Renehan ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada, akromegali hastalarında, kolon kanseri %2,6 olarak saptanmıştır (125). İmperiale ve arkadaşları 2000 yılında 1994 asemptomatik kontrol grubunda yapmış olduğu kolonoskopide 7 hastada (%0,3) kolon karsinomu saptamıştır (118). Yapmış olduğumuz çalışma ile karşılaştırılınca, istatistiki karşılaştırma yapılamamasına rağmen, kolon kanseri prevalansının normal popülasyona göre artmış olduğunu söyleyebiliriz. Yine benzer bir çalışma Lieberman ve arkadaşlarının 2000 yılında 3196 asemptomatik hastada yapmış olduğu kolonoskopide 30 hastada (%0.9) kolon kanseri saptamıştır (71). Sonuç olarak çalışmamız normal popülasyona göre akromegali olgularında kolorektal kanser sıklığının arttığını desteklemektedir.

Akromegalide kolon poliplerinin yaklaşık %35-68'i sağ kolon yerleşimlidir. Renehan ve arkadaşlarının (125), Delhougne ve arkadaşlarının (112), Vasen ve arkadaşlarının (100) ve Colao ve arkadaşlarının (157) akromegali hastalarında yapmış olduğu çalışmalarda kolonik poliplerin çoğunun (%68) sağ tarafta (çıkan

kolon + transvers kolonda) yerleşimli olduğu rapor edilmiştir. M. Parolin ve arkadaşları ise 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada polipleri sol kolonda (%68) daha fazla saptamıştır (134). Yine Dworakowska ve arkadaşları, kolonik polipleri sol kolonda daha fazla saptamıştır (127). Benzer şekilde bizim çalışmamızda polipler kolonun sol tarafında (inen kolon + rektosigmoid) daha sık (%63) saptandı. Köksal ve arkadaşları ülkemizde yapmış olduğu çalışmada da akromegali hastalarında poliplerin daha sol kolon yerleşimli olduğunu ve poliplerin %72,4'ünün rektosigmoid bölgede olduğunu rapor etmişlerdir (117). Ülkemizde poliplerin sol kolon yerleşimli olmasının nedeni diyetel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda poliplerin çoğu (%63) sol kolon yerleşimliydi. Akromegalide kolon poliplerinin yaklaşık %35-68'i sağ kolon yerleşimli olmasından dolayı kolon poliplerinin yaygınlığını tam olarak dökümante edebilmek için tüm kolonun çekuma kadar incelenmesi gerekmektedir (98, 112, 125, 157). Ladas ve arkadaşlarının (121), Vasen ve arkadaşlarının (100) yapmış olduğu çalışmalarda, kolonoskopi ile akromegalilerin sadece %70'inde çekuma kadar ulaşılabilirdi. Bizim çalışmamızda bu oran benzer şekilde %67 bulundu. Literatürde de akromegali hastalarının ancak %70'inde tam kolonoskopi yapılabildiği belirtilmekte. Bu durum, akromegali hastalarında artmış kolon uzunluğu, uzamış kolonik geçiş süresi nedeniyle standart barsak temizliğinin yeterli olmadığı anlamına gelebilir. Bu hastalarda standart barsak temizliği yerine daha agresif bir barsak temizliğinin yapılması ve kolonoskopinin uzman bir gastroenterolog tarafından yapılmasının başarıyı arttıracaklarını düşünmekteyiz. Tüm kolonun görüntülenmesi sağ yerleşimli lezyonların atlanmaması açısından önemlidir. Çalışmamızda kolon poliplerinin çoğu sol yerleşimli (inen kolon + rektosigmoid) olmasına rağmen, bir hastamızın yapılan ilk kolonoskopisinde çekumda 6 cm'lik adenokanseri tespit edildi. Bu nedenle akromegali tanısı konulan hastalara, tüm kolonu kapsayacak şekilde tam kolonoskopi yapılmasını önerebiliriz.

Colao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma gibi obezite ve insülin direnci ile kolon neoplazi arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar giderek artmaktadır (133). Çalışmamızda kolon polipi olan hastaların polipi olmayanlara göre, istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen, vücut kitle indeksi daha yüksek bulundu. Purnima ve arkadaşlarının 2016 da yapmış olduğu (132) çalışmada, benzer şekilde, vücut kitle

indeksi ve HOMA-IR değerleriyle polipi olan ve olmayan akromegali hastaları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (sırasıyla  $p=0,65$   $p=0,669$ ). Erem ve arkadaşlarının 2004 yılında Trabzon ilinde, normal popülasyondan oluşan 5016 kişilik çalışmasında obezite prevalansı %23,5 olarak saptanmış, obez ve fazla kiloluların toplam prevalansı %60,3 olarak bulunmuştur (158). Çalışmamızda obez ve fazla kiloluların prevalansı %84,3 olarak tespit edildi. İstatistiksel karşılaştırma yapılamamasına rağmen normal popülasyona göre akromegali hastalarımızın belirgin şekilde daha şişman olduğu söylenebilir.

Ortalama yaş polip olmayan grupta  $51.6 \pm 12$  SD yıl, polip tespit edilen hasta grubunda  $53.2 \pm 9.2$  SD yıl bulundu. Polipi olanların ortalama yaşı polipi olmayanlardan daha yüksekti ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ( $p=0.63$ ). Akromegali hastalarında poliplerin çoğu (%72) 40-59 yaş arasında saptandı. Kolon polipi olan 50 yaş ve üzeri 11 hastada (%61) polip varken, 50 yaş altı 7 hastada (%39) polip saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yaşla birlikte kolonik poliplerde bir miktar artış tespit edildi ( $p=0.79$ ). Akromegali hastalarında yaşam beklentisi arttıkça polip görülme sıklığı da artmaktadır (159, 160).

Tüm poliplerin ortalama çapı 6,8 mm idi. Otuz beş adet polipten 30'unun (%85,8) çapı 10 mm'nin altında saptandı, 5 polipin (%14,2) çapı 10 mm ve daha büyük saptandı. Jenkins ve arkadaşları (101) ile Colao ve arkadaşlarının (133) yapmış olduğu çalışmaların aksine çoğu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak poliplerin boyutu 5-10 mm arasında bulunmuştur (125, 127, 161). Küçük kolonik adenomlarda (<5 mm) ileri histolojik özellikler (high grade displazi ve %25'ten fazla villöz histoloji) yaklaşık %1-2 oranında görülürken, bu oran orta boy adenomlarda (5-10 mm) %7-12 ve büyük adenomlarda ise (>10 mm) %20-30 şeklinde görülmektedir (162, 163). Çalışmamızda ileri displastik özellikleri olan 40 mm'lik adenomatöz polipin 1 yıl sonraki kontrolde adenokansere ilerlediği saptandı. Bu hastaya polipektomi planlanmış ancak hasta gelmemiş. Malignite potansiyeli; adenom boyutları, daha fazla villöz histoloji ve daha yüksek displazi dereceleri ile direkt olarak koreledir (164). Çalışmamız da bu durumu desteklemektedir.

Ailede kolorektal kanseri veya kolonik polipi olan hastalarda kolon polipi daha sık rastlanır (160). Çalışmamızda ailede kolorektal kanser öyküsü olan 4 hasta

tespit edildi. Bu hastaların kendisinde kolorektal kanser tespit edilmedi ancak hastaların üçünde kolon polipi saptandı.

Histopatolojik incelemelere göre kolon karsinomları mukozada belirgin bir yüzey erozyonu oluşturabilirken, adenomlar genellikle yüzey epitelinin bütünlüğünü korur ancak polip stromasına kanayabilir (165). Çalışmamızda kolonik polipli akromegali hastalarının hemoglobin ve MCV değerleri polipi olmayan akromegali hastalarına göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla (p=0.02), (p=0.049)). Akromegali hastalarında hemoglobin ve MCV değerlerinin normalden düşük olması, bu iki parametrenin kolonik polip varlığının öngörücüsü olabileceğini desteklemektedir. Polipi olan ve olmayan akromegali hastaları arasında görülen aynı ilişki ferritin için saptanamadı (p=0.241). Bunun nedeni ferritinin akut faz reaktanı olması ve inflamasyon ile enfeksiyon etkisiyle artmış ferritin düzeyleri ile açıklanabilir.

Koçak ve arkadaşlarının Karadeniz Bölgesinde yapmış olduğu normal populasyonda tiroid nodül prevalansına yönelik 2500 kişilik çalışmada tiroid nodül prevalansını %35,2 saptamıştır (166). Çalışmamızda akromegalili hastalarda bu oran %78,6 olarak bulundu. Koçak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile karşılaştırınca, istatistiki olarak değerlendirme yapılamamasına rağmen, bu bölgede akromegali hastalarında tiroid nodül görülme sıklığının belirgin derecede arttığını söyleyebiliriz.

Erem ve arkadaşları 2009 yılında Trabzonda 4809 kişiden oluşan çalışmada hipertansiyon prevalansını %44 saptamıştır (167). Çalışmamızda akromegali olgularında hipertansiyon prevalansı %61,4 olarak saptandı. İki çalışma kıyaslanınca, istatistiki olarak değerlendirme yapılamamasına rağmen, akromegali olgularında hipertansiyon sıklığında belirgin derecede artış olduğu söylenebilir.

Uyku apne sendromu, akromegalik hastaların %60-70'ini etkiler (2). Çalışmamızda 12 hastada (%27) polisomnografi ile kanıtlanmış OSAS tespit edildi. Çoğu hastaya polisomnogarfisi çekilmemişti. Gerçek OSAS prevalansı için daha geniş çaplı araştırmaya ihtiyaç vardır.

Genel popülasyonda karpal tünel sendromu prevalansı %3,7 ila %5,8 arasındadır (168). Çalışmamızda KTS oranı %27 saptandı. İstatistiki değerlendirme yapılamamasına rağmen, genel popülasyona göre belirgin bir artış mevcuttur.

2010 yılında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP)-II, tüm Türkiye'nin diyabet prevalansını %13,7 saptamıştır (169). Trabzon ilinde Nuhoglu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada diyabet prevalansı %10,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak akromegali hastalarında diyabet prevalansı %42,9 saptanmıştır. Bu veriler ışığında, istatistiki olarak değerlendirme yapılamamasına rağmen, normal popülasyona göre akromegali hastalarında diyabet prevalansının belirgin derecede artmış olduğunu söyleyebiliriz. Akromegali hastalarında diyabetin bu kadar sık eşlik etmesinin sebebi insülin direnci, hiperinsülinemi veya hücrel transformasyon ve proliferasyonda rol oynayan IGF aksının disregulasyonu ile ilişkili olabilir (170-172).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada akromegali hastalarında polip görülme oranının normal popülasyondan daha fazla olduğu kanaatine varıldı. Kolonik poliplerin çoğunun sol kolon yerleşimli olduğu saptandı. Ancak kolonoskopik incelemelerin %33'ünün yetersiz olması gerçek polip prevalansının daha da yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Akromegali hastalarında kolon polip prevalansının yüksek olması, bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bu nedenle tanı anında yaşı ve hastalık süresi ne olursa olsun tüm kolonu kapsayan kolonoskopik işlemin mutlaka yapılması gerekmektedir. Mide kanseri olan iki hastanın kolonda polipinin olması, özellikle kolon polipi olan akromegali hastalarında üst GİS endoskopisinin de yapılmasını gerektiğini desteklemektedir. Standart barsak temizliğinin akromegali hastaları için gerek artmış kolon uzunluğu, gerek uzamış kolonik geçiş süresi nedeniyle daha zor olduğu kanaatindeyiz. Bu hastalara özel kolonoskopi hazırlığı yapılması gerekmekte ve işlemin mutlaka tecrübeli bir gastroenteroloji uzmanı tarafından yapılmasını önermekteyiz. Akromegali hastalarında kolonoskopi işleminin ne sıklıkta yapılması gerektiği hala tartışma konusudur ve bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Çalışmamızda ikinci ve üçüncü kolonoskopilerde adenom bulunan hastaların %50'si, ilk kolonoskopide adenom taşıyordu. Diğer %50'sinde ise önceden polip olmadığı halde takip kolonoskopisinde polip geliştiği görüldü. Bu nedenle hastaların kolonoskopisinde polip olsun olmasın, tüm akromegali hastalarının belirli aralıklarla kolonoskopik takibini öneririz.

Kolon polipi olan ve olmayan hastalarda yapılan değerlendirmede yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, bazal GH, kolonoskopi anındaki GH ve IGF-1 değerleri, HbA1c (%) düzeyi, HOMA-IR değeri, hipofiz adenom boyutu, hastalık aktivitesi, postoperatif kür, tiroid nodulu, IVS kalınlığı, somatostatin analog kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bazal IGF-1 ortalaması, polipi olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük bulundu. Bu durum akromegalik hastalarda kolonik poliplerin IGF-1 yüksekliği ile ilişkili ancak IGF-1'in kantitatif değeri ile ilişkisiz olduğu yönünde açıklanabilir. Ayrıca, bu durum tümörögeneziste GH ve IGF-1 yüksekliğinin tek başına etkili olmadığını, genetik ve çevresel faktörlerin kolorektal neoplazi gelişiminde önemli role sahip olduğunu desteklemektedir. Sigara

içenlerde poliplerin daha sık görüldüğü saptandı. Kolon polipi olan akromegali hastalarında, hemoglobin ve MCV değerleri normalden daha düşük bulundu. Bu nedenle hemoglobin ve MCV değerlerinin düşük olmasının kolon polipi varlığının öngörücüsü olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızda akromegali hastalarında %10 kanser saptandı. Çeşitli çalışmalarla yaptığımız karşılaştırma ile akromegalik hastalarda kanser oranını genel popülasyondan daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. En sık görülen kanserler başta tiroid, sonrasında kolon ve mide kanseridir. Tüm akromegali hastalarının bu kanserler açısından taranmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cushing H. III. Partial Hypophysectomy for Acromegaly: With Remarks on the Function of the Hypophysis. *Ann Surg.* 1909. 50(6): p. 1002-17.
2. Colao A, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004. 25(1): p. 102-52.
3. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006. 355(24): p. 2558-73.
4. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987. 26(4): p. 481-512.
5. Baldys-Waligorska A, et al. The predictive value of the IGF-1 level in acromegaly patients treated by surgery and a somatostatin analogue. *Endokrynol Pol.* 2011. 62(5): p. 401-8.
6. Bengtsson BA, 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.
7. Ribeiro-Oliveira A Jr. and Barkan A. The changing face of acromegaly advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2012. 8(10): p. 605-11.
8. Wright AD, et al. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970. 39(153): p. 1-16.
9. Alexander L, et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980. 12(1): p. 71-9.
10. Garby L, et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. 97(6): p. 2093-104.
11. Faglia G, Arosio M and Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992. 21(3): p. 575-95.
12. Sano T, Asa SL and Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev.* 1988. 9(3): p. 357-73.
13. Kovacs K, et al. Pituitary cells producing more than one hormone human pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab.* 1989. 1(2): p. 104-7.
14. Thorner MO and Vance ML. Growth hormone. *J Clin Invest.* 1988. 82(3): p. 745-7.

15. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992. 21(3): p. 597-614.
16. Lieberman SA, Bjorkengren AG and Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992. 21(3): p. 615-31.
17. Ezzat S, et al. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore).* 1994. 73(5): p. 233-40.
18. Leavitt J, et al. Skin tags: a cutaneous marker for colonic polyps. *Ann Intern Med.* 1983. 98(6): p. 928-30.
19. Bihan H, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. 89(11): p. 5308-13.
20. Grunstein RR, Ho KY and Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med.* 1991. 115(7): p. 527-32.
21. Wass JA, et al. An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980. 12(1): p. 53-9.
22. Barrande G, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. 85(10): p. 3779-85.
23. 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.
24. Ron E, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991. 68(8): p. 1673-7.
25. Cohen O, Schindel B and Homburg R. Uterine leiomyomata a feature of acromegaly. *Hum Reprod.* 1998. 13(7): p. 1945-6.
26. Cheung NW and Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997. 47(3): p. 323-7.
27. Loeper S and Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008. 9(1): p. 41-58.
28. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. 86(7): p. 2929-34.
29. Wassenaar MJ, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95(5): p. 2073-9.

30. Quigley R and Baum M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *J Clin Invest.* 1991. 88(2): p. 368-74.
31. Freda PU, et al. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. 83(11): p. 3808-16.
32. Famini P, Maya MM and Melmed S. 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.
33. Giustina A, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. 85(2): p. 526-9.
34. Katznelson L, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. 99(11): p. 3933-51.
35. Fahlbusch R, Honegger J and Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992. 21(3): p. 669-92.
36. Ross DA and Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg.* 1988. 68(6): p. 854-67.
37. Swearingen B, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. 83(10): p. 3419-26.
38. Freda PU, Wardlaw SL and Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg.* 1998. 89(3): p. 353-8.
39. Melmed S, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94(5): p. 1509-17.
40. Trainer PJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000. 342(16): p. 1171-7.
41. Biermasz NR, 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.
42. Suh HK and Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974. 39(5): p. 928-35.
43. Walker SE, Allen SH and McMurray RW. Prolactin and autoimmune disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1993. 4(5): p. 147-51.

44. Vigas M, et al. Alpha-adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man. *Metabolism*. 1977. 26(4): p. 399-402.
45. Ho KY, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest*. 1988. 81(4): p. 968-75.
46. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2010. 6: p. 515.
47. Leung KC, Ho KK. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. *Clin Chim Acta*. 2001. 313: p. 119.
48. Murray PG, Higam CE, Clayton PE. 60 YEARS OF Neuroendocrinology: The hypothalamo-GH axis: the past 60 years. *J Endocrinol*. 2015. 226: p. T123.
49. Ho Y, Liebhaber SA, Cooke NE. Activation of the human GH gene cluster: roles for targeted chromatin modification. *Trends Endocrinol Metab*. 2004. 15: p. 40.
50. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res*. 1993. 40: p. 37.
51. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998. 19: p. 717.
52. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2010. 21: p. 123.
53. Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli. *J Clin Invest*. 1996. 97: p. 934.
54. Cell UR. The hyperleptinemia of obesity-regulator of caloric surpluses. 2004. 117: p. 145.
55. Toogood AA, Nass RM, Pezzoli SS, et al. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997. 82: p. 2215.
56. Salvatori R. Growth hormone and IGF-1. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004. 5: p. 15.
57. Iranmanesh A, Grisso B and Veldhuis JD. Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994. 78(3): p. 526-35.

58. Reutens AT, et al. Evaluation and application of a highly sensitive assay for serum growth hormone (GH) in the study of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995. 80(2): p. 480.
59. Frank SJ. Growth hormone signalling and its regulation: preventing too much of a good thing. *Growth Horm IGF Res.* 2001. 11(4): p. 201-12.
60. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006. 2(8): p. 436-46.
61. Yakar S, et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999. 96(13): p. 7324-9.
62. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev.* 1989. 10: p. 68-91.
63. Kato H, Faria TN, Stannard B, Roberts CT Jr, LeRoith D. Role of tyrosine kinase activity in signal transduction by the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor. Characterization of kinase-deficient IGF-I receptors and the action of an IGF-I-mimetic antibody (alpha IR- 3). *J Biol Chem.* 1993. 268: p. 2655-2661.
64. Frattali AL, Pessin JE. Relationship between alpha subunit ligand occupancy and beta subunit autophosphorylation in insulin/insulin-like growth factor- 1 hybrid receptors. *J Biol Chem.* 1993. 268: p. 7393-7400.
65. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995. 16: p. 3-34.
66. Lamson G, Giudice LC, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding proteins: structural and molecular relationships. *Growth Factors.* 1991. 5: p. 19-28.
67. Aaronson SA. Growth Factors and Cancer. *Science.* 1991. 254: p. 1146-1153.
68. Jones BK, Monks BR, Liebhaber SA, Cooke NE. The human growth hormone gene is regulated by a multicomponent locus control region. *Mol Cell Biol.* 1995. 15: p. 7010-7021.
69. Vogelstein B, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988. 319(9): p. 525-32.
70. Winawer SJ, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993. 329(27): p. 1977-81.
71. Lieberman DA, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000. 343(3): p. 162-8.

72. Tözün N, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık. 2007: p. 963-970.
73. TC Sağlık Bakanlığı, Sağlık istatistikleri yılığı 2016. Bölüm 3: Morbidite. Cinsiyete göre en sık görülen 10 kanser türünün insidansı. Sağlık Bakanlığı yayın. 2016: p. 37-38.
74. Chiu HM, et al. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007. 5(2): p. 221-9; quiz 141.
75. Sleisenger and Fordtrans. Gastrointestinal Liver Disease 9<sup>th</sup> Edition Chapter 122 Colonic Polyps and Polyposis Syndromes.
76. Ahlquist DA. Aggressive polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: targets for screening. Gastroenterology. 1995. 108(5): p. 1590-2.
77. Higuchi T, Sugihara K and Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. Histopathology. 2005. 47(1): p. 32-40.
78. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? Clin Gastroenterol Hepatol. 2004. 2(1): p. 1-8.
79. Wynter CV, et al. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. Gut. 2004. 53(4): p. 573-80.
80. Fraser GM and Niv Y. Hyperplastic polyp and colonic neoplasia. Is there an association? J Clin Gastroenterol. 1993. 16(4): p. 278-80.
81. Cats A, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. Cancer Res. 1996. 56(3): p. 523-6.
82. Teague RH and Read AE. Polyposis in ulcerative colitis. Gut. 1975. 16(10): p. 792-5.
83. Berkowitz D and Bernstein LH. Colonic pseudopolyps in association with amebic colitis. Gastroenterology. 1975. 68(4 Pt 1): p. 786-9.
84. Montgomery E. Colorectal polyps: sporadic and syndromic. Int J Surg Pathol. 2010. 18(3 Suppl): p. 56s-61s.
85. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer. Major Probl Pathol. 1978. 10: p. 126-52.
86. Nguyen SP, et al. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009. 7(6): p. 676-81.e1-3.



87. Regula J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006. 355(18): p. 1863-72.
88. Rex DK, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002. 97(6): p. 1296-308.
89. Konishi F and Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol*. 1982. 35(8): p. 830-41.
90. Kozuka S, et al. Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine: II. Estimation of the periods required for malignant transformation of mucosal polyps. *Dis Colon Rectum*. 1975. 18(6): p. 494-500.
91. Klein I, et al. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med*. 1982. 97(1): p. 27-30.
92. Ituarte EA, Petrini J and Hershman JM. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med*. 1984. 101(5): p. 627-8.
93. Pines A, et al. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol*. 1985. 80(4): p. 266-9.
94. Ritter MM, Richter WO and Schwandt P. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med*. 1987. 106(4): p. 636-7.
95. Ziel FH and Peters AL. Acromegaly and gastrointestinal adenocarcinomas. *Ann Intern Med*. 1988. 109(6): p. 514-5.
96. Brunner JE, et al. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990. 32(1): p. 65-71.
97. Terzolo M, et al. High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. *Arch Intern Med*. 1994. 154(11): p. 1272-6.
98. Jenkins PJ, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997. 47(1): p. 17-22.
99. Barzilay J, Heatley GJ and Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med*. 1991. 151(8): p. 1629-32.
100. Vasen HF, et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 1994. 131(3): p. 235-7.
101. Jenkins PJ, Acromegaly and cancer. *Horm Res*. 2004. 62 Suppl 1: p. 108-15.

102. Bogazzi F, et al. Colonic polyps of acromegalic patients are not associated with mutations of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene. *J Endocrinol Invest.* 2003. 26(11): p. 1054-8.
103. Webb SM, Casanueva F and Wass JA. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary.* 2002. 5(1): p. 21-5.
104. Bjork J, et al. Growth-regulatory effects of sensory neuropeptides, epidermal growth factor, insulin, and somatostatin on the non-transformed intestinal epithelial cell line IEC-6 and the colon cancer cell line HT 29. *Scand J Gastroenterol.* 1993. 28(10): p. 879-84.
105. Boguszewski CL and Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol.* 2016. 175(4): p. R147-56.
106. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol.* 2006. 64: p. 115-121.
107. Burgering BM, Medema RH, Maassen JA, van de Wetering ML, van der Eb AJ and Bos JL, McCormick F. Insulin stimulation of gene expression mediated by p21ras activation. *Embo J.* 1991. 10: p. 1103-1109.
108. Jhun BH, Meinkoth JL, Leitner JW, Draznin B, Olefsky JM. Insulin and insulin-like growth factor-I signal transduction requires p21ras. *J Biol Chem.* 1994. 269: p. 5699-5704.
109. Lahm H, et al. Blockade of the insulin-like growth-factor-I receptor inhibits growth of human colorectal cancer cells: evidence of a functional IGF-II-mediated autocrine loop. *Int J Cancer.* 1994. 58(3): p. 452-9.
110. Simmons JG, Pucilowska JB and Lund PK. Autocrine and paracrine actions of intestinal fibroblast-derived insulin-like growth factors. *Am J Physiol.* 1999. 276(4 Pt 1): p. G817-27.
111. Jenkins PJ and Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. 86(7): p. 2935-41.
112. Delhougne B, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995. 80(11): p. 3223-6.
113. Terzolo M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. 90(1): p. 84-90.
114. Ezzat S and Melmed S. Clinical review 18: Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab.* 1991. 72(2): p. 245-9.

115. Lois K, et al. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary*. 2015. 18(4): p. 568-74.
116. Bogazzi F, et al. Growth hormone inhibits apoptosis in human colonic cancer cell lines: antagonistic effects of peroxisome proliferator activated receptor-gamma ligands. *Endocrinology*. 2004. 145(7): p. 3353-62.
117. Koksal AR, et al. Increased prevalence of colorectal polyp in acromegaly patients: a case-control study. *Diagn Ther Endosc*. 2014. 2014: p. 152049.
118. Imperiale TF, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000. 343(3): p. 169-74.
119. Matthews DR, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. 28(7): p. 412-9.
120. Ezzat S, Strom C and Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1991. 114(9): p. 754-5.
121. Ladas SD, et al. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994. 41(5): p. 597-601.
122. Rokkas T, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008. 14(22): p. 3484-9.
123. Matano Y, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol*. 2005. 100(5): p. 1154-60.
124. Bhansali A, et al. Prevalence of colonic polyps is not increased in patients with acromegaly: analysis of 60 patients from India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004. 19(3): p. 266-9.
125. Renehan AG, et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. 85(9): p. 3417-24.
126. Jenkins PJ, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. 85(9): p. 3218-21.
127. Dworakowska D, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol*. 2010. 163(1): p. 21-8.
128. Renehan AG, O'Dwyer ST and Shalet SM. Guidelines for colonoscopic screening in acromegaly are inconsistent with those for other high risk groups. *Gut*. 2003. 52(7): p. 1071-2; author reply 1072.

129. Zhan T, et al. Multiple behavioral factors are associated with occurrence of large, flat colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis.* 2017. 32(4): p. 575-582.
130. Winawer SJ, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997. 112(2): p. 594-642.
131. Popovic V, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998. 49(4): p. 441-5.
132. Agarwal P, et al. Prevalence of colonic polyp and its predictors in patients with acromegaly. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016. 20(4): p. 437-42.
133. Colao A, et al. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. 92(10): p. 3854-60.
134. Parolin M, et al. Guidelines versus real life practice: the case of colonoscopy in acromegaly. *Pituitary.* 2017.
135. Nuhoglu I, K.M. Acromegaly in the eastern black sea region of Turkey. *Endocrine Abstracts.* 2009. 20: p. 616.
136. Bayerdorffer E, et al. Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 1993. 104(1): p. 145-51.
137. Thomas LA, et al. Octreotide induced prolongation of colonic transit increases faecal anaerobic bacteria, bile acid metabolising enzymes, and serum deoxycholic acid in patients with acromegaly. *Gut.* 2005. 54(5): p. 630-5.
138. Chomchai C, Bhadrachari N and Nigro ND. The effect of bile on the induction of experimental intestinal tumors in rats. *Dis Colon Rectum.* 1974. 17(3): p. 310-2.
139. Jenkins PJ, V.M, Thomas LA, et al. Increased serum deoxycholic acid levels in acromegalic patients with colorectal neoplasia. *J Endocrinol.* 1997 152(Suppl): p. 74.
140. Dowling RH, et al. Role of intestinal transit in the pathogenesis of gallbladder stones. *Can J Gastroenterol.* 1997. 11(1): p. 57-64.
141. Redfern JS and Fortuner WJ. 2nd, Octreotide-associated biliary tract dysfunction and gallstone formation: pathophysiology and management. *Am J Gastroenterol.* 1995. 90(7): p. 1042-52.
142. Chanson P, et al. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008. 69(2): p. 299-305.

143. Lustig RH, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of a long-acting formulation of octreotide in promoting weight loss in obese adults with insulin hypersecretion. *Int J Obes (Lond)*. 2006. 30(2): p. 331-41.
144. Gullu BE, et al. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 2010. 13(3): p. 242-8.
145. Mustacchi P and Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism. *Cancer*. 1957. 10(1): p. 100-4.
146. Ritchie CM, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 1990. 59(1): p. 55-62.
147. Orme SM, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. 83(8): p. 2730-4.
148. Higuchi Y, et al. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J*. 2000. 47 Suppl: p. S57-60.
149. Baris, D, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002. 13(5): p. 395-400.
150. Kauppinen-Makelin R, et al. Increased cancer incidence in acromegaly a nationwide survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010. 72(2): p. 278-9.
151. Agata Bałdys-Waligórska AK, Filip Gołkowski, Grzegorz Sokołowski, Alicja Hubalewska-Dydejczyk. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynologia Polska*. 2010. 61(1): p. 29-34.
152. Dagdelen S, Cinar N and Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2014. 17(4): p. 299-306.
153. Mercado M, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(12): p. 4438-46.
154. Petroff D, et al. The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. 100(10): p. 3894-902.
155. Aydın S. Türkiye’de üriner sistem kanserlerinin görülme sıklığı. *Türk Üroloji Dergisi*. 2007. 33: p. 392-397.
156. Kurimoto M, et al. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J*. 2008. 55(1): p. 67-71.

157. Colao A, et al. Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997. 47(1): p. 23-8.
158. Erem C, et al. Prevalence of obesity and associated risk factors in a Turkish population (trabzon city, Turkey). *Obes Res*. 2004. 12(7): p. 1117-27.
159. Imperiale TF, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med*. 2002. 346(23): p. 1781-5.
160. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000. 119(3): p. 837-53.
161. Bogazzi F, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. 91(4): p. 1351-6.
162. Butterly LF, et al. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006. 4(3): p. 343-8.
163. Lieberman D, et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology*. 2008. 135(4): p. 1100-5.
164. Shinya H and Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg*. 1979. 190(6): p. 679-83.
165. Sobin LH. The histopathology of bleeding from polyps and carcinomas of the large intestine. *Cancer*. 1985. 55(3): p. 577-81.
166. Kocak M, et al. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine*. 2014. 47(1): p. 290-8.
167. Erem C, et al. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)*. 2009. 31(1): p. 47-58.
168. Bugatur A. Karpal Tunel Sendromu. *Ortopedi ve Travmatoloji Dergisi*. 2006. 2: p. 52-63.
169. Satman I, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013. 28(2): p. 169-80.
170. Khandwala HM, et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev*. 2000. 21(3): p. 215-44.
171. Prisco M, et al. Insulin and IGF-I receptors signaling in protection from apoptosis. *Horm Metab Res*. 1999. 31(2-3): p. 80-9.

172. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Stampfer M. Re: Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3. *J Natl Cancer Inst.* 1999. 91(23): p. 2052.

