



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA KAN LENFOSİT KÜLTÜRÜNDE
MİKRONÜKLEUS TESTİ VE NÜKLEER BÖLÜNME İNDEKSİ YARDIMI İLE
GENOTOKSİK ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Oğuz Kaan ÜNAL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



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

AKROMEGALİ HASTALARINDA KAN LENFOSİT KÜLTÜRÜNDE
MİKRONÜKLEUS TESTİ VE NÜKLEER BÖLÜNME İNDEKSİ YARDIMI İLE
GENOTOKSİK ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Oğuz Kaan ÜNAL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ercan TUNCEL

BURSA – 2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	8
Bulgular.....	11
Tartışma ve Sonuç.....	16
Kaynaklar.....	23
Teşekkür.....	27
Özgeçmiş.....	28

ÖZET

Akromegali, uzun süre kontrolsüz büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salgısının oluşturduğu bir sendromdur. Seyrek görülen ve sinsi seyirli başlangıca sahip olan bir hastalıktır ve uzun sürede gelişen somatik şekil bozukluğu ile karakterizedir.. Hastaların önemli bir kısmında (%95) GH hipersekresyonunun sebebi hipofiz adenomudur. Genel popülasyonla kıyaslandığında çoğunlukla vasküler, metabolik ve pulmoner komorbiditelerle ilişkili mortalite ve morbiditede önemli bir artış mevcuttur. Mortalitedeki artışı oluşturan diğer önemli bir faktör ise malignitedir. Akromegalide maligniteye bağlı ölüm oranının %15 olduğu bildirilmektedir. Birçok çalışmada akromegalik hastalarda kanser gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir.

Kanser gelişiminin en önemli kriterlerinden birisinin genetik kararsızlık (genomic instability) olduğu bilinmektedir. Sıklıkla solid tümörlerdeki hücrelerde bulunan kromozom yapısı ve sayısındaki anormallikleri tariflemek için kullanılmaktadır ve kanser varlığının karakteristik bir özelliğidir. Çevresel karsinojenler olarak bilinen ve tüm kanser vakalarının %75'inin sebebi oldukları düşünülen karsinojenik maddelerin varlığı endüstrileşme ile artmıştır. Genetik biyomonitörizasyonun, risk altındaki popülasyonu belirleyerek genetik hastalıklar ve çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen kanserler için erken bir uyarıcı olabileceği düşünülmüştür. Son dekat içinde, genotoksisitenin ölçülebilmesi için yeni bazı in vitro testler geliştirilmiş ve bu testlerde kromozomal hasarın varlığı ve yaygınlığı periferik kan lenfosit (PKL) kültürlerinde değerlendirilmiştir. Bu testlerin en önemlilerinden biri mikronükleus (MN) testidir. MN frekansı ile kanser gelişimi arasındaki direkt ilişki birçok bulgu ile desteklenmektedir.

Biz de bu çalışmada, akromegalinin, hastalığın aktivite durumu gözetilmeksizin PKL'de hücre döngüsü üzerine olası genotoksik etkilerinin araştırılması planlandı. Bu amaçla çalışmaya dâhil edilen hastaların tümüne

kontrol gurubu ile karşılaştırmalı olarak MN testi yapıldı ve NBİ (nükleer bölünme indeksi) değerleri hesaplandı. Aynı zamanda yaş, cins, sigara, alkol ve ilaç kullanımı, diyabet varlığı, ailede kanser öyküsü, başlangıç ve random olarak bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri, hastalık süresi, başlangıç adenom büyüklüğü gibi potansiyel faktörlerin etkileri de karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu verilerin klinik olarak korelasyona olanak vermesi için hastalarda yapılmış olan malignite taramaları ile karşılaştırma yapıldı.

MN ve NBİ değerleri sırasıyla kontrol gurubunda $3,82 \pm 1,49$ ve $1,79 \pm 0,12$, akromegali gurubunda $18,00 \pm 6,13$ ve $1,68 \pm 0,07$ olarak tespit edildi. Kontrol gurubunda mononükleus değeri $423,55 \pm 112,19$, binükleus değeri $1398,41 \pm 117,62$, trinükleus değeri $42,35 \pm 5,06$, tetra-pentanükleus değeri $58,47 \pm 11,99$ olarak tespit edilirken, akromegali gurubu için sırasıyla $809,28 \pm 6,82$, $1090,31 \pm 8,65$, $32,27 \pm 8,78$ ve $70,42 \pm 10,24$ olarak tespit edildi. Tüm parametreler istatistiksel olarak akromegalik gurup lehine anlamlı farklılık gösterdi. Yaş, sigara içimi, başlangıç ve rastgele bakılan GH/IGF-1 değerleri, başlangıç tümör boyutu ve diğer parametreler ile korelasyon saptanmadı. Hastalık süresi değerlendirildiğinde ise NBİ ile arasında korelasyon bulunmazken, MN ile arasında pozitif korelasyon saptandı.

Çalışmamızda akromegali hastalarında genotoksik hasarlanmanın olduğu saptanmış, bu durumun artmış kanser riski ile ya da oksidatif hasarlanma ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Literatürde bu konuda ilk olan çalışmamızın sonuçlarının benzer çalışmalarla desteklenmesinin gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Akromegali, kanser, genotoksisite, mikronükleus, nükleer bölünme indeksi.

SUMMARY

Investigation of the Genotoxic Effects in Acromegalic Patients in their Peripheral Blood Lymphocytes Cultures Using Micronucleus Assay And Nuclear Division Index

Acromegaly is a syndrome where GH and IGF-1 are secreted with uncontrolled pattern for a long period of time. It's characterized by an acquired progressive somatic disfigurement. It is a rare condition which develops insidiously over many years. It is caused almost invariably by a GH secreting pituitary adenoma (%95). Active acromegaly is associated with significant morbidity and an increase in mortality compared with the general population. Although the most important causes of mortality are cerebrovascular, cardiovascular, and pulmonary disease, malignancies are the cause of death in 15% of acromegalic patients. Although some reports did not support the increased risk of developing cancer in patients with acromegaly, most studies reported a moderately increased relative risk for acromegalic patients to develop tumors.

The term "genomic instability" has been used to describe the abnormalities in chromosome structure and number frequently found in cells from solid tumors as a characteristic marker. Carcinogenic substances are increasing everyday as a result of industrialization which is causing environmental pollution. These substances are known as environmental carcinogenics and the reasons of %75 of all the cancer cases. Genetic biomonitoring of risky populations exposed to potential carcinogens is thought to be an early warning system for genetic diseases or cancer. In the last decade, some in vitro tests are developed to understand the genotoxicity. These tests which are studied periferic blood lymphosites cultures (PBC) are used to understand the chromozomal damage. One of these important tests is micronucleus (MN) test.

In our study we decided to show acromegaly's possible genotoxic effects on the cell cycle. All of the patients went through the MN test and nuclear division index is calculated comparing to the control group. The influence of confounding factors like age, gender, smoking, drug use, diabetes mellitus, family history of cancer, random and initial GH/IGF-1 levels, duration of the disease, the adenoma size at the beginning was also analyzed. Also MN and NDI values were compared the results of malignancy screening of acromegaly patient's if being clinical implication.

MN and NDI values were detected 3.82 ± 1.49 and 1.79 ± 0.12 in the control group, where 18.00 ± 6.13 and 1.68 ± 0.07 in acromegaly group, respectively. In the control group, mononucleus value is $423,55 \pm 112,19$, binucleus value is $1398,41 \pm 117,62$, trinucleus value is $42,35 \pm 5.06$, tetra-penta nucleus value is $58,47 \pm 11,99$. In the acromegalic group it is $809,28 \pm 6.82$, $1090,31 \pm 8.65$, $32,27 \pm 8,78$ and $70,42 \pm 10,24$ respectively. MN frequency and NBI were significantly higher in the acromegalic patients and MN frequency but not NBI presented positive correlation with duration of the disease where the other parametres including age, smoking, random and initial GH/IGF-1 levels, initial tumor size and the other parametres did not show any correlation.

In conclusion, we have shown the genotoxic damage in acromegalic patients. This situation might be related with increased cancer risk or oxidatif damage. More researchs with much more patients for a long period of follow up are needed to support these results.

Key words: Acromegaly, cancer, genotoxicity, micronucleus, nuclear division index.

GİRİŞ

İlk kez Fransız nörolog Pierre Marie tarafından tanımlanan akromegali, erişkinlerde kontrolsüz büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salgılanması ile karakterizedir (1). Seyri sırasındaki en tipik özellik, en çok yüz ve ekstremitelerin etkilendiği progresif özellikteki somatik şekil bozukluğudur (2). Oldukça seyrek görülen bir hastalık olup tahmin edilen prevalansı 40-70/milyondur (3). Semptomların yavaş gelişmesine bağlı olarak tanıda genellikle 4-10 yıllık bir gecikme söz konusu olmaktadır. Cinsiyetleri eşit oranda etkilenmekte ve tanı en sık 4. dekatta konulmaktadır. Hastaların önemli bir kısmında (%95) GH hipersekresyonunun sebebi hipofiz adenomudur. Diğer sebepler (GHRH sekrete eden tümör, ektopik GH salgısı vb) çok daha seyrek görülmektedir (1-3).

Yapılan çalışmalar genel popülasyona göre mortalitede 2-4 katlık bir artış olduğunu göstermiştir. Bu artıştan ağırlıklı olarak vasküler, metabolik ve pulmoner komorbiditeler sorumludur (4). Veriler çelişkili olmakla birlikte çalışmaların birçoğunda hafifçe artmış tümör gelişme riskinden bahsedilmekte ve malignite ilişkili mortalitenin %15'lik bir paya sahip olduğu ileri sürülmektedir (5-8). GH ve/veya IGF-1 sekresyonunun normalizasyonu, hastalık ilişkili morbiditeyi azalttığı gibi artmış olan mortaliteyi de düzeltebilmektedir (9).

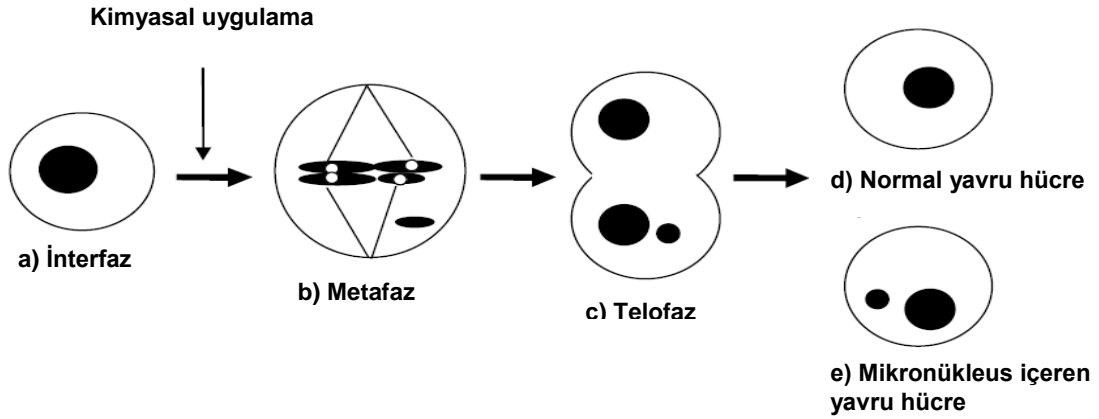
Tümör progresyonu ile GH-IGF-1 aksı arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır (10, 11). GH'un birçok dokuda mitojenik etki gösterdiği bilinmektedir. Benzer şekilde IGF-1'de, birçok hücre tipini etkileyen proliferatif bir ajandır. Birçok neoplastik hücrede IGF-1 reseptör ekspresyonu gösterilmiş, bu hücreler in vitro olarak IGF-1 ile muamele edildiğinde mitozun uyarıldığı gözlenmiştir. Etkilerinin önemli bir kısmını mitojen-aktive protein kinaz yolağı üzerinden göstermektedir. Ayrıca anjiogenez, metastaz ve kemoterapötik ajanlara direnç gibi kanser gelişimi ve davranışıyla ilgili diğer anahtar basamaklarda da güçlü etkilere sahip olduğu bilinmektedir (5).

Genetik yapıda oluşan değişiklikler ve kanser arasındaki nedensel ilişki, birçok deneysel çalışma ve epidemiyolojik araştırma ile ortaya konmuştur. Mutasyon, genetik materyaldeki kalıtsal değişikliklerdir. Bu değişiklikler gamet hücrelerinde ya da somatik hücrelerde olabilir. Gamet hücrelerinde oluşanların önemi sonraki nesillere aktarılabilmesi, somatik hücrelerde oluşanların ise kansere neden olabilmesidir. Mutajenite, kanser gelişiminin hem başlangıç, hem de gelişme evresinde rol oynar. Mutasyon oluşumu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna, onkogenlerin aktivasyonuna, ya da DNA tamir mekanizmalarındaki enzimlerde fonksiyon kayıplarına yol açarak kanser gelişimine sebep olabilmektedir. Mutajenik olduğu bilinen belirli kimyasallara maruz kalma sonucu bazı kanser türlerinin geliştiğinin gözlenmesi mutajenite ve karsinojenite arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (12). Genetik kararsızlık (genomik instabilite), sıklıkla solid tümörlerdeki hücrelerde bulunan kromozom yapısı ve sayısındaki anormallikleri tariflemek için kullanılan bir terimdir ve kanserin karakteristik bir özelliğidir. Çünkü kanserler, genetik kararsızlığa neden olan mutasyonların oluşması ve bu mutasyonların çoğularak birikmesi sonucu oluşur (13). Normal hücreden kanserli bir hücreye geçişte, hücre siklusunun düzenlenmesi, apoptozis, hücre farklılaşması ve diğer birçok hücre fonksiyonunu etkileyen birden fazla spesifik mutasyon gerekli olabilir. Bu mutasyonlar genomun bütünlüğünü sağlayan genlerde veya tümör gelişimi süresince somatik hücrelerde meydana gelebilir. Bu değişiklikler, tek bir nükleotitte (nokta), küçük DNA bölümlerinde (mikrosatellit), genin tümünde, kromozomun yapısal bileşenlerinde ya da kromozomun tümünde gerçekleşebilir (14).

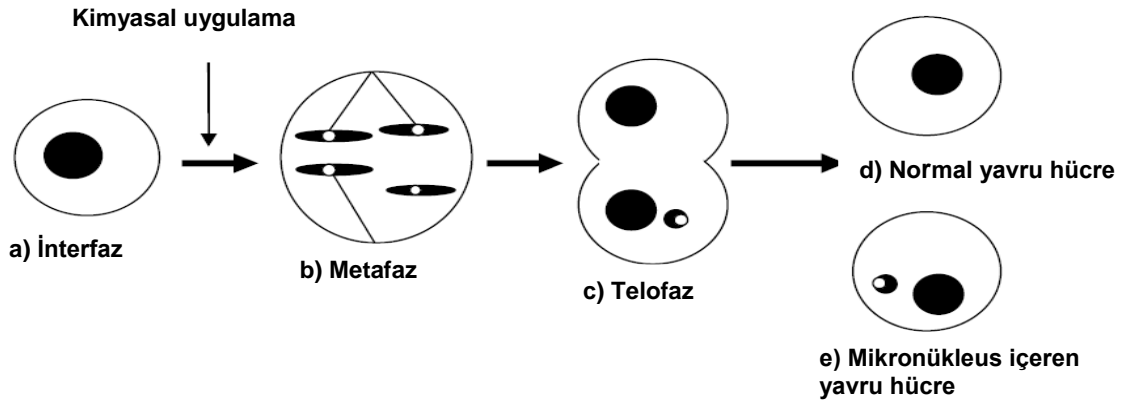
Modern endüstrileşmenin meydana getirdiği çevre kirliliği nedeniyle karsinojenik etki gösteren maddelerin miktarı artmıştır. Bu maddeler çevresel karsinojenler olarak bilinir ve tüm kanser vakalarının %75'inin sebebi oldukları düşünölmektedir (15). Bu sebeple geliştirilen genetik biyomonitörizasyonun, risk altındaki popölasyonu belirleyerek genetik hastalıklar ve kanser için erken bir uyarın olabileceği düşünölmüştür. Böylelikle gerekli önlemler erken dönemde alınabilecek, tespit edilen risk faktörleri elimine edilebilecek ve bu etkiler periyodik olarak

değerlendirilebilecektir. Literatürde genotoksisite araştırmaları için bakteriyofajlardan memelilere kadar birçok organizmanın kullanıldığı 100'den fazla test sistemi olmasına rağmen, bu test sistemlerinin 20'sinden azı düzenli olarak kullanılmakta ve bunların da bir kısmı ancak özel laboratuarlarda yapılabilmektedir. Son dekat içinde, genotoksisitenin ölçülebilmesi için yeni bazı in vitro testler geliştirilmiş ve periferik kan lenfosit (PKL) kültürlerinde bakılan bu testler kromozomal hasarın varlığını ve yaygınlığını değerlendirmek amaçlı olarak geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bu testlerin en önemlilerinden biri mikronükleus testidir (16).

Mikronükleus (MN), ana kromozomdan kopmuş olan parçacıklardan ya da anafaz esnasındaki hatalara bağlı olarak ana nükleusa dahil olamayan tam kromozomlardan oluşan ve sitoplazma içerisinde ana nükleusa ilâveten görülebilen ana çekirdeğin 1/3-1/16'sı arasında değişebilen oluşumlardır. Genel olarak bir hücre içinde bir MN oluşmasına karşın, genotoksinin etkisine bağlı olarak bazen bu sayı iki ya da daha fazla olabilir. MN, hücre döngüsü boyunca meydana gelir ve hasar nerede olursa olsun (DNA hasarı veya mitotik hedeflerdeki hasar), hücre bölünmesi süresince oluşur. *“MN sayısındaki artış, çeşitli ajanların hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi”* olarak değerlendirilmektedir. MN'lar ya klastojenlerin (kromozomlarda kırık oluşturan fiziksel veya kimyasal ajanlara verilen isim) neden olduğu kromozom kırığı sonucu asentrik kromozom fragmentlerinden (Şekil-1), ya da aneujenlerin (iç ipliklerinde hasar oluşturan fiziksel veya kimyasal ajanlara verilen isim) neden olduğu sentromer bölünme hataları ve iç ipliği fonksiyon bozukluğu sonucu anafaz sırasında geri kalan tam bir kromozomdan (Şekil-2) oluşurlar (17).



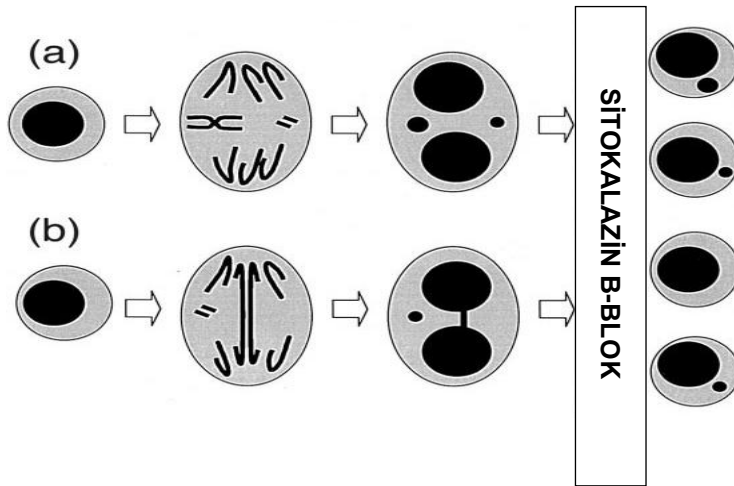
Şekil-1: Tam bir kromozom içeren mikronükleuslu hücrenin oluşumu. Hücre bölündüğü zaman, bu kromozom anafaz sırasında geri kalacaktır ve yavru hücre çekirdeğine düzgün bir şekilde ayrılamayacaktır. Bu geri kalan kromozomun etrafında çekirdek zarının da oluşması ile yavru hücrelerden



Şekil-2: Asentrik kromatid parçası içeren mikronükleuslu hücrenin oluşumu. Yapısal kromozom hasarının uyarılması, kromozomlar mitozun metafaz evresinde yoğunlaştığı zaman gözlenebilir. Kromatid parçasının etrafında çekirdek zarının yeniden oluşması ile hücrenin bölünmesinden sonra ortaya çıkan yavru hücrelerde bir mikronükleus gözlenir.

Klasik sitogenetik tetkiklerde kromozomlar, metafaz safhasında direkt olarak gözlenmekte ve sayılmaktadırlar. Bu yöntemle oldukça ayrıntılı bilgiler elde edilebilmesine rağmen, hem uygulanması, hem de değerlendirilmesi oldukça zordur. Bu durum uygulaması daha kolay ve pratik metotların geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu amaçla Heddle ve Schmid kromozomal hasarın değerlendirilmesi için hematologlar tarafından Howell-Jolly cisimcikleri olarak bilinen in vivo MN ölçümünü önermişlerdir. Hücre

bölünme kinetiğinden dolayı kısıtlamaları olan bu yöntem, daha sonraki dönemlerde Fenech ve Morley tarafından kültür ortamında, bölünmekte olan hücreleri daha kolay tanımlayabilmek için sitokalazin B (Cyt-B) eklenmek suretiyle daha da geliştirilmiştir. Cyt-B *Helminthosporium dematioideum*'undan elde edilen bir metabolittir. Sitokinezi esnasında kardeş nükleuslar arasındaki mikrofilament halkasının oluşması için gerekli olan aktin polimerizasyonunun bir inhibitörüdür. Sitokineziyi bloklar fakat çekirdek bölünmeye devam eder. Çekirdek bölünmesi geçiren hücrelerden iki çekirdekli hücreler oluşur. Standart lenfosit kültürlerine uygun konsantrasyonda Cyt-B ilavesiyle, çekirdek bölünmesini tamamlamış ancak sitoplazmik bölünmesini gerçekleştirememiş çift çekirdekli hücreler kolaylıkla tanınabilmekte ve MN bulunduran hücrelerin oranı saptanabilmektedir (şekil 3). MN testi ile genotoksik ajanların mutajenik etkileri tespit edilirken, kullanılan test guruplarındaki MN oranı kontrol guruplarından daha fazla çıkar ise test edilen maddenin mutajenik olduğuna, kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında bir farklılık meydana gelmemişse mutajenik olmadığına karar verilir. Eğer uygulanan madde mevcut MN oranında azalmaya sebep oluyorsa maddenin anti-mutajenik olduğu anlaşılır (18).



Şekil-3: Sitokalazin-B (Cyt-B), binükleer evrede hücre bölünmesini bloke eder.

MN sayımında Heddle ve Countryman'ın kriterleri kullanılmaktadır.

Bu kriterlere göre;

- MN çapının esas çekirdeğin 1/3'ünden küçük olması,
- Boya alma yoğunluğunun esas çekirdek ile aynı olması,
- Sadece sitokinezi bloke edilmiş çift çekirdekli hücrelerdeki MN'ların sayılması,
- Nükleer olmayan partiküllerden farklı olarak ışığı yansıtması,
- MN'ların feulgen pozitif veya diğer DNA'ya özel reaksiyonlarda pozitif reaksiyon göstermesi,
- MN'ların sitoplazması iyi gözlenen hücrelerde sayılması esas alınmaktadır.

MN'lar sayılırken dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır;

- Ana nükleuslar ayrı olabilir ama eşit büyüklükte olmalıdır,
- Ana nükleuslar birbirlerine değebilir ya da kısmen üst üste binmiş olabilirler,
- Ana nükleuslar nükleer bağlarla bağlı olabilirler.

Yukarıda bahsi geçen hücreler sayılırken, aşağıda tariflenen hücreler ise sayılmazlar;

- Üç, dört ya da daha fazla nükleusa sahip olanlar,
- Ana nükleusları eşit boyda olmayanlar,
- Apoptosis durumundaki hücreler.

MN test yöntemini sitogenetik anormallikleri belirlemede etkili bir metot yapan, farklı hücre tiplerinde in vitro şartlarda yaygın uygulanabilirliği ve sayım kolaylığıdır. Kromozom ve genom mutasyonları tek işlemde tanımlanabilir. Klastojenler ve aneujenler arasındaki ayrımlar yapılabilir. Hızlı, ucuz ve rutin uygulamalar için oldukça uygundur. Ayrıca elde edilen verilerin çok sayıda olması, istatistiksel dayanağının güçlü olmasını sağlar. Tüm bu avantajlarına karşılık MN'un tanımlanması için hücrenin bölünmesi gerekir. Kullanılan test kimyasalı ile Cyt-B etkileşime girebilir (bu etkiyi artırabilir ya da azaltabilir). Kromozom aberasyonlarının özel tiplerinin tanımlanabildiği ve ekstra kromozomların (örneğin poliploidi) varlığının kolaylıkla görülebildiği

metafazda, MN kromozom içeriği doğrudan gözlenemez. Çünkü çekirdek membranı birçok kromozom veya kromozom parçasının etrafında yeniden oluşabilir. Bu nedenle bir MN'da birçok kromozom parçası bulunabilir. MN sayıları ile kromozom aberasyonunun derecesi her zaman eşit olmayacağı için, bir hücredeki kromozom hasarının miktarı tam olarak ölçülmek isteniyorsa MN testi bu noktada yetersiz kalır. Ayrıca, tüm kromozom aberasyonlarının MN oluşturması beklenemez. Asentrik kromatin parçaları oluşturan kromozom aberasyonlarının MN oluşturma olasılığı daha yüksektir, çünkü asentrik parçaların mitotik iğe bağlanması ve düzgün bir şekilde ayrılması söz konusu değildir (19).

MN'lar kromatin kaybı sonucunda oluştuğu için, özellikle kayıp kromatin, tümör baskılayıcı genler gibi kanser oluşumu ve gelişimi ile ilgili bir gen ya da genleri yapısında bulunduruyorsa, bu bir risk göstergesi olabilir. MN frekansı ile kanser gelişimi arasındaki direkt ilişki birçok bulgu ile desteklenmektedir. Tedavi edilmemiş kanser hastalarında ve kansere eğilim oluşturan konjenital hastalıklarda (Bloom sendromu, Ataksia telenjiektazi gibi) MN frekansı yüksek bulunmuştur (20). Sağlıklı bireylerde yapılan geniş çaplı ve uzun dönemli epidemiyolojik çalışmalarda, artmış MN frekansının kanser gelişme riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (21).

Çalışmamızda, akromegalinin PKL kültüründe hücre döngüsü üzerine olası genotoksik etkilerinin araştırılması planlandı. Bu amaçla çalışmaya dâhil edilen hastaların tümüne MN testi yapıp, NBİ (nükleer bölünme indeksi) değerleri hesaplandı ve sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol gurubu ile karşılaştırıldı. Aynı zamanda yaş, cins, sigara, alkol ve ilaç kullanımı, diyabet varlığı, ailede kanser öyküsü, başlangıç ve rastgele bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri, hastalık süresi, başlangıç adenom büyüklüğü gibi potansiyel faktörlerin etkileri de değerlendirildi. Bu verilerin klinik olarak korelasyona olanak vermesi için hastalarda yapılmış olan malignite taramaları ile karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilmekte olan 105 akromegali hastası telefonla aranarak çalışmaya davet edildi. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden 71 akromegalik hasta ve 56 kontrol hastası, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (Etik Kurul onam tarihi:26.09.2009 ve karar no:2009-9/20) tarafından onaylanan protokole göre, çalışmanın içeriği hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildikten ve yazılı olarak izinleri alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar için çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriteri bulunmamaktaydı. Tanı klinik bulguların varlığı, OGTT sırasında GH değerlerinin 1 ng/dl'nin altına düşmemesi ve IGF-1 değerlerinin yaş ve cinsiyete göre yüksek olması ile konuldu (1).

1. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlığı ve ailede kanser öyküsü gibi demografik özellikleri, diyabet başta olmak üzere sürekli tedavi gerektiren ek hastalıkları ve varsa sürekli kullandıkları ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Akromegalinin kendisi ile ilgili potansiyel olarak genotoksik olabileceği düşünülen faktörlerden, hastalık süresi (semptomların başlangıcından itibaren ay olarak), başlangıç GH ve IGF-1 değerleri (farklı yöntem kullanılarak tayin edilmiş olanlar dışlandı), son 1 ay içindeki GH ve IGF-1 değerleri ve başlangıç tümör boyutları (en büyük çap mm cinsinden) kaydedildi. GH için normal aralık akromegali hastalarında ≤ 2 ng/dl olarak, kontrol hastalarında ise 0-5 ng/dl olarak kabul edildi (5). IGF-1 için yaşa ve cinse göre normal aralık, bölgesel laboratuvar tarafından belirlenmiş değerler olarak kabul edildi.

Çalışma protokolünden bağımsız olarak, çalışmaya dahil edilen tüm akromegali hastalarına son 1 yıl içinde yaptırmamışlar ise total kolonoskopi,

tiroid ultrasonografisi (USG) ve tüm batın abdomen USG planlandı. Kolonoskopiyi reddeden hastalara gaitada gizli kan (toplam 3 kez), kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi veya çift kontrastlı kolon grafisi planladı. Ayrıca cinsiyetlerine göre mamografi, smear testi, PSA ve serbest PSA testleri yapıldı. Kolonda polip tespit edilen hastalara polip eksizyonu yapılarak 1 yıl sonra kontrol kolonoskopi planlandı. Tiroid nodülü tespit edilen hastalardan, nodül boyutu >1cm olan ve şüpheli USG görüntüleri olanlara tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (TİİAB) yapıldı.

2. Laboratuvar Yöntemleri

GH ve IGF-1 değerleri immünolight metodu (BIO-DPC, Los Angeles, USA) ile değerlendirildi. Tiroid ve batın USG için 7.5 MHz, 70 mm, lineer prob (Siemens Acuson X150), Mamografik değerlendirme için Siemens Mammomat 3000, kolonoskopi için Pentaks cihazı kullanıldı.

Genotoksosite tayini için her iki guruptan MN testi için 1 adet heparinli enjektöre 3-5 cc kan alındı. Alınan periferik kanlar, en geç 1 saat içinde işleme tabi tutuldu. Steril koşullarda Ham's F10 (Biol. Ind.), %25 fetal kalf serum (Biol. Ind.), %1.5 fitohemaglutinin (Biol. Ind.), 100 U/ml penisilin (Biol. Ind.), ve 100 µg/ml streptomisin (Biol. Ind.) içeren lenfosit kültür ortamlarına ekildi. Kültür ortamları inkübasyon için 37°C'lik etüve kondu. 44. saatte 6µg/ml final konsantrasyonunda Sitokalazin-B (Cyt-B) eklendi ve 72. saatlik çıkarım yapıldı. Çıkarım sonrası elde edilen hücre süspansiyonundan preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatlar %5'lik giemsada 6 dakika boyandıktan sonra mikroskopta değerlendirildi. NBİ değerlerini bulmak için; 1000 tane bir çekirdekli (mononükleer) hücre sayılırken kaç tane iki çekirdekli, üç çekirdekli ve dört çekirdekli (binükleer, trinükleer ve tetranükleer) hücre varsa kaydedildi ve NBİ değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı (18).

$$NBİ = \{1N + (2 \times 2N) + (3 \times 3N) + (4 \times 4N)\} / \text{Total hücre sayısı}$$

$$N = \text{Nükleus sayısı}$$

3. İstatistiksel Yöntem

Hastalara ait yaş, cinsiyet, sigara içimi, diyabet varlığı, ailede kanser öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, GH ve IGF-1 düzeyleri, tanı sırasındaki serum GH ve IGF-1 düzeyi, başlangıç tümör boyutu, akromegali süresi, NBİ ve MN düzeyleri değişkenler olarak kullanıldı. İstatistiksel analizlerin yapılması amacıyla Uludağ Üniversitesi Bilgi İşlem ağ sisteminde bulunan SPSS 17 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, NY, USA) programı kullanıldı. Demografik ve klinik veriler ile ilgili olarak yapılan tanımlayıcı istatistiklerde aritmetik ortalamalar, standart sapmalar (ortalama değer yanında “±” işareti ile birlikte) veya yüzde oranları verildi. Cinsiyet, sigara içimi, diyabet varlığı, ilaç kullanım öyküsü verileri toplam ve gruplar bazında yüzde oran olarak belirlendi. Gruplara ait verilerin parametrik istatistik testlerine uygunluğunun incelenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov normal dağılım testleri uygulandı. Buna göre akromegali ve kontrol grubunda yaş verilerinin normal dağılıma uyması nedeniyle gruplar arasında yaş ortalamalarının değerlendirilmesinde bağımsız T testi kullanıldı. Diğer veriler parametrik test koşullarını karşılamadığından non parametrik testler kullanıldı; gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırmalarında ki kare testi, gruplarda sürekli verilerin karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U varyans analizi testi kullanıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi, sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla da Spearman korelasyon analizi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akromegali ve kontrol gurubu, genotoksisiteyi etkileyebilen çeşitli faktörler açısından karşılaştırıldı. Kontrol gurubunun yaş ortalaması $45,98 \pm 12,27$, akromegali gurubun yaş ortalaması $48,32 \pm 12,23$ idi. Kontrol gurubundaki toplam 50 hastanın 25'i (%50) kadın, 25'i (%50) erkek, akromegalik gurubu oluşturan 71 hastanın 41'i (%57,7) kadın, 30'u (%42,3) erkek idi. Kontrol gurubundakilerin 17'sinde (%34) ilaç kullanım öyküsü, 30'unda (%60) sigara kullanım öyküsü, 14'ünde (%28) diyabet öyküsü, 14'ünde (%28) ailede kanser öyküsü mevcuttu. Buna karşılık akromegalik gurubun 35'inde (%49,3) ilaç kullanım öyküsü, 48'inde (%67,6) sigara kullanım öyküsü, 19'unda (%26,8) diyabet öyküsü, 28'inde (%39,4) ailede kanser öyküsü mevcuttu. Bu parametreler içinde özellikle ilaç kullanım öyküsü ve ailede kanser öyküsü akromegalik gurup lehine yüksek olmasına rağmen hiçbir parametre istatistiksel açıdan farklılık göstermemekteydi. Bu da iki gurubun genotoksisiteyi etkileyen faktörler açısından benzer olduğunu göstermekteydi. Beklendiği üzere, kontrol gurubu GH $0,40 \pm 0,67$ (ng/dl) ve IGF-1 $153,8 \pm 48,65$ (ng/dl) değerleri, akromegali gurubu GH $4,01 \pm 6,31$ (ng/dl) ve IGF-1 $292,33 \pm 178,75$ (ng/dl) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (Tablo-1).

Tablo-1: Akromegali ve kontrol gurubunda genotoksisiteyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.

PARAMETRELER	KONTROL GURUBU N (%)	AKROMEĞALİK GURUP N (%)	P
Yaş	45,98 ± 12,278	48,32 ± 12,239	0,30
Cins	K/E (25/25)(50/50)	K/E (41/30)(57,7/42,3)	0,39
İlaç kullanım öyküsü	17 (34)	35 (49,3)	0,09
Sigara öyküsü	30 (60)	48 (67,6)	0,38
Diyabet öyküsü	14 (28)	19 (26,8)	0,88
Ailede kanser öyküsü	14 (28)	28 (39,4)	0,19
GH (ng/dl)	0,40 ± 0,67	4,01 ± 6,31	<0,01
IGF-1 (ng/dl)	153,8 ± 48,65	292,33 ± 178,75	<0,01

± standart deviasyon

Çalışmaya dahil edilen 71 hastada malignite taramaları değerlendirildi. Bunlar içinde, 30 erkek hastanın 21'inde, 41 kadın hastanın 29'unda tüm batın ultrason (USG) değerlendirmesinin yapılabildiği görüldü. Hiçbirinde, üst batında maligniteyi düşündürür kitle tespit edilmedi. Hastaların 31'inde hepatosteatoz ± hepatomegali, safra kesesi taşı/çamuru/polibi ve hemanjiomdan oluşan lezyonlardan en az biri tespit edildi. Tüm batın USG incelemesi yapılabilen 21 erkek hastanın 7'sinde benign prostat hipertrofisi, 1'inde kitle tespit edildi. Yapılan ileri değerlendirmelerde malignite tespit edilmedi. 33 kadın hastaya mamografik inceleme yapılabildi. Hiçbirinde malignite tespit edilmezken 4'ünde kist ve fibroadenomdan oluşan lezyonlar tespit edildi. Hastaların 38'ine kolonoskopik inceleme yapılabildi. Kolonoskopik incelemeyi kabul etmeyen veya başarısız olunan 3 hastada üç-kontrastlı abdominopelvik tomografi veya çift-kontrastlı baryumlu kolon grafisi planlandı. Hastaların 11'inde polip tespit edilirken sadece 1 tanesinde rektumda hiperplastik özellikte lezyon tespit edilmesi nedeni ile operasyon planlandı. Hastaların 49'una tiroid USG yapılabildi. Bunların 31'inde nodül tespit edildi. Boyutları >1 cm olan veya radyolojik olarak malignite kriteri taşıyan 23 hastaya tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi yapıldı. 1 hastada papiller tiroid karsinomu tespit edildi. Tetkik yapılabilen ve yapılan tetkik

sonucu patoloji tespit edilen hastaların cinsiyetlere göre dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo-2).

Tablo-2: Akromegali hastalarında yapılan malignite tarama sonuçları.

	Tetkik Yapılmış Olanlar		Lezyon Pozitif Olanlar	
	Kadın(n/%)	Erkek(n/%)	Kadın(n/%)	Erkek(n/%)
Tüm Batın USG	29 (58)	21 (42)	19 (61)	12 (39)
Tiroid USG	28 (57)	21 (43)	18 (58)	13 (42)
Kolonoskopi	24 (64)	14 (36)	4 (36)	7 (64)
Mamografi	33 (80)	-	4 (12)	-
Prostat	-	21 (42)	-	7 (33)

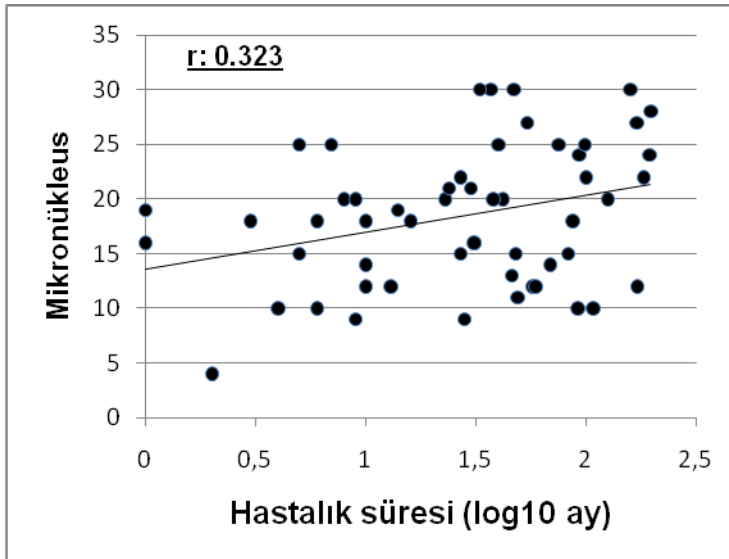
Her iki grupta bakılan genotoksisite parametrelerinden sırasıyla MN değeri kontrol gurubunda $3,82 \pm 1,49$, akromegali gurubunda $18,00 \pm 6,13$, NBİ değeri kontrol grubunda $1,79 \pm 0,12$, akromegali gurubunda $1,68 \pm 0,07$ olarak tespit edildi. Kontrol gurubunda mononükleus değeri $423,55 \pm 112,19$, binükleus değeri $1398,41 \pm 117,62$, trinükleus değeri $42,35 \pm 5,06$, tetra-pentanükleus değeri $58,47 \pm 11,99$ olarak tespit edildi. Aynı değerler akromegali gurubu için sırasıyla $809,28 \pm 6,82$, $1090,31 \pm 8,65$, $32,27 \pm 8,78$ ve $70,42 \pm 10,24$ olarak tespit edildi. Tüm parametreler istatistiksel olarak akromegalik grup lehine anlamlı farklılık gösterdi (Tablo-3).

Tablo-3: Akromegali ve kontrol gurubunda genotoksisite parametrelerinin karşılaştırılması.

PARAMETRELER	KONTROL GURUBU	AKROMEĞALİK GURUP	P
MN	3,82 ± 1,49	18,00 ± 6,13	<0,01
NBİ	1,79 ± 0,12	1,684 ± 0,07	<0,01
Mononükleus	423,55 ± 112,19	809,28 ± 6,82	<0,01
Binükleus	1398,41 ± 117,62	1090,31 ± 8,65	<0,01
Trinükleus	42,35 ± 5,06	32,27 ± 8,78	<0,01
Tetra-Pentanükleus	58,47 ± 11,99	70,42 ± 10,24	<0,01

MN: Mikronükleus/1000 Çift çekirdekli hücre, NBİ: Nükleer bölünme indeksi (1×mononükleus, 2×binükleus, 3×trinükleus, 4×tetra-pentanükleus), P <0,05, ± standart deviasyon

Değişkenler arasındaki korelasyon incelendiğinde, yaş, GH, IGF-1, başlangıç GH, başlangıç IGF-1 ve başlangıç tümör boyutu ile ne MN, ne de NBİ arasında korelasyon saptanmadı. Hastalık süresi değerlendirildiğinde ise NBİ ile arasında korelasyon bulunmazken, MN ile arasında pozitif bir korelasyon saptandı (Şekil-4).



Şekil-4: Hastalık süresi ve MN arasındaki korelasyon.

Ayrıca MN ve NBİ değerleri, cinsiyet, sigara ve ilaç kullanma, diyabet, ailede kanser öyküsü, karaciğer, prostat, tiroid ve meme patolojisi olan ve olmayanlar ile tesadüfi bakılan GH değeri $\geq 2\text{ng/ml}$ ve/veya IGF-1 değerleri yaşa ve cinsiyete göre normalin üst sınırında olan ve olmayanlar arasındaki olası farklılıklar açısından da değerlendirildi. Adı geçen bu durumlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo-4).

Tablo-4: Akromegalik hastalarda çeşitli genotoksik faktörler ve tespit edilen organ patolojileri açısından MN ve NBİ değerlerinin karşılaştırılması.

PARAMETRELER		*MN	**NBİ	*P	**P
Cinsiyet	Kadın	18,34 \pm 6,75	1,67 \pm 0,07	0,59	0,43
	Erkek	17,53 \pm 5,24	1,69 \pm 0,07		
Sigara Kullanım Öyküsü	Var	17,35 \pm 5,18	1,66 \pm 0,06	0,47	0,09
	Yok	18,31 \pm 6,56	1,69 \pm 0,07		
Diyabet Öyküsü	Var	19,68 \pm 5,65	1,68 \pm 0,05	0,14	0,70
	Yok	17,38 \pm 6,23	1,68 \pm 0,07		
İlaç Kullanım Öyküsü	Var	18,51 \pm 5,90	1,69 \pm 0,07	0,53	0,21
	Yok	17,50 \pm 6,39	1,67 \pm 0,07		
Ailede Kanser Öyküsü	Var	19,32 \pm 5,99	1,68 \pm 0,06	0,15	0,98
	Yok	17,14 \pm 6,13	1,68 \pm 0,07		
GH \pm IGF-1	Normal	19,48 \pm 5,17	1,67 \pm 0,05	0,09	0,35
	Anormal	16,98 \pm 6,58	1,69 \pm 0,08		
Karaciğer Patolojisi ^a	Var	19,76 \pm 6,47	1,69 \pm 0,06	0,30	0,15
	Yok	17,65 \pm 6,79	1,67 \pm 0,08		
Prostat Patolojisi ^b	Var	18,86 \pm 4,74	1,72 \pm 0,07	0,31	0,06
	Yok	16,86 \pm 6,40	1,66 \pm 0,05		
Tiroid Patolojisi ^c	Var	17,71 \pm 6,76	1,69 \pm 0,06	0,23	0,63
	Yok	20,70 \pm 7,46	1,67 \pm 0,08		
Meme Patolojisi ^d	Var	14,00 \pm 7,34	1,72 \pm 0,16	0,12	0,48
	Yok	20,15 \pm 6,58	1,67 \pm 0,05		
Kolon Patolojisi ^e	Var	19,45 \pm 5,78	1,67 \pm 0,50	0,87	0,30
	Yok	19,68 \pm 6,33	1,68 \pm 0,05		

P<0,05, \pm standart deviasyon, *MN ile ilgili istatistik sonucu, ** NBİ ile ilgili istatistik sonucu, a; hepatosteatoz \pm hepatomegali, safra kesesi taşı/çamuru/polipi ve hemanjiomdan, b; prostat hipertrofisi ve kitle lezyonu, c; tiroid nodülü, d; fibroadenom ve kistik lezyonlar, e; polip

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akromegalide genotoksisiteyi incelediğimiz prospektif, vaka kontrollü çalışmamızda MN ve NBİ değerleri sağlıklı kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Beklendiği şekilde GH ve/veya IGF-1 değerleriyle genotoksisite parametreleri arasında doğrusal bir ilişki bulunamadı. Benzer şekilde malignite taraması sırasında lezyon saptanmış olanlar ile saptanmamış olanlar arasında, lezyon saptananlar lehine bir farklılık gösterilemedi. Öte yandan, önemli bir bulgu olarak hastalık süresi ile MN frekansı ve NBİ değerleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Yaş, cinsiyet, sigara içimi, ilaç kullanımı, ailede kanser öyküsü ve diyabet gibi genotoksisiteyi etkileyebilecek faktörlerin MN ve NBİ frekansları üzerinde bir etkisi gösterilemedi.

Birçok çalışmada MN frekansı ile kanser gelişimi arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Weichenthal ve ark.'ı (22), familyal kutanöz malign melanom vakalarının hem PKL kültürlerinde, hem de fibroblastlarında MN frekansının artmış olduğunu göstermişlerdir. Yakın zamanda yapılmış başka çalışmalarda meme kanserli hastaların ve tedavi edilmemiş lösemi hastalarının PKL kültürlerinde artmış MN frekansı olduğunun tespit edilmiş olması bu verileri doğrular niteliktedir (23, 24). Her ne kadar İsveç ve İtalyan kohortlarında sağlıklı kişilerde MN frekansı ile kanser gelişimi arasındaki ilişki ortaya konamamışsa da, farklı genotoksisite belirteçleri ile yapılmış diğer kohort çalışmalarında bu ilişki ortaya konmuştur (25-28). İsveç ve İtalyan kohortlarındaki bu farklılık, buradaki popülasyonların görece olarak genç olmasına ve tespit edilmiş kanser vakalarının sayısının azlığına bağlanmıştır. Bu konuda çelişkili veriler olması nedeni ile Bonassi ve ark.'ı (21) tarafından 1980-2002 yılları arasında uluslar arası geniş bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada kanser hastalığı saptanmamış kişilerin PKL kültürleri değerlendirildiğinde, MN frekans sıklığı açısından orta ve yüksek guruba dahil olanlar düşük gurupla karşılaştırıldıklarında artmış kanser riskine sahip oldukları bulunmuştur. Preklinik kanser vakalarını elimine etmek amacı ile ilk 2 yıllık takip periyodu çıkarılarak tekrar değerlendirme yapıldığında da

sonuçların değişmediği görülmüştür. Böylelikle PKL kültüründe bakılan MN frekansı sıklığının, geniş popülasyon çalışmalarında kanser riski için öngördürücü bir biyobelirteç olduğu açık bir şekilde ortaya konmuştur.

Bu bulgular, akromegalide PKL kültüründe bakılan MN frekansı sıklığının artmış kanser riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmekte ve akromegali ile kanser arasındaki ilişkinin irdelenmesini gerektirmektedir. GH-IGF-1 aksı ile tümör gelişimi arasındaki ilişki geçmişte oldukça yoğun bir şekilde çalışılmıştır. GH'un etkilerini gösterdiği reseptörüne bağlanması (GHR), JAK-2/STAT ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) gibi, hücrenin büyümesi ve yaşamı için kritik olan yolların aktive olmasına yol açar. Birçok kanser tipinde bu yolların spontan olarak aktive olduğu gözlenmiştir (5). GH, somatik hücrelerdeki büyümeye yönelik etkilerini karaciğerden salgılanan IGF-1 aracılığı ile gösterir. IGF-1 aracılığı ile oluşan tümörögenез etkisi farklı düzeylerde oluşur. Deneysel olarak oluşturulan IGF-1 reseptörü olmayan (IGF-1R knock-out) farelerde, hücresel çoğalmanın azalmış, apoptozisin ise artmış olduğu gözlenmiştir (29). Neoplazi gelişiminde büyüme faktörlerinin rolü olduğunu destekleyen kanıtlardan bir diğeri, GH ve IGF-1'in lenfositleri transformasyona uğrattığının ve proliferasyonunu arttırdığının gösterilmesidir. Bu durum neoplastik dokularda IGF-1R kitlesinin artması ve sonrasında da aktive olması ile ilişkilendirilmiştir (30, 31). Öte yandan, IGF-1 eksprese eden transgenik fare modellerinde spontan tümör gelişimi gösterilememiş fakat IGF-1 aşırı ekspresyonu sonrası tümör başlatıcı bazı maddelere maruz bırakılan farelerde tümör gelişiminin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem sonrasında IGF-1'in etkisinin tümör başlatmaktan çok tümör gelişimini hızlandırmak yönünde olduğu düşünülmüştür (32). Hipofizektomi yapılmasının tümör gelişimi açısından koruyucu olabildiği ve hayvan modellerinde somatostatin analogu kullanılmasının transplante edilen tümörün büyümesini yavaşlattığının gösterilmesi, bu düşüncüyü dolaylı da olsa destekleyen diğer gözlemlerdir (33, 34).

IGF-1 ile kanser arasındaki ilişki epidemiyolojik olarak ortaya konmaya çalışılmıştır. Chan ve ark.'ının (35) yaptığı retrospektif bir çalışmada, genel popülasyondaki IGF-1 ve IGF-1BP-3 değerlerinin kanser

gelişim riski ile arasındaki ilişki incelenmiş, yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP-3 düzeylerinin artmış kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada hastalar IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin yüksek ve düşük oluşuna göre toplam 4 guruba ayrılmış, aynı anda IGF-1'in yüksek, IGFBP-3'ün düşük olduğu gurup kolon kanseri açısından en riskli gurup olarak bulunmuştur (36). Herhangi bir şekilde IGF-1'in düşük ve/veya IGFBP-3'ün yüksek olduğu diğer guruplar ise düşük riskli olarak değerlendirilmiştir. Akromegali hastalarında IGFBP-3 değerleri, IGF-1 değerleri ile korele olarak yüksek bulunmaktadır. Dolayısı ile bu çalışma sonuçları akromegali hastalarına ekstrapole edilecek olursa, göreceli olarak düşük riskli guruba dahil edilmeleri gerekmektedir. Retrospektif olarak yapılmış bu epidemiyolojik çalışma verilerini yorumlarken dikkate alınması gereken bazı hususlar vardır; bunlardan en önemlisi, IGF-1 için örnekleme yapılmadan önce subklinik kanser vakalarının dışlanması gerekliliğidir. Bu durum kritik bir öneme sahiptir. Diğer ise potansiyel risk faktörleri olan ailesel olarak kansere yatkınlık ve genetik özelliklerin hesaba katılması gerekliliğidir.

Asıl cevaplanması gereken soru akromegalide klinik olarak artmış kanser riski ile karşı karşıya olup olunmadığıdır. Bu konuda yapılmış kontrolsüz küçük çaplı çalışmalarda, gastrointestinal sistem, meme, tiroid, prostat ve hematolojik sistem ile ilgili kanserlerde artış olduğu ileri sürülmüştür (5, 7, 8). Öte yandan 1950'li yıllarda, 223 hastalık, çok merkezli ve iyi dokümanite edilmiş, hipopitüiter ve akromegalilerde yapılan bir çalışmada, tespit edilen kanser prevalansı beklenenden daha yüksek bulunmamıştır (5, 31). 4 milyon kadar hasta kaydının tarandığı geniş çaplı başka bir çalışmada, hafifçe artmış kanser riskinden bahsedilmiş olmasına rağmen, dikkatli incelendiğinde bu popülasyonun hastaneye başvurmuş, yani ileri derecede seçilmiş bir hasta gurubu olduğu dikkati çekmektedir. Bu kayıtlardan tespit edilen akromegali hasta sayıları değerlendirildiğinde akromegalinin prevalansı 1/4000 olarak görülmektedir. Bu rakam gerçek prevalans olan milyonda 40-70'e göre oldukça yüksektir. Bu da sonuçları değerlendirirken hatalara yol açabilir (31). Orme çalışması, 1362 akromegali hastası ile yapılmış en geniş çaplı retrospektif çalışmadır (6). Bu konudaki

literatüre oldukça önemli katkılar sağlamıştır. Bu çalışmaya göre, akromegali tanısı konmadan önce kanser tespit edilmiş hastalar dışlandığında, kolon kanserinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlenirken, rektum kanseri ve kadınlarda meme karsinomu insidansı genel popülasyona göre bir farklılık göstermemiştir. Tüm malignitelere bağlı kanser insidans hızı ve bronşial karsinom insidansı ise genel popülasyona göre daha düşük bulunmuştur. Kanser insidansı ile tedavi öncesi/sonrası GH değerleri, tanı yaşı ya da hastalık süresi ile bir ilişki bulunmamıştır. 1957-1999 arasında, yaklaşık 20.000 vakayı içeren raporlar bir arada değerlendirildiğinde, kanser insidansı 0.76-3.4 arasında değişmektedir. Bu konudaki çelişkili verilere açıklık getirilebilmesi için, prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (31).

Akromegali ve kanser arasındaki ilişkinin açıkça ortaya konamamış olması, MN frekansındaki önemli artışı kanser için bir risk belirteci olarak değerlendirmeden önce bu duruma katkıda bulunabilecek diğer olası faktörlerin gözden geçirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında değerlendirilmesi gereken en önemli faktör oksidatif stres durumudur. Artmış olan oksidatif stres ortamdaki reaktif oksijen ürünlerinin artışına sebep olmaktadır. Bu artış lipid, protein ve DNA gibi hücre komponentlerini direkt etkileyerek hücre fonksiyonlarını ve yapısını bozmaktadır. Dolayısıyla artmış olan oksidatif stres genotoksisiteyi etkileyebilecek potansiyel bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, genotoksisite belirteçleri arasında bazı farklılıklar ortaya çıkmış olmasına rağmen reaktif oksijen ürünleri ile genotoksisite arasındaki ilişki ortaya konmuştur (37, 38). Metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda da, oksidatif hasarlanmanın arttığı ve bunun DNA hasarlanması ile korele olduğu görülmüştür (39). Metabolik sendromda oluşan oksidatif stresin temel sebebinin insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinin akromegalide sıkça karşılaşılan bir durum olması, bu hastalardaki oksidatif hasarlanma ihtimalini yüksek kılar. Bu hastalardaki insülin direncinin temel sebebinin GH olduğu kabul edilir. Akromegalide direkt olarak reaktif oksijen ürünlerinin ölçüldüğü bir çalışma bulunmayışı, bu noktada daha fazla yorum yapılmasını engellemektedir. Fakat aynı hasta gurubunda endotel

disfonksiyonu olduğunun bilinmesi (29) dolaylı da olsa oksidatif stresin varlığına işaret edebilir. Ayrıca oksidatif stres ile DNA hasarlanması arasındaki ilişki MN ile değil, farklı bir genotoksisite parametresi olan COMET yöntemi ile gösterilebilmektedir (37, 38). Akromegalide oksidatif hasarlanmanın genotoksisite üzerine katkısının, oksidatif stres parametreleri ölçülerek uygun genotoksisite parametreleri kullanılarak (örneğin COMET) değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda GH ve/veya IGF-1 değerleri ile MN frekansı arasında doğrusal bir ilişki saptanamamıştır. Bonassi ve ark.'ının (21) yaptığı çalışmanın özelliklerinden birisi de MN frekansı ile tüm kanser insidansı arasında doz-cevap ilişkisinin doğrusal olmamasıdır. Yani MN sıklığının orta ve yüksek olduğu grupta, göreceli olarak düşük olan gruba göre daha fazla kanser riski taşımakta olmasına rağmen orta ve yüksek riskli grupta arasında bir fark saptanamamıştır. Arada doğrusal ilişkinin olmayışı, MN frekansında belli bir eşik değerin olduğunu, bu değerin üstünde kanser riskinin daha fazla artmadığını, belki de bu hücrelerin apoptozla ortadan kaldırılmış olabileceğini düşündürmektedir. Tespit edilen bu plato etkisinin bir diğer olası açıklama ise nükleer tomurcuklanma mekanizmasıdır. Bu mekanizma fazla çoğalan DNA ve kromozomların eliminasyonuna yaramaktadır (40). Çalışmamızda da MN frekansı açısından eşik değerin aşılmış olabileceği ve bu durumda aradaki doğrusal ilişkiyi bozmuş olabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda genotoksisiteye etki ettiği bilinen belli başlı faktörlerde incelenmiştir. Örneğin ilaç kullanımını olanlarda MN frekansında 2.7-6.8 katlık artışlar görülebilmemesine rağmen çalışmamızda böyle bir fark gösterilememiştir (41, 42). Bu durum çalışmamızdaki hasta popülasyonunun kullandığı ilaçların genotoksik olmayabileceği ya da hasta sayısının bu durumu değerlendirmek için yeterli olmadığı anlamına gelebilir. MN'nin popülasyon çalışmalarında kullanımı ile ilgili olarak ortaya çıkan sorunların en önemlilerinden birisi, sigara içimi ile bir değişiklik oluşmamasıdır. Yapılan geniş çaplı popülasyon çalışmalarında, kromozom aberasyonu sigara içimi ile artmasına rağmen (43), MN frekansı oluşumu ile arasında bir ilişki bulunmamıştır (21, 44). Bunlara rağmen İnsan Mikronükleus İşbirliği Projesi

(HUMN) kapsamındaki çalışmanın tekrarlayan analizlerinde, hafif sigara içicileri (<20 sigara/gün) ile ağır içicilerin (>30 sigara/gün) ayrı sınıflandırılması gerektiği üzerinde durulmuştur (45). Çalışmamız açısından diğer bir sorunda, daha önce diyabetin genotoksik hasarlanma üzerine etkisi gösterilmiş olmasına rağmen (46), tarafımızca böyle bir etkinin gösterilememiş olmasıdır. Potansiyel olarak genotoksisiteyi etkileyebilecek diğer faktörler olan yaş ve cinsiyet gibi durumların sonuçlar üzerinde bir etkisinin olmayışı literatürle uyumludur (47).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tiroid kanserinin daha önce nodül ve guatra sahip olan hastalarda fazla olduğu ortaya koyulmuştur (48). Akromegalide bening tiroid hastalıklarına daha fazla rastlanılmakta, hatta bazı serilerde tiroid kanserlerinde hafifçe artmış prevalans tespit edilmektedir (5, 49). Yine farklı veriler olmakla birlikte, akromegali hastalarında kolonik poliplerin fazla olduğu, akromegali hastalarındaki poliplerin aynı yaş ve cinse göre daha erken yaşta kanserleşme eğilimi gösterdiği ileri sürülmektedir (50, 51). Colao ve ark.'ının (52) yaptığı prospektif bir çalışmada, GH ve IGF-1'in prostatın büyümesi ve diğer patolojik hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiş fakat kanser insidansında artış saptanmamıştır. Tüm bu veriler, akromegali hastalarında bening lezyonların daha sık olabileceğini ve bu lezyonların kanser için predispozan olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, MN frekansı ile bazı kanser tipleri arasında (özellikle ürogenital ve gastrointestinal kanserler) spesifik bir ilişki ortaya konmuş olması (47, 53) ve bu kanser tipleri ile akromegalide karşılaşılan kanser tiplerinin örtüşüyor olması önemli olabilir. Bu çalışmalardaki organ spesifik kanser sayısının göreceli olarak az olması istatistiksel anlamlılığını azaltmasına ve çalışmamızda lezyon tespit edilen ve edilmeyen hastalarda MN frekans sıklığı açısından fark bulunmamasına rağmen, lezyon tespit edilen hasta gurubunun daha yakın takip edilmesi gerekliliğini vurgular niteliktedir.

Uluslar arası çalışmalarda, özellikle çalışılan kişi sayısının fazla olması ve farklı çevrelerde yaşayan farklı etnik gurupların değerlendirilebiliyor olması bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Ama bu durum beraberinde önemli bir sorunu da getirmektedir. Ayrı merkezlerde kullanılan laboratuvar

tekniklerinde yeterli standardizasyonun sağlanamaması ve incelenen lamların farklı şekilde skorlanması sonuçlarda farklılıklara sebep olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın tek bir merkezden yürütülmüş olması önemli bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışılan hasta sayısının az olması, bu hastalardaki kanser taranma oranlarının ve tespit edilmiş kanser oranının yetersiz olması çalışmanın en önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Diğer bir sorun ise kohortumuzdaki hasta yaşı ortalamasının (48.3), popülasyon çalışmalarındaki yaş ortalamalarına göre genç olmasıdır (53.7) (21). Bu da uzun vadedeki risk hesaplamasının stabilizasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca korelasyon için IGFBP-3 bakılamamış olması da bir eksiklik sayılabilir.

Çalışmamız bu konudaki literatürler incelendiğinde ilk örnek olma özelliğini taşımaktadır. Elde edilen sonuçların sağlıklı yorumlanabilmesi için daha fazla sayıda akromegalinin incelendiği uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Akromegalide genotoksik hasarlanmanın diğer biyobelirteçlerle de incelenmesi, oksidatif stres durumunun ve bunun genotoksisite ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi, patofizyolojik mekanizmaların ve aradaki neden-sonuç ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Bunun yanı sıra, çalışmaya dahil edilmiş bireylerin MN frekanslarına belli periyotlarla tekrar bakılması, yaş ve tedavi süreci ile oluşan değişiklikleri değerlendirmeye yardımcı olacaktır. Sonuç olarak çalışmamızda göstermiş olduğumuz akromegalide genotoksik hasarlanmanın klinik olarak karşılığı olan kanser riskinde ve oksidatif stresteki artışla ilişkisi şu an için belirsizliğini korumakla birlikte edilen sonuçlar hastaların bu açıdan yakın bir şekilde gözlenmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006;82:24-30.
2. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008 25;3:17.
3. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
4. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2035-41.
5. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010;13:242-8.
6. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-4.
7. Jenkins PJ. Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006;83:218-23.
8. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:441-5.
9. Beauregard C, Truong U, Hardy J, et al. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:86-91.
10. Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res* 2000;10:297-305.
11. Renehan AG. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:639-657.
12. Debelec-Butuner B, Kantarcı G. Mutation, DNA damage, repair mechanisms and the relation of cancer. *J Fac Pharm* 2006;35:149-170.
13. Venkitaraman AR. Chromosomal instability in cancer: causality and interdependence. *Cell Cycle* 2007;6:2341-3.
14. Cottliar A, Fundia A, Boerr L, et al. High frequencies of telomeric associations, chromosome aberrations, and sister chromatid exchange in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterology* 2000;95:2301-2307.
15. Karaer F. Environmental pollution and carcinogenic risk. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:105-13.
16. Legator MS, Au WW. Application of integrated genetic monitoring: the optimal approach for detecting environmental carcinogens. *Environ Health Perspect* 1994;102:125-32.
17. Mukherjee A, Giri AK, Sharma A, et al. Relative efficacy of short-term tests in detecting genotoxic effects of cadmium chloride in mice in vivo. *Mutat Res* 1988;206:285-95.
18. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* 2000 20;455:81-95.

19. Thomas P, Umegaki K, Fenech M. Nucleoplasmic bridges are a sensitive measure of chromosome rearrangement in the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutagenesis* 2003;18:187-94.
20. Burgaz S, Coskun E, Demircigil GC, et al. Micronucleus frequencies in lymphocytes and buccal epithelial cells from patients having head and neck cancer and their first-degree relatives. *Mutagenesis* 2011. DOI: 21248276
21. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 2007;28:625-31.
22. Roser M, Frenzer S, Schmidt-Preuss U, et al. Chromosome instability in patients with malignant melanoma of the skin. *Onkologie* 1989;12:286-90.
23. Varga D, Hoegel J, Maier C, et al. On the difference of micronucleus frequencies in peripheral blood lymphocytes between breast cancer patients and controls. *Mutagenesis* 2006;21:313-20.
24. Hamurcu Z, Dönmez-Altuntas H, Patiroglu T. Basal level micronucleus frequency in stimulated lymphocytes of untreated patients with leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;180:140-4.
25. Hagmar L, Brøgger A, Hansteen IL, et al. Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer Res* 1994;54:2919-22.
26. Hagmar L, Bonassi S, Strömberg U, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res* 1998;58:4117-21.
27. Hagmar L, Strömberg U, Bonassi S, et al. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. *Cancer Res* 2004;64:2258-63.
28. Bonassi S, Hagmar L, Strömberg U, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Cancer Res* 2000;60:1619-25.
29. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-52.
30. Prager D, Li HL, Asa S, Melmed S. Dominant negative inhibition of tumorigenesis in vivo by human insulin-like growth factor I receptor mutant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;9:2181-5.
31. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2929-34.
32. Bol DK, Kiguchi K, Gimenez-Conti I, et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 induces hyperplasia, dermal abnormalities, and spontaneous tumor formation in transgenic mice. *Oncogene* 1997;14:1725-34.
33. Atkins HJ, Falconer MA, Forrest AP, et al. Discussion of hypophysectomy for cancer. *Proc R Soc Med* 1957;50:859-68.

34. Sun LC, Coy DH. Somatostatin receptor-targeted anti-cancer therapy. *Curr Drug Deliv* 2011;8:2-10.
35. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-6.
36. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. 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;91:620-5.
37. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, et al. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis* 2009;24:143-8.
38. Baysal Z, Cengiz M, Ozgonul A, et al. Oxidative status and DNA damage in operating room personnel. *Clin Biochem* 2009;42:189-93.
39. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract* 2006;60:1187-93.
40. Decordier I, Dillen L, Cundari E, et al. Elimination of micronucleated cells by apoptosis after treatment with inhibitors of microtubules. *Mutagenesis* 2002;17:337-44.
41. Maffei F, Fimognari C, Castelli E, et al. Increased cytogenetic damage detected by FISH analysis on micronuclei in peripheral lymphocytes from alcoholics. *Mutagenesis* 2000;15:517-23.
42. Téllez M, Martínez B, Criado B, et al. In vitro and in vivo evaluation of the antihypertensive drug atenolol in cultured human lymphocytes: effects of long-term therapy. *Mutagenesis* 2000;15:195-202.
43. Norppa H, Falck GC. What do human micronuclei contain? *Mutagenesis* 2003;18:221-33.
44. Bonassi S, Neri M, Lando C, et al. HUMN collaborative group Effect of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes: results from the Human MicroNucleus project. *Mutat Res* 2003;543:155-66.
45. Milosević-Djordjević O, Grujicić D, Vasković Z, et al. High micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of untreated cancer patients irrespective of gender, smoking and cancer sites. *Tohoku J Exp Med* 2010;220:115-20.
46. Cinkilic N, Kiyici S, Celikler S, et al. Evaluation of chromosome aberrations, sister chromatid exchange and micronuclei in patients with type-1 diabetes mellitus. *Mutat Res* 2009;676:1-4.
47. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis* 2011;26:93-100.
48. From G, Mellempgaard A, Knudsen N, et al. Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. *Thyroid* 2000;10:697-700.
49. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002;25:240-5.

50. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3417-24.
51. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:84-90.
52. Colao A, Marzullo P, Spiezia S, et al. Effect of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I on prostate diseases: an ultrasonographic and endocrine study in acromegaly, GH deficiency, and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1986-91.
53. Stewénus Y, Gorunova L, Jonson T, et al. Structural and numerical chromosome changes in colon cancer develop through telomere-mediated anaphase bridges, not through mitotic multipolarity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:5541-6.

TEŞEKKÜR

Tezimin fikren doğuşundan, yürütülmesi ve yazımına kadar olan tüm aşamalarında sabır ve ilgisini eksik etmeden beni yönlendiren, maddi ve manevi hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, kendisinden her anlamda çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ercan Tuncel'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim. Eğitimimize verdiği önem ve destek adına, şefkat ve ilgisini her zaman üzerimizde hissettiğim değerli hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şazi İmamoğlu'na teşekkürü borç bilirim. Bilimselliğini sabır, alçakgönüllük ve zarafeti ile süsleyen, bize hocalıktan çok arkadaşlık yapan Sayın Prof Dr. Canan Ersoy'a her şey için teşekkür ederim. Öğrenme şevkini, merakını ve disiplinini kazanmamda büyük pay sahibi olan değerli hocam Sayın Prof Dr Erdinç Ertürk'e teşekkür ederim. Tezime yaptığı katkılardan dolayı Sayın Doç. Dr. Nilüfer Cinkılıç'a teşekkür ederim. Çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Özen Gül ve Uzm. Dr. Soner Cander'e dostlukları, yardımları ve sabırları için teşekkür ederim. İhtisasım süresince emeklerini hiç esirgemeyen, güler yüzleri ile hep yanımızda olan Endokrinoloji Bilim Dalında çalışan hemşirelerimiz başta Suzan Adalı, Necla İsa ve Gülsev Dirik olmak üzere tüm hemşire, personel ve sekreteryaya teşekkür ederim.

Tüm meslek hayatım boyunca yardım, ilgi, anlayış ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana ilham kaynağı olan eşime ve varlıkları ile bana güç veren Aziz Berk ve Ali Burak'ıma da çok teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Oğuz Kaan Ünal

Doğum Tarihi: 06 Temmuz 1974

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Y. Lisans	Tıp Fakültesi	Hacettepe Üniversitesi Türkçe Tıp Fakültesi	1992-2000
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2001-2006
Yan Dal Uzmanlığı	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı	2008-2011

Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışmanı:

“Subklinik Hipotiroidili Hastalarda L-Tiroksin Replasman Tedavisi Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Faydalı mı?”, Prof. Dr. E. Ertürk.

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Ar.Gör.	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2001-2006
Yan Dal Ar. Gör.	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı	2008- 2011

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler :

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2009)