

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİDE KAS VE TENDON DEĞİŞİKLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Birsen ÖZTÜRK GÖKÇE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müjde Y. AKTÜRK

ANKARA

2018



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	BİRSEN ÖZTÜRK GÖKÇE
Baba Adı	UĞUR
Doğum Yeri/Tarihi	ANKARA/ 19.01.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	17.07.2013 – 13/311/063
Mezun Olduğu Fakülte	HCETEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Akromegalide Kas ve Tendon Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: "Akromegalide Kas ve Tendon Değişikliklerinin Değerlendirilmesi" isimli tez, komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Müge Y. AKTÜRK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
(Gazi Hastanesi)
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B1
Dış No: 6331 Tescil No: 00990

ÜYE

Doç. Dr. Alev EROĞLU ALTINÇAYA
T.C.G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Dış No: 9681 Tescil No: 78874

ÜYE

Doç. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Dr. Rüçvan Ege Hast.
Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. A.B.D.
Dış No: 02-392-165 Dış Tescil No: 153306

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince destek ve ilgilerini gördüğüm, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tez çalışmalarımnda katkılarından ve desteğinden dolayı tez hocam Prof. Dr. Müjde Yaşım Aktürk'e, çalışmamın Ultrasonografi değerlendirmeleri aşamasındaki desteği nedeni ile Prof. Dr. Feride Göğüş'e;

Bana bugüne kadar her konuda karşılıksız destek ve sevgilerini esirgemeyen aileme, sevgili eşim Onur Gökçe'ye en içten dileklerimle teşekkür ediyorum.

Dr. Birsen Öztürk Gökçe

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. AKROMEGALİ	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	8
2.1.6. Akromegalide Kas ve Tendon Bulguları.....	11
2.1.7. Tanı	14
2.1.8. Tedavi.....	14
2.1.9. Takip	15
2.2. KAS İSKELET SİSTEMİ ULTRASONOGRAFİSİ.....	17
2.2.1. Ultrasonografinin Çalışma Prensipleri.....	17
2.2.2. Tanısal Ultrasonografi Prensipleri ve Anatomik Yapıların Görünümü.....	17
2.2.3. Kas Patolojileri.....	18
2.2.4. Tendon Patolojileri.....	18
2.2.5. Eklem Patolojileri.....	18
2.2.6. Kasın Yapısal Özellikleri	19
2.2.7. Tendon Kalınlığı, Cilt Kalınlığı, Plantar Fasyanın USG ile ölçümü	19
2.3. MYOSTATİN.....	20

2.4.	PROCOLLAGEN III N-TERMİNAL PEPTİDE (PIIINP).....	21
3.	OLGULAR VE YÖNTEM.....	22
3.1.	Çalışma Dizaynı.....	22
3.2.	Olgular	22
3.2.1.	Hasta Grubu	22
3.2.2.	Kontrol Grubu.....	23
3.3.	Biyokimyasal Ölçümler.....	24
3.4.	Ultrasonografi Değerlendirmeleri	24
3.5.	Akromegali yaşam kalitesi anketi	27
3.6.	Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği.....	28
3.7.	İstatistiksel Analiz	28
4.	BULGULAR.....	30
4.1.	Demografik Veriler	30
4.2.	Laboratuvar Parametreleri	32
4.3.	Tendon Kalınlıkları ve Entezit Sıklığının Karşılaştırması	34
4.4.	Topuk Kalınlığı, Plantar Fasya ve Cilt Kalınlığının Karşılaştırılması	37
4.5.	Kas Kalınlıklarının Karşılaştırılması	39
4.6.	Pennat Açılarının Karşılaştırılması.....	41
4.7.	ROC Analizleri.....	43
5.	TARTIŞMA	46
6.	SONUÇ	58
7.	KAYNAKLAR	59
8.	ÖZET	66
9.	ABSTRACT.....	67
10.	ÖZGEÇMİŞ	68

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Akromegali nedenleri (20)	5
Tablo 2.2. Büyüme Hormonu Salınımını Etkileyen Faktörler (29).....	7
Tablo 2.3. Akromegalinin Klinik Özellikleri (46,47).....	11
Tablo 2.4. Akromegali klinik sınıflaması (<i>Cortina kriterleri</i>) (80).....	16
Tablo 4.1 Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 4.2. Hastalık Aktivitesine Göre Demografik Veriler.....	31
Tablo 4.3. Hastalık Aktivitesine Göre Hastalık Süresi, Cerrahi Öyküsü ve Somatostatin Analoğu Kullanımı Açısından Karşılaştırılması	32
Tablo 4.4. Aktif ve İnaktif Laboratuvar Değerleri.....	32
Tablo 4.5. Grupların Laboratuvar Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması	33
Tablo 4.6. Aktif hasta, inaktif hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.7. Tendon Kalınlıkları ve Entezit Sıklığının Karşılaştırılması	35
Tablo 4.8. Hastalık Aktivitesine Göre Tendon Kalınlıkları ve Entezit Sıklığı.....	36
Tablo 4.9. Topuk Kalınlığı, Plantar Fasya ve Cilt Kalınlığının Karşılaştırılması	37
Tablo 4.10. Hastalık Aktivitesine Göre Topuk Kalınlığı, Plantar Fasya ve Cilt Kalınlıklarının Karşılaştırılması	38
Tablo 4.11. Grupların kas kalınlıklarının karşılaştırılması	39
Tablo 4.12. Kas Kalınlığının Hastalık Aktivitesine Göre Karşılaştırılması	40
Tablo 4.13. Pennat Açılarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.14. Hastalık Aktivitesine Göre Pennat Açılarının Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.15. Hastalık Aktivitesine Göre MAF ve AcroQoL Değerleri	43
Tablo 4.16. Sağ ve sol topuk kalınlığı ile sağ ve sol aşıl değerlerine ilişkin ROC analizi sonuçları.....	43
Tablo 4.17. Sağ ve sol topuk kalınlığı ile sağ ve sol aşıl değerlerine ilişkin tanısal doğruluk ölçütleri (Güven Aralığı %95).....	44

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Patellar Tendon Kalınlığının Ultrasonografi ile Ölçülmesi.....	25
Şekil 3.2. Aşıl Tendon Kalınlığının Ultrasonografi ile Ölçülmesi	26
Şekil 3.3. Kuadriseps Kas Kalınlığının Ultrasonografik Ölçümü	27
Şekil 4.1. ROC Eğrileri.....	45

KISALTMALAR

AcroQoL	: Akromegali Yaşam Kalitesi Anketi
DM	: Diabetes Mellitus
GH	: Büyüme Hormonu (Growth Hormone)
GHRH	: Büyüme Hormonu (Growth Hormone) Salgılayıcı Hormon
GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin Benzerli Büyüme Faktörü-1 (Insulin-like Growth Factor-1)
IGFBP-3	: IGF Bağlayıcı Protein-3
MAF	: Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PIIINP	: Prokollajen Tip 3 N-Terminal Peptit
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OUAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
SRIF	: Somatotropin Release Inhibiting Factor
TSH	:Tiroid Stimüle Edici Hormon
USG	: Ultrasonografi
ROC	: Receiver Operating Characteristic
AUC	: Area under the curve
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, büyüme hormonunun (GH) aşırı üretimi sonucunda gelişen endokrinolojik bir hastalıktır. Hastalığın insidansı yapılan çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte, yaklaşık olarak 3-6/1.000.000 olarak bildirilmiştir. Ancak, gerçek insidansının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Vakaların çoğunda (%95) neden GH salgılayan ya da mikst tip hipofiz adenomu iken, nadiren ektopik GH salgılatıcı hormon (GHRH) salınımına bağlı olarak da görülebilir. Akromegalinin sinsi ve yavaş seyri hastalık tanısını sıklıkla geciktirmektedir (1).

Akromegalide klinik bulgular, GH ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) artışına uzun yıllar maruz kalınması ile ortaya çıkar. Yıllar içinde kardiyovasküler, solunum, kas ve iskelet sistemleri etkilenir. Kas ağrıları, yorgunluk ve yaşam kalitesinde azalma görülebilir. GH, anabolik etkilerini direkt veya IGF-1 aracılığı ile indirekt olarak göstererek kemik, kıkırdak, iskelet kası, tendonlar gibi pek çok dokuda hücre proliferasyonu ve matürasyonunu artırır. Miyopatik değişiklikler, periferik eklem tutulumları, özellikle de diz ve omuzlarda, küçük eklemlerde karakteristik değişiklikler, karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatiler başta olmak üzere çeşitli periferik sinir bulguları, aksiyal omurga değişiklikleri, genişlemiş mandibula, kalın topuk yastığı, entezitler (tendonun kemiğe yapışma yerinde kalınlaşma), kemik korteksinde kalınlaşmalar akromegalide görülebilen ve daha önce bildirilmiş kas iskelet sistemi bulgularıdır (2-5).

Literatürde akromegali hastalarının kas, tendon ve yumuşak doku değişiklikleri üzerine yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda biyopsi, görüntüleme yöntemi olarak direkt grafi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmıştır (6-

10). Diğer yandan ultrasonografi (USG) ile görüntüleme kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir olması, iyonize radyasyon içermemesi, dinamik görüntüleme sağlaması, yüksek rezolüsyonlu ve non-invazif olması gibi birçok avantajlarıyla kıkırdak, tendon, entezis, periferik sinir ve eklem patolojilerini değerlendirmede giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (11). Ancak akromegali hastalarında kas, tendon ve yumuşak doku değişikliklerini USG ile değerlendiren sınırlı sayıda araştırma vardır (12-16).

Miyostatin iskelet kasının ürettiği bir myokindir. Miyostatin geninden yoksun farelerin gastrocnemius/plantaris, soleus ve kuadriseps kas kitlesinde gözlenen 2-3 kat artış, miyostatinin kas gelişiminde negatif bir regülatör olduğunun göstergesidir (17). Tip III kollajenin sentezi ve depolanması sırasında açığa çıkan Procollagen III N-Terminal Peptide (PIIINP) tüm vücuttaki kollajen sentezini göstermektedir (18). Yapılan bir çalışma büyüme hormonu takviyesi yapılan insanlarda PIIINP düzeyinin 2 kat arttığını göstermektedir (19). Kas yapısı ve kollajen sentezinin etkilendiği akromegali hastalarında miyostatin ve PIIINP düzeylerinin nasıl etkilendiği bilinmemektedir.

Akromegali hastalarında kas, tendon, yumuşak dokunun etkilenebileceği, hastalığın varlığının yorgunluk ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi, kas tendon ve yumuşak doku değişiklikleri olduğu bildirilmesine karşın, bu değişikliklerin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, akromegali hastalarında aşıl, patellar tendon ve yumuşak doku kalınlığında, alt ekstremitte kas gruplarının kalınlık ve pennat açılarında (kas gücünü yansıtan) değişikliklerin ve entezit olup olmadığının USG yöntemiyle araştırılması, kas gelişiminde negatif regülatör olan miyostatin düzeyinin saptanması, kollajen sentez ürünü olan PIIINP düzeyinin saptanması ve akromegali hastalarının kas

ve tendon değişikliklerine eşlik edebilecek olan yaşam kalitesi ve yorgunluk açısından değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması, hastalığın aktif veya kontrol altında olmasının (inaktif akromegali) bu ölçümler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKROMEGALİ

2.1.1. Tanım

Akromegali, GH ve IGF-1' in uzun süre aşırı salınımına bağlı gelişen bir klinik sendromdur (20). Hastalık, Fransız nörolog Pierre Marie tarafından ilk kez 1886'da tanımlanmış ve "akromegali" terimi kullanılmıştır (21). Oskar Minkowski, 1887'de hipofiz hiperfonksiyonu ile akromegalinin ilişkili olduğunu bildirmiştir (22).

2.1.2. Epidemiyoloji

Akromegali nadir görülen bir hastalık olup insidansı milyonda 3-6/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasındadır (1). Akromegali tüm ırklarda görülebilir. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmektedir (20). Akromegalinin sinsi ve yavaş seyri hastalık tanısını sıklıkla geciktirmektedir. Tanıda ilk belirtilerin başlamasından sonra ortalama 7-10 yıl gecikme olmaktadır (1). Hastalık, genellikle ortalama olarak 32-34 yaşında başlamakta, ortalama 40-45 yaşında tanı almaktadır (1).

2.1.3. Etiyoloji

Hastaların %95'inde GH salgılayan hipofiz adenomu mevcuttur. Bu adenomların sınıflandırılması hormon gen ekspresyonları, ultra yapısal özellikler ve sitogenetik özelliklerine göre yapılmaktadır (23). Bir santimin altındaki adenomlar mikroadenom, bir santimin üzerindeki ise makroadenom olarak adlandırılmaktadır. GH salgılayan adenomların %70'inden fazlası tanı anında makroadenomdur (1). Genç hastalarda dağınık granüllü hızlı büyüyen adenomlar görülürken, elli yaşın üzerinde yoğun granüllü yavaş büyüyen adenomlar daha sık görülmektedir (20). Akromegalinin

sık görülmeyen nedenlerinden bazıları da GH-hücreli karsinom, ailesel sendromlar, hipofiz dışı tümör kaynaklı GH yüksekliği, ektopik GHRH fazlalığı olarak sayılabilir (24). Akromegali nedenleri ayrıntılı olarak **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Akromegali nedenleri (20)

Artmış GH sekresyonu	Hipofiz dışı GH sekresyonu artışı	GHRH fazlalığı
<u>Hipofizer</u> • Yoğun veya seyrek granüllü GH adenomu • Mammosomatotrop adenom • Plurihormonal adenom • GH hücre karsinomu veya metastaz	• Pankreas adacık hücre tümörü • Lenfoma • İyatrojenik	<u>Santral</u> • Hipotalamik hamartom • Koristoma • Ganglionöroma
<u>Familial Sendromlar</u> • MEN Tip 1 • McCune-Albright Sendromu • Familial Akromegali • Carney Kompleksi		<u>Periferik</u> • Bronşial karsinoid • Pankreatik adacık hücre tümörü • Küçük hücreli akciğer kanseri • Adrenal adenom • Medüller tiroid karsinomu • Feokromasitoma

2.1.4. Patogenez

Akromegali patogenezinde %40 oranında izlenen en sık mutasyon gsp aktivasyon mutasyonudur (25). Patogenez ile ilgili diğer muhtemel genler; pRb, p27/KIP1, PTTG, MEN1 ve kromozom 11q13 bölgesinde yerleşmiş tümör supresor geni mutasyonudur (26).

Akromegali hastalığının klinik bulgularının ortaya çıkmasında somatotrop hücrelerden salgılanan GH ve karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan IGF-1 rol oynamaktadır. Hipotalamik hormonlardan “Somatotropin release-inhibiting factor” (SRIF) GH sekresyonunu inhibe ederken, GHRH hem GH sentezini hem de sekresyonunu uyarır (27). GH’nun periferik hedef molekölü IGF-1, direkt olarak hipofizde GH gen transkripsiyonunu inhibe ederek ya da indirekt olarak hipotalamusta SRIF’leri indükleyerek GH’nin negatif feedback inhibisyonuna katılır. Mide kaynaklı ghrelin GH salınımını stimüle eder (28). GH salınımını regüle eden diğer faktörler **Tablo 2.2’de** gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Büyüme Hormonu Salınımını Etkileyen Faktörler (29)

GH salınımını artıranlar	GH salınımını azaltanlar
<u>Fizyolojik</u> • Uyku • Egzersiz • Stres • Postprandial hiperaminoasidemi • Hipoglisemi	<u>Fizyolojik</u> • Postprandial hiperglisemi • Artmış yağ asitleri
<u>Farmakolojik</u> • Hipoglisemi • Hormonlar: GHRH, peptidler, östrojen, ghrelin • Nörotransmitterler: alfa agonistler • Beta antagonistler • Dopamin ve agonistleri • Serotonin prekursorleri • Potasyum infuzyonu • Pirojenler • Gaba agonistleri • Norotensin; VIP, motilin • Ganin, kolesistokinin <u>Patolojik</u> • Protein yoksunluğu • Açlık • Anoreksia nervosa • Sepsis • Ektopik GHRH • Kronik böbrek yetmezliği • Akromegali: TRH, GNRH	<u>Farmakolojik</u> • Hormonlar: Somatostatin, GH, Progesteron, • Glukokortikoidler, IGF-1 • Nörotransmitterler: Alfa antagonist • Beta agonistler • Serotonin agonistleri • Dopamin antagonistleri • Leptin <u>Patolojik</u> • Obezite • Hipotiroidi • Hipertiroidi

- **VIP:** Vazoaktif İntestinal Peptid, **GHRH:** Growth Hormon Releasing Hormone, **TRH:** Thyroid Releasing Hormone, **IGF-1:** Insulin Like Growth Factor 1, **GNRH:** Gonadotropin Releasing Hormone

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Akromegalide hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, tümörün boyutu ve olası bası etkisi, tanıdaki gecikme, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya aşırı salgılanmasına göre klinik belirti ve bulgular farklılıklar gösterir (23).

2.1.5.1. Kitle etkisine bağlı belirtiler

- Baş ağrısı
- Görme alanı defekti (en sık bitemporal hemianopsi)
- Kranial sinir felci
- Hipofiz bezinin basısına bağlı hipopitüitarizm (hipogonadizm, adrenal yetmezlik, hipotiroidizm) (31)

2.1.5.2. GH/IGF-1 fazlalığına bağlı belirtiler

Büyüme hormonu ve IGF-1 yüksekliğinin periferik ve metabolik etkileri yıllar içinde ortaya çıkar ve hastalık sinsi bir seyir gösterir (23). Hastaların hemen hepsinde tanı sırasında akrall büyüme ve yumuşak doku değişiklikleri mevcuttur. IGF-1 artışı sonucu periostal yeni kemik formasyonu meydana gelir. Kafatasındaki kalınlaşma ve frontal sinüsün büyümesi supraorbital bölgenin belirginleşmesine neden olurken, mandibuladaki ve maksilladaki büyüme prognatizme, çene malokluzyonuna, dişlerin arasının açılmasına, seyrekleşmesine neden olur (20). Karakteristik bulguları ayakkabı ve yüzük numarasında artışlar, burun, dil ve dudaklarda büyümedir (32,33). Hastaların çoğunda kıkırdak ve periartiküler fibröz dokudaki kalınlaşma sonucu büyük eklemlerde artropati gelişir. Hastaların %70'inde artralji, eklemlerde şişme, ağrı ve buna bağlı olarak hareket kısıtlılığı görülür (1). Artropatiye bağlı semptomlar hastalık tedavisi ile

gerilerken, yapısal değişiklikler düzelmez (32,33).

Hastaların %70 inde hiperhidrozis ve kötü kokulu, yağlı cilt görülebilir (34). Glikozaminoglikanların depolanması sonucu çok sayıda deri eklentileri (skin tags) ve özellikle el,ayak ve yüz cildinde kalınlaşma görülebilir (35). Nöral büyüme ve el bileğindeki doku kalınlaşmasına sekonder olarak geliştiği düşünölen karpal tünel sendromuneredeyse hastaların yarısında mevcuttur (36). Ayrıca periferik parestezi, nöropati, proksimal miyopati, miyalji ve kramplar görülebilir (1).

Akromegalide kardiyak fonksiyonlardaki bozulma mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. Bunlar konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı olarak sıralanabilir (37). GH ve IGF-1 artışı ile miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis uyarılır. Sol ventrüköl hipertrofisi sonucu sıklıkla diyastolik, daha nadiren de sistolik disfonksiyon meydana gelir (38).

Dil, retrofaringeal ve parafaringeal dokuların hipertrofisine sekonder olarak geliştiği düşünölen obstrüktif tipte uyku apne sendromu (OUAS) akromegalide sık görülür. OUAS'nun santral veya hormonal etkilere bağlı olabileceği de ileri sürölmüşdür (39). Hastaların yarısına yakınında adenomun kitle basısına bağlı hipopituitarizm, hipogonadizm, sekonder adrenal ve tiroid yetmezlikleri görülebilir (1). Hipofiz sap basısı veya GH ile eşzamanlı prolaktin salınımı sonucu %30 hastada hiperprolaktinemi görülebilir (40).

Akromegalide tiroid hastalıklarından en sık nontoksik guatr görülür. Serum IGF-I düzeyleri, tiroid stimöle edici hormon (TSH) düzeyleri ve akromegalinin süresi tiroid hastalıklarının oluşmasında belirleyicidir (41).

Büyöme hormonu lipid ve glukoz metabolizmasında insölinle ters yönde, protein metabolizmasında ise insölinle aynı yönde etki gösterir. Akromegalide GH

fazlalığına bağı insülin direnci olur. En sık görülen glukoz metabolizma bozukluğu IGT (bozulmuş glukoz toleransı) olarak bildirilmiştir. Diabetes mellitus (DM) prevalansı ise %19-56'dır (1). Hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatemi ve hiperfosfatüri görülebilir (42).

Akromegali hastalarında motivasyon kaybı olduğu yapılan çalışmalar sonucu gösterilmiştir (43).

Akromegali ile kolon polipi ve kolon kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan retrospektif çalışmalarda gastrointestinal malignitelerde artış olduğu bildirilmiştir (44). Ancak akromegalide kanser insidansının artıp artmadığı ve mekanizması hala tartışmalıdır (45).

Akromegalide mortalite nedenleri %60 oranında kardiyovasküler hastalıklar, %25 oranında solunum sistemi hastalıkları ve %15 oranında maligniteler olarak sıralanabilir. Son yıllarda tedavideki yenilikler sayesinde bu hastalardaki hayat beklentisi, sağlıklı bireylere yaklaşmaktadır (1). Akromegalinin klinik özellikleri **Tablo 2.3**'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Akromegalinin Klinik Özellikleri (46,47)

<u>Lokal tümör etkisi</u> • Hipofizde genişleme • Görme alanı defekti • Kranial sinir felci • Baş ağrısı <u>Kas iskelet sistemi</u> • Akral büyüme • Deri kalınlığında artış • Yumuşak doku hiperplazisi • Gigantizm • Prognatizm • Çene maloklüzyonu • Artralji, artrit • Karpal tünel sendromu • Akroparestesi • Proksimal miyopati • Frontal kemik hipertrofisi <u>Cilt</u> • Hiperhidrozis • Yağlı cilt • Cilt katlantıları <u>Gastrointestinal sistem</u> • Kolon polipi • Safra taşı (tedavi ile) <u>Kardiyovasküler sistem</u> • Sol ventrikül hipertrofisi • Asimetrik septal hipertrofi • Kardiyomiyopati • Hipertansiyon • Konjestif kalp yetmezliği	<u>Organomegali</u> • Dil ve tükürük bezleri • Tiroid bezi • Karaciğer • Dalak • Böbrek • Prostat <u>Endokrin ve metabolik sistem</u> • Menstruel bozukluklar, Galaktore • Azalmış libido ve impotans • MEN tip 1 • Hiperparatiroidizm • Pankreas adacık hücre tümörü • Bozulmuş glukoz toleransı, diyabet • İnsülin direnci ve hiperinsülinemi • Hipertrigliseridemi • Hiperkalsiüri • 25-OH D yetersizliği • Düşük renin ve artmış aldosteron <u>Tiroid</u> • Nodüler guatr • Azalmış tiroksin bağlayıcı globulin <u>Malignansi</u> • Kolon kanseri • Tiroid kanseri • Meme kanseri <u>Pulmoner sistem</u> • Uyku bozuklukları • Uyku apnesi (santral ve obstruktif) • Narkolepsi • Restriktif bozukluk (Kifoskolyoz)
--	---

2.1.6. Akromegalide Kas ve Tendon Bulguları

GH direkt ya da IGF-I aracılığıyla dolaylı olarak anabolizan etkileri olan bir hormondur (48). Kemik, kıkırdak, tendon ve iskelet kası dahil olmak üzere çeşitli dokuların matürasyonunu artırdığı bilinmektedir (49).

Tendonlar, insan vücudunda kas-iskelet sisteminin kuvvet iletme fonksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Kollajen ise bu yapılarda bulunan en yaygın ve yapısal proteini temsil etmektedir (50). GH/IGF-1 aksının tüm vücutta protein sentezinde ve kollajen sentezinde artışa neden olduğu bilinmekle birlikte tendon gelişimi ve maturasyon üzerine GH/IGF-I'in direkt etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (51). IGF-1'in fibroblast proliferasyonunu ve tendon ve bağ eksplantlarındaki ekstraselüler matriks proteinlerinin (kollajen gibi) sentezini uyardığını gösteren invitro ve deneysel hayvan çalışmaları mevcuttur (51-57). Akromegali hastalarındaki tendon yapısında meydana gelen değişikliklere dair yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, aşıl tendonlarında kalınlık artışı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (12,14,58).

Kas kitlesi ve lif boyutunun düzenlenmesi, kas hücresindeki protein sentez/yıkım dengesine bağlıdır (59). Bu dengenin, organizmadaki fizyolojik ve patolojik koşullara uyum sağlamak için pozitif ya da negatif yönde değiştiği bilinmektedir. İskelet kası, mekanik yükün artması ve anabolik hormon stimülasyonuna kas kitlesinde artışla (hipertrofi), mekanik yükün azalması ve katabolik hormon salınımındaki artışa da kas kitlesinde azalmayla (atrofi) yanıt vermektedir (59).

Kas lifinde protein dengesini kontrol eden iki ana sinyal yolağı mevcuttur. Bunlardan ilki IGF-1 yolağı (IGF1–PI3K–Akt–mTOR) kas gelişiminde pozitif düzenleyici olarak rol oynarken, miyostatin yolağı tam tersi bir mekanizma ile çalışarak protein sentezini baskılar (60). Hücre kültürü ve hayvan iskelet kası üzerinde yapılan çalışmalar IGF-1'in kas gelişimi ve rejenerasyonundaki önemini desteklemektedir (61).

Akromegali hastalarında kuvvetsizlik ve yorgunluk vardır (62,63). Kas yapısının kas biyopsisi ile incelendiği bir çalışmada; akromegali hastalarında tip 1 kas fibrillerinde hipertrofi ve tip 2 kas fibrillerinde atrofi gösterilmiştir (8). İlginç bir şekilde

alışmalar; hipertrofik kasın fonksiyonel avantajı olmadığını, normal kasa göre daha az güçlü olduğunu göstermiştir. Tip 2 kas fibrilleri daha hızlı ve güçlü kasılmadan sorumlu oldukları için atrofilerinde çabuk yorulma görölmektedir (62).

Akromegali hastalarında güçsüzlük, kramp ve ağrıya neden olarak fonksiyonel kapasiteyi etkileyebilecek proksimal miyopati görölebilir. Elektromiyografide proksimal miyopati ile uyumlu değişiklikler görölebilmektedir (62,65-67). Proksimal kas güçsüzlüğünün GH'nin IGF-1 aracılığı ile kas üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı düşünölmektedir. Miyopatinin derecesi, serum GH düzeyinden çok akromegalinin süresi ile korelasyon gösterir (65,9).

Akromegali hastalarında fonksiyonel kapasitede azalma söz konusudur. Bu durumdan başlıca solunum, kardiyovasküler, nöromusküler ve nörosensoriyel sistemlerin tutulumu ve metabolik değişiklikler olmak üzere pek çok faktör sorumludur (62,63). Yorgunluk, akromegali hastalarının en sıkıntılı semptomlarından biridir; önemli ölçüde hem fonksiyonel kapasiteyi hem de yaşam kalitesini etkiler (62,63). Akromegali hastalarında kas ve tendon yapısındaki değişikliklerin egzersiz kapasitesini etkilediğı düşünölmektedir (62).

Akromegali hastalarında literatürde ön kol cilt kalınlığı ve topuk kalınlığında artış olduğunun belirtildiğı direkt grafi ve cilt biyopsisi ile yapılan az sayıda çalışma mevcuttur (7,10,68,69). Akromegali hastalarında meydana gelen cilt kalınlığında ve topuk kalınlığında artış hidrofilik glikozaminoglikanların, hyaluronik asit ve kondroitin-4'ün cildin dermal tabakasında birikmesi ve ödem ile ilişkilidir (72).

Entezis, tendon, ligaman, eklem kapsülü ya da fasyanın kemiğe tutunduğı bölgeye denir (70). Entezit (genişletilmiş adıyla entezopati), tendon yapışma yerinde kalınlaşma ya da tendon yapışma bölgesinde kalsifik depolar, periosteal değişiklikler

olarak tanımlanabilir (71). Akromegali hastalarında kemikte görülen hipertrofik değişiklikler nedeniyle biyomekanik bozulur, kortikal defektler görülebilir. Ligamanlardaki kalsifikasyonlar ve tendondaki yapısal değişiklikler nedeniyle tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerlerinde, yani entezis bölgelerinde entezit oluşabilir (3,4).

2.1.7. Tanı

Klinik olarak akromegaliden şüphelenilen bir hastada bir sonraki adım klinik tanıyı doğrulamaktır. Bunun için biyokimyasal testler yapmak ve eğer biyokimyasal olarak da tanı doğrulanırsa GH aşırı sekresyonunun sebebini belirlemek için radyolojik testler yapmak gerekir. Akromegalinin kesin tanısı IGF-1 ve GH düzeyi ölçümleriyle konur. Akromegali tanısında en önemli test IGF-1 düzeyinin ölçümüdür. GH'den farklı olarak IGF-1 düzeyleri gıda alımı, egzersiz ve uykudan etkilenmez ve gün içinde dalgalanma göstermez. GH düzeylerinin uzun süreli bir yansımasıdır. IGF-1 düzeyi akromegali tanısı için (yüksek duyarlılık, hastalık aktivitesi ile de korelasyon gösterir (73,75). Yüksek IGF-1 tespit edilen hastalarda 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. OGTT'de GH düzeyinin 1 ng/ml ve yüksek duyarlılıklı kitlerde 0,4 ng/ml altına suprese olmaması klinik bulgular varlığında akromegali tanısını koydurmaktadır (75). GH ve IGF-1 değerleri ile klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hipofiz görüntülemesi MRG ile yapılmalıdır. IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri akromegalide yükselir, fakat tanıda değeri yoktur. GHRH serum değerlerinin ölçülmesi ektopik akromegali tanısında faydalıdır. TRH ve GHRH stimülasyon testleri ise akromegali tanısında nadiren kullanılır (72,73).

2.1.8. Tedavi

Akromegali tedavisinin klinik amacı tümör kitlesini ortadan kaldırmak, rekürrensi

önlemek, hastalığın kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik komplikasyonlarını düzeltmek olarak sıralanabilir. Biyokimyasal olarak ise IGF-1 düzeyinin cinsiyet ve yaş için normal sınırlara düşürülmesi ve oral glukoz yüklemesiyle serum GH konsantrasyonunun 1 µg/l'in altına düşürülmesi hedeflenmektedir (74,75).

Akromegali tedavisinde cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç yöntem mevcuttur. Cerrahi rezeksiyon, akromegali hastalarının büyük çoğunluğu için ilk tedavi seçeneği olmaktadır. Cerrahinin etkinliğinde, tümörün boyutu, büyüme paterni, operasyon öncesi GH seviyeleri, cerrahi ekip deneyimi gibi çeşitli faktörler rol oynar (76). Cerrahi ile biyokimyasal remisyon sağlanamayan hastalarda medikal tedavi uygulanmalıdır. Medikal tedavi seçenekleri olarak somatostatin analogları, dopamin agonistleri ve GH reseptör antagonistleri bulunmaktadır (75). Günümüzde radyoterapi, cerrahi ve medikal tedavi ile kür sağlanamayan hastalara yardımcı tedavi olarak önerilmektedir (75,76,77).

Cerrahi tedavi sonrası mikroadenomlarda %66-90 arasında remisyon elde edilirken, makroadenomlarda cerrahi ile remisyon oranı %40-50 arasındadır, ekstrasellar uzanım ve karotid sinüs invazyonu var ise bu oran daha da düşer (78).

2.1.9. Takip

Akromegali, mortaliteyi ve morbiditeyi önemli ölçüde artıran sistemik komplikasyonları nedeniyle düzenli olarak takip edilmesi gereken bir hastalıktır (75). Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde cerrahiden en az 12 hafta sonra OGTT ile GH düzeyinin değerlendirilmesi ve IGF-1 düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Biyokimyasal yanıt için OGTT de GH düzeyinin 1 ng/ml ve yüksek duyarlıklı kitlerde 0,4 ng/ml altına suprese olması ile birlikte yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 düzeyleri tespit edilmesi gerekmektedir (79).

Tümörün MRG ile postoperatif dönemde 3. ayda ve medikal tedavi başlanan

hastalarda tedavi başlangıcından 3-6 sonrasında değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastalığın aktivitesine, almakta olduğu medikal tedaviye ve klinik değerlendirmelere göre görüntülemenin sıklığına karar verilmelidir (75). Hastalık değerlendirilirken biyokimyasal parametrelerin yanında klinik durumu da göz önüne alan *Cortina kriterleri* tedavi yanıtı için faydalı olabilir (80). *Cortina kriterleri* **Tablo 2.4**'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Akromegali klinik sınıflaması (*Cortina kriterleri*) (80)

Sonuç	Kriter	Yaklaşım
Kontrollü	• GH<1 ng/ml • Normal IGF-1 • Klinik aktivite yok	• GH/IGF-1 aksını değerlendir • Hipofiz fonksiyonlarını değerlendir • Periyodik MRG • Tedavide değişiklik yapma
Parsiyel Kontrollü	• GH>1 ng/ml • Yüksek IGF-1 • Klinik olarak inaktif	• GH/IGF-1 aksını değerlendir • Hipofiz fonksiyonlarını değerlendir • Periyodik MRG • Kardiyovasküler, metabolik, tümöral • Komorbiditeyi değerlendir • Yeni tedavilerin kar/zarar hesabını yap
Kontrolsüz	• GH>1 ng/ml • Yüksek IGF-1 • Klinik olarak aktif	• GH/IGF-1 aksını değerlendir • Hipofiz fonksiyonlarını değerlendir • Periyodik MRG • Aktif tedavi et / tedaviyi değiştir

2.2. KAS İSKELET SİSTEMİ ULTRASONOGRAFİSİ

2.2.1. Ultrasonografinin Çalışma Prensipleri

Ultrasonografinin çalışma prensibi yüksek frekanslı ve insan kulağının işitemeyeceği ses dalgalarının farklı doku ve organlardan farklı şekilde yansımaya dayanır. Geri dönen ses dalgaları prob aracılığı ile algılanır ve monitörde görüntüye dönüştürülür. Kas iskelet sistemi görüntülemesinde genel olarak lineer (düz) prob (12-18 MHz) kullanılır. Yüzeysel dokuları görüntülemek için daha yüksek frekans (12-18 MHz) kullanılırken, daha derin dokuları görüntülemek için daha düşük frekans (5-7 MHz) kullanılır. Ayrıca Doppler USG tekniği ile incelenen bölgenin vaskülaritesi değerlendirilebilir. İncelenen dokular ses dalgalarını geçirme ve yansıtma özelliklerine göre anekoik, hipoeikoik, izoeikoik ve hipereikoik olarak tanımlanır. Sıvılar tipik olarak anekoik olarak görülürken, kemik gibi solid yapılar hipereikoik olarak görülür (81-83).

2.2.2. Tanısal Ultrasonografi Prensipleri ve Anatomik Yapıların Görünümü

Patoloji her zaman en az iki düzlemde görülmeli ve karşı taraf ile mukayese edilmelidir (11).

- Yapı/doku var mı?
- Yerin de mi?
- Şekli/yapısı normal mi?
- Ekojenitesi normal mi?
- Hareketi normal mi?
- Doppler aktivitesi var mı?

2.2.3. Kas Patolojileri

Kaslar uzun yapılar oldukları için incelenmelerinde uzun lineer prob gereklidir. Longitudinal görüntüde pennasyon açısı ve fasikül uzunluğu ölçülebilir. Kas iskelet sistemi USG strain/rüptür, hematoma, myozit, myozitis ossifikans (radyografinin negatif olduğu erken dönemde bile), kompartman sendromu, rhabdomyolizis, herni ve tümörler gibi birçok kas patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Seri olarak yapılan takip USG değerlendirmeleri iyileşme süreci ve lezyonun prognozu hakkında bilgi verir ve doktora tedavinin düzenlenmesi konusunda faydalı bilgiler sağlar (81-83).

2.2.4. Tendon Patolojileri

Kas patolojilerine benzer şekilde tendon patolojilerinin değerlendirilmesinde de tanısal olarak ilk sırada USG gelir. Tendonlar birbirine paralel, devamlılık gösteren kollajen liflerden oluşurlar. Kompres edilemezler ve fizyolojik olarak Doppler aktivitesi göstermezler. Prob dik olarak yerleştirilmediği takdirde açılı olarak yansıyan ses dalgaları artefakt oluşturur ve hipoekoik görülürler (anizotropi artefaktı). Probun açısında oynama ile bu artefakt giderilebilir. Tendinitler veya entezitler USG değerlendirmesinde sık karşılaşılan bulgulardandır (11,81-83).

2.2.5. Eklem Patolojileri

Normal bir eklemden kemik yapılar hiperekoik çizgi ve altında akustik gölgelenme olarak görülür. Eklem yüzeyini saran hiyalin kıkırdak göreceli olarak anekoik ve homojen olarak görülür. Sinovyal reeste normalde minimal sinovyal sıvı bulunur. Sinovyal doku hattı düzenli konturlu, ince bir çizgi şeklinde, eklem kapsülü hiperekoik çizgi şeklinde görülür. Bazı vakalarda aktif ve pasif hareketler yaptırılarak dinamik değerlendirme eklemde lokalize edilmesine yardımcı olur (11,81-83).

2.2.6. Kasın Yapısal Özellikleri

Fibrillerin birleşmesiyle fasiküller, fasiküllerin birleşmesiyle kaslar meydana gelmiştir. Kaslar fibrillerin düzenlenmesiyle oluşan şekillerine göre paralel kaslar ve pennat kaslar olmak üzere iki büyük gruba ayrılırlar (84). Paralel kaslar liflerin tendonun uzun eksenine paralel yerleşmesiyle, pennat kaslar ise liflerin tendonun uzun eksenine belli bir açıyla yerleşmesiyle oluşur. Kas fibrillerinin kuvvet aksından sapma miktarını gösteren bu açıya pennasyon açısı denmektedir. İnsan vücudundaki kasların birçoğu pennat düzenlenmeye sahiptir (85).

Kas kesitsel alanı kas kitlesinin bir göstergesidir. İskelet kas gücü ise kas kitlesine ve mikromimarisine bağlıdır (86). Yapılan birçok çalışmada kasın ortaya çıkardığı kuvvetin büyüklüğü ile kasın hacmi ve kesit alanı arasında doğrusal orantı olduğu gösterilmiştir (87).

Kas mikromimarisi değerlendirilirken kas kalınlığı, fasikül uzunluğu, pennat açı ve ekojenite gibi parametrelerin biri veya birkaçı değerlendirilmektedir. Kas mimarisi ile tanımlanan pennat açı, kasın sağlamlığı, belli bir kuvvet üretmek için gerekli olan kasın kapasitesi hakkında bilgi verir (86). Pennat açı büyük ise kasın belli volüm başına düşen kontraktil materyali daha fazladır ve bu da kasın güç oluşturma kapasitesinin arttığını göstermektedir (88).

2.2.7. Tendon Kalınlığı, Cilt Kalınlığı, Plantar Fasyanın USG ile ölçümü

Ultrasonografi tendon, cilt ve plantar fasya gibi yapıların fizyolojik ve morfolojik yapısı hakkında bilgi verdiği gibi bu yapılar USG ile kuantifiye de edilebilirler. Tendon boyutları aksiyal ve longitudinal düzlemde çap ölçümü ile değerlendirilebilmesinin yanı sıra kesitsel alan ölçümü ile de değerlendirilebilir. Cilt

kalınlığı ve hatta yüksek rezolüsyonlu probların kullanılması ile epidermis ve dermis cilt kalınlıkları ile subkütan yağ dokusu kuantifiye edilebilir. Yine plantar fasya kalınlıkları USG ile kuantifiye edilebilen yapılardır. Tendon ölçümü, cilt kalınlığı ve plantar fasya kalınlığı ölçümleri daha önce değerlendirilmiş, geçerli ve güvenilir bir yöntem olarak bulunmuştur (89).

2.3. MYOSTATİN

Miyostatin (GDF-8) transforming growth faktör- β (TGF- β) ailesindendir, iskelet kasından salgılanır (90). Hücre zarındaki aktivin reseptör tip IIB (ActRIIB)'ye bağlanarak protein döngüsünü negatif yönde düzenlemektedir (91). Büyüme ve gelişim ile ilgili olan IGF-1 yolağı ile etkileşerek miyofibriler proteinlerin sentezinin baskılanması ve miyogenezin inhibisyonundan sorumludur (90,17). İlk olarak miyostatin geninde nullmutasyon sonrası kas hipertrofisinin ortaya çıkması sonucu bulunmuştur. Miyostatin geni iskelet kası hücrelerinde ve fonksiyonlarında kas büyümesi adına negatif etkili gibi görünmektedir (90-93). Miyostatin geninden yoksun farelerin; gastroknemius/plantaris, soleus ve kuadriseps kas kitlesinde gözlenen 2-3 kat artış, miyostatinin kas gelişiminde negatif bir regülatör olduğunun göstergesidir (17).

2.4. PROCOLLAGEN III N-TERMINAL PEPTİDE (PIIINP)

PIIINP, tip III kollajenin sentezi ve depolanması sırasında açığa çıkan prokollajen amino terminal peptididir. Serumdaki PIIINP, yeni tip III kollajen sentezinden veya mevcut tip III kollajen fibrillerinin bozulmasından kaynaklanabilir (94,95). Çalışmalar büyüme hormonunun kollajen sentezini artırdığını desteklemektedir, bununla birlikte PIIINP dolaylı olarak tüm vücut kollajen sentezini yansıttığından, kas ve tendon matrikslerindeki kollajen sentezi için özgül değildir (18). Yapılan bir çalışma büyüme hormonu takviyesi yapılan insanlarda PIIINP düzeyinin 2 kat arttığını göstermektedir (19).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız kesitsel ve olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Şubat 2017 ve Kasım 2017 tarihleri arasında akromegali tanısı ile takip edilen hastalar ile yaş, cinsiyet, boy, ağırlık yönünden benzer olgulardan oluşan bir sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Ayrıca akromegali hastaları hastalık aktivitesine göre aktif ve inaktif olarak ayrılmış, bu iki grubun da verileri karşılaştırılmıştır.

Mevcut çalışma protokolü Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Sayı:E17-1715) çalışmaya katılanlara çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.2. Olgular

3.2.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde akromegali tanısı ile takip edilen 18-65 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Alt ekstremitelerde travma ya da cerrahi öyküsü, kas hastalığı varlığı, kortikosteroid kullanımı öyküsü, tendon yapısını etkilemesi olası kronik hastalıkların varlığı (tedavi edilmemiş hipotiroidi, hipokortizolizm, DM vb), artrit öyküsü, kollajen bağ doku hastalığı varlığı, nörolojik-psikiyatrik hastalık varlığı, fonksiyonel kapasiteyi etkileyecek kardiyak ve solunumsal hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların GH, IGF-1, açlık glukozu, kortizol, TSH düzeyleri kayıt edildi. Bazal GH, IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre referans aralık alınarak yüksek saptanan hastalara 75 gr OGTT yapılmıştır. DM tanısı olan hastalar ve

somatostatin analogu kullananlar GH ve IGF-1 düzeyleri ile değerlendirildi. Bazal ve/veya OGTT ile GH düzeyi 1 ng/ml altında ve IGF-1 düzeyi ve cinsiyete göre normal sınırlarda olan hastalar inaktif akromegali grubu olarak kabul edildi. GH düzeyi yüksek saptanan ve OGTT’de GH supresyonu izlenmeyen, IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek tespit edilen hastalar aktif akromegali grubu olarak kabul edildi (80). Hastaların klinik öyküleri sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların DM, HT öyküleri ve kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Yaş, cinsiyet, ayakkabı numarası ve muayene bulguları kaydedildi. PIIINP ve myostatin düzeyleri ölçümü için hastaların venöz kan örnekleri aç karnına alındı ve santrifüj edilerek – 80 C’de saklandı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda alt ekstremita kas kalınlığı, tendon kalınlığı, pennat açısı, topuk kalınlığı, cilt kalınlığı, plantar fasya kalınlığı ölçümleri yapıldı. Acroqol ve MAF skalası uygulandı.

3.2.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu Endokrinoloji polikliniklerine başvuran (tiroid nodülü, non fonksiyone insidentaloma, metabolik bozukluğa yol açmamış, kilolu ya da obez bireyler vb) veya iç hastalıkları polikliniklerine başvuran (dispepsi, geçirilmiş enfeksiyon kontrolü vb) sağlıklı gönüllü, hasta grubuna yaş, cinsiyet, VKİ göre bire bir eşleşecek kişilerden oluşturuldu. Kontrol grubuna dahil edilen kişilerin açlık glukozu ve TSH değerleri kayıt edildi. Rutin tetkikleri için kan alındığı sırada sonradan çalışılmak üzere PIIINP ve myostatin düzeyleri için venöz kan örneği aç karnına alındı ve santrifüj edilerek –80 C’de saklandı. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki tüm olgulara kas kalınlığı, tendon kalınlığı, pennat açısı, topuk kalınlığı, cilt kalınlığı, plantar fasya kalınlığı ölçümleri yapıldı. MAF skalası uygulandı.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

GH düzeyleri, solid faz, iki yönlü kemilüminesan imünometrik kitlerle (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Illinois, USA); IGF-I düzeyleri, solid faz, enzim isaretili kemilüminesan imünometrik kitlerle (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Illinois, USA) ölçülmüştür.

Serum myostatin (pg/ml; 1/4 dilüsyon ile) Quantikine® ELISA kiti kullanılarak ve serum N terminal prokollajen 3 (pg/ml; dilüsyon yapılmadan) düzeyleri Elabscience ELISA kiti kullanılarak serum örneklerinden çalışıldı. Sırasıyla lot numaraları (P143564; AK0017JUL11034). Ölçümler Biotek ELx50 Elisa yıkayıcı cihaz ile yapıldı.

3.4. Ultrasonografi Değerlendirmeleri

Ultrasonografik değerlendirme için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ünitesinde yer alan MyLab 70 XV (EsaoteBiomedica, Genoa, Italy) USG cihazı, multifrekans lineer prob ve standard USG jeli kullanılmıştır. Kas, tendon ve yumuşak doku USG alanında tecrübeli ve klinik bulgulara kör olan bir romatolog tarafından yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol tarafından rektus femoris, vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis, gastroknemius medial ve lateral başı, soleus kas kalınlıkları ölçülmüştür. Sağ ve sol aşıll tendon ve patellar tendon kalınlıkları değerlendirilmiştir. Patellar tendon ve aşıll tendon entezislerinde entezit varlığı not edilmiştir. Her iki topuk kalınlığı, topuk cilt kalınlığı ve topuk plantar fasya kalınlığı kaydedilmiştir. Vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis ve gastroknemius medial başından pennat açı değerleri ölçülmüştür (89).

Patellar tendon kalınlığı ölçümü için hastalar sırt üstü uzanacak şekilde dizler fleksiyona getirildi. Patellanın hemen altından patellar tendon görüntülendi. Longitudinal kesitte kalınlığı ölçülerek değerdendirmeye alındı (89,96) (Şekil 3.1).



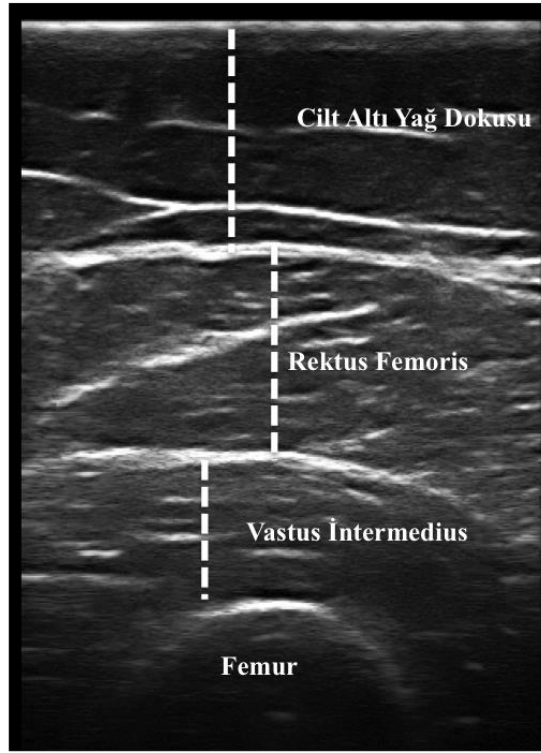
Şekil 3.1. Patellar Tendon Kalınlığının Ultrasonografi ile Ölçülmesi

Aşil tendonu ölçümü için, hastalar yüz üstü muayene masasına yatarken, ayaklar nötral pozisyonda medial malleol seviyesinde longitudinal kesitte tendon kalınlığı değerdendirmeye alındı. Entezit varlığı değerdendirildi (89,97) (Şekil 3.2). Hasta aynı pozisyondayken topuk bölgesinde USG probu topuğa longitudinal olarak yerleştirildi. Cilt, cilt altı yağ dokusu ölçümleri ve plantar fasya kalınlık ölçümleri yapıldı (89,98).



Şekil 3.2. Aşil Tendon Kalınlığının Ultrasonografi ile Ölçülmesi

Kuadriseps femoris kasının dört bölümünün ölçümleri için uyluğun orta seviyesinden, yani trokanter majör ile femurun lateral kondili arasındaki mesafenin orta noktasından değerlendirme yapıldı. Hastaların sırt üstü yatarak kaslarının relaks olması sağlandı. Gastroknemius ve soleus kasları için ise hasta yüz üstü pozisyondayken kasın en kalın noktası referans alındı. Kas kalınlığı not edildi. Kas kalınlığı not edilirken hastanın mümkün olduğu kadar relaks olması sağlandı ve prob ile kas komprese edilmeden çok hafif dokunuş ile ölçüm yapıldı. Kas kalınlığı için iki aponöroz arasındaki mesafe değerlendirmeye alındı. (Şekil 3.3) Vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis ve gastroknemius medialis kaslarının pennat açıları, kas fasiküllerinin derin aponöroza tutunma yerinde (inersiyosu ile) oluşan açı olarak hesaplandı (89,99).



Şekil 3.3.Kuadriseps Kas Kalınlığının Ultrasonografik Ölçümü

3.5. Akromegali yaşam kalitesi anketi

Akromegali yaşam kalitesi anketi (AcroQoL), akromegali hastalarının rutin takibinde ve klinik çalışmalarda kullanılmak üzere Webb SM ve ark. (100) tarafından 2002 yılında geliştirilmiş, hastalığa özgü ilk hayat kalitesi anketidir. İlk önce İspanyolca hazırlanan bu anket daha sonra İspanyol AcroQoL çalışma grubu tarafından Türkçe de dahil olmak üzere 11 ayrı dile çevrilmiştir. 2006 yılında AcroQoL anketinin geçerlilik çalışması yapılmıştır (101). Toplam 22 sorudan oluşan ankette 8 soru fizyolojik durumu, 14 soru psikolojik durumu (görünümle ilişkili 7 soru, kişisel ilişkilerle ilgili 7 soru) sorgular. Cevaplar 1-5 arasında puanlandırılır. Toplam puan "a" yerine yazılarak $[(a-22) / (110-22)] \times 100$ formülü ile hayat kalitesi yüzde olarak hesaplanır. En iyi skor 110 (%100), en kötü skor 22 (%0)'dir.

3.6. Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği

Araştırmalarda yorgunluğu değerlendirmeye yönelik kullanılan çok sayıda ölçek mevcuttur. Yorgunluğu Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçeği (MAF) ölçeği, kanser hastalarında yorgunluğu değerlendirmek için hazırlanmış olan 41 soruluk Piper'in yorgunluk skalasından revize edilmiştir. MAF ölçeği 16 sorudan oluşmaktadır ve yorgunluğun 4 boyutunu değerlendirmeyi amaçlar: şiddeti (1 ve 2. sorular), psikolojik etkisi (3.soru), günlük aktivitelere etkisi (4-14. sorular) ve sıklığı (15 ve 16. sorular). Sorular bir önceki haftayı değerlendirmeye yöneliktir. Anketin sonuçları ile Global Yorgunluk İndeksi (*Global Fatigue Index-GFI*) hesaplanır. Sonuç olarak 1-50 arasında bir puan elde edilir. GFI ne kadar yüksek ise hasta o kadar yorgun anlamına gelir (102).

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, ortanca, %25-%75 percentil değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında, kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test, Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek T testi/ Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kontrol, aktif ve inaktif grupların üçlü grup karşılaştırmalarında, kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek normal dağılım gösteren verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen verilerde ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığının bulmak için Tukey çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır.

Güven aralığı %95 düzeyine göre p değeri 0,05 olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sağ ve sol topuk kalınlığı ile sağ ve sol aşı tendon kalınlığı değerlerinin akromegali hastalarını ayırmadaki gücü Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile eğri altında kalan alan (AUC) ile değerlendirilmiştir. En iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak hesaplanmıştır. Hastalık varlığında topuk kalınlığı ve aşı tendon kalınlığı değerlerinin, tanısal doğruluk ölçütleri (duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmini değer, negatif tahmini değer) kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza yaşları 25 ile 63 arasında değişen ve ortalama yaşı 47.10 ± 10.48 yıl olan 39 akromegali hastası ile yaşları 28 ile 60 arasında değişen ortalama yaşı 46.46 ± 9.34 yıl olan 39 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Grupların demografik verileri **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir. Akromegali hastalarının 12'sinde DM ve 12'sinde hipotiroidi saptanmıştır.

Tablo 4.1 Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Akromegali Grubu (N=39)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Yaş (yıl)	$47,10 \pm 10,48$	$46,46 \pm 9,34$	0,776
Cinsiyet - Erkek - Kadın	18 (46,2) 21 (53,8)	19 (48,7) 20 (51,3)	0,821
Boy (cm)	$167,92 \pm 12,79$	$165,87 \pm 10,49$	0,441
Kilo (kg)	$83,57 \pm 14,61$	$83,57 \pm 14,61$	0,347
VKİ (kg/m^2)	$29,78 \pm 4,78$	$29,01 \pm 5,07$	0,490
Ayakkabı No	40 (38-43)	38 (37-42)	0,135
Sigara (%) - Var - Yok	4 (10,3) 35 (89,7)	11 (28,2) 28 (71,8)	0,044
Hipertansiyon (%) - Var - Yok	12 (30,8) 27 (69,2)	5 (12,8) 34 (87,2)	0,055

- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Hastalık aktivitesine göre karşılaştırmalar ise **Tablo 4.2**'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, VKİ, ayakkabı numarası, HT yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo4.2. Hastalık Aktivitesine Göre Demografik Veriler

Değişkenler	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Yaş	44,77±10,58	50,12±9,84	46,46±9,34	0,238
Boy	167,77±14,63	168,12±10,38	165,87±10,49	0,742
Kilo	82,97±15,79	84,35±13,37	80,31±15,73	0,620
VKİ	29,56±4,65	30,06±5,09	29,01±5,07	0,756
Ayakkabı No	38,5 (37,75-43)	42(38,5-44)	38 (37-42)	0,070
Cinsiyet (%) - Erkek - Kadın	9 (40,9) 13 (59,1)	9 (52,9) 8 (47,1)	20 (51,3) 19 (48,7)	0,738
Hipertansiyon (%) - Var - Yok	7 (31,8) 15 (68,2)	5 (29,4) 12 (70,6)	5 (12,8) 34 (87,2)	0,134

- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **DM:** Diyabetes Mellitus
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Akromegalisi olan 39 hastanın 38'inde (%97,4) transsfenoidal cerrahi öyküsü saptanmıştır. Hastaların 26'sı (%66,7) somatostatin analogu kullanmaktaydı. Aktif ve inaktif hastaların hastalık süresi, cerrahi öyküsü ve somatostatin analogu kullanımı açısından karşılaştırması **Tablo 4.3**'te verilmiştir. Aktif ve inaktif akromegali hastaları arasında hastalık süresi, cerrahi öyküsü ve somatostatin analogu kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

Tablo 4.3.Hastalık Aktivitesine Göre Hastalık Süresi, Cerrahi Öyküsü ve Somatostatin Analogu Kullanımı Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	P Değeri
Cerrahi Öyküsü (%)			
- Var	21 (95,5)	17 (100)	>0,999
- Yok	1 (4,5)	0 (0)	
Somatostatin Analogu (%)			
- Var	16 (72,7)	10 (58,8)	0,361
- Yok	6 (27,3)	7 (41,2)	
Hastalık süresi (yıl)	5.5 (2-8)	6 (3,5-8)	0,510

- Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki Kare Testi kullanılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.

4.2. Laboratuvar Parametreleri

Aktif ve inaktif hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması **Tablo 4.4**'te verilmiştir. GH ve IGF-1 aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo4.4. Aktif ve İnaktif Laboratuvar Değerleri

Parametre	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	P Değeri
GH (ng/mL)	2,22 (0,87-3,5)	0,4 (0,13-0,83)	<0,001
IGF-1 (ng/mL)	272,5 (203-341)	163 (90,5-198,5)	<0,001
Kortizol µg/dl	11,35 (7,22-14,25)	13 (10,1-17,5)	0,110

- Numerik Veriler Karşılaştırması için Student's t test/Mann Whitney U testi kullanılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir. ,
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Grupların laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırmaları **Tablo 4.5**'te özetlenmiştir. Gruplar arasında TSH ve PIIINP açısından fark bulunmazken ($p>0,05$), myostatin değeri akromegali grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$). Ayrıca glukoz değeri akromegali grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo4.5. Grupların Laboratuvar Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması

Değişkenler	Akromegali Grubu (N=39)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
TSH (IU/mL)	1,5 (0,8-2,1)	1,2 (0,83-2,3)	0,996
Glukoz (mg/dL)	102 (89-113)	92,5 (88-98)	0,001
Miyostatin (pg/mL)	945,68 (560,8-1803,6)	1233,6 (945,7-1673,7)	0,048
PIIINP (ng/mL)	98,07 (35,3-173,03)	87,77 (24-309,82)	0,912

- **PIIINP:** Prokollajen 3 N-Terminal Peptit
- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Aktif hasta, inaktif hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ise **Tablo 4.6**'da verilmiştir. Gruplar arasında TSH, myostatin, PIIINP yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Glukoz değerlerindeki anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığı çoklu karşılaştırmada bulunamamıştır.

Tablo 4.6. Aktif hasta, inaktif hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Aktif Hasta	İnaktif Hasta	Kontrol Grubu	P Değeri
TSH	1,45 (0,74-2,12)	1,5 (1-2,25)	1,2 (0,83-2,3)	0,972
Myostatin	1350,14±1206,1	1081,37±621,7	1477,44±812,1	0,129
PIIINP	222,10±370,89	116,19±123,58	154,95±175,70	0,800
Glukoz	102,5 (91,8-112)	101 (86,5-122)	92,5 (88-98)	0,003

- **TSH:** Tiroid Stimüle Edici Hormon, **P3NP:** Prokollajen 3 N-Terminal Peptit
- Üçlü grup karşılaştırmaları için Tek Yönlü Anova/Kruskal Wallis Testi Kullanılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir. ,
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

4.3. Tendon Kalınlıkları ve Entezit Sıklığının Karşılaştırması

Aşıl tendonu kalınlığı hem sağ hem de sol tarafta, akromegali grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır($p<0,05$). Patellar tendon kalınlığı ise sadece sol tarafta akromegali grubundakontrol grubuna göre istatistiksel olarak sınırda yüksek bulunmuştur ($p=0,05$). Ayrıca aşıl ve patellar entezit sıklığı akromegali grubunda daha yüksek bulunmuştur($p<0,05$) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Tendon Kalınlıkları ve Entezit Sıklığının Karşılaştırılması

Değişkenler (mm)	Akromegali Grubu (N=39)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Aşıl			
- Sağ	4,20±0,68	3,72±0,54	0,001
- Sol	4,21±0,60	3,77±0,61	0,002
Patellar Tendon			
- Sağ	3,22±0,56	3,10±0,47	0,291
- Sol	3,28±0,51	3,05±0,47	0,050
Aşıl Entezit Var/Yok (%)			
- Sağ	10/29 (25,6/74,4)	1/38 (2,6/97,4)	0,003
- Sol	21/18 (53,8/46,2)	3/36 (7,7/92,3)	<0,001
Patellar Entezit Var/Yok(%)			
- Sağ	6/33 (15,4/84,6)	0/39 (0/100)	0,025
- Sol	3/36 (7,7/92,3)	0/39 (0/100)	0,240

- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Hastalık aktivitesine göre tendon kalınlıkları ve entezit sıklığını karşılaştırdığımızda sağ ve sol taraf aşıl tendonu kalınlıkları arasında anlamlı fark saptandı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için yapılan Post Hoc analizinde aktif hastaların aşıl tendon kalınlıklarının kontrol grubu ve inaktif hastalara kıyasla daha fazla olduğu bulundu. Aşıl enteziti ise hem sağ hem de sol tarafta aktif ve inaktif hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta saptandı. Patellar entezit ise sadece sağ tarafta aktif ve inaktif akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha sık saptandı (**Tablo 4.8**).

Tablo4.8. Hastalık Aktivitesine Göre Tendon Kalınlıkları ve Entezit Sıklığı

Değişkenler (mm)	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Aşıl				
- Sağ	4,30±0,69	4,06±0,65	3,72±0,54	0,002^b
- Sol	4,17±0,63	4,27±0,57	3,77±0,61	0,006^{b,c}
Patellar Tendon				
- Sağ	3,27±0,59	3,16±0,53	3,10±0,47	0,460
- Sol	3,31±0,54	3,23±0,51	3,05±0,47	0,133
Aşıl Entezit				
Var/Yok (%)				
- Sağ	6/16 (27,3/72,7))	4/13 (23,5/76,5)	1/38 (2,6/97,4)	0,006^{b,c}
- Sol	12/10 (54,5/45,5)	9/8 (52,9/47,1)	3/36 (7,7/92,3)	<0,001^{b,c}
Patellar Entezit				
Var/Yok (%)				
- Sağ	3/19 (13,6/86,4)	3/14 (17,6/82,4)	0/39 (0/100)	0,018^{b,c}
- Sol	1/21 (4,5/95,5)	2/15 (11,8/88,2)	0/39 (0/100)	0,069

- Numerik Veriler Karşılaştırması Tek Yönlü Anova/Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise Post Hoc Tukey Analizi yapılmıştır. Post- Hoc anlamlılık **p^{a,b,c}** şeklinde verilmiştir.
- Kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
- Post-hoc; **a:** aktif –inaktif p<0,05, **b:**aktif-kontrol p<0,05, **c:**inaktif-kontrol p<0,05

4.4. Topuk Kalınlığı, Plantar Fasya ve Cilt Kalınlığının Karşılaştırılması

Gruplar arası cilt kalınlığı, topuk kalınlığı ve plantar fasya karşılaştırması **Tablo 4.9**'te verilmiştir. Cilt kalınlığı, topuk kalınlığı ve plantar fasya kalınlığı hem sağ hem de sol tarafta akromegalik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$).

Tablo 4.9. Topuk Kalınlığı, Plantar Fasya ve Cilt Kalınlığının Karşılaştırılması

Değişkenler (mm)	Akromegali Grubu (N=39)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Cilt Kalınlığı			
- Sağ	0,93 (0,8-1,3)	0,74 (0,62-0,86)	<0,001
- Sol	0,99 (0,7-1,2)	0,74 (0,62-0,92)	<0,001
Topuk Kalınlığı			
- Sağ	16,24±3,04	14,26±2,14	0,001
- Sol	16,17±3,06	14,23±2,17	0,002
Plantar Fasya			
- Sağ	2,66±0,70	2,15±0,43	0,003
- Sol	2,67±0,70	2,08±0,42	<0,001

- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U testi kullanılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Hastalık aktivitesine göre topuk kalınlığı, plantar fasya ve cilt kalınlığı karşılaştırıldığında cilt kalınlığı, topuk kalınlığı ve plantar fasyalar hem sağ hem de sol taraf değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için yapılan Post Hoc Tukey analizinde farkın aktif hasta grubundan kaynaklandığı saptanmıştır ($p<0,05$) (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Hastalık Aktivitesine Göre Topuk Kalınlığı, Plantar Fasya ve Cilt Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Değişkenler (mm)	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Cilt Kalınlığı				
- Sağ	1,05 (0,9-1,5)	0,86 (0,6-1,1)	0,74 (0,62-0,86)	<0,001^{a,b}
- Sol	0,99 (0,84-1,5)	0,92 (0,6-1,1)	0,74 (0,62-0,92)	<0,001^b
Topuk Kalınlığı				
- Sağ	16,47±3,16	15,95±2,94	14,26±2,14	0,005^b
- Sol	16,26±3,47	16,05±2,53	14,23±2,17	0,008^b
Plantar Fasya				
- Sağ	2,6 (2,1-3,1)	2,3 (1,9-2,9)	2,1 (1,8-2,3)	0,001^b
- Sol	2,6 (2,3-3)	2,3 (2,2-2,9)	2 (1,8-2,2)	<0,001^{b,c}

- Numerik Veriler Karşılaştırması Tek Yönlü Anova/Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise Post Hoc Tukey Analizi yapılmıştır. Post- Hoc anlamlılık $p^{a,b,c}$ şeklinde verilmiştir.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
- Post-hoc; a: aktif –inaktif $p<0,05$, b:aktif-kontrol $p<0,05$, c:inaktif-kontrol $p<0,05$

4.5. Kas Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Gruplar arasında sağ ve sol dominantlığı açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Rektus femoris, vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis, gastroknemius medialis, gastroknemius lateralis ve soleus kas kalınlıklarının karşılaştırılması **Tablo 4.11**'de verilmiştir. Gastroknemius medial başı, vastus medialis, vastus lateralis kaslarının kalınlığı hem sağ hem de sol tarafta, rektus femoris kası kalınlığı ise sadece sol tarafta akromegali hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo4.11. Grupların kas kalınlıklarının karşılaştırılması

Değişkenler (mm)	Akromegali Grubu (N=39)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Rektus Femoris			
- Sağ	13,5 (11,6-15)	13,3 (11,6-15,6)	0,620
- Sol	12,3 (11-14,3)	13,2 (11,1-15,1)	0,045
Vastus İntermedius			
- Sağ	11,28±2,80	11,04±2,06	0,677
- Sol	11,68±2,75	11,26±2,40	0,478
Vastus Medialis			
- Sağ	13,65±2,49	14,73±2,18	0,047
- Sol	13,25±2,42	14,64±2,25	0,010
Vastus Lateralis			
- Sağ	15,33±2,61	16,76±3,08	0,030
- Sol	14,77±2,81	16,54±2,91	0,008
Gastroknemius Medialis			
- Sağ	14,57±2,29	16,05±1,91	0,003
- Sol	14,93±2,31	16,53±1,97	0,002
Gastroknemius Lateralis			
- Sağ	12 (10,3-14,3)	12,2 (10,9-14)	0,631
- Sol	11,3 (10,2-14,4)	12,3 (10,6-14)	0,804
Soleus			
- Sağ	15 (13,1-17,5)	15,7 (13,7-17,6)	0,461
- Sol	15,2 (13,1-17,2)	15,9 (14,2-17,6)	0,243

- Numerik Veriler Karşılaştırması için Student's t test/Mann Whitney U testi kullanılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Kas kalınlıklarının hastalık aktivitesine göre karşılaştırması ise **Tablo 4.12**'de verilmiştir. Sol vastus medialis, sol vastus lateralis ile her iki gastroknemius medialis kas kalınlıkları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Yapılan post Hoc analizinde ise vastus medialis, gastroknemius için bu farklılığın aktif hastalardan kaynaklandığı görüldü. Vastus lateralis için yapılan çoklu karşılaştırmada ise bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Kas Kalınlığının Hastalık Aktivitesine Göre Karşılaştırılması

Değişkenler (mm)	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Rektus Femoris				
- Sağ	13,8 (11,1-15,5)	12,3 (11,7-14,5)	13,3 (11,6-15,6)	0,872
- Sol	12,4 (10,7-14,5)	12,3 (10,9-13,9)	13,2 (11,1-15,1)	0,435
Vastus İntermedius				
- Sağ	10,91±2,75	11,75±2,89	11,04±2,06	0,520
- Sol	11,71±2,57	11,63±3,05	11,26±2,40	0,775
Vastus Medialis				
- Sağ	13,45±2,63	13,90±2,30	14,73±2,18	0,118
- Sol	12,91±2,39	13,69±2,45	14,64±2,25	0,022^b
Vastus Lateralis				
- Sağ	15,31±2,76	15,33±2,49	16,76±3,08	0,096
- Sol	14,81±2,99	14,72±2,64	16,54±2,91	0,030
Gastroknemius Medialis				
- Sağ	14,52±2,52	14,65±2,04	16,05±1,91	0,012^b
- Sol	14,73±2,26	15,09±2,38	16,53±1,97	0,006^b
Gastroknemius Lateralis				
- Sağ	12,20±3,90	12,61±2,20	12,69±2,48	0,812
- Sol	11,86±3,35	12,48±2,73	12,28±2,12	0,743
Soleus				
- Sağ	15,88±3,46	15,01±2,44	15,96±2,34	0,473
- Sol	15,54±3,29	15,26±2,77	16,20±2,86	0,488

- Üçlü grup karşılaştırmaları için Tek Yönlü Anova/Kruskal Wallis Testi Kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise Post Hoc Tukey analizi yapılmıştır. Post- Hoc anlamlılık $p^{a,b,c}$ şeklinde verilmiştir.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Post-hoc; a: aktif –inaktif $p<0,05$, b:aktif-kontrol $p<0,05$, c:inaktif-kontrol $p<0,05$

4.6. Pennat Açılarının Karşılaştırılması

Kaslara ait pennat açısı değerleri **Tablo 4.13**'de verilmiştir. Vastus Medialis için sağ ve sol, vastus lateralis için sadece sağ tarafta pennat açısı değerleri akromegali hastalarında normal sağlıklılarından oluşan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo4.13. Pennat Açılarının Karşılaştırılması

Değişkenler (mm)	Akromegali Grubu (N=39)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Vastus Intermedius			
- Sağ	8 (5,5-10)	8 (5-11)	0,628
- Sol	7 (5,5-8,5)	8 (6-10)	0,491
Vastus Medialis			
- Sağ	10 (6-14)	14 (11-20)	0,006
- Sol	10 (6-15,5)	13 (11-17)	0,008
Vastus Lateralis			
- Sağ	15,82±4,27	18,14±4,97	0,030
- Sol	15,60±5,46	16,38±5,57	0,324
Gastroknemius Medial			
- Sağ	21,5 (18-25)	21 (18-25)	0,621
- Sol	21,5 (18,3-26)	25 (18-30)	0,089

- Numerik Veriler Karşılaştırması için Student's t test/Mann Whitney U testi kullanılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

Hastalık aktivitesine göre karşılaştırdığımızda; her iki taraf vastus medialis ve sağ taraf vastus lateralis pennat açısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan Post Hoc analizinde farkın aktif akromegalili hastalardan kaynaklandığı bulundu. Her iki taraf vastus medialis ve sağ taraf vastus lateralis kası pennat açısı kontrol grubu ve inaktif hasta grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$) (**Tablo 4.14**).

Tablo4.14. Hastalık Aktivitesine Göre Pennat Açılarının Karşılaştırılması

Değişkenler (mm)	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
Vastus İntermedius				
- Sağ	9,15±4,02	7,26±2,89	7,93±3,35	0,217
- Sol	7,5±3,36	8,06±3,27	7,83±2,72	0,843
Vastus Medialis				
- Sağ	9,5 (4,5-13,6)	12 (6,5-15)	14 (11-20)	0,021^b
- Sol	8,5 (5,7-11,3)	15 (8-16,2)	13 (11-17)	0,002^b
Vastus Lateralis				
- Sağ	14,70±3,91	17,26±4,39	18,14±4,97	0,022^b
- Sol	16,27±6,18	14,73±4,39	16,38±5,57	0,570
Gastroknemius Medial				
- Sağ	21,57±6,34	22,00±4,22	21,11±5,93	0,862
- Sol	22,27±5,83	21,44±3,97	25,91±8,90	0,060

- Üçlü grup karşılaştırmaları için Tek Yönlü Anova/Kruskal Wallis Testi Kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise Post Hoc Tukey analizi yapılmıştır. Post- Hoc anlamlılık **p^{a,b,c}** şeklinde verilmiştir.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.
- Post-hoc; a: aktif –inaktif p<0,05, b:aktif-kontrol p<0,05, c:inaktif-kontrol p<0,05

MAF değerleri hasta grubunda 13,2 (11,7-15,6), kontrol grubunda 9,6 (1-12,1) olarak bulunmuştur. Akromegali hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Hastalık aktivitesine göre karşılaştırdığımızda ise hem aktif hem de inaktif hasta grubunda MAF değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. AcroQol değerleri karşılaştırıldığında aktif ve inaktif hasta grubunda fark saptanmamıştır (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15.Hastalık Aktivitesine Göre MAF ve AcroQoL Değerleri

Değişkenler	Aktif Hasta (N=22)	İnaktif Hasta (N=17)	Kontrol Grubu (N=39)	P Değeri
MAF	13 (11,6-15,8)	13,5 (12,1-15,6)	9,6 (1-12,1)	<0,001^{b,c}
AcroQoL	83,30±8,83	86,41±5,73		0,193

- Üçlü grup karşılaştırmalarında Tek Yönlü Anova/Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise PostHoc Tukey Analizi yapılmıştır. Post- Hoc anlamlılık **p^{a,b,c}** şeklinde verilmiştir.
- İkili karşılaştırmaya için ise Student's t test kullanılmıştır.
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (%25-%75 percentil) olarak verilmiştir.
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.
- Post-hoc; a: aktif –inaktif p<0,05, b:aktif-kontrol p<0,05, c:inaktif-kontrol p<0,05

4.7. ROC Analizleri

Topuk kalınlığı ile sağ ve sol aşıl tendon kalınlığı değerlerine ait ROC analiz sonuçları **Tablo 4.16'**de verilmiştir.

Tablo 4.16.Sağ ve sol topuk kalınlığı ile sağ ve sol aşıl değerlerine ilişkin ROC analizi sonuçları

	AUC	P Değeri
Sağ Topuk kalınlığı	0,686	0,005
Sol Topuk kalınlığı	0,704	0,002
Sağ Aşıl	0,720	0,001
Sol Aşıl	0,711	0,001

- AUC: ROC eğrisi altında kalan alan
- Koyu renkteki p değerleri istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

Sağ topuk kalınlığı değerleri akromegalisi olan hastaları ayırmada anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Sağ topuk kalınlığı için en iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak 15,20 mm olarak bulunmuştur. Sol topuk kalınlığı değeri akromegalisi olan hastaları ayırmada anlamlı bulunmuştur (p=0,002). Sol topuk kalınlığı için en iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak 15,95 mm olarak bulunmuştur. Duyarlılığı sağ

topuk için % 66, sol topuk için % 58, seçiciliği ise sağ topuk için % 76, sol topuk için % 84 saptanmıştır. Sağ Aşıl tendon kalınlığı değeri akromegalisi olan hastaları ayırmada anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Sağ aşıl için en iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak 4,15 mm olarak bulunmuştur. Sol Aşıl tendon kalınlığı değeri akromegalisi olan hastaları ayırmada anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Sol aşıl tendon kalınlığı için en iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak 3,65 mm olarak bulunmuştur. Duyarlılığı sağ aşıl için % 58, sol aşıl için ise % 89, seçiciliği ise sağ aşıl için % 79, sol aşıl için ise % 56 saptanmıştır.

Sağ ve sol topuk kalınlığı ile sağ ve sol aşıl tendon kalınlığı değerlerine ait veriler **Tablo 4.17'**de verilmiştir.

Tablo 4.17.Sağ ve sol topuk kalınlığı ile sağ ve sol aşıl değerlerine ilişkin tanısal doğruluk ölçütleri (Güven Aralığı %95)

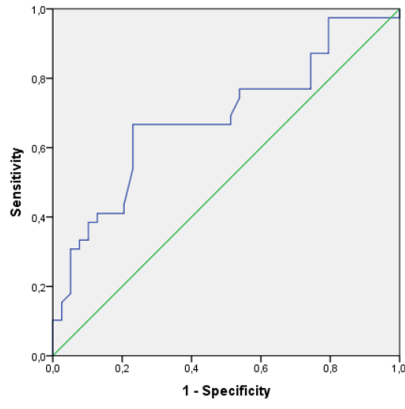
	Kesim Noktası (mm)	Duyarlılık	Seçicilik	PPV	NPV
Sağ Topuk kalınlığı	15,20	0,667 0,509 0,794	0,769 0,617 0,873	0,743 0,629 0,832	0,697 0,582 0,794
Sol Topuk kalınlığı	15,95	0,589 0,434 0,729	0,846 0,703 0,927	0,793 0,683 0,873	0,673 0,557 0,773
Sağ Aşıl	4,15	0,589 0,434 0,729	0,795 0,645 0,892	0,742 0,628 0,831	0,659 0,542 0,761
Sol Aşıl	3,65	0,897 0,764- 0,959	0,564 0,410 0,707	0,673 0,556 0,772	0,846 0,743 0,915

- PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

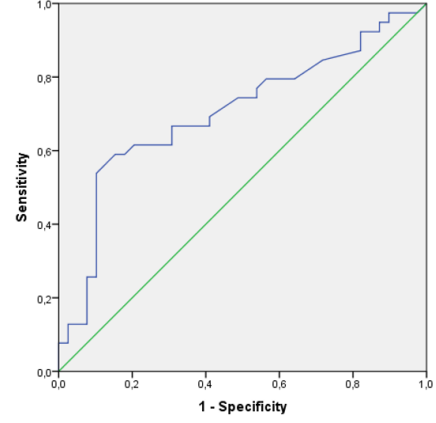
Topuk kalınlığı ve aşı tendon kalınlığına ait ROC Eğrileri Şekil 4.1’de verilmiştir.

Şekil 4.1. ROC Eğrileri

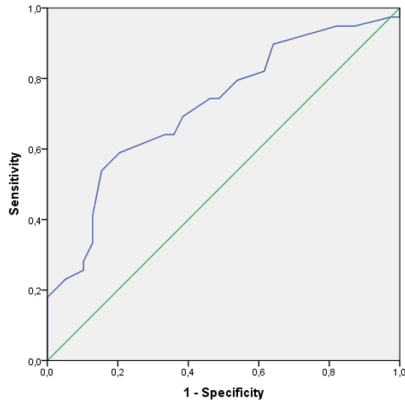
Sağ Topuk kalınlığı



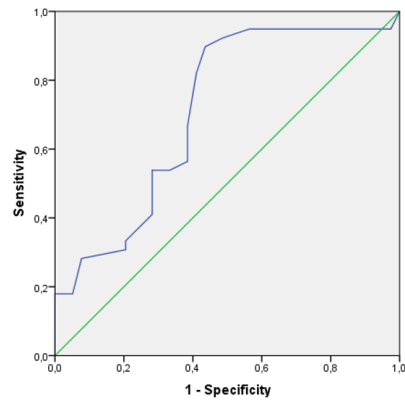
Sol Topuk Kalınlığı



Sağ Aşıl Kalınlığı



Sol Aşıl Kalınlığı



5. TARTIŞMA

Akromegali GH ve IGF-1 artışının neden olduğu pek çok doku ve organda büyümenin görüldüğü, bu nedenle hastanın görünümünü etkileyen bir hastalıktır. Hastalığa, ilk tanımlandığı zaman, ekstremitelerde büyüme anlamına gelen “akromegali” adı verilmiştir (21). Akral büyüme, yüzde kabalaşma, ciltte kalınlaşma, iskelette büyüme hastalarda akromegalinin düşünülmesi ve araştırılmasına yol açar. Buna ilave olarak hastaların sıklıkla yaşam kalitesini de etkileyen yumuşak doku değişiklikleri, sinir sıkışmaları, eklem problemleri ve pareteziler, aşırı terleme, obstrüktif uyku apnesi ve uyku kalitesinde bozulma gibi sorunları vardır (20,32,33). Akromegali hastalarında kas, tendon ve yumuşak doku ile ilgili birtakım yapısal değişikliklerin ve yakınmaların olduğu bilinmektedir; ancak literatürde bu değişiklikleri ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma vardır (6-10). Çalışmamızda, akromegali hastalarında alt ekstremitte kas kalınlıkları, pennat açıları, aşil, patellar tendon kalınlıkları, entezit varlığı ve cilt kalınlığı kolay uygulanabilen ve non invaziv bir yöntem olan USG ile araştırılmış, kollajen sentez ürünü olan PIIINP ve kas gelişimi için negatif regülatör olan myostatin düzeyleri ölçülmüş, aynı zamanda hastalar yaşam kalitesi ve yorgunluk açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda aşil tendon kalınlıklarının akromegali hastalarında, özellikle hastalık yönünden aktif olanlarda, daha belirgin olarak arttığı bulunmuştur. Akromegalisi olan hastaların tendonlarını değerlendirmek amacıyla literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (12,14,16,58). Colao ve arkadaşları (14) tarafından 12 akromegali hastasının sağ ve sol topuk tendonları USG ile incelenmiş, sağlıklı bireylere göre daha kalın bulunmuştur. On iki aylık lanreotide tedavisi ile GH ve IGF-1

seviyesinin normale döndüğü, beraberinde bu yapısal değişikliklerin gerilediği görülmüştür (14). Onal ve arkadaşları tarafından (12) 42 akromegali hastasında yapılan çalışmada ise akromegalisi olan hastaların aşil tendonları normal bireylerle karşılaştırılmış ve değerlendirmede sonoelastografi bulgularına göre aşil tendonu sertliği akromegali hastalarında farklı bulunmuş ve dolayısı ile farklı renk kodlamaları saptanmıştır. Çalışmada aşil tendonu kalınlığının akromegali grubunda artmış olduğu, aktif akromegali grubunda daha kalın olduğu görülmüştür (12). Koçak ve arkadaşları tarafından (16) 38 akromegali hastasında yapılan çalışmada ise aşil tendon kesitsel alanını USG ile değerlendirilmiş, akromegali grubunda daha kalın olduğu görülmüş; ancak aktif ve inaktif hastalar arasında fark saptanmamıştır (16). Çalışmamızın sonucu literatürdeki sınırlı veri ile uyumludur ve akromegali hastalığının vücuttaki en sağlam, en kalın, alt ekstremitte biyomekaniğinde çok önemli role sahip olan aşil tendonunda kalınlık artışına yol açtığını göstermektedir. İlave olarak, tendon kalınlık artışının aktif hasta grubunda daha belirgin olması, tedavi ile tendon kalınlık artışının belki de gerileyebileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalardan farklı olarak aşil tendon kalınlıklarının akromegali hastalarını normal sağlıklılarından ayırmak için diagnostik olarak kullanılmasına yönelik ROC eğri analizi yapılmıştır ve sonucumuz istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Prediktif değerler çok kuvvetli değildir. Ölçüm yöntemi, ırk, cinsiyet, boy ve eşlik edebilecek hastalıkların varlığı (ailevi hiperkolesterolemi vb) ölçümlerde farklılıklara yol açabilir ve bu kesim noktası değerlerinin kullanımını zorlaştırabilir. Çalışmamızda patellar tendon kalınlıkları kontrol grubuna göre artmış olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık sadece sol patellar tendonda sınırdadır bulunmuştur. Literatürde bildiğimiz kadarıyla akromegali hastalarında patellar tendon kalınlığının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Akromegalideki tendon değişikliklerinin etiyopatogenezine baktığımızda GH/IGF-1 aksı ön plana çıkmaktadır (103). Konuyla ilgili literatürde deneysel hayvan modellerinde bazı çalışmalar yapılmıştır (51-57). Abrahamsson ve arkadaşları (52,55) çalışmalarında deneysel in vivo ve tavşan modellerinde tendonlarda IGF-1'in matriks sentezini etkilediğı gösterilmiştir. Kuvvetlendirici egzersizler ile hem deneysel hayvan hem de insan aşil tendonunda IGF-1 ekspresyonunun artışı gösterilmiş, egzersiz ve mekanik yük uygulanması IGF-1 “up-regulasyonuna” atfedilmiştir (56,57). Doessing ve arkadaşları (19), GH eksikliği olan 9 ve akromegalisi olan 9 bireyde kas, tendon ilişkisini incelemek amacıyla patellar tendon biyopsisi ile kollajen fibril çapını değerlendirmişlerdir. Kollajen fibril çapı akromegalili bireylerde GH eksikliği olan bireylere göre daha yüksek saptanmıştır (19). Sonuç olarak büyüme hormonunun tüm vücutta kollajen sentezini stimule ettiği bilinmekle birlikte, tendonlar üzerindeki etki mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (103).

Akromegali hastalarında kemikte görülen hipertrofik değişiklikler nedeniyle biyomekanik bozulur, kortikal defektler görülebilir. Ligamanlardaki kalsifikasyonlar ve tendondaki yapısal değişiklikler nedeniyle tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerlerinde, yani entezis bölgelerinde kalınlaşma, periostal değişiklikler olarak tanımlanan entezit oluşabilir (3,4,71). Literatürde akromegali hastalarında entezit görülebileceğı belirtilmiş olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla, entezit varlığının kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırıldığı prospektif çalışma yoktur (3,5,6,13,103,118). Yakın zamanda Fonseca ve arkadaşları (15) yayınladıkları olgu sunumunda 41 yaşında ileri derece akromegalisi olan bir erkek hastada hem direkt grafide hem de USG'de topuk yağ kalınlığının artmış olduğunu, tendinopati ve entezit varlığını göstermişlerdir (15). Çalışmamızda akromegali hastalarının patellar tendon ve

aşıl tendonlarının USG ile değerlendirilmesi sırasında entezit varlığı da araştırılmıştır. Sağ, sol aşıl entezit sıklığı ve sağ patellar entezit sıklığı akromegali grubunda daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, entezit varlığı günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilecek ağrı ve eklem hareket açıklığında kısıtlılık yapabilmesi nedeniyle akromegali hastalarında göz önünde bulundurulması gereken bir klinik durumdur.

Akromegali hastalarında yağ dokusunda değişiklik, GH ve IGF-1 etkisiyle kollajen sentezinde artış ve sonuç olarak tüm vücutta yumuşak dokuda kalınlaşma görülür (34,35,47). Çalışmamızda hem topuk kalınlığı hem de topuk cilt kalınlığı değerlendirilmiş olup akromegali hastalarında her ikisinin de kontrol grubuna göre daha kalın olduğu saptanmıştır. Kalınlık artışının aktif hasta grubunda daha belirgin olduğu görülmüştür. 1972 yılında yapılan bir çalışmada 21 akromegali hastasında cilt kalınlığı ön koldan yapılan punch biyopsi ile değerlendirilmiş ve kalınlık artışı olduğu tespit edilmiştir (10). Fields ve arkadaşları (7) 9 akromegali hastasında yaptıkları çalışmada direkt grafi ile ön kol cilt kalınlığını incelemişler ve kalınlık artışı olduğunu saptamışlardır (7). Topuk kalınlığı ise literatürde sınırlı sayıda çalışmada direkt grafi ile değerlendirilmiş, akromegali hastalarında topuk kalınlığında artış tespit edilmiş ve daha önceki yıllarda tanısal değerlendirmede yer verilmiştir (7,68,69). Çalışmamızda topuk kalınlığının akromegalisi olan hastaları sağlıklı bireylerden ayırmada diagnostik değerine bakılmıştır. Sağ topuk kalınlığı için kesim noktası 15,20 mm, sol topuk için ise 15,95 mm olarak belirlenmiştir. Ayrıca literatürden farklı olarak çalışmamızda akromegali hastalarında topuk kalınlığını oluşturan yapılardan biri olan plantar fasya kalınlıkları da ölçülmüştür. Sonuçlarımıza göre plantar fasya kalınlığı akromegali hastalarında özellikle de aktif akromegali grubunda daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu da yukarıda özetlediğimiz tendon kalınlık artışlarıyla benzerdir.

İskelet kas gücü, kas kitlesine ve mikromimarisine bağlıdır (86). Kas kalınlığı ve kas mikromimarisinin USG yöntemi ile değerlendirilmesi daha önce akromegali dışındaki D vitamini eksikliği, sistemik lupus eritematozus, osteoartrit, sarkopeni, serebral palsi ve inme gibi çeşitli hasta gruplarında yapılmıştır (99,104-108). Kas kalınlığı D vitamini eksikliği olanlarda olmayanlara göre, hemiplejik hastalarda hemiplejik olmayanlara göre, sistemik lupus eritematozuslu hastalarda ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Yine sarkopenide azalmış kas kitlesi ve kas kalınlığı bildirilmiştir (99, 104-108). Çalışmamızda USG ile kuadriceps kas grubu ve gastroknemius kaslarının kalınlıkları değerlendirilmiştir. Sonuçlarımıza göre gastroknemius medial başı, vastus medialis ve vastus lateralis kaslarının kalınlıkları hem sağ hem de sol tarafta, rektus femoris kası kalınlığı ise sadece sol tarafta akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Yapılan analizlerde aktif akromegali hastalarında vastus medialis ve gastroknemius medialis kaslarının kalınlıkları inaktif akromegali hastaları ve kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Literatürde akromegali hastalarında kas patolojileri birçok çalışmada değerlendirilmiş olsa da bildiğimiz kadarıyla USG ile kas kalınlığının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Kuadriceps femoris kası bacağın tek ve en önemli ekstansör kasıdır. Bu kas liflerinde meydana gelebilecek zayıflık ya da patoloji ayakta durma, yürüme, koşma gibi aktiviteleri zorlaştırabilir, dizde boşalma hissine yol açabilir (109). Gastroknemius ve soleus kaslarının ise patolojilerinde yürüme, zıplama gibi aktiviteler etkilenebilir (110). Bu kasların kalınlıklarının, benzer kontrol grubuna göre, daha düşük bulunmasının, kasların fonksiyonlarında azalmaya neden olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda bu kasların fonksiyonları değerlendirilmemiştir.

Büyüme hormonu ve iskelet kası arasındaki ilişkiye baktığımızda; GH ve IGF-1 iskelet kasları üzerine anabolik etkilidir, yani protein sentezini uyarır. Diğer yandan da proteoliz inhibe edilir. Böylece pozitif nitrojen dengesi sağlanmış olur (48,60). GH'nin iskelet kası üzerine olan etkileri IGF-1 aracılığı ile düzenlenmektedir. GH ve iskelet kası arasındaki ilişki daha önce literatürde çalışılmıştır. Nagulasparen ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada 18 akromegali hastasında kas değişikliklerini incelemek amacıyla biyopsi yapmışlardır. Sonuç olarak akromegali hastalarında tip 1 kas fibrillerinde hipertrofi ve tip 2 kas fibrillerinde atrofi olduğunu göstermişlerdir (8). Akromegalide proksimal kaslarda hafif myopati olduğu hastaların EMG ve kas biyopsileri ile değerlendirildiği bazı vaka bildirimlerinde belirtilmiştir (65-67). Mastalgia ve arkadaşlarının (9) 11 akromegali hastası ile yaptıkları bir çalışmada proksimal güçsüzlüğü olan hastalarda EMG ve kas biyopsisinde miyopatik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (9). Çalışmamızda ilginç bir şekilde bazı alt ekstremité kaslarının kalınlıkları kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu durum kaslarda görülen atrofi ve miyopatik değişiklikler nedeniyle kas lifi sayısında azalma yani total kas kütleindeki azalma ile ilişkili olabilir. Literatürde akromegali hastalarında kas kütlelerinin arttığına dair yapılan bazı çalışmalar olmakla birlikte, değişmediğini belirten bazı çalışmalar da mevcuttur (6,111). Diğer yandan, çalışmamızda USG ile değerlendirilen vastus intermedius, gastrocnemius lateralis ve soleus kaslarının kalınlıklarında akromegali ve sağlıklı kişiler arasında farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle çalışma sonuçlarımızın uzun dönem takipli, daha geniş çalışmalarla doğrulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Kas mimarisi ile tanımlanan pennat açısı, kasın sağlamlığı, belli bir kuvvet üretmek için gerekli olan kasın kapasitesi hakkında bilgi verir (84). Pennat açısı büyük ise

kasın belli volüm başına düşen kontraktıl materyali daha fazladır ve bu da kasın güç oluşturma kapasitesinin arttığını göstermektedir (84). Çalışmamızda, kuadriseps femoris kasını oluşturan 4 kas ile gastroknemius medial başı pennat açısı değerlendirilmiştir. Literatürde bildiğimiz kadarıyla akromegali hastalarında pennat açının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısı ile çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Çalışmamız sonuçlarına göre, vastus medialis için hem sağ hem de sol, vastus lateralis için sadece sağ taraf pennat açısı değerleri akromegali hastalarında normal sağlıklılardan oluşan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Her iki taraf vastus medialis ve sağ taraf vastus lateralis kası pennat açısı aktif akromegali hastalarında kontrol grubu ve inaktif hasta grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Gastroknemius ve kuadriseps kasları pennat kaslardır. Vastus lateralis ve gastroknemius kası fibrilleri göreceli olarak düz uzanım gösterdiğinden USG ile pennat açısı yönünden değerlendirilmesi daha güvenilirdir. Vastus medialis kası ise daha kompleks yapıya sahip olup pennat açısı yönünden değerlendirmesi daha zor olmaktadır (99). Akromegali hastalarında kas güçsüzlüğü görülebilmektedir (62,63,65). Pennat açısı ölçümü ile saptanan bulgular, yukarıda belirttiğimiz aynı kas gruplarının kalınlıklarında saptanmış olan azalma ile uyumludur ve akromegali hastalarında bu kas gruplarındaki gücünde azalma olduğunu düşünmektedir.

Çalışma vakalarımızda kasların kalınlığı ve mikromimarisi USG ile değerlendirilmiş; ancak bu kasların gücü ve fonksiyonelliği daha farklı testler ile araştırılmamıştır. Akromegali grubunda saptanan tendonlardaki kalınlık artışının, bazı kas gruplarının kalınlıklarının ve bununla uyumlu mikromimariyi gösteren pennat açısı azalmasının fonksiyon ve kas gücü üzerine etkilerinin ileri çalışmalarda araştırılması gerekir.

Kas iskelet sistemi patolojilerini değerlendirmede direkt grafler sık ve ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılsa da kas, tendon, fasya gibi yumuşak dokuları göstermede yetersizdir. Ayrıca iyonize radyasyon içermektedir. Bilgisayarlı tomografler yoğun iyonize radyasyon içermesi ve göreceli olarak pahalı olması nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. MRG' nin ise yumuşak doku patolojilerinde oldukça sensitif ve spesifik bir yöntem olmakla birlikte pahalı olması, çekim için uzun süre gerekmesi, tekrarlayan ölçümlere çok olanak sağlamaması gibi dezavantajları bulunmaktadır. USG son yıllarda kas iskelet sistemi patolojilerinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Poliklinik şartlarında kolay uygulanabilir olması, tekrarlayan ölçümler sağlaması, iyonize radyasyon içermemesi, girişimsel işlemlere kılavuzluk yapması, yüksek uzaysal çözünürlük gibi birçok avantajları nedeniyle ön plana çıkmaktadır (11,81). Bu nedenle çalışmamızda değerlendirme yöntemi olarak avantajları nedeniyle USG kullanılmıştır. USG'nin kullanıcı bağımlı olması en büyük dezavantajı gibi görünse de MRG ve bilgisayarlıtomografi gibi diğer yöntemlerin de hem çekimi yapan teknisyen, değerlendirmeye alınan sekanslar ve değerlendirmeyi yapan radyolog hekim açısından kullanıcı bağımlı olduğunun unutulmaması gerekir. Ayrıca merkezimizde kas iskelet sistemi USG'si konusunda tecrübeli bir hekim tarafından yorumlandığından, kullanıcıya bağımlı yanlış yorumlamalar ya da hatalı ölçümler elimine edilmiştir.

Literatürde büyüme hormonu seviyelerinin yorgunluk, fonksiyonel limitasyon ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkileri olduğu daha önce belirtilmiştir (117). Yukarıda özetlediğimiz çalışmamızda gösterilmiş olan kas, tendon ve yumuşak doku patolojileri de bu durumu daha zorlu hale getirebilir (2-5). Çalışmamızda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için AcroQoL ve yorgunluğun değerlendirilmesi için MAF

ölçeği kullanılmıştır. Her iki testin de daha önce Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (101,102). Çalışmamızda, aktif akromegali hastalarında yaşam kalitesi inaktif hastalara göre daha düşük çıkmış olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, MAF ölçeği ile değerlendirilen yorgunluk skoru ise hem aktif hem de inaktif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmaları desteklemektedir (112-114). Lopez ve arkadaşları (63) akromegalili hastaların egzersiz kapasitesini normal bireyler ile karşılaştırmıştır. Ölçüm yöntemi olarak elektrik biyoimpedans, yüzeysel elektrot ile izometrik dinamometre, solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testi kullanmışlardır. Sonuç olarak 6 dakika yürüme testi akromegali hastalarında normal bireylere kıyasla düşük bulunmuştur (63). Biermasz ve arkadaşlarının (115) endokrinolojik kriterlere göre başarılı tedavi edilmiş 118 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların yaşam kalitesi SF-36, AcroQoL, MAF ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS) ile değerlendirilmiştir. Çalışmadaki tüm hastalarda transsfenoidal cerrahi, medikal tedavi veya radyoterapi kullanılmış ve hastaların tümü remisyonda iken çalışmaya alınmışlardır. HADS skalası dışındaki tüm anketlerde radyoterapi ile yaşam kalitesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. İleri yaş, hastalık süresi, radyoterapi yaşam kalitesiyle ilgili faktörler olarak tespit edilmiştir (116). Akromegali hastalarında görülen yorgunluk ve yaşam kalitesindeki azalmayı çok faktörle ilişkili olabilmekle beraber, çalışmamızda saptadığımız tendon, yumuşak doku, kas yapısındaki değişiklikler ve entezit varlığının da katkısı olabilir.

Myostatin, büyüme ve gelişim ile ilgili olan IGF-1 yolağı ile etkileşerek miyofibriler proteinlerin sentezinin baskılanması ve miyogenezin inhibisyonundan sorumludur, kas büyümesi üzerine negatif etkileri vardır (90,91). Kas yapısının

etkilendiği çalışmamızda myostatin düzeyi araştırılmış, akromegali hastalarında bazı kas gruplarının kalınlıklarında azalma saptanmasına rağmen, myostatin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Ancak, istatistiksel değer sınırda anlamlı bulunmuş, aktif akromegali grubunda bu farklılık gözlenmemiştir. Bu nedenle bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

PIIINP, tip III kollajenin sentezi ve depolanması sırasında açığa çıkan prokollajen amino terminalpeptididir (18, 94). Çalışmamızda kollajen sentezinin arttığı akromegali grubu ile kontrol grubu arasında PIIINP düzeyleri benzer bulunmuştur. Bu durumun PIIINP'nin dolaylı olarak tüm vücut kollajen sentezini yansıtmaması, kas ve tendon matrikslerindeki kollajen sentezi için özgül olmaması nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz (18,19, 94).

Çalışmamızın güçlü yanlarından başlıcaları; içleme ve dışlama kriterleri ile iyi tanımlanmış akromegali hasta grubu ile yaş, cinsiyet, boy, ağırlık açısından benzer kontrol grubunda alt ekstremitte tendon, kas, yumuşak dokuyu kapsayan, geniş değerlendirmenin USG ile yapılması ve aynı hasta grubunda yorgunluk ve yaşam kalitesinin de değerlendirilmesidir. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız literatürde akromegali hastalarında kas kalınlığı ve mikromimarisinin, patellar tendon kalınlığının, entezit varlığının, topuk kalınlığı, cilt kalınlığı ve plantar fasya kalınlığının USG kullanılarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Araştırmamızın kas, tendon ve yumuşak doku değerlendirilmesinde kolay uygulanabilen, non invaziv bir yöntem olan USG ile yapılması ve USG değerlendirmelerinin tecrübeli bir romatolog tarafından yapılması diğer bir kuvvetli yönüdür.

Çalışmamızdaki önemli kısıtlılıklardan başlıcalarıysa; öncelikle kesitsel tipte planlanmış olması, uzun dönem takiplerinin olmamasıdır. İlave olarak akromegali

grubundaki vakalar hastalıkları sebebiyle daha sedanter bir yaşam sürmesine karşın, kontrol grubundaki bireyler, özellikle sağlıklı vakalardan seçildiğinden, daha aktif bir yaşam sürmekteydi. Bu nedenle egzersizin kas ve tendon üzerine etkilerinin her iki grupta benzer olmaması çalışmamızın eksik yönü olabilir. Çalışmamızda araştırılmamış olan tendon ve kas gruplarına spesifik fonksiyonların gelecekteki çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kısaca çalışmamızda, akromegali hastalarında yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini olumsuz olarak etkileyebileceği düşünülen kas, tendon ve yumuşak doku değişiklikleri kolay uygulanabilir ve non invaziv bir yöntem olan USG ile değerlendirilmiştir. Akromegali hastalarında, kontrol grubuna göre, entezit sıklığında, aşıl tendon, plantar fasya, cilt, topuk kalınlığında artış saptanmıştır. Alt ekstremitte kaslarından vastus medialis, vastus lateralis ve gastrocnemius medialis kalınlıklarında azalma ve kalınlığında azalma saptanan kaslardan vastus medialis ve vastus lateralis pennat açılarında azalma saptanmıştır. İlave olarak, akromegalide aktif hastalık varlığının, yani tedaviye rağmen GH ve IGF-1 düzey yüksekliğinin olmasının, kas kalınlığı, pennat açısı, entezit sıklığı, cilt, topuk ve plantar fasya kalınlıkları üzerine etkili olduğu görülmüştür. Sonuç olarak; akromegali hastalığı, tendon ve yumuşak doku kalınlıklarında artışa, entezit oluşumuna, bazı alt ekstremitte kas kalınlıklarında azalmaya ve bazı kasların mikromimarilerinde (kas gücünde azalmaya işaret eden) bozulmaya yol açabilir. GH ve IGF-1 düzey yüksekliğinin devam etmesinin bu değişiklikleri belirginleştirebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, akromegali hastalarının, sağlıklı kişilere göre, yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiği ve daha yorgun hissettikleri saptanmıştır. Tendon, kas ve yumuşak dokuda saptadığımız bu

değişiklikler, hastaların yaşam kalitelerinde azalma ve yorgunluk artışına katkıda bulunabilir.

6. SONUÇ

- Akromegali hastalarında aşil tendon kalınlıkları yaş, cinsiyet, boy ve ağırlıkları benzer olan kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
- Akromegali grubunda aşil ve patellar entezit çok daha sık bulunmuştur.
- Cilt, topuk ve plantar fasyada akromegali hastalarında kontrol grubuna göre kalınlık artışı olduğu saptanmıştır.
- Vastus medialis, vastus lateralis ve gastrocnemius medialis kas kalınlıkları akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.
- Vastus medialis ve vastus lateralis kası pennat açıları akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.
- Akromegalide hastalığın aktif olmasının (tedaviye rağmen GH ve IGF-1 yüksekliğinin olması) kas kalınlığı, pennat açısı, entezit sıklığı, cilt, topuk ve plantar fasya kalınlıkları üzerine etkili olabileceği bulunmuştur.
- Yorgunluğu gösteren MAF değerleri hem aktif hem de inaktif hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.
- Acroqol ile değerlendirilen yaşam kalitesi aktif ve inaktif akromegali grubunda benzer bulunmuştur.
- Myostatin düzeyleri akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.
- PIIINP düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102-52.
2. Boswell SB, Patel DB, White EA, Gottsegen CJ, Forrester DM, Masih S, et al. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Clin Imaging* 2014;38:384-96.
3. Tagliafico A, Resmini E, Ferone D, Martinoli C. Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations. *Radiol Med* 2011;116:781-92.
4. Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:64-9.
5. Chew FS. Radiologic manifestations in the musculoskeletal system of miscellaneous endocrine disorders. *Radiol Clin North Am* 1991;29:135-47.
6. Freda PU, Shen W, Reyes-Vidal CM, Geer EB, Mendazo FA, Gallagher D, et al. Skeletal muscle mass in acromegaly assessed by magnetic resonance imaging and dual-photon x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2880-6.
7. Fields ML, Greenberg BH, Burkett LL. Roentgenographic measurement of skin and heel-pad thickness in the diagnosis of acromegaly. *Am J Med Sci*. 1967;254:528-33.
8. Nagulesparen M, Trickey R, Davies MJ, Jenkins JS. Muscle changes in acromegaly. *Br Med J*. 1976;2:914-5.
9. Mastaglia FL, Barwich DD, Hall R. Myopathy in acromegaly. *Lancet*. 1970;2:907-909.
10. Black MM, Shuster S, Bottoms E. Skin collagen and thickness in acromegaly and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1972;1:259-63.
11. Özçakar L, Kara M, Chang KV, Çarlı AB, Akkaya N, Tok F, et al. Nineteen reasons why physiatrists should do musculoskeletal ultrasound: EURO-MUSCULUS/USPRM recommendations. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:e45-9.
12. Onal ED, Ipek A, Evranos B, Idilman IS, Cakir B, Ersoy R. Structural tendon changes in patients with acromegaly: assessment of Achilles tendon with sonoelastography. *Med Ultrason* 2016;18:30-5.
13. Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marinò V, Annecchino M, Ferone D, et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2121-5.
14. Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marinò V, Annecchino M, Ferone D, et al. Ultrasonographic evidence of joint thickening reversibility in acromegalic patients treated with lanreotide for 12 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:611-18.
15. Fonseca R, Fernández-Martínez A, Miguélez R, Uson J. Ultrasound and Radiographic Abnormalities in a Patient With Chronic Severe Acromegaly. *Reumatol Clin*. 2017.

16. Koçak M, Civan N, Karkucak M, Çapkın E, Garipoğlu M, Can İ, Karaca A, Taşdelen M, AYAR A. Ultrasonographic Assessment of Soft Tissues in Patients With Acromegaly. *Arch Rheumatol* 2015;30:138-143.
17. McPherron AC, Lawyer AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387:83-90.
18. Wilson VJ, Rattray M, Thomas CR, Moreland BH, Schulster D. Growth hormone increases IGF-I, collagen I and collagen III gene expression in dwarf rat skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 1995;29:187-97.
19. Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, Mackey AL, Schjerling P, Rennie M, et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis *J Physiol*. 2010;588;341-51.
20. Melmed S. Causes and clinical manifestations of acromegaly. *UpToDate*. 2017
21. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016;103:7-17.
22. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:17.
23. Melmed S. The pituitary; 3rd ed. Elsevier; 2011
24. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:935-9.
25. Levy A, Stafford L. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:94-127.
26. Donangelo I, Gadelha M. Molecular basis of pituitary adenomas with emphasis on somatotropinomas *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:464-79.
27. Frohman LA, Jansson JO. Growth hormone-releasing hormone. *Endocr Rev* 1986;7:223-53.
28. Melmed S, Yamashita S, Yamasaki H. IGF-1 receptor signaling: lessons from the somatotroph. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:189-215.
29. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothalamus and Pituitary In: Greenspan SF, Gardner DG eds *Basic and Clinical Endocrinology*, 2001: 100-158
30. Salmon W, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957;49:825-36.
31. Katznelson L, Kellinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:183-8.
32. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:233-40.
33. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gordon P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:515-24.
34. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.
35. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006;24:256-9.
36. Sasagawa Y, Tachibana O, Doai M, Tonami H, Iizuka H. Median nerve conduction studies and wrist magnetic resonance imaging in acromegalic patients with carpal tunnel syndrome. *Pituitary*. 2015;18:695-700.

37. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Ferone D, Longobardi S, Esposito V, Merola B. Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J Endocrinol* 1997;155:S33-7, discussion S39.
38. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Ikiz AO, Itil O, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *Int Heart J* 2012;53:299-305.
39. Rosenow F, Reuters S, Szelies B, Deuss U, Hildebrandt G, Schenider D, et al. Sleep apnea in acromegaly –prevalence, pathogenesis and therapy. Report on two cases. *Presse Med* 1994;23:1203-8.
40. Barkan AL, Stred SE, Reno K, Markovs M, Hopwood NJ, Kelch RP, et al. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1225-33.
41. 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.
42. Melmed S. *The Pituitary*. Elsevier, 3rd ed. USA, 2011.
43. Sablowski N, Pawlik K, Lüdecke DK, Hermann HD. Aspects of personality in patients with pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;83:8-11.
44. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1991;68:1673-7.
45. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2730-4.
46. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012;2012:1-10.
47. Melmed S. Medical Progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
48. Murras N, Martinez V, Rini A, Guevara-Aguirre J. Recombinant human insulin-like growth factor I has significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3036-42.
49. Døssing S, Kjær M. Growth hormone and connective tissue in exercise. *Scand J Sci Sports* 2005;15:202-10.
50. Elliott, D. H. (1965). Structure and function of mammalian tendon. *Biol. Rev.* 40:392-421.
51. Longobardi S, Keay N, Ehrnborg C, Cittadini A, Rosén T, Dall R, et al. Growth hormone (GH) effects on bone and collagen turnover in healthy adults and its potential as a marker of GH abuse in sports: a double blind, placebo-controlled study. The GH-2000 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1505-12.
52. Abrahamsson SO, Lundborg G, Lohmander LS. Recombinant human insulin-like growth factor-I stimulates in vitro matrix synthesis and cell proliferation in rabbit flexor tendon. *J Orthop Res*. 1991;9:495-502.
53. DesRosiers EA, Yahia L, Rivard CH. Proliferative and matrix synthesis response of canine anterior cruciate ligament fibroblasts submitted to combined growth factors. *J Orthop Res*. 1996;14:200-8.
54. Murphy DJ, Nixon AJ. Biochemical and site-specific effects of insulin-like growth factor I on intrinsic tenocyte activity in equine flexor tendons. *Am J Vet Res*. 1997;58:103-9.

55. Abrahamsson SO, Lohmander S. Differential effects of insulin like growth factor-I on matrix and DNA synthesis in various regions and types of rabbit tendons. *J Orthop Res.* 1996;14: 370-6.
56. Heinemeier KM, Olesen JL, Schjerling P, Haddad F, Langberg H, Baldwin KM, et al. Short-term strength training and the expression of myostatin and IGF-I isoforms in rat muscle and tendon: differential effects of specific contraction types. *J Appl Physiol* 2007;102:573-81.
57. Kjaer M, Langberg H, Heinemeier K, Bayer ML, Hansen M, Holm L, et al. From mechanical loading to collagen synthesis, structural changes and function in human tendon. *Scand J Med Sci Sports* 2009;19:500-10.
58. Langberg H, Rosendal L, Kjaer M. Training-induced changes in peritendinous type I collagen turnover determined by microdialysis in humans. *J Physiol* 2001;534:297-302.
59. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J* 2013;280:4294-314.
60. Glass DJ. Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends Mol Med.* 2003;9:344-50.
61. Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle* 2011;24:1:4.
62. Khaleeli AA, Levy RD, Edwards RH, McPhail G, Mills KR, et al. The neuromuscular features of acromegaly: A clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984;47:1009-15.
63. Lopes AJ, Guedes da Silva DP, Ferreira Ade S, Kasuki L, Gadelha MR, Guimaraes FS. What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body composition on functional exercise capacity in acromegalic patients? *J Phys Ther Sci* 2015;27:719-24.
64. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;158:587-93.
65. Abe M, Tabuchi K, Fujii K, Oda K, Ishimoto S. Myopathy in acromegaly: report of two cases [article in Japanese]. *No To Shinkei.* 1990;42:923-7.
66. McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2005;11:18-22.
67. Pickett JB, Layzer RB, Levin SR, Scheider V, Campbell MJ, Sumner AJ. Neuromuscular complications of acromegaly. *Neurology.* 1975;25:638-645.
68. Sheppard RH, Meema HE. Skin thickness in endocrine disease. A roentgenographic study. *Ann Intern Med.* 1967;66:531-9.
69. Steinbach HL, Russel HL. Measurement of the Heel-Pad as an Aid to Diagnosis of Acromegaly. *Radiology.* 1964;82:418-23.
70. La Cava G. Enthesitis: traumatic disease of insertions. *JAMA.* 1959;169:254-5.
71. Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E, Atagunduz P, Akdogan A, Kalyoncu U, Grassi W, Direskeneli H. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF- alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology.* 2010;49:578-582.
72. Matsuoka LY, Wortsman J, Kupchella CE, Eng A, Dietrich JE. Histochemical characterization of the cutaneous involvement of acromegaly. *Arch Intern Med* 1982;142:1820-3.
73. Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7:443-53.

74. Ho KY, WeisSberger AJ. Characterisation of 24 hour GH secretion in acromegaly: Implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:75-83.
75. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509-17.
76. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JA. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:136-42.
77. Minniti G, Scaringi C, Maurizi R. Radiation techniques for acromegaly. *Radiation Oncology* 2011;6:1.
78. Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Arechiga N, Mercado M. Acromegaly: Role of Surgery in the Therapeutic Armamentarium. *Int J Endocrinol* 2012;2012:306904.
79. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933-51.
80. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:526-9.
81. Ekiz T, Kara M. Kas İskelet Sistemi Patolojilerinde Tanısal Ultrason. Ed. Figen Ayhan. In *FTR Akıl Notları, Güneş Tıp Kitapevi*, 2015, İstanbul. p.p.67-74.
82. Özçakar L, Tok F, De Muynck M, Vanderstraeten G. Musculoskeletal ultrasonography in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med*. 2012;44:310-8.
83. Tok F, Özçakar L, De Muynck M, Kara M, Vanderstraeten G. Musculoskeletal ultrasound for sports injuries. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012;48:651-63.
84. Oasis C. Biomechanics of Skeletal Muscle. In *Kinesiology: The Mechanics and Pathomechanics of Human Movement*. 2nd edition. Walter Kluwer Health, 2009. p.p.45-67.
85. Aagaard P, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers AM, Wagner A, Magnusson SP, et al. A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *J Physiol*. 2001;534:613-23.
86. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age (Dordr)*. 2013;35:2377-88.
87. Fukunaga T, Roy RR, Shellock FG, Hodgson JA, Day MK, Lee PL, et al. Physiological cross-sectional area of human leg muscles based on magnetic resonance imaging. *J Orthop*. 1992;10:928-34.
88. Kawakami Y, Abe T, Fukunaga T. Muscle-fiber pennation angles are greater in hypertrophied than in normal muscles. *Journal of Applied Physiology*. 1993;74:2740-4.
89. Schmidt WA, Schmidt H, Schicke B, Gromnica-Ihle E. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:988-94.
90. Artaza JN, Bhasin S, Magee TR, Reisz-Porszasz S, Shen R, Groome NP, et al. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology*. 2005;146:3547-57.

91. Lee SJ, McPherron A. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:9306-11.
92. Retamales A, Zuloaga R, Valenzuela CA, Gallardo-Escarate C, Molina A, Valdés JA. Insulin-like growth factor-1 suppresses the Myostatin signaling pathway during myogenic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;464:596-602.
93. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010;5:217-28.
94. Nielsen MJ, Nedergaard AF, Sun S, Veidal SS, Larsen L, Zheng Q, Suetta C, Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA, Leeming DJ. The neo-epitope specific PRO-C3 ELISA measures true formation of type III collagen associated with liver and muscle parameters. *Am J Transl Res*. 2013;5:303-15.
95. Keyte SV, Kenny PJ, Forcada Y, Church DB, Niessen SJ. Serum N-Terminal Type III Procollagen Propeptide: An Indicator of Growth Hormone Excess and Response to Treatment in Feline Hypersomatotropism. *J Vet Intern Med*. 2016;30:973-82.
96. Özçakar L, Kömürcü E, Safaz I, Göktepe AS, Yazicioğlu K. Evaluation of the patellar tendon in transtibial amputees: a preliminary sonographic study. *Prosthet Orthot Int*. 2009;33:324-8.
97. Baki AE, Yıldızgören MT, Kara M, Ekiz T, Tutkun E, Özçakar L. Ultrasonographic Measurement of the Achilles and Supraspinatus Tendon Thicknesses in Patients with Chronic Lead Exposure. *West Indian Med J*. 2015;64:384-7.
98. Gooding GA, Stress RM, Graf PM, Grunfeld C. Heel pad thickness: determination by high-resolution ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1985;4:173-4.
99. Kara M, Ekiz T, Kara Ö, Tiftik T, Malas FÜ, Özbudak Demir S, Özgirgin N. Does vitamin D affect muscle strength and architecture? An isokinetic and ultrasonographic study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26:85-88.
100. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:251-8
101. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:13.
102. Yildirim Y, Ergin G. A validity and reliability study of the Turkish Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) scale in chronic musculoskeletal physical therapy patients. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2013;26:307-16.
103. Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Cushing, acromegaly, GH deficiency and tendons. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014;4:329-32.
104. Tok F, Özçakar L, Safaz I, Alaca R. Effects of botulinum toxin-A on the muscle architecture of stroke patients: the first ultrasonographic study. *J Rehabil Med*. 2011;43:1016-9.
105. Malas FÜ, Özçakar L, Kaymak B, Ulaşlı A, Güner S, Kara M, et al. Effects of different strength training on muscle architecture: clinical and ultrasonographic evaluation in knee osteoarthritis. *PM R*. 2013;5:655-62.

106. Kaya A, Kara M, Tiftik T, Tezcan ME, Ozel S, Ersöz M, et al. Ultrasonographic evaluation of the muscle architecture in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1155-60.
107. Karabay İ, Öztürk GT, Malas FÜ, Kara M, Tiftik T, Ersöz M, et al. Short-Term effects of neuromuscular electrical stimulation on muscle architecture of the tibialis anterior and gastrocnemius in children with cerebral palsy: preliminary results of a prospective controlled study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015;94:728-33.
108. Kuyumcu ME, Halil M, Kara Ö, Çuni B, Çağlayan G, Güven S, et al. Ultrasonographic evaluation of the calf muscle mass and architecture in elderly patients with and without sarcopenia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;65:218-24.
109. Kostka T, Rahmani A, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Quadriceps muscle function in relation to habitual physical activity and VO₂max in men and women aged more than 65 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:B481-8.
110. Forghany S, Nester CJ, Richards B, Hatton AL, Liu A. Rollover footwear affects lower limb biomechanics during walking. *Gait Posture*. 2014;39:205-12.
111. Brummer RJ, Lönn L, Kvist H, Grangård U, Bengtsson BA, Sjöström L. Adipose tissue and muscle volume determination by computed tomography in acromegaly, before and 1 year after adenomectomy. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:199-205.
112. Liu S, Adelman DT, Xu Y, Sisco J, Begelman SM, Webb SM, Badia X, Thethi TK, Fonseca V, Shi L. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. *J Investig Med*. 2017.
113. Szcześniak DM, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Matusiak Ł, Bolanowska A, Maciaszek J, Siemińska M, Rymaszewska J, Bolanowski M. Is there any difference in acromegaly and other chronic disease in quality of life and psychiatric morbidity? *Endokrynol Pol*. 2017.
114. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR. Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar 3;8:40.
115. Biermasz NK, Pereira AM, Smit JWA, RomijnJA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: Persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2731-9.
116. Biermasz NK, Van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JWA. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5369-76.
117. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006;27:287–317.
118. Üzümlü AK. Akromegalide Kas-İskelet Sistemi Problemleri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2016;9:69-75.

8. ÖZET

Öztürk Gökçe B, Akromegali Hastalarında Kas ve Tendon Değişikliklerinin Değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018. Çalışmamızda, akromegali hastalarında alt ekstremitte tendon, yumuşak doku, kas gruplarının kalınlığı, pennat açı ve entezit varlığı yönünden araştırılması, myostatin, Procollagen III N-Terminal Peptide (PIIINP) düzeylerinin saptanması, hastaların yaşam kalitesi ve yorgunluk açısından değerlendirilmesi ve hastalığın aktif veya kontrol altında olmasının bu ölçümler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Alt ekstremitte tendon, entezit, yumuşak doku ve kas değerlendirmeleri USG ile yapılmıştır. Acroqol ve MAF anketleri uygulanmış, serum myostatin ve PIIINP düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmamıza 39 akromegali hastası ile yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık yönünden benzer 39 sağlıklı erişkin dahil edilmiştir. Aşıl tendon, plantar fasya, cilt, topuk kalınlıkları ,aşıl ve patellar entezit varlığı akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Gastroknemius medialis, vastus medialis, vastus lateralis kas kalınlığı her iki tarafta, rektus femoris kası kalınlığı ise sadece sol tarafta akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Vastus Medialis için sağ ve sol, vastus lateralis için sağ tarafta pennat açı değerleri akromegali grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p<0,05$). Myostatin düzeyi akromegali hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük, PIIINP düzeyleri iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p<0,05$ ve $p>0,05$). MAF skoru aktif ve inaktif akromegali hasta gruplarında kontrol gruplarına göre daha yüksek, acroqol değeri aktif ve inaktif hasta gruplarında benzer bulunmuştur ($p<0,05$ ve $p>0,05$). Sonuç olarak; akromegali yumuşak doku ve tendon kalınlıklarında artışa, entezit oluşumuna, bazı kasların kalınlıklarında azalma ve mikromimarilerinde (kas gücünde azalmaya işaret eden) bozulmaya yol açabilir. Bu değişiklikler, hastaların yaşam kalitelerinde azalma ve yorgunluk artışına katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Akromegali; ultrasonografi; entezit; kas kalınlığı

9. ABSTRACT

Öztürk Gökçe, B. Evaluation of the Muscle and Tendon Changes in Patients With Acromegaly. Gazi University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2018. The aims of our study were to investigate lower extremity tendons, soft tissue, muscle groups in terms of thickness, pennation angle, and the presence of enthesitis, to evaluate the levels of myostatin, Procollagen III N-Terminal Peptide (PIIINP) and quality of life, fatigue in acromegaly patients. Thirty-nine acromegaly patients and 39 healthy control subjects similar for age, sex and body mass index were enrolled. Lower extremity tendon, skin, and muscles were evaluated by ultrasound. Acroqol and MAF questionnaires were applied. The thickness of Achilles tendon, skin, plantar fascia and heel were higher in acromegaly group than the control group ($p < 0.05$). The incidence of Achilles and patellar enthesitis were increased in the acromegaly group ($p < 0.05$). The thickness of the gastrocnemius medial head, vastus medialis, lateralis muscles for both sides and the left rectus femoris muscle were found to be lower in the acromegaly patients ($p < 0.05$). PA values of the right and left vastus medialis and the right vastus lateralis were found to be decreased in the acromegaly group ($p < 0.05$). Myostatin levels were lower in acromegaly group, and PIIINP levels were similar between the groups ($p < 0.05$, $p > 0.05$). MAF score was higher in active and inactive acromegaly patients group than in control groups ($p < 0.05$). In conclusion; acromegaly may cause to an increase in soft tissue and tendon thicknesses, enthesitis formation, decrease in the thickness of some muscles, and deterioration in microstructures (indicating decreased muscle strength). These changes may contribute to an impairment in the quality of life and an increase in fatigue in acromegaly.

Key Words: Acromegaly; ultrasound; enthesitis; muscle thickness

10. ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı: Birsen Öztürk Gökçe

Unvanı: Tıp Doktoru

Doğum Tarihi: 19.01.1989

Telefon: 0507 709 72 84

E-mail: ozturkbirs89@gmail.com

İş adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim

Dalı. Beşevler/Ankara

EĞİTİM DURUMU

Üniversite: 2006-2013 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise: 2003-2006 Şehitler Fen Lisesi

Ortaokul: 2000-2003 Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okulu

İlkokul: 1998-2000 Dr. Müzeyyen Çok değerli İlköğretim Okulu

1995-1998 Fatma Temel Turhan İlköğretim Okulu

YÜRÜTTÜĞÜ GÖREVLER

Eylül 2013- Ocak 2013 Çorum Alaca Toplum Sağlığı Merkezi Pratisyen Hekim

2013-2018 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma Görevlisi

KATILDIĞI KONGRE VE SEMİNERLER

8-12 Nisan 2015 Güncel Böbrek Hastalıkları, Hipertansiyon ve Transplantasyon Kongresi

20-24 Nisan 2016 52. Ulusal Diyabet Kongresi

6-10 Mayıs 2015 17. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

21 Mayıs 2016 Yoğun Bakım ve Nörolojik Sorunlar

1 Ekim 2016 Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Kursu
4 Mart 2017 Gebelik ve Endokrin Hastalıklar Sempozyumu
25 Mart 2017 Yoğun Bakım ve Kardiyolojik Sorunlar Sempozyumu
11-15 Ekim 2017 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR:

Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği
Türk Dahili Cerrahi Yoğun Bakım Derneği
Türkiye Romatoloji Derneği
Türkiye Hematoloji Derneği

BİLDİĞİ YABANCI DİLLER: İngilizce