

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

AKROMEGALİ HASTALARINDA NODÜLER GUATR SIKLIĞI
VE TİROİD FONKİSYON TESTLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nil Bahar ATASOY

Trabzon-2024

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

AKROMEGALİ HASTALARINDA NODÜLER GUATR SIKLIĞI VE
TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nil Bahar ATASOY

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa KOÇAK

Trabzon-2024

ÖZET

Amaç: Akromegali ile takipli hastalarda nodüler tiroid gelişme sıklığı, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi (TİİABx) yapılma oranı, tiroid malignite prevalansı ve tiroid fonksiyon testlerinin retrospektif olarak incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2012-2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalardan akromegali tanısı olup çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 84 hasta alınmıştır. Bu hastaların yaş, cinsiyet, tanı aldıkları büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), Tiroid stimüle edici hormon (TSH), sT4, sT3, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI), oral glukoz supresyon testi (OGST), L-Dopa büyüme hormonu uyarı testi (L-Dopa), tiroid ultrasonografi (USG), TİİABx sonuçlarıyla ilgili veriler değerlendirilmiştir. Çalışma tek merkezli ve retrospektif dosya taraması ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 41 (%48.8) kadın, 43 (%51.2) erkek olmak üzere 84 hasta dahil edildi. Tanı yaş ortalaması 50.05 ± 14 yıl olarak saptandı. Hastaların tanı yaşı %56 (n=47) hastada ≥ 50 yaş, %44 (n=37) hastada <50 yaş olarak bulundu. Tiroid fonksiyon testleri %79.76'sı (n=67) ötiroid, %7.14'ü (n=6) subklinik hipertiroidi, %1.2'si (n=1) subklinik hipotiroidi, %9.52'si (n=8) aşikar hipotiroidi, %2.38'i (n=2) aşikar hipotiroidi olarak değerlendirildi. Hastaların %83.3'ünde (n=70) TSH değeri, %89.2'sinde (n=75) sT4 değeri, %91.6'sında (n=77) sT3 normal olarak sonuçlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %84.52'sine tiroid USG yapılmış olup %28.95'inde (n=22) normal, %6.58'inde (n=5) tek nodül, %56.58'inde (n=43) birden fazla nodül saptandı. Hastaların %8.3'ünde (n=7) akromegali tanısı almadan total tiroidektomi (TT) operasyonu geçirdiği tespit edildi. Hastaların %34.2'sine (n=27) TİİABx yapılmış; %8'i (n=2) malign olarak sonuçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %4.7'sinde (n=4) akromegali tanısı aldıktan sonra papiller tiroid kanseri (PTK) geliştiği tespit edildi.

Sonuç: Akromegali hastalarında tiroid nodül ve malignite prevalansının normal popülasyona göre daha fazla olduğu görüldü. Tiroid nodül boyutu ve nodül sayısı ile BH ve IGF-1 arasında anlamlı ilişkiye saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Büyüme Hormonu, IGF-1, Tiroid Nodülü, Nodüler Guatr

SUMMARY

Objective: It was planned to retrospectively analyse the frequency of nodular thyroid development, thyroid fine needle aspiration biopsy rate, prevalence of thyroid malignancy and thyroid function tests in patients with acromegaly.

Materials and Methods: Between 2012 and 2013, a total of 84 patients who were diagnosed with acromegaly and met the inclusion criteria were included in the study from the patients who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology outpatient clinic. Data related to age, gender, diagnosed growth hormone (GH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), thyroid stimulating hormone (TSH), sT4, sT3, pituitary magnetic resonance imaging (MRI), oral glucose suppression test (OGST), L-Dopa growth hormone stimulation test (L-Dopa), thyroid ultrasonography (USG), thyroid fine needle aspiration biopsy (TIABx) results of these patients were evaluated. The study was performed as a single centre and retrospective file review.

Findings: The study included 84 patients, 41 (48.8%) females and 43 (51.2%) males. The mean age at diagnosis was 50.05 ± 14 years. The age at diagnosis was ≥ 50 years in 56% (n=47) patients and < 50 years in 44% (n=37) patients. Thyroid function tests revealed that 79.76% (n=67) were euthyroid, 7.14% (n=6) were subclinical hyperthyroidism, 1.2% (n=1) were subclinical hypothyroidism, 9.52% (n=8) were overt hypothyroidism and 2.38% (n=2) were overt hypothyroidism. TSH value was normal in 83.3% (n=70), sT4 value in 89.2% (n=75) and sT3 value in 91.6% (n=77) of the patients. Thyroid USG was performed in 84.52% of the patients included in the study and 28.9% (n=22) were normal, 6.5% (n=5) had a single nodule and 56.5% (n=43) had more than one nodule. Total thyroidectomy (TT) was performed in 8.3% (n=7) of the patients without a diagnosis of acromegaly. TIABx was performed in 34.2% (n=27) of the patients; 8% (n=2) of them were malignant. Papillary thyroid cancer developed in 4.7% (n=4) of the patients after the diagnosis of acromegaly.

Results: The prevalence of thyroid nodules and malignancy was higher in patients with acromegaly than in the normal population. No significant correlation was found between thyroid nodule size and number of nodules and GH and IGF-1.

Keywords: Acromegaly, Growth Hormone, IGF-1, Thyroid Nodule, Nodular Goiter

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
SUMMARY	v
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akromegali	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2. Patogenez	2
2.1.3. Etiyoloji	2
2.1.4. Klinik Bulgular	3
2.1.5. Mortalite	4
2.1.6. Tanı	4
2.1.7. Tedavi	5
2.1.7.1 Cerrahi Tedavi	5
2.1.7.2. Medikal Tedavi	6
2.1.7.3. Radyoterapi/ Stereotaktik Radyoterapi	7
2.2 Tiroid Nodülleri	7
2.2.1. Tiroid Nodülüne Yaklaşım	8
2.2.2. Tiroid Kanseri	10
2.2.3. Tiroid Hastalıkları ve Akromegali	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	12
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	27
7. KAYNAKLAR	28

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BH	Büyüme Hormonu
DTC	Diferansiye tiroid kanseri
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılayan Hormon
Gs	Stimulan G proteini
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
L-DOPA	L-Dihidroksi Fenil Alanin
MNG	Multinodüler Guatr
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OGST	Oral Glukoz Supresyon Testi
ORT	Ortalama
PTK	Papiller Tiroid Kanseri
SRL	Somatostatin Reseptör Ligandları
SSRT	Somatostatin Reseptörü
TiİABx	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
TT	Total Tiroidektomi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akromegali nedenleri	3
Şekil 2. EU-TIRADS algoritması	9
Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımı	13
Şekil 4. Hastaların hipofiz adenom boyutu dağılımı	14



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid neoplazilerinin sınıflandırılması	10
Tablo 2. Hastaların Tanı Yaşı ve BH, IGF-1, Hipofiz Adenom Boyutu Dağılımı	14
Tablo 3. Hastaların Büyüme Hormonu ve Tanı Testleri Sonuç Dağılımı	15
Tablo 4. Hastaların Tiroid Fonksiyon Testleri Değerlendirilmesi	16
Tablo 5. Tiroid USG, TİİABx, Patoloji Sonuçları Değerlendirilmesi	17
Tablo 6. Cinsiyet ile BH, IGF-1 ve Hipofiz Adenom Boyutu Karşılaştırılması	18
Tablo 7. Nodül Sayısı ile BH ve IGF-1 Değerlerinin Karşılaştırılması	18
Tablo 8. Nodül Boyutu ile BH ve IGF-1 Değerlerinin Karşılaştırılması	18
Tablo 9. Hipofiz Adenom Boyutu ile Tanı Yaşı, BH, IGF-1 Karşılaştırılması	19
Tablo 10. Tanı Yaşı, IGF-1, BH ve Hipofiz Adenom Boyutunu Değerlendirilmesi	19

1. GİRİŞ

Akromegali, çoğunlukla hipofiz bezinin somatotrop hücrelerinden oluşan adenomdan aşırı BH salgılanmasının neden olduğu kronik bir hastalıktır (1). Akromegali hastalarının ortalama tanı yaşı 40–47 olmakla birlikte, erkekler kadınlardan median 4,5 yaş daha erken tanı almaktadır. Hastalığın prevalansı milyonda 28–137, insidansı ise 2–11 olgu/ yıl olarak bildirilmektedir. Akromegali, BH aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun basısına bağlı kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Kardiyovasküler hastalık, solunum yolu hastalığı ve kanser gelişimine bağlı olarak mortalitenin 2–4 kat kadar arttığı bilinmektedir (2). Kolorektal kanser riskinin arttığını destekleyen güçlü kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle güncel kılavuzlar düzenli kolonoskopik taramayı önermektedir. Meme, prostat ve tiroid kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar ise sınırlı sayıdadır (3).

Akromegali hastalarında hipotalamus-hipofiz-tiroid hormon aksında disfonksiyon sık görülür. Tiroid bezi ile ilgili olarak basit ve multinodüler guatr (MNG), soliter nodül gibi benign proliferatif lezyonların sıklıkla ortaya çıktığı iyi bilinmektedir (4–7). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda tiroidin benign hastalıklarına ek olarak tiroid kanseri prevalansı da genel popülasyondan daha yüksektir (5,8,9). Hasta serilerinde akromegali tanılı hastalarda tiroid kanser görülme sıklığı %1.2–10.6 arasında değişmektedir. Normal popülasyona göre akromegalide tiroid kanser riskinin hem arttığını hem de değişmediğini gösteren veriler bulunmaktadır (2). Türkiye de yapılan bir çalışmada 179 tane akromegali tanılı hastanın %13.4'ünde (n=24) kanser gelişmiş olup, en sık görülen kanser tipinin tiroid papiller karsinomu olduğu saptanmış (11). 291 tane akromegali hastası ile yapılan başka bir çalışmada hastaların %4.5'inde (n=13) tiroid kanseri saptanmıştır (12).

Güncel kılavuzlar akromegali tanılı hastalarda muayenede veya USG'de tespit edilen tiroid nodülünün malignite riski nedeniyle takip edilmesi, gerektiğinde TİİABx ile değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Akromegalinin tiroid fonksiyon testleri bozukluğu ve tiroid nodülü ile ilişkili olduğu bilinmektedir ancak prevalansı halen tartışmalıdır. Bu çalışma ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli akromegali hastalarında, tiroid hastalıkları ve tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akromegali

Akromegali terimi, Yunanca aşırılık anlamına gelen akron ve büyük anlamına gelen megas kelimelerinden türetilmiştir. Akromegali, ilk kez 1886'da Fransız nörolog Pierre Marie tarafından tanımlanan kronik bir endokrin hastalıktır (4). Sıklıkla BH salgılayan somatotrop hücrelerin aşırı çoğalması ve aşırı BH üretmesiyle karakterize hipofiz adenomundan kaynaklanır ve nadiren büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH) salgılayan hipotalamik bir tümöre veya karsinoid bir tümörden ektopik GHRH salgılanmasına sekonder olarak gelişebilir (4,5).

2.1.1. Epidemiyoloji

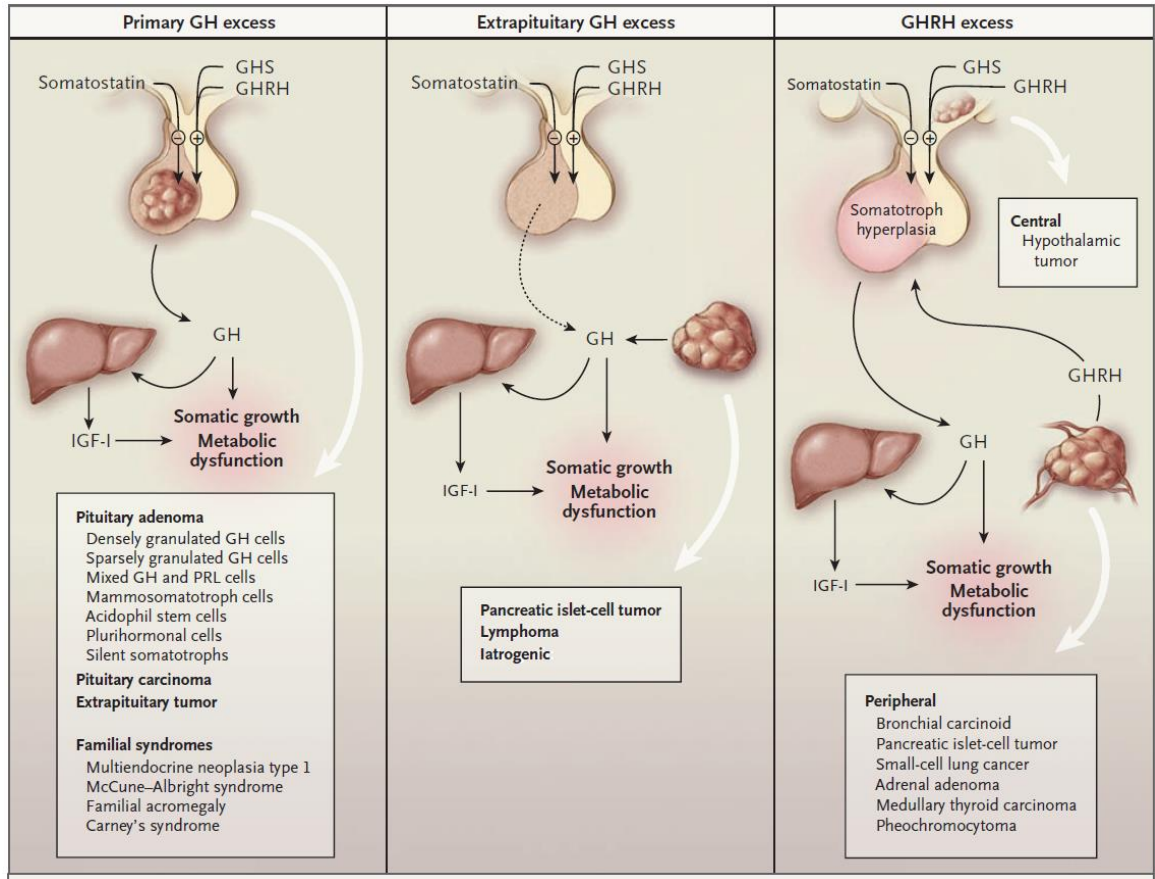
Hipofiz adenomları tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Akromegali insidansı yılda yaklaşık milyonda 3-5 ve prevalansı milyonda 40-60'dır (6,7).

2.1.2. Patogenez

Hipofiz adenomları genellikle mutasyona uğramış bir hücrenin düzensiz monoklonal çoğalmasından kaynaklanır. Tümör süpresör gen inaktivasyonu ve onkogen aktivasyonunu içeren bir dizi genetik defekt sonucu tümör gelişir. Stimulan G proteini (Gs), GHRH uyarısının iletilmesini sağlar ve bir α -alt birimi içerir; α -alt birim geninin aktive edici bir mutasyonu, kalıcı olarak aktive edilmiş Gs ve hücre içi siklik adenosin monofosfat artışına yol açar. Bu α -alt birim genindeki mutasyon, GHRH reseptör aktivasyonu ile adenilil siklazin uyarılmasını taklit ederek otonom GH salgılanmasına neden olur. Alfa-alt birim geninin mutasyonu, BH salgılayan hipofiz adenomlarının %40'ında gösterilmiştir (4,8).

2.1.3. Etiyoloji

Akromegali vakalarının %99'u hipofiz adenomu kaynaklıdır ve hipofiz dışı kaynaklar tüm vakaların %1'inden azını oluşturur (9).



Şekil 1. Akromegali nedenleri (5)

2.1.4. Klinik Bulgular

Her hastadaki klinik belirtiler BH ve IGF-1 düzeylerine, yaşa, tümör boyutuna ve tanıdaki gecikmeye bağlıdır (6). Hastalarda genellikle kaba yüz özellikleri, akrall büyüme, cilt kalınlaşması ve yumuşak doku hiperplazisi olur. Diğer belirtiler arasında terleme artışı, guatr, eklem tutulumu, karpal tünel sendromu, görme bozuklukları, baş ağrısı, kolon polipleri, uyku apnesi, üreme bozuklukları, metabolik bozukluklar (hipertrigliseridemi, azalmış insülin duyarlılığı) ve kardiyovasküler hastalıklar (kardiyak hipertrofi, hipertansiyon, aritmiler) yer almaktadır (10).

Akromegali hastalarında kronik olarak yüksek BH ve IGF-1 seviyeleri bulunur. IGF-1'in uyardığı RAS/RAF ve PI3K/AKT yolu, menenjiyom, multipl myelom, pankreas kanseri ve diğer malign tümörlerin patogeneğinde rol oynayan ana yollardır. Bu yollar aynı zamanda epitelyal-mezenkimal değişimi ve anjiyogenezi hızlandırarak, endokrin metabolizmayı, immün regülasyonu bozarak tümör gelişimini destekleyebilir (11).

2.1.5. Mortalite

Akromegali hastalarında prognozu etkileyen ana faktörler, tanıdaki gecikmeler ve komorbiditelerdir. Hem BH hem de IGF-1 seviyeleri mortalite ile ilişkilidir. Tedavi ile BH ve IGF-1 normal aralıkta tutulabildiğinde akromegali hastalarının mortalite oranı normal popülasyonla benzerdir (12–14). Akromegali hastalarındaki ölüm oranı genel popülasyondaki ölüm oranından iki ila dört kat daha yüksektir. Başlıca ölüm nedenlerinin %60'ından kardiyovasküler komplikasyonlar, %25'inden solunum komplikasyonları ve %15'inden maligniteler sorumludur (15). Bununla birlikte, yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar, tedaviyle BH seviyesi 2-2,5 µg/L'nin altında tutulduğunda akromegali ile ilişkili mortalitenin azaltılabileceğini de göstermiştir (14,16,17). Tedavi seçeneklerinden biri olan radyoterapi özellikle serebrovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi seçeneği olarak değerlendirilirken kar-zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır (18). BH ve IGF-1 yüksekliği nedeniyle benign ve malign neoplazilerin akromegali hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (19). Maligniteler arasında kolon ve tiroid kanseri riskini artırdığına yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur (20). Akromegali hastalarında tiroid kanseri riski genel popülasyona göre 6.96 kat daha yüksek, rutin olarak taranması önerilen kolorektal kanser riski neredeyse iki katı olarak bulunmuştur. Akromegalinin hematolojik, beyin ve merkezi sinir sistemi (menenjiyom, malign astrositom ve schwannoma), bağ dokusu, pankreas ve ince bağırsak kanserlerinin görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (11).

2.1.6. Tanı

Akromegali tanısı için rastgele BH ölçümü güvenilir değildir. Klinik olarak tipik akromegali özellikleri olan bir hastada IGF-1'nin yaşa göre normal üst sınırın 1,3 katının üzerinde olması tanıyı doğrular (21). Akromegali tanısı için standart yöntem OGST sırasında BH ölçülmesi olmuştur. Akromegalide hiperglisemiye takiben BH seviyesinde baskılanma olmaz, BH <1 µg/l düzeyine gerilemez (7,22). Biyokimyasal olarak tanı konulduğu zaman tümörün boyutunu ve görünümünü belirlemek amacıyla radyolojik görüntüleme yapılması önerilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinden öncelikli olarak MRI tercih edilmeli, MRI kontrendike olduğu veya kullanılamadığı durumlarda bilgisayarlı tomografi kullanılması önerilmektedir (22,23).

2.1.7. Tedavi

Tedavinin öncelikli hedefi IGF-1 ve BH seviyelerinin yaşa göre normal aralığa yaklaştırılması; diğer hedefler tümör boyutlarının küçültülmesi, semptomların hafifletilmesi, komplikasyonların yönetilmesi, morbiditelerin önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (7,24). Akromegalinin bu şekilde kontrol altına alınması tek veya kombine cerrahi, radyoterapi ve/veya medikal tedavi yoluyla sağlanabilir (25).

Akromegalinin biyokimyasal kontrolü, IGF-1'in yaş ve cinsiyete göre normal aralığa gelmesi ve OGST sırasında BH'nin $<1 \mu\text{g/l}$ olması durumunda sağlanmış kabul edilir. Tedavi sonrasında BH $<1 \mu\text{g/l}$ olan akromegali hastalarının %15'inin anormal IGF-1 düzeyleri gösterdiği, normal IGF-1 olan hastaların ise %15'inin OGST sırasında BH düzeylerinde $<1 \mu\text{g/l}$ baskılanma olmadığı rapor edilmiştir. Muhtemelen BH ve IGF-1 düzeyleri akromegalide hastalık aktivitesinin iki farklı yönünü temsil etmektedir. IGF-1 somatotropların salgı fonksiyonunu değerlendirirken, BH bu hücrelerin fonksiyonel özerkliğinin varlığına veya yokluğuna dair kanıt sağlar (7).

2.1.7.1. Cerrahi Tedavi

Çoğu hastada transsfenoidal cerrahi primer tedavidir (26). Hipofiz adenomunun rezeksiyonu anatomik lokalizasyonu nedeniyle teknik olarak zordur. Gözle görülemeyen fonksiyonel tümör odakları dura boşluğunda bulunabildiği için adenom rezeksiyonu yapılsa bile büyüme hormonu salgılamaya devam eder. Cerrahi tedavinin amacı tümör kitlesinin maksimum rezeksiyonu ile normal hipofiz fonksiyonunun korunmasını sağlamaktır (27). Hastaların çoğunda transsfenoidal cerrahi ilk seçenektir, kraniyotomi çok nadiren endikedir (28,29).

Cerrahinin ciddi komplikasyonları (ciddi intraoperatif kanama, meningeal yırtık) (sırasıyla %0.6 ve %1.2) ve cerrahinin neden olduğu hipofiz defisiti nadirdir (kalıcı diyabet insipidus %1.2, yeni ön hipofiz defisiti %8.7). Cerrahi remisyon sonrası nüks oranlarının 10 yılda %7 olduğu tahmin edilmektedir (30–33).

Kavernöz invazyonu olmayan mikroadenom ve makroadenomlarda cerrahi rezeksiyon kür sağlayabilir. Optik trakt basısı olan makroadenomda medikal tedaviye göre görme fonksiyonlarında iyileşmenin daha hızlı olmasını sağlar. Kavernöz sinüsün minimal invazyonu olan ve uzman bir cerrah tarafından tam rezeksiyonun sağlanabileceği makroadenomda preoperatif medikal tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. Kavernöz sinüse

invazyonu makroadenomda cerrahi, postoperatif medikal tedavinin etkinliğini artırır ve optik yollarda herhangi bir bası olmasa bile faydalıdır (34).

2.1.7.2. Medikal Tedavi

Cerrahi sonrası hormon salgısının devam ettiği veya ameliyata uygun olmayan hastalar için medikal tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Medikal tedavinin ilk amacı hipofiz adenomundan BH'nun salgılanmasını bloke etmektir (26,35).

Somatostatin reseptör analogları: 1. nesil somatostatin reseptör ligandları (SRL) oktreotid ve lanreotid, hipofiz tümöründeki somatostatin reseptörü 2'ye (SSTR2) bağlanır ve BH salgılanmasını engeller. Medikal tedavide birinci basamak tedavi seçenekleridir (26,35,36). Bu ilaçlar BH salgılanmasını suprese ederek IGF-1 düzeylerini yaşa göre normal aralığa çeker. Akromegali ilişkili semptomların gerilemesini, yaşam kalitesinin iyileşmesini, mortalite ilişkili risk faktörlerinin azalmasını sağlar (37,38).

Pasireotid, somatostatin reseptör alt tipleri SSTR1-3 ve SSTR5'e afinitesi olan somatostatin analogudur. BH salgılayan hipofiz adenomlarının çoğu SSTR2 ve SSTR5'i eksprese ettiğinden pasireotid, SSTR2 afiniteli somatostatin analogları oktreotid ve lanreotidden daha etkili olma potansiyeline sahiptir (39). 2. generasyon SRL olan Pasireotid LAR (uzun etkili) ile akromegalinin biyokimyasal kontrolü oranları, daha önce SRL ile tedavi edilmemiş hastalarda oktreotid LAR ile elde edilen kontrolden daha yüksektir (40). Ayrıca Oktreotid LAR veya lanreotid otojel ile hastalığı yeterince kontrol edilemeyen hastalarda pasireotid LAR'a geçişten sonra biyokimyasal kontrolün daha iyi olduğu görülmüştür (41). Pasireotid LAR'ın normal glikoz toleransı olan hastalarda kullanılmasını önerilmekte ek olarak pasireotid LAR ile tedavisi planlanan hastaların glisemik yan etkiler açısından dikkatli bir şekilde taranması ve tedavi boyunca izlenmesi gerekmektedir (32).

Dopamin agonistleri: Kabergolin monoterapisi ile yaklaşık %35'lik biyokimyasal kontrol sağlanabilmektedir, SRL tedavisi ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda SRL'ye kabergolin eklenmesiyle de benzer faydalar görülmüştür (42).

Bununla birlikte en çok fayda, IGF-1 seviyeleri normalin üst sınırının $\leq 1,5$ katı olanlarda görülmektedir. Bu nedenle, IGF-1 düzeyleri normalin üst sınırının $< 2,5$ katı olan hastalarda kabergolinin birinci basamak tıbbi tedavi olarak veya birinci nesil SRL'ye ek olarak düşünülmesi önerilmektedir (32).

BH reseptör antagonisti: Pegile edilmiş bir BH analogu olan Pegvisomant, endojen BH ligandı ile rekabet eder ve periferik BH reseptör antagonisti olarak işlev görerek hepatik IGF-1 üretimini bloke eder (43).

Pegvisomant, akromegali hastalarının %95'inden fazlasında serum IGF-1 düzeylerini normal aralığa kadar baskılar. Etkililik ve güvenlik profiline ilişkin uzun vadeli veriler güven vericidir ve az sayıda uzun vadeli ciddi advers olay rapor edilmiştir. Ancak karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve tümör boyutunda artış açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi meydana gelebilir (44,45).

2.1.7.3. Radyoterapi / Stereotaktik Radyoterapi

Postoperatif rezidü tümör olduğu ve medikal tedavinin uygun olmadığı, başarısız olduğu veya tolere edilemediği durumlarda radyasyon tedavisinin kullanılması önerilmektedir (26).

2.2. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülü (TN), anormal tiroid hücre çoğalmasına bağlı olarak tiroid bezinde lokalize büyüme olarak ortaya çıkan, yaygın bir endokrinolojik hastalıktır (46). Klinik pratikte yaygın görülür ve çoğunluğu (%90-%95) benign olsa da risk faktörlerine (cinsiyet, radyasyona maruz kalma öyküsü, aile öyküsü) bağlı olarak %7-15 oranında değişen tiroid kanseri gelişme riski nedeniyle önemlidir (47–49). Nodüler guatrın prevalansı çalışılan popülasyona, nodülleri tespit etmek için kullanılan yöntemle bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bölgemizde Trabzon'da 2500 kişilik popülasyonda yapılan bir çalışmada palpasyonla tiroid muayenesinde guatr prevalansı (derece 1 ve üzeri) %51.5, tiroid USG ile olguların %35.2'sinde tiroid nodülü tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada en düşük guatr prevalansı 20-29 yaş grubunda , en yüksek prevalans ise ≥ 70 yaş grubunda bulunmuştur (50). Nodül görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve kadınlarda, iyot eksikliği olan kişilerde ve radyasyona maruz kaldıktan sonra artar. Çok sayıda çalışma, tiroid nodülünün prevalansını palpasyonla %2-6, ultrasonla %19-35 ve otopsi verilerinde %8-65 olduğunu göstermektedir (47).

2.2.1. Tiroid Nodülüne Yaklaşım

Tiroid nodülüne yaklaşımdaki ilk basamak nodülün malign olup olmadığının belirlenmesidir. Ayrıntılı anamnez alınmalı, ardından tiroid bezi ve servikal lenf nodlarına odaklanan fizik muayene yapılmalıdır. Malignite ilişkili risk faktörleri; çocuklukta baş ve boyun radyasyon tedavisi öyküsü, çocuklukta iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, ailesel

tiroid karsinomu veya tiroid kanseri sendromu varlığı (birinci derece akrabada PTEN hamartoma tümör sendromu [Cowden hastalığı], FAP, Carney kompleksi, Werner sendromu/progeria veya MEN 2, medüller tiroid kanseri [MTC]), nodülün büyümesi ve/veya ses kısıklığı varlığı anamnezde sorgulanmalıdır. Maligniteyi düşündüren ilgili fiziksel bulgular arasında ses kısıklığı, servikal lenfadenopati ve nodülün çevre dokuya fiksasyonu yer almaktadır (51).

Tiroid USG'si yapılmalı TSH ölçülmelidir. TSH düşükse nodülün hiperfonksiyonel, izofonksiyonel ve nonfonksiyonel olup olmadığını anlamak için radyoaktif iyot alımı taraması yapılmalıdır (51,52). Hiperfonksiyonel nodüller nadiren maligndir ve doku örneklemesi çoğunlukla gerektirmez. TSH normal veya yüksek olan bir hastadaki nonfonksiyonel nodüllerin ultrason özelliklerine ve boyutuna bağlı olarak ince iğne aspirasyonu ile değerlendirilmesi gerekebilir. Şüpheli özelliklere sahip nodüller ve 1 cm veya daha büyük hipoekoik nodüller aspirasyon gerektirir (52). Bazen klinik semptomlar veya ilişkili lenfadenopati nedeniyle ileri değerlendirme gerektiren <1 cm'lik nodüller olabilir. Çok nadir durumlarda, 1 cm'den küçük bazı nodüller malign sonografik ve klinik bulguları taşımasa da ileride morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu oldukça düşük bir ihtimaldir ve kar/zarar değerlendirmeleri göz önüne alındığında, son derece nadir sonuçları önlemek amacıyla bu tür küçük tiroid kanserlerinin tamamını teşhis etme girişimlerinin yarardan çok zarara neden olduğu kabul edilmektedir. Genel olarak yapılan çalışmalar çoğu tiroid nodülünün malignite açısından düşük riskli olduğunu ve birçok tiroid kanserinin insan sağlığı açısından minimum risk oluşturduğunu ve etkili bir şekilde tedavi edilebileceğini kabul etmektedir (51).

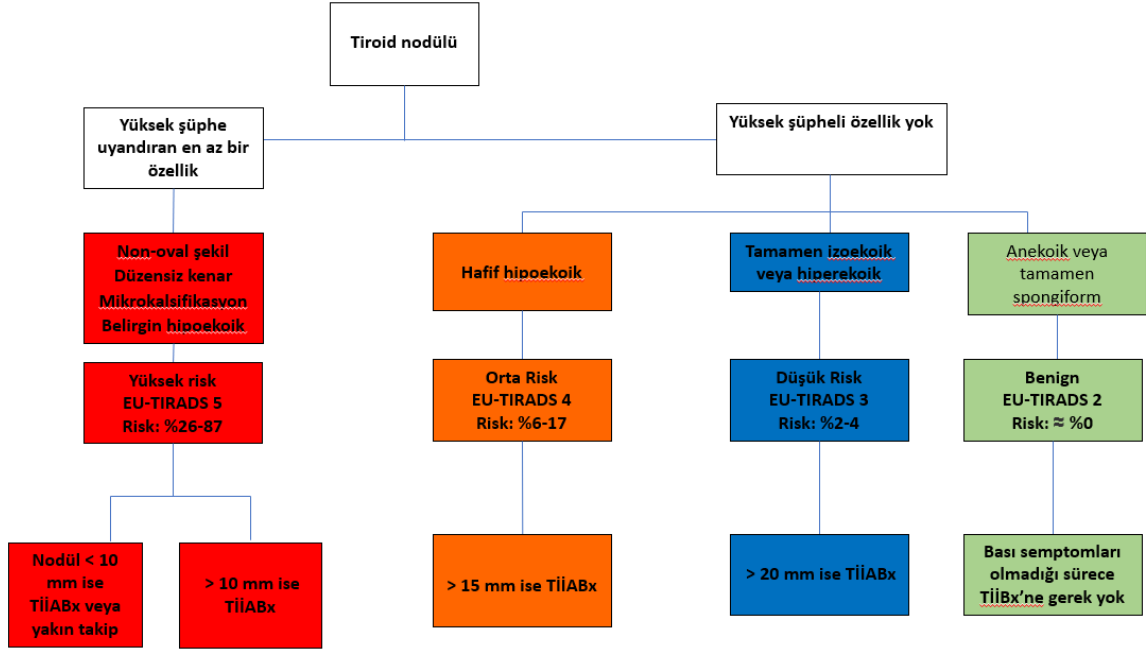
Tiroid USG nodül boyutunu, şeklini, ekojenitesini ve malignite riski sınıflandırılması için önemli özellikleri belirleyen noninvaziv, uygun maliyetli ve kolay erişilebilir bir yöntemdir (53).

USG de maligniteyi destekleyen bulgular (54):

- Mikrokalsifikasyon
- Düzensiz kenar
- Transvers kesitte uzunluk>genişlik
- Santral vaskülarizasyon
- Solid komponent
- Hipoekojenite

- Halo yokluğu

Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) USG özelliklerine göre tiroid nodülleri için standart bir sınıflandırmayı sağlar. Bu, malignite riskinin tahmin edilmesine ve hasta takiplerinde izlenecek yolun belirlenmesinde yardımcı olur (55).



Şekil 2. Malignite riski sınıflandırması ve ince iğne aspirasyonu (FNA) karar vermeye yönelik EU-TIRADS algoritması. *Şüpheli lenf nodu bulunması durumunda İİA yapılmalıdır (56).

Ultrasonla izlenen nodülün özellikleriyle malign olup olmadığı kesin olarak belirlenemez (57). Bu nedenle minimal invaziv, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan tiroid ince iğne aspirasyonu (TİİA) günümüzde tiroid nodülleri için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (57,58). TİİA yöntemiyle malign nodüllerin tespiti artmış ayrıca benign nodüllerin gereksiz opere edilmesi engellemiştir (58,59). TİİA lezyonun malignite derecesini ve invazivliğini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (60).

2.2.2. Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri, endokrin sistemin en sık görülen neoplazisidir ve tüm kanser vakalarının %1-2'sini oluşturur (59). Kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir ve tanı tetkiklerindeki duyarlılığın artması ve küçük lezyonların bile saptanabilmesiyle insidansı son yıllarda artmıştır (60). Yavaş ilerleyen, lokalize papiller karsinomlardan fulminan ve ölümcül anaplastik kansere kadar değişen alt tipleri vardır. Diferansiye tiroid kanseri (papiller ve foliküler), tüm tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu (>%90) oluşturur (61).

Tiroid kanseri sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

2.2.3. Tiroid Hastalıkları ve Akromegali

Akromegali hastalarında nodüler guatr ve tiroid fonksiyon test anormallikleri yaygındır. Bu durum ön planda IGF-1'in tiroisit büyümesi üzerindeki uyarıcı etkilerinin bir sonucudur (6). Ayrıca guatr görülme olasılığı %92'ye ulaşmaktadır (19,62). Çeşitli çalışmalar, tiroid bezi hacmi ile BH ve IGF-1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ve TSH seviyeleri ile korelasyon olmadığını göstermiştir (62–65).

Tiroid kanseri akromegali ile ilişkili en yaygın malignitelerden biridir, ancak akromegalinin tiroid kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (66). BH ile uyarılan, yüksek IGF-1 seviyelerinin genellikle akromegali hastalarında artan kanser insidansından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çünkü IGF-1 çeşitli hücre ve dokularda iyi bilinen bir proliferatif ve antiapoptotik etki gösterir ve spesifik karsinojenlerin etkilerini artıran bir kofaktör olabilir (67–69).

Tiroid hücreleri IGF-1 reseptörünü eksprese eder ve TSH/IGF-1 etkileşiminin tiroid hücre büyümesinde sinerjik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (70,71). Literatürdeki çalışmalarda nontoksik nodüler guatr prevalansında büyük artış (62,64,65,72–74) ve tiroid karsinomu prevalansında hafif derecede artış bulunmuştur (75). Akromegali hastalarında tiroid kanseri oranı farklı raporlarda %1.2 (74) ile %10.6 (76) arasında değişmektedir.

Diferansiye tiroid kanseri (DTC) olan hastalarda tiroid foliküler hücrelerinde daha fazla sayıda IGF-1 bağlanma bölgesinin eksprese edildiği ve akromegalisi olan DTC hastalarında NRAS kodon 61 nokta mutasyonlarının sıklığının arttığı varsayılmıştır (66,77).

Tablo 1. Tiroid neoplazmlarının DSÖ sınıflandırma şeması, 5. Baskı

<u>Gelişimsel Bozukluklar</u> 1. Tiroglossal Duktus Kisti 2. Diğer Konjenital Tiroid Anormallikleri <u>Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmlar</u> 1. Benign Tümörler a. Tiroidin Foliküler Nodüler Hastalığı b. Foliküler Adenom c. Papiller Yapı Gösteren Foliküler Adenom d. Tiroidin Onkositik Adenomu 2. Düşük Riskli Neoplazmlar a. Papiller Benzeri Nükleus Özellikleri Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı b. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri c. Hiyalinizasyon Gösteren Trabeküler Tümör 3. Malign Tümörler a. Foliküler Tiroid Karsinomu b. Papiller Karsinom, İnvaziv Enkapsüle Foliküler Variant c. Papiller Tiroid Karsinomu d. Onkositik Karsinom e. Foliküler Yüksek Evre (Dereceli) Karsinomlar - Diferansiye Yüksek Evre (Dereceli) Tiroid Karsinomu - Az Diferansiye Tiroid Karsinomu f. Anaplastik Karsinom	<u>Tiroid C-Hücre Kaynaklı Karsinom</u> 1. Medüller Tiroid Karsinomu <u>Miks Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar</u> <table><tr><th><u>Tiroidin</u></th><th><u>Tükrük</u></th><th><u>Bezi</u></th><th><u>Tipi</u></th></tr><tr><td colspan="4"><u>Karsinomları</u></td></tr><tr><td>1.</td><td>Mukoepidermoid</td><td>Karsinom</td><td></td></tr><tr><td>2.</td><td>Tükrük Bezi</td><td>Tipi Sekretuar</td><td>Karsinom</td></tr></table> <table><tr><th><u>Belirsiz</u></th><th><u>Histogenezi</u></th><th><u>Tiroid</u></th></tr><tr><td colspan="3"><u>Tümörleri</u></td></tr><tr><td>1.</td><td>Eosinofili</td><td>Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom</td></tr><tr><td>2.</td><td>Kribriform</td><td>Morular Tiroid Karsinomu</td></tr></table> <u>Tiroid içinde timik tümörler</u> 1. Timomalar 2. Timus Benzeri Elementleri Olan İgci Epitelyal Tümör 3. Timik Karsinomlar <u>Embriyonel Tiroid Tümörleri</u> 1. Tiroblastoma	<u>Tiroidin</u>	<u>Tükrük</u>	<u>Bezi</u>	<u>Tipi</u>	<u>Karsinomları</u>				1.	Mukoepidermoid	Karsinom		2.	Tükrük Bezi	Tipi Sekretuar	Karsinom	<u>Belirsiz</u>	<u>Histogenezi</u>	<u>Tiroid</u>	<u>Tümörleri</u>			1.	Eosinofili	Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom	2.	Kribriform	Morular Tiroid Karsinomu
<u>Tiroidin</u>	<u>Tükrük</u>	<u>Bezi</u>	<u>Tipi</u>																										
<u>Karsinomları</u>																													
1.	Mukoepidermoid	Karsinom																											
2.	Tükrük Bezi	Tipi Sekretuar	Karsinom																										
<u>Belirsiz</u>	<u>Histogenezi</u>	<u>Tiroid</u>																											
<u>Tümörleri</u>																													
1.	Eosinofili	Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom																											
2.	Kribriform	Morular Tiroid Karsinomu																											

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 01.01.2012-01.04.2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalardan akromegali tanısı alanlar ile tek merkezli olarak yapılmıştır. Belirtilen tarih aralıklarında akromegali tanısı alan 84 adet hasta mevcuttu. Bu hastalardan, çalışma için gerekli verilere erişilemeyenler çalışmadan dışlanmıştır. Toplam 84 hasta ile çalışma yapılmış ve değerlendirmeler hastane veri tabanı kullanılarak retrospektif dosya taraması ile gerçekleştirilmiştir.

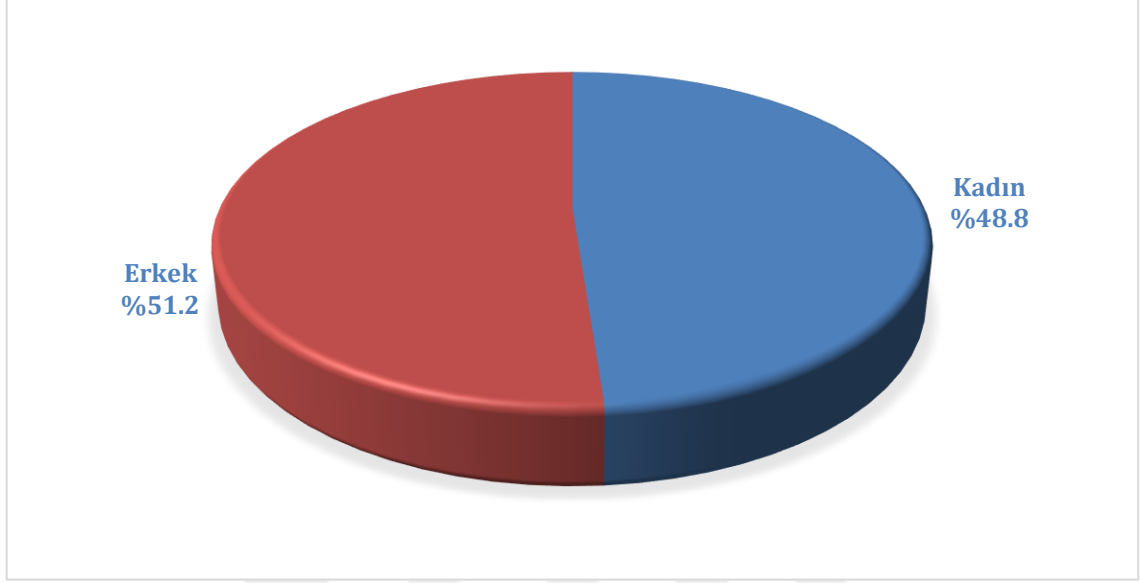
Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından;

- Yaş
- Cinsiyet
- Tanı tarihindeki Büyüme hormonu
- Tanı tarihindeki IGF-1
- Hipofiz MRI
- Oral glukoz supresyon testi
- L-DOPA testi
- TSH, sT₄, sT₃
- Tiroid USG
- Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi sonucuna dair veriler toplandı

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (std), minimum (min), maksimum (max) olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T Testi, uymayanların ise Mann Whitney U Testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise Ki-Kare Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %48.8'i (n=41) kadın, %51.2'si (n=43) erkekti.



Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımı

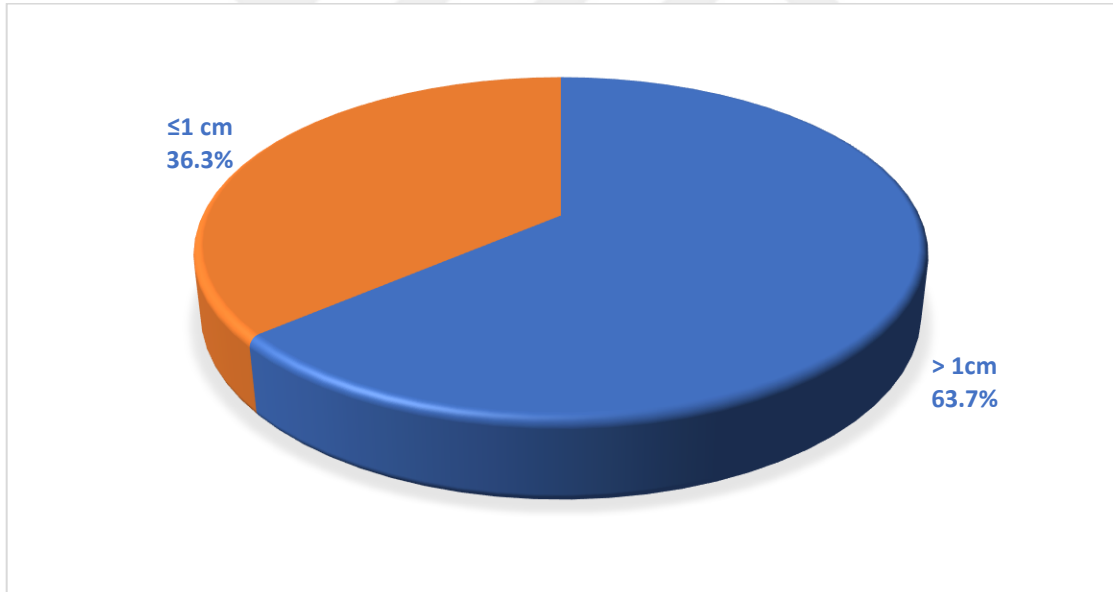
Hastaların hipofiz adenom boyutları incelendiğinde %63.7'sinin (n=51) >1cm, %36.3'ünün (n=29) ≤ 1cm olduğu saptanmıştır.

Hastaların tanı yaş ortalaması 50.05±14 yıl olarak hesaplandı. Hipofiz adenom boyutu ortalaması 13.83±8 mm, BH'nu değeri ortalaması 9.86±12 ng/ml, IGF-1 değeri ortalaması 611.1±321 ng/ml olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların tanı yaşı, BH, IGF-1 ve hipofiz adenom boyutu dağılımları

	Ort.±	Medyan	Min.- Max.
Tanı yaşı	50.05±14	50.50	(18-84)
BH (ng/ml)	9.86±12	4.40	(0,2-45)
IGF-1 (ng/ml)	611.18±321	518.00	(216-1535)
Hipofiz adenom boyutu (mm)	13.83±8	13.00	(2,9-39)

Hastaların tanı yaşı %56 (n=47) hastada ≥ 50 yaş, %44 (n=37) hastada < 50 yaş olarak bulundu.



Şekil 4. Hastaların hipofiz adenom boyutu dağılımı

Hastaların IGF-1 değeri incelendiğinde %92.7 (n=80) hastanın yaşa göre yüksek saptanmıştır. Hastaların %92.7'sine (n=77) OGST testi yapıldığı, %6.5 (n=5) hastada baskılanma olduğu saptanmıştır. Hastaların %60.2'sine (n=50) L-DOPA testi yapıldığı, %12 (n=6) hastada baskılanma olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların BH, IGF-1 ve tanı testleri sonuç dağılımları

		n (kişi sayısı)	% (yüzde)
BH (yaşa göre)	Normal	45	54.88
	Yüksek	37	45.12
IGF-1 (yaşa göre)	Normal	4	4.76
	Yüksek	80	95.24
OGST yapılmış mı?	Evet	77	92.77
	Hayır	6	7.23
OGST baskılanma	Var	5	6.49
	Yok	72	93.51
L-DOPA testi yapılmış mı?	Evet	50	60.24
	Hayır	33	39.76
L-DOPA testi baskılanma	Evet	6	12.00
	Hayır	44	88.00

Hastaların TSH değerleri incelendiğinde %83.3'ünün (n=70), sT4 değeri incelendiğinde %89.2'sinin (n=75), sT3 değerinin %91.6'sının (n=77) normal aralıkta olduğu saptandı (Tablo 4).

Tiroid fonksiyon testleri %79.76'sı (n=67) ötiroid, %7.14'ü (n=6) subklinik hipertiroidi,%1.2'si (n=1) subklinik hipotiroidi, %9.52'si (n=8) aşikar hipotiroidi, %2.38'i (n=2) aşikar hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Tablo 4. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirmesi

		n (kişi sayısı)	% (yüzde)
TSH	Normal	70	83.33
	Yüksek	1	1.19
	Düşük	13	15.48
sT₄	Normal	75	89.29
	Yüksek	1	1.19
	Düşük	8	9.52
sT₃	Normal	77	91.67
	Yüksek	4	4.76
	Düşük	3	3.57

Çalışmaya dahil edilen hastaların %84.5'ine (n=71) tiroid USG yapılmış, %8.3'ü (n=7) akromegali tanısı almadan önce TT operasyonu geçirmiştir. USG sonuçları hastaların %28.9'unda (n=22) normal, %6.5'inde (n=5) tek nodül, %56.5'inde birden fazla nodül olarak raporlandığı görüldü. Hastaların %6.58'inde (n=5) akromegali tanısı konmadan önce TT öyküsü olup tanısı aldıktan sonra yapılan tiroid USG'de rezidü tiroid dokusu veya nüks tiroid nodülü tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Tiroid USG, TİİABx ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi

		n (kişi sayısı)	% (yüzde)
Tiroid USG	USG yapılmamış	6	7.14
	USG yapılmış	71	84.52
	TT	7	8.33
USG sonuç	Normal	22	28.95
	Tek nodül	5	6.58
	Birden fazla nodül	43	56.58
	TT rezidü/nüks nodül	5	6.58
	TT rezidü/nüks nodül yok	1	1.32
>1 cm nodül varlığı	Evet	39	58.21
	Hayır	28	41.79
TİİABx	Evet	27	34.18
	Hayır	52	65.82
Patoloji sonucu	Nondiagnostik	4	16.00
	Önemi belirsiz atipi	1	4.00
	Malign	2	8.00
	Benign	17	68.00
	Malignite kuşkulu	1	4.00
	Foliküler neoplazi	0	0
PTK	> 1cm	1	25.00
	≤1cm ve eşit	3	75.00

Cinsiyet ile tanı yaşı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,004$). Kadınların tanı yaşının erkeklerden yüksek olduğu görüldü.

Cinsiyet ile hipofiz adenom boyutu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,009$). Erkeklerin hipofiz adenom boyutunun kadınlardan büyük olduğu izlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyet ile BH, IGF-1 ve hipofiz adenom boyutu karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		<i>p</i>
	Ort±	Medyan	Ort ±	Medyan	
Tanı yaşı	54.66±12.6	56.00	45.65±13.5	46.00	0.004
BH (ng/ml)	7.12±8.9	4.10	12.47±13.5	5.50	0.207
IGF-1 (ng/ml)	541.1±267.1	447.00	676.37±354.7	661.00	0.159
Hipofiz adenom boyutu (mm)	11.73±6.5	10.50	16.04±8.2	14.00	0.009

Tiroid nodül sayısı ile BH ve IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Nodül sayısı ile BH ve IGF-1 değerlerinin karşılaştırılması

	Tek nodül		Birden fazla nodül		<i>p</i>
	Ort ±	Medyan	Ort±	Medyan	
BH (ng/ml)	8.8±13	2.80	8.84±11.5	3.70	0.948
IGF-1(ng/ml)	579.25±394.7	443.00	580.07±281.6	458.00	0.804

Nodül boyutu ile BH ve IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Nodül boyutu ile BH ve IGF-1 değerlerinin karşılaştırılması

	≤1cm nodül		>1 cm nodül		<i>p</i>
	Ort. ±	Medyan	Ort. ±	Medyan	
BH (ng/ml)	9.36±11.9	4.10	8.96±11	4.80	0.980
IGF-1 (ng/ml)	592.59±297.1	458.00	592.04±315.8	535.00	0.876

Hastaların hipofiz adenom boyutu ile BH değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,004$). 1 cm'den büyük hipofiz adenomu olan hastaların BH değeri daha yüksek saptandı.

Hastaların hipofiz adenom boyutu ile IGF-1 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,013$). 1 cm'den büyük hipofiz adenomu olan hastaların IGF-1 değeri daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Hipofiz adenom boyutu ile tanı yaşı, BH ve IGF-1 değerlerinin karşılaştırılması

	$\leq 1\text{cm}$ adenom		$>1\text{ cm}$ adenom		<i>p</i>
	Ort. $\pm$	Medyan	Ort. $\pm$	Medyan	
Tanı yaşı	53.45 $\pm$ 10.4	54.00	48.31 $\pm$ 14.9	50.00	0.124
BH (ng/ml)	4.71 $\pm$ 4.3	3.10	13.23 $\pm$ 13.7	6.10	0.004
IGF-1 (ng/ml)	496 $\pm$ 256.6	387.00	686.48 $\pm$ 342.7	633.00	0.013

Tanı yaşı ile BH ($r=-0.301$) ve IGF-1 ($r=-0.318$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. BH ile IGF-1 ($r=0.633$) ve hipofiz adenom boyutu ($r=0.313$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı yaşı, IGF-1, BH ve hipofiz adenom boyutlarının değerlendirilmesi

		Tanı yaşı	BH	IGF-1	Hipofiz adenom boyutu
Tanı yaşı	r	1.000	-0.301	-0.318	-0.143
	p	.	0.005	0.003	0.206
Büyüme hormonu	r	-0.301	1.000	0.633	0.313
	p	0.005	.	<0.001	0.005
IGF-1	r	-0.318	0.633	1.000	0.182
	p	0.003	<0.001	.	0.108
Hipofiz adenom boyutu	r	-0.143	0.313	0.182	1.000
	p	0.206	0.005	0.108	.

4. TARTIŞMA

Akromegali genellikle bir hipofiz adenomunun yol açtığı, BH etkilerinin çoğunluğunun aracısı olan IGF-1'in aşırı üretimi sonucu oluşan kronik büyüme hormonu hipersekresyonunun nadir görülen bir bozukluğu şeklinde tanımlanmaktadır (78). İnsidans milyonda 3-4/yıl iken prevalans milyonda 40-70 arasındadır (79). Akromegalide hastalarda mortalite ve morbidite nedenleri kardiovasküler, respiratuar ve metabolik komplikasyonlara sekonder görülmektedir (80). Bununla birlikte tartışılmaya devam etmekle beraber akromegali tanısı olan hastalarda maligniteler daha fazla görülmektedir. Bu hastalarda malignitenin gelişmesinde artan risk olduğunu bildirmekte olan çalışmalarla beraber malignitelerde risk faktörü olmadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (80–82). Bazı çalışmalarda ise akromegali hastalarında tiroid bezi, kolon, safra kesesi gibi organlarda benign tümör sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (83,84). Epidemiyolojik çalışmalarda malignite patogeneğinde BH ve IGF-1'in büyüme ve apoptozun malignite gelişme riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak akromegali hastalarında kanser riskiyle ilgili yapılan çalışmalar halen tartışmalıdır. Büyüme hormonu ve IGF-1'in tümör ilerlemesi ile ilişkilendirildiği gösterilmektedir. IGF'ler hücrel mitojen ve farklılaşma faktörleri olarak görev yaparlar. IGF; fetal dönemde ve çocuklukta normal gelişimden sorumlu olup erişkinde normal hücrel metabolizmada proliferasyonda ve apoptotik uyarılara karşı korunma vb. işlevlerin düzenlenmesinde görev almaktadır. Fakat bozulmuş stimülasyon sonucunda bu etkiler malign bir büyümenin gelişmesine ve ilerlemesine yol açabilir (85). Nodüler guatrda ve tiroid kanserlerinde risk artışının esas sebebi olarak düşünülen bu mekanizma IGF-1'in tiroisitlerde hücre çoğalmasını arttırıcı ve anti-apoptik etkilerinin olmasıdır. Bu etkilerin IGF-1 reseptörleri aracılığı ile iletildiği düşünülmektedir (86). Akromegali tanısı konulan hastalarda tiroid kanseri gelişme riski sağlıklı popülasyona oranla 2.5-4.3 kat daha fazla olduğu gösterilmiş olmasına rağmen akromegali hastalarında tiroid anormalliklerinin artan yaygınlığı halen tartışmalı bir durumdadır (84,86).

Literatür incelendiğinde akromegali hastalarının tiroid hacminde ve nodüleritesinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (22,87). Akromegalide tiroid kanser riskinin sağlıklı popülasyona göre 8 kat arttığı ve hastalarda %1.2 ile 10.6 arasında değişen oranlarda tiroid kanseri görüldüğü bildirilmiştir (54). Mevcut kanıtlara bakıldığında akromegali hastaları için rutin tiroid kanseri taraması önerilmemesine rağmen palpe edilen tiroid nodüleritesi varlığında tiroid ultrasonografisi önerilmektedir (51). Yapılan çalışmalar

incelendiğinde akromegalinin tiroid fonksiyon testlerinde bozukluğa yol açtığı ve tiroid nodülleriyle ilişkili olduğu düşünülmesine rağmen prevalans hakkında net sonuçlar bulunmamaktadır.

Akromegali tanısının ortalama 40-50 yaş arasında değişmekte olduğu ve hastalık başlangıcı ile tanı arasında geçen sürenin yaklaşık olarak 12 yıl olduğu bilinmektedir (19,23). Bazı çalışmalarda hastalığın prevalansının erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek olduğu bildirilmişken bazılarında cinsiyetler arasında prevalans açısından bir farklılık bulunmamaktadır. Tseng ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada hastaların %43'ünün kadın ve %57'sinin erkek olduğu, ortalama tanı yaşının da 41.8 yıl olduğu belirtilmiştir (88). Bex ve ark.'nın çalışmasındaysa hastaların %51'i erkek, %49'u kadın olup ortalama tanı yaşı erkeklerde 42 yıl ve kadınlarda 46 yıl olduğu bulunmuştur (89). Maione ve ark.'nın yapmış olduğu bir derlemede hastalarda erkek/kadın oranının 1.26 olduğu ve ortalama tanı yaşının da 45.2 yıl olduğu bildirilmiştir (90). Aydın ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada hastaların %45'inin erkek, %55'inin ise kadın olduğu ve tanı anındaki yaş ortalamasının da 41.7 ± 10.5 olduğu saptanmıştır (91). Bizim çalışmamıza katılan 84 hastanın %48.81'inin kadın ve %51.19'unun da erkek olduğu, tanı yaşının da ortalama 50.05 ± 14 yıl olduğu bulundu. Bununla birlikte kadınların tanı yaşının erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Çalışma sonuçlarımız literatürle uyumlu olup akromegali hastalığının kliniğinin başlangıcının sinsi olması, yavaş ilerleyiş göstermesi ve çok değişken klinik spektrumunun bulunması nedeniyle tanının geciktiğini düşünmekteyiz.

Akromegalide en sık neden BH salgılayan ön hipofiz adenomudur. Tanı konulduğunda genellikle bu adenomlar >1 cm olarak saptanmakta olup makroadenom olarak kabul edilmektedir. Bu tümörler ön hipofizin lateralinden kaynaklanmakta olup %10'undan azı mikroadenom olarak görülür (27,92). Petrossians ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastaların %71.8'inde makroadenom, %23.6'sında mikroadenom olduğu saptanmış olup %4.6'sında hipofizer adenom bulunmamıştır (93). Yine aynı çalışmada ortalama adenom boyutu 15 mm olarak saptanmıştır. Anagnostis ve ark.'nın çalışmasında ise ortalama adenom boyutu 17 ± 1 mm olarak bildirilmiştir (94). Butz ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada hastaların %88'inde makroadenom olduğu ve ortalama adenom boyutunun 18 ± 1 mm saptandığı belirtilmiştir (95). Bizim çalışmamıza katılanlarda literatürün çoğunluğuyla uyumlu olarak %63.75'inde makroadenom ve %36.25'inde mikroadenom olduğu saptanmış olup ortalama adenom boyutu da 13.83 ± 8 mm olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda

erkeklerin adenom boyutlarının kadınlara göre anlamlı olarak daha büyük olduğu sonucuna da ulaşıldı. Yapılan çalışmalarda farklı oranların bulunmasının nedeni kraniyal görüntüleme sıklıklarından veya hastalıkla ilgili farkındalıkların çalışmaların yapıldığı yerler arasında farklılık göstermesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Akromegali hastalığının aktivitesini değerlendirebilmek amacıyla biyokimyasal testler, görme alanı muayeneleri ve sellanın magnetik rezonansla (MRI) görüntülenmesi gerekmektedir. Biyokimyasal değerlendirmelerde; bazal BH ve IGF-1 ölçümü ve 75 gram OGST ile BH'nun baskılanıp baskılanmayacağını değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağlıklı bireylerde OGST yapıldığında BH'nun cevap olarak azaldığı görülürken akromegali olanlarda bu baskılanmanın olmaması ya da yeteri miktarda olmaması tanıda altın standarttır (2). Tanıda ilk basamak olarak serum IGF-1 değerine yaş ve cinsiyete göre bakılır. Rastgele bakılan BH'nun 0.4 ng/ml'nin altında olması ve yaşa-cinsiyete göre IGF-1 değerlerinin normal olması akromegali tanısını dışlamaktadır. Bu değerlerin herhangi birinde yükseklik bulunduğu zaman OGST yapılması gerekmektedir (25). Klinik bulgularla beraber biyokimyasal değerler akromegali tanısını desteklediği zaman MRI ile hipofizin görüntülenmesi yapıp adenomun lokalizasyonunu, boyutunu ve invazyonun derecesinin belirlenmesi gerekir (2). Tseng ve ark.'nın yapmış olduğu araştırmada tanı anında ortalama BH değeri 27.2 ± 46.7 ng/L, ortalama IGF-1 değeri 727.4 ± 284.8 ng/L olarak saptanmıştır (88). Guo ve ark.'nın çalışmasında ise tanı anında ortalama BH değeri 17.0 ng/ml, ortalama IGF-1 değeri 660 ng/ml olarak bildirilmiştir (96). Donegan ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada tanı anında ortalama BH değeri 9.4 ng/mL, ortalama IGF-1 değeri 722 ng/mL olarak bulunmuştur (97). Bizim çalışmamıza katılan hastaların tanı anında BH ortalaması 9.86 ± 12 ng/ml, IGF-1 değeri ortalaması da 611.18 ± 321 ng/ml olarak saptanmış olup cinsiyetler arasında arasında anlamlı farklılık görülmedi. Hastaların büyüme hormonları yaşa göre incelendiğinde ise %54.88'inin yaşa göre normalken %45.12'sinin yaşa göre yüksek olduğu saptandı. IGF-1 değerleri için ise %95.24'ünün yaşa göre yüksek olduğu bulundu. Ayrıca hastaların %92.77'sine OGST testi yapılmış olup %6.49'unda baskılama olduğu görüldü. 1 cm'den büyük adenomu olan hastaların BH ve IGF-1 değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup BH ile IGF-1 ($r=0.633$) ve hipofiz adenom boyutu ($r=0.313$) arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Çalışmalarda farklı değerler bulunması OGST ile supresyon sağlanarak bakılan BH değerleri adenomların sekresyon potansiyelleriyle ilgili bilgi sahibi olmamıza neden olsa da adenomların boyutlarının BH düzeylerinde farklılıklara yol açabilmesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Akromegali ve tiroid hastalıklarının ilişkili olduğu düşünülmekte olup akromegali tanısı olanlarda ele gelmekte olan tiroid nodüllerinin sağlıklı insanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (98). Akromegalide hipofiz adenomundan aşırı BH salgılanması nedeniyle sürekli stimülasyonun ve IGF-1'in proliferatif ve antiapoptotik etkilerinin sonucunda tiroid hacminin arttığı gösterilmiştir (3). Bazı araştırmalarda ise bundan farklı bir şekilde başlangıç döneminde ya da son takipte görülen tiroid hacmi, BH ve IGF-1 düzeylerinin arasında ilişki saptanamamıştır (99). Brezilya'da yapılmış olan çok merkezli bir araştırmada akromegali hastalarında tiroid nodüllerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (98). Golkowski ve ark.'nın çalışmasında hastaların %75.2'sinde nodüler guatr olduğu gösterilmiştir (100). İtalya'da yapılmış bir çalışmada da akromegali hastalarının %78'inde tiroid lezyonu olduğu bulunmuştur (74). Reverter ve ark.'ının çalışmasında hastaların %64.6'sında nodüler tiroid hastalığı olduğu saptanmıştır (99). Ülkemizde yapılan bir çalışmada akromegali hastalarının %69.5'ine tiroid USG'si yapılmış olup %48.4'ünde benign MNG, %9.4'ünde basit nodüler guatr olduğu saptanmıştır (3). Yine ülkemizde akromegali hastalarıyla yapılan başka bir araştırmada da nodüler tiroid hastalığı hastaların %69'unda saptanmıştır (101). Wu ve ark.'nın akromegali tanısı olanlarda BH, IGF-1 düzeyleri ve kişinin yaşının tiroid hastalıklarının gelişmesindeki etkisini araştırdığı bir çalışmada hastaların %77.4'ünde tiroid patolojisi saptanmış olup tiroid patolojileri BH ile ilişkili bulunmuştur (102). Gasperi ve ark.'nın yapmış olduğu çok merkezli bir araştırmada ise TSH düzeyiyle akromegalinin süresi ve tiroid boyutu arasında ilişki saptanamamıştır (74). Cheung ve Boyages'in çalışmasında da tiroid boyutu ve TSH düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (62). İyot eksikliği bulunan bölgemizde çok aşamalı örnekleme ile oluşturulan 2500 kişilik popülasyonda yapılan çalışmada nodüler guatr sıklığı 26.5 % olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada subklinik hipertiroidizm %1.04, klinik hipertiroidizm %0.8 , subklinik hipotiroidizm %3.3 ve klinik hipotiroidizm %0.2 olarak tespit edilmiş (50).

Çalışmamıza katılan hastaların tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde %93.33'ünün TSH'ı, %89.29'unun sT4'ü, %91.67'sinin de sT3'ü normal aralıkta saptandı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %84.52'sine tiroid USG yapılmış olup, %63.1'inde (n=48) tiroid nodülü tespit edildi. Bölgemizde sağlıklı popülasyonla yapılan çalışmada tiroid nodül prevalansı %35.2 olarak bulunmuştur (50). Akromegali hastalarında normal popülasyona göre tiroid nodülü prevalansının yüksek olduğu görüldü. Nodülleri olan hastaların %58.21'inde nodül boyutunun >1 cm olduğu, nodül sayısı ve boyutuyla BH ve IGF-1 arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiye saptanmadığı sonucuna varıldı.

Akromegali hastalarında tiroid nodüllerinin birliktelik oranlarıyla ilgili farklılıklar olduğu görülmektedir. Bunun nedeni çalışmalarda farklı oranlarda görüntüleme yöntemi kullanılmasından kaynaklanabilmektedir. Çünkü her akromegali tanısı olan hastaya tiroid USG'si yapılmaması gerektiği sadece fizik muayene esnasında ele gelen nodül varlığında yapılması önerilmektedir. Görüntülemenin artmasına bağlı olarak da tiroid patolojilerinin saptanma oranının arttığını düşünmekteyiz.

Akromegali hastalarında malignitelerin gelişme riskleri ve malignitelerin insidansları net bir şekilde bilinmemekle beraber bu hastalarda malignite riskinin artıp artmadığı konusu halen tartışmalıdır. Bunun esas nedeninin akromegalinin sık görülmeyen bir hastalık olması sebebiyle araştırmaların çoğunluğunun retrospektif ve tek merkezli yapılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılmış olan bazı çalışmalarda akromegali tanısı olanlarda malignitelerin sağlıklı popülasyona kıyasla daha sık karşılaşıldığı savunulmaktadır (103,104). Wolinski ve ark.'nın çalışmasında akromegali tanısı bulunanlarda çeşidi farketmeksizin malignitelerin gelişme risklerinin sağlıklı kişilere göre 3 kattan daha çok olduğu bildirilmiştir (86). Dal ve ark.'nın yapmış olduğu bir meta analiz çalışmasında da akromegali hastalarında toplam kanser insidansının arttığı gösterilmiştir (105). Tiroid kanseri akromegalide en sık görülen malignitelerden biri olarak görülmektedir (76). Tiroid nodülü bulunan sağlıklı kişilerin %7-15'inde de tiroid kanserinin gelişebildiği gösterilmiştir (48,106). Serum BH fazla olması nedeniyle pek çok dokuların proliferasyonu uyarılmakta ve apoptozisi de baskılanabilmektedir. Bunun sonucunda da akromegali hastalarında pek çok malignite gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir. Papiller tiroid kanseri, akromegali hastalarında görülmekte olan en sık tiroid kanseri olarak bildirilmiştir (99). Tiroidin foliküler hücrelerinin IGF-1 üretmesi ve IGF-1 reseptörünü kodlayan genleri eksprese etmeleri nedeniyle tiroisitlerin yüksek BH/IGF-1 seviyelerine uzun süreli maruz kalınmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda da guatr gelişmekte ve malign transformasyona dönüş görülebilmektedir (107). Literatür incelendiğinde akromegali tanısı olanlarda tiroid kanserinin sıklığı %0.34-10.6 arasında değişen oranlarda bulunduğu görülmektedir (81,86,93,98,108). Wolinski ve ark.'nın araştırmasında ise akromegali tanısı olanların %77.6'sında tiroid lezyonu olduğu ve MNG sıklığının %66.8 olduğu ve %5.4'ünde de tiroid kanseri olduğu bildirilmiştir (86). Bu çalışmada nodüler tiroid hastalığı ve akromegalisi olan hastalarda malignite riskinin, nodüler tiroid hastalığı olan ve akromegali tanısı olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptandığı belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise Keskin ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %6'sında

PTK geliştiği görölmüştür (109). Dađdelen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %10.6'sında tiroid malignitesi gelişmiş olduğu saptanmıştır (76). Güllü ve ark.'ı ise araştırmalarında bu oranı %4.7 olarak bulmuş olup tiroid kanseri gelişimiyle IGF-1 düzeyinin ilişkili olmadığı, BH'nun başvuru anındaki düzeyiyle kanser gelişmesinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir (108). Doğansen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PTK prevelansı %11 olarak bulunmuş olup bu çalışmada PTK tanısı olanlarda baskın nodülün büyüklüğünün 1 cm'in üzerinde olduğu ve malignite gelişimiyle nodül boyutunun ilgili olduğu bildirilmiştir (101). Xu ve ark.'nın çalışmasında nonfonksiyone adenomu olanlarda tiroid kanseri oluşmamışken, BH sekrete eden adenomu olanlarda tiroid kanseri geliştiği belirtilmiştir (110). Bizim çalışmamıza katılan hastaların %34.18'ine TİİABx yapılmış olup biyopsi sonuçları hastaların %68'inin benign, %16'sının non-diagnostik, %8'inin malign ve %4'ünün de kuşku sitoloji şeklinde raporlandığı saptandı. TİİABx patoloji sonuçları ile BH ve IGF-1 arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların %4.7'sinde PTK izlendi. Literatür incelendiğinde akromegali olan hastalarda tiroid malignite sıklığının arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, ilişkili olmadığını gösteren çalışmaların da olduğu göz önüne alındığında, malignite artışının bu hasta grubunda tiroid nodüllerinin daha sık taranması nedeniyle olabileceği de düşünölmesi gereken konulardan biridir. Tiroid kanser oranlarının yapılan çalışmalarda farklı olmasının nedeni ise çalışmaların yapıldığı popölasyonlarda tiroid kanserine neden olabilecek faktörlerin farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Örneğin diyetle iyot alımının farklılık gösterdiği popölasyonlarda yapılan çalışmalarda tiroid kanseri oranlarının da farklı olması beklediğimiz bir sonuçtur.

Akromegali hastalığının nadir görölen bir hastalık olması nedeniyle genellikle çalışmalar retrospektif ve tek merkezli olarak yapılmaktadır. Bu iki özellik de bizim çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılmaktadır. Bu nedenle akromegali hastalarında tiroid patolojilerinin saptanması, kanser sıklığının belirlenmesi gibi yapılacak çalışmaların çok merkezli yapıldığında daha kapsayıcı sonuçlara ulaşılabilceğini düşünmekteyiz. Akromegali hastalarında tiroid patolojilerinin sıklığının arttığını göz önüne aldığımızda ise tiroid nodüllerinin izlenmesi, USG ile takiplerinin yapılması ve şüpheli göröldüğünde de ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktayız.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada 2012-2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve takip edilen 18 yaş üzeri 84 hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Hastaların %48.8'i kadın, %51.2'si erkek idi.
3. Tanı yaş ortalaması 50.05 ± 14 yıl olarak saptandı.
4. Hastaların tanı yaşı %56 (n=47) hastada ≥ 50 yaş, %44 (n=37) hastada < 50 yaş olarak bulundu.
5. Hipofiz adenom boyutu ortalaması 13.83 ± 8 mm olarak saptandı.
6. Tanıdaki BH'nun değeri ortalama 9.86 ± 12 ng/ml IGF-1 değeri ortalama 611.11 ± 321 olarak görüldü.
7. Hastaların hipofiz adenom boyutlarına bakıldığında %63.7'sinin >1 cm, %36.3'ünün ≤ 1 cm olduğu tespit edildi.
8. Hastaların IGF-1 değerlerinin %92.7'sinin yaşa göre yüksek bulundu. Hastaların %92.7'sine OGST testi yapıldığı, %6.5 hastada baskılanma olduğu saptandı. Hastaların %60.2'sine L-DOPA testi yapıldı, %12 hastada baskılanma olduğu tespit edildi.
9. Kadınların tanı yaşının erkeklerin tanı yaşından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,004$).
10. Erkeklerin hipofiz adenom boyutunun kadınların hipofiz adenom boyutundan istatistiksel olarak anlamlı büyük olduğu bulundu ($p=0,009$).
11. Akromegali hastalarında tiroid nodül prevalansı %63.16 (n=48) olduğu, ve normal popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edildi.
12. Tiroid nodül boyutu ve sayısı ile BH ve IGF-1 değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
13. 1 cm'den büyük hipofiz adenomu olan hastaların BH ve IGF-1 değeri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ($p=0,004$, $p=0,013$).
14. Hastaların %83.3'ünde (n=70) TSH değeri, %89.2'sinde (n=75) sT4 değeri, %91.6'sında (n=77) sT3 normal olarak sonuçlandı.

15. Tiroid fonksiyon testleri %79.76'sı (n=67) ötiroid, %7.14'ü (n=6) subklinik hipertiroidi, %1.2'si (n=1) subklinik hipotiroidi, %9.52'si (n=8) aşikar hipotiroidi, %2.38'i (n=2) aşikar hipotiroidi olarak değerlendirildi
16. Hastaların %34.2'sine (n=27) TİİABx yapılmış. %16'sı (n=4) nondiagnostik, %4'ü (n=1) önemi belirsiz atipi, %4'ü (n=1) malignite kuşkulu, %8'i (n=2) malign, %68'i (n=17) benign olarak sonuçlandı.
17. Akromegali ile takipli hastalarımızın %4.7'sinde (n=4) PTK izlendi, bu hastaların %25'inde (n=1) tümör boyutu >1 cm, %75'inde (n=3) tümör boyutu $\leq$ 1 cm olduğu görüldü.



5. KAYNAKLAR

1. Siegel G, Tomer Y. Endocrine Research Is There an Association Between Acromegaly and Thyroid Carcinoma? A Critical Review of the Literature. 2009 [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierc20>
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı ,Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022;
3. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. Endocrine [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 2];45(1):114–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670709/>
4. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. Postgrad Med J [Internet]. 2006 Jan [cited 2024 Jan 1];82(963):24–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397076/>
5. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med [Internet]. 2006 Dec 14 [cited 2023 Aug 14];355(24):2558–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167139/>
6. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. Int J Endocrinol [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 1];2012. Available from: </pmc/articles/PMC3296170/>
7. Tzanela M. Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly. Neuroendocrinology [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Nov 5];83(3–4):200–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17047383/>
8. Drange MR, Melmed S. Molecular pathogenesis of acromegaly. Pituitary [Internet]. 1999 [cited 2024 Jan 1];2(1):43–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11081171/>
9. Ramirez-Renteria C. Ectopic Hormonal Syndromes: Cushing’s Syndrome and Acromegaly. Arch Med Res [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 2];54(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38007384/>
10. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. Pituitary [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 Aug 14];9(4):297–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077948/>
11. Xiao Z, Xiao P, Wang Y, Fang C, Li Y. Risk of cancer in acromegaly patients: An updated meta-analysis and systematic review. 2023 Nov 1 [cited 2024 Jan 1];18(11):e0285335. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38032888/>
12. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Nov 5];159(2):89–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18524797/>

13. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2023 Nov 5];93(1):61–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971431/>
14. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Feb [cited 2023 Nov 2];89(2):667–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764779/>
15. Melmed S. Clinical perspective: Acromegaly and Cancer: Not a Problem? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2023 Nov 2];86(7):2929–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.7.7635>
16. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Nov 2];151(4):439–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476442/>
17. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Apr [cited 2023 Nov 2];89(4):1613–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15070920/>
18. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Nov 2];9(1):33–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18075787/>
19. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* [Internet]. 2004 Feb [cited 2023 Nov 2];25(1):102–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769829/>
20. Ruchala M, Wolinski K. Health-Related Complications of Acromegaly—Risk of Malignant Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 2];10(APR):268. Available from: <https://pmc/articles/PMC6502963/>
21. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary* [Internet]. 2023 Nov 3 [cited 2023 Nov 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37923946/>
22. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Nov 5];99(11):3933–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356808/>
23. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Nov 5];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899019/>

24. Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov E V., Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Nov 5];10(11):804–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209758/>
25. 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* [Internet]. 2000 Feb [cited 2024 Jan 7];85(2):526–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10690849/>
26. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Nov 5];99(11):3933–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356808/>
27. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* [Internet]. 2009 Nov 2 [cited 2023 Nov 2];119(11):3189–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19884662/>
28. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Sep [cited 2023 Nov 2];87(9):4054–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12213843/>
29. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, Del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 [cited 2023 Nov 2];82(10):3308–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9329359/>
30. Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary* 2015 18:6 [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2024 Jan 6];18(6):844–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-015-0661-6>
31. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jan 6];158(11):2109–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00701-016-2903-4>
32. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* 2018 14:9 [Internet]. 2018 Jul 26 [cited 2024 Jan 6];14(9):552–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>
33. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 2011 15:1 [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2024 Jan 6];15(1):71–83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-011-0347-7>

34. Brue T, Rahabi H, Barry A, Barlier A, Bertherat J, Borson-Chazot F, et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 6];84(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37579837/>
35. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 5];10(4):243–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566817/>
36. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC. Medical therapy in acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Nov 5];7(5):291–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21448141/>
37. Biermasz NR. Pituitary gland: mortality in acromegaly reduced with multimodal therapy. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 5];10(12):708–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365921/>
38. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Espinosa De Los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Nov 5];99(12):4438–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210882/>
39. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, et al. Pasireotide (SOM230) Demonstrates Efficacy and Safety in Patients with Acromegaly: A Randomized, Multicenter, Phase II Trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2024 Jan 6];95(6):2781–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2272>
40. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2024 Jan 6];99(3):791–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2480>
41. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Jan 6];2(11):875–84. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S221385871470169X/fulltext>
42. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2024 Jan 6];96(5):1327–35. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
43. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Apr 20 [cited 2024 Jan 6];342(16):1171–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770982/>

44. Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S, Barkan A, Carmichael J, Melmed S. Lipodystrophy in Patients with Acromegaly Receiving Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2024 Jan 6];93(9):3515–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0833>
45. Van Der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2024 Jan 6];97(5):1589–97. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2508>
46. Tumino D, Grani G, Di Stefano M, Di Mauro M, Scutari M, Rago T, et al. Nodular Thyroid Disease in the Era of Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2023 Dec 30];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038482/>
47. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Dec 30];22(6):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19041821/>
48. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2023 Dec 30];19(11):1167–214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19860577/>
49. Lee JY, Baek JH, Ha EJ, Sung JY, Shin JH, Kim JH, et al. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Dec 30];22(5):840–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660459/>
50. Kocak M, Erem C, Deger O, Topbas M, Ersoz HO, Can E. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Feb 21];47(1):290–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415172/>
51. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jan 5];26(1):1–133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/>
52. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management - PubMed [Internet]. [cited 2023 Dec 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866364/>
53. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Dec 30];43(2):229–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510711/>

54. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı ve tedavi kılavuzu 2023.
55. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Dec 30];14(5):587–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28372962/>
56. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 30];6(5):225–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167761/>
57. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2016 May 20 [cited 2023 Dec 30];113(20):353–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294815/>
58. Wang D, Fu HJ, Xu HX, Guo LH, Li XL, He YP, et al. Comparison of fine needle aspiration and non-aspiration cytology for diagnosis of thyroid nodules: A prospective, randomized, and controlled trial. Clin Hemorheol Microcirc [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 30];66(1):67–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128748/>
59. Ceratti S, Giannini P, de Souza e Souza RA, Rodrigues OF. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: assessment of the ideal number of punctures. Radiol Bras [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 30];45(3):145–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/rb/a/L6R849D4XDbcVzF3jDM9jVg/?lang=en>
60. Menegassi J, Bordin V, Oliveira SS. Diagnostic accuracy between fine needle aspiration biopsy (FNA) and pathological examination of the thyroid. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Dec 30];49(4):288–93. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/RhZktyQtNhFhbvznWp9Z3XH/?lang=en>
61. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet [Internet]. 2003 Feb 8 [cited 2024 Jan 5];361(9356):501–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583960/>
62. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 1997 [cited 2024 Jan 27];46(5):545–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9231049/>
63. Yoshinari M, Tokuyama T, Kuroda T, Sato K, Okazawa K, Mizokami T, et al. Preserved thyroidal secretion of thyroxine in acromegalic patients with suppressed hypophyseal secretion of thyrotrophin. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 1992 Apr 1 [cited 2024 Feb 21];36(4):355–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.1992.tb01460.x>
64. Wuster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in

- patients with acromegaly. *Horm Metab Res* [Internet]. 1991 [cited 2024 Feb 21];23(3):131–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1907592/>
65. Miyakawa M, Saji M, Tsushima T, Wakai K, Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1988 [cited 2024 Feb 21];67(5):973–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3053751/>
 66. Lai NB, Garg D, Heaney AP, Bergsneider M, Leung AM. No Benefit Of Dedicated Thyroid Nodule Screening In Patients With Acromegaly. *Endocr Pract* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 1];26(1):16–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461359/>
 67. Prisco M, Romano G, Peruzzi F, Valentinis B, Baserga R. Insulin and IGF-I receptors signaling in protection from apoptosis. *Horm Metab Res* [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 23];31(2–3):80–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10226786/>
 68. Daughaday W. The possible autocrine/paracrine and endocrine roles of insulin-like growth factors of human tumors. *Endocrinology* [Internet]. 1990 [cited 2024 Feb 23];127(1):1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163304/>
 69. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 23];86(7):2935–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443146/>
 70. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 23];84(3):829–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10084556/>
 71. Roger P, Taton M, Van Sande J, Dumont JE. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1988 [cited 2024 Feb 23];66(6):1158–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2836470/>
 72. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid* [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 23];9(8):791–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10482372/>
 73. Cannavò S, Squadrito S, Finocchiaro MD, Curtò L, Alimoto B, Vieni A, et al. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up. *Horm Metab Res* [Internet]. 2000 [cited 2024 Feb 23];32(5):190–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871160/>
 74. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center

- study. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jan 27];25(3):240–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936466/>
75. Balkany C, Cushing GW. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid* [Internet]. 1995 [cited 2024 Feb 23];5(1):47–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7787433/>
 76. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 27];17(4):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836362/>
 77. Salehian B, Liu Z, Kandeel F. Genetic alterations in differentiated thyroid cancers. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. 2009 Aug 18 [cited 2023 Oct 1];9(3):257–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594419/>
 78. Yuen KCJ, Beckers A. Acromegaly: clinical description and diagnosis. *Gigantism and Acromegaly*. 2021 Jan 1;53–78.
 79. Kasuki L, Rocha P da S, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 21];63(6):630–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939488/>
 80. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Aug 1 [cited 2024 Jan 21];83(8):2730–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.8.5007>
 81. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jan 21];55(1):67–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202526/>
 82. Terzolo M, Reimondo G, Berchialla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, et al. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 21];24(9):495–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28710115/>
 83. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2005 May [cited 2024 Jan 21];100(5):1154–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842593/>
 84. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer in Patients with Acromegaly – Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 14 [cited 2024 Jan 21];9(2). Available from: [/pmc/articles/PMC3925168/](https://pmc/articles/PMC3925168/)
 85. Conway-Campbell BL, Jong WW, Brooks AJ, Gordon D, Brown RJ, Lichanska AM, et al. Nuclear targeting of the growth hormone receptor results in dysregulation of cell proliferation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007

Aug 14 [cited 2024 Jan 21];104(33):13331–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690250/>

86. Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Bromińska B, Czarnywojtek A, Lodyga M, et al. Thyroid lesions in patients with acromegaly - case-control study and update to the meta-analysis. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jan 21];68(1):2–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255974/>
87. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jan 21];20(1):22–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812777/>
88. Tseng FY, Chen ST, Chen JF, Huang TS, Lin J Der, Wang PW, et al. Correlations of clinical parameters with quality of life in patients with acromegaly: Taiwan Acromegaly Registry. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];118(11):1488–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147197/>
89. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel-- the Belgian registry on acromegaly: a survey of the “real-life” outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2024 Jan 23];157(4):399–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893253/>
90. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Jan 23];33(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30894298/>
91. Aydin K, Cinar N, Dagdelen S, Erbas T. Diagnosis of acromegaly: role of the internist and the other medical professionals. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Jan 23];25(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157180/>
92. Ribeiro-Oliveira A, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Jan 23];8(10):605–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733271/>
93. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Jan 23];24(10):505–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733467/>
94. Anagnostis P, Efsthadiadou ZA, Polyzos SA, Adamidou F, Slavakis A, Sapravidis M, et al. Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2011 Aug [cited 2024 Jan 23];65(8):896–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679284/>
95. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. “Micromegaly”: an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jan 23];19(6):547–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497970/>

96. Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, et al. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jan 27];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335513/>
97. Donegan DM, Iñiguez-Ariza N, Sharma A, Nippoldt T, Young W, Van Gompel J, Et Al. Necessity Of Multimodal Treatment Of Acromegaly And Outcomes. *Endocr Pract* [Internet]. 2018 Jul 1 [Cited 2024 Jan 27];24(7):668–76. Available From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048170/>
98. Dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AGC, Carvalho VC, Lopes MHC, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2024 Jan 27];16(1):109–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22527615/>
99. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2024 Jan 27];9(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127456/>
100. Golkowski F, Krzentowska-Korek A, Baldys-Waligorska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Goiter, cardiovascular and metabolic disorders in patients with acromegaly. *Endocr Regul* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jan 27];45(4):191–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22073948/>
101. Dogansen SC, Salmaslioglu A, Yalin GY, Tanrikulu S, Yarman S. Evaluation of the natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly. *Pituitary* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2024 Jan 27];22(1):29–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430336/>
102. Wu X, Gao L, Guo X, Wang Q, Wang Z, Lian W, et al. GH, IGF-1, and Age Are Important Contributors to Thyroid Abnormalities in Patients with Acromegaly. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 27];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593792/>
103. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1998 [cited 2024 Jan 27];49(4):441–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9876340/>
104. Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T, Uchino Y, Tatsuno I, Uchida D, et al. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jan 27];47 Suppl(SUPPL.). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10890185/>
105. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Jan 27];103(6):2182–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590449/>

106. Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Jan 27];98(10):3949–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956350/>
107. Kyung Kim H, Shin Lee J, Ho Park M, Seong Cho J, Hee Yoon J, Jeong Kim S, et al. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 17 [cited 2024 Jan 27];9(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25329702/>
108. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Jan 27];13(3):242–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20217483/>
109. Keskin FE, Ozkaya HM, Ferahman S, Haliloglu O, Karatas A, Aksoy F, et al. The Role of Different Molecular Markers in Papillary Thyroid Cancer Patients with Acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2024 Jan 27];127(7):437–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890543/>
110. Xu D, Wu B, Li X, Cheng Y, Chen D, Fang Y, et al. Evaluation of the thyroid characteristics of patients with growth hormone-secreting adenomas. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2019 Sep 2 [cited 2024 Jan 27];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477080/>