

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

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE 2010-2020 YILLARI ARASINDA SAPTANAN
AKROMEGALİ HASTALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali PİR

TRABZON – 2021

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

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE 2010-2020 YILLARI ARASINDA SAPTANAN
AKROMEGALİ HASTALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali PİR

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi İrfan NUHOĞLU**

Trabzon-2021

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi İrfan NUHOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, bugünlere gelmemde emeklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşime,

Her anımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da beni hep destekleyen eşim Dr. Ayşenur PİR ile biricik oğlum Hakan PİR' e,

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ali PİR

Trabzon, 2021

ÖZET

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde 2010-2020 Yılları Arasında Saptanan Akromegali Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Akromegali tanısı alan hastaların demografik özelliklerinin, tanı anı ve takiplerinde laboratuvar değerlerinin, klinik semptomlarının, takip süresince ortaya çıkan komorbid durumların, uygulanan tedavi yöntemlerinin ve tedavi sonrası cevap oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran akromegali tanılı 71 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anı ve takiplerindeki laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri, seçilen tedavi yöntemleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %45,1' i kadın, %54,9'u erkek hasta idi. Olguların tanı anındaki yaş ortalaması 48,5 yıl olarak saptandı. Hastaların en sık başvuru şikayeti eller ve ayaklarda büyümeydi (%53,5). Hastaların tanı anında özgeçmişinde %35,2' sinde hipertansiyon, %23,9' unda diabetes mellitus, %1,4' ünde kardiyovasküler hastalık, %5,6' sında malignite öyküsü vardı. Tanı anında hastaların %2,8' inde sekonder adrenal yetmezlik, %1,4' ünde sekonder hipotiroidizm, %7' sinde hipogonadizm, %2,8' sinde panhipopituitarizm tablosu mevcuttu. Hastaların %97,2' sinde hipofizer kaynaklı akromegali, %2,8' inde ise non hipofizer kaynaklı akromegali tanısı mevcuttu. Hipofizer adenomu saptanan hastalarının %71' i makroadenom, %29' u mikroadenomdu. Ortalama adenom boyutu $15,3 \pm 7,8$ mm idi. Hastaların %76,1' inde seçilen primer tedavi rejimi cerrahiydi. Hastaların %40,8' i sadece cerrahi tedavi, % 40,8' si cerrahi + medikal tedavi, %8,5' i sadece medikal tedavi, %5,6' sı cerrahi + medikal tedavi + radyoterapi, %2,8' i medikal tedavi + radyoterapi, %1,4' ü kemoterapi aldı. Tüm tedavi rejimleri sonrasında hastaların %49,3' ünün remisyonda olduğu görüldü. Hastaların takiplerinde %4,2' sinde kolon malignitesi, %5,6' sında tiroid malignitesi tespit

edildi. Hastaların takiplerinde %4,2' sinde EF düşüklüğü, %8,4' ünde orta-ileri kapak yetmezliği geliştiği görüldü. Takiplerinde %33,8' inde hepatomegali, %1,4' ünde splenomegali, %4,2' sinde hepatosplenomegali saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda akromegali hastalarının özellikleri genel olarak literatürle benzer bulunmuştur. Hastalığın erken tanısı tedavi ve tedaviye yanıt, komorbiditelerin azaltılması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, cerrahi, somatostatin analogu, dopamin agonisti, büyüme hormonu reseptör antagonisti, radyoterapi



SUMMARY

Retrospective Evaluation of Patients With Acromegaly, Detected in the Endocrinology and Metabolic Diseases Polyclinic Between 2010-2020

Aim: It was aimed to evaluate the demographic characteristics of patients diagnosed with acromegaly, laboratory values at the time of diagnosis and follow-up, clinical symptoms, comorbid conditions during the follow-up, treatment methods applied and response rates after treatment.

Material and Methods: 71 patients with acromegaly who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Endocrinology and Metabolic Diseases polyclinic between 2010 and 2020 were included in the study. Demographic characteristics of the patients, laboratory values and clinical features at the time of diagnosis and follow-up, and selected treatment methods were reviewed retrospectively.

Results: %45,1 of the patients were female and %54,9 were male. The mean age of the cases at the time of diagnosis was 48,5 years. The most common complaint of the patients was enlargement of the hands and feet (%53,5). At the time of diagnosis, %35,2 of the patients had hypertension, %23,9 had diabetes mellitus, %1,4 had cardiovascular disease, and %5,6 had a history of malignancy. At the time of diagnosis, %2,8 of the patients had secondary adrenal insufficiency, %1,4 had secondary hypothyroidism, %7 had hypogonadism, and %2,8 had panhypopituitarism. Pituitary acromegaly was diagnosed in %97,2 of the patients and non-pituitary acromegaly was diagnosed in %2,8. Of the patients with pituitary adenoma, %71 were macroadenomas and %29 were microadenomas. The mean adenoma size was $15,3 \pm 7,8$ mm. The primary treatment regimen chosen in %76,1 of the patients was surgery. %40,8 of the patients were surgery treatment only, %40,8 surgery + medical treatment, %8,5 medical treatment only, %5,6 surgery + medical treatment + radiotherapy, %2,8 medical treatment + radiotherapy, %1,4 received chemotherapy. It was observed that %49,3 of the patients were in remission after all treatment regimens. In the follow-ups of the patients, it was found that %4,2 of the patients developed colonic malignancies and %5,6 of them developed thyroid

malignancies. In the follow-up of the patients, low EF was observed in %4,2, and medium-advanced valve insufficiency developed in %8,4. During their follow-up, hepatomegaly was found in %33,8, splenomegaly in %1,4, and hepatosplenomegaly in %4,2.

Conclusion: In our study, the characteristics of patients with acromegaly were generally found to be similar to the literature. Early diagnosis of the disease is important in terms of treatment and response to treatment, and reduction of comorbidities.

Keywords: Acromegaly, surgery, somatostatin analog, dopamine agonist, growth hormone receptor antagonist, radiotherapy

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipotalamus.....	3
2.2. Hipofiz.....	3
2.3. Büyüme Hormonu (BH).....	4
2.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1).....	5
2.5. Akromegali.....	6
2.5.1. Tanım.....	6
2.5.2. Epidemiyoloji	7
2.5.3. Patogenez.....	7
2.5.4. Etyoloji	8
2.5.5. Klinik Bulgular	9
2.5.6. Mortalite	12
2.5.7. Tanı.....	12
2.5.8. Tedavi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20

4. BULGULAR.....	21
5. TARTIşMA	37
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	50



KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AVP:	Arginin vazopresin
BAG:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
BH:	Büyüme hormonu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DM:	Diabetes mellitus
EKO:	Ekokardiyografi
FSH:	Folikül stimülan hormon
GHRH:	Growth hormon salgılatıcı hormon
GNIH:	Gonadotropin inhibiör hormon
GnRH:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
Gs:	Stimülan G proteini
HT:	Hipertansiyon
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBPs:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler
IGF1R:	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü
JAK:	Janus kinaz
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LH:	Lüteinizan hormon

MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PİF:	Prolaktin inhibe edici faktör
PRL:	Prolaktin
RT:	Radyasyon tedavisi
SSTR:	Somatostatin reseptörü
SRLs:	Somatostatin reseptör ligandları
TRH:	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH:	Tiroid stimulan hormon
T3:	Triiyodotironin
T4:	Tiroksin
STAT:	Transkripsiyon sinyal transdüktör aktivatörleri
USG:	Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Plazma BH Salınımını Etkileyen Faktörler	5
Tablo 2.	Uzun Süreli BH VE IGF-1 Maruziyetinin Etkileri.....	6
Tablo 3.	BH Salgılayan Adenomların Moleküler Patogeneze Katkıda Bulunan Genler.....	8
Tablo 4.	Akromegali Nedenleri	9
Tablo 5.	Akromegali Hastalarında Tedavi Hedefleri.....	14
Tablo 6.	Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	21
Tablo 7.	Akromegali Hastalarında Başvuru Şikayeti Sıklığı.....	22
Tablo 8.	Büyüme hormonu salgılayan adenomların boyutlarına göre dağılımı	23
Tablo 9.	Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirmesi	27
Tablo 10.	Tanı Anında ve Güncel Hormon Değerleri	28
Tablo 11.	Adenom Boyutu İle Tanı Anında BH, IGF-1 Düzeyi Arası İlişki	28
Tablo 12.	Adenom Boyutu İle Tanı Anındaki HbA1c Değeri Arasındaki İlişki	31
Tablo 13.	Tanı Anında Lipid Profili	32
Tablo 14.	Adenom Boyutu İle Tanı Anındaki Lipid Profili Arasındaki İlişki ...	32
Tablo 15.	Takiplerinde Batın USG’ de Organomegali Tablosu	34
Tablo 16.	Takiplerinde Tiroid Malignitesi Gelişme Sıklığı	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Akromegali yönetimi için önerilen strateji.....	19
Şekil 2.	Akromegali hastalarının tanı anındaki komorbid hastalıkları	22
Şekil 3.	Başvuru şikayeti ile adenom boyutu arasındaki ilişki	23
Şekil 4.	Akromegali tanılı hastalarda primer tedavi seçimi.....	24
Şekil 5.	Adenom boyutu ile primer tedavi rejimi arası ilişki.....	24
Şekil 6.	Akromegali hastalarının almış olduğu tedavi rejimleri	26
Şekil 7.	Adenom boyutu ile tedavi rejimleri arası ilişki	26
Şekil 8.	Tedavi rejimleri sonrası tedaviye yanıt değerlendirmesi.....	27
Şekil 9.	Tanı anında hormonal yetmezlik tablosu	29
Şekil 10.	Tanı anında adenom boyutu ile hormonal yetmezlik tablosu arası ilişki	30
Şekil 11.	OGTT sonrası değerlendirme	30
Şekil 12.	Adenom boyutuna göre OGTT sonuç değerlendirmesi.....	31
Şekil 13.	Takiplerinde hormonal yetmezlik tablosu	33
Şekil 14.	Takiplerinde adenom boyutu ile hormonal yetmezlik tablosu arası ilişki	33
Şekil 15.	Takiplerinde batın USG’ de organomegali sıklığı	34
Şekil 16.	Takiplerinde EKO’ da orta-ileri kapak yetmezliği tablosu	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali ekstremitelerin (akral) büyümesi (megali), büyüme hormonu (BH) ve dolayısıyla insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ' in salınımının artmasıyla oluşan yavaş ilerleyen bir hastalıktır [1]. Tahmini prevalansı milyonda 28-137 ve insidansı milyonda 2-11/yıl arasında değişmektedir [2]. Akromegali kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülür. Ortalama tanı yaşı 40 ila 50 yıl arasında değişir [3] . Akromegali hastalarının %95' inden fazlasında, BH üreten somatotrop hücrelerden gelişen benign monoklonal hipofiz adenomu mevcuttur [4]. Akromegalinin klinik özellikleri, hipofiz kitlesinin genişlemesine bağlı lokal etkiler ile sistemik komplikasyonlar ve bozulmuş yaşam kalitesine neden olan aşırı BH, IGF-1 salgılanmasından kaynaklanmaktadır. Akromegalideki tipik yüz ve akral değişiklikler oldukça karakteristik olmasına rağmen, bu bulgular genellikle sinsiçe gelişir. Bu nedenle, genellikle ilk semptomların kaydedildiği an ile tanı konulduğu zaman arasında bir gecikme olur [3]. Akromegali mortalitesi çoğunlukla kardiyovasküler, serebrovasküler ve solunum anormalliklerine bağlıdır [5].

Serum IGF-1' e büyük ölçüde güvenmemize rağmen, akromegali teşhisi için altın standart BH sekresyonunun değerlendirilmesini içermektedir. Oral glukoz tolerans testine (OGTT) BH yanıtı standart testtir. Sağlıklı insanlarda, BH seviyeleri OGTT' yi takip eden 2 saat boyunca <1 ng/mL (hassas ölçüm yöntemleri ile 0,4 ng/mL) kadar baskılanır; bununla birlikte akromegalik hastalarda BH seviyeleri baskılanmaz ve paradoksal olarak artabilir [6]. Bir hastaya akromegali teşhisi konduğunda tümör boyutunu, yerini, parasellar invazyonu değerlendirmek için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), yumuşak doku kontrastındaki duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına kıyasla tercih edilir [7].

Akromegali tedavisi için cerrahi rezeksiyon, medikal tedavi ve radyoterapi dahil olmak üzere tedavi seçenekleri vardır [7]. Transsfenoidal adenomektomi; cerrahi riski yüksek, ameliyatı reddeden veya invaziv, rezeke edilemeyen tümörleri

olan hastalar dışında BH salgılayan hipofiz tümörleri için temel tedavi yöntemidir [1].

Bu çalışmada 2010-2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen 71 akromegali hastasına ait veriler değerlendirilmiştir. Hastaların anamnezleri, demografik verileri, kan tetkik sonuçları, almış oldukları tedaviler, hipofiz mr raporları, kolonoskopi raporları, abdomen USG raporları, ekokardiyografi raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızdaki amaç, akromegali hastalarına ait verileri toplayarak, literatüre dayalı kendi sonuçlarımızı ortaya koymak ve bunları tartışmak olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotalamus

Hipotalamus; fizyolojik homeostaz ve davranışları düzenlemedeki temel işlevi nedeniyle çok iyi korunmuş bir anatomik yapıya sahiptir. Ön beyinde bulunan hipotalamus, endokrin hormon salınımını kontrol ettiği hipofiz bezi ile gelişimsel ve fonksiyonel bağlantılara sahiptir [8]. Ön hipofiz bezinin hemen üzerinde yer alır. Hipotalamusun işlevleri arasında enerji ve sıvı dengesinin kontrolü, termoregülasyon, uyku-uyanıklık durumu, stres yanıtı, büyüme ve reproduktif davranışlar yer alır. Ayrıca, emosyonel ve sosyal davranışlarda da rol oynamaktadır [9]. Hipotalamustan salgılanıp anterior hipofiz bezini etkileyen nörohormonlar; tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH), prolaktin inhibe edici faktör/dopamin (PİF) ve somatostatindir [10]. Arginin vazopressin (AVP) ve oksitosin; supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan sentez edilip, aksonlar ile nörohipofize taşınır ve uygun uyarı sonrası salgılanırlar.

2.2. Hipofiz

Gelişim, stres ve diğer fizyolojik süreçler sırasında vücut homeostazının önemli bir düzenleyicisi olan hipofiz bezi, hipotalamus ve periferik organlar arasındaki fizyolojik sinyal alışverişi için bir ara organdır. Hipofiz bezi, sella turcica adı verilen diyafram sella adlı bir dural kıvrımla kaplı küçük bir kemik kavitesinde lokalizedir. Median eminesteki hipotalamik faktörlerin, infundibular sap yoluyla hipofiz bezine ulaşmasıyla; hipofiz bezi ile hipotalamus arasında fonksiyonel ve anatomik olarak bağ kurulmuş olur. Hipofiz bezinin, adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz) olmak üzere iki farklı lobu vardır. Hipotalamik supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerin aksonal terminalleri esas olarak arka hipofizi oluşturur. Oksitosin ve vazopressin arka hipofizden salınır. Adenohipofiz, oral ektoderm kökenli Rathke kesesinden gelişir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH), büyüme hormonu (BH), prolaktin (PRL),

gonadotropin lütenizasyon hormonu (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) salgılayan farklı özel hücre türleri vardır. BH somatotrof hücreler tarafından, PRL laktotroflar tarafından, ACTH kortikotroflar tarafından, TSH tirotroflar tarafından, LH ve FSH gonadotroflar tarafından üretilmektedir. Somatotroflar, ön hipofizdeki hücre popülasyonunun %40-50' sini oluşturur [11].

2.3. Büyüme Hormonu (BH)

Büyüme hormonu, 191 amino asitten oluşan tek zincirli bir peptit yapıdadır [12]. İlk olarak 1945' te insan hipofizinden elde edilmiştir. BH, hem santral hem de periferik mekanizmaların etkisi altında ön hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden salgılanır. BH ayrıca kolon ve meme dahil olmak üzere hipofiz dışı dokularda da üretilir ve lokal hücre proliferasyonunu düzenlediği görülmektedir [13]. Büyüme hormonu salgılanması iki ana hipotalamik hormonun doğrudan kontrolü altındadır. Bunlar, salgılanmayı teşvik eden BH salgılatıcı hormon (GHRH) ve salgılanmayı inhibe eden somatostatindir [14]. Ghrelin, BH salgılanmasını etkiler, esas olarak mide ve ayrıca hipotalamusun ventromedial-arkuat çekirdeğinde üretilir [15]. Büyüme hormonu salgılanması nütrisyonel faktörlerinden de etkilenir. Yetersiz beslenme veya diyet yapanlarda BH sekresyonu artar [16]. Ayrıca, yüksek proteinli öğünler ve intravenöz uygulanan amino asitler de BH sekresyonunu uyarır [17]. Aksine hiperglisemi ve leptin, BH sekresyonunu inhibe eder [18]. Büyüme hormonu, sık örnekleme (her 5-20 dakikada bir) ile değerlendirildiğinde, pik ve ani düşüşlerin olduğu pulsatil modda salgılanır. Tonik hipotalamik somatostatin salgılanmasındaki azalma sonucu geceleri BH pikleri gündüzden daha yüksektir [15].

Büyüme hormonu, çoğunlukla karaciğerde bulunan reseptör homodimerine bağlanarak ve JAK / STAT (transkripsiyonun sinyal transdüktör aktivatörleri) yolağını içeren fosforilasyon kaskatıyla hücre içi sinyalleme indükleyerek etki eder. Dominant etkisi, güçlü bir büyüme ve farklılaşma faktörü olan IGF-1' in hepatik sentezini ve salgılanmasını uyarmaktır [19].

Tablo 1. Plazma BH Salınımını Etkileyen Faktörler [14]

Büyüme Hormonu Salınımını Stimüle Edenler	Büyüme Hormonu Salgılanmasını İnhibe Edenler
Peptit hormonlar: - GHRH - Ghrelin Sex hormonları: - Pubertede artmış androjen sekresyonu - Östrojen GHRH salınımının stimülasyonu - Klonidin - L – Dopa - Alfa 4 beta 2 nikotinik agonistler Somatostatin salınımının inhibisyonu - Hipoglisemi - Arginin - Propranalol Diğer: - Nikotinik asit - Ağır egzersiz - Derin uyku	Peptit hormonlar: - Somatostatin - IGF-1 Steroid Hormonlar: - Glukokortikoidler - Dihidrotestesteron Diğer: - Hiperglisemi

2.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

IGF-1, çeşitli yapısal ve fonksiyonel alanlara sahip 70 amino asitlik bir proteindir. Bu pleiotropik hormon, endokrin, parakrin ve otokrin etkilere sahiptir. Aynı zamanda, IGF-2 ve proinsülin ile %60' ın üzerinde yapısal homolojiyi paylaşır. IGF-1 hemen hemen her dokuda sentezlenir, ancak esas olarak BH stimülasyonunu takiben karaciğer tarafından üretilir. Karaciğer tarafından salgılanan IGF-1, dolaşımdaki hormonun %75' inden sorumludur. IGF-1, yarı ömrünü dakikalardan saatlere arttıran başta insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP3) olmak üzere insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlere (IGFBPs) bağlanır. Bu komplekse bağlanma IGF-1 'in, tip 1 insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörüne (IGF1R) bağlanmasını engeller [20]. IGF1R, ekstrasellüler alfa ve transmembran beta subünitinden oluşan bir heterotetramer yapıdadır. Alfa alt birimleri, IGF-1 için bağlanma noktalarına sahiptir. Beta alt birimi, kısa bir hücre dışı

alan, transmembran alana ve hücre içi alana sahiptir. Hücre içi kısım, sinyal iletim mekanizmasını oluşturan bir tirozin kinaz alanı içerir. İnsülin reseptörüne benzer şekilde, IGF-1 reseptörü ligandla indüklenerek otofosforilasyona uğrar. Aktive edilmiş IGF-1 reseptörü, diğer tirozin içeren substratları fosforile eder [21].

Tablo 2. Uzun Süreli BH VE IGF-1 Maruziyetinin Etkileri [22]

Organ/Doku	Klinik Özellikler
Kemik ve Eklem	Akral değişiklikler, gigantizm, prognantizm, artritis, osteopeni, vertebral fraktür, karpal tünel sendromu
Kalp	Kardiomiopati, hipertansiyon, aritmi, valvulopati, kalp yetmezliği
Cilt	Aşırı yağlı terleme, skin tags
Pankreas	İnsülin direnci, diabet
Akciğer	Obstruktif uyku apne
Böbrek	Antinatriürezis, sıvı retansiyonu, aldosteron artışı, renal yetmezlik
Gonadlar	Hipogonadizm
Tiroid	Guatr
Kas	Proksimal miyopati
Kolon	Polip
Yağ	Lipolizis
Visseromegali	Dil, tiroid, tükrük bezi, karaciğer, dalak, böbrek, prostat

2.5. Akromegali

2.5.1. Tanım

1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie, hastalığı olan bir kadının karakteristik klinik özelliklerini saptamasıyla "Akromegali" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Akromegali ekstremitelerin (akral) büyümesi (megali), BH ve dolayısıyla IGF-1' in salınımının artmasıyla oluşan yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Hem gigantizm hem de akromegali, BH ve IGF-1' in aşırı salgılanmasının neden olduğu nadir bozukluklardır. Bununla birlikte, BH fazlalığı ergenlik ve epifiz kapanmasının bitiminden önce artmış lineer büyümeye yol açar. Epifiz kapanmasından sonra bireylerde BH fazlalığı mevcut olduğunda akromegali tablosu meydana gelir [1].

2.5.2. Epidemiyoloji

Akromegali tahmini prevalansı milyonda 28-137 ve insidansı milyonda 2-11/yıl arasında değişmektedir [2]. Akromegali kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülür. Ortalama tanı yaşı 40 ile 50 yıl arasında değişir. 20 yaşın altındaki vakalar hastaların % 5' ini oluşturur [3].

2.5.3. Patogenez

Çeşitli moleküler ve biyokimyasal defektler, hipofiz adenomu ve akromegali gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Stimülan G-proteini (Gs), BH sentezi ve salgılanmasını uyarmak için GHRH' nın düzenleyici etkilerine aracılık eden adenil siklazin aktivasyonunda rol oynar. Gs proteinin alfa subünit geninde (gsp) meydana gelen mutasyonlar sonucu Gs kalıcı olarak aktive olur. Bu durum adenil siklazin yapısal aktivasyonuna ve yüksek hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerine neden olur. Bu defekt adenil siklazin spesifik GHRH reseptör aktivasyonu ile uyarılmasını taklit eder. Böylece, otonom BH sekresyonu ve somatotrof hiperplazi meydana gelir. İnsan BH salgılayan hipofiz adenomlarının %40' ında Gsp mutasyonu gösterilmiştir ve bu mutasyon hipofiz tümörleriyle ilişkili en yaygın olarak tanımlanan genetik kusurdur [23].

Tablo 3. BH Salgılayan Adenomların Moleküler Patogenezinin Katkıda Bulunan Genler [22]

Gen	Fonksiyon	Aktivasyon/inaktivasyon modu	Klinik durum	BH salgılayan hipofiz adenomu için spesifite
GNAS	Onkogen	Aktifleşme, imprinting	Non familial, senromik yada sporadik	Rölatif spesifik
CREB	Transkripsiyon faktör	Konsitüatif fosforilasyon	Sporadik	Rölatif spesifik
AIP	Tümör supresör	İnaktifleşme	Familiyal, sendromik	Rölatif spesifik
MEN1	Tümör supresör	İnaktifleşme	Familiyal, sendromik	Non spesifik
PRKAR1A	Tümör supresör	İnaktifleşme	Familiyal, sendromik	Non spesifik
H-RAS	Onkogen	Aktifleşme	İnvaziv yada malign	Non spesifik
CCBB2	Siklin	HMGA tarafından indüklenme	Sporadik	Non spesifik
CCND1 (cyclin D1)	Onkogen	Overekspresyon	Sporadik	Non spesifik
HMGA2	Onkogen	Overekspresyon	Sporadik	Non spesifik
FGFR4 (FGF reseptör 4)	Onkogen	Alternatif Transkripsiyon	Sporadik	Non spesifik
PTTG	Securin	Overekspresyon	Sporadik	Non spesifik
Rb	Tümör supresör	Epigenetik silencing	Sporadik	Non spesifik
CDKN18	CDK inhibitör	Nonsense mutasyon	Sporadik	Non spesifik
GADD45G	Proliferasyon inhibitör	Epigenetik silencing	Sporadik	Non spesifik
MEG3	Proliferasyon inhibitör	Epigenetik silencing	Sporadik	Non spesifik

2.5.4. Etiyoloji

Akromegali hastalarının %95' inden fazlasında, BH üreten somatotrop hücrelerden gelişen benign monoklonal hipofiz adenomu mevcuttur. Bu nedenle bu adenomlara somatotrop adenom adı verilir. Somatotrop hipofiz adenomları saf veya miks olabilir. Miks BH ve prolaktin salgılayan adenomlar sıktır (%15). Vakaların büyük çoğunluğunda adenomlar benignidir. Nadiren hipofiz karsinomları da

akromegaliye sebep olabilir. Akromegali, hipotalamik GHRH hipersekresyonu veya daha sık olarak somatotrop hücreleri uyaran periferik GHRH hipersekresyonuna bağılı olabilir [4]. Akromegali ayrıca, endokrin anomalilerle ilişkili yada izole bir bozukluk olarak ailevi zeminde de ortaya çıkabilir [3].

Tablo 4. Akromegali Nedenleri [24]

Primer BH fazlalığı BH hücreli adenom BH hücreli ve PRL hücreli mix adenom Mamosomatotrof hücreli adenom Plurihormonal adenom BH hücreli karsinom
Familial Sendromlar Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1 (BH hücreli adenom) Familial akromegali McCune-Albright Sendromu (nadiren adenom) Carney's sendromu
BH fazlalığı (ektopik yada iatrojenik) Pankreatik adacık hücreli tümör Lenfoma İatrojenik
GHRH fazlalığı Santral ektopik (<%1): Hipotalamik hamartom, koristom, ganglionörom Periferik ektopik (%1): Bronşial karsinoid, pankreas adacık hücreli tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, adrenal adenom, medullar tiroid karsinomu, feokromasitoma

2.5.5. Klinik Bulgular

Akromegalinin klinik özellikleri, hipofiz kitlesinin genişlemesine bağılı lokal etkiler ile sistemik komplikasyonlar ve bozulmuş yaşam kalitesine neden olan aşırı BH, IGF-1 salgılanmasından kaynaklanmaktadır. Akromegalideki tipik yüz ve akril değişiklikler oldukça karakteristik olmasına rağmen, bu bulgular genellikle sinsice gelişir. Bu nedenle, genellikle ilk semptomların kaydedildiği an ile tanı konulduğu zaman arasında bir gecikme olur [3].

Lokal tümör etkileri

Baş ağrısı: Hastaların yaklaşık %60' ında şiddetli olabilecek düzeyde baş ağrısı şikayeti bulunur. Bu durum tümörün boyutuyla orantılı olmayabilir. Muhtemelen tümör büyümesi ile dura mater gerilmesi, kavernöz sinüs invazyonu ile

trigeminal sinir iritasyonu veya BH hipersekresyonunun kendisinden kaynaklanabilir [3].

Görsel bozukluklar: Adenomun yukarı doğru büyümesi, optik kiazmaya kompresyon oluşturarak görme alanı bozukluklarına yol açabilir ve bitemporal hemianopsiye ilerleyebilir. Optik kiazmaya persistan kompresyon körlüğe neden olabilir [3].

Diğer belirtiler: Büyük hipofiz adenomları varlığında hidrosefali, tek taraflı ekzoftalmi (orbital invazyona bağlı) ve nöbetler gibi başka nörolojik bulgular ortaya çıkabilir [3]. BH üreten adenomların %80' i makroadenom olduğu için, tanı anında hastalarda hipopituitarizm saptanabilir. Hiperprolaktinemi, tümör tarafından hipofiz sapı basısı veya prolaktin ile birlikte salgılanmasının bir sonucu olarak akromegali vakalarının yaklaşık üçte birinde bulunur [3].

Sistemik belirtiler:

Akral büyüme: Akromegalik hastaların büyük çoğunluğunda el ve ayaklarda aşırı büyüme mevcuttur. Akral büyüme ağırlıklı olarak parmaklar, eller ve ayakların genişliğini artıran yumuşak dokuların büyümesinden kaynaklanır. Bu da ayakkabı, eldiven ve yüzük boyutunda değişikliklere neden olur [3].

Orofasiyal değişiklikler: Yüz hatlarının tipik olarak kabalaşması, belirgin kaş çıkıntısı, burun ve kulakların genişlemesi, dudakların kalınlaşması, cilt kırışıklıkları, nazolabial kıvrımların yanı sıra diş maloklüzyonuna ve artmış interdental aralıklara yol açan mandibular prognatizmi içerir. Makroglossi sık görülen bir bulgudur ve obstrüktif uyku apnesinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Sonör ses şiddetlenmesi, genellikle laringeal hipertrofi ve genişlemiş paranazal sinüsler nedeniyle oluşur [3].

Cilt ve ek değişiklikler: Derin cilt değişiklikleri akromegalinin karakteristiğidir ve yüz, akral deformitelere katkıda bulunur. Cilt şişkinliği en çok yüz, el ve ayaklarda belirgindir. Özellikle avuç içlerinde veya ayak tabanlarında kalınlaşmış cilt, genellikle uzun süreli akromegali hastalarında bulunur. Bu değişiklikler, glikozaminoglikan birikimi, artmış kollajen üretimi ve ödeme atfedilir. Yağ bezlerinin genişlemesi, hastalarda %70' e varan oranda görülen erken

belirtiler olan hiperhidroz ve kötü kokulu yağlı cilde yol açar. İnsülin direncine bağlı akantozis görülebilir. Deri kılcal damarlarındaki artmış vazokonstriksiyona bağlı, raynaud fenomeni hastalarda rapor edilmiştir [3].

Kas-iskelet sistemi: Akromegalik artropati, özellikle yaşlı hastalar veya kadınlar olmak üzere vakaların %84' ünde saptanabilir ve herhangi bir eklem tutulabilir. Hastaların çoğu eklem şişliği, hipermobilitate ve kıkırdak kalınlaşması sergiler. Hastaların yarısı kadarı, günlük aktivitelerini sınırlayacak şiddette eklem semptomları yaşayabilir. Akromegali, normal kemik yoğunluğuna rağmen artmış vertebra kompresyon kırığı riski ile ilişkili olabilir. Eller ve ayaklarda periferik nöropati sıklıkla mevcuttur. Sinir büyümesi ve bilek dokusunda şişme nedenli hastaların %20-64' ünde karpal tünel sendromu bulunur. Osteoartrit kemiğin yeniden şekillenmesine, osteofit oluşumuna, subkondral kistlere, daralmış eklem boşluklarına ve periartiküler bağ gevşekliğine neden olabilir. Kas-iskelet sistemi ağrısı son derece yaygındır ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler [3].

Respiratuar komorbiditeler: Üst hava yolu obstrüksiyonu (makroglossi, prognatizm, kalın dudaklar, laringeal mukoza ve kıkırdak hipertrofisine bağlı olarak) horlama ve uyku apnesinin yanı sıra ameliyat sırasında zor entübasyona neden olabilir. Hipoventilasyon ve hipoksemi, merkezi solunum depresyonu ve kifoskolyoz nedeniyle de ortaya çıkabilir [3].

Metabolik komplikasyonlar: BH fazlalığı, insülin direnci (karaciğerde ve periferde), artmış glukoneogenez ve lipoliz, azalmış periferik glukoz alımı ile ilişkilidir. Bu nedenle akromegali; bozulmuş glukoz toleransı (vakaların %40-52), diabetes mellitus (vakaların %28-46) ve dislipidemi ile ilişkilidir [3].

Kardiyovasküler komplikasyonlar: Akromegali, yüksek hipertansiyon prevalansı ile ilişkilidir. Valvülopatiler (özellikle aort veya mitral yetersizlik), aritmiler ve iletim bozuklukları da siktir. Ayrıca BH ve IGF-1 fazlalığı, konsantrik hipertrofi (ağırlıklı olarak sol ventrikülü etkileyen), diyastolik disfonksiyon ve sonunda kalp yetmezliğine yol açan progresif sistolik bozukluk ile karakterize spesifik bir kardiyomiyopatiye neden olabilir. Akromegalide, artan trigliserit,

lipoprotein-a, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü, LDL seviyeleri gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri de mevcuttur [3].

Nöropsikolojik değişiklikler: Beden imajının bozulması, öz saygının bozulması, kişilerarası ilişkilerde bozulma ve sosyal geri çekilme nedenli kognitif bozukluklar, anksiyete ve depresyon gibi çok çeşitli duygusal ve psikolojik değişiklikler bildirilmiştir [3].

Nörolojik bozukluklar: Bazı çalışmalar, akromegalik hastalarda baş ağrısı ve görme bozukluğunun yanı sıra intrakraniyal anevrizmalar, serebellar tonsil herniasyonu, işitme kaybı ve hipofiz apopleksi gibi bazı nörolojik durumlar için risk artışı bildirmiştir [3].

Neoplastik komplikasyonlar: IGF-1' in tümorogenez üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olarak, bazı tümörlerin riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. En iyi belgelenmiş veriler, kolorektal neoplazi ile ilgili olanlardır. Kolon kanseri için standardize edilmiş ölüm oranının, genel popülasyona kıyasla aktif akromegalide daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Akromegalide tiroid nodüler hastalığı ve tiroid kanseri riskinin de arttığını gösteren çalışmalar vardır [3].

2.5.6. Mortalite

Artmış akromegali mortalitesi çoğunlukla kardiyovasküler, serebrovasküler ve solunum anormalliklerine bağlıdır. Ölüm oranının önemli bağımsız belirleyicileri arasında serum ortalama BH seviyesi $> 2,5$ ng/mL olması, yaşa göre yüksek serum IGF-1 seviyeleri ve önceden var olan kalp hastalığı yer alır. Mortaliteyi artıran diğer değişkenler arasında hipertansiyon, tanı yaşı, tanı için gecikme süresi, erkek cinsiyet, hipofiz bezine radyoterapi öyküsü ve özellikle ACTH yetersizliği olmak üzere hipofiz yetmezliğinin varlığı yer alır [5].

2.5.7. Tanı

Akromegali tanısı, disregüle ve artmış BH sekresyonunun yanı sıra yüksek IGF-1 seviyelerinin gösterilmesini gerektirir [22]. Büyüme hormonu, düşük ve yüksek salgı seviyelerinin olduğu pulsatil bir şekilde salınır. Bu nedenle, yüksek BH'

nun rastgele ölçümü, akromegalik olmayan bir hastada normal tepe BH salgılanmasına karşılık gelebilir [7]. Büyüme hormonu ve IGF-1 seviyeleri yaşla birlikte azalırken, çoğu klinisyen yaşa bağlı bir referans aralığı ile karşılaştırıldığında ağırlıklı olarak IGF-1 ölçümlerine güvenir. Serum IGF-1 değeri gün boyunca oldukça sabit kalır ve pulsatil salgılanmaz [6]. Serum IGF-1' e büyük ölçüde güvenmemize rağmen, akromegali teşhisi için altın standart BH sekresyonunun değerlendirilmesini içermektedir [6]. 0,4 µg/L' nin altındaki rastgele BH değeri, akromegali tanısını etkin bir şekilde dışlar [22]. Oral glukoz tolerans testine (OGTT) BH yanıtı standart bir testtir. Sağlıklı insanlarda, BH seviyeleri OGTT' yi takip eden 2 saat boyunca <1 ng/mL (hassas ölçüm yöntemleri ile 0,4 ng/mL) kadar baskılanır; bununla birlikte akromegalik hastalarda BH seviyeleri baskılanmaz ve paradoksal olarak artabilir. Normal bir IGF-1 değeri ile baskılanmış BH seviyesi, hemen hemen tüm durumlarda akromegali tanısını dışlar [6]. Büyüme hormonu seviyelerinin baskılanamaması diyabetli, böbrek veya karaciğer yetmezliği, obez, östrojen replasmanı alanlar ve hamile olan bireylerde görülebilir [22]. Bir hastaya akromegali teşhisi konduğunda tümör boyutunu, yerini, parasellar invazyonu değerlendirmek için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), yumuşak doku kontrastındaki duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına kıyasla tercih edilir. Tümör optik kiazmayı komprese ediyor gibi görünüyorsa, tedaviden önce ve sonra hastayı izlemek için görme alanı testi de yapılır. Uygun tedavi yöntemine, tüm komorbiditeler ve tümör özelliklerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesinden sonra karar verilir [7].

2.5.8. Tedavi

Akromegali tedavisi için cerrahi rezeksiyon, medikal tedavi ve radyoterapi dahil olmak üzere tedavi seçenekleri vardır [7].

Tablo 5. Akromegali Hastalarında Tedavi Hedefleri [5]

OGTT ile BH sekresyonunu <1 ng/mL' ye baskılamak
IGF-1 seviyelerini yaş ve cinsiyet uyumlu hale getirmek
Hipofiz tümörü kitlesini çıkarmak veya azaltmak
Görsel ve nörolojik defektleri düzeltmek
Hipofiz bezinin hormon fonksiyonunu korumak
Akral, kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik komplikasyonları tedavi etmek
Uzun süreli hipersomatotropizmin sistemik sekellerini önlemek
Biyokimyasal veya lokal nüksü önlemek
Mortalite oranlarını yaşla uyumlu hedefe getirmek

Cerrahi Tedavi: Transsfenoidal adenomektomi; cerrahi riski yüksek, ameliyatı reddeden veya invaziv, rezeke edilemeyen tümörleri olan hastalar dışında BH salgılayan hipofiz tümörleri için temel tedavi yöntemidir. Transkraniyal cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulmaktadır [1]. Operatif mikroskop, mikro enstrümantasyon, gelişmiş kafa immobilizasyon teknikleri ve doğru MRI lokalizasyonunun kullanımları, transsfenoidal teknikle yüksek düzeyde başarı elde etmek için birlikte kullanılır. Rezidüel hipofiz fonksiyonu, tamamen hipofiz fossa içinde sınırlı enkapsüle tümörlerin rezeksiyonundan sonra genellikle korunur. Güvenli cerrahi erişim, internal karotis arter kıvrımları veya mikroanevrizmalar tarafından engellenebilir. Cerrahinin başarısı büyük ölçüde beyin cerrahının uzmanlığı ve deneyimine bağlıdır. Başarılı tümör rezeksiyonundan saatler sonra BH seviyesi normal seviyelere döndüğünden, metabolik disfonksiyon ve yumuşak doku şişmesi hemen düzelmeye başlar. Cerrahi sonuç genellikle adenomun boyutu ve ameliyat öncesi serum BH düzeyi ile ilişkilendirilebilir. 5 mm' den küçük ve tamamen sella sınırlı tümörü olan ve preoperatif serum BH seviyeleri <40 ng/mL olan hastalarda, iyi cerrahi yanıt beklenilir. Uzun vadeli cerrahi remisyon, genellikle ameliyattan 24 saat sonra postoperatif BH seviyeleri ölçülerek tahmin edilebilir. Ameliyattan bir hafta sonra 1 ng/mL BH seviyeleri, %95 özgüllük ile %89 oranında remisyon olasılığını yansıtır. Büyüme hormonu seviyeleri baskılanabilse de, IGF-1 seviyelerinin normalleşmesi daha uzun bir gecikme süresi gerektirebilir ve IGF-1 ölçümlerinin yaklaşık %25' inin normalleşmesi 6 ay veya daha uzun süre gerektirir [5]. Cerrahinin yan etkileri arasında lokal kanama, beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, lokal enfeksiyon, diabetes insipidus ve hipofizer yetmezliktir [22].

Medikal Tedavi: Medikal tedavi, operasyona uygun olamayan veya ameliyatı reddeden hastalarda birincil tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, nörovasküler yapıları invaze eden hipofiz tümörlü hastalar için ameliyat öncesi veya adenomun parsiyel cerrahi rezeksiyonundan sonra tedavi olarak da kullanılabilir. Günümüzde akromegali yönetimi için; somatostatin reseptör ligandları, dopamin agonistleri ve büyüme hormonu reseptör antagonistleri medikal tedavide kullanılmaktadır [7].

***Somatostatin reseptör ligandları (SRLs):** Birinci nesil SRL' ler, cerrahiye uygun olmayan veya tümörün kavernöz sinüs invazyonu nedeniyle ameliyatla tedavi edilemeyecek hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Birinci nesil SRL' ler, akromegali komorbiditelerini iyileştirmek, postoperatif komplikasyonları azaltmak ve cerrahi sonucu iyileştirmek için tümör hacmini azaltmak amacıyla preoperatif tedavi olarak da kullanılabilir [1]. Somatostatin analogları, somatostatin reseptörleri (SSTR) 2 ve 5' e bağlanır, bu da BH sekresyonunda azalmaya yol açar [6]. Hem oktreotid hem de lanreotid, fizyolojik koşullarda 2 dakikada inaktif olan doğal somatostatinden daha uzun yarılanma ömürleri sergilemektedir. Yaygın olarak kullanılan oktreotid formu, dört ila altı haftada bir kas içine enjekte edilen oktreotid LAR (uzun etkili salınım)' dır. Yaygın olarak kullanılan lanreotid formu, dört ila altı haftada bir subkütan enjekte edilen suda çözünür bir formülasyon olan Lanreotide Autogel' dir (lanreotid ATG). Oktreotid ve lanreotid, SSTR-5 reseptörüne orta, SSTR-2 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır [7]. Birinci nesil SRL' lerle tedavi edilen hastalar için biyokimyasal kontrol oranı yaklaşık %55' tir, ancak farklı vaka serilerinde SRL' lerin hormonal etkililiğinde büyük farklılıklar bildirilmiştir [1]. SRL' ler hastaların %80' ine kadar tümör küçülmesine neden olur ve SRL' ler birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında tümör hacmindeki azalma daha fazladır. SRL tedavisine yanıt vermenin ana belirleyicileri arasında cinsiyet (kadınlar erkeklerden daha iyi yanıt veriyor), yaş, başlangıç BH ve IGF1 seviyeleri, tümör hacmi ve somatostatin reseptörü (SSTR) ekspresyonu alt tipleri (özellikle SSTR2 ve SSTR5) bulunur. Patolojik analize göre yoğun granüle tümörler, seyrek granüle adenomlardan daha fazla SRL' ye duyarlıdır. Ayrıca, yoğun tümör granülerliği ile ilişkili olan hipointens T2 ağırlıklı tümör MRI görüntülerinin varlığı, iyi SRL yanıtını öngörür.

Pasireotid birinci nesil SRL' lerden daha geniş SSTR yelpazesine afinite sergileyen, ikinci nesil bir somatostatin reseptör ligandır. 2014 yılında ABD FDA ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından akromegali tedavisi için onaylanmıştır.

Faz III klinik deneyler, SRL-naif veya birinci nesil SRL' lere dirençli olanlarda oktreotid LAR veya lanreotid ATG' ye kıyasla, pasireotidin biyokimyasal kontrol elde etmede üstün etkinliğini gösterdi. Bu nedenle pasireotid, özellikle birinci nesil SRL' lere dirençli olanlar olmak üzere akromegali hastaları için geçerli yeni tedavi seçeneğidir. Pasireotid alan hastalarda birinci nesil SRL' leri alan hastalara göre tümör hacminde %25' ten fazla azalma meydana geldi [1].

SRL' ler maliyetli olmasına rağmen, genellikle güvenlidirler ve iyi tolere edilirler. Tüm hastaların yaklaşık üçte birinde geçici mide bulantısı, hafif emilim bozukluğu ve şişkinlik gibi gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkabilir. Akromegali tanılı diyabetik hastaların insülin ihtiyacı, SRL' leri aldıktan sonra saatler içinde önemli ölçüde azalır. Pasireotid uygulaması, hastaların yaklaşık %30' unda hiperglisemi veya diabetes mellitus gelişimi ile ilişkilidir. SRL' ler safra kesesi kontraktilitesini azaltır ve boşalmayı geciktirerek hastaların %25' inde safra çamur oluşumuna yol açar [5].

***Dopamin agonistleri:** Dopamin, fizyolojik olarak akromegalik olmayan hastalarda, ön hipofizdeki dopamin D2 reseptörüne bağlanarak somatotroflardan BH salgılanmasını uyarır. Büyüme hormonu salgılayan pitüiter adenomların çoğu dopamin D2 reseptörüne sahiptir [7]. Dopamin, akromegali hastalarının üçte birine kadar BH sekresyonunu akut olarak inhibe eder. Dopamin agonistleri bromokriptin ve kabergolin, akromegali için birincil veya adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Yüksek doz gereksinimi genellikle rutin kullanımı engeller. Bu hastalarda BH' nu baskılamak için 20 mg/güne kadar yüksek doz bromokriptin gereklidir [5]. Bromokriptin, akromegali semptomlarını ve BH konsantrasyonlarını orta derecede azaltır, ancak hastaların sadece %10' unda IGF-I seviyelerini normalleştirir [4]. Çalışmalar, kabergolinin bromokriptinden daha efektif, daha uzun etkili ve daha iyi tolere edilen bir ilaç olduğunu göstermektedir [7]. Yüksek dozlarda bromokriptin yan etkileri arasında gastrointestinal bozukluklar, geçici mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, geçici postural hipotansiyon, burun tıkanıklığı ve nadiren

soğuktan kaynaklanan periferik vazospazm yer alır. Kabergolinin yan etkileri arasında gastrointestinal semptomlar, baş dönmesi, baş ağrısı ve duygudurum bozuklukları bulunur. Parkinson hastalığı olan hastalarda kullanılan yüksek doz kabergolin, kalp kapak disfonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir [5].

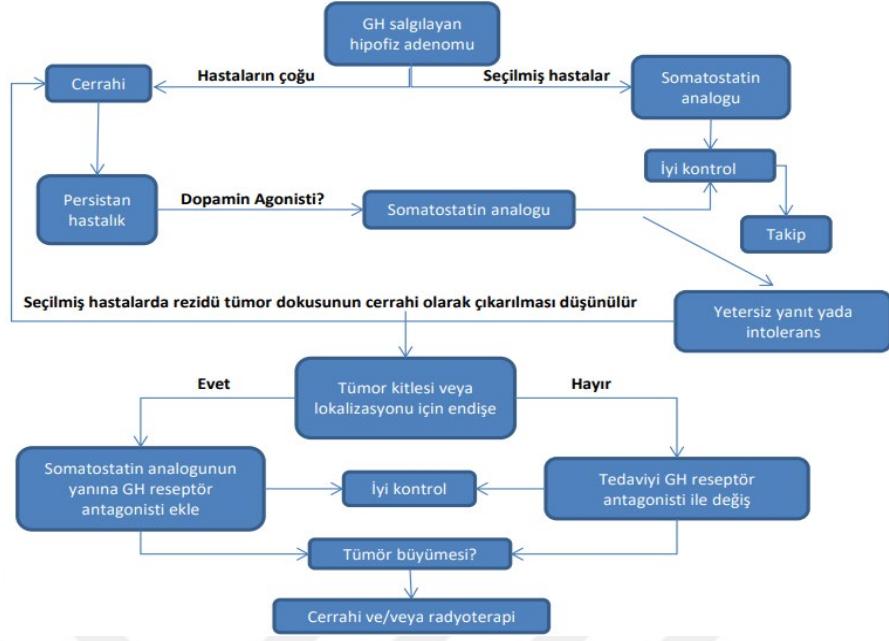
***BH Reseptör Antagonistleri:** Büyüme hormonu reseptör antagonistleri, periferdeki BH reseptörlerine bağlanarak BH' nun hedef organlar üzerindeki etkilerini bloke eder ve IGF-1 üretimi dahil olmak üzere BH aktivitesini inhibe eder [4]. Pegvisomant dolaşımdaki IGF-1 seviyelerini düşürür ancak somatotroflar üzerine olan feed back mekanizması ile BH seviyeleri tedavi ile artar [7]. SRLs tedavisine dirençli veya intoleransı olan hastalarda IGF-1 seviyelerini etkili bir şekilde normalleştirdiği için özellikle faydalıdır. SRLs dirençli hastalarda, pegvisomant kombinasyon yönetiminde de kullanılabilir [5].

Pegvisomant günlük 10, 15 veya 20 mg (bazen daha fazla) dozda subkutan uygulanır, doz hormon yanıtına göre uyarlanır (IGF-I normalizasyonu) [4]. Pegvisomant alan hastaların %90' ından fazlasında IGF-I seviyeleri normalleşir. Pegvisomant, BH' nun etkisini inhibe ettiği ancak salgılanmasını engellemediğinden, BH konsantrasyonları tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılamaz. IGF-I ve klinik parametreler tedavi etkinliğini takipte kullanılır. [4]. Pegvisomantın anti-tümör büyüme etkilerinin olmadığı unutulmamalıdır. Pegvisomant ile tedavi edilen hastalara, tümör büyümesinde herhangi değişiklik olmadığı görülene kadar her 6 ayda bir görüntüleme yapılmalıdır. Ardından yıllık görüntüleme önerilir [7]. Yan etkileri, genellikle tedavinin kesilmesinden sonra veya kendiliğinden normale dönen artmış transaminaz vakalarıyla sınırlıdır [4].

Radyoterapi: Radyasyon tedavisi (RT), cerrahi ve medikal tedavi başarısız olduğunda genellikle üçüncü seçenek olarak kullanılır [2]. Konvansiyonel eksternal ışınli RT ve stereotaktik radyocerrahi olmak üzere iki tip radyoterapi mevcuttur. [7]. RT, BH ve IGF-1' i düşürerek hem biyokimyasal hastalık kontrolünü, hem de tümör kontrolünü sağlamayı amaçlamaktadır. Akromegali yönetiminde konvansiyonel radyoterapinin rolü; medikal tedavi seçeneklerinin kapsamı ve etkinliğinin artması, geleneksel radyoterapi yerine stereotaktik radyocerrahi kullanılmasıyla önemli ölçüde azalmıştır [2].

Konvansiyonel eksternal radyoterapi, altı haftaya yayılmış 180-cGy haftalık dozlarda maksimum 4000–5000 cGy' ye kadar uygulanır. Konvansiyonel radyoterapide genel olarak, hastaların yaklaşık %50' si 10 yıl sonra biyokimyasal remisyona (BH<2µg/l ve normal IGF1) ulaşır. Edinilmiş rezidüel hipofiz hasarı, 10 yıla kadar hastaların yaklaşık % 50' sinde belirgindir [22]. Geleneksel RT ile hipopituitarizm, görme kaybı veya bozulması, beyin radyonekrozu, ikincil tümör oluşumu ve nöropsikolojik hasarı içeren birçok yan etki raporu vardır [7].

Stereotaktik radyocerrahi, ⁶⁰Cobalt kaynağı kullanılarak odaklanmış γ radyasyon ışınları stereotaktik hassasiyetle tümöre gönderilir. Bu yaklaşım, çapı 3 cm' den küçük ve optik kiazmadan 3-4 mm uzak tümörlerde etkilidir. Stereotaktik radyocerrahi, lineer hızlandırıcı kullanılarak gamma knife yayan kaynaklar ile tek doz uygulanır. Fraksiyonlu stereotaktik radyoterapi yoluyla çoklu dozlar olarak da verilebilir. Optik kiazma, stereotaktik radyocerrahi için maksimum 10 Gy' lik bir toleransa sahiptir. Ancak tümör, optik kiazmanın 5 mm yakınındaysa, zararlı etkileri azaltmak için fraksiyonlu stereotaktik radyoterapi kullanılabilir [7]. Stereotaktik radyocerrahi ile adenom büyümesi durdurulur, çoğu hastada tümörde küçülme görülür ve hastaların yaklaşık %25' inde hipofizer yetmezlik görülür [22]. Ortalama olarak, hastalar 3,3 yıl sonra remisyona ulaşır. Konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında, stereotaktik radyocerrahide daha düşük hipopituitarizm oranları ve daha düşük oranda konvansiyonel RT' nin diğer yan etkileri bildirmiştir [7].



Şekil 1. Akromegali yönetimi için önerilen strateji [4]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen, 18 yaş üzeri 71 akromegali hastası alındı. Hastaların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, akromegali tanısı alma yaşı, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, takip süresi, hipofiz adenom boyutu, biyokimyasal tetkik sonuçları, almış oldukları tedavi rejimleri, tedavi yanıtı oranları, ekokardiografi ve kolonoskopi raporları, abdomen ve tiroid USG bulguları ile patoloji raporları incelendi.

Hastalar tedavi yanıtına göre remisyon, persistan hastalık ve aktif hastalık olarak gruplandırıldı. Remisyon kriteri olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası BH < 0,4 µg/L baskılanması veya BH < 1 µg/L ve IGF-1 normal olması; persistan hastalık kriteri olarak BH > 1 µg/L ve IGF-1 normal olması veya BH < 1 µg/L ve IGF-1 yüksek olması; aktif hastalık kriteri olarak ise de BH > 1 µg/L ve IGF-1 büyük olması kriter alındı.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma (ss), minimum (min), maksimum (maks) 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.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği' ne başvuran ve takip edilen 18 yaş üzeri 71 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan 71 hastadan 32' si kadın (%45,1), 39' u erkek (%54,9) hastaydı. Olguların tanı anındaki yaşları 21 ile 84 yıl arasında seyretmekte olup, yaş ortalaması 48,5 yıl olarak saptandı. Kadınlarda yaş ortalaması 51,9 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 45,7 yıl olarak saptandı.

Tablo 6. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

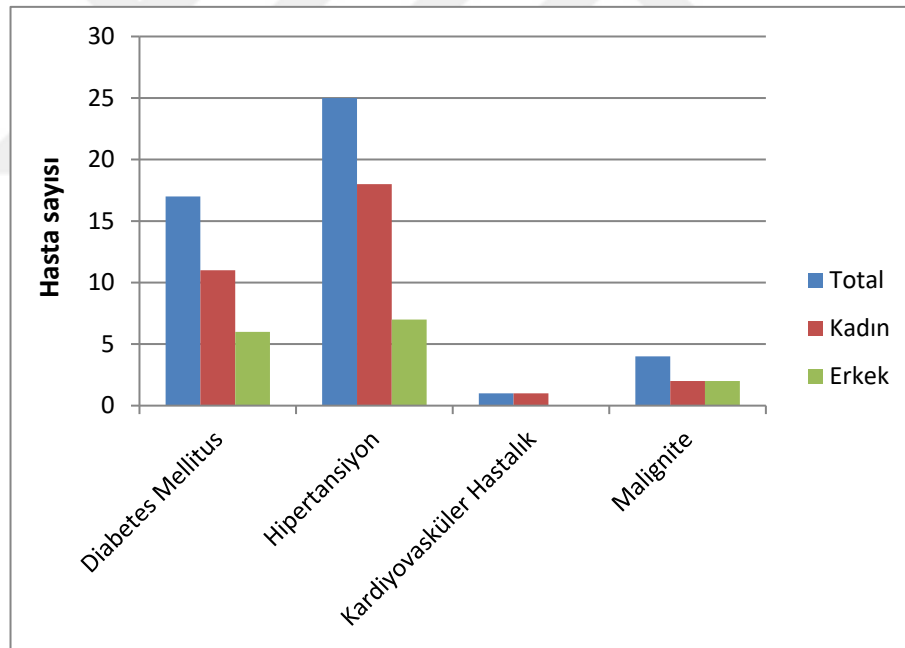
	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	32	45,1
Erkek	39	54,9
Toplam	71	100

Bizim vaka grubumuzda en sık başvuru şikayeti eller ve ayaklarda büyüme idi ve 38 hastada (%53,5) saptandı. İkinci sıklıkla bulunan başvuru şikayeti 27 hastanın (%38) tanımladığı baş ağrısıydı. Üçüncü sıklıktaki başvuru şikayeti ise yüzde meydana gelen akromegalik değişikliklerdi ve 24 hastada (%33,8) mevcuttu. Sekiz hasta (%11,3) görme bozukluğu, 7 hasta (%9,9) ellerde uyuşma, 6 hasta (%8,5) dilde büyüme, 2 hasta (%2,8) aşırı terleme, 1 hasta (%1,4) cinsel isteksizlik, 14 hasta (%19,7) non spesifik şikayetler ile polikliniğe başvurdu. Cinsiyet ile başvuru şikayeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bazı hastalarda tanı anında birden fazla semptom aynı anda bulunmaktaydı.

Tablo 7. Akromegali Hastalarında Başvuru Şikayeti Sıklığı

Şikayet	Şikayet Sıklığı	
	N	%
Eller ve ayaklarda büyüme	38	53,5
Baş ağrısı	27	38
Yüzde değişiklikler	24	33,8
Görme bozukluğu	8	11,3
Ellerde uyuşma	7	9,9
Dilde büyüme	6	8,5
Aşırı terleme	2	2,8
Cinsel isteksizlik	1	1,4
Non spesifik	14	19,7

Çalışma grubumuzdaki hastalarda tanı anında 25’ inde (%35,2) hipertansiyon, 17’ sinde (%23,9) diabetes mellitus, 1’ inde (%1,4) kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Dört hastanın (%5,6) ise tanı anında özgeçmişinde malignite öyküsü mevcuttu.



Şekil 2. Akromegali hastalarının tanı anındaki komorbid hastalıkları

Diabetes mellitus tanısı olan hastaların 11’ i kadın, 6’ sı erkekti. Kadınların %34,4, erkeklerin %15,4’ ünde diabetes mellitus tanısı vardı. Cinsiyete göre diabetes mellitus sıklığı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,113$). Hipertansiyon tanısı olan hastaların 18’ i kadın, 7’ si erkekti. Kadınların %56,3’ ünde, erkeklerin %17,9’ unda hipertansiyon mevcuttu ve bu fark istatistiksel

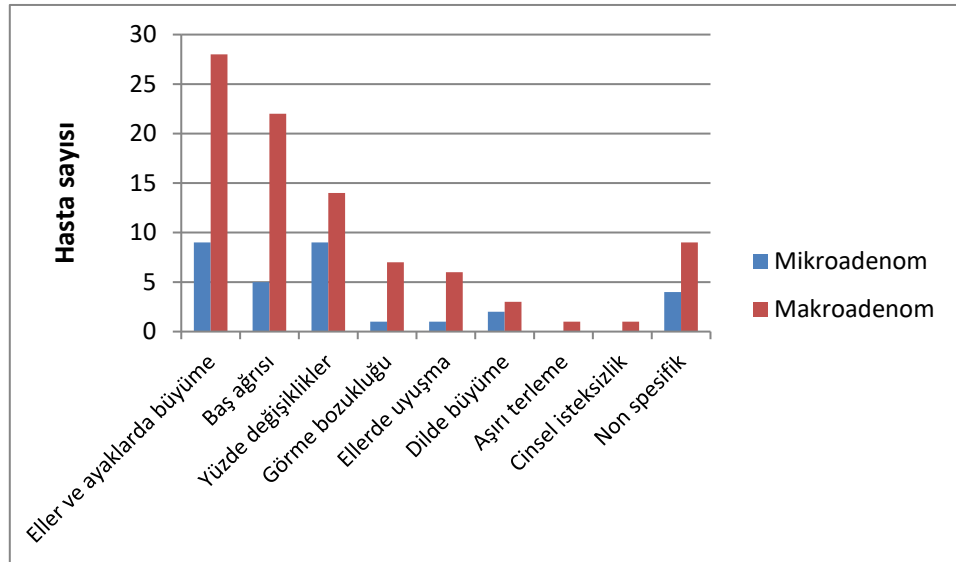
olarak anlamlı saptandı ($p=0,02$). Sadece bir hastanın özgeçmişinde kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcuttu ve hasta kadındı. Malignite öyküsü olan hastaların 2'si kadın, 2'si erkekti. Kadınların %6,3'ünde, erkeklerin %5,1'inde malignite öyküsü vardı. İki kadın hastada da tiroid papiller ca öyküsü vardı. Erkek hastaların birisinde kolon malignitesi, diğer hastada ise mide malignitesi öyküsü vardı. Cinsiyete göre malignite öyküsü değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,0$).

Çalışma grubumuzdaki hastaların 69'u (%97,2) hipofizer kaynaklı akromegali [(%28,2 mikroadenom, % 69 makroadenom)], 2'si (%2,8) ise non hipofizer kaynaklı akromegali tanısı almıştı. Non hipofizer kaynaklı akromegali tanılı 2 hastadan birisinde odak bulunamamış, diğer hastada ise nöroendokrin tümör saptanmıştı.

Tablo 8. Büyüme hormonu salgılayan adenomların boyutlarına göre dağılımı

	Hasta Sayısı	
	N	%
Mikroadenom	20	29
Makroadenom	49	71

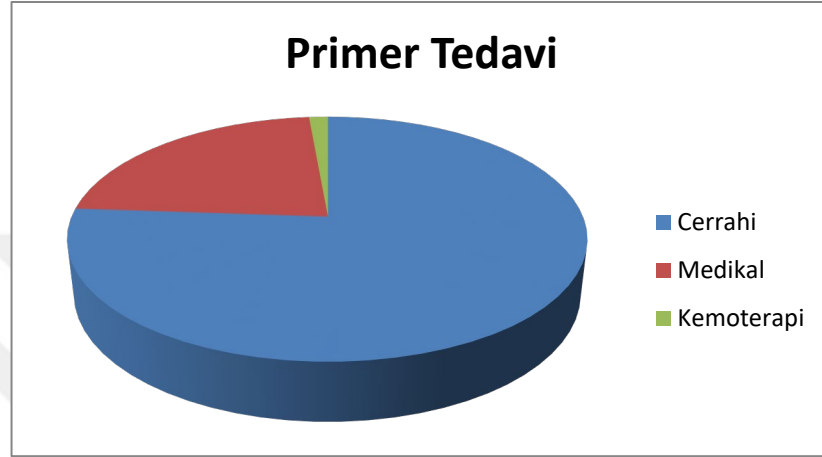
Hipofiz adenomu olan hastalarının 20'sinde (%29) mikroadenom, 49'unda (%71) makroadenom tespit edildi.



Şekil 3. Başvuru şikayeti ile adenom boyutu arasındaki ilişki

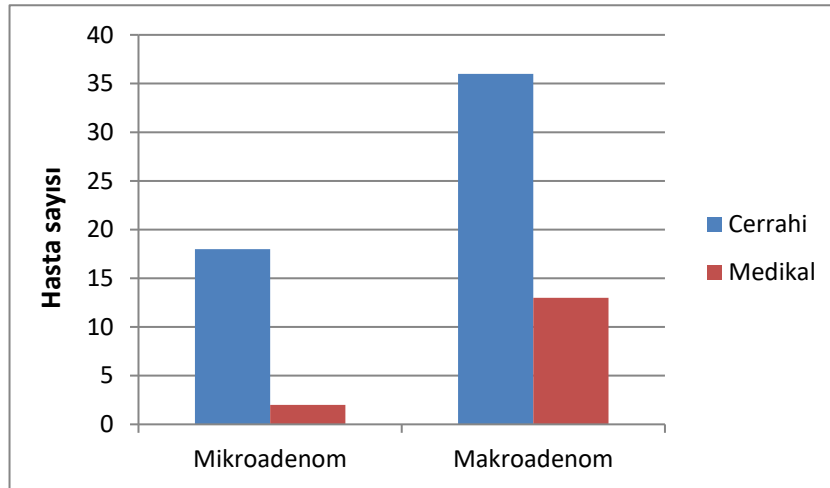
Hastaların başvuru şikayeti ile adenom boyutu arasındaki ilişki değerlendirilğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hipofiz adenomu olan 69 hastanın tanı anında adenom boyut ortalaması $15,3 \pm 7,8$ mm idi. En küçük adenom boyutu 4,5 mm, en büyük adenom boyutu 40 mm olarak saptandı.



Şekil 4. Akromegali tanılı hastalarda primer tedavi seçimi

Hastaların 54' ünün (%76,1) primer tedavi olarak cerrahi, 16 'sının (%22,5) medikal, 1 tanesinin ise (%1,4) kemoterapi aldığı saptandı.



Şekil 5. Adenom boyutu ile primer tedavi rejimi arası ilişki

Yirmi mikroadenomlu hastanın 18' ine (%90) primer tedavi olarak cerrahi, 2 tanesine (%10) ise medikal tedavi uygulanmış. 49 makroadenomlu hastanın ise 36 tanesine (%73,5) primer tedavi olarak cerrahi, 13 tanesine ise (%26,5) medikal tedavi uygulanmış. Adenom boyutu ile primer tedavi seçimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,2$).

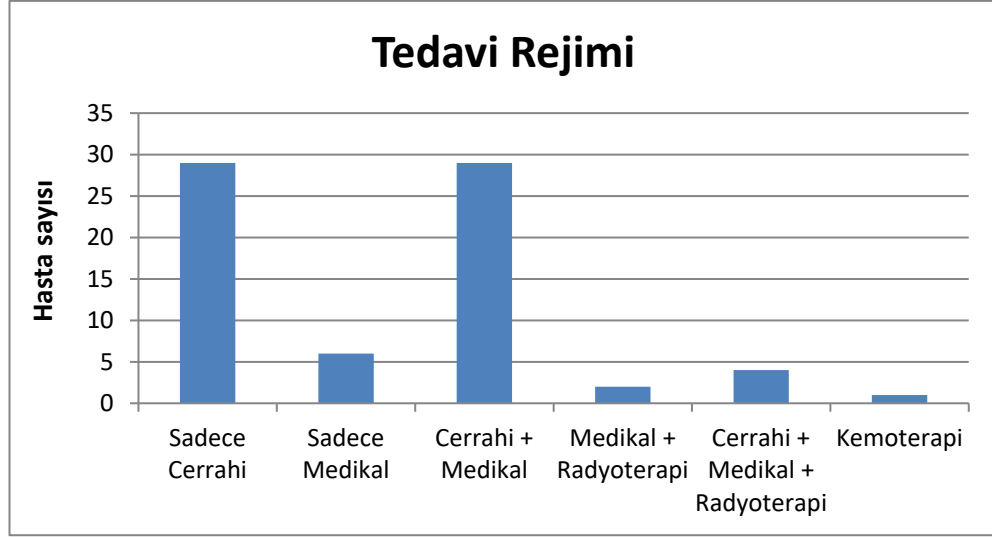
Hipofizer akromegali hastalarının 62' sine (%89,9) cerrahi tedavi uygulanmıştı. Tüm hastalara uygulanan cerrahi yöntem transsfenoidal adenomektomi idi. Hipofiz cerrahisi uygulanan hastaların 56' sının postop görüntüleme raporlarına ulaşıldı. Bu hastaların 31' inde (%55,4) postop rezidü doku saptanmazken, 6' sında (%10,7) 1 cm' den küçük rezidü doku, 19 tanesinde (%33,9) 1 cm' den büyük rezidü doku saptandı.

Cerrahi uygulanan 62 hastanın postop 24' ü (%38,7) remisyon, 9' u (%14,5) persistan hastalık, 29' u (%46,8) aktif hastalık olarak değerlendirildi. Opere olan 19 mikroadenomlu hastanın postop 7' si (%36,8) remisyon, 5' i (%23,6) persistan hastalık, 7' si (%36,8) aktif hastalık olarak değerlendirildi. Opere olan 43 makroadenomlu hastanın ise postop 17' si (%39,5) remisyon, 4' ü (%9,3) persistan hastalık, 22' si (%51,2) aktif hastalık olarak değerlendirildi. Adenom boyutu ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,199$).

Takiplerinde 44 hastanın medikal tedavi ihtiyacı olduğu görüldü. Otuz üç hastanın sadece somatostatin analogu, 3 hastanın sadece dopamin agonistleri, 7 hastanın somatostatin analogu + dopamin agonisti, 1 hastanın somatostatin analogu + BH reseptör antagonisti tedavisi aldığı saptandı.

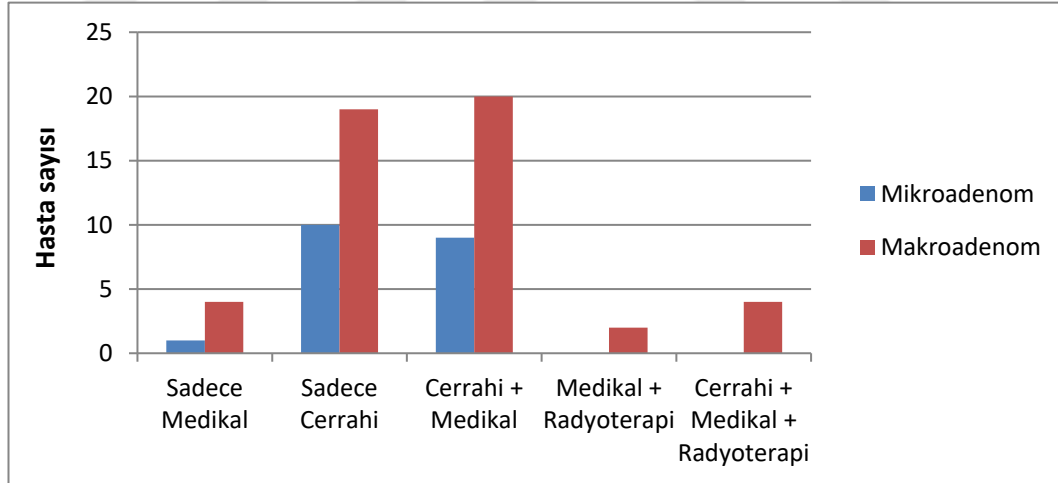
Hipofiz cerrahisi olan hastaların takiplerinde, 6 (%9,7) hastada reoperasyon ihtiyacı oldu. Opere olan 19 mikroadenomlu hastanın 1 (%5,3) tanesinde reoperasyon ihtiyacı olmuş iken; opere olan 43 makroadenom hastasının 5' inde (%11,6) reoperasyon ihtiyacı olmuş. Adenom boyutu ile reoperasyon ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,657$).

Altı hastanın takiplerinde radyoterapi aldığı görüldü. Uygulanan radyoterapi rejimi tüm hastalarda gamma knife idi.



Şekil 6. Akromegali hastalarının almış olduğu tedavi rejimleri

Hastaların 29' u (%40,8) sadece cerrahi tedavi, 29' u (%40,8) cerrahi + medikal tedavi, 6' sı (%8,5) sadece medikal tedavi, 4'ü (%5,6) cerrahi + medikal tedavi + radyoterapi, 2' si (%2,8) medikal tedavi + radyoterapi, 1 tanesinin (%1,4) ise kemoterapi aldığı saptandı.



Şekil 7. Adenom boyutu ile tedavi rejimleri arası ilişki

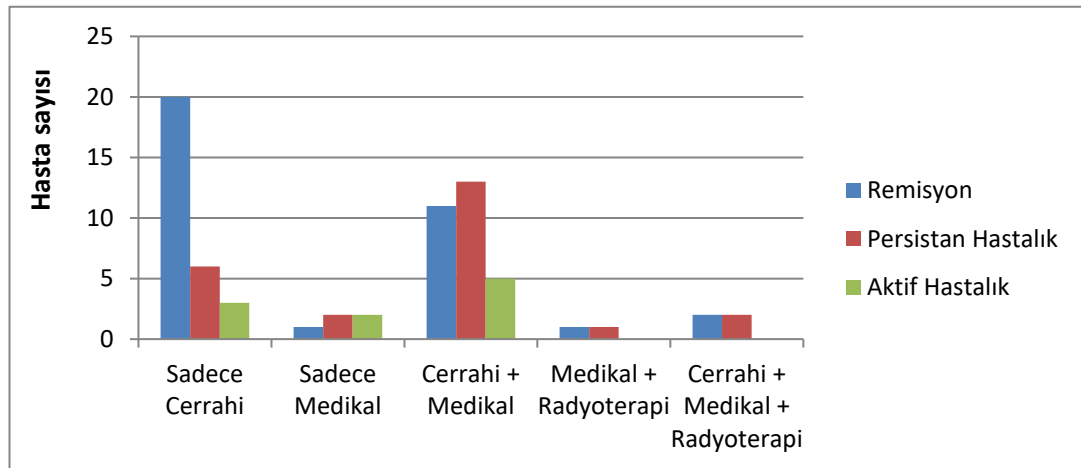
Mikroadenomu olan hastaların 10 tanesi (%50) sadece cerrahi, makroadenomu olan hastaların ise 19 tanesi (%38,8) sadece cerrahi tedavi almıştır. Adenom boyutu ile sadece cerrahi tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,556$). Mikroadenomu olan hastaların 1 tanesi (%5) sadece medikal tedavi, makroadenomu olan hastaların ise 4 tanesi (%8,2) sadece medikal tedavi

almıştır. Adenomu boyutu ile sadece medikal tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$). Mikroadenomu olan hastaların 9 tanesi (%45) cerrahi + medikal tedavi, makroadenomu olan hastaların ise 20 tanesi cerrahi + medikal tedavi aldı. Adenom boyutu ile cerrahi + medikal tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,96$). Makroadenomu olan hastaların 2 tanesi (%4,1) medikal tedavi + radyoterapi almışken, mikroadenomu olan hastalarda medikal tedavi + radyoterapi alan hasta yoktu. İki grup arasında adenom boyutu ile medikal + radyoterapi tedavisi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1$). Makroadenomu olan hastaların 4 tanesi cerrahi + medikal + radyoterapi tedavisi almışken, mikroadenomda bu tedavi rejimini alan hasta yoktu. İki grup arasında adenom boyutu ile cerrahi + medikal + radyoterapi tedavisi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,454$).

Tablo 9. Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirmesi

	Hastalık Aktivitesi		
	Remisyon (n / %)	Persistan Hastalık (n / %)	Aktif Hastalık (n / %)
Hasta Sayısı	35 (%49,3)	25 (%35,2)	11 (%15,5)

Tüm tedaviler sonrasında hastaların 35' i (%49,3) remisyonda, 25' i (%35,2) persistan hastalık, 11' i (%15,5) aktif hastalık olarak değerlendirildi.



Şekil 8. Tedavi rejimleri sonrası tedaviye yanıt değerlendirilmesi

Sadece cerrahi tedavi alan 29 hasta tedavi sonrası; 20'si (%69) remisyonda, 6' s ı (%20,7) persistan hastalık, 3' ü (%10,3) aktif hastalık olarak değerlendirildi. Sadece medikal tedavi alan 5 hasta tedavi sonrası; 1' i (%20) remisyon, 2'si (%40) persistan hastalık, 2' si (%40) aktif hastalık olarak değerlendirildi. Cerrahi + medikal tedavi alan 29 hasta, tedavi sonrası; 11' i (%37,9) remisyon, 13' ü (%44,8) persistan hastalık, 5'i (%17,2) aktif hastalık olarak değerlendirildi. Medikal tedavi + radyoterapi alan 2 hastada tedavi sonrası; 1' i (%50) remisyon, 1' i (%50) persistan hastalık olarak değerlendirildi. Cerrahi + medikal + radyoterapi alan 4 hastada tedavi sonrası; 2' si (%50) remisyon, 2' si (%50) persistan hastalık olarak değerlendirildi.

Tablo 10. Tanı Anında ve Güncel Hormon Değerleri

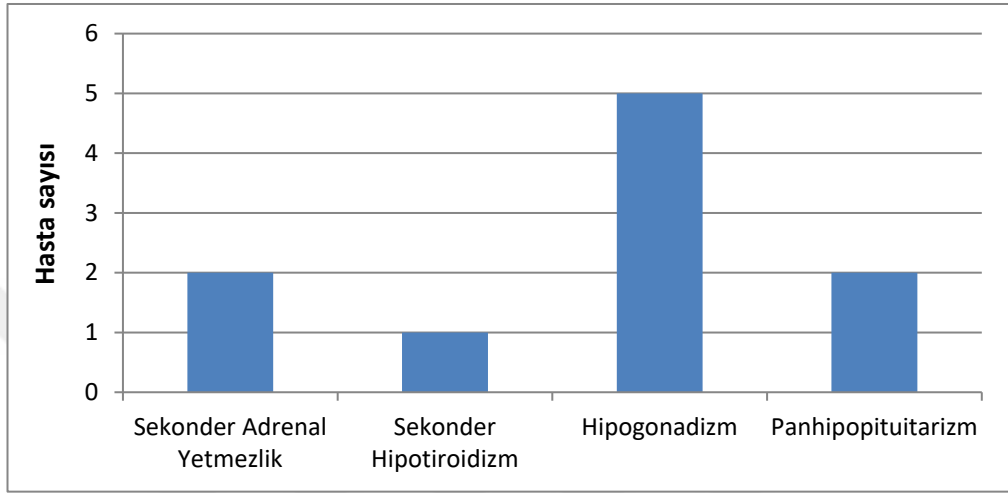
	Tanı anında	Güncel
BH (µg/L)	13,93 ± 20,98	2,08 ± 5,16
IGF-1 (µg/L)	681,41 ± 296,13	224,17 ± 163,55
Prolaktin (µg/L)	17,77 ± 25,79	8,16 ± 8,15
TSH (mIU/L)	1,35 ± 1,39	2,02 ± 5,35
T4 (ng/dL)	0,97 ± 0,28	0,88 ± 0,21
ACTH (ng/L)	31,02 ± 16,25	26,68 ± 14,35
Kortizol (µg/dL)	13,83 ± 3,64	12,02 ± 5,05
FSH (IU/L)	24 ± 28,19	22,84 ± 26,62
LH (IU/L)	10,21 ± 11,61	9,83 ± 11,43

Tablo 11. Adenom Boyutu İle Tanı Anında BH, IGF-1 Düzeyi Arası İlişki

	Adenom Boyutu		p
	Mikroadenom	Makroadenom	
BH (µg/L)	4,70 ± 4,28	18,18 ± 23,98	0,001
IGF-1 (µg/L)	569,68 ± 266,36	733,79 ± 300,37	0,042
Prolaktin (µg/L)	11,98 ± 10,35	20,3359 ± 30,04	0,195

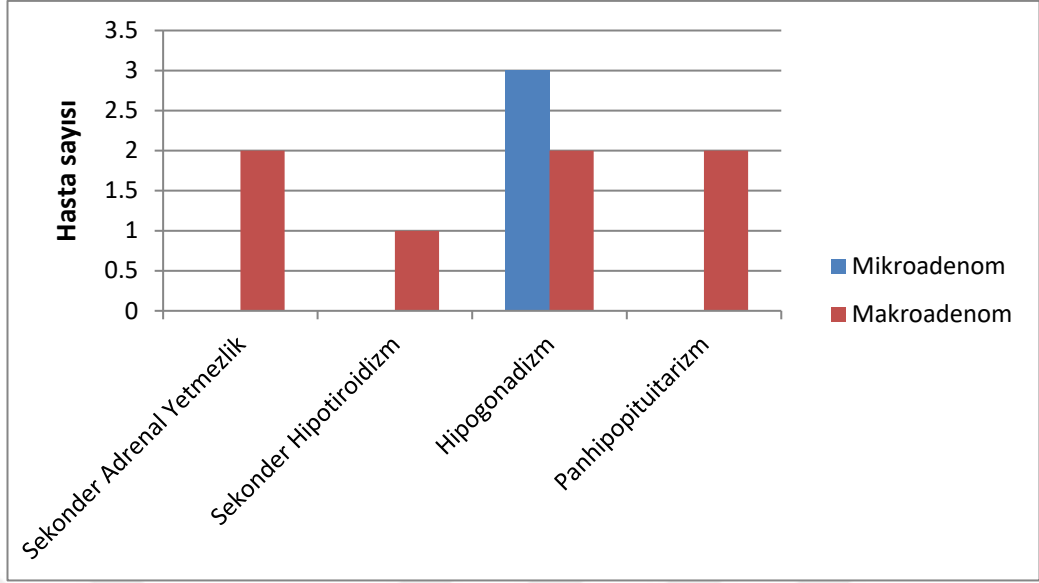
Tanı anında mikroadenomlu hastaların ortalama BH değeri 4,70 ± 4,28 µg/L, makroadenomlu hastaların ortalama BH 18,17 ± 23,97 µg/L idi. Büyüme hormonu değeri makroadenomu olanlarda, mikroadenomu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi (p=0,001). Tanı anında mikroadenomlu hastalarda ortalama IGF-1 değeri 569,68 ± 266,36 µg/L, makroadenomlu hastaların

ortalama IGF-1 değeri $733,79 \pm 300,37 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Büyüme hormonuna benzer şekilde IGF-1 değeri de makroadenomlu olgularda mikroadenomlu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,042$). Adenom boyutu ile tanı anındaki prolaktin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,195$).



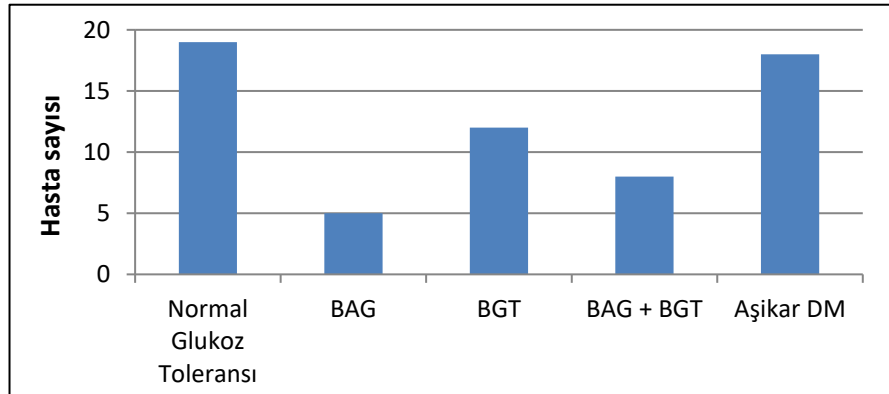
Şekil 9. Tanı anında hormonal yetmezlik tablosu

Hasta grubumuzda tanı anında 2 hastada (%2,8) sekonder adrenal yetmezlik, 1 hastada sekonder hipotiroidizm (%1,4), 5 hastada hipogonadizm (%7), 2 hastada panhipopituitarizm (%2,8) tablosu mevcuttu.



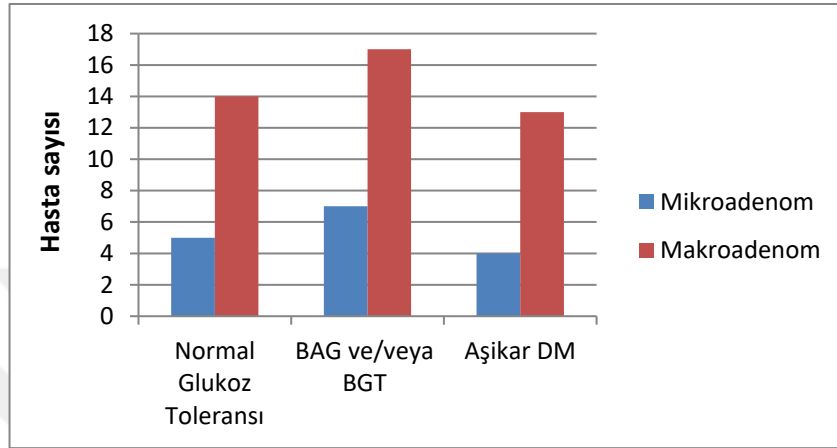
Şekil 10. Tanı anında adenom boyutu ile hormonal yetmezlik tablosu arası ilişki

Tanı anında makroadenom grubundaki 2 hastada (makroadenomların %4,1' i) sekonder adrenal yetmezlik tablosu mevcut iken, mikroadenomlu hastalarda adrenal yetmezlik tablosu yoktu. Bir makroadenomlu (makroadenomların %2'si) hastada tanı anında sekonder hipotiroidizm tablosu mevcut iken, mikroadenom grubunda sekonder hipotiroidizm tablosu mevcut olan hasta yoktu. Mikroadenomlu 3 hastada (mikroadenomların %15' i), makroadenomlu 2 hastada (makroadenomların %4,1' i) tanı anında sekonder hipogonadizm tablosu mevcuttu. Tanı anında 2 hastada panhipopituitarizm mevcuttu ve her iki hasta da makroadenom grubunda idi (makroadenomların %4,1' i).



Şekil 11. OGTT sonrası değerlendirme

Çalışmamızda tanı anında 62 hastanın OGTT sonucu verilerine ulaşıldı. Bu hastaların 19' unda (%30,6) OGTT sonucu normal olarak değerlendirildi. Beş (% 8) hastada bozulmuş açlık glukozu (BAG), 12 (%19,4) hastada bozulmuş glukoz toleransı (BGT), 8 (%13) hastada BAG + BGT, 18 (% 29) hastada aşikar DM saptandı.



Şekil 12. Adenom boyutuna göre OGTT sonuç değerlendirilmesi

Adenom boyutuna göre OGTT sonuçları değerlendirildiğinde mikroadenomların 5' inde (%31,3) normal glukoz toleransı, 7' sinde (%43,8) BAG ve/veya BGT, 4'ünde (%23,5) aşikar DM olarak saptandı. Makroadenomların 14' ünde (%31,8) normal glukoz toleransı, 17' sinde (%38,6) BAG ve/veya BGT, 13' ünde (%29,5) aşikar DM saptandı. Hastalar adenom boyutu ile glukoz intoleransı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 12. Adenom Boyutu İle Tanı Anındaki HbA1c Değeri Arasındaki İlişki

	Adenom Boyutu		p
	Mikroadenom	Makroadenom	
HbA1c	6,49 ± 1,33	6,55 ± 1,56	0,853

Hastaların tanı anında 46' sında HbA1c çalışıldığı saptandı. Ortalama HbA1c değeri % 6,54 ± 1,45 olarak hesaplandı. Mikroadenomu hastaların ortalama HbA1c değeri % 6,48 ± 1,33, makroadenomlu hastaların ortalama HbA1c değeri % 6,55 ± 1,56 idi. Makroadenomu ve mikroadenomu olan hasta grupları incelendiğinde HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,853).

Tablo 13. Tanı Anında Lipid Profili

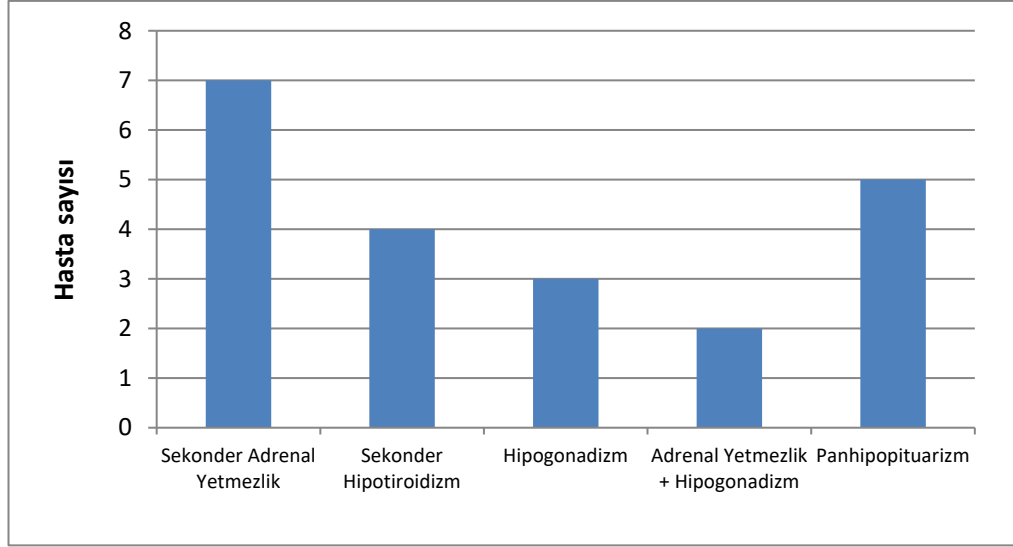
Tanı anında	Sonuç
HDL (mg/dL)	45,22 ± 11,19
LDL (mg/dL)	122,48 ± 32,58
Trigliserid (mg/dL)	158,75 ± 102,83
Total Kolesterol (mg/dL)	195,67 ± 40,54

Hastaların tanı anında lipid değerleri incelendiğinde 60 hastanın HDL, 62 hastanın LDL, 61 hastanın trigliserid, 61 hastanın total kolesterol değerlerine ulaşıldı. Ortalama HDL değeri 45,22 ± 11,19 mg/dL, ortalama LDL 122,48 ± 32,58 mg/dL, ortalama trigliserid 158,75 ± 102,83 mg/dL, ortalama total kolesterol 195,67 ± 40,54 mg/dL olarak saptandı.

Tablo 14. Adenom Boyutu İle Tanı Anındaki Lipid Profili Arasındaki İlişki

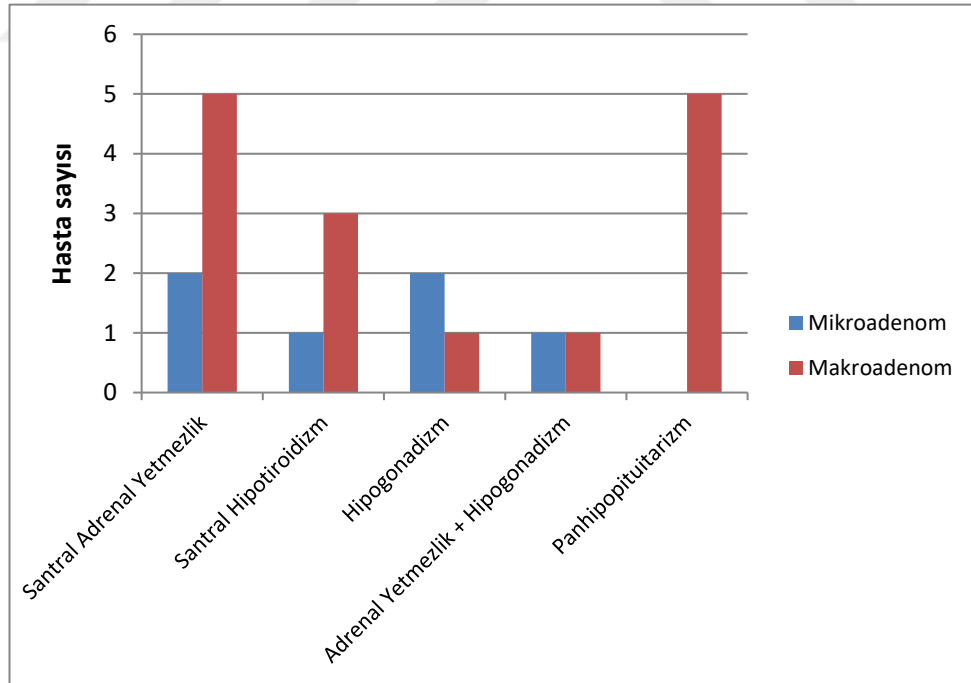
	Adenom Boyutu		p
	Mikroadenom	Makroadenom	
HDL (mg/dL)	45,61 ± 9,72	45,45 ± 11,93	0,960
LDL (mg/dL)	122,06 ± 30,78	122,00 ± 34,09	0,729
Trigliserid (mg/dL)	162,50 ± 107,95	158,59 ± 103,14	0,748
Total kolesterol (mg/dL)	194,33 ± 34,57	196,10 ± 43,40	0,837

Adenom boyutuna göre tanı anındaki lipid profili değerlendirildiğinde mikroadenomlu hastaların ortalama HDL değeri 45,61 ± 9,72 mg/dL, makroadenomlu hastaların ortalama HDL değeri 45,45 ± 11,93 mg/dL olarak saptandı. Mikroadenomlu hastaların ortalama LDL değeri 122,06 ± 30,78 mg/dL, makroadenomlu hastaların ortalama LDL değeri 122,00 ± 34,09 mg/dL idi. Mikroadenomlu hastaların ortalama trigliserit değeri 162,50 ± 107,95 mg/dL, makroadenomlu hastaların ortalama trigliserit değeri 158,59 ± 103,14 mg/dL idi. Mikroadenomlu hastaların ortalama total kolesterol değeri 194,33 ± 34,57 mg/dL, makroadenomlu hastaların ortalama total kolesterol değeri 196,10 ± 43,40 mg/dL olarak saptandı. Adenom boyutu ile lipid paneli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



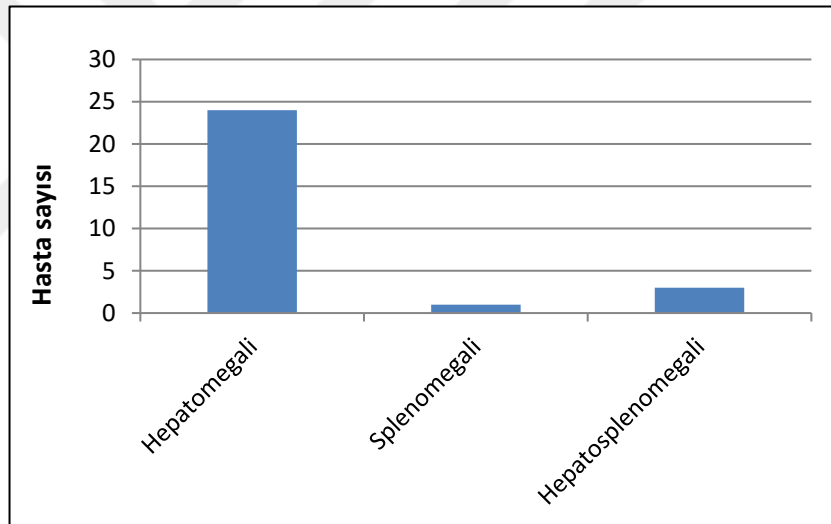
Şekil 13. Takiplerinde hormonal yetmezlik tablosu

Takiplerinde 7 hastada (%9,9) sekonder adrenal yetmezlik, 4 hastada (%5,6) sekonder hipotiroidizm, 3 hastada (%4,2) hipogonadizm, 2 hastada (%2,8) adrenal yetmezlik + hipogonadizm, 5 hastada (%7) panhipopituitarizm tablosu geliştiği gözlemlendi.



Şekil 14. Takiplerinde adenom boyutu ile hormonal yetmezlik tablosu arası ilişki

Takiplerinde makroadenom grubundaki 5 hastada (makroadenomların %10,2 si) sekonder adrenal yetmezlik tablosu mevcut iken, mikroadenomlu 2 hastada (mikroadenomların %10' u) sekonder adrenal yetmezlik tablosu mevcuttu. Üç makroadenomlu (makroadenomların %6,1' i) hastada takiplerinde sekonder hipotiroidizm tablosu mevcut iken, mikroadenom grubunda 1 hastada (mikroadenomların %5' i) sekonder hipotiroidizm tablosu mevcuttu. Mikroadenomlu 2 hasta (mikroadenomların %10' u), makroadenomlu 1 hastada (makroadenomların %2' si) takiplerinde hipogonadizm tablosu mevcuttu. Takiplerinde mikroadenomlu 1 (makroadenomlu hastaların %2' si) ve mikroadenomlu 1 (mikroadenomların %5' i) hastada adrenal yetmezlik + hipogonadizm tablosu mevcuttu. Makroadenomlu 5 hastada (makroadenomların %10,2 'si) takiplerinde panhipopituitarizm tablosu mevcut iken, mikroadenom grubunda panhipopituitarizm tablosu olan hasta yoktu.



Şekil 15. Takiplerinde batın USG' de organomegali sıklığı

Toplam 68 hastanın abdomen USG verilerine ulaşıldı. Bu hastaların 24' ünde (%33,8) izole hepatomegali, 1' inde (%1,4) izole splenomegali, 3 hastada (%4,2) ise hepatosplenomegali tablosu mevcuttu.

Tablo 15. Takiplerinde Batın USG' de Organomegali Tablosu

	Organomegali saptanan	Organomegali saptanmayan
Mikroadenom	7	12
Makroadenom	19	28

Batın USG raporları değerlendirildiğinde mikroadenomu olan hastaların 7' sinde (%36,8), makroadenomu olan hastaların 19' unda (%40,4) organomegali bulundu. Adenom boyutu ile organomegali arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,0$).

Hasta grubunda 65 hastanın tiroid USG verilerine ulaşıldı. Takiplerinde 4 hastada patolojik olarak kanıtlanmış (%5,6) tiroid malignitesi geliştiği görüldü.

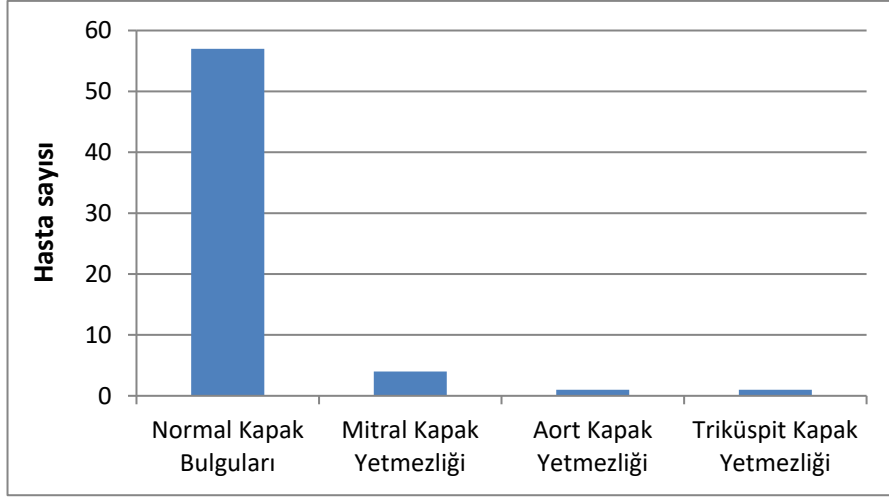
Tablo 16. Takiplerinde Tiroid Malignitesi Gelişme Sıklığı

	Tiroid malignitesi saptanan	Tiroid malignitesi saptanmayan
Mikroadenom	3	16
Makroadenom	1	43

Mikroadenomu olan hastaların takiplerinde, 3 hastada (%15,8) tiroid malignitesi saptandı. Makroadenomu olan hastaların takiplerinde ise 1 hastada (%2,3) tiroid malignitesi saptandı. Adenom boyutu ile tiroid malignitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,078$).

Takiplerinde 53 hastaya kolonoskopi yapıldığı görüldü. Üç hastanın (%4,2) takiplerinde kolon malignitesi gelişti. Mikroadenomu olan hastaların 1 tanesinde (%6,7) kolon malignitesi gelişmişken, makroadenomu olan hastaların 2 tanesinde (%5,4) kolon malignitesi geliştiği tespit edildi. Adenom boyutu ile kolon malignitesi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,0$).

Hastaların 63' ünde takiplerinde EKO çekildiği görüldü. Bu hasta grubunun 3 tanesinde (%4,22) EF düşüklüğü ($EF < \%50$) saptandı. Mikroadenomlu hastaların 1 tanesinde (%5,9) düşük EF saptanmış iken, makroadenomlu hastaların 2 tanesinde (%4,5) düşük EF saptandı. Adenom boyutu ile EF düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,0$).



Şekil 16. Takiplerinde EKO’ da orta-ileri kapak yetmezliği tablosu

Takiplerinde 4 hastada (%5,6) orta-ileri mitral kapak yetmezliği, 1 hastada (%1,4) orta-ileri aort kapak yetmezliği, 1 hastada (%1,4) triküspit kapak yetmezliği saptandı. Mikroadenomlu hastaların 4 tanesinde (%23,5) orta-ileri kapak yetmezliği mevcut iken, makroadenomlu hastaların 2 tanesinde (%4,5) orta-ileri kapak yetmezliği mevcuttu. Mikroadenomu olan hastalarda, makroadenomu olan hasta grubuna göre orta-ileri düzeyde kapak yetmezliği sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,046$).

5. TARTIŞMA

Akromegali ekstremitelerin büyümesi, büyüme hormonunun ve sonucunda IGF-1' in salınımının artmasıyla oluşan yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Epifiz kapanmasından sonra bireylerde BH fazlalığı mevcut olduğunda akromegali tablosu meydana gelir [1]. Akromegali tahmini prevalansı milyonda 28-137 ve insidansı milyonda 2-11/yıl arasında değişmektedir [2]. Akromegali kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülür. Ortalama tanı yaşı 40 ila 50 arasında değişir. Akromegali hastalarının % 95' inden fazlasında, BH üreten somatotrop hücrelerden gelişen benign monoklonal hipofiz adenomu mevcuttur. Akromegalinin klinik özellikleri, hipofiz kitlesinin genişlemesine bağlı lokal etkiler ile sistemik komplikasyonlar ve bozulmuş yaşam kalitesine neden olan aşırı BH ve IGF-1 salgılanmasından kaynaklanmaktadır. Akromegalideki tipik yüz ve akral değişiklikler oldukça karakteristik olmasına rağmen, bu bulgular genellikle sinsice gelişir. Bu nedenle, genellikle ilk semptomların kaydedildiği an ile tanı konulduğu zaman arasında 5-10 yıl gecikme olur [3] Akromegali tanısı, disregüle ve artmış BH sekresyonunun yanı sıra yüksek IGF-1 seviyelerinin gösterilmesini gerektirir [22]. Serum IGF-1' e büyük ölçüde güvenmemize rağmen, akromegali teşhisi için altın standart BH sekresyonunun değerlendirilmesini içermektedir. Oral glukoz tolerans testine BH yanıtı standart bir testtir. Sağlıklı insanlarda, BH seviyeleri OGTT' yi takip eden 2 saat boyunca <0,4 ng/mL kadar bastırılır; bununla birlikte akromegalik hastalarda BH seviyeleri baskılanamaz [6]. Klinik ve biyokimyasal olarak akromegali teşhisi konulduktan sonra tümörün yerini, boyutunu ve parasellar invazyonu değerlendirmek için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme, yumuşak doku kontrastındaki duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle tercih edilir. Uygun tedavi yöntemine, tüm komorbiditeler ve tümör özellikleri kapsamlı bir şekilde değerlendirildikten sonra karar verilir [7].

Çalışmamızda Karadeniz Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği' nde 2010-2020 yılları arasında tetkik edilen akromegali hastaları retrospektif olarak değerlendirdik.

Çalışmaya alınan 71 hastadan 32' si kadın (%45,1), 39' u erkek (%54,9) hastaydı. Tanı anındaki yaş ortalaması 48,5 yıl olarak bulundu. Kadınlarda tanı anındaki yaş ortalaması 51,9 yıl, erkeklerde tanı anında yaş ortalaması 45,7 yıl olarak saptandı. Jakob Dal ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı 405 akromegali hastasını içeren çalışmada; hastaların %47' sinin kadın, %53' ünün erkek olduğunu ve ortalama tanı yaşını 48,7 yıl olarak bildirdiler [25]. Tseng ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı 272 akromegali hastası içeren diğer bir çalışmada, hastaların %43' ü kadın ve %57' si erkek olarak saptanmış ve ortalama tanı yaşını 41,8 yıl olarak bildirilmiştir [26]. Maione ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2019 yılında yayınlanan ve 16130 akromegali hastasını içeren bir derlemede; erkek hakimiyeti (erkek/kadın oranı 1,26) bildirildi ve ortalama tanı yaşı 45,2 yıl olarak saptandı [27]. Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile ilgili bulgular literatür verileri ile uyumluydu.

Vaka grubumuzda en sık başvuru şikayetleri sırasıyla eller ve ayaklarda büyüme (%53,5), baş ağrısı (%38) ve yüzde meydana gelen değişiklikler (%33,8) olarak saptandı. Petrossians ve arkadaşlarının 3173 akromegali hastası üzerine yaptığı bir çalışmada; sırasıyla dismorfik görünüm, ekstremitelerde büyüme ve baş ağrısı en sık rastlanan semptomlar olarak bildirilmişti [28]. Tseng ve arkadaşlarının yaptığı 272 akromegali hastasını içeren diğer bir çalışmada tanı anındaki en sık semptomlar sırasıyla fasiyal değişiklikler, ekstremitelerde büyüme, horlama ve baş ağrısıydı [26]. Bizim çalışmamızdaki başvuru şikayeti bulguları literatür verileri ile uyumluydu.

Çalışma grubumuzda tanı anında 25 hastada (%35,2) hipertansiyon, 17 hastada (%23,9) diabetes mellitus, 1 hastada (%1,4) kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Dört hastanın (%5,6) ise tanı anında özgeçmişinde malignite öyküsü mevcuttu. Petrossians ve arkadaşlarının yapmış olduğu 3173 akromegali hastasını içeren çalışmada; tanı anında hastaların %28,8' inde hipertansiyon, %24,5' inde tip 2 diabetes mellitus, %6,5' inde ise kardiyovasküler hastalık öyküsü bildirildi. Mercado ve arkadaşlarının yapmış olduğu 442 hasta içeren diğer bir çalışmada; tanı anında hastaların %35' inde hipertansiyon, %30' unda diabetes mellitus, %8' inde koroner arter hastalığı, %4,7' sinde malign neoplazma öyküsü vardı [29]. Çalışmamızda tanı anında kardiyovasküler hastalık oranı, literatür bilgilerine göre düşük oranda

saptandı. Bu durumun hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Diğer komorbid durumlar literatür bilgisi ile uyumlu şekilde artmış olarak saptandı.

Çalışma grubumuzdaki hastaların 49' u (% 69) hipofizde makroadenom, 20' si (%28,2) mikroadenom, 2' si (%2,8) ise non hipofizer kaynaklı akromegali tanısı almıştır. Petrossians ve arkadaşlarının 3173 akromegali hastası üzerine yaptığı bir çalışmada; %71,8 oranında makroadenom, %23,6 mikroadenom saptanmış ve %4,6 hastada hipofizer adenom saptanmamıştır [28]. Mevcut bulgularımız literatür bilgisi ile uyumlu olarak etyolojide en sık neden hipofiz makroadenomu olarak saptandı. Bu durum akromegali hastalığının başlamasıyla, semptom verip tanı koyulmasına kadar geçen sürenin ortalama 5-10 yıl gibi uzun bir süre olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hipofiz adenomu olan 69 hastanın tanı anında adenom boyut ortalaması $15,3 \pm 7,8$ mm idi. En küçük adenom boyutu 4,5 mm, en büyük adenom boyutu 40 mm olarak saptandı. Anagnostis ve arkadaşlarının yaptığı 115 akromegali hastasını içeren çalışmada ortalama adenom boyutu 17 ± 1 mm (range: 4–40 mm) bulundu [30]. Petrossians ve arkadaşlarının 3173 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada ortalama adenom boyutu 15 mm olarak saptandı [28]. Çalışma grubumuzdaki ortalama adenom boyutu, literatür bilgisi ile uyumlu şekilde makroadenom boyutunda saptandı.

Çalışmamızda 54 hasta (%76,1) primer tedavi olarak cerrahi tedavi, 16 hasta (%22,5) medikal tedavi, 1 hasta (%1,4) kemoterapi aldığı saptandı. Guo ve arkadaşlarının 473 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada hastaların %79,3' ü birinci basamak tedavi olarak cerrahi, %20,5' i, medikal, 1 hasta ise radyoterapi aldığı bildirildi [31]. Mercado ve arkadaşlarının 442 akromegali hastası üzerinde yapmış olduğu retrospektik çalışmada, %75 oranında birinci basamak tedavi olarak cerrahi uygulandığı görüldü [29]. Çalışma grubumuzdaki seçilen birinci basamak tedavi yöntemi, literatürle uyumlu olarak cerrahi tedavi idi.

Çalışmamızda hipofizer adenomu olan akromegali hastalarının 62' sine (%89,9) cerrahi tedavi uygulanmıştı. Uygulanan cerrahi yöntem tüm hastalarda transsfenoidal adenomektomi idi. Anagnostis ve arkadaşlarının 115 akromegali

hastası ile yaptığı bir çalışmada, hastaların takiplerinde %79' una cerrahi tedavi uygulandığı bildirildi. Hastalarda seçilen cerrahi yöntem %88 oranında transfenoidal cerrahi, diğer hastalarda ise transkranial cerrahiydi [30]. Lesén ve arkadaşlarının İsveç' te 358 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada, hastaların %66' sının takiplerinde cerrahi operasyon geçirdiği bildirildi [32]. Guo ve arkadaşlarının 473 akromegali hastası ile Çin' de yaptığı çalışmada, hastaların %79,3' ünün cerrahi operasyon öyküsü vardı. Hastaların %96' sı transsfenoidal yöntemle opere olurken, %4' ü transkranial yaklaşımla opere olduğu bildirildi [31]. Bizim çalışmamızda literatür bilgisine göre daha yüksek oranlarda cerrahi tedavi uygulanmış olması, adenomun özellikleri ve hasta sayımızın az olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda cerrahi uygulanan 62 hastanın operasyon sonrası 24' ünün (%38,7) remisyona girdiği görüldü. Trepp ve arkadaşlarının 94 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada cerrahi sonrası %42 oranında remisyon sağlandığı bildirilmişti [33]. Anagnostis ve arkadaşlarının 115 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada ise %41 oranında, cerrahi sonrası remisyon sağlanmıştı [30]. Donegan ve arkadaşlarının akromegali hastaları üzerine yapmış olduğu çalışmada, opere olan 236 hastada operasyon sonrası % 46 oranında remisyon bildirildi [34]. Mateos ve arkadaşlarının 548 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada opere edilen hastaların %61,7' sinin operasyon sonrası remisyonda olduğu bildirildi [35]. Kim ve arkadaşlarının 134 akromegali hastası üzerine yapmış olduğu çalışmada, operasyon sonrası %73,1 oranında remisyon sağlanmıştı [36]. Çalışmalardaki operasyon sonrası remisyon oranlarındaki farklılıklarının; hasta sayısı, adenomun karakteri, cerrahın deneyimi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda opere olan 19 mikroadenomlu hastanın postop 7' sinin (%36,8) remisyonda, 43 makroadenomlu hastanın ise postop 17' sinin (%39,5) remisyonda olduğu görüldü. Kim ve arkadaşlarının 134 akromegali hastası üzerine yapmış olduğu çalışmada, 15 mikroadenomu olan hastada %86,7 oranında operasyon sonrası remisyon sağlandığı bildirilmişti. Yine aynı çalışmada 119 makroadenomu olan hastada %72,3 oranında operasyon sonrası remisyon sağlandığı bildirilmişti [36]. Yıldırım ve arkadaşlarının 56 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada, 5 mikroadenomu olan hastanın %80' inde operasyon sonrası remisyon sağlandığı, 51

makroadenomu olan hastanın %64,7' sinde operasyon sonrası remisyona sağlandığı bildirildi [37]. Çalışmamızdaki operasyon sonrası remisyona oranlarının düşük olmasının adenomun karakteri, cerrahın deneyimi ile ilişkili olabileceğı düşünöldü.

Çalışmamızda 44 hastaya medikal tedavi uygulandığı göröldü. Medikal tedavi alanların %75' i sadece somatostatin analogu, %6,8' i sadece dopamin agonistleri, %15,9' u somatostatin analogu + dopamin agonisti, %2,3' ü somatostatin analogu + BH reseptör antagonisti tedavisi almıştı. Mercado ve arkadaşlarının 650 akromegali hastası üzerinde yaptığı çalışmada, 395 hastada medikal tedavi ihtiyacı oldu. Medikal tedavi alanların %67,6' sı somatostatin analogları, %25,4' ü somatostatin analogu + dopamin agonisti, %7' si sadece dopamin agonisti kullanıldığı bildirildi [38].

Çalışmamızda opere olan 62 hastanın takiplerinde, 6 hastada (%9,7) reoperasyon ihtiyacı oldu. Anagnostis ve arkadaşlarının çalışmasında opere edilen 73 hastanın 6' sında (%8) reoperasyon ihtiyacı olduğu bildirildi [30]. Shimon ve arkadaşlarının çalışmasında ise 88 hasta opere edilmiş ve opere edilen hastaların 12' sinde (%13,6) reoperasyon ihtiyacı olduğu bildirildi [39]. Çalışmamızdaki reoperasyon ihtiyacı literatür verileri ile uyumlu olarak saptandı.

Çalışmamızdaki hipofizer adenomu olan hastalardan 6 hastanın (%8,7) takiplerinde radyoterapi aldığı göröldü. Uygulanan radyoterapi rejimi tüm hastalarda gamma knife idi. Can ve arkadaşlarının 96 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada 29 (%30,2) hastanın radyoterapi aldığı belirtildi [40]. Mercado ve arkadaşlarının 442 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada, hastaların % 17' sinin radyoterapi aldığı bildirildi [29]. Guo ve arkadaşlarının 474 akromegali hastası üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %32,1' inin radyoterapi aldığı bildirildi [31]. Çalışmamızda radyoterapi alan hastaların literatür bilgisine göre daha düşük oranda olması adenomun özellikleri, operasyonun başarı oranındaki farklılıklar ve son on yılda yayımlanan akromegali guideline önerilerinde radyoterapinin sadece cerrahi ve medikal tedavi ile kontrol edilemeyen aktif akromegalik hastalara önerilmesi nedeniyle olabilir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %40,8' i sadece cerrahi tedavi, %40,8' i cerrahi + medikal tedavi, %8,5' i sadece medikal tedavi, %5,6' sı cerrahi + medikal tedavi + radyoterapi, %2,8' si medikal tedavi + radyoterapi, %1,4' ü ise kemoterapi aldığı saptandı. Anagnostis ve arkadaşlarının çalışmasında takip edilen 93 hastadan; 22 (%23,7) hasta sadece cerrahi, 30 (%32,3) hasta cerrahi + medikal tedavi, 13 (%14) hastada sadece medikal, 12 (%12,9) hastada cerrahi + medikal + radyoterapi, 8 (%8,6) hasta cerrahi + radyoterapi, 4 (%4,3) hasta sadece radyoterapi, 3 (%3,2) hasta medikal + radyeoterapi, 1 (%1) hasta cerrahi + gamma knife tedavisi aldığı bildirildi [30]. Trepp ve arkadaşlarının 94 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada; hastaların %37,5' i sadece cerrahi, % 32' si cerrahi + medikal + radyoterapi, %15' i cerrahi + radyoterapi, %8,5' i cerrahi + medikal, %3' ü sadece medikal, %2' si sadece radyoterapi, %1' i medikal + radyoterapi tedavisi aldığı bildirildi [33]. Farklı serilerde farklı oranlar bildirilse de, akromegali tedavisinde cerrahi yöntem primer tedavi seçeneğidir ve bizim çalışmamızda da hipofizer akromegali hasta grubunun %89,9' una cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastalarda, farklı tedavi rejimleri sonrasında son poliklinik kontrollerinde %49,3' lük remisyon oranı saptandı. Anagnostis ve arkadaşlarının çalışmasında takip edilen 93 hastadan, 48' inin (%51,6) farklı tedavi modaliteleri sonrasında remisyonda olduğu bildirildi [30]. Vandeva ve arkadaşlarının 534 akromegali hastası ile yapmış olduğu çalışmada, %51,4 oranında remisyon oranı bildirildi [41]. Çalışmamızda tedavi sonrası remisyon oranları literatür bilgisi ile uyumlu olarak bulundu.

Çalışmamızda tanı anında hastaların ortalama BH değeri $13,93 \pm 20,98 \mu\text{g/L}$, ortalama IGF-1 değeri $681,41 \pm 296,13 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Tseng ve arkadaşlarının 272 hasta üzerine yapmış olduğu çalışmada tanı anında ortalama BH değeri $27,2 \pm 46,7 \mu\text{g/L}$, ortalama IGF-1 değeri $727,4 \pm 284,8 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı [26]. Guo ve arkadaşlarının 474 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada tanı anında ortalama BH değeri $17,0 \text{ ng/ml}$, ortalama IGF-1 değeri 660 ng/ml olarak hesaplandı [31]. Donegan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 220 akromegali hastanın tanı anında ortalama BH değeri $9,4 \text{ ng/mL}$, ortalama IGF-1 değeri 722 ng/mL olarak

hesaplandı [34]. Çalışmamızdaki ortalama BH ve IGF-1 değerleri literatür bilgisi ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda tanı anında mikroadenomlu hastaların ortalama BH değeri $4,70 \pm 4,28 \mu\text{g/L}$, ortalama IGF-1 değeri $569,68 \pm 266,36 \mu\text{g/L}$; makroadenomlu hastaların ortalama BH $18,18 \pm 23,98 \mu\text{g/L}$, ortalama IGF-1 değeri $733,79 \pm 300,37 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Adenom boyutu ile serum BH ve IGF-1 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,042$). Demir ve arkadaşlarının 180 akromegali hastası üzerine yapmış olduğu çalışmada mikroadenomlu hastaların ortalama BH değeri $12,8 (1,9-60) \mu\text{g/L}$, ortalama IGF-1 değeri $983 (150-4500) \mu\text{g/L}$; makroadenomlu hastaların ortalama BH değeri $18,4 (1,6-236,8) \mu\text{g/L}$, ortalama IGF-1 değeri $1000 (323-3900) \mu\text{g/L}$ olduğu bildirildi [42].

Çalışmamızda tanı anında 2 hastada (%2,8) santral adrenal yetmezlik, 1 hastada (%1,4) santral hipotiroidizm, 5 hastada (%7) santral hipogonadizm, 2 hastada (%2,8) panhipopituitarizm mevcuttu. Wani ve arkadaşlarının 51 hasta üzerine yaptığı çalışmada; hastaların %70' inde hipogonadizm, %14,3' ünde hipotiroidizm, %11,6' sinda hipokortizolizm saptandığı bildirildi [43]. Trepp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi öncesinde hastaların %34' ünde FSH/LH eksikliği, %17' sinde TSH eksikliği, %7' sinde ACTH eksikliği olduğu bildirildi [33]. Donegan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %9' unda ACTH eksikliği, %3' ünde TSH eksikliği, %22' sinde gonadotropin eksikliği saptandığı bildirildi [34]. Tedavi öncesi literatürlar arası ve çalışmamızdaki hormonal yetmezlik oranları arasındaki farklılıkların, ön planda tümör boyutu ve tanıda gecikme ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Tedavi sonrası takiplerinde 7 hasta (%9,9) santral adrenal yetmezlik, 4 hasta (%5,6) santral hipotiroidizm, 3 hasta (%4,2) santral hipogonadizm, 2 hasta (%2,8) santral adrenal yetmezlik ve santral hipogonadizm, 5 hasta (%7) panhipopituitarizm tablosu ile takip edildi. Mercado ve arkadaşlarının 442 hasta üzerine yaptığı çalışmada, hastaların son kontrolde %41' inde santral hipogonadotropik hipogonadizm, %28' inde panhipopituitarizm, %22' sinde santral hipotiroidizm, %9' unda santral hipokortizolizm saptandı [29]. Dutta ve arkadaşlarının 271 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada, tedavi sonrası hastaların %55' inde

hipokortizolizm, %38,4' ünde hipogonadizm, %34,2' sinde hipotiroidizm saptandığı bildirildi [44]. Çalışmamız ve literatürler arasındaki hipopituitarizm oranı farkının; cerrahın deneyimi, tümör boyutu ve radyoterapi tedavisi ile ilişkilendirdik.

Çalışmamızda tanı anında 62 hastanın OGTT sonucu verilerine ulaşıldı. 19 hastanın (%30,6) OGTT sonucu normal glukoz toleransı olarak değerlendirildi. 5 hastada (%8) BAG, 12 hastada (%19,4) BGT, 8 hastada (%13) BAG + BGT, 18 hastada (%29) aşikar DM saptandı. Dreval ve arkadaşlarının 97 akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada; hastaların %37' sinde aşikar DM, %13,7' sinde BAG, %5,5' inde BGT, %15,1' inde BAG + BGT, %28,8' inde normal glukoz toleransı saptandı [45]. Alexopoulou ve arkadaşlarının 148 yeni tanı akromegali hastası üzerine yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise; hastaların % 46' sı normal glukoz toleransı, %26' sı BAG veya BGT, %28' si aşikar DM olarak saptandı [46]. Çalışmamız ve literatürler arasındaki OGTT sonuç farklılıklarının hasta popülasyonlarının yaş ortalaması, beslenme alışkanlıkları, vücut kitle indeksi ve aile öyküsü farklılıkları ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda 46 hastadan tanı anındaki HbA1c çalışıldığı görüldü ve ortalama HbA1c değeri $6,54 \pm 1,45$ bulundu. Tseng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anında ortalama HbA1c değeri $7,3 \pm 2,6$ olarak bildirildi [26]. Alexopoulou ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise tanı anında ortalama HbA1c değeri $6,9 \pm 2,1$ olarak hesaplandı [46].

Çalışma grubumuzdaki hastaların tanı anında lipid profili incelendiğinde 60 hastanın HDL, 62 hastanın LDL, 61 hastanın trigliserid, 61 hastanın total kolesterol değerlerine ulaşıldı. Ortalama HDL değeri $45,22 \pm 11,19$ mg/dL, ortalama LDL değeri $122,48 \pm 32,58$ mg/dL, ortalama trigliserit değeri $158,75 \pm 102,83$ mg/dL, ortalama total kolesterol değeri $195,67 \pm 40,54$ mg/dL saptandı. Keskin ve arkadaşlarının 57 yeni tanı akromegali hastası üzerine yaptığı çalışmada, tanı anında ortalama HDL değeri $41,5 \pm 10,5$ mg/dL, ortalama LDL değeri $140,2 \pm 61,3$ mg/dL, ortalama trigliserit değeri $137,6 \pm 84,0$ mg/dL, ortalama total kolesterol değeri 194 ± 44 mg/dL olarak saptandı [47]. Çalışma grubumuzdaki veriler literatür bilgisi ile uyumluydu.

Hasta grubumuzdaki 68 hastanın abdomen USG verileri değerlendirildi. Takiplerinde 24 hastada (%33,8) izole hepatomegali, 1 hastada (%1,4) izole splenomegali, 3 hastada (%4,2) ise hepatosplenomegali tablosu mevcuttu. Sober ve arkadaşlarının 57 akromegali hastası ile yapmış olduğu çalışmada 9 hastada (%15,8) hepatomegali, 2 hastada (%3,5) splenomegali saptandı [48]. Akkuş ve arkadaşlarının 40 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada, 12 hastada (%30) hepatomegali, 7 hastada (%17,5) splenomegali saptandı [49]. Çalışmamız ve literatür arasındaki organomegali oranlarındaki farklılığın, hastalık yaşı, hastalığın aktivitesi ve radyoloğun deneyimine bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışma grubumuzdaki hastalardan 65 hastanın tiroid USG verileri mevcuttu. Takiplerinde 4 hastada (%5,6) patolojik olarak kanıtlanmış tiroid malignitesi geliştiği görüldü. Keskin ve arkadaşlarının yapmış olduğu 313 akromegali hastası içeren çalışmada, hastaların %6' sında papiller tiroid karsinomu geliştiği görüldü [50]. Dağdelen ve arkadaşlarının 160 akromegali hastası üzerine yaptığı retrospektif çalışmada, hastaların %10,6' sında tiroid malignitesi geliştiği saptandı [51]. Gullu ve arkadaşlarının 105 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada %4,7 oranında tiroid malignitesi saptandı [52]. Literatürde akromegalik hastalarda tiroid malignite sıklığının arttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, bu artışın bu hasta grubunda daha sık tiroid tiroid nodüllerinin taranmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Takiplerinde 53 hastaya kolonoskopi yapıldığı görüldü. 3 hastanın (%4,2) takiplerinde kolon malignitesi gelişti. Dutta ve arkadaşlarını 271 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada, hastaların takiplerinde 4 hastada (%1,5) kolon malignitesi geliştiği saptandı [44]. Dağdelen ve arkadaşlarının 160 akromegali hastası üzerine yaptığı retrospektif çalışmada, hastaların %1,8' inde kolon malignitesi geliştiği saptandı [51]. Çalışmamızda literatüre göre daha yüksek oranda kolon malignitesi saptanmasını hasta sayımızın az olmasına bağladık.

Hasta grubunda 63 hastaya takiplerinde EKO çekildiği görüldü. EKO çekilen hastaların 3 tanesinde (%4,2) EF düşüklüğü ($EF < \% 50$) saptandı. Colao ve arkadaşlarının 205 akromegali hastası içeren çalışmasında, hasta grubunun %26,3' ünde EF düşüklüğü saptandı [53]. Çalışmamızda literatüre göre daha düşük oranda

azalmış EF saptanmasını hasta sayımızın az olması ve hastaların düzenli EKO çekilmemesine bağlı olduğunu düşündük.

Hasta grubundaki 63 hastanın takiplerinde 4 hastada (%5,6) orta-ileri mitral kapak yetmezliği, 1 hastada (%1,4) orta-ileri aort kapak yetmezliği, 1 hastada (%1,4) orta-ileri triküspit kapak yetmezliği saptandı. Pereira ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 40 akromegali hastası içeren çalışmada hastaların %20' sinde orta-ileri aort kapak yetmezliği, %5' inde orta-ileri kapak yetmezliği saptanmış ve orta-ileri triküspit kapak hastalığı olan hastaya rastlanmamıştı [54]. Hasta grubumuzda literatüre göre daha düşük oranda kapak problemi rastlanmasını; Pereira ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta sayısının düşük olması, ortalama hasta yaşının çalışma grubumuza göre yaklaşık 10 yaş daha büyük olması ve hastalık yaşının daha büyük olmasına bağlı olduğunu düşündük.

6. SONUÇ

1. Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği' ne başvuran ve takip edilen 18 yaş üzeri 71 hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Hastaların %45,1' i kadın, %54,9' u erkek idi.
3. Tanı anındaki yaş ortalaması 48,5 yıl olarak saptandı. Geç tanı konulmasının nedeninin, hastaların sağlık kuruluşuna geç başvurması olduğu düşünüldü. Bu nedenle akromegali farkındalığını arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır.
4. Bazı hastalarda tanı anında birden fazla semptom aynı anda bulunmakla birlikte vaka grubumuzda en sık başvuru şikayeti hastaların %53,5' inde olan eller ve ayaklarda büyüme idi.
5. Tanı anında hastaların %35,2' sinde hipertansiyon, %23,9' unda diabetes mellitus, %1,4' ünde kardiyovasküler hastalık, %5,6' sında ise malignite öyküsü mevcuttu. Akromegali hastalarında artmış komorbidite oranları olması nedeni, toplumda akromegali farkındalığı artırılmalıdır. Hastalığın erken teşhisi komorbid durumların azaltılması açısından önem arz etmektedir.
6. Hastaların %97,2' sinde hipofizer kaynaklı akromegali, %2,8' inde ise non hipofizer kaynaklı akromegali saptandı. Hipofiz adenomu olan hastalarının %29' u mikroadenom, % 71' i makroadenoma sahipti. Bu durumun akromegali hastalığının başlamasıyla, semptom verip tanı koyulmasına kadar geçen sürenin ortalama 5-10 yıl gibi uzun bir süre olmasına bağlı olduğunu düşündük.

7. Hipofiz adenomu olan hastaların tanı anında adenom boyut ortalaması $15,3 \pm 7,8$ mm idi.
8. Tanı anında mikroadenomlu hastaların ortalama BH değeri $4,70 \pm 4,28$ $\mu\text{g/L}$, makroadenomlu hastaların ortalama BH $18,17 \pm 23,97$ $\mu\text{g/L}$ idi. Büyüme hormonu değeri makroadenomu olanlarda, mikroadenomu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p=0,001$).
9. Tanı anında mikroadenomlu hastalarda ortalama IGF-1 değeri $569,68 \pm 266,36$ $\mu\text{g/L}$, makroadenomlu hastaların ortalama IGF-1 değeri $733,79 \pm 300,37$ $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Büyüme hormonuna benzer şekilde IGF-1 değeri de makroadenomlu olgularda mikroadenomu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,042$).
10. Hastaların %76,1' i primer tedavi rejimi olarak cerrahi tedavi, %22,5' i medikal tedavi, %1,4' i kemoterapi almıştır. Akromegali hastalarında kontrendike durum olmadıkça önerilen primer tedavi seçeneği cerrahidir.
11. Tüm hastalara uygulanan cerrahi yöntem transsfenoidal olarak adenomun çıkartılması idi.
12. Hasta grubumuzda başlıca uygulanan medikal tedavi rejimi ise somatostatin analoglarıydı. Somatostatin analogları medikal tedavi ihtiyacı duyan akromegali hastalarında ilk akla gelmesi gereken ilaç grubudur.
13. Tüm tedavi rejimleri sonrasında hastaların %49,3'ü remisyonda, %35,2' si persistan hastalık, %15,5' i aktif hastalık olarak saptandı. Remisyon oranlarını arttırmak amaçlı, hipofiz adenomu cerrahisinde deneyimli cerrahlara, yeni medikal tedaviler ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

14. Tanı anında yapılan OGTT sonucunda hastaların %30,6' sı normal glukoz toleransı, %69,4 hastada ise anormal glukoz metabolizması bulunuyordu. Bu hasta grubunda hastaların % 8' inde BAG, %19,4' ünde BGT, %13' ünde BAG + BGT, % 29' unda aşikar DM saptandı.
15. Tanı anındaki HbA1c sonucuna ulaşılan hastaların ortalama HbA1c değeri $6,54 \pm 1,45$ olarak hesaplandı.
16. Tanı anında ortalama HDL değeri $45,22 \pm 11,19$ mg/dL, ortalama LDL değeri $122,48 \pm 32,58$ mg/dL, ortalama trigliserid değeri $158,75 \pm 102,83$ mg/dL, ortalama total kolesterol değeri $195,67 \pm 40,54$ mg/dL olarak saptandı.
17. Tanı anında hastaların %2,8' inde sekonder adrenal yetmezlik, %1,4' ünde sekonder hipotiroidizm, %7' sinde hipogonadizm, %2,8' inde panhipopituitarizm tablosu mevcuttu. Hastalığın erken tanısı hormonal yetmezlik tablosunu önlemede önem arz etmektedir.
18. Hastaların takiplerinde %9,9' unda sekonder adrenal yetmezlik, %5,6' sında sekonder hipotiroidizm, %4,2' sinde hipogonadizm, %2,8' inde adrenal yetmezlik + hipogonadizm, %7'sinde ise panhipopituitarizm tablosu geliştiği gözlemlendi. Hormonal yetmezlik oranlarını azaltmak amaçlı; deneyimli cerrahlara, yeni medikal tedaviler ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
19. Hastaların takiplerinde %5,6' sında tiroid malignitesi, %4,2' sinde ise kolon malignitesi geliştiği görüldü. Hastalığın erken tanı ve tedavisi ile akromegali hastalarında malignite prevelansının azaltılabileceği kanaatindeyiz.
20. Hastalığın erken teşhisi; tedavi yanıtının artırılması ve komorbid durumların azaltılması açısından önem arz etmektedir. Hastalar takiplerinde ortaya çıkabilecek komorbid durumlar açısından yakın takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- [1] A. Colao *et al.*, “Acromegaly,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–17, 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.
- [2] J. Bollerslev, A. Heck, and N. C. Olarescu, “Individualised management of acromegaly,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 181, no. 2, pp. R57–R71, 2019, doi: 10.1530/EJE-19-0124.
- [3] L. Vilar, C. F. Vilar, R. Lyra, R. Lyra, and L. A. Naves, “Acromegaly: clinical features at diagnosis,” *Pituitary*, vol. 20, no. 1, pp. 22–32, 2017, doi: 10.1007/s11102-016-0772-8.
- [4] P. Chanson and S. Salenave, “Acromegaly,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–17, 2008, doi: 10.1186/1750-1172-3-17.
- [5] S. Melmed, *Acromegaly*, vol. 1. 2017.
- [6] L. Katznelson, “Diagnosis and treatment of acromegaly,” *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 15, no. SUPPL., pp. 31–35, 2005, doi: 10.1016/j.ghir.2005.06.007.
- [7] M. Tilvawala, “Acromegaly: pathogenesis & treatment,” 2019. Accessed: Sep. 24, 2020. [Online]. Available: <https://hdl.handle.net/2144/36629>.
- [8] Y. Xie and R. I. Dorsky, “Development of the hypothalamus: Conservation, modification and innovation,” *Dev.*, vol. 144, no. 9, pp. 1588–1599, 2017, doi: 10.1242/dev.139055.
- [9] S. Burbridge, I. Stewart, and M. Placzek, “Development of the neuroendocrine hypothalamus,” *Compr. Physiol.*, vol. 6, no. 2, pp. 623–643, 2016, doi: 10.1002/cphy.c150023.
- [10] I. J. Clarke, “Hypothalamus as an endocrine organ,” *Compr. Physiol.*, vol. 5, no. 1, pp. 217–253, 2015, doi: 10.1002/cphy.c140019.
- [11] C. Perez-Castro, U. Renner, M. R. Haedo, G. K. Stalla, and E. Arzt, “Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology,” *Physiol. Rev.*, vol. 92, no. 1, pp. 1–38, 2012, doi: 10.1152/physrev.00003.2011.
- [12] M. Press, “Growth hormone and metabolism,” *Diabetes. Metab. Rev.*, vol. 4, no. 4, pp. 391–414, 1988, doi: 10.1002/dmr.5610040406.
- [13] V. Chesnokova *et al.*, “Erratum: Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2016) 113: 23 (E3250-E3259) DOI: 10.1073/pnas.1600561113),” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 113, no. 35, p. E5251, 2016, doi: 10.1073/pnas.1612785113.

- [14] A. R. Nicholls and R. I. G. Holt, "Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1," *Front. Horm. Res.*, vol. 47, pp. 101–114, 2016, doi: 10.1159/000445173.
- [15] M. B. Ranke and J. M. Wit, "Growth hormone-past, present and future," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, no. 5, pp. 285–300, 2018, doi: 10.1038/nrendo.2018.22.
- [16] A. Giustina and J. D. Veldhuis, "Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human," *Endocr. Rev.*, vol. 19, no. 6, pp. 717–797, 1998, doi: 10.1210/er.19.6.717.
- [17] C. A. Jaffe, R. DeMott-Friberg, and A. L. Barkan, "Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli," *J. Clin. Invest.*, vol. 97, no. 4, pp. 934–940, 1996, doi: 10.1172/JCI118516.
- [18] R. H. Unger, "The hyperleptinemia of obesity - Regulator of caloric surpluses," *Cell*, vol. 117, no. 2, Cell Press, pp. 145–146, Apr. 16, 2004, doi: 10.1016/S0092-8674(04)00339-3.
- [19] A. J. Brooks and M. J. Waters, "The growth hormone receptor: Mechanism of activation and clinical implications," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 6, no. 9, pp. 515–525, 2010, doi: 10.1038/nrendo.2010.123.
- [20] G. A. Aguirre, J. L. González-Guerra, L. Espinosa, and I. Castilla-Cortazar, "Insulin-like growth factor 1 in the cardiovascular system," in *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, vol. 175, Springer Verlag, 2018, pp. 1–45.
- [21] Z. Laron, "Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone," *J. Clin. Pathol. - Mol. Pathol.*, 2001, doi: 10.1136/mp.54.5.311.
- [22] S. Melmed, "Science in medicine Acromegaly pathogenesis and treatment," vol. 119, no. 11, pp. 3189–3202, 2009, doi: 10.1172/JCI39375DS1.
- [23] M. R. Drange and S. Melmed, "Molecular Pathogenesis of Acromegaly," *Pituitary*, vol. 2, no. 1, pp. 43–50, 1999, doi: 10.1023/A:1009917920589.
- [24] S. Melmed, "Acromegaly," *New England Journal of Medicine*, vol. 322, no. 14, pp. 966–977, Apr. 05, 1990, doi: 10.1056/NEJM199004053221405.
- [25] J. Dal *et al.*, "Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: A nationwide cohort study," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 175, no. 3, pp. 181–190, 2016, doi: 10.1530/EJE-16-0117.
- [26] F. Y. Tseng *et al.*, "A registry of acromegaly patients and one year following up in Taiwan," *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 118, no. 10, pp. 1430–1437, 2019, doi: 10.1016/j.jfma.2018.12.017.

- [27] L. Maione and P. Chanson, “National acromegaly registries,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 33, no. 2, p. 101264, 2019, doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
- [28] P. Petrossians *et al.*, “Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 24, no. 10, pp. 505–518, 2017, doi: 10.1530/ERC-17-0253.
- [29] M. Mercado *et al.*, “Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 12, pp. 4438–4446, 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2670.
- [30] P. Anagnostis *et al.*, “Acromegaly: Presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 65, no. 8, pp. 896–902, 2011, doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02682.x.
- [31] X. Guo *et al.*, “Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 11, no. December, pp. 1–13, 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.610519.
- [32] E. Lesén *et al.*, “Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: A register-linkage population-based study,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 176, no. 2, pp. 203–212, 2017, doi: 10.1530/EJE-16-0623.
- [33] R. Trepp, C. Stettler, M. Zwahlen, R. Seiler, P. Diem, and E. R. Christ, “Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 147, no. 3, pp. 243–251, 2005, doi: 10.1007/s00701-004-0466-2.
- [34] D. M. Donegan *et al.*, “Necessity of multimodal treatment of acromegaly and outcomes,” *Endocr. Pract.*, vol. 24, no. 7, pp. 668–676, 2018, doi: 10.4158/EP-2018-0040.
- [35] C. Fernández Mateos, M. García-Uría, T. L. Morante, and J. García-Uría, “Acromegaly: surgical results in 548 patients,” *Pituitary*, vol. 20, no. 5, pp. 522–528, 2017, doi: 10.1007/s11102-017-0813-y.
- [36] J. H. Kim *et al.*, “Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly,” *World Neurosurg.*, vol. 104, pp. 272–278, 2017, doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.141.
- [37] A. E. Yildirim *et al.*, “Endoscopic endonasal transsphenoidal treatment for acromegaly: 2010 consensus criteria for remission and predictors of outcomes,” *Turk. Neurosurg.*, vol. 24, no. 6, pp. 906–912, 2014, doi: 10.5137/1019-5149.JTN.11288-14.1.

- [38] M. Mercado *et al.*, “Surgical and pharmacological outcomes in acromegaly: Real-life data from the mexican acromegaly registry,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 105, no. 12, pp. 1–25, 2020, doi: 10.1210/clinem/dgaa664.
- [39] L. Shimon, Z. R. Cohen, Z. Ram, and M. Hadani, “Transsphenoidal surgery for acromegaly: Endocrinological follow-up of 98 patients,” *Neurosurgery*, vol. 48, no. 6, pp. 1239–1245, 2001, doi: 10.1097/00006123-200106000-00008.
- [40] M. Can, M. Kocabaş, İ. Çordan, H. Ç. Burgucu, and M. Karaköse, “Prevalence of comorbidities and associated factors in acromegaly patients in the Turkish population,” *Turkish J. Med. Sci.*, pp. 1–7, 2021, doi: 10.3906/sag-2007-243.
- [41] S. Vandeva *et al.*, “Treatment outcome results from the bulgarian acromegaly database: Adjuvant dopamine agonist therapy is efficient in less than one fifth of non-irradiated patients,” *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 123, no. 1, pp. 66–71, 2015, doi: 10.1055/s-0034-1389987.
- [42] O. Demir *et al.*, “Improvement in remission rates of the first operation in acromegalic patients,” *Turk. Neurosurg.*, vol. 22, no. 5, pp. 645–650, 2012, doi: 10.5137/1019-5149.JTN.6045-12.0.
- [43] R. Wani *et al.*, “Presentation, morbidity and treatment outcome of acromegaly patients at a single centre,” *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 4, pp. 433–437, 2019, doi: 10.4103/ijem.IJEM_132_19.
- [44] P. Dutta *et al.*, “Clinical profile and outcome of patients with acromegaly according to the 2014 consensus guidelines: Impact of a multi-disciplinary team,” *Neurol. India*, vol. 63, no. 3, pp. 360–368, 2015, doi: 10.4103/0028-3886.158210.
- [45] A. V Dreval *et al.*, “Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly,” *Endocr. Connect.*, vol. 3, no. 2, pp. 93–98, 2014, doi: 10.1530/ec-14-0021.
- [46] O. Alexopoulou, M. Bex, P. Kamenicky, A. B. Mvoula, P. Chanson, and D. Maiter, “Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: A study in 148 patients,” *Pituitary*, vol. 17, no. 1, pp. 81–89, 2014, doi: 10.1007/s11102-013-0471-7.
- [47] H. Keskin *et al.*, “Evaluation of serum lipid parameters in acromegaly patients,” *Med. J. Bakirkoy*, vol. 15, no. 2, pp. 150–154, 2019, doi: 10.4274/BTDMJB.galenos2018.20180324112843.

- [48] A. J. Sober, P. Gorden, J. Roth, and T. W. Avruskin, "Visceromegaly in Acromegaly: Evidence that Clinical Hepatomegaly or Splenomegaly (but not Sialomegaly) Are Manifestations of a Second Disease," *Arch. Intern. Med.*, vol. 134, no. 3, pp. 415–417, 1974, doi: 10.1001/archinte.1974.00320210025002.
- [49] G. Akkuş *et al.*, "Immunohistochemical subtypes of growth hormone-secreting pituitary adenoma and association with the clinical course and secondary malignancy," *Turkish J. Endocrinol. Metab.*, vol. 24, no. 1, pp. 63–71, 2020, doi: 10.25179/tjem.2019-72425.
- [50] F. E. Keskin *et al.*, "The Role of Different Molecular Markers in Papillary Thyroid Cancer Patients with Acromegaly," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 127, no. 7, pp. 437–444, 2019, doi: 10.1055/a-0629-9223.
- [51] S. Dagdelen, N. Cinar, and T. Erbas, "Increased thyroid cancer risk in acromegaly," *Pituitary*, vol. 17, no. 4, pp. 299–306, 2014, doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
- [52] B. E. Gullu, O. Celik, N. Gazioglu, and P. Kadioglu, "Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly," *Pituitary*, vol. 13, no. 3, pp. 242–248, 2010, doi: 10.1007/s11102-010-0224-9.
- [53] A. Colao *et al.*, "Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: Results of a 10 year survey study," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 165, no. 5, pp. 713–721, 2011, doi: 10.1530/EJE-11-0408.
- [54] A. M. Pereira *et al.*, "Increased Prevalence of Regurgitant Valvular Heart Disease in Acromegaly," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 1, pp. 71–75, 2004, doi: 10.1210/jc.2003-030849.