



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR
HASTANESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİğİ

TRANSSFENOİDAL YOLLA HİPOFİZ ADENOMU AMELİYATI YAPILAN
AKROMEGALİ HASTALARININ CERRAHİ VE KLİNİK SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Hamza Aksoy

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR
HASTANESİ**

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**TRANSSFENOİDAL YOLLA HİPOFİZ ADENOMU AMELİYATI YAPILAN
AKROMEGALİ HASTALARININ CERRAHİ VE KLİNİK SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Hamza Aksoy

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Barış Özöner

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakóltesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Hamza Aksoy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR.....	52

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tanıdığım günden itibaren bana yol gösterici olan, bilimsel birikimi ve kişiliğiyle her zaman örnek aldığım değerli tez danışmanım Doç. Dr. Barış Özöner'e en derin şükranlarımı sunarım. Nöröşirürji eğitimine başladığım ilk yıllarda birlikte çalışma ayrıcalığına sahip olduğum Prof. Dr. Tufan Hiçdönmez, Prof. Dr. Murat Kalaycı ve Prof. Dr. Şanser Gül'e, mesleki gelişimime kattıkları değerli bilgi ve deneyim için teşekkür ederim.

Hekimliğin sadece bir meslek değil, aynı zamanda bir erdem ve yaşam biçimi olduğunu bana öğreten; etik duruşları, insan odaklı yaklaşımları ve yol gösterici tavırlarıyla üzerimde derin izler bırakan Prof. Dr. Bülent Güçlü, Doç. Dr. Hikmet Turan Süslü ve Doç. Dr. Mustafa Kaya'ya gönülden teşekkür ederim. Güler yüzünü, samimiyetini ve dostluğunu her zaman yanımda hissettiğim Doç. Dr. Necati Tatarlı'ya ayrıca minnettarım.

Cerrahi alanda bilgi, tecrübe ve yeteneklerini büyük bir özveriyle benimle paylaşan; bana destek olan ve her daim yanımda hissettiren Op. Dr. Mehmet Tiryaki, Op. Dr. Yener Şahin, Op. Dr. Bekir Can Kendirlioğlu, Doç. Dr. Emrah Keskin Doç. Dr. Serdar Onur Aydın, Op. Dr. Ali Haluk Düzkalır, Op. Dr. Berkay Bozkurt, Op. Dr. Osman Arıca ve Op. Dr. Recep Şavik'e eğitimime olan katkıları için teşekkür ederim.

Aynı yolları birlikte yürüdüğümüz, nice nöbetleri, ameliyatları ve zorlukları beraber göğüslediğimiz, mesleki ve insani anlamda bana çok şey katan; benden önce uzmanlıklarını almış değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Hidayet Şafak Çine, Uzm. Dr. Osman Efe Efeoğlu'na, Uzm. Dr. Haluk Cem Çakaloğlu'na, Uzm. Dr. Mustafa Uğur Mumcu'ya, Uzm. Dr. Nevzat Furkan Bay'a, Uzm. Dr. Safa Arslan'a, Uzm. Dr. Gökhan Koçalan'a ve Uzm. Dr. İnci Nur Hacıoğlu'na teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım ve ileride uzman olacak olan değerli arkadaşlarım Dr. Uğur Can Yılmaz, Dr. Mert Yavuz, Dr. Mikail Ceylan, Dr. Ayça Ceylan, Dr. Halit Alioğlu, Dr. Yeşim Demir, Dr. Gizem Özdemir, Dr. Ahmet Rafil Varrak, Dr. Taha Enes Bayrakoğlu, Dr. Yağız Türkoğulları, Dr. Eren Erdinç Falay ve Dr. Elnur Hashimov'a bu zorlu ama bir o kadar da kıymetli süreçteki dayanışmaları, katkıları ve dostlukları için minnettarım.

Hayatta en değerli Őeyin önce aile, ardından eğitim olduğunu bana bizzat çabalarıyla ve yaşam duruŐlarıyla öğreten canım annem Gülhan Aksoy'a; sırt sırta verildiğinde aŐılamayacak hiçbir engel olmadığını kendi hayatındaki örneklerle defalarca gösteren ve her zaman güvendiğim dağ babam Halil İbrahim Aksoy'a gönülden teşekkür ederim.

Her adımmda yanımda olan, sevinçte de zntde de desteğini eksik etmeyen canım kardeŐlerim Beyza Aksoy KSE, Abidin Aksoy ve Mirza Eymen Aksoy'a da yürekte minnettarım. Varlıkları bana güç, birliğimiz ise umut oldu.

Bana aile olmanın ne demek olduğunu en derinden hissettiren; hayatın sevgiyle anlam kazandığını, insanın birlikteyken mutlu olabileceğini bana öğreten, yaşamın zorluklarını tek baŐıma gğslememe asla izin vermeyen, fikirleriyle, önerileriyle ve tam zamanında yaptığı kıymetli dokunuŐlarla her zaman yanımda olan canım eŐim AyŐenur Aksoy'a sonsuz teşekkür ederim.

Ve... Hayatıma bambaŐka bir anlam, tarifsiz bir sevgi ve umut getiren, her gülüŐüyle içimi aydınlatan kıymetlim, canım oğlum Yusuf Atlas Aksoy'a da yüreğimin en derin yerinden teşekkür ediyorum. Varlığınız, yürüdüğüm tüm yolların sebebi oldu.

Dr. Hamza Aksoy

KISALTMALAR

ARK : Arkadaşları
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BT : Bilgisayarlı Tomografi
cm : Santimetre
CRH :KortikotropinSerbestletici Hormon
DI :Diabetesİnsipitus
dk : Dakika
dl : Desilitre
EETC : Endoskopik EndonazalTranssfenoidal Cerrahi
FIPA :FamilialIsolatedPituitary Adenoma
FSH :Folikul-Stimulan Hormon
GH : Büyüme Hormonu
GHRH : Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon
GnRH : Gonadotropin Serbestletici Hormon
ICA :InternalKarotid Arter
IGF-1 : İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1
kg : Kilogram
L : Litre
LH :Luteinizan Hormon
MEN : Multiple Endokrin Neoplazi
mg : Miligram
ml : Mililitre
mm : Milimetre
mmol :Milimol
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
ng : Nanogram
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
p53 : Protein 53
Pit-1 :Pituiter Spesifik Transkripsiyon Faktör-1
PRL : Prolaktin
RB :Retinoblastoma
TRH :TirotropinSerbestletici Hormon
TSH :TiroidStimulan Hormon
vb : ve benzeri
µg : Mikrogram

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: GH salgılayan adenomların moleküler patogenezinde katkıda bulunan genler
- Tablo 2: Akromegalide en sık görülen semptomlar ve yüzdeleri
- Tablo 3: OGTT sırasında GH seviyelerinin normal bireyler ile akromegali hastaları arasında karşılaştırılması
- Tablo 4: Yıllara göre akromegali tanı kriterleri ve tedavi hedefleri
- Tablo 5: Hardy-Wilson sınıflamasına göre sella tabanının erozyon derecesi (Grade I-IV)
- Tablo 6: Hardy-Wilson sınıflamasına göre suprasellar ve parasellar uzanım (Stage A-E)
- Tablo 7: Knosp sınıflamasında kavernoöz sinüs invazyonu (Knosp 0-4)
- Tablo 8: Tablo 8: Demografik veriler.
- Tablo 9: Tablo 9: Semptomların dağılımı
- Tablo 10: Tablo 10: HT ve DM durumlarına göre hastaların dağılımı
- Tablo 11: Tablo 11: Tiroid USG ve kolonoskopi ile Tiroid nodülü ve kolonda polip durumlarının dağılımı
- Tablo 12: Preoperatif GH ve IGF-1 değerleri
- Tablo 13: Adenom boyutlarına göre hastaların dağılımı
- Tablo 14: Hastaların Knosp sınıflamasına göre dağılımı
- Tablo 15: Hastaların Hardy-Wilson STAGE sınıflamasına göre dağılımı
- Tablo 16: Hastaların Hardy-Wilson GRADE sınıflamasına göre dağılımı
- Tablo 17: Rezeksiyon durumuna göre hasta dağılımı.
- Tablo 18: Ki-67 durumuna göre hasta dağılımı.
- Tablo 19: GH ve GH+PRL salgılayan adenomların dağılımı
- Tablo 20: Cerrahi sonrası kullanılan medikal tedavilerin dağılımı
- Tablo 21: 2023 kriterlerine göre remisyonda olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 22: 2010 ve 2023 tanı kriterlerine göre remisyon oranlarının karşılaştırılması
- Tablo 23: Preoperatif GH ortalamalarının 2010 ve 2023 kriterlerine göre remisyon durumu
- Tablo 24: Adenom boyutu ile remisyon durumu arasındaki ilişki
- Tablo 25: Knosp sınıflaması ile remisyon durumu arasındaki ilişki
- Tablo 26: Kavernoöz sinüs invazyonu ile remisyon durumu arasındaki ilişki
- Tablo 27: Hardy-Wilson STAGE ile remisyon durumu arasındaki ilişki
- Tablo 28: Hardy-Wilson GRADE ile remisyon durumu arasındaki ilişki
- Tablo 29: Rezidü varlığı ile remisyon durumu arasındaki ilişki
- Tablo 30: Ki-67 proliferasyon indeksi ile remisyon durumu ilişkisi
- Tablo 31: Remisyonun negatif belirleyicileri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: GH salınımının etkileri ve tedavi mekanizmaları

Şekil 2: A: Endoskopik yaklaşım B: Mikroskopik yaklaşım

Şekil:3 Hardy-Wilson sınıflamasında; sella tabanının erozyon derecesi : Grade I-IV

Şekil:4 Hardy-Wilson sınıflamasında; suprasellar ve parasellar uzanım Stage A-E

Şekil 5 :Knosp Sınıflamasında kavernöz sinüsü invazyonu Knosp 0-4

Şekil 6: OLGU-1

Şekil 7: OLGU-2

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1 :Pierre Marie

Resim 2.2 : Hollywood korku filmi oyuncusu Rondo Hatton

Resim 2.3: Akromegalide dental malokluzyon

Resim 2.4: Akromegalik eller

Resim 2.5: Akromegali Yüzü

Resim 3.1: Nöronavigasyonsistemiveendoskopmonitörlerininkonumu

Resim 3.2: Cerrah, asistan, hemşireveanesteziyecibinikonumu

Resim 3.3: Koana'nıntanınması

Resim 3.4: Ostiumuntanınması

Resim 3.5: Sellaanatomisininintanınması

Resim 3.6: Sellanıdrillenmesi

Resim 3.7: Dura materingörülüpkemikyaapılarınıuzaklaştırılması

Resim 3.8: Doppler ile ICA kontrolü

Resim 3.9: Dura mater'inaçılması

Resim 3.10: HipofizAdenomu

Resim 3.11: Fasia Lata greftininyerleştirilmesi

Resim 3.12: Multilayer Dura onarımı

ÖZET

Amaç:Akromegalide transsfenoidal cerrahi sonrası 2010 ve 2023 remisyon kriterlerine göre hastaların remisyon oranları karşılaştırılmış, ayrıca remisyona etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem:Bu retrospektif çalışmada, 2010 ve 2023 remisyon kriterlerine göre akromegali hastalarının klinik ve biyokimyasal verileri incelenmiştir. Preoperatif ve postoperatif GH ve IGF-1 düzeyleri, rezeksiyon miktarı, rezidü varlığı ve MRI bulguları analiz edildi. Elde edilen veriler hem 2010 hem de 2023 remisyon kriterlerine göre değerlendirilerek remisyon durumları belirlendi. Ayrıca remisyona etki eden faktörler istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. 2010 kriterlerine göre 30 hastanın 15'i (%50) remisyondayken, 2023 kriterlerine göre 21'e (%70) yükseldi. 2023 kriterlerinde yapılan temel değişiklikler arasında, GH düzeylerinin tanı ve tedavi hedeflerinden çıkarılması ve tanı için IGF-1 düzeyinin yaşa göre normalin 1.3 katının üzerine çıkmasının esas alınması yer almaktadır. Bu değişiklik, bazı hastaların 2023 kriterlerine göre remisyona girmiş olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Rezidü varlığı, yetersiz rezeksiyon ve yüksek preoperatif GH düzeyleri ile ileri Hardy-Wilson evreleri remisyonda negatif belirleyiciler olmuştur ($p < 0.05$). Kavernoöz sinüs invazyonu da remisyon şansını azaltan önemli bir faktör olarak saptandı.

Sonuç:2010 ve 2023 kriterlerinin karşılaştırılması, remisyon tanımındaki değişikliklerin hasta değerlendirmeleri ve tedavi süreçlerine etkisini göstermektedir. Özellikle, GH'nin kriterlerden çıkarılması ve IGF-1 değerinin esnetilmesi, klinik değerlendirmeyi ön plana çıkarmaktadır. Cerrahi başarıda tümör invazyon derecesinin belirleyici olduğu, ileri evre tümörlerde remisyon oranlarının düşük seyrettiği görülmüştür. Bu sonuçlar, gelecekte akromegali yönetiminde yeni kriterlerin hasta takip süreçlerine etkisini değerlendiren daha geniş çaplı çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler:Akromegali, Büyüme Hormonu (GH), Hipofiz Adenomu, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), Remisyon Kriterleri

ABSTRACT

Aim: This study aimed to compare remission rates in patients with acromegaly following transsphenoidal surgery based on the 2010 and 2023 remission criteria, and to evaluate the factors affecting remission.

Materials and Methods: In this retrospective study, the clinical and biochemical data of patients with acromegaly were analyzed according to the 2010 and 2023 remission criteria. Preoperative and postoperative growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels, extent of resection, presence of residual tumor, and MRI findings were evaluated. Remission status was determined according to both the 2010 and 2023 criteria. Additionally, factors influencing remission were analyzed statistically.

Results: A total of 30 patients were included in the study. According to the 2010 criteria, 15 patients (50%) achieved remission, whereas this number increased to 21 patients (70%) based on the 2023 criteria. The major changes introduced in the 2023 criteria included the removal of GH levels from diagnostic and therapeutic targets, and the adoption of IGF-1 levels exceeding 1.3 times the age-adjusted upper limit of normal as the main diagnostic threshold. These modifications led to the reclassification of some patients as being in remission under the 2023 criteria. The presence of residual tumor, insufficient resection, and high preoperative GH levels were identified as negative predictors of remission ($p < 0.05$). Cavernous sinus invasion was also found to significantly reduce the likelihood of remission.

Conclusion: The comparison of the 2010 and 2023 criteria highlights the impact of changing remission definitions on patient assessment and treatment planning. In particular, the exclusion of GH from the criteria and the flexibility introduced in IGF-1 thresholds emphasize the importance of clinical judgment. Tumor invasion was found to be a key determinant of surgical success, with lower remission rates observed in advanced-stage tumors. These findings underscore the need for larger-scale studies to further evaluate the implications of the updated criteria in the management and follow-up of acromegaly.

Keywords: Acromegaly, Growth Hormone (GH), Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1), Pituitary Adenoma, Remission Criteria

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, genellikle büyüme hormonu (GH) salgılayan hipofiz adenomuna bağlı olarak gelişen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinde artış ile karakterize edilen kronik ve progresif bir hastalıktır.[1-14]Hastalık, kardiyovasküler, solunum, endokrin, metabolik, kas-iskelet sistemi ve neoplastik birçok komorbidite ile ilişkilidir. Akromegaliye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına erken tanı ve etkin tedavi büyük önem taşımaktadır.[1-7, 14]

Akromegali tanısı konan hastaların ilk değerlendirmesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene yapılması gereklidir, çünkü muayene bulguları sıklıkla tümörün lokal kitle etkisi veya büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) hipersekresyonunun sekonder bulgularını ortaya koymaktadır.[1-7]

2010 ve 2023 Remisyon Kriterleri; 2010 senesinde yayınlanan akromegali kriterlerine göre akromegali hastalarında hastalığın aktif olduğunu söyleyebilmek için rastgele bakılan GH değeri $> 1\text{ng/ml}$, IGF-I değerleri yaşa ve cinsiyete göre normalin üzerinde olması ; hastalığın kontrolde olduğunu söyleyebilmek için rastgele bakılan GH değeri $< 1\text{ng/ml}$, IGF-I değerleri yaşa ve cinsiyete göre normalin altında olması olarak tanımlanmıştır.[3] 2023 senesinde yayınlanan akromegali kriterleri IGF-I seviyesinin yaşa göre $1.3 \times \text{ULN}$ (üst limitin üstü) üzerinde olması ve hastalıkla ilgili karakteristik klinik belirtilerin varlığı akromegali tanısını destekleyen bulgulardır. Bu durum, postoperatif değerlendirmede remisyonun olmadığını veya hastalığın devam ettiğini gösteren önemli bir işarettir.[15]

Bu tez çalışmasında, kliniğimizde endonazal transsfenoidal yöntem ile opere edilen akromegali hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların operasyon sonrası takipleri ve remisyon oranları, 2010 ve 2023 Akromegali konsensus kür kriterlerine göre değerlendirildi. Adenomun büyüklüğü, sella tabanında yaptığı değişiklikler ve suprasellar uzanımı (Hardy-Wilson sınıflaması), kavernoöz sinüse uzanımı (KNOPS sınıflaması), post- op rezeksiyon durumu, preop adenom büyüklüğü, medikal tedavi takibi ve patolojik immunhistokimyasal durumunun cerrahi remisyon üzerindeki etkileri değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE VE TANIM

Pierre Marie, 1886 yılında "akromegali" terimini ortaya atmış ve bu durumu belirgin klinik özelliklere sahip ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır.



Resim 2.1: Pierre Marie (9 Eylül 1853- 13 Nisan 1940)

Akromegalinin klinik tablosunu ayrıntılı bir şekilde kaydeden ilk hekim Pierre Marie değildir; ondan önce, Hollandalı hekim Johannes Wier gibi bazı doktorlar da bu durumu tanımlamıştır. Marie'nin çalışmaları sonrasında, akromegali hastalarının neredeyse tamamında hipofiz bezinde büyüme olduğu gözlemlenmiştir. Daha sonra, akromegalinin nedeninin aslında hipofiz tümörü kaynaklı hipofiz hiperfonksiyonu olduğu keşfedilmiştir.[16]



Resim 2.2: Hollywood korku filmi oyuncusu Rondo Hatton

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Akromegali, güvenilir epidemiyolojik verilerin elde edilmesi amacıyla geniş ölçekli popülasyon temelli çalışmalar gerektiren nadir bir endokrinopatidir.[17] Hastalığın toplam prevalansı 100.000 kişi başına 2.8 ile 13.7 vaka arasında değişmekte olup, yıllık insidansı 100.000 kişi başına 0.2 ile 1.1 vaka arasında bildirilmiştir. Tanı konma medyan yaşı yaşamın beşinci dekadında yer almakta olup, ortalama tanı gecikmesi 4.5–5 yıl olarak raporlanmaktadır. Düşük insidans nedeniyle cinsiyetler arasındaki olası farklılıklar konusunda kesin sonuçlara ulaşmak zordur. Ortalama tanı yaşı tüm çalışmalarda benzer olup genellikle yaşamın beşinci dekadına denk gelmektedir ve 40.5 ile 47 yaş arasında değişmektedir (erkeklerde: 36.5–48.5, kadınlarda: 38–56).[5]

2.3.PATOGENEZ

Akromegalinin en yaygın nedeni, olguların %98'inde görülen, iyi sınırlı, benign GH salgılayan adenomlardır.[6] Nadir vakalarda ise akromegali, ailesel hipofiz tümörlerinden veya ektopik GH ya da GHRH üretiminden kaynaklanabilir.[18, 19] Sporadik GH salgılayan tümörlerin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bu tümörlerde büyüme faktörleri veya büyüme faktörü reseptör ekspresyonunda anormallikler, hücre döngüsü ve sinyal iletiminde düzensizlikler, hücre döngüsü genlerinin ekspresyonunda değişiklikler ve tümör

baskılayıcı gen ekspresyonunda kayıp gibi moleküler değişiklikler gözlenmektedir.[18, 19] Ektopik GHRH sekresyonu başlıca pankreatik veya pulmoner kaynaklı karsinoid tümörlerden ve hipotalamik gangliositomlardan kaynaklanmaktadır. Aşırı GHRH etkisi, hipofiz bezinde hiperplazi veya büyümeye yol açabilir ve dolaşımdaki GHRH düzeyleri yüksekse, abdominal veya toraks görüntülemesi gereklidir. Son derece nadir olmakla birlikte, ektopik GH üretimi farengal traktus adenomları veya pankreatik tümörler ve lenfoma gibi ekstrasellar tümörlerden kaynaklanabilir.[1]Somatotrof tümör hücrelerinde sinyal iletim bozuklukları arasında, guanin nükleotid bağlayan protein G(s) alt birimi- α 'yı kodlayan GNAS1 geninde meydana gelen somatik aktivasyon mutasyonları yer almaktadır. Bu mutasyonlar, GH salgılayan adenomların yaklaşık %40'ında saptanmaktadır. Bu mutasyonlar, McCune–Albright sendromu hastalarında da görülür. GNAS1 mutasyonu, somatostatin reseptör ligandlarına (SRL'ler) karşı artmış duyarlılık kazandırarak, GH ve etkilerini farmakolojik olarak inhibe eden bu ajanlara yanıtı artırır.

Tablo1: GH salgılayan adenomların moleküler patogeneze katkıda bulunan genler

Sendrom	Etkili Gen	Fonksiyon	Kromozom lokusu	Akromegali ilişkisi %	Ana klinik etkisi
CarneyComplex	PRKAR1A	Tümör supresör	17q24.2	15	Pigmentasyon,kardiyak ve kutanöz miksona. Tiroid , testis ve adrenal tumorler,Hipofiz adenomu
Ailesel İzole Pituitar Adenomlar	AIP	Tumorsupresör	11q13.2	30	GH salgılayan hipofiz adenomu
XLAG	GPR101	Onkogen	Xq26.3	100	X'e bağlı akrogigantizm
McCuneAlbright	GNAS1	Onkogen	20q13.32	20	Çocukluk çağında başlar Displazi, cafe-au-lait ve endokrin hiperfonksiyon(GH ve PRL)
MEN1	MEN1	Tumorsupresör	11q13.1	10	Pankreatik,Paratiroid ve Pituitar adenomlar
MEN4	CDH1B	Tumorsupresör	12q13.1	Bilinmiyor	MEN-1 benzeri genellikle GH salgılayan adenomlar
SDH	SDHA SDHB SDHC SDHD	Tumorsupresör	5p15.33 1P36.13 1q23.3 11q23.1	Çok Nadir	Feokromasitoma ve Paraganlioma

2.4.KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Akromegalide tipik olarak görülen muayene bulguları: yüz hatlarının kabalaşması; alın bölgesinde derinleşen çizgiler, belirgin kaş çıkıntısı, burun ve kulakların büyümesi, dudakların kalınlaşması, ciltte kırışıklıklar ve nazolabial kıvrımların belirginleşmesi ile karakterizedir[1-7].Ayrıca, mandibularprognatizm nedeniyle dental maloklüzyon ve artmış dişler arası açıklık gelişebilir.



Resim 2.3: Akromegalide dental maloklüzyon

Yüz ve kafada karakteristik değişimler, çene genişlemesi ve maloklüzyonu, makroglossi ve büyümüş eller gibi değişiklikler uzun süreçte oluşur ancak genellikle ilk değerlendirmede belirgin hale gelmiştir[1, 10].



Resim 2.4: Akromegalik eller

Bu klinik bulgular, akrall büyümenin hafif bulguları, yumuşak doku ödemi, artralji, çene prognatizmi, hafif hiperglisemi, menstrüel düzensizlikler, erektil

açabilir, ayrıca cerrahi sırasında zorlu entübasyona neden olabilir.[21] Uyku apnesi (horlama, gece boyunca uyku bozukluğu ve gündüzleri somnolans ile kendini gösteren) hastaların %20 ila %87'sini etkiler ve daha sık olarak diyabetik veya hipertansif vakalarda görülür.[22] Çoğu vakada obstrüktif uyku apnesi (GH ile ilişkili üst hava yollarındaki yumuşak doku büyümesi nedeniyle) görülürken, bazı vakalarda saf santral apne veya karışık apne gözlemlenir.[23] Ayrıca, santral solunum depresyonu ve kifoskolyoz nedeniyle hipoventilasyon ve hipoksi de gelişebilir.[23]

Fizyolojik olarak büyüme hormonu (GH), kan glukoz düzeylerini artırır, lipolitik etki gösterir ve trigliserid hidrolizini artırarak serbest yağ asitleri ve gliserol oluşumuna yol açar. GH artışı, hepatik ve periferik düzeyde insülin direncine yol açarak hiperinsülinemi gelişimine neden olur. Akromegalik hastalarda diyabet prevalansı serilere bağlı olarak %20 ile %56 arasında değişkenlik gösterirken, glukoz intoleransı prevalansı %16 ile %46 arasında bildirilmektedir[22]. Pankreatik β hücreleri tarafından insülin salgısındaki kompensatuar artış, insülin duyarlılığındaki azalmayı dengelediği sürece, glukoz toleransı normal kalır. İnsülin salgısındaki değişiklikler glukoz toleransını bozar ve bu durumu diyabet takip eder. Glukoz toleransı, hipertansiyon ve akromegalik kardiyomiyopati arasında bir ilişki bulunmaktadır.[24]

Akromegali ile kolon kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. Kolon kanseri, kolon poliplerinin dejenerasyonunun bir sonucu olabileceğinden, akromegali hastalarında kolon poliplerinin prevalansını değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.[25] Prospektif çalışmalar, akromegali hastalarının %45'ine kadar kolon poliplerine sahip olduğunu ve bu poliplerin %24'ünde adenomatoz özellikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. GH ve IGF-I düzeyleri ile kolon poliplerinin insidansı arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır[25]. Akromegalinin başlangıcından itibaren geçen süreyle birlikte tiroid nodülleri geliştirme riski artmaktadır. Tiroid nodülleri genellikle zararsızdır ve tiroid kanseri riski, genel popülasyona göre daha yüksek görünmemektedir. Diğer kanser türleri (akciğer, meme, prostat vb.) akromegali hastalarında normal popülasyona göre artış gözükmemektedir.[26, 27]

Tablo 2: Akromegalide En Sık Görülen Semptomlar ve Yüzdeleri

<30%	30-60%	>60%
Depresyon	Baş Ağrısı	Akral Büyüme
Libido Kaybı	Erektile Disfonksiyon	Yüz Deformiteleri
Karpal Tünel Sendromu	Artrit	YumuşakDoku Kalınlaşması
Somnolans	Yorgunluk	Terleme
Miyopati	Nöropati	
Saç Kaybı	Parestezi	
Dispne		
Galaktore		

2.5. TANI

Hastalık en sık orta yaş grubundaki erişkinlerde teşhis edilmekte olup, ortalama tanı yaşı 40 olarak bildirilmiştir.[9, 28] Sinsi başlangıç ve yavaş progresyon nedeniyle, klinik tanı genellikle hastalığın başlangıcından itibaren dört ila on yıl, hatta daha uzun bir süre sonra konulmaktadır. Akromegalinin karakteristik klinik bulguları arasında ekstremitelerin genişlemesi (el ve ayakların büyümesi), parmakların kalınlaşması, genişlemesi ve küntleşmesi ile yumuşak dokuların belirgin şekilde kalınlaşması yer almaktadır.[9, 28]

Akromegali tanısı konan hastaların yaklaşık %40'ı ilk başvurularında iç hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilmektedir. Göz hastalıkları uzmanlarına görsel bozukluklar nedeniyle, diş hekimlerine çene bozuklukları ve diş ısırma problemleri sebebiyle, jinekologlara menstruasyon düzensizlikleri ve infertilite şikayetleri ile, romatologlara osteoartrit gibi eklem hastalıkları nedeniyle, obstrüktif uyku apnesi yakınmaları ile başvurduğunda tanı almaktadırlar.[29]

Akromegali klinik olarak, semptomların varlığına dayanarak şüphelenildiğinde, tanı biyokimyasal olarak serum IGF-1 konsantrasyonlarının artışı ve yüksek serum GH seviyeleri ile doğrulanır.[2, 28]

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I ve büyüme hormonu (GH) ölçümleri, akromegali tanısı ve takibi için hastalık aktivitesinin biyokimyasal göstergeleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.[10] IGF-I düzeyleri, büyüme hormonunun periferik dokulardaki etkisini, öncelikle karaciğer üzerinde gösterirken; GH düzeyleri, somatotrop adenomun sekresyonel aktivitesini yansıtmaktadır.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), akromegali hastalığının tanısında kullanılan en önemli testlerden biridir. Bu testin temel prensibi, glukoz alımına yanıt olarak sağlıklı bireylerde GH düzeylerinin baskılanması iken, akromegali hastalarında bu baskılanmanın gerçekleşmemesine dayanır.

OGTT Uygulama Prosedürü: Hastaya en az 8 saatlik açlık sonrası 75 gram glukoz içeren çözelti verilir. Çözelti alımından önce ve sonraki 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda kan alınarak GH düzeyleri ölçülür. Normal bireylerde GH düzeyleri glukoz yüklemesi sonrası 1 ng/mL'nin altına inerken, akromegali hastalarında genellikle bu baskılanma görülmez ve GH düzeyleri yüksek kalır.

Tablo 3: OGTT Sırasında GH Seviyelerinin Normal Bireyler ile Akromegali Hastaları Arasında Karşılaştırılması

Dakika	Normal GH Düzeyi	Akromegali GH Düzeyi
0	1-5 ng/mL	>5-10 ng/mL veya üzeri
30	GH baskılanır	Yüksek kalır
60	GH baskılanır	Yüksek kalır
90	GH baskılanır	Yüksek kalır
120	<1 ng/mL	>1 ng/mL

Sonuç olarak, OGTT sırasında GH seviyesinin 120. dakikada bile 1 ng/mL'nin üzerinde kalması akromegali tanısını destekleyen önemli bir bulgudur. Bu test, akromegali şüphesinde, hastalığın cerrahi öncesi tanısında ve cerrahi sonrası takipte hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır.

İtalya'nın Cortina şehrinde 1999 yılında düzenlenen ilk Akromegali Konsensüs Konferansı, akromegali tanısının şu durumlarda dışlanacağı sonucuna varmıştır: Rastgele GH <0,4 µg/L ve yaş ve cinsiyete göre IGF-I normale veya 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında GH nadir <1 µg/L ve IGF-I normal ise hastalık dışlanmıştır.[30]

Akromegali tanı kriterlerini 2010 yılında yeniden ele alındığı 7. Akromegali Konsensüs Konferansı'nda, iki önemli değişiklik önerilmiştir. 1: IGF-I ve büyüme hormonu (GH) düzeyleri belirgin şekilde yüksek seyrediyorsa (Rastgele GH >1 µg/L) tanı için oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanması gerekli değildir. 2: oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında nadir GH <0.4 µg/L olacak şekilde değişiklik önerilmiştir.[31]

Akromegali tanısı 2023 yılında 14. Akromegali Konsensüs Konferansı'nda şu şekilde tanımlanmıştır: Tipik klinik bulguları olan bir hastada tanı biyokimyasal değerlendirme ile doğrulanır. IGF-1 seviyesinin yaşa göre üst normal sınırın (ULN) 1,3 katından yüksek olması tanıyı desteklerken, açlık sonrası rastgele GH ölçümü prognostik bilgi sağlayabilir ancak tanı için zorunlu değildir.[2] Klinik ve biyokimyasal bulguların uyumsuz olduğu vakalarda, IGF-1 ölçümünün tekrarlanması ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ek tanısal değerlendirme olarak önerilmektedir.[2] Görüntüleme yöntemleri ile hipofiz adenomunun varlığı araştırılmalı, özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tümörün anatomik özellikleri ve invazyon durumu belirlenmelidir.[2] Tanı sürecinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli ve sonuçların güvenilirliği için aynı biyokimyasal testlerin kullanılması tercih edilmelidir.[2]

Tablo 4: Yıllara göre akromegali tanı kriterler ve tedavi hedefleri

	Tanı	Tedavi hedefleri
1.Akromegali Konsensus(1999)	<ul style="list-style-type: none"> Yaş ve cinsiyete göre IGF-I yüksek ve Rastgele GH $\geq 0.4 \mu\text{g/L}$ ile doğrulama <p>Veya</p> <ul style="list-style-type: none"> Yaş ve cinsiyete göre IGF-I yüksek ve OGTT sırasında GH $> 1 \mu\text{g/L}$ ile doğrulama 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş ve cinsiyete göre IGF-I normalleşmiş OGTT sırasında GH $< 1 \mu\text{g/L}$
7.Akromegali Konsensus(2010)	<ul style="list-style-type: none"> Yaş ve cinsiyete göre IGF-I yüksek ve Rastgele GH $> 1 \mu\text{g/L}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Rastgele GH $< 1 \mu\text{g/L}$ OGTT sırasında GH $< 0.4 \mu\text{g/L}$
14.Akromegali Konsensus(2023)	<ul style="list-style-type: none"> Yaşa göre IGF-I değerinin üst sınırının 1.3 katından yüksek ve hastalığın karakteristik klinik bulguları 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş için Normal IGF-I

IGF-I seviyesinin yaşa göre $1.3 \times \text{ULN}$ (üst limitin üstü) olması ve hastalıkla ilgili karakteristik klinik belirtilerin varlığı, genellikle akromegali tanısını destekleyen bulgulardır. Bu durum, postoperatif değerlendirmede remisyonun olmadığını veya hastalığın devam ettiğini gösteren önemli bir işarettir.[31]

Postoperatif remisyonun optimal değerlendirmesi veya değerlendirilme zamanlaması konusunda kesin çalışmalar bulunmamaktadır.[2]

Postoperatif biyokimyasal remisyonu belirlemek için IGF-I, cerrahiden 12 hafta sonra ölçülmelidir. Cerrahiden sonraki ilk 1–14 gün arasında yapılan rastgele GH değerlendirmesi ve preoperatif GH ile karşılaştırılması, adenoma çıkarılma derecesini ve sonrasındaki uzun dönem remisyonu hakkında bilgi verebilir[31].

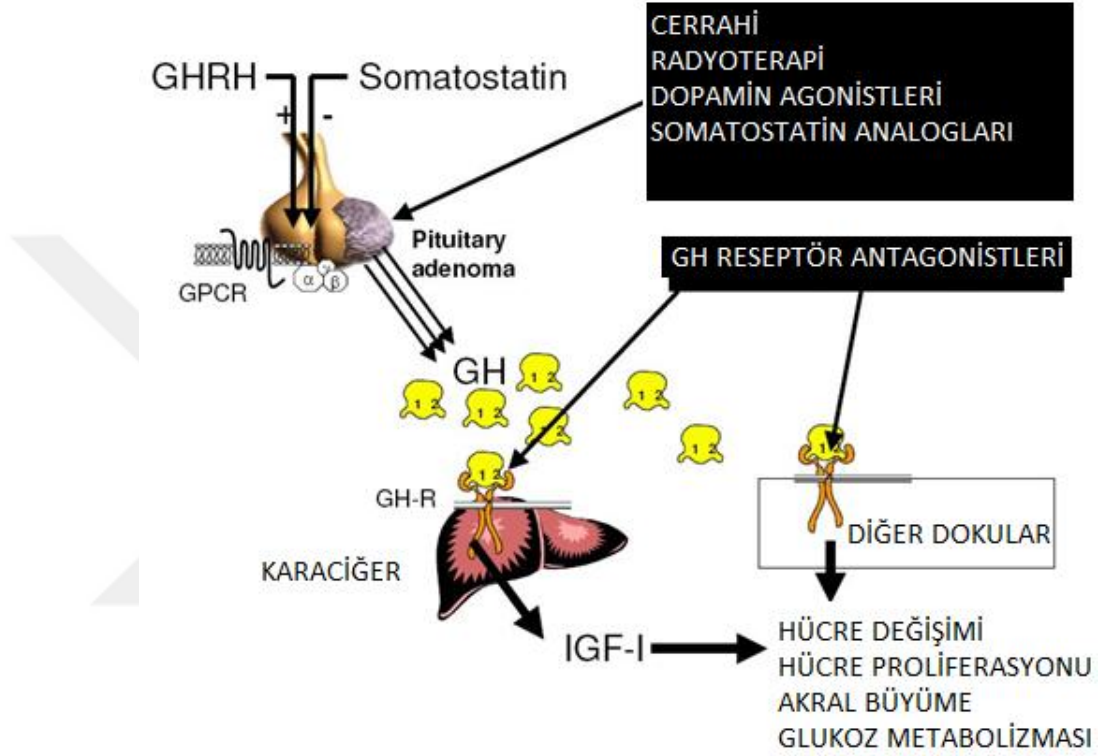
OGTT değerlendirmesi ise ek prediktif değer sağlayabilir.[2]

2.5. TEDAVİ

Akromegali tedavisinde transsfenoidal yolla yapılan cerrahi rezeksiyon, kuşkusuz birinci basamak tedavi seçeneği olarak kalmaktadır[12]. Hipofiz adenomunun cerrahi rezeksiyonu hastalık kontrolü sağlayabilse de tüm olgularda

remisyon elde edilemeyebilir. Özellikle makroadenomlarda, cerrahi sonrası remisyon oranlarının %45–70 arasında değiştiği bildirilmiştir.[13]

Hipofiz cerrahisinden sonra hastalık devam eden hastalara ikinci basamak tedavi medikal tedavi yapılır. Bu hastalara, somatostatin reseptör ligandları, kabergolin ve pegvisomant gibi medikal tedaviler önerilebilir.[14]



Şekil 1: GH salınımının etkileri ve tedavi mekanizmaları

2.5.1. Transsfenoidal hipofiz cerrahisi

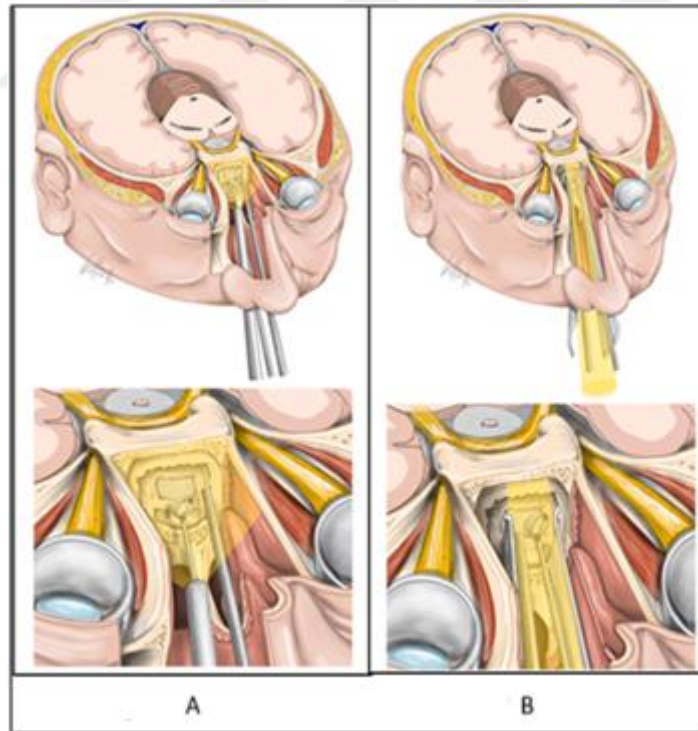
Mikroskopik ve endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahileri, hipofiz adenomlarının rezeksiyonunda kullanılan iki ana yaklaşımdır.[11, 32-36]

Hipofiz cerrahisi, çoğu vakada genellikle endoskopik yöntemle transsfenoidal yoldan gerçekleştirilir, ancak bazı cerrahlar hala mikroskop kullanmayı tercih edebilir.[7]

Mikroskopiktranssfenoidal hipofiz cerrahisi, hipofiz adenomlarının çıkarılmasında yaygın kullanılan geleneksel bir yaklaşımdır.[11, 32-36] Bu yöntemde, cerrah ameliyat mikroskobundan yararlanarak yüksek büyütme ve

aydınlatma altında hipofiz bezine ulaşır. Operasyon, genellikle burun septumu üzerinden yapılan küçük bir insizyon ile başlar ve sfenoid sinüs yoluyla sellatursika bölgesine erişim sağlanır. Mikroskop kullanımı, hipofiz adenomunun dikkatli bir şekilde rezeksiyonuna olanak tanırken, çevre anatomik yapılara zarar verme riskini minimize eder. Ancak görüş açısının sınırlı olması nedeniyle, özellikle geniş ve invaziv tümörlerde endoskopik yöntemlere kıyasla dezavantajlar içerebilir.[11, 32-36]

Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi, minimal invaziv doğası, düşük komplikasyon oranları ve iyi kozmetik sonuçlar sağlaması nedeniyle hipofiz adenomu cerrahisinde öncelikli yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu cerrahi yöntemin başarısının artırılması ve komplikasyon risklerinin azaltılması için tüm cerrahi aşamaların dikkatle uygulanması büyük önem taşımaktadır.[11, 32-36]



Şekil 2: A: Endoskopik yaklaşım B: Mikroskopik yaklaşım

Akromegali tedavisinde cerrahinin ana hedefleri Şu Şekilde zetlenebilir:

1. Tümörün gross total rezeksiyonu, böylece dolaşımdaki GH ve (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü) IGF-1 seviyelerinin hızla normalleŐmesi sağlanır.
2. Normal hipofiz bezinin fonksiyonel olarak korunması.
3. Optik sinirlerin dekompresyonu.
4. Hastalık davranıŐına ait patolojik belirteçleri tespit edebilecek doku örneklerinin histopatoloji ve immünohistokimya için elde edilmesi.[35]

Mikroskopik cerrahi, dar bir çalışma alanında derinlik algısını artırarak cerrahi diseksiyonu kolaylaŐtırırken, endoskopik cerrahi daha geniş bir görüş açısı sunarak özellikle invaziv tümörlerde avantaj sağlamaktadır.[11, 32-36] Mikroskopik yaklaŐımda ıŐık kaynağı doğrudan cerrahi sahaya odaklanırken, endoskopik teknikte açılı lensler kullanılarak lateral ve superior yapılar daha iyi incelenebilir.[11, 32-36]

Cerrahın deneyimi, tercih edilecek yöntemi belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Geleneksel mikroskopik teknik, uzun yıllar boyunca cerrahlar tarafından uygulanmış ve güvenilirliği kanıtlanmıŐtır. Ancak, özellikle geniş ve invaziv hipofiz tümörlerinde endoskopik yaklaşım, daha iyi bir tümör rezeksiyon oranı ve daha düşük komplikasyon riski sunabilmektedir.[11, 32-36] Tümör invazyonunun derecesi ve yayılım paterni, hangi tekniğin kullanılacağını belirleyen kritik faktörlerdir. Kavernöz sinüse veya optik kiazmaya yayılım gösteren tümörlerde endoskopik cerrahi tercih edilirken, küçük ve orta boyutlu adenomlar için mikroskopik teknik hala geçerliliğini korumaktadır.[11, 32-38]

Transsfenoidal cerrahi sonrasında cerrahi komplikasyonlar yaygın olarak bilinmekle birlikte, deneyimli cerrahlar tarafından daha az sıklıkla görülmektedir

[39]. Postoperatif hipopituitarizm, vakaların %5–10'unda meydana gelebilir ve kalıcı beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı ise %2–3 oranında gözlemlenir.[40] Diğer ciddi komplikasyonlar (örneğin, görme bozulması, karotis arter yaralanması, geçici okülomotorpalsiler ve menenjit) nadiren görülmektedir.[41]Diabetesinsipidus, cerrahi olarak tedavi edilen hipofiz tümörlerinde benzer bir oranda (%10–15) gelişmekte olup, genellikle geçici bir durumdur. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, cerrahi müdahale sonrası 5–14 gün içinde ortaya çıkabilir ve bu durum, sıvı kısıtlaması ve serum sodyum seviyelerinin sık izlenmesi gibi önlemlerle yakından izlenmeyi gerektirir.[42, 43]

2.5.2. Medikal Tedavi

Cerrahi sonrası biyokimyasal kontrol sağlanamayan hastalarda medikal tedavi önerilmektedir.[3] Primer medikal tedavi ise cerrahi için kontrendikasyonu bulunan veya cerrahi reddeden hastalar için tercih edilmekte olup, ayrıca cerrahi başarısının düşük olduğu veya klinik açıdan yüksek risk taşıyan seçilmiş hastalarda da düşünülebilir.[3, 32]

Somatostatin reseptör ligand (SRL):Octreotide LAR ve lanreotide, birinci basamak medikal tedavi olarak tercih edilmektedir. Uzun dönem somatostatin reseptör ligandı (SRL) tedavisi ile hastaların %30–55'inde serum IGF-I düzeyleri normalleşmekte olup [3, 44], tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında tümör boyutunda %20'den fazla küçülme gözlemlenmektedir.[45, 46] Oral oktreotid formu, FDA tarafından oktreotid veya lanreotid tedavisine yanıt vermiş ve bu tedaviyi tolere edebilen hastalarda uzun dönem idame tedavisi olarak onaylanmıştır.[47]Pasireotide LAR, oktreotid LAR veya lanreotid ile yeterli kontrol sağlanamayan bazı hastalarda IGF-1 düzeylerini normalleştirmede etkili olabilir[48] ve daha yüksek oranda tümör küçülmesi sağlayabilir. [49]

SRL'lerin en sık görülen yan etkileri başlıca safra taşı oluşumu ve gastrointestinal semptomlardır[50]. Uzun dönem oktreotid LAR ve lanreotid tedavisi genel olarak glukoz metabolizması üzerinde nötr bir etkiye sahiptir, ancak bazı hastalarda hafif hiperglisemi gözlenebilir[51] Buna karşın, pasireotide LAR tedavisi, hastaların %70'ine kadarında hiperglisemiye ve %25–40'ında sekonder diyabete yol

açabilmektedir.[52, 53]Bu nedenle, pasireotide LAR adayları hastalar glisemik yan etkiler açısından dikkatlice taranmalı ve yakından izlenmelidir.

Kabergolin : Uzun etkili bir dopamin agonisti olan kabergolin , SRL'lere kıyasla düşük maliyet ve oral uygulama yolu gibi avantajlara sahiptir.[54] Dopamin agonistleri (DAs), özellikle kabergolin, akromegali tedavisinde sınırlı bir role sahiptir ve genellikle hastalığı hafif olan hastalarda endikedir.[55]Kabergolin monoterapisi, genellikle IGF-1 düzeyleri hafifçe yüksek (yaşa göre normal aralığın üst sınırının iki katından daha az) olan hastalarda birinci basamak veya ikinci basamak tedavi olarak endike olup, hastaların yaklaşık %35'inde etkili olmaktadır.[56, 57] Birinci nesil SRL'lerle kombinasyon tedavisi, SRL'lere kısmi direnç gösteren hastalarda endike olup, IGF-1 düzeylerini hastaların %50'sinden fazlasında normalleştirmektedir.[55]

Pegvisomant: GH reseptör antagonisti olan Pegvisomant(PEG), genellikle cerrahinin başarısız olduğu veya birinci basamak SRL'lere yetersiz yanıt veren hastalarda ikinci basamak veya üçüncü basamak tedavi olarak endikedir.[4]SRL'lere kısmi yanıt veren hastalarda, PEG ve SRL kombinasyon tedavisi düşünülmeli, buna karşın SRL'lere dirençli akromegali hastalarında PEG monoterapisine geçiş, geçerli bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir.[58]

PEG monoterapisi, klinik denemelerde hastaların yaklaşık %90'ında IGF-1 düzeylerini normalleştirirken, gerçek dünya çalışmalarında bu oran %60 civarındadır[53, 59, 60] PEG, bir SRL ile kombinasyon halinde kullanıldığında da artmış etkinlik gözlemlenmektedir.[53, 61] PEG tedavisine yanıtı etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve GH veya IGF-1 düzeyleri yer almaktadır[62, 63]. Genç, erkek veya obez hastalar, GH düzeylerini normalleştirmek için diğer hastalardan daha yüksek PEG dozlarına ihtiyaç duyabilirler.[53, 62, 63]

2.5.3.Radyoterapi

Radyoterapi, cerrahinin başarısız olduğu ve medikal tedavinin başarısız olduğu veya tolere edilemediği durumlarda üçüncü basamak tedavi olarak kullanılır.[4, 64] Konvansiyonel radyoterapiye kıyasla, stereotaktik radyoterapi tercih edilmektedir, ancak belirgin bir rezidüel tümör yükü varsa veya tümör optik kiazma çok yakınsa radyoterapi tercihi tartışmalıdır.[64-66]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA POPÜLASYONU

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesinde opere edilen 30 akromegali hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların anamnez ve operasyon kayıtları tetkik ve tahlilleri, görüntüleme ve laboratuvar sonuçları hastanemizdeki hasta bilgi veri sisteminden faydalanarak incelendi. Seçilen hastaların operasyon öncesi şikayetleri, muayeneleri, GH ve IGF-1 düzeyleri, görüntüleme tetkikleri, adenomun radyolojik sınıflandırması değerlendirildi. Operasyon sonrası erken ve geç dönemde yapılan GH, IGF-1 takipleri ve radyolojik görüntüleme sonuçları, patoloji sonuçlarıvetoplanan veriler ile hastaların remisyon durumları ile incelendi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Klinik ile korele, yüksek bazal GH düzeyi, serum IGF-1 düzeylerinin yüksekliğinin olması
- En az bir kez operasyon sonrası ön hipofiz hormon (özellikle GH ve IGF1) laboratuvar değerlerinin çalışılmış olması
- En az bir kez operasyon öncesi hipofiz MR görüntülemesi yapılmış olması
- En az bir kez operasyon sonrası dönemde hipofiz MR görüntülemesi yapılmış olması
- Patoloji bölümü tarafından immün histokimyasal boyamaların yapılmış olması ve boyamalar sonucu GH salgılayan adenom olarak tanı almış olması
- Hastaların takiplerde en az bir kez GH ve IGF-1 değerlerinin çalışılmış olması.

Hastaların çalışmadan çıkarılma kriterleri;

- Akromegali tanı kriterlerini karşılamayan hastalar,
- Operasyon sonrası kontrollere gelmemiş hastalar,
- Patolojik inceleme sonucu GH salgılayan adenom tanısı almayan (prolaktinoma, nonfonksiyone adenom, kraniyofarenjiyom, hipofizit, metastaz, menenjiom, kordoma vb.) veya immünohistokimyasal olarak GH salgılayan adenom şeklinde tanı almayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.2. EPİDEMİYOLOJİK ANALİZ

Çalışmaya katılan hastaların seçiminde yaş ve cinsiyet farklılıkları dikkate alınmamış, ancak hastaların ortalama yaşları ve erkek/kadın dağılımları hesaplanarak analiz edilmiştir.

3.3.KLİNİK VE EK HASTALIK ANALİZİ

Çalışmada, hastaların mevcut ek hastalıkları da dikkate alınarak bir analiz gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların tıbbi geçmişi, belirli komorbiditeler ve bunların çalışmanın ana bulguları ile ilişkisi incelenmiştir. Hastaların diyabet, hipertansiyon ve malignite gibi ek hastalıkları da göz önünde bulundurularak bir analiz yapılmıştır.

3.4. ENDOKRİN VE BİYOKİMYASAL ANALİZ

Tüm olgularda adenohipofiz hormon değerleri çalışılarak veriler elde edilmiştir. TSH, Serbest T3, Serbest T4, kortizol, LH, FSH, ACTH, GH ve IGF-1 ölçümleri yapılmıştır. Hemogram, rutin biyokimya ve hemostaz parametreleri de değerlendirilmiştir. Operasyon sonrası erken dönemde, ön hipofiz hormonları çalışılarak takip edilmiştir. Hastanede kalış süresince tüm hastalara en az iki kez elektrolit ve idrar osmolarite takibi yapılmıştır. Bu takiplerde, referans aralıkları dikkate alınmıştır.

3.5.RADYOLOJİK ANALİZ

Tüm hastalara operasyon öncesi paranazal sinüs BT'si çekildi. Operasyon öncesi tanı koyma ve değerlendirme, operasyon sonrası erken postoperatif görüntüleme amacıyla gadolinium kontrastlı hipofiz MR incelemeleri yapıldı. Radyolojik olarak adenomlar, büyüklüklerine göre mikroadenom ($n < 1$ cm), makroadenom ($n > 1$ cm). Ayrıca, suprasellar uzanımı, sella tabanı ilişkisi ve kavernöz sinüs invazyon dereceleri değerlendirilerek Hardy-Wilson ve Knops sınıflamaları kullanıldı.

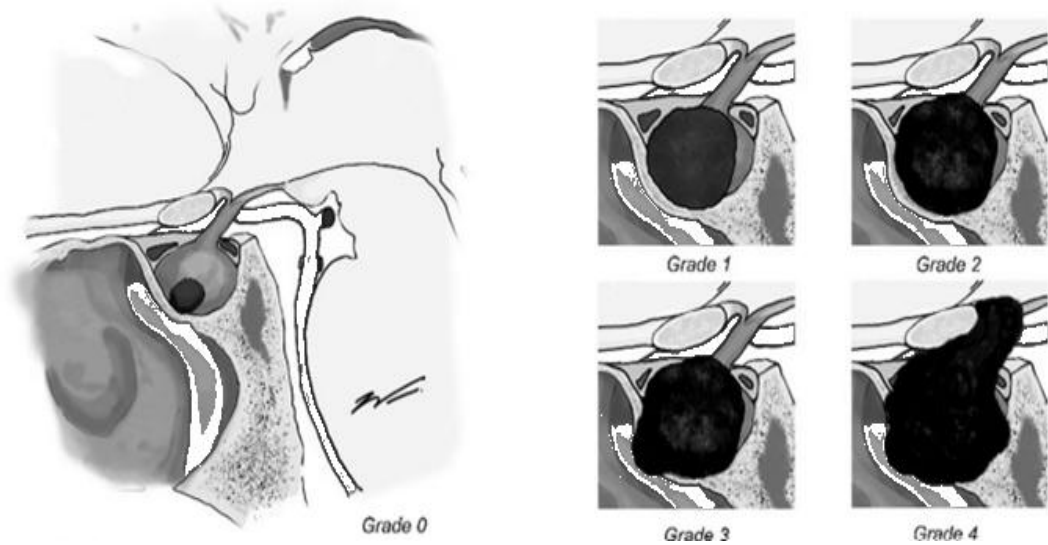
Tablo 5: Hardy-Wilson sınıflamasında; sella tabanının erozyon derecesi : Grade I-IV [67]

Grade I: İntrahipofizer adenom, $\text{çap} < 1$ cm, fokal bir taşma veya sellada minör değişikliklerin görülmesi

Grade II: İntrasellar adenom, $\text{çap} > 1$ cm, genişlemiş sella, fakat erozyon yok

Grade III: Diffüz adenom, $\text{çap} > 1$ cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon

Grade IV: İnvaziv adenom, $\text{çap} > 1$ cm, kemik yapılarında ekstansif destrüksiyon



Şekil:3 Hardy-Wilson sınıflamasında; sella tabanının erozyon derecesi : Grade I-IV

Tablo 6: Hardy-Wilson sınıflamasında; suprasellar ve parasellar uzanım Stage A-E[67]

Stage 0: Suprasellar yayılım yok

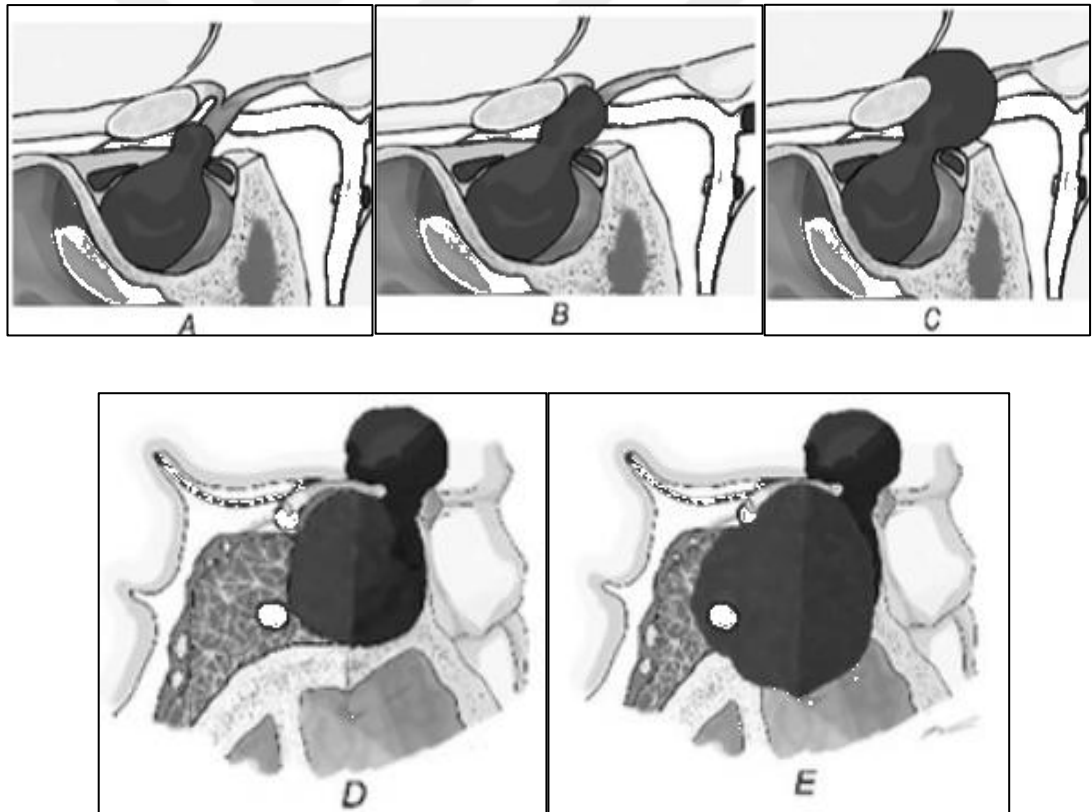
Stage A: Sadece suprasellarsisterni

Stage B: 3. ventrikül anterior reseslerine uzanmış

Stage C: 3. ventrikül tabanının tamamını doldurmuş

Stage D: İntrakranial (intradural) anterior, medial, posterior

Stage E: Kavernoöz sinüse uzanım (ekstradural)



Şekil:4 Hardy-Wilson sınıflamasında; suprasellar ve parasellar uzanım Stage A-E

Adenomun kavernöz sinüse invazyonu ise MR koronal kesitlerinde bilateral internalkarotid arterler (ICA) baz alınarak tümörün parasellar yayılımını değerlendiren knosp sınıflandırılması ile değerlendirilir.[68]

Tablo7:Knosp Sınıflamasında kavernöz sinüsü invazyonu Knosp 0-4

	<p>Derece 0 Adenom kavernöz sinüs boşluğuna ulaşmamış veya intra- ve suprakavernöz ICA medialini geçmemiştir</p>
	<p>Derece 1 Tümör ICA medialine ulaşmıştır ancak internal karotis çizgisini geçmemiştir.</p>
	<p>Derece 2 Tümör ICA medial çizgisini geçmiş, ICA lateral sınırına ulaşmamıştır.</p>
	<p>Derece 3 Tümör ICA lateral sınırını geçmiştir.</p>
	<p>Derece 4 Tümör, intra-kavernöz ICA yı total olarak sarmıştır.</p>

Şekil 5 :Knosp Sınıflamasında kavernöz sinüsü invazyonu Knosp 0-4

Kavernöz sinüs invazyonu, Knosp Derecelendirme Sistemi'ne göre sınıflandırıldı.[69] Tümör invazyonu, Knosp derece 3 ve 4 olarak tanımlandı (koronal MRG görüntüsünde tümörün kavernözinternal karotis arterinin lateral sınırını geçtiğine dair kanıt bulunması). İnvazyonun olmadığı durumlar ise Knosp skoru 0 ile 2 arasında olan vakalar olarak değerlendirildi. (tümörün kavernözinternal karotis arterinin lateral sınırının medialinde kalması)[69, 70]

3.6. CERRAHİ TEKNİK VE TAKİP

Hastaların tamamına endonazaltranssfenoidal cerrahi yaklaşım uygulandı. Adenomun boyutu, suprasellar ve kavernöz invazyon durumu, operasyon öncesi yapılan paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) ve hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntüleme sonuçlarına göre cerrahi yaklaşım belirlendi. Cerrahi müdahale sonrasında dura tamiri, sağ uyluk lateralinden alınan serbest yağ dokusu, fasia lata grefti, fibrin doku yapıştırıcı ve sentetik dura grefti kullanılarak, tek tek veya kombine bir şekilde multilayer bir teknikle gerçekleştirildi.

Hasta Pozisyonu ve Hazırlık: Hastalar, genel anestezi altında supin pozisyonda yatırıldı. Baş, hafif ekstansiyonda ve orta hatta sabitlenerek stabil hale getirildi. Cerrahin ergonomik bir çalışma ortamı oluşturabilmesi için endoskop ve monitörler uygun şekilde konumlandırıldı.

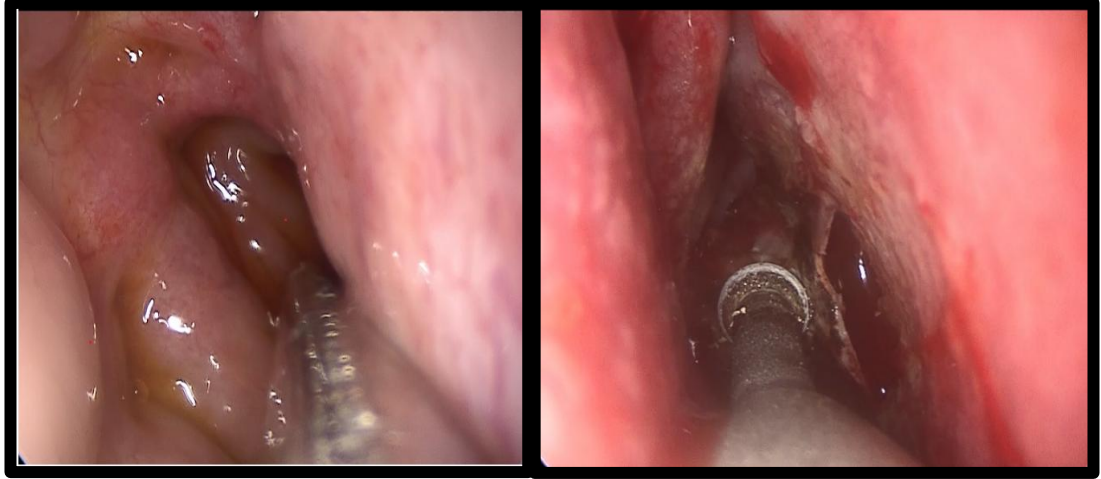
Nazal Kavitenin Hazırlanması ve Dekonjesyon: Nazal pasajlar antiseptik solüsyon ile temizlendi. Mukozanın dekonjeste olması ve operasyon sırasında daha net görüntü sağlanması amacıyla adrenalin içeren lokal anesteziik solüsyonlar uygulandı. Bu işlem, intraoperatif kanama kontrolünü kolaylaştırarak görüş alanının optimizasyonuna katkı sağladı.



Resim 3.1: Nöronavigasyon sistemi ve endoskop monitörlerinin konumu



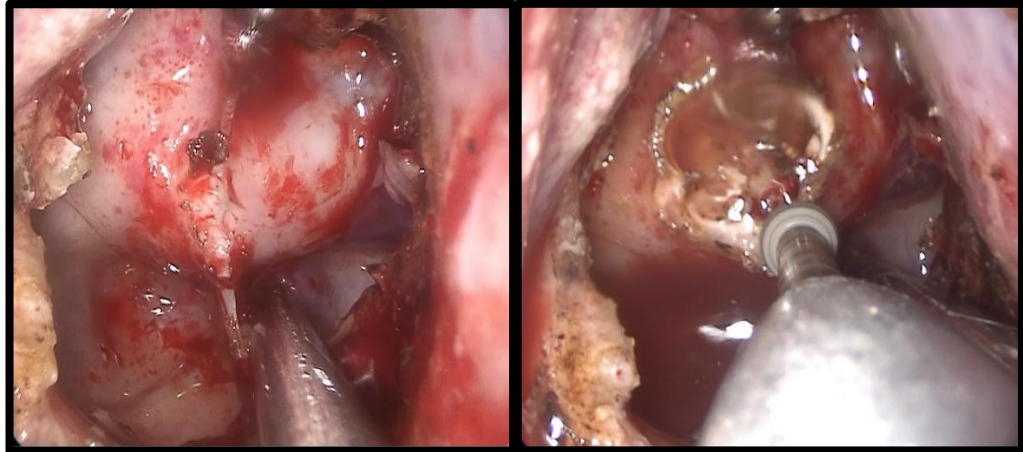
Resim 3.2: Cerrah, asistan, hemşire ve anestezi ekibinin konumu



Resim 3.3: Koana'nın tanınması Resim 3.4: Ostiumun tanınması

Endoskopik Giriş ve Sfenoid Sinüsün Açılması:Endoskop, burun yoluyla nazal pasajdan ilerletilerek sfenoidostium belirlendi ve genişletildi. Genellikle 0° ve 30° açılı endoskoplardan kullanıldı. Sfenoid sinüsün ön duvarı dikkatlice açılarak cerrahi alan oluşturuldu.

Sfenoid Sinüs İçerisinde Anatomik Yapıların Tanımlanması:Sfenoid sinüsün açılmasının ardından, endoskop yardımıyla sfenoid sinüs içerisindeki anatomik yapılar tanımlandı. Bu yapılar arasında sellatursika tabanı, karotis arterlerin protuberansları, optik kanallar ve klivus görüldü.

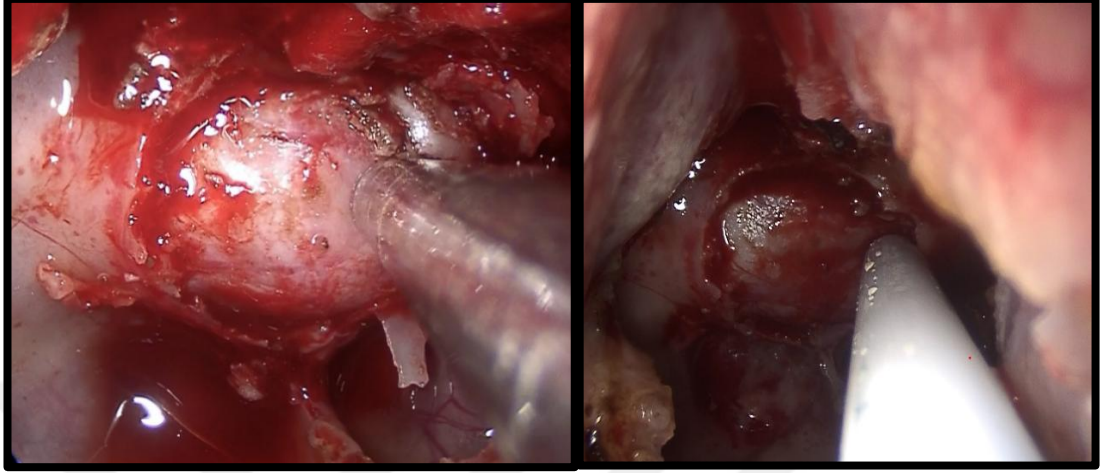


Resim 3.5: Sella anatomisinin tanınması

Resim3.6: Sellanındrillenmesi

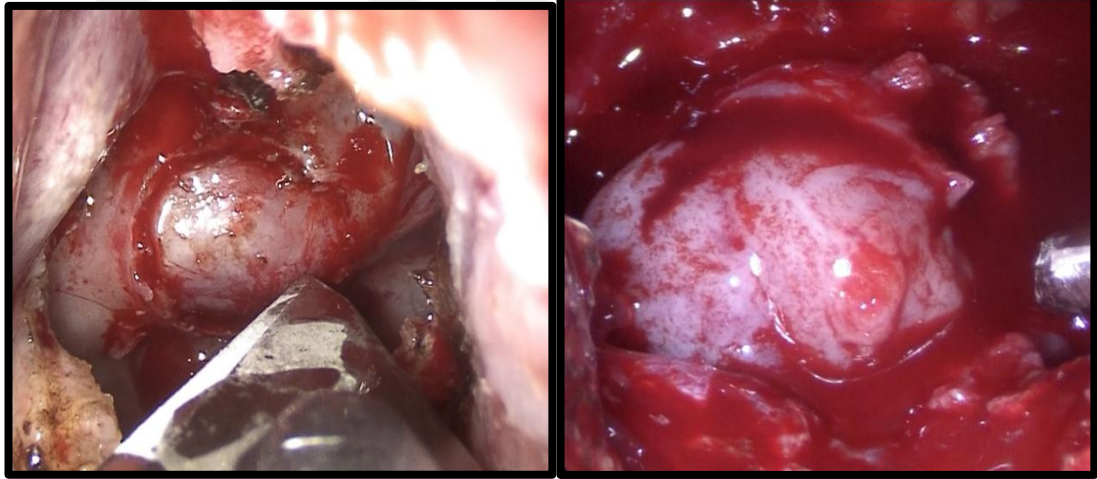
Sella Tursika Tabanının Açılması: Sfenoid sinüs içinde yer alan sella tabanına ulaşılarak, bu kemik yapı drill veya Kerrison gibi aletler yardımıyla

dikkatlice kaldırıldı. Böylece hipofiz bezini örten dura mater ortaya çıkarıldı. Bu aşamada, karotis arter ve kavernöz sinüs gibi kritik yapılara zarar vermemek için özen gösterildi. Doppler ile ICA kontrol edildi.



Resim 3.7: Duramaterin görülüp kemik yapıların uzaklaştırılması

Resim 3.8: Doppler ile ICA kontrolü



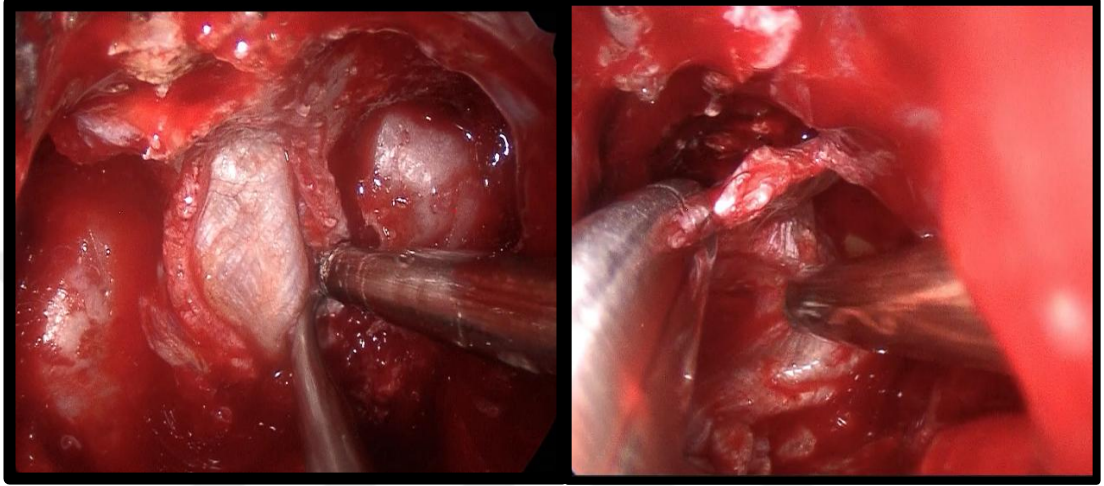
Resim3. 9: Dura mater'in açılması

Resim 3.10: Hipofiz Adenomu

Dura Mater Açılması ve Tümörün Rezeksiyonu: Bistüri yardımıyla dura mater minimal bir insizyonla açıldı. Bu işlem sonucunda hipofiz adenomu doğrudan gözlemlendi. Adenom, küret, aspiratör ve mikrocerrahi aletlerle dikkatlice çıkarıldı. Cerrahi boyunca normal hipofiz dokusunun korunmasına özen gösterildi.

Gerektiğinde 30° veya 45° açılı endoskoplar kullanılarak lateral ve superior alanlar incelendi ve tümörün tamamının eksize edilmesi amaçlandı.

Kanama Kontrolü ve Hemostazın Sağlanması: Tümör eksizyonunun ardından cerrahi alanda kanama kontrolü sağlandı. Bipolar koter, hemostatik ajanlar veya cerrahi tamponlar kullanılarak etkin hemostaz gerçekleştirildi.



Resim 3. 11: Fasia Lata greftinin yerleştirilmesi

Resim 3.12: Multilayer Dura onarımı.

Dura ve Kafa Tabanı Onarımı: Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı mevcutsa veya durada defekt oluşmuşsa, dura tamiri gerçekleştirildi. Bu amaçla otolog yağ veya fasya grefti yerleştirildi, sentetik veya biyolojik dural yamalar kullanıldı, doku yapıştırıcıları (fibrin glue) ile desteklendi ya da vaskülarize nazoseptalflep yöntemi uygulandı. BOS kaçağı mevcut değilse, minimal düzeyde onarım yapılarak cerrahi alan basit tamponlarla kapatıldı.

Nazal Kavitenin Tamponlanması ve Cerrahi Sahanın Kapatılması: Cerrahi alanın desteklenmesi, hemostazın korunması ve iyileşmenin hızlanması amacıyla nazal kaviteye yumuşak tampon yerleştirildi. Bu tamponlar genellikle birkaç gün içinde çıkarıldı.

Postoperatif Hasta Takibi ve Bakım: Ameliyat sonrası hastalar yoğun bakım ünitesine veya uyanma odasına alındı ve yakın takip edildi. Postoperatif dönemde nörolojik fonksiyonlar değerlendirildi, BOS kaçağı ve diğer

komplasyonlar izlendi, hormon düzeyleri ( zellikle kortizol ve sodyum) kontrol edildi ve enfeksiyon belirtileri takip edildi. Hastalar, genel durumlarına bağlı olarak genellikle 2-4 gün içerisinde taburcu edildi ve gerektiğinde hormon replasman tedavisi planlandı.

Operasyon sonrası erken dönemde, tüm hastalarda bilinç ve pupil değerlendirmesi, nörolojik muayene, elektrolit dengesi, sıvı alımı ve çıkışı ile idrar dansitesi izlendi. Ertesi sabah, hastaların  n hipofiz hormon seviyeleri ve gadolinyum kontrastlı hipofiz MR görüntülemesi yapıldı. Operasyon sonrası ilk 24-48 saat içinde tüm hastalar için hipofiz MR'ı çekildi.

3.7. PATOLOJİK ANALİZ

Hastaların hepsinin operasyon sırasında alınan hipofiz adenomu önekleri patoloji laboratuvarına gönderildi. %10'luk formaldehit fiksasyonu sonrası elde edilen parafin bloklardan hazırlanan hematoksilen-eozin ve retikülin boyalı kesitler ile immün histokimyasal çalışma sonuçları incelendi. Ki-67 indeksleri incelendi. Tüm olguların patoloji sonuçları, radyografik değişikliklerle birlikte değerlendirilip raporlandı.

3.8. REMİSYON ANALİZİ

Hastaların remisyon durumları, 7. Akromegali konsensus (2010) ve 14. Akromegali konsensus (2023) kriterlerine göre değerlendirildi. Remisyon olma durumu ile adenomun büyüklüğü, adenomun patolojik – immün histokimyasal incelenmesi (Ki-67), sella tabanında yaptığı değişiklikler ve suprasellar uzanımı (Hardy-Wilson sınıflaması), kavernöz sinüse uzanımı (Knops sınıflaması) ve aynı zamanda ek hastalıklar açısından değerlendirildi.

3.9 İSTATİSTİK ANALİZİ

Hastaların retrospektif olarak incelenmesiyle elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm

standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve yüzdelik (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasındaki farkları değerlendirmek için sürekli değişkenlerde bağımsız örneklem t-testi kullanılarak ortalama farkları analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson'un Ki-kare testi veya Fisher'in Kesin Testi uygulandı. 2010 ve 2023 kür kriterlerine göre remisyon ve değil gruplarının uyumunu değerlendirmek amacıyla Cohen's Kappa testi kullanıldı. 2010 ve 2023 kriterlerine göre kür durumundaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için McNemar testi uygulandı. Ki-67 düzeyleri ile remisyon oranları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

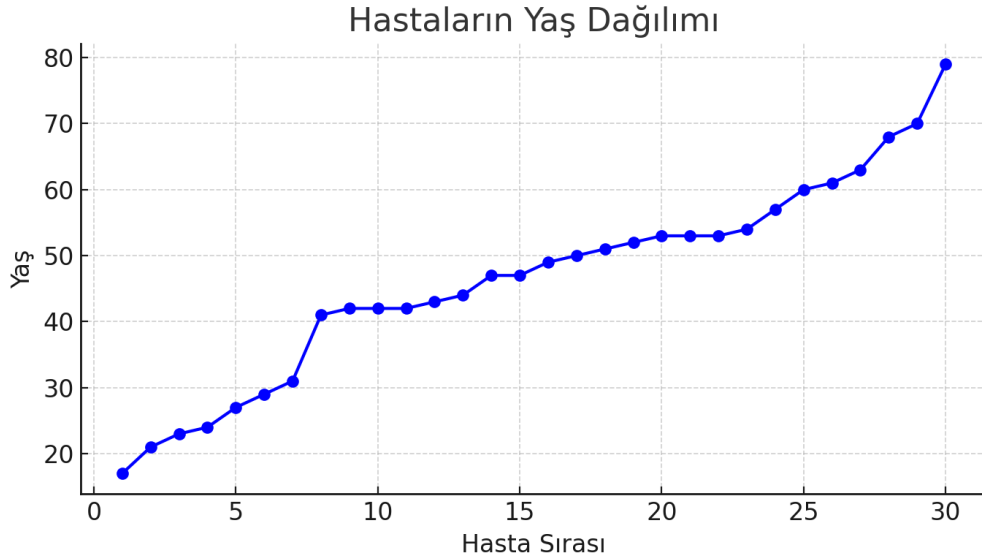
İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Toplam olgu sayısı 30 idi. Kadın hastaların daha fazla yer aldığı bir grup oluştu. Yaş aralığı geniş olmakla birlikte, ortalama yaş dördüncü dekada denk gelmekteydi. Kadın/erkek oranı 2:1 olarak belirlenmiş olup, kadınların sayıca üstün olduğu bir dağılım gözlemlendi.

Tablo 8: Demografik veriler.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Toplam Olgu Sayısı	30	-
Kadın	20	66.7
Erkek	10	33.3
Yaş Aralığı	17-79	-
Ortalama Yaş	46.4	-
Kadın/Erkek Oranı	2:1	-



Değerlendirilen hastaların semptomları incelendiğinde, en sık karşılaşılan bulgular akral büyüme, baş ağrısı ve karakteristik yüz deformiteleri olmuştur. Ayrıca hastaların önemli bir kısmında terleme şikâyeti mevcutken, sıklıkla karpal tünel sendromu da gözlemlenmiştir.

Tablo 9: Semptomları dağılımı

Semptom	n	Yüzde (%)
Akral Büyüme	26	86.7
Baş Ağrısı	25	83.3
Karakteristik Yüz Deformiteleri	25	83.3
Terleme	22	73.3
Karpal Tünel Sendromu	9	30.0

Sistemik hastalıklar incelendiğinde, hastaların %20,0'inde hem hipertansiyon (HT) hem de diyabetes mellitus (DM) birlikte tespit edilmiştir. Hastaların %46,7'sinde yalnızca HT, %36,7'sinde yalnızca DM saptanmıştır.

Tablo 10: HT ve DM durumlarına göre hastaların dağılımı

Sistemik Hastalık	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
HT	20	66.7
DM	16	53.3

Hastaların geçmiş tıbbi öyküleri değerlendirildiğinde, bazı hastalarda tiroid nodülü, bazılarında ise kolonda polip tespit edilmiştir. Hastaların %3,3 ünde hem tiroid nodülü hem de kolonda polip birlikte görülmüştür.

Tablo 11: Tiroid USG ve kolonoskopi sonuçlarına göre Tiroid nodülü ve kolonda polip durumlarının dağılımı

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Tiroid Nodülü	7	23.3
Kolonda Polip	5	16.7
Tiroid Nodülü ve Kolonda Polip	1	3.3

Yapılan preoperatif GH değerlerinin analizi sonucunda, en düşük GH değeri 1,01 ng/mL, en yüksek GH değeri ise 108,0 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Ortalama GH değeri ise 16,91 ng/mL olarak bulunmuştur. En düşük IGF-1 değeri 217 ng/mL, en yüksek IGF-1 değeri ise 1600 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Ortalama GH değeri ise 700,1 ng/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 12: Preoperatif GH ve IGF-1 Değerleri

	MinDeger	MaxDeger	Ortalama Deger
GH (ng/mL)	1.01	108.0	16.91
IGF-1 (ng/mL)	217	1600	700.1

Hastaların hipofiz MR ve paranasal sinüs BT sonuçları değerlendirildiğinde; %21,4 mikroadenom, %78,6 makroadenom tespit edilmiştir.

Tablo 13: Adenom boyutlarına göre hastaların dağılımı

Adenom boyutu	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Mikroadenom	8	21.4
Makroadenom	22	78.6

Kavernöz sinüs invazyonu Knosp sınıflaması ile değerlendirildi. Çalışmada hastaların büyük bir kısmı Knosp 0-1-2 grubunda yer almakta olup, bu oran %83,3 olarak hesaplanmıştır. Knosp 3-4 grubundaki hastaların oranı ise %16,7 olarak belirlenmiştir

Tablo 14: Hastaların Knosp sınıflamasına göre dağılımı

Knosp Değeri	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	8	26.7
1	11	36.7
2	6	20.0
3	3	10.0
4	2	6.7

Sellar ve parasellar uzanım Hardy-Wilson evrelemesi ile değerlendirildi. Hastaların çoğunluğu Hardy-Wilson Evre 0 ve A grubunda yer almakta olup, bu oran %66,7 olarak hesaplanmıştır

Tablo 15: Hastaların Hardy-Wilson STAGE sınıflamasına göre dağılımı

Hardy-Wilson STAGE	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	7	23.3
A	13	43.3
B	3	10.0
C	3	10.0
D	1	3.3
E	3	10.0

Radyolojik incelemede sella tabanı invazyonu Hardy-Wilson Grade sınıflaması ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda, Grade 1, 2 ve 3 grupları arasında dağılım görece dengeliyken, Grade 4 olgular daha düşük oranda izlendi.

Tablo 16: Hastaların Hardy-Wilson GRADE sınıflamasına göre dağılımı

Hardy-Wilson Grade	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
1	8	26.7
2	11	36.7
3	9	30.0
4	2	6.7

Postoperatif dönemde elde edilen hipofiz MR görüntülemelerinin değerlendirilmesi sonucunda, hastaların büyük bir kısmında tümör dokusunun tamamen çıkarıldığı (total rezeksiyon), kalan olgularda ise rezidü tümör dokusunun izlendiği (subtotal rezeksiyon) belirlendi

Tablo17: Rezeksiyon durumuna göre hasta dağılımı.

Rezeksiyon	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Total Rezeksiyon	21	70.0
Subtotal Rezeksiyon	9	30.0

Patoloji verilerine göre Ki-67 proliferasyon indeksinin dağılımı incelendiğinde, hastaların %40,0'ında (n=12) Ki-67 değeri 0-1%, %36,7'sinde (n=11) Ki-67 değeri 2-3%, %23,3'ünde (n=7) ise Ki-67 değeri 3% üzerinde tespit edilmiştir.

Tablo18: Ki-67 durumuna göre hasta dağılımı.

Ki-67 Aralığı	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0-1%	11	36.7
2-3%	15	50.0
3% Üzeri	4	13.3

Ameliyat sonrası patoloji verileri incelendiğinde, 30 hastanın histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, 20 hastada (%66,7) yalnızca büyüme hormonu (GH) salgılayan adenom, 10 hastada (%33,3) ise hem büyüme hormonu (GH) hem de prolaktin (PRL) salgılayan adenom tespit edilmiştir.

Tablo 19: GH ve GH+PRL salgılayan adenom dağılımları

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
GH	20	%66,7
GH+PRL	10	%33,3

Ameliyat sonrası medikal tedavi alan hastaların ilaç dağılımı incelendiğinde, 9 hastanın lanreotid, 5 hastanın oktreotid ve 2 hastanın kabergolin kullandığı saptanmıştır.

Tablo20: Cerrahi sonrası kullanılan medikal tedavilerin dağılımı

Medikal Tedavi	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Lanreotid	9	%56,25
Oktreotid	5	%31,25
Kabergolin	2	%12,50

Çalışmada 2023 kriterlerine göre remisyonda olan ve olmayan hastalar cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırılmıştır. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, remisyon grubunda %66,7'si (n=14) kadın, %33,3'ü (n=7) erkek, değil grubunda ise %66,7'si (n=6) kadın, %33,3'ü (n=3) erkek olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Ki-kare testi, p=1.0). Yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, remisyon grubunun yaş ortalaması 49,5 (17-79) yıl, değil grubunun ise 39,2 (21-61) yıl olarak bulunmuş, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Bağımsız örneklem t-testi, p=0.103).

Tablo 21: 2023 kriterlerine göre remisyonda olan ve olmayan hastanın demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Grup	Remisyon	RemisyonDeğil
Kadın (n)	14	6
Erkek (n)	7	3
YaşOrtalaması (Min-Max)	49.5 (17-79)	39.2 (21-61)

2010 ve 2023 kür kriterlerine göre remisyon ve değil uyumu değerlendirilmiştir. Cohen's Kappa katsayısı = 0,60 olarak hesaplanmış olup, iki ölçüm arasında orta düzeyde bir uyum olduğunu göstermektedir. McNemar testi sonucu $p = 0.031$ bulunmuş olup <0.05 olduğu için 2010 ve 2023 kür kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, 2023 kriterlerinin 2010 kriterlerine göre remisyon oranlarını anlamlı düzeyde değiştirdiğini göstermektedir.

Tablo 22: 2010 ve 2023 tanı kriterlerine göre remisyon oranlarının karşılaştırılması

		2023		Toplam	p değeri
		Remisyon	Değil		
2010	Remisyon	15	0	15	0.031
	Değil	6	9	15	
	Toplam	21	9	30	

Preoperatif GH değerleri ile remisyon durumu arasındaki ilişki analiz edilmiştir. 2010 ve 2023 kriterlerine göre hem "remisyon" hem de "değil" gruplarının preop GH ortalamaları karşılaştırılmıştır. 2010 ve 2023'te " remisyon değil" olan hastaların preop GH ortalaması 32,66 ng/ml, 2010 ve 2023'te "remisyon" olan hastaların preop GH ortalaması ise 9,19 ng/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için bağımsız örneklem t-testi uygulanmış ve $t = 2.78$, $p = 0.011$ olarak hesaplanmıştır. Preop GH değerlerinin remisyon durumu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. $p < 0.05$

Tablo 23: Preop GH ortalamalarının 2010 ve 2023 kriterlerine göre remisyon durumu

	Preop GH (ng/mL)	Ortalaması	t-değeri	p-değeri
2010ve2023 Remisyon Değil	32.66		2.78	0.011
2010ve2023 Remisyon	9.19			

Opere edilen hastaların ameliyat öncesi görüntülemeleri adenom boyutu açısından incelendi ve istatistiksel sonuçlarına göre, 2010 yılında adenom boyutu (makro/mikro) ile remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, 2023 yılında yapılan analizde de adenom boyutunun remisyon durumu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 24: Adenom Boyutu ile Remisyon Durumu arasındaki ilişki

	2010		2023	
	REMİSYON	DEĞİL	REMİSYON	DEĞİL
ADENOM BOYUTU				
Makroadenom	11	11	14	8
Mikroadenom	4	4	7	1
TOPLAM	15	15	21	9

Knosp sınıflamasına göre 2010 ve 2023 yıllarında remisyon oranları değerlendirildi. $p = 0.273$, yani istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok ($p > 0.05$).

Tablo 25: Knosp Sınıflaması ile Remisyon Durumu arasındaki ilişki

KNOSP	2010		2023	
	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL
0	5	4	8	1
1	6	5	9	2
2	2	3	2	3
3	2	1	2	1
4		2		2
TOPLAM	15	15	21	9

Kavernöz sinüs invazyonu ile remisyon olmaması arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan ki-kare testinde $p = 0.172$ bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 2023 yılında, invazyonu olan hastalar için remisyon oranı yine düşük, ancak p -değeri 0.056 olup anlamlılığa çok yakın bir seviyededir.

Tablo 26: Kavernöz Sinüs İnvazyonu ile Remisyon Durumu arasındaki ilişki

Kavernöz Sinüs İnvazyonu	2010		2023	
	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL
Yok	13	12	19	6
Var	2	3	2	3

Ki-Kare (χ^2) testi veya Fisher'in Kesin Testi ile analizde, Parasellar invazyonunu gösteren Hardy-Wilson evresi arttıkça remisyon oranının düştüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.036$)

Tablo 27: Hardy-Wilson STAGE ile Remisyon Durumu arasındaki ilişki

Hardy- Wilson STAGE	2010		2023	
	REMİSYON	DEĞİL	REMİSYON	DEĞİL
0	3	5	7	1
A	9	3	10	2
B	1	2	2	1
C	1	2	1	2
D	1		1	
E		3		3
TOPLAM	15	15	21	9

Hardy-Wilson GRADE ile Remisyon Durumu arasındaki ilişki p-değeri 0.05'ten büyük olduğu için, 2010 ve 2023 yılları arasında remisyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 28: Hardy-Wilson GRADE ile Remisyon Durumu arasındaki ilişki

Hardy- Wilson GRADE	2010		2023	
	REMİSYON	DEĞİL	REMİSYON	DEĞİL
1	5	3	7	1
2	4	7	7	4
3	5	4	6	3
4	1	1	1	1
TOPLAM	15	15	21	9

- p-değeri: 0.188

Remisyon durumunun rezeksiyon durumu ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi. 2010 yılı için ki-kare testi $p = 0.004$; 2023 yılı için ise ki-kare testi $p = 0.003$, Fisher'm kesin testi $p = 0.0017$ olarak bulunmuş olup, tüm değerler $p < 0.05$ sınırının altında kalmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo29: Rezidü ile Remisyon Durumu arasındaki ilişki

REZEKSİYON	2010		2023	
	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL
SUBTOTAL	1	8	3	6
TOTAL	14	7	18	3
TOPLAM	15	15	21	9

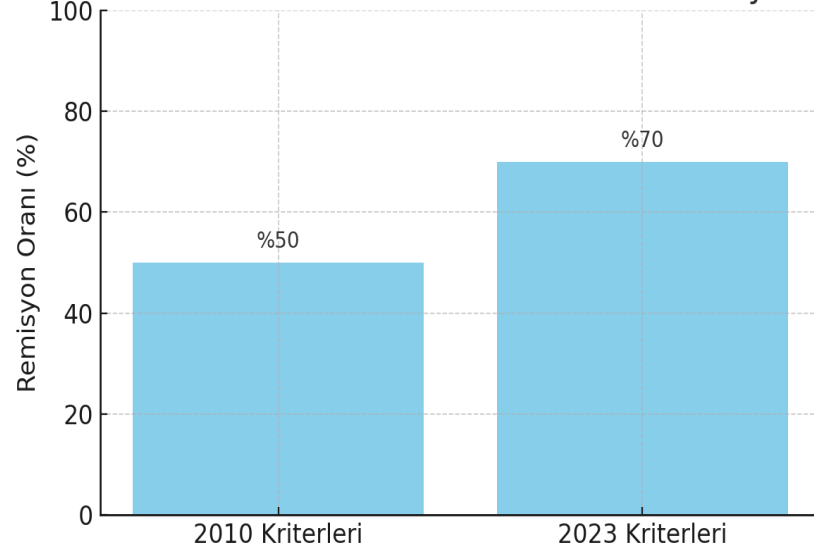
Ki-67 seviyeleri arttıkça remisyon oranlarının değişimi istatistiksel olarak analiz edilmiştir. 2010 yılı için Pearson korelasyon katsayısı-0,88 olarak hesaplanmış olup, bu güçlü negatif bir ilişkiyi göstermektedir, ancak $p = 0.31$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). 2023 yılı için Pearson korelasyon katsayısı-1.0 olarak hesaplanmış olup, bu tam negatif bir ilişkiyi göstermektedir ve $p = 0.017$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

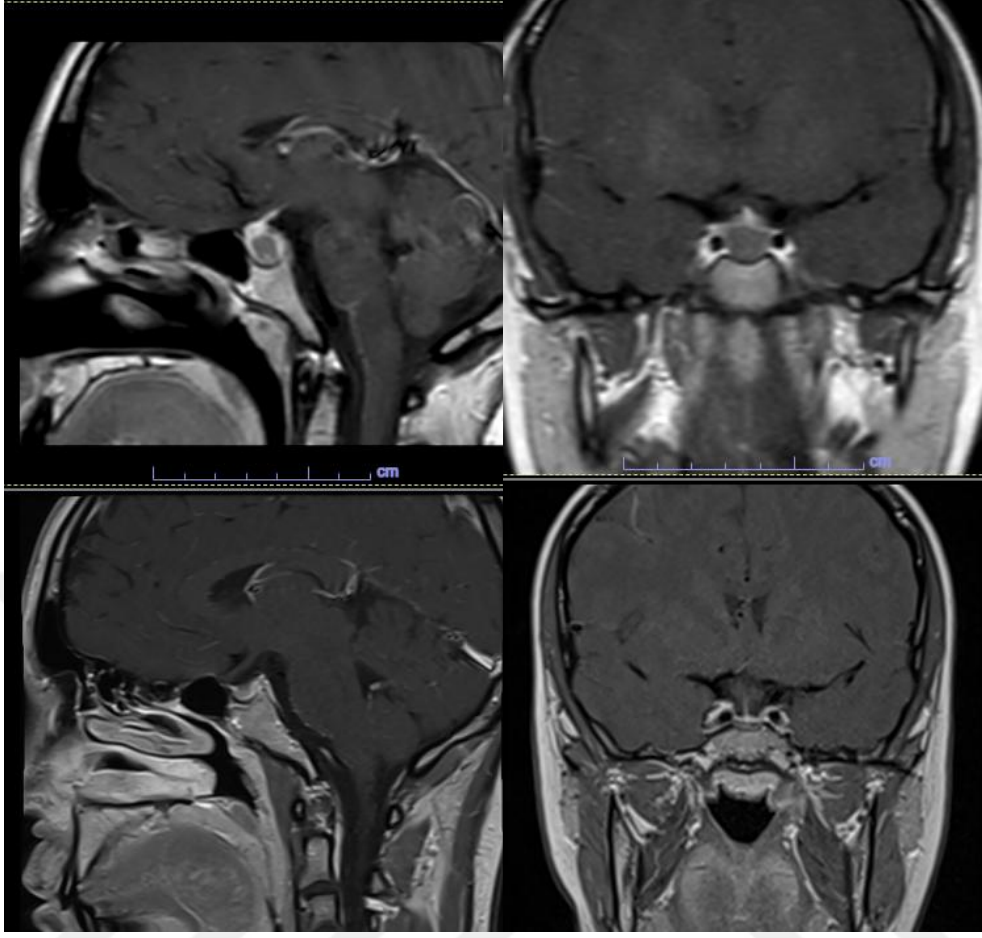
Tablo30: Ki-67 ile remisyon durumu ilişkisi

Ki-67 Aralığı	2010		2023	
	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL	REMİSYON	REMİSYON DEĞİL
%1	6	5	9	2
%2-3	8	7	10	5
>%3	1	3	2	2

Hastalar, hem 2010 yılı hem de 2023 yılı Akromegali Konsensus Kılavuzları'nda belirtilen biyokimyasal remisyon kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonucunda, 2010 kriterlerine göre hastaların yarısında remisyon sağlandığı, 2023 kriterlerine göre ise bu oranın belirgin şekilde arttığı ve hastaların yaklaşık %70'inde remisyon elde edildiği saptandı.

2010 ve 2023 Konsensus Kriterlerine Göre Remisyon Oranları

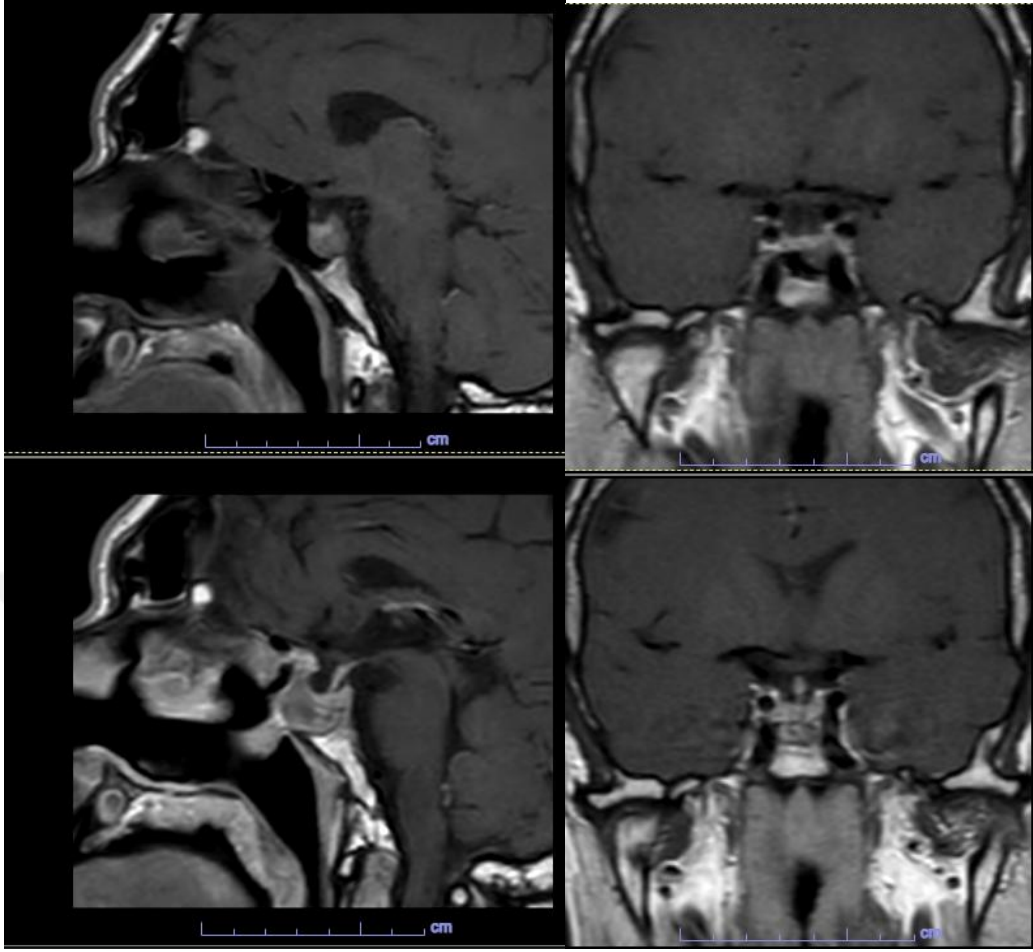




Şekil 6: OLGU-1

17 Yaş / K Hasta

	PRE-OP	POST-OP
GH	3.77	0.12
IGF-1	249	146



Şekil 7: OLGU-2

47 Yaş / E Hasta

	PRE-OP	POST-OP
GH	9,93	0,2
IGF-1	1097	174

5.TARTIŞMA

Akromegali, hipofiz bezinin somatotrop hücrelerinden aşırı büyüme hormonu (GH) salgılanması sonucu gelişen nadir ancak ciddi endokrinopatilerden biridir.[7, 50]GH hipersekresyonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinde artışa yol açarak metabolik, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve nörolojik komplikasyonlara neden olur. Erken tanı ve etkili tedavi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Akromegali tedavisinde ilk basamak transsfenoidal cerrahi olup, cerrahinin başarısı tümörün boyutu, invazyon durumu ve preoperatif GH düzeyi gibi faktörlerden etkilenmektedir. [4, 8-14]

Cerrahi sonrası tam tümör rezeksiyonu sağlanmış olsa bile, akromegali hastalarının yakın klinik ve biyokimyasal takibi büyük önem taşımaktadır. Postoperatif süreçte, remisyonun değerlendirilmesi amacıyla serum GH ve IGF-1 düzeyleri düzenli olarak ölçülmeli ve izlenmelidir. Bu takiplerin temel amacı, hastalığın biyokimyasal kontrolünün sağlanması ve uzun vadeli komplikasyonların önlenmesidir.

Akromegalide remisyon kavramı ilk kez 1980'li yıllarda gündeme gelmiş olup, o dönemde GH düzeyi <5 ng/ml olan hastaların remisyonunda olduğu kabul edilmiştir[16, 71]. Ancak, takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda, bu değerlerin yetersiz olduğu ve bu kriterleri karşılayan hastaların dahi artmış mortalite riskine sahip olduğu ortaya konmuştur. 1993 yılında Bates ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, GH düzeyi <2 ng/ml olan akromegali hastalarının genel popülasyonla benzer mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.[71] Bu bulgular, akromegalide biyokimyasal kontrol kriterlerinin daha hassas hale getirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Akromegali remisyon kriterleri için 2010 yılı konsensüs bildirisi, bazal ve glukoz yükleme sonrası GH seviyeleri açısından daha düşük eşik değerlerin kullanılmasını önermiş ve eski yıllara kıyasla daha katı kriterler koymuştur. [2, 30, 31] Rastgele bakılan GH değeri < 1 ng/ml, IGF-I değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda olması halinde remisyonun bahsedilmesi gerektiği

vurgulanmıştır[15]. Bu daha katı 2010 remisyon kriterlerinin benimsenmesi, akromegali ile ilişkili uzun vadeli morbiditenin azaltılmasına katkı sağlamıştır. 2023 yılında yayımlanan en güncel konsensüs ise remisyon kavramına farklı bir yaklaşım getirmiştir. Remisyon terimi, aktif hastalığın mevcut olsa bile tespit edilemediği durumu ifade eder. Hastalık tanımı IGF-I seviyesinin yaşa göre $1.3 \times \text{ULN}$ (üst limitin üstü) üzerinde olması ve hastalıkla ilgili karakteristik klinik belirtilerin varlığı olarak belirlenmiştir.[2, 30, 31]

Kavernöz sinüs invazyonu veya yüksek Knosp skoru gibi anatomik faktörler, yüksek Hardy Wilson evreleri, preop yüksek GH düzeyleri, adenom boyutu, subtotal rezeksiyon durumları remisyon oranlarını etkileyebilir.[33-35, 65, 72, 73] Bu tür hastalarda medikal tedavi veya radyoterapi gerekebilir. Remisyon değerlendirmesinde biyokimyasal iyileşme esas alınırken, hastaların klinik semptomları ve komorbiditeleri de dikkate alınmalıdır. Güncel literatür, erken tanı ve multidisipliner yönetimin hastalığın uzun dönem prognozunu iyileştirebileceğini vurgulamaktadır.[33-35, 65, 72, 73]

Bu retrospektif çalışmada, transsfenoidal cerrahi ile opere edilen akromegali hastalarının biyokimyasal remisyon oranları, remisyon oranlarına etki eden faktörler 2010 ve 2023 konsensus remisyon kriterlerine göre karşılaştırılmış ve bu kriter değişikliklerinin klinik değerlendirmelere olan etkisi incelenmiştir.

Elde edilen demografik veriler literatürde bildirilen önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, hasta popülasyonumuzun yaş, cinsiyet dağılımı, hastalık süresi ve tanı gecikmesi açısından benzer özellikler gösterdiği görülmektedir. Literatürde akromegali hastalarının tanı anındaki ortalama yaşının genellikle 40-50 yaş aralığında olduğu bildirilmekte olup, çalışmamızda saptanan tanı yaşı 46,4 önceki bulgularla uyumludur[74].Cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında, kadın ve erkek oranlarının literatürde genellikle benzer olduğu veya kadınların hafif bir üstünlük gösterdiği belirtilmiştir; çalışmamızda da kadın hasta oranı (%66,7) erkeklere göre (%33,3) daha yüksek bulunmuştur. Preop GH ve Preop IGF-1 düzeyleri önceki çalışmalarla kıyaslandığında benzer bir dağılım göstermektedir. Bu veriler, çalışmamızın hasta profili açısından mevcut literatür ile tutarlı olduğunu ve elde

edilen sonuçların genel akromegali popülasyonu ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.[75]

2010 ve 2023 remisyon kriterlerinin karşılaştırılması, yeni kriterlerin hastaların remisyon oranlarında anlamlı bir değişime yol açtığını göstermiştir. Bu değişimin temel nedeni, 2023 kriterlerinde GH seviyesinin remisyon değerlendirme ölçütlerinden çıkarılmasıdır. 2023 kriterleri remisyon değerlendirmesinde IGF-1 seviyesinin yaşa göre üst sınırın 1,3 katını aşmamasını temel alarak, hastalık aktivitesini daha hassas bir şekilde belirlemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, yeni kriterler yalnızca biyokimyasal verilerle değil, hastaların klinik muayene bulgularıyla birlikte değerlendirilmesini vurgulamakta, böylece GH ölçümlerinin yerine IGF-1 ve klinik bulguların daha güvenilir prognostik belirteçler olarak ön plana çıkmasını sağlamış ve akromegali hastalarının takibinde daha bütüncül bir yaklaşım benimsenmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

2023 kriterlerine göre remisyon oranlarının, 2010 kriterlerine kıyasla belirgin şekilde daha yüksek saptanması dikkat çekicidir. Bu artışta en önemli etkenlerden biri, 2023 yılında yayımlanan yeni konsensus kriterlerinde büyüme hormonunun (GH) remisyon tanımından çıkarılmasıdır. 2010 kriterlerinde GH düzeylerinin <1 ng/mL olması remisyon için temel kabul edilirken, 2023 kriterlerinde bu gereklilik ortadan kaldırılmış ve remisyon tanısı yaşa göre düzenlenmiş IGF-1 düzeyleri ile klinik değerlendirmeye dayandırılmıştır. GH dayalı kriterlerin remisyonu olduğundan daha düşük gösterme riskini beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda, yeni kriterlerin daha esnek ve klinik gerçeklikle daha uyumlu olduğu, bu nedenle remisyon oranlarında artışa yol açtığı düşünülmektedir.

Preoperatif yüksek GH seviyelerinin postoperatif remisyon oranları üzerinde anlamlı derecede olumsuz bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumludur.[76] Örneğin, Starnoni ve ark. (2016) çalışmasında, preoperatif GH seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda cerrahi sonrası biyokimyasal remisyon oranlarının belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiş, bu durumun tümör hücrelerinin invaziv özelliklerinin daha belirgin olması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.[8] Bu bulgular, çalışmamızın sonuçları ile uyumluluk göstermekte olup, preoperatif GH düzeylerinin prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmesi

gerektiğini ve özellikle yüksek GH seviyelerine sahip hastalarda cerrahi başarının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, preoperatif GH düzeyleri yüksek olan hastalarda cerrahi sonrası dönemde ek medikal tedavi gereksiniminin daha fazla olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Mikroadenomların, makroadenomlara kıyasla cerrahi sonrası biyokimyasal remisyona ulaşma oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[33-35, 65, 72, 73] Bunun temel sebepleri arasında, mikroadenomların genellikle hipofiz dokusu ile daha iyi sınırlanmış olması, çevre yapılara invazyonun daha az görülmesi ve cerrahi olarak tam rezeksiyonun daha yüksek oranlarda sağlanabilmesi yer almaktadır. Çalışmamızda ise hastaların 8'inde (%21,4) mikroadenom, 22'sinde (%78,6) makroadenom olduğu saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada tümör boyutunun remisyon oranları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu durumun, çalışmamızdaki hasta sayısının görece az olması gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalar, tümör çapı ile remisyon arasındaki ilişkinin daha net bir şekilde ortaya konmasını sağlayacaktır.

Knosp sınıflamasının hipofiz tümörlerinin invazyon derecesini belirlemede önemli bir prognostik faktör olduğu ve cerrahi sonrası biyokimyasal remisyon oranlarını etkileyebileceği bildirilmiştir.[70, 77] Özellikle, Knosp evre 0-2 olan hastalarda kavernoöz sinüs invazyonunun minimal olması nedeniyle cerrahi rezeksiyonun daha başarılı olduğu ve postoperatif remisyon oranlarının daha yüksek seyrettiği belirtilmiştir. Buna karşın, Knosp evre 3-4 olan hastalarda kavernoöz sinüs invazyonunun belirgin olması cerrahi sınırları zorlamakta ve tam rezeksiyon oranlarını düşürmektedir.[70, 77] Çalışmamızda ise Knosp evreleri açısından cerrahi sonrası remisyon oranları değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak, kavernoöz sinüs invazyonu olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılık sınırına oldukça yakın bir fark saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde daha önce bildirilen çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu olup, kavernoöz sinüs invazyonunun cerrahi başarı üzerindeki etkisini ortaya koyan önceki araştırmalarla benzer eğilim göstermektedir. Ancak, hasta sayısının görece az olması nedeniyle kesin bir çıkarım yapmak güçtür. Daha geniş ölçekli çalışmalar, Knosp evreleri ile cerrahi sonrası remisyon arasındaki ilişkinin daha net ortaya konmasını ve kavernoöz sinüs invazyonunun biyokimyasal remisyon

üzerindeki prognostik değerini daha güçlü bir şekilde değerlendirme imkânı sunacaktır.

İleri evre Hardy-Wilson sınıflamasına sahip hipofiz adenomlarında cerrahi sonrası remisyon oranlarının belirgin şekilde düştüğü ve bu durumun özellikle kavernöz sinüs gibi kritik anatomik yapılara invazyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda, Hardy-Wilson evrelemesinin akromegali hastalarında cerrahi başarısının öngörülmesi açısından önemli bir prognostik belirteç olduğu söylenebilir. Çalışmamızın sonuçları, bu evreleme sisteminin klinik pratikte tümör invazyon derecesini değerlendirirken dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir.

Tablo 31: Remisyonun Negatif Belirleyicileri

Çalışma	Remisyonun Negatif Belirleyici Faktörleri
Anık ve ark., 2017[76]	Kavernöz sinüs invazyonu, Daha büyük adenom hacmi ve boyutu, İntrapseudokapsüler rezeksiyon, Subtotal rezeksiyon
Yıldırım ve ark., 2014[78]	Kavernöz sinüs invazyonu, Sfenoid sinüs invazyonu, Önceki cerrahi öyküsü
Starke ve ark., 2013[79]	Daha yüksek preoperatif GH seviyesi, Daha yüksek Knosp dereceleri
Hazer ve ark., 2013[36]	Postoperatif 1. ayda IGF-1 seviyelerinde %50'den az azalma, Postoperatif 1. günde rastgele GH seviyelerinin >2.33 ng/mL olması
Bu çalışma	Kavernöz sinüs invazyonu, Subtotal rezeksiyon, Daha yüksek Hardy Wilson Evreleri, Daha yüksek preoperatif GH seviyesi

Cerrahi teknik açısından endoskopik ve mikroskobik yaklaşımlar karşılaştırıldığında, postoperatif remisyon oranları açısından iki yöntem arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Endoskopik transsfenoidal cerrahi, geniş görüş açısı ve anatomik yapıların daha detaylı görüntülenmesine olanak sağlamasıyla avantaj sağlarken, mikroskobik teknik ise uzun yıllardır güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntem olarak halen yaygın şekilde kullanılmaktadır.[80] Bununla birlikte, çalışmamızda iki

cerrahi yaklaşım arasında remisyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Literatürde de benzer şekilde, endoskopik ve mikroskopik transsfenoidal cerrahiler arasındaki biyokimyasal remisyon oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, yöntemler arasında belirgin bir üstünlük olmadığı bildirilmiştir. [11, 40, 81]Örneğin, Phan, K. Ve ark. tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, iki yöntem arasında tümör rezeksiyon oranları ve biyokimyasal remisyon açısından anlamlı bir fark saptanmamış, ancak endoskopik yöntemin özellikle geniş yayılım gösteren tümörlerde daha avantajlı olabileceği öne sürülmüştür.[11, 40, 81]

Çalışmamızın bulguları, cerrahi yaklaşımın tek başına remisyon başarısını belirleyen bir faktör olmadığını ve endoskopik veya mikroskopik tekniklerin seçiminin hastanın anatomik özellikleri, tümör invazyon durumu ve cerrahin deneyimi doğrultusunda yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Cerrahi sonrası remisyona ulaşılamayan vakalar değerlendirildiğinde, subtotal rezeksiyonun remisyon oranları üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Yetersiz tümör rezeksiyonu, geride kalan aktif tümör dokusunun devam eden hormonal hipersekresyona neden olmasıyla ilişkilendirilmiş olup, bu durum literatürde de benzer şekilde bildirilmiştir[34, 35, 82]. Özellikle invaziv tümörlerde tam rezeksiyon sağlanamaması, cerrahi başarının kısıtlanmasına yol açmakta ve remisyon ihtimalini düşürmektedir.[34, 35, 82]

Ki-67 proliferasyon indeksi ile rezeksiyon tipi (total/subtotal) ve remisyon oranları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, düşük Ki-67 değerlerinde bu değişkenler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamış olsa da yüksek Ki-67 düzeylerinde anlamlılığa yakın p-değerleri gözlemlenmiştir. Rezeksiyon açısından Ki-67 ile total veya subtotal rezeksiyon arasındaki ilişki belirgin olmamakla birlikte yüksek proliferatif aktiviteye sahip tümörlerde subtotal rezeksiyonun daha sık izlenmesi eğilimi dikkat çekicidir. Bu durum, yüksek Ki-67 ekspresyonunun tümörün cerrahi çıkarılabilirliği üzerinde dolaylı bir etki yaratabileceğini, ancak tek başına belirleyici olmadığını düşündürmektedir.

Remisyon oranları açısından değerlendirildiğinde, Ki-67'nin artışı ile remisyon olasılığının ters orantılı olduğu gözlemlenmiş ve yüksek Ki-67 indekslerinde istatistiksel anlamlılık seviyesine yaklaşan korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Bu bulgu, agresif proliferasyon kapasitesine sahip hipofiz adenomlarının cerrahi sonrası biyokimyasal kontrolünün daha güç sağlanabileceğine işaret etmektedir. Literatürde, %3'ü aşan Ki-67 düzeylerinin tümör invazyonu ve postoperatif rekürrens riski ile ilişkili olduğu belirtilmiş olup, çalışmamızda da benzer bir trendin izlendiği, ancak hasta sayısının genişletilmesi ile istatistiksel gücün artırılması gerektiği değerlendirilmektedir.[70, 83-85]

GH salgılayan hipofiz adenomları ile GH ve PRL beraber salgılayan tümörlerin cerrahi rezeksiyon ve remisyon oranları üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. GH ve GH+PRL grupları arasında total ve subtotal rezeksiyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, 2010 ve 2023 kriterlerine göre remisyon oranları karşılaştırıldığında da adenom türü ile remisyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Akromegaliye neden olan hipofiz adenomlarının yaklaşık %30'unun GH ile PRL de salgılayan plurihormonal adenomlar olduğu bildirilmiştir[14, 86, 87]. Çalışmamızda, 20 hastada yalnızca GH salgılayan adenom, 10 hastada ise GH ve PRL sekresyonu gösteren adenom tespit edilmiştir. Bu oranlar, GH ve PRL salgılayan hipofiz adenomlarının akromegali vakalarındaki görülme sıklığı açısından literatürde belirtilen değerlerle uyumluluk göstermektedir[14, 86, 87]. Çalışmamızın hasta dağılımının mevcut literatürle uyumlu olması, elde edilen cerrahi ve biyokimyasal remisyon verilerinin genel popülasyon açısından klinik olarak değerlendirilebilir nitelikte olduğunu göstermektedir.

Somatostatin reseptör ligandları olan octreotid ve lanreotid, akromegalide birinci basamak medikal tedavi olarak kullanılan ajanlardır. Bu ilaçlar, GH salgılayan hipofiz adenomlarında somatostatin reseptörlerine bağlanarak GH ve dolayısıyla IGF-1 seviyelerini düşürür. Klinik çalışmalarda, uzun süreli octreotid LAR veya lanreotid tedavisinin hastaların %30-55'inde IGF-1 seviyelerini normalettiği ve tümör hacminde %20'den fazla küçülme sağladığı gösterilmiştir. Tedaviye yanıt, başlangıç IGF-1 seviyeleri düşük olan ve ileri yaş grubundaki

hastalarda daha belirgindir. Bununla birlikte, SRL tedavisi yetersiz kaldığında veya IGF-1 düzeyi hafif yüksek hastalarda, kabergolin alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Düşük maliyetli ve oral yoldan uygulanabilir olması önemli avantajlar sağlarken, etkinliği daha çok IGF-1 düzeyi 2.5 katın altında olan hastalarla sınırlıdır ve uzun süreli kullanımda kaçış fenomeni görülebilir. GH reseptör antagonisti olan pegvisomant, tümör özelliklerinden bağımsız olarak etkili olabilmesiyle öne çıkmaktadır; ancak yüksek maliyeti, tedaviye erişimde önemli bir kısıtlayıcı faktör oluşturmaktadır.[32]

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, hasta sayısının görece az olması ve tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle, elde edilen sonuçların daha geniş popülasyonlara genellenebilirliği kısıtlanabilir. Çalışma retrospektif olarak yürütüldüğü için, veri toplama sürecinde bazı hasta bilgilerine tam olarak ulaşamamış, bu durum analizlerin doğruluğunu etkileyebilecek bir faktör olmuştur. Cerrahi başarı oranlarının, cerrahın deneyimi ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle, çalışmada ameliyatların belirli bir ekip tarafından gerçekleştirilmiş olması, farklı cerrahi ekiplerin sonuçlarını tam olarak yansıtmayabilir.

6.SONUÇ

Akromegali, hipofiz bezinin aşırı büyüme hormonu (GH) salgılaması ve buna bağlı olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinin yükselmesiyle karakterize, yavaş ilerleyen ancak ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir endokrin hastalıktır. Genellikle hipofiz adenomlarından kaynaklanır ve yüz hatlarında kabalaşma, el-ayak büyümesi, eklem ağrıları ve kardiyovasküler sorunlar gibi belirtilerle kendini gösterir. Tanı çoğunlukla geç konulsa da erken teşhis ve uygun tedavi hastalığın seyrini önemli ölçüde iyileştirebilir. Tedavide ilk seçenek transsfenoidal cerrahi olup, remisyon sağlanamayan durumlarda medikal tedavi ve radyoterapiye ihtiyaç duyulabilir.

Bu çalışmada, transsfenoidal cerrahi ile tedavi edilen akromegali hastalarında biyokimyasal remisyon oranları ve remisyona etki eden faktörler incelenmiştir. 2010 ve 2023 remisyon kriterleri karşılaştırıldığında, 2023 kriterlerinin GH seviyesini değerlendirme ölçütlerinden çıkararak IGF-1 seviyesine odaklandığı ve klinik bulguların önemini artırdığı görülmüştür. Bu değişiklik, remisyon oranlarını doğrudan etkileyerek daha titiz bir hasta değerlendirmesi gerektirdiğini göstermiştir.

Çalışmamızda, cerrahi başarının en önemli belirleyicilerinin preoperatif GH seviyeleri, tümör invazyonu,ileri Hardy-Wilson evreleri ve rezeksiyon durumu olduğu görülmüştür. Knosp evresi yüksek olan hastalarda cerrahi başarının daha düşük olduğu saptanmış, kavernoöz sinüs invazyonu remisyon oranlarını olumsuz etkilemiştir. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda remisyon oranları anlamlı derecede düşük bulunmuş, bu da tam rezeksiyonun önemini bir kez daha ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, akromegalide cerrahi başarıyı belirleyen en kritik faktör, hastalığın agresifliği ve tümörün invazyon derecesidir. Özellikle yüksek preoperatif GH seviyeleri ve kavernoöz sinüs invazyonu olan hastalarda, rezeksiyonun tam sağlanamadığı hastalarda cerrahinin tek başına yeterli olmayabileceği ve multidisipliner yaklaşımla bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulduğu açıktır. Bu nedenle, erken tanı, deneyimli cerrahi ekipler ve uzun vadeli biyokimyasal takip, akromegali yönetiminde tedavi başarısını artırmada hayati öneme sahiptir.

7.KAYNAKLAR

1. Garby, L., et al., *Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. 2093-104.
2. Giustina, A., et al., *Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission.* Pituitary, 2024. **27**(1): p. 7-22.
3. Giustina, A., et al., *Current management practices for acromegaly: an international survey.* Pituitary, 2011. **14**(2): p. 125-33.
4. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 3933-51.
5. Lavrentaki, A., et al., *Epidemiology of acromegaly: review of population studies.* Pituitary, 2017. **20**(1): p. 4-9.
6. Melmed, S., *Acromegaly.* N Engl J Med, 1990. **322**(14): p. 966-77.
7. Vasilev, V., et al., *Management of acromegaly.* F1000 MedRep, 2010. **2**: p. 54.
8. Starnoni, D., et al., *Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis.* Acta Neurochir (Wien), 2016. **158**(11): p. 2109-2121.
9. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly.* Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 17.
10. Melmed, S., *Pituitary-Tumor Endocrinopathies.* New England Journal of Medicine, 2020. **382**(10): p. 937-950.
11. Khalafallah, A.M., et al., *Trends in endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery: a survey of the international society of pituitary surgeons between 2010 and 2020.* Pituitary, 2020. **23**(5): p. 526-533.
12. Fleseriu, M., et al., *Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management.* The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2022. **10**(11): p. 804-826.
13. Buchfelder, M. and S.-M. Schlaffer, *The surgical treatment of acromegaly.* Pituitary, 2017. **20**(1): p. 76-83.
14. Ershadinia, N. and N.A. Tritos, *Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update.* Mayo Clin Proc, 2022. **97**(2): p. 333-346.
15. Giustina, A., et al., *A consensus on criteria for cure of acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3141-8.
16. de Herder, W.W., *The History of Acromegaly.* Neuroendocrinology, 2016. **103**(1): p. 7-17.

17. Aagaard, C., et al., *The prevalence of acromegaly is higher than previously reported: Changes over a three-decade period*. Clin Endocrinol (Oxf), 2022. **97**(6): p. 773-782.
18. Weinreb, J. and S. Arora, *Acromegaly*. N Engl J Med, 2023. **388**(1): p. 70.
19. Giusti, F., F. Marini, and M.L. Brandi, *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2025, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).

20. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Skin manifestations in acromegaly*. Clin Dermatol, 2006. **24**(4): p. 256-9.
21. Capatina, C. and J.A. Wass, *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly*. J Endocrinol, 2015. **226**(2): p. T141-60.
22. Colao, A., et al., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocr Rev, 2004. **25**(1): p. 102-52.
23. Vilar, L., et al., *Acromegaly: clinical features at diagnosis*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 22-32.
24. Colao, A., et al., *Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 193-9.
25. Jenkins, P.J. and P.D. Fairclough, *Colorectal neoplasia in acromegaly*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(6): p. 727-9.
26. Delhougne, B., et al., *The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(11): p. 3223-6.
27. Melmed, S., *Acromegaly and cancer: not a problem?* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 2929-34.
28. Chanson, P. and S. Salenave, *Diagnosis and treatment of pituitary adenomas*. Minerva Endocrinol, 2004. **29**(4): p. 241-75.
29. Melmed, S., et al., *Consensus statement: medical management of acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2005. **153**(6): p. 737-40.
30. Giustina, A., et al., *Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement 1st*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(2): p. 526-529.
31. Giustina, A., et al., *A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(7): p. 3141-3148.
32. Giustina, A., et al., *Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus*. Rev Endocr Metab Disord, 2020. **21**(4): p. 667-678.
33. Wang, Y.Y., et al., *Acromegaly surgery in Manchester revisited--the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **76**(3): p. 399-406.

34. Jane, J.A., Jr., et al., *Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(9): p. 2732-40.
35. Sarkar, S. and A.G. Chacko, *Surgery for Acromegaly*. *Neuro India*, 2020. **68**(Supplement): p. S44-s51.
36. Hazer, D.B., et al., *Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria*. *J Neurosurg*, 2013. **119**(6): p. 1467-77.
37. Buttan, A. and A.N. Mamelak, *Endocrine Outcomes After Pituitary Surgery*. *Neurosurg Clin N Am*, 2019. **30**(4): p. 491-498.
38. Mortini, P., et al., *Microsurgical therapy of pituitary adenomas*. *Endocrine*, 2018. **59**(1): p. 72-81.
39. Mortini, P., et al., *The optimal numerosity of the referral population of pituitary tumors centers of excellence (PTCOE): A surgical perspective*. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020. **21**(4): p. 527-536.
40. Chen, C.J., et al., *Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017. **159**(11): p. 2193-2207.
41. Pagliano, P., et al., *Characteristics of meningitis following transsphenoidal endoscopic surgery: a case series and a systematic literature review*. *Infection*, 2017. **45**(6): p. 841-848.
42. Winograd, D., et al., *An Effective and Practical Fluid Restriction Protocol to Decrease the Risk of Hyponatremia and Readmissions After Transsphenoidal Surgery*. *Neurosurgery*, 2020. **87**(4): p. 761-769.
43. Bohl, M.A., et al., *Delayed Hyponatremia Is the Most Common Cause of 30-Day Unplanned Readmission After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors*. *Neurosurgery*, 2016. **78**(1): p. 84-90.
44. Colao, A., et al., *Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly*. *Pituitary*, 2016. **19**(3): p. 235-47.
45. Mazziotti, G. and A. Giustina, *Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review*. *Pituitary*, 2010. **13**(1): p. 60-7.
46. Giustina, A., et al., *Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly*. *PLoS One*, 2012. **7**(5): p. e36411.
47. Samson, S.L., et al., *Maintenance of Acromegaly Control in Patients Switching From Injectable Somatostatin Receptor Ligands to Oral Octreotide*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. **105**(10): p. e3785-97.
48. Colao, A., et al., *Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(3): p. 791-9.

49. Gadelha, M.R., et al., *Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(11): p. 875-84.
50. Colao, A., et al., *Acromegaly.* Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 20.
51. Mazziotti, G., et al., *Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1500-8.
52. Schmid, H.A., et al., *Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly.* Endocrine, 2016. **53**(1): p. 210-9.
53. Chiloiro, S., et al., *Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2022. 36(6): p. 101684.*
54. Howlett, T.A., et al., *Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: response to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists.* Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **79**(5): p. 689-99.
55. Sandret, L., P. Maison, and P. Chanson, *Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1327-35.
56. Bernabeu, I., et al., *Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly.* Pituitary, 2013. **16**(1): p. 101-8.
57. Suda, K., et al., *Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature.* Endocr J, 2013. **60**(4): p. 507-15.
58. Giustina, A., et al., *Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline.* J Endocrinol Invest, 2014. **37**(10): p. 1017-30.
59. van der Lely, A.J., et al., *Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(5): p. 1589-97.
60. Pokrajac-Simeunovic, A. and P.J. Trainer, *Pitfalls in the diagnosis of acromegaly.* Horm Res, 2004. **62 Suppl 3**: p. 74-8.
61. Giustina, A., et al., *Pegvisomant in acromegaly: an update.* J Endocrinol Invest, 2017. **40**(6): p. 577-589.
62. Neggers, S.J., et al., *Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3644-52.
63. Sievers, C., et al., *Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort.* Pituitary, 2015. **18**(6): p. 916-23.
64. Albano, L., et al., *Efficacy and safety of radiosurgery in acromegaly.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2024. **38**(4): p. 101898.

65. Abu Dabrh, A.M., et al., *RADIOTHERAPY VERSUS RADIOSURGERY IN TREATING PATIENTS WITH ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*. *EndocrPract*, 2015. **21**(8): p. 943-56.
66. Hannon, M.J., A.L. Barkan, and W.M. Drake, *The Role of Radiotherapy in Acromegaly*. *Neuroendocrinology*, 2016. **103**(1): p. 42-9.
67. Araujo-Castro, M., et al., *Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy-Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases*. *Frontiers in Oncology*, 2022. **11**.
68. Yuhan, L., et al., *Ki-67 labeling index and Knosp classification of pituitary adenomas*. *Br J Neurosurg*, 2024. **38**(2): p. 393-397.
69. Knosp, E., et al., *Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings*. *Neurosurgery*, 1993. **33**(4): p. 610-7; discussion 617-8.
70. Yilmaz, M., et al., *Cavernous sinus invasion and effect of immunohistochemical features on remission in growth hormone-secreting pituitary adenomas*. *Turk Neurosurg*, 2015. **25**(3): p. 380-8.
71. Sheaves, R., *A history of acromegaly*. *Pituitary*, 1999. **2**(1): p. 7-28.
72. Nomikos, P., M. Buchfelder, and R. Fahlbusch, *The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'*. *Eur J Endocrinol*, 2005. **152**(3): p. 379-87.
73. Ross, D.A. and C.B. Wilson, *Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients*. *J Neurosurg*, 1988. **68**(6): p. 854-67.
74. Crisafulli, S., et al., *Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Endocrinol*, 2021. **185**(2): p. 251-263.
75. Bai, X., et al., *Biochemical remission, diagnostic delays, and comorbidities of acromegaly in China: a large single-center retrospective study*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025. **16**: p. 1526625.
76. Anik, I., et al., *Endoscopic Transsphenoidal Approach for Acromegaly with Remission Rates in 401 Patients: 2010 Consensus Criteria*. *World Neurosurg*, 2017. **108**: p. 278-290.
77. Micko, A., et al., *Challenging Knosp high-grade pituitary adenomas*. *J Neurosurg*, 2020. **132**(6): p. 1739-1746.
78. Yildirim, A.E., et al., *Endoscopic endonasal transsphenoidal treatment for acromegaly: 2010 consensus criteria for remission and predictors of outcomes*. *Turk Neurosurg*, 2014. **24**(6): p. 906-12.
79. Starke, R.M., et al., *Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly:*

- outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(8): p. 3190-8.*
80. Boeving, A., et al., *[Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006. 50(5): p. 884-92.*
 81. Phan, K., et al., *Endoscopic Endonasal versus Microsurgical Transsphenoidal Approach for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas-Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg, 2017. 97: p. 398-406.*
 82. Ceylan, S., et al., *Choice of the Surgical Approach and Capsule Dissection in Giant Pituitary Adenomas. World Neurosurg, 2022. 163: p. 85-86.*
 83. Glebauskiene, B., et al., *Association of Ki-67 Labelling Index and IL-17A with Pituitary Adenoma. Biomed Res Int, 2018. 2018: p. 7490585.*
 84. Hasanov, R., et al., *The Prognostic Roles of the Ki-67 Proliferation Index, P53 Expression, Mitotic Index, and Radiological Tumor Invasion in Pituitary Adenomas. Endocr Pathol, 2019. 30(1): p. 49-55.*
 85. Mohseni, S., et al., *Associations of Ki-67 Labeling Index with Clinical and Paraclinical Features of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: A Single Center Report from Iran. Int J Endocrinol Metab, 2019. 17(2): p. e81983.*
 86. Fleseriu, M., et al., *Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022. 10(11): p. 804-826.*
 87. Melmed, S., *Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest, 2009. 119(11): p. 3189-202.*

