



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AKROMEGALİDE MORBİDİTE VE MORTALİTE, MORBİDİTENİN
MORTALİTEYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. GULDARAN BAKHDIYARLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEĞALİDE MORBİDİTE VE MORTALİTE, MORBİDİTENİN
MORTALİTEYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. GULDARAN BAKHDİYARLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İSTANBUL – 2023

Önsöz

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Merih Dobrucalı başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Akademik bilgi ve tecrübeleriyle bu süreçte bana yol gösteren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Pınar Kadioğlu'na,

İstatistik bilgisi ve deneyimiyle bu süreçte yardımını esirgemeyen değerli uzmanım Cem Sulu'ya,

Asistanlık sürecinde samimi arkadaşlık bağı kurduğum, bu dönemi renklendiren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bu süreçte beni yalnız bırakmayan çok değerli eşkıdemlerime,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini hep hissettiğim, özellikle zorlu tez sürecinde hep yanımda olan Nahide Valikhanova, Özge Kara, Başak Şirin ve Güldane Zulfaliyeva'ya,

Eğitim hayatımın başında tanıdığım, bu yola birlikte çıktığım, arkadaşlıktan öte bana aile olan Leman Jabrayilzade ve Matanat Aliyeva'ya,

Hayatım boyunca sevgisini eksik etmeyen, her daim gelişimimde, eğitimimde sonsuz destek ve güvenini esirgemeyen, araya mesafeler girse de her daim yanımda hissettiğim canım aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Guldaran BAKHDIYARLI

İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ETİK KURUL ONAYI.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akromegali.....	3
2.1.1. Tarihçe ve Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patofizyoloji.....	3
2.1.4. Akromegalinin Klinik Özellikleri.....	5
2.1.5. Akromegalide Morbidite ve Mortalite.....	7
2.1.6. Akromegalide Tanısı.....	8
2.1.7. Tedavi	8
2.1.7.1. Cerrahi.....	11
2.1.7.2. Medikal Tedavi.....	12
2.1.7.2.1. Somatostatin Reseptör Ligandları.....	12
2.1.7.2.2. Dopamin Agonistleri.....	13
2.1.7.2.3. Büyüme Hormon Reseptör Antagonisti.....	13
2.1.7.3. Radyoterapi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Çalışma tasarımı.....	15

3.2. Endokrinolojik değerlendirme ve hastalık yönetimi.....	16
3.3. Laboratuvar lmler.....	17
3.4. Radyolojik değerlendirme.....	18
3.5. İstatiksel analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Demografik veriler ve klinik özellikler.....	19
4.2. Ölen ve sağ hasta gruplarının karşılaştırılması.....	23
4.3. Mortalite açısından öngörücüler.....	27
5. TARTIşMA.....	28
6. SONUÇ.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35

SİMGE VE KISALTMALAR

GH: Büyüme Hormonu

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

FSH: Folikül Stimulan Hormon

LH: Luteinleştirici Hormon

PRL: Prolaktin

GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

MR: Manyetik Rezonans

SRL: Somatostatin Reseptör Ligandı

DA: Dopamin Agonisti

GHRA: Büyüme Hormonu Reseptör Antagonisti

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

DM: Diabetes mellitus

MACE: Majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akromegalide hastalık yönetimi ve mortalite ilişkisi.....	10
Şekil 2. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri.....	15
Şekil 3. Histolojik değerlendirme.....	19
Şekil 4. Sağ ve ölen hasta gruplarında karşılaştırmalı komorbidite dağılımı.....	26



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Akromegali hastalarının demografik özellikleri, radyolojik, laboratuvar ve klinik değerlendirmeleri ve tedavi seçenekleri.....	21
Tablo 2. Çalışmaya alınan akromegali hastaları arasında komorbidite ve komplikasyon dağılımı.....	22
Tablo 3. Çalışmaya alınan akromegali hastaları arasında malignite dağılımı.....	22
Tablo 4. Ölüm nedeni dağılımı.....	23
Tablo 5. Ölen ve sağ akromegali hastalarının karşılaştırmalı demografik özellikleri, klinik değerlendirmeleri, tedavi seçenekleri.....	24
Tablo 6. Sağ ve ölen akromegali hastalarının karşılaştırmalı tanı anında, operasyon sonrası 3. ay ve son vizit sırasındaki laboratuvar değerlendirmeler.....	25
Tablo 7. Sağ ve ölen hasta gruplarında karşılaştırmalı komorbidite dağılımı.....	25
Tablo 8. Sağ ve ölü hasta gruplarında karşılaştırmalı malignite dağılımı.....	26
Tablo 9. Mortalite öngörücüleri.....	27

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 22.05.2023-692023



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01.01-692023
Konu : Uzm.Öğr.Dr.Guldaran BAKHDIYARLI
etik kurul kararı

22.05.2023

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 25.04.2023 tarihli 674127 sayılı yazınıza istinaden

Anabilim Dalınızda görevli Uzm.Öğr.Dr.Guldaran BAKHDIYARLI'nın yürütücülüğünde ve Prof.Dr.Pınar KADIOĞLU'nun danışmanlığında yapılacak olan "Akromegalide Morbidite ve Mortalite, Morbiditenin Mortaliteye Etkisi" başlıklı çalışma 16.05.2023 tarihli etik kurulumuzca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun görülmüştür
Bilgilerinize rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Ek:01 Adet karar fiziki olarak teslim alınacaktır

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSP2ER6C12

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpasa-cbys>

Adres: Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-Istanbul
Telefon:0212 404 03 00 Faks:0212 404 07 01
Web:<https://www.iuc.edu.tr>
Kep Adresi:iuc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Hakan CENGİZ
Dahili: 23076



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Akromegalide morbidite ve mortalite, morbiditenin mortaliteye etkisi

Amaç: Çalışmamızda merkezimizde takipli akromegali hastalarında demografik, klinik ve hormonal özelliklerinin, tedavi seçenekleri ve tedavi yanıtlarının, komorbidite sıklığının, mortalite açısından öngörücülerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya dahil edilen akromegali tanılı 372 hasta geriye dönük incelendi. Sağ ve ölen hasta grupları demografik, klinik ve hormonal özellikleri, tedavi seçenekleri ve tedavi yanıtları, komorbidite ve mortalite oranları açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %57,2'si kadın, ortalama yaş $53,1 \pm 0,7$ yılıdır. Ölen hasta sayısı 25 (%7,2) saptandı. Ölen hastalarda ortanca tanı gecikme süresi 11 aydır. Sağ hasta grubunda preoperatif hipopitüitarizm daha yüksek iken, postoperatif hipopitüitarizm ölen hastalarda daha yüksekti. Sağ hastaların %26'ında seyrek granüllü adenom saptanmışken, ölen hasta grubunda görülmedi. Preoperatif ve son başvurudaki biyokimyasal değerlendirmelerde fark bulunmazken, sağ hasta grubunda ölen hasta grubuna oranla postoperatif 3. ay kontrolünde biyokimyasal remisyon daha yüksekti. Ölen hasta grubunda hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve malignite daha yüksek oranda görülmüş olup, en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE), malignite ve tanı gecikme süresi mortalite açısından öngörücüler olarak değerlendirildi.

Sonuç: Çalışmamızda akromegali hastalarında tanı gecikme süresi, MACE ve malignitenin önemli mortalite belirleyicileri olduğu tespit edildi. Erken teşhis, biyokimyasal kontrolün sağlanması, komorbiditeler ve sık rastlanan maligniteler açısından taramaların yapılması sağkalım açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: somatotropinoma , mortalite, sistemik komplikasyon, kanser

ABSTRACT

In acromegaly, morbidity and mortality, the impact of morbidity on mortality

Aim: The aim of our study was to determine the demographic, clinical, and hormonal characteristics, treatment options and responses, the frequency of comorbidity and predictors of mortality in acromegaly patients.

Material and Method: The 372 patients with acromegaly included in the study were retrospectively examined. The surviving and deceased patient groups were compared in terms of demographic, clinical, and hormonal characteristics, treatment options, treatment responses, comorbidity, and mortality rates.

Results: Of the patients included in the study, 57.2% were female, with a mean age of 53.1 ± 0.7 years. The number of deceased patients was 25 (7.2%). Diagnostic delay was higher in deceased patient group. Preoperative hypopituitarism was higher in the surviving patient group, while postoperative hypopituitarism was higher among the deceased patients. Sparsely granulated adenomas were observed in 26% of surviving patients, whereas none were found among the deceased patients. There were no differences in biochemical assessments between the two groups at preoperative and last visits. However, it was observed that biochemical remission at the 3-month postoperative follow-up was higher among the surviving patient group. The deceased patient group had higher rates of hypertension, congestive heart failure, coronary artery disease, and malignancy, with cardiovascular diseases being the most common cause of death. Major adverse cardiovascular events (MACE), malignancy, and diagnostic delay were evaluated as predictors of mortality

Conclusion: In our study, diagnostic delay, MACE, and malignancy were identified as significant determinants of mortality in acromegaly. Early diagnosis, achieving biochemical control, and screening for comorbidity and common malignancies are important for survival.

Keywords: acromegaly, mortality, systemic complications, cancer

1. GİRİŞ

Akromegali hipofiz adenomu kaynaklı aşırı büyüme hormonu(GH) salgılanması ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyinin artması sonucunda ortaya çıkan nadir kronik sistemik bir hastalıktır [1]. Prevalansı 2.8-13.7/100.000, yıllık insidansı 0.2-1.1/100.000 olarak bildirilmektedir [2]. Akromegalide spesifik yüz ve akral değişiklikler olmasına rağmen, hastalık yavaş seyirli olduğundan hastalık başlangıcından bir süre sonra bulgular fark edilir, bu da tanıda gecikmeye neden olur. Ortalama tanı gecikmesi 4.5-5 yıl olarak bildirilmektedir [2].

Akromegalide primer tedavi seçeneği mikroskobik ve endoskopik transsfenoidal cerrahi olup, cerrahi sonucunda hedeflenen yanıt sağlanamadığında somatostatin reseptör ligandları, dopamin agonistleri ve GH reseptör antagonistleri tercih edilmektedir. Cerrahi ve medikal tedaviye rağmen sebat eden agresif rezidü tümörlerde radyoterapi uygulanmaktadır [3].

Akromegali hastalarının %95'ten fazlasında ön hipofiz bezinde GH sekrete eden somatotrof hücrelerden veya GH ve PRL sekrete eden miks hücrelerden oluşan sporadik adenom mevcuttur. Nadiren akromegali tablosu ailesel sendromlar veya ektopik GH/GHRH salınımına bağlı oluşabilmektedir [4].

Akromegalide klinik tablo tümörün lokal kitle etkisine bağlı ve GH/IGF-1'in sistemik etkilerine bağlı oluşmaktadır. Hastalığın seyrinde tümörün lokal kitle etkisine bağlı baş ağrısı, görme problemleri, hipopitüitarizm gelişebilir [5]. GH/IGF-1'in sistemik etkilerine bağlı akral büyüme, hiperhidrozis, akantozis nigrikans, makroglossi gibi yumuşak doku ve cilt değişiklikleri, diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, uyku apnesi görülmektedir [5]. Klinikte akromegali hastalarında en sık rastlanan bulgular akral büyüme ve yüzde kabalaşma olduğu düşünülmektedir [6]. Yüzde değişiklikler burun ve kulaklarda büyüme, dudaklarda kalınlaşma, kafatasının alın kısmında artmış kabarıklık, dilde büyüme, prognatizm, dişlerin ayrılması, çene maloklüzyonu gibi değişiklikler görülmektedir [7]. Bu hastalarda ciltte kalınlaşma, terleme, akantozis nigrikans ve yağlı cilt gibi değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin

sebebinin glükozaminglikan birikimi, bağ dokusunda artmış kolajen sentezi ve ödem olduğu düşünülmektedir [8].

Diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı akromegalide artış göstermekle birlikte, normal popülasyona oranla daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır [9]. Akromegalide DM ve hipertansiyon gelişiminin tanı anındaki IGF-1 değeriyle ve hastanın yaşıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. İlerleyen yaşlarda ve tanı anındaki IGF-1 değeri yüksek olan hastalarda DM ve/veya hipertansiyon gelişme riski yüksektir[9]. Aynı zamanda akromegali hastalarında kolorektal ve tiroid kanserleri başta olmakla malignite riski de normal popülasyona oranla artmıştır [10].

Akromegalide kontrolsüz GH ve IGF-1 hipersekresyonu kardiyovasküler, solunumsal, metabolik ve neoplastik komplikasyonlarda ve mortalite oranında artışa sebep olmaktadır [11]. Akromegalide mortalitenin en sık sebebi kardiyovasküler komplikasyonlar olarak bildirilmiştir, buna rağmen son dönemlerde kanser nedeniyle mortalite artışı dikkat çekmektedir [12].

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda akromegalide mortalite oranının önceki yıllara oranla azaldığı bildirilmiştir [13, 14]. Bolfi ve arkadaşlarının araştırmasında 2008 öncesi yapılan çalışmalarda akromegali hastalarında mortalite genel popülasyona oranla artmış saptanırken, 2008 sonrası yapılan çalışmalarda ise mortalite azalmış olup genel popülasyonla benzer değerlerde görülmüştür [14]. Son dönemlerde tedavide transsfenoidal cerrahinin daha yaygınlaşması, konvansiyonel radyoterapinin azalması ve yerini stereotaktik radyoterapiye bırakması, somatostatin analogları ve GH reseptör antagonistleri gibi yeni tedavi seçeneklerinin artması, daha iyi hastalık kontrolü, daha sıkı morbidite takip ve tedavisinin sağlanması nedeniyle mortalite oranı önceki dönemlere göre kısmen azalmıştır [9, 14].

Bu çalışmada merkezimizde takip edilmekte olan akromegali hastalarında demografik, klinik ve hormonal özelliklerinin, tercih edilen tedavi seçeneklerini ve tedavi yanıtlarının, bu hastalarda komorbidite ve mortalite özelliklerinin, mortalite açısından öngörücülerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akromegali

2.1.1. Tarihçe ve Tanım

Akromegali el, ayak ve yüzde hipertrofi yapan durum olarak tanımlanmış olup bu terim, ilk kez Fransız nörolog Pierre Marie tarafından 1886'da kullanılmıştır. Bunun öncesinde de akromegali kliniğini tanımlayan hekimler olmuştur. Bunlardan biri de Hollandalı hekim Johannes'tir. O 1567 yılında Wier tıbbi yazılarında dev bir kadın tanımlamıştır. Fransız doktor Nicolas Saucerotte 1772 senesinde 39 yaşında akromegali kliniği ile uyumlu bir erkek hastadan bahsetmiştir. Fransız hekim olan Jean-Louis-March Alibert bu tabloyu 'Geant scrofuleux', İtalyan nöropsikiyatrist olan Andre Verga 'Prosopo-ectasia', İtalyan kriminolog Cesare Lombroso ise bu klinik tabloyu 'Macrosomia' olarak tanımlamıştır [15].

Akromegali hipofiz adenomu kaynaklı aşırı büyüme hormonu salgılanması ve IGF-1 seviyesinin artması sonucunda ortaya çıkan nadir kronik sistemik hastalıktır [1].

2.1.2. Epidemiyoloji

Akromegali nadir bir hastalık olup prevalansı 2.8-13.7/100.000, yıllık insidansı 0.2-1.1/100.000 şeklinde bildirilmektedir [2]. Ortanca tanı yaşı erkek cinsiyette 43 yıl, kadın cinsiyette 48,5 yıl olarak bildirilmiştir[16]. Araştırmalarda cinsiyetlere göre ciddi bir fark görülmemekle birlikte yaş ile prevalansının arttığı gösterilmiştir [17]. Akromegalide spesifik yüz ve akral değişiklikler olmasına rağmen, hastalık yavaş seyirli olduğundan hastalık başlangıcından bir süre sonra bulgular fark edilir, bu da tanı gecikmeye neden olur. Ortalama tanı gecikmesi 4.5-5 yıl olarak bildirilmiştir [2].

2.1.3. Patofizyoloji

Akromegali %95 ön hipofiz bezinde GH sekrete eden somatotrof hücrelerden veya GH ve prolaktin (PRL) sekrete eden miks hücrelerden oluşan sporadik

adenomdan kaynaklanmaktadır. Nadiren akromegali tablosu ailesel sendromlar veya ektojik GH/GHRH salınımına bağlı oluşabilmektedir [4].

GH sekrete eden adenomların gelişimine hücre siklusunda ve sinyal transdüksiyonunda düzensizlik, hücre siklusundaki genlerde bozulmuş ekspresyon ve tümör supressor gen ekspresyon kaybı sebep olmaktadır [4]. Birçok ön hipofiz hormonu gibi GH sekresyonu da G protein sinyal yolağı aracılığıyla düzenlenir. GNAS geni G proteinin alfa subünitesini kodlar. GNAS genindeki mutasyon sonucunda GTP-az aktivitesi azalır ve sürekli adenilil siklaz aktivasyonu oluşur. Bunun sonucunda artan siklik AMP protein kinaz yolağını uyarır ve hücre proliferasyonuna ve hormon hipersekresyonuna neden olur. GNAS genindeki somatik mutasyonlar *gsp* onkogeni olarak da adlandırılmaktadır ve akromegali vakalarının %40'na kadarında saptandığı bildirilmiştir [18]. Erken embriyonik dönemde GNAS somatik mutasyonu hipofiz, tiroid, paratiroid ve adrenal bezler gibi endokrin organlar dışında karaciğer ve timüs gibi organları etkileyerek McCune Albright Sendromuna sebep olur [19]. Ailesel akromegali hem izole hipofiz adenomu (FIPA) şeklinde, hem de multipl endokrin neoplazi Tip 1 ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlar şeklinde görülebilir [4].

Akromegali çoğunlukla hipofiz yerleşimli bir GH salgılayan tümörden kaynaklanır. Ayrıca ektojik GHRH salınımına bağlı akromegali de bildirilmiştir. Ektojik GHRH sekresyonu genellikle pankreas ve pulmoner karsinoid tümörlerden ve hipotalamik gangliositomalardan kaynaklanmaktadır [7].

GH salgılayan hipofiz adenomlar genelde benign karakterdedirler ve lokal invazyon göstererek agresif büyüseler bile metastaz yapmazlar. Bu adenomlar hücre morfolojisi, gen ekspresyonu, intraselüler GH granülasyonu ve invazyon derecesine göre 3 grupta sınıflandırılmaktadırlar [20]. Birinci grup adenomlar yoğun granüllü olup agresif karakterde değildir, mikro veya makroadenomlar şeklinde genellikle yaşlı hastalarda görülür. Genelde suprasellar alana değil, sfenoid sinüse invazyon gösterme eğilimindedir, somatostatin reseptör tip 2 ekspresyonu yoğundur, bu nedenle somatostatin reseptör ligandlarıyla (SRL) tedaviye iyi yanıt vermektedir. İkinci grupta saf GH sekrete eden adenomlar yoğun veya seyrek boyanan sitoplazmik granüller içerir, genelde invazyon göstermeyen makroadenom şeklinde saptanır. Üçüncü grup seyrek granüllü ve daha agresif adenomlar olup genç hastalarda daha

sık görülür. Hem sfenoid sinüse hem de suprasellar alana invaze olma eğilimindedir ve optik kiazma basısı daha sık görülür. SSTR2 ekspresyonu seyrek ve bu nedenle SRL ile tedaviye dirençlidir [20]

2.1.4. Akromegalinin Klinik Özellikleri

Akromegalinin klinik bulguları hipofizer kitlenin lokal etkilerine bağlı ve GH/IGF-1'in sistemik etkileri sonucunda oluşan bulgular olarak iki grupta değerlendirilmektedir [7, 21].

Kitlenin lokal bası etkilerine bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu, hipopitüitarizm ve hiperprolaktinemi görülebilir. Baş ağrısı hastaların %60'ında görülmekte olup adenom boyutundan bağımsızdır. Kitlenin duraya direkt basısı, trigeminal sinir irritasyonuna neden olan kavernoöz sinüs invazyonu veya direkt artmış GH etkisiyle baş ağrısına sebep olduğu düşünülmektedir. Adenomun optik kiazmaya basısı sonucunda superior temporalden başlayan ve bitemporal hemianopsiyle sonuçlanan görme alanında daralma görülmektedir. Persistan adenom basısı körlüğe kadar ilerleyebilmektedir [22]. Akromegali hastalarının 30%'unda hiperprolaktinemi görülmekte olup, bu hastalarda hiperprolaktinemi kitle bası etkisine bağlı ve/veya GH ve PRL sekrete eden miks tümörler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hipopitüitarizm normal hipofiz dokusuna kitle basısı sonucunda oluşmakta olup akromegali hastalarında 40% oranda görülmektedir [23].

GH ve IGF-1'in aşırı salgılanmasının yumuşak doku, kemik ve iç organlar üzerine sistemik somatik etkileri mevcuttur.

Klinikte akromegali hastalarında en sık rastlanan bulgular akral büyüme ve yüzde kabalaşma olduğu düşünülmektedir [6]. Yüzde değişiklikler burun ve kulaklarda büyüme, dudaklarda kalınlaşma, frontal kabarıklık, dilde büyüme, prognatizm, dişlerin ayrılması, çene maloklüzyonu gibi değişiklikler görülmektedir [7]. Yumuşak doku hipertrofisi sonucunda ayakkabı, eldiven ve yüzük numarasında artışa neden olacak şekilde el ve ayaklarda büyüme görülmektedir [24].

Bu hastalarda ciltte kalınlaşma, terleme, akantozis nigrikans ve yağlı cilt gibi değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin sebebinin glükozaminglikan birikimi, bağ dokusunda artmış kolajen sentezi ve ödem olduğu düşünülmektedir [8].

Akromegalide sık görülen ve günlük aktivitelerini kısıtlayan tablolardan biri de artropatidir. Bu hastalarda kıkırdak ve periartiküler fibröz dokuda hipertrofi sonucunda eklemlerde ödem, ağrı ve hareket kısıtlılığı görülmektedir [25]. Artralji genellikle mekanik, dejeneratif ve noninflamatuvar karakterde olup, hastaların %30-70'te görülmektedir [26]. Artralji büyük eklemlerde daha sık olmakla, tüm eklemlerde görülebilir [26]. Bunun dışında karpal tünel sendromu ve kübitel tünel sendromuna bağlı nöropati sık görülmekte olup, bu tablo sinire dışarıdan bası nedeniyle değil, ulnar ve median sinirlerde ödeme bağlı gelişmektedir [27].

IGF-1'in tiroisit proliferasyonunu indükleyici etkisinden dolayı akromegali hastalarında multinodüler guatr (MNG) daha sık saptanmakta olup, aynı zamanda diffüz guatr da görülmektedir [28].

Akromegali hastalarında gastrointestinal sistemde adenomatöz polipler, divertikülozis koli ve dolikokolon sık görülmektedir [29]. Divertiküller akromegalide daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır [30]. Kolon polipleri sık görülmektedir. Delhougne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegali hastalarının %45'inde kolonda polipler saptanmış olup, bu hastaların %24'ünde poliplerin adenomatöz karakterli olduğu görülmüştür [31]. Normal popülasyona oranla bu hastalar arasında kolorektal kanser sıklığı da artmıştır [29].

Bu hastalarda kardiyak kapak hastalıkları ve aritmi sık görülmektedir [5]. Artmış GH ve IGF-1 etkisiyle akromegalide hipertrofi, diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliğine kadar ilerleyen sistolik yetmezlik tablosundan oluşan kardiyomiyopati görülmektedir [5, 32, 33]. Koroner arter hastalığı prevalansı yapılan çalışmalarda değişken olup, bu hastalarda lipoprotein-a, trigliseritler, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü gibi kardiyovasküler risk faktörleri yüksek saptanmıştır [5, 34]. Bu hastalarda aynı zamanda hipertansiyon prevalansı da artmıştır [35]. Toplam 2562 hastanın dahil edildiği 18 seriden oluşan meta-analizde ortalama hipertansiyon prevalansı %35 (%18-60) saptanmıştır [36].

Akromegali hastalarının %60-80'inde tanıda uyku apne sendromu görülmekte olup, erkeklerde daha sık görülmektedir [37]. Genelde obstrüktif apne görülmekte olup, mandibular ve maksiller kemiklerde büyüme, yumuşak doku hipertrofisine bağlı uvulada büyüme, makroglossi, posterior ve lateral hipofarengal duvarlarda anatomik değişimler sonucunda gelişmektedir [38]. Bu hastalarda hipoksi ve hipoventilasyon görülebilir, bu tabloya santral solunum depresyonu ve kifoskolyoz da sebep olmaktadır [39]. Akromegalide aynı zamanda akciğer hacmi artmış olduğundan subklinik hipoksemi gelişebilir [40].

Akromegalide metabolik sendrom görülmektedir ki, yapılan çalışmalarda metabolik sendrom ve insulin direncinin kanser insidansını arttırdığı gözlenmiştir [41].

Bu hastalarda özellikle kolon ve tiroid kaynaklı olmakla benign ve malign tümör gelişme riski artmıştır [42-44]. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte, artmış GH ve IGF-1'in uzun süreli etkisi hücre büyümesinin ve proliferasyonunun tetiklenmesine neden olmaktadır [42]. Ayrıca IGF-1'in mitojenik ve anti-apoptotik etkisi de vardır [42].

2.1.5. Akromegalide Morbidite ve Mortalite

Literatürde akromegalide mortalite konusunda ilk çalışma 1970 yılında yapılmış olup, yapılan erken dönem çalışmalarda akromegalide mortalite normal popülasyona göre yüksek saptanmıştır. Bolfi ve arkadaşlarının araştırmasında 2008 öncesi yapılan çalışmalarda akromegali hastalarında mortalite artmış saptanırken, 2008 sonrası yapılan çalışmalarda ise tedavide konvansiyonel radyoterapi kullanımının azalması, somatostatin analogları gibi yeni tedavi seçeneklerinin artması, daha iyi hastalık kontrolü, daha sıkı morbidite takip ve tedavisinin sağlanması nedeniyle mortalite oranı önceki dönemlere göre kısmen azalmıştır [9, 14]. Ölüm nedenleri arasında en sık kardiyovasküler hastalıklar bildirilmiştir, ardından solunum hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar takip etmektedir [45]. Önceki çalışmalarda kardiyovasküler olaylar ölüm nedenleri arasında ön sıradayken, son dönemde akromegali hastalarında mortalite oranı azalmasına rağmen malignite nedeniyle ölüm artış göstermektedir [14]. Son zamanlarda ölüm nedenleri arasında malignitenin ön sıralarda yer almasına akromegalide biyokimyasal kontrolün

sağlanması sonucunda kardiyovasküler komplikasyonların kısmen azalması ve genel popülasyonla benzer şekilde yaş, çevresel ve genetik nedenlerden dolayı malignite sıklığında artış sebep olabilir [14].

2.1.6. Akromegali Tanısı

Akromegali tipik klinik bulguları görülen ve tipik klinik bulguları olmayan ancak kontrolsüz tip 2 DM, hipertansiyon, karpal tünel sendromu gibi akromegalide de rastlanan komorbiditelere sahip kişilerde IGF-1 ölçümü önerilmektedir. Bunun dışında hipofiz adenomu görülen hastalarda da IGF-1 ve diğer ön hipofiz hormonlarının ölçümü tavsiye edilir [46].

Tetkik sırasında ilk serum IGF-1 değeri ölçümü önerilmekte olup genelde GH seviyesi ile koreledir. IGF-1'in referans değerleri yaş ve cinsiyet göre değişkenlik göstermektedir. IGF-1 değeri yaş ve cinsiyete göre referans aralığındaysa akromegali dışlanır [47]. GH pulsatil salınan bir hormon olduğundan akromegali tanısında rastgele ölçümü önerilmemektedir [48]. IGF-1 yüksek veya şüpheli bulunan hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) önerilir. Bu testte 75 gr oral glukoz verildikten sonra glukoz ve GH seviyeleri 0. 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülür. GH değeri <1 µg/L altına baskılanmazsa, tanının doğrulanması önerilir [3]. İmmünlüminometrik yöntem daha hassas olduğundan bu yöntemde kesme değeri 0,4 ng/ml olarak alınır [49]. IGF-1 değeri yüksek, OGTT sonrası GH baskılı olması akromegali tanısını dışlamaz, bu hastalarda ileri tetkik ve takip önerilir [50].

Akromegali açısından şüpheli hastalarda adenom değerlendirilmesi açısından hipofiz MR görüntülemesi önerilmektedir [46]. Adenom optik kiazmaya bası yapıyorsa, görme alanı değerlendirilmelidir [50]. MR'da adenom görülmediğinde klinik ve klinik akromegaliyi destekler nitelikteyse, hasta ektopik odak açısından tetkik edilmelidir. Bu hastalarda kranial görüntüleme sonrasında torakal ve abdominal görüntüleme yapılmalıdır. Hipofiz MR'da adenom olmaksızın hipofiz genişlemesi görülen hastalarda GHRH düzeyi ölçümü önerilir [51, 52]

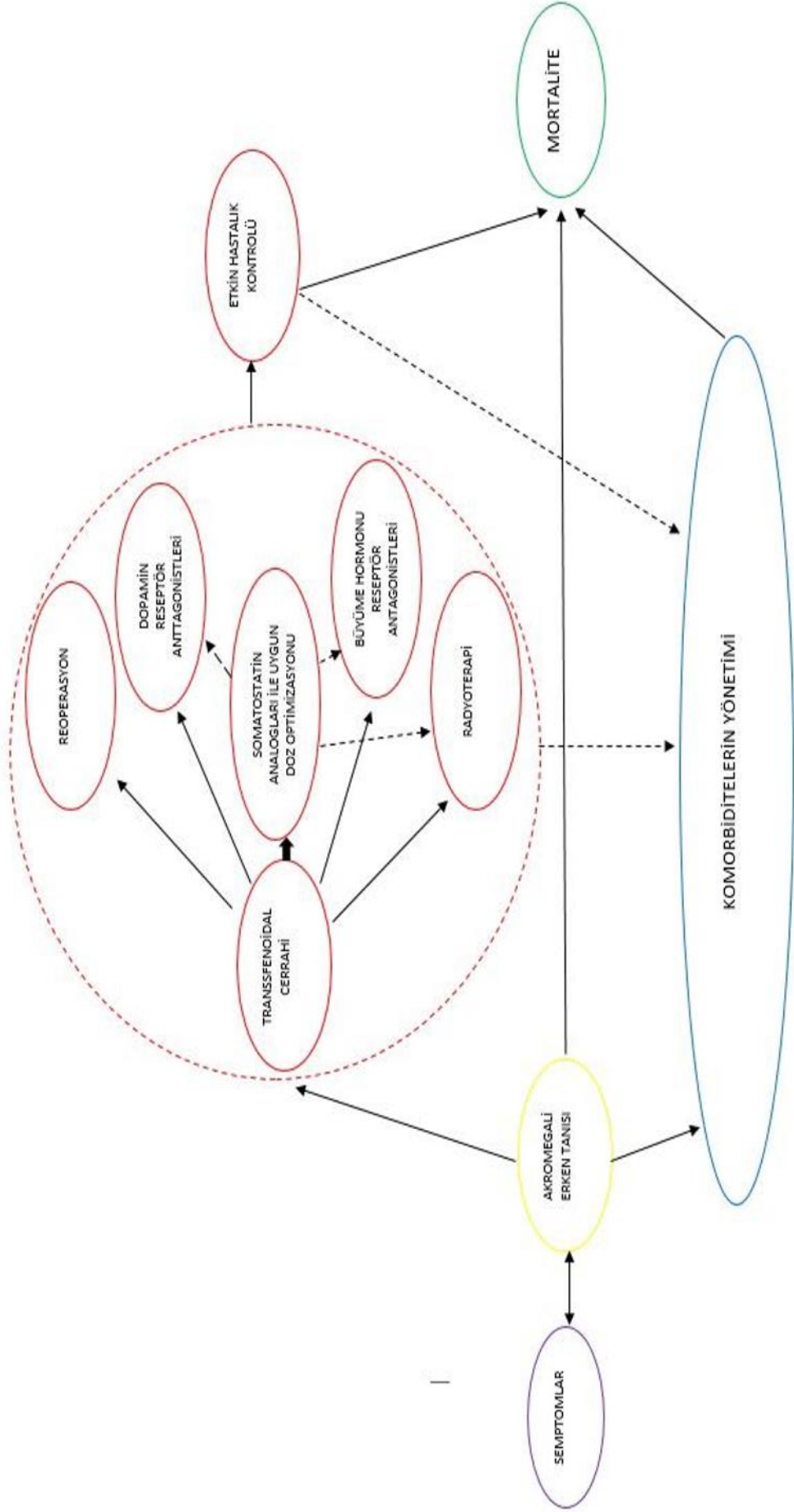
2.1.7. Tedavi

Kontrolsüz akromegali hastaları kardiyovasküler, serebrovasküler, solunumsal ve neoplastik hastalıkları açısından riskli olup, normal popülasyona göre sağkalımı

daha dūřüktür [53, 54]. Son dōnemde yapılan çalıřmalarda biyokimyasal ve klinik kontrolū saęlanan hastaların mortalite oranının normal popūlasyondaki orana eřdeęer olduęu gōsterilmiřtir [55]. Bu nedenle klinik ve biyokimyasal hastalık kontrolū komorbidite ve hasta saękalımı açısından çok önemlidir. Akromegalide tedavi hedefleri IGF-1 deęerinin yařa gōre belirlenmiř referans aralıęında, ölçülen herhangi GH deęerinin <1.0 μg/L olması ve oral glukoz tolerans testi sonrası GH<0,4 μg/L olmasının yanı sıra, tūmōrūn lokal etkilerinin ve GH/IGF-1 sistemik etkilerinden dolayı ortaya çıkan semptomların gerilemesi, komorbidite kontrolūnūn saęlanmasıdır [56].

Akromegali hastalık kontrolū ve yōnetimi içerisinde endokrinoloji, nōroradyoloji, nōropatoloji, beyin cerrahi, radyasyon onkoloji, nōro oftalmolojinin olduęu multidisipliner ekip ile saęlanmalıdır [4].

Akromegalide tedavi seçenekleri cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapidir [56].



Şekil 1. Akromegalide hastalık yönetimi ve mortalite ile ilişkisi.

2.1.7.1.Cerrahi

Akromegali hastalarında önerilen ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavide endoskopik transsfenoidal cerrahi tercih edilmektedir [3]. Bazı cerrahlar tarafından hala mikroskobik cerrahi kullanılmakta olup, endoskop kullanımının endokrin remisyonda üstünlüğü saptanmasa da geniş total rezeksiyon açısından daha üstün olduğu bildirilmiştir [57, 58].

Akromegalide cerrahi ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen uyku apnesi ve kalp yetmezliği gibi yumuşak doku büyümesi sonucunda oluşan ve anestezi riski oluşturan komorbiditelerde operasyon sırasında riski azaltmak amacıyla cerrahi öncesi dönemde SRL tedavisi önemli rol oynamaktadır [3]. Ayrıca operasyon için riskli olan, ya da tümör konumu veya invazyonu nedeniyle operasyona uygun olmayan, ya da operasyonu kabul etmeyen hastalarda primer medikal tedavi önerilebilmektedir [3]. Bazı çalışmalarda preoperatif medikal tedavinin postoperatif cerrahi remisyona katkısı olduğu bildirilmiştir [59, 60].

Hipofiz cerrahisinde hedef tümör rezeksiyonu ve endokrin remisyon sağlanması, bu sırada nazal konjesyon, beyin omurilik sıvısı sızıntısı, tümör yatağında lokal kanama, menenjit, diabetes insipidus, görme alanı kaybı ve hipopitüitarizm gibi komplikasyonların önlenmesidir [61]. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan ameliyat sonucunda mikroadenomlarda %90 oranında, makroadenomlarda ise %50-60 oranında endokrin remisyon sağlanmaktadır [61-63]. Cerrahi deneyim dışında, tümör boyutu, tümör invazyonu ve preoperatif GH değerleri de postoperatif remisyonu etkileyen belirleyicilerdir [61-64]. Kavernoöz sinüs ve dura invazyonu gözlenen hastalarda genelde postoperatif remisyon sağlanamamakta olup, ek tedavi endikasyonu doğmaktadır [65, 66].

Amerikan Endokrin Derneği'nin (Endocrine Society) 2014'te yayınlanan kılavuzunda remisyon açısından değerlendirmenin operasyon sonrası 12. haftada yapılması, bu değerlendirmede GH ve serum IGF-1 ölçümü, ayrıca cerrahi bölgenin ve rezidü adenomun görülmesi amacıyla hipofiz görüntülemesi önerilmektedir [3]. Ayrıca operasyon öncesi görme alanı defekti saptanan hastada cerrahi sonrası görme alanının tekrardan kontrolü önerilir [1].

2.1.7.2. Medikal Tedavi

Cerrahi tedaviye rağmen kür sağlanamayan, cerrahi için uygun olmayan veya cerrahiye reddeden hastalarda medikal tedavi önerilmektedir. Medikal tedavide günümüzde somatostatin reseptör ligandları (SRL) grubunda yer alan oktreotid, lanreotid ve pasireotid, dopamin agonisti olarak kabergolin ve GH reseptör agonisti olan pegvisomant kullanılmaktadır [3].

2.1.7.2.1. Somatostatin Reseptör Ligandları

Medikal tedavide ilk tercih SRL grubu ajanlar olup, iki jenerasyona ayrılmaktadır. İlk jenerasyona somatostatin reseptör 2'ye (SSTR-2) güçlü bağlanan ajanlar oktreotid ve lanreotid, ikinci jenerasyona ise somatostatin reseptör 5'e (SSTR-5) güçlü bağlanan ajan pasireotid dahildir [67]. Birinci ve ikinci nesil SRL'ler somatostatin reseptörünü bağlanarak aktive eder ve bunun sonucunda GH sekresyonunu inhibe etmektedirler, aynı zamanda proapoptotik ve antiproliferatif yolları aktive ederek antitümör etki sağlamaktadırlar [68].

Birinci nesil SRL'ler öncelikli olarak SSTR-2'ye bağlansalar da, SSTR-5'e de etki etmektedirler [69]. Biyokimyasal ve klinik kontrolün sağlanması ve tümör boyutunun azalması üzerine oktreotid LAR ve lanreotid Autogel etkisi benzerdir [70]. Doksan çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde birinci nesil SRL kullanan 3787 hasta arasında %54'ünde IGF-1, %55'de GH kontrolü sağlandığı bildirilmiştir, oktreotid LAR ve lanreotid Autogel arasında fark saptanmamıştır [71]. 41 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analizde birinci nesil SRL tedavisi altında olan 1685 hastanın %53'te tümör boyutunda azalma olduğu bildirilmiştir [72]. Baş ağrısı, yumşak doku şişmesi ve uyku apnesi gibi bazı semptomlar SRL tedavisi altında sıklıkla gerilemektedir [56]. Birinci nesil SRL tedavisine biyokimyasal yanıt belirleyicileri arasında cinsiyet, adenomun histolojik yapısı, boyutu, bazal IGF-1 ve GH değeri önemli bir yer tutmaktadır [73].

Birinci nesil SRL'lere dirençli hastalarda pasireotid kullanımı önerilmektedir. Birinci nesil SRL ve pegvisomant kombinasyonu kullanan hastalarda birinci nesil SRL pasireotidle değiştirildiğinde pegvisomant dozunda %66 oranında azaltıldığı gözlenmiştir [74, 75]. Pasireotidin hiperglisemik etkisi nedeniyle diyabetik ve prediyabetik hastalarda kullanımı kısıtlıdır [76].

Tüm SRL'lerin yaygın görülen diyare, karın ağrısı ve safra kesesi taşı gibi gastrointestinal yan etkilerine ek olarak, nadir alopesi ve bradikardi gibi yan etkileri de görülmektedir[56].

2.1.7.2.2. Dopamin Agonistleri

D2 reseptör agonisti olan kabergolin IGF-1 ve GH değerleri hafif yüksek olan hastalarda kullanılabilir. Şahin ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada SRL tedavisine dirençli 129 hastadan 75'te (%58) IGF-1 değeri normal değerlere kadar gerilediği bildirilmiştir [77]. Dokuz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kabergolinin tek ajan olarak kullanıldığı hastaların üçte birinde IGF-1 seviyelerinin normal değerlere kadar azalmıştır [78]. Aynı meta-analizde SRL tedavisiyle kombine kabergolin kullanan 77 hastanın %52'sinde IGF-1 değeri normalleşmiştir ve bunun prolaktin seviyesinden bağımsız etki olduğu bildirilmiştir [78]. Kabergolin kullanımında yan etki olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, konstipasyon, nazal konjesyon, postüral hipotansiyon ve dürtü kontrol bozukluğu görülebilir [78]. Parkinson hastalığında yüksek doz kabergolin kullanımına bağlı kardiyak valvulopati görülmektedir, akromegalide kısmen daha düşük dozda kabergolin kullanılmakta olup, bu yan etki oluşumunu destekleyen yeterli veri saptanmamıştır [79].

2.1.7.2.3. Büyüme Hormon Reseptör Antagonisti

Pegvisomant GH reseptör antagonisti olup, endojen GH reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak GH etkisini inhibe etmekte ve IGF-1 seviyesini azaltmaktadır. Pegvisomant SRL ve kabergolinden farklı olarak periferik GH reseptörlerini bloke ederek IGF-1 salınımını azaltmakta olup, etkinliği adenom özelliklerinden bağımsızdır [80]. IGF-1'in GH üzerine negatif geri besleme etkisini bozduğundan pegvisomant kullanan hastalarda GH seviyeleri yüksek saptanır ve biyokimyasal değerlendirme IGF-1 takibi ile yapılması önerilir [81]. ACROSTUDY çalışmasında 10 yıllık takipte pegvisomant tedavisi altında hastaların %73'ünde normal IGF-1 değerlerine ulaşıldığı bildirilmiştir [82]. Yaş, vücut kitle indeksi ve bazal IGF-1 değeri pegvisomant tedavisi altında IGF-1 yanıtı açısından öngörücü belirteçlerdir [83]. DM tanılı hastalarda pegvisomant altında IGF-1 seviyesinin normalleşmesi daha az görülmekte olup, bu insülinin hepatositlerde GH reseptör ekspresyonuna etkisiyle ilişkilendirilmektedir [84]. Pegvisomantın adenoma antiproliferatif etkisi

olmadığından progrese adenomu olan veya rezidü adenomu olan hastalarda tercih edilmemektedir. ACROSTUDY çalışmasında %6,8 oranında hastada tümör boyutunda artış saptanmıştır [85]. Pegvisomantın hiperglisemide glukoz dengesini sağlayıcı etkisi mevcut olup, bunun nedeni GH reseptörü üzerinden GH etkisinin inhibe edilmesi, sonucunda insülin ve inkretin sekresyonu baskılanmasının ortadan kalkmasıdır [86].

Pegvisomant tedavisi altında transaminaz yüksekliği, döküntü ve enjeksiyon yerinde lipohipertrofi dahil lokal reaksiyonlar görülebilir [80, 85]. Transaminaz yüksekliği ilaç dozu azaltıldığında veya kesildiğinde genelde normal değerlere gerilemektedir [87].

Pegvisomant kullanımı günlük 10,15 veya 20 mg'lık dozlarda subkutan enjeksiyon şeklinde önerilmektedir [3].

2.1.7.3. Radyoterapi

Cerrahi ve medikal tedaviye rağmen biyokimyasal yanıt alınamayan, tümörde büyüme kontrolü sağlanamayan hastalarda radyoterapi önerilmektedir [3, 56]. Primer tedavi olarak önerilmeme sebeplerine GH/IGF-1 düzeylerinin normal değerlere daha geç düşmesi (5-10 yıl), hipopitüitarizmin yüksek oranlarda görülmesi ve diğer komplikasyonları dahildir [3]. Son dönemlerde konvansiyonel fraksiyone radyasyonun yerini Gamma knife ve Cyberknife gibi stereotaktik radyasyon tedavisi almaktadır [88]. Toplamda 352 hastanın dahil edildiği bir retrospektif çalışmada stereotaktik ve fraksiyone radyoterapi alan hastalar karşılaştırılmış, stereotaktik radyoterapide daha erken biyokimyasal yanıtın sağlandığı, fraksiyone radyoterapide daha yüksek oranda hipopitüitarizm geliştiği bildirilmiştir [89]. 2017'de yayınlanan bir meta-analizde radyoterapiden sonra 5-10 yıl içinde hastaların %50-75'inde tümör boyutunda küçülme görülmüş, 5 yılda hastaların %50'sinde biyokimyasal remisyon sağlandığı bildirilmiştir [88].

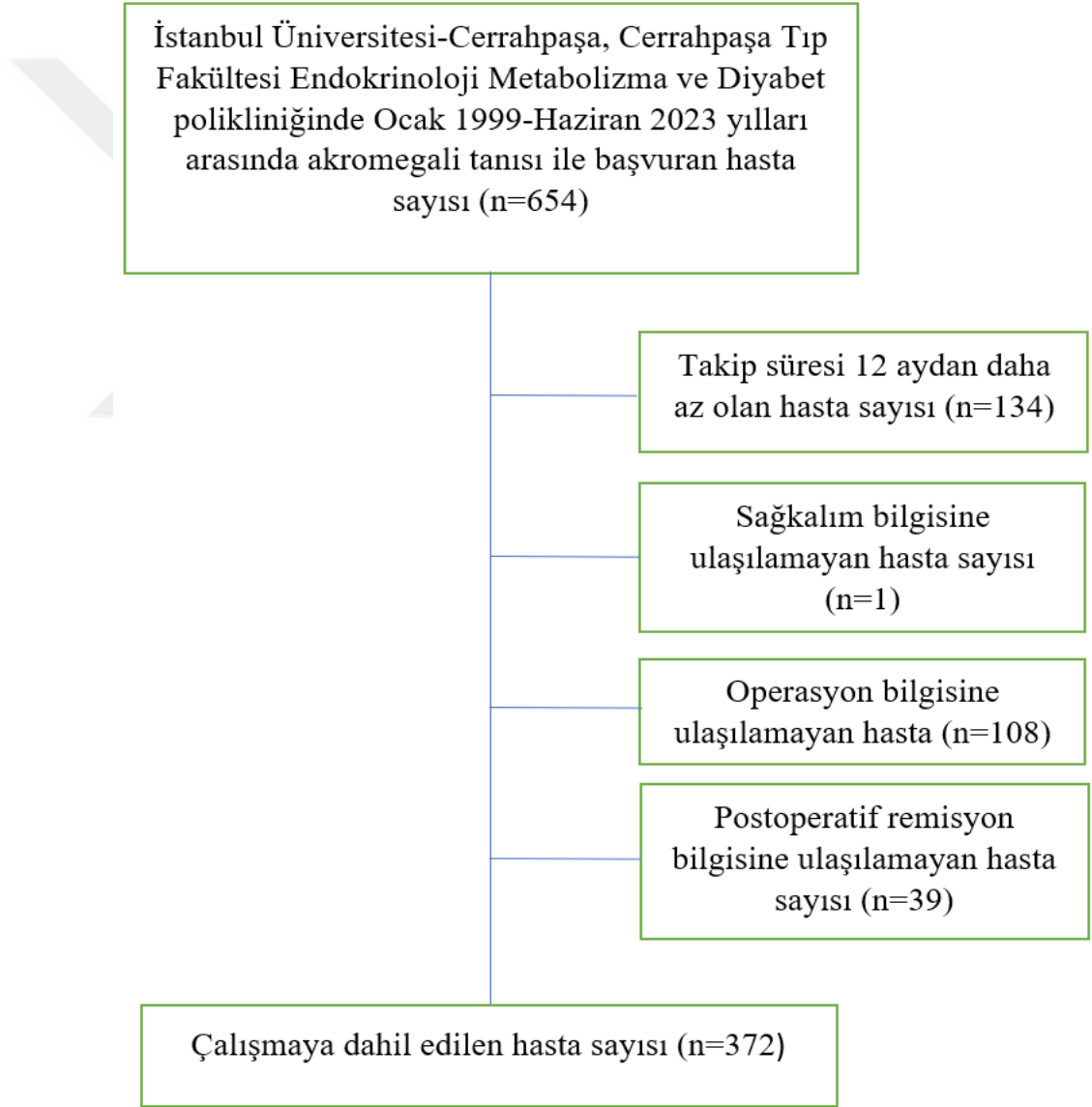
Radyoterapinin en sık görülen yan etkisi hipopitüitarizm olup, stereotaktik radyoterapi sonrası hastaların %30'unda, konvansiyonel radyoterapi uygulanan hastaların %50'sinde 10 yıl içinde hipopitüitarizm gelişmektedir ve bu sebeple radyoterapi uygulamasından sonra hastalarda hipofiz fonksiyonlarının yıllık kontrolü

önerilir [3, 56, 90]. Hipopitüitarizm dışında görme kaybı, kranial sinir felci ve beyinde radyonekroz gibi yan etkiler görülmektedir [88].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı

Yapmış olduğumuz tek merkezli, retrospektif çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet polikliniğinde 1999-2023 yılları arasında akromegali tanısı ile takipli hastaların dosyaları taranarak yapılmıştır.



Şekil 2. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri.

Dahil edilme kriterleri:

1. Güncel kılavuzlarda belirtildiği üzere biyokimyasal ve patolojik olarak akromegali tanısı alması
2. En az 1 yıl takip edilmiş olması

Dışlama kriterleri:

1. Aşağıda belirtilen klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik verileri eksik olan hastalar:

- Bazal demografik özellikler (cinsiyet, tanı ve ameliyat sırasındaki yaş)
- Postoperatif remisyon bilgisi
- Transsfenoidal cerrahi bilgisi
- Sağkalım durumu

Hastaların bilgilerine geriye dönük olarak taranarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet poliklinik dosyaları ve İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı üzerinden ulaşılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, sağkalım durumu, takip süresi, operasyon öncesi hipofizde kitle özellikleri (boyut, suprasellar invazyon, dura invazyonu, kavernoöz invazyon), operasyon öncesi ve operasyon sonrası 3. ay GH, IGF-1 değerleri, hipopitüitarizm değerlendirilmesi amacıyla TSH, serbest T3, serbest T4, FSH, LH, östradiol, testosteron, kortizol, ACTH değerleri, adenomun histopatolojik özellikleri (granülasyon, ki-67, p53), operasyon öncesi ve sonrası akromegali nedeniyle kullandığı ilaçlar, radyoterapi, son vizitteki GH, IGF-1 değerleri, medikal tedavi bilgileri, DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, uyku apnesi, dislipidemi, serebrovasküler olay, malignite öyküsü kaydedilmiştir. Hastaların ölüm nedenlerine dosyalardan ve hastane sisteminden ulaşamadığı takdirde yakınlarıyla iletişime geçilerek ulaşılmıştır. Malignite durumunu değerlendirmek amacıyla Başhekimlik onayıyla İstanbul Hastaneler Otomasyon Programı üzerinden Onkoloji ve Genel Cerrahi bölümleri başta olmakta tüm poliklinikler üzerinden kaydı olan ve doğrulanmış akromegali tanısına eşlik eden herhangi malignite tanısı girişi olan hastalar saptanmıştır. Hastaların tanı yaşı dışında hastalık başlangıç zamanı tanıda gecikme sürecini değerlendirmek amaçlı kaydedilmiştir.

3.2. Endokrinolojik değerlendirme ve hastalık yönetimi

Akromegali tanı kriterleri Endokrin Derneği (Endocrine Society) kılavuzunda belirtildiği üzere, hastada akromegali klinik bulgularının olması, hipofiz MRG ile onaylanmış adenom bulunması, IGF-1 değerinin yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş referans aralığının üzerinde olması, 75 gr oral glukoz verildikten sonra ölçülen GH değerinin baskılanmayarak, $>1 \mu\text{g/L}$ saptanması olarak belirlenmiştir [3].

Hastalara ilk tedavi seçeneği olarak kılavuzlarda belirtildiği üzere TSS uygulanmıştır. Klinikteki yoğunluktan dolayı operasyon planı geciken ve acil tedavi endikasyonu olmayan hastalara operasyon öncesi medikal tedavi seçeneği sunulmuş ve uygulanmıştır. Dura, suprasellar ve kavernoöz sinüs invazyonları preoperatif invazyon olarak tanımlanmıştır. Operasyon sonrası 3. ayda hastaların GH ve IGF-1 değerleri görülmüştür. IGF-1 değerinin yaşa göre belirlenmiş referans aralığında, ölçülen herhangi GH değerinin $<1.0 \mu\text{g/L}$ olması ve oral glukoz tolerans testi sonrası $\text{GH}<0,4 \mu\text{g/L}$ remisyon olarak değerlendirilmiştir [3]. Postoperatif görüntülemelerde hipofizde persistan kitle saptandığında hastalar yeniden operasyona yönlendirilmiştir. Operasyona uygun olmayan hastalarda medikal tedavi uygun görülmüştür. Orta-şiddetli semptom ve bulgulara sahip persistan akromegali hastalarına somatostatin reseptör ligandları (SRL), hafif şiddetli bulgular gözlenen ve IGF-1 değeri hafif artmış hastalara kabergolin tedavisi başlanmıştır. SRL tedavisi sonrası IGF-1 yaş ve cinsiyete göre normal aralığa gelmesi ve herhangi GH değeri $<1 \mu\text{g/L}$ görülmesi yeterli yanıt olarak değerlendirilmiştir [46]. 12 ay maksimal doz SRL (oktreotid LAR 40 mg/28 gün; lanreotid Autogel (ATG) 120mg/28 gün) kullanımına rağmen hedeflenen yanıtı ulaşılamadığında bu tablo SRL dirençli olarak kabul edilmiştir [91]. Bu hastalarda tedaviye pegvisomant veya kabergolin eklenmiştir [3]. TSS sonrası operasyon için uygun olmayan rezidüel kitlelerde ve medikal tedaviye yanıtız hastalarda radyoterapi uygulanmıştır [3].

3.3. Laboratuvar ölçümler

GH ve IGF-1 seviyeleri 2002 yılından önce ABD'nin Texas eyaletindeki Webster'daki *Diagnostic System Laboratories INC.* tarafından bir immünoradyometrik analiz (IRMA) kullanılarak ölçülmüştür. IGF-1 için normal

referans değerleri, hastanın yaşı temel alınarak değişmektedir: 30-40 yaşı için 100-494 ng/ml, 40-50 yaşı için 101-303 ng/ml, 50-70 yaşı için 78-258 ng/ml.

2002 yılından sonra GH ve IGF-1 seviyeleri İtalya'nın Saluggia şehrindeki DiaSorin firmasının Liaison otomatik analiz cihazı kullanılarak tek basamaklı kemilüminesans sandviç analizi ile analiz edilmiştir. IGF-1 için normal referans değerleri ise hastanın yaşı temel alınarak şu şekildedir: 16-20 yaşı için 267.5-470.8 ng/ml, 21-24 yaşı için 149-332 ng/ml, 25-39 yaşı için 107.8-246.7 ng/ml, 40-54 yaşı için 92.7-244.6 ng/ml, 55 yaşı ve üzeri bireyler için ise 54-204.4 ng/ml.

Bu referans değerler, hastaların IGF-1 seviyelerini değerlendirmek ve teşhis ve klinik amaçlarla yorumlamak için kullanılmaktadır.

3.4. Radyolojik değerlendirme

Radyolojik görüntülemeler 2018'e kadar 1,5 Tesla MRG ile yapılmış olup o tarihten beri 3 Tesla MRG ile değerlendirilmektedir. <10mm olan adenomlar mikroadenom, >10mm olan adenomlar makroadenom olarak tanımlanmıştır.

3.5. İstatiksel analiz

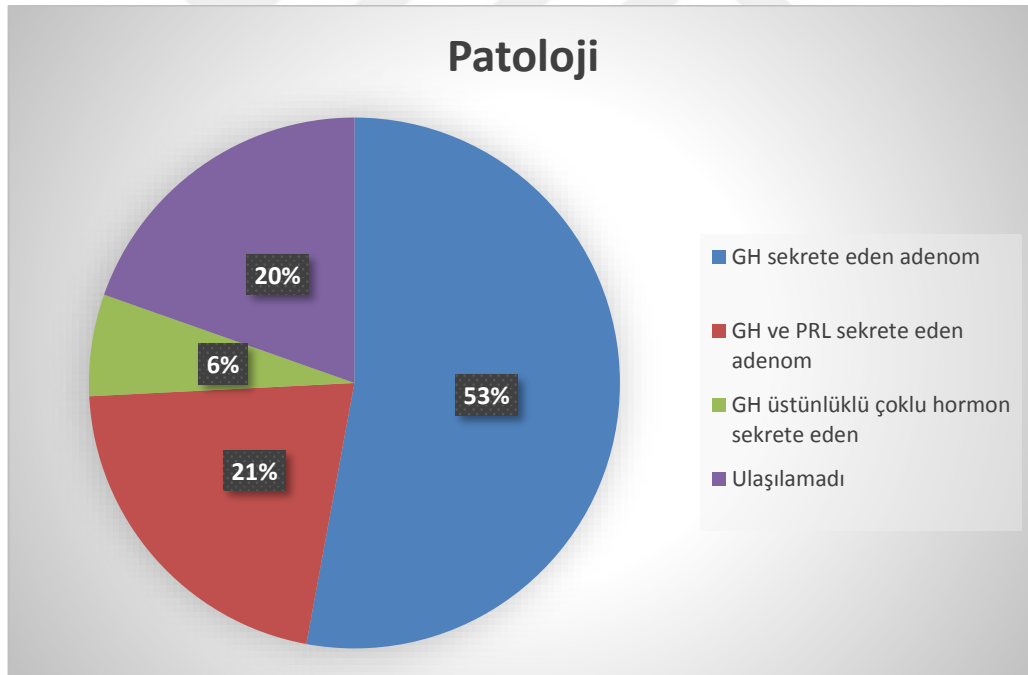
İstatiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences 26.0 (SPSSprogramı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma, Medyan) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Sürekli değişkenler veri dağılımı normalse ortalama \pm standart sapma (SD), normal değilse çeyrekler arası aralık (IQR) ile ortanca şeklinde sunuldu. Normal dağılım gösteren veriler arasındaki ortalamaları karşılaştırmak için T-test kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermiyorsa, medyanlar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmayan nitel verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi ve tüm sonuçlar %95 güven aralığı ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler ve klinik özellikler

Çalışmaya toplam 372 akromegali tanılı hasta dahil edildi. Bu hastaların %57,2'i kadındı. Ortalama yaş $53,1 \pm 0,7$ yıl saptandı. Ortanca tanı yaşı 40 [IQR:32-49] yıl olup ortanca takip süresi 108 [IQR:62,5-150] aydı. Ortanca tanıda gecikme süresi erkeklerde 12 [IQR:1-89,5] ay, kadınlarda 7 [IQR:1-44] aydı. Hastaların tanıda ortanca IGF-1/ULN 2 [IQR:2-3] saptandı. Hastaların %42'de kavernoöz sinüs invazyonu vardı. Çalışmaya alınan hastalardan operasyona uygun olmayan, ya da operasyon tarihi geç tarihe planlanan 113 (%30,4) hastaya operasyondan önce ilk tedavi seçeneği olarak medikal tedavi uygulanmıştır. Üç yüz kırk sekiz (%93,5) hastaya transsfenoidal cerrahi uygulanmıştır (Tablo 1).

Adenomlar histolojik açıdan değerlendirildiğinde en sık izole GH sekrete eden adenom saptandı ve 91 (%24,5) hastada seyrek granüllü adenom görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Histolojik değerlendirme.

Hipopitüitarizm açısından değerlendirildiğinde 50 (%13,4) hastada preoperatif dönemde, 100 (%26,9) hastada ise erken postoperatif dönemde hipopitüitarizm geliştiği görüldü. Her iki dönemde de en sık görülen klinik tablo glukokortikoid

eksikliği, santral adrenal yetmezlik olup, preoperatif dönemde 30 (% 8,1) hastada, postoperatif dönemde 42 (%11,3) hastada görüldü (Tablo 1).

Operasyon sonrası 3.ay değerlendirmesinde 114 (%30,6) hastada erken remisyon saptandı. Postoperatif dönemde 290 (%78) hasta SRL almış olup, kabergolin kullanan 148 (%39,8) hasta ve pegvisomant kullanan 55 (%14,8) hasta vardı. Medyan postoperatif SRL kullanım süresi 84 [IQR:29,75-134,75] ay olup, toplam medyan SRL kullanım süresi 85,5 [IQR:29,75-136,75] aydır.

Toplam 90 (%24,2) hastaya stereotaktik radyocerrahi uygulanmış olup, detaylı olarak Tablo 1’de verilmiştir.

Son başvurudaki durumları değerlendirildiğinde 81 (%21,8) hastada aktif hastalık, toplam 245 (%65,9) hastada remisyon saptandı. Son başvuru klinik durum değerlendirmeleri tabloda detaylı verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Akromegali hastalarının demografik özellikleri, radyolojik, laboratuvar ve klinik değerlendirmeleri ve tedavi seçenekleri

Özellikler		
Cinsiyet, erkek, n (%)	157	(42,2%)
Tanıda gecikme süresi, ay, medyan [IQR]	10,5	[1-58,5]
Preoperatif GH, ug/L, medyan [IQR]	10	[4-27]
Preoperatif IGF-1, ug/L, medyan [IQR]	692	[494,5-943,5]
Preoperatif invazyon, n (%)	201	(54%)
Kavernöz sinüs invazyonu, n (%)	156	(41,9%)
Maks. tümör boyutu, mm, medyan [IQR]	16	[11,5-25]
TSS, n (%)	348	(93,5)
Patoloji, n (%)		
<i>GH sekrete eden adenom</i>	197	(52,9)
<i>GH+PRL sekrete eden adenom</i>	79	(21,3)
Seyrek granüllü adenom, n (%)	91	(24,5)
Erken remisyon, n (%)	114	(30,6%)
Tekrar TSS, n (%)	40	(10,7%)
Preoperatif medikal tedavi, n (%)	113	(30,4%)
Postoperatif medikal tedavi, n (%)		
<i>SRL</i>	290	(78%)
<i>Kabergolin</i>	148	(39,8%)
<i>Pegvisomant</i>	55	(14,8)
Radyoterapi, n (%)		
<i>Gamma knife</i>	18	(4,8%)
<i>Cyberknife</i>	8	(2,2%)
<i>Ulaşılamadı</i>	64	(17,2%)
SRL direnci, n (%)	99	(26,6%)
Preoperatif hipopitüitarizm, n (%)	50	(13,4%)
Postoperatif hipopitüitarizm, n (%)	100	(26,9%)
Son durum, n (%)		
<i>Aktif</i>	81	(21,8%)
<i>İlaç altında remisyon</i>	148	(39,8%)
<i>İlaçsız remisyon</i>	97	(26,1%)
<i>Diskordant</i>	44	(11,8%)
Ölüm, n (%)	25	(6,7%)
Malignite, n (%)	44	(11,8%)
DM, n (%)	141	(37,9%)
Hipertansiyon, n (%)	140	(37,6%)
OSAS, n (%)	39	(10,5%)
KAH, n (%)	46	(12,4%)
KKY, n (%)	15	(4%)
Dislipidemi, n (%)	81	(21,8%)
SVO, n (%)	9	(2,4%)

Çalışmaya alınan tüm akromegali hastaları komorbidite ve komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde en sık HT ve DM geliştiği saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya alınan akromegali hastaları arasında komorbidite ve komplikasyon dağılımı

Komorbiditeler	n=372	%
DM, n (%)	141	37,9
Hipertansiyon, n (%)	140	37,6
Dislipidemi, n (%)	81	21,8
KAH, n (%)	46	12,4
Malignite, n (%)	44	11,8
OSAS, n (%)	39	10,5
KKY, n (%)	15	4
SVO, n (%)	9	2,4

Tabloda da görüldüğü üzere 44 (%11,8) hastada malignite geliştiği görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 3. Çalışmaya alınan akromegali hastaları arasında malignite dağılımı

Malignite		
Tiroid kanseri, n (%)	26	(7%)
Meme kanseri, n (%)	5	(1,3%)
Kolon kanseri, n (%)	4	(1,1%)
Akciğer kanseri, n (%)	4	(1,1%)
Beyin tümörü, n (%)	1	(0,3%)
Endometrium kanseri, n (%)	1	(0,3%)
Baş-boyunun mukoepidermoid kanseri, n (%)	1	(0,3%)
MALT lenfoma, n (%)	1	(0,3%)
Mezotelyoma, n (%)	1	(0,3%)
Pankreas kanseri, n (%)	1	(0,3%)
Timoma, n (%)	1	(0,3%)

Bu hastalarda maligniteler arasında en sık görülen tiroid kanseri olup, 26 (%7) hastada gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4. Ölüm nedeni dağılımı (%)

Ölüm nedeni	n=25	%
Kardiyovasküler olaylar, n (%)	8	(32)
Malignite, n (%)	4	(16)
Enfeksiyon, n (%)	4	(16)
Serebrovasküler olay, n (%)	1	(4)
Ulaşılamayan	8	(32)

4.2. Ölen ve sağ hasta gruplarının karşılaştırması

Ölen ve sağ hastalar demografik özellikleri, tanı anındaki, postoperatif ve son klinik, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmeleri, ilaç kullanımları ve kullanım süreleri açısından karşılaştırıldı, veriler tablo da belirtilmiştir (Tablo 5).

Ölen hastalarda ortalama yaş ve tanıda gecikme süresi daha yüksek saptanmış olup, anlamlı kabul edildi. Preoperatif hipopitüitarizm sağ hasta grubunda daha yüksek, postoperatif hipopitüitarizm ölen hasta grubunda daha yüksekti (Tablo 5).

Yaşayan 347 hastadan 91 (%26,2) hastada seyrek granüllü adenom saptanmışken, ölen 25 hastada seyrek granüllü adenom tespit edilmedi ($p=0,001$).

Sağ hasta grubunda ölen hasta grubuna oranla postoperatif 3. ay kontrolünde klinik ve laboratuvar remisyon daha yüksek oranda gözlemlendi ($p=0,025$) (Tablo 5).

Diğer parametreler açısından karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Ölen ve sağ akromegali hastalarının karşılaştırmalı demografik özellikleri, tanı anındaki, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmeleri, tedavi seçenekleri

Özellikler	Sağ (n=347)	Ölen (n=25)	P
Cinsiyet, erkek, n (%)	144 (41,5)	13 (52)	0,402
Yaş, yıl, Ort.±SD	52,4 ± 0,67	62,4 ± 3,45	<0,001
Tanı sırasında yaş, yıl, medyan [IQR]	40 [32-48]	42 [32-56,75]	0,136
Tanıda gecikme süresi, ay, medyan [IQR]	6 [1-48]	117 [18-188]	<0,001
Hastalık süresi, ay, medyan [IQR]	143 [96-200]	264 [169,5-348]	<0,001
Takip süresi, ay, medyan [IQR]	108 [64-146]	121 [56-188]	0,240
Preop. tümör boyutu, mm, medyan [IQR]	16 [11-24,25]	18 [12-30]	0,598
Kavernöz sinüs invazyon, n (%)	148 (48,4)	8 (53,3%)	0,794
Preoperatif invazyon, n (%)	188 (55,7)	13 (54,2)	1,000
Transsfenoidal cerrahi, n (%)			0,252
<i>Opere olmayan</i>	20 (5,8)	4 (16)	
<i>Bir kez opere olan</i>	289 (83,3)	19 (76)	
<i>Birden fazla kez opere olan</i>	38 (11)	2 (8)	
Seyrek granüllü adenom, n (%)	91 (26,2)	0 (0)	0,001
Preop hipopitüitarizm, n (%)	47 (13,5)	3 (12)	0,006
Postop hipopitüitarizm, n (%)	87 (25,1)	13 (52)	0,001
Erken remisyon, n (%)	111 (32)	3 (12)	0,025
Radyoterapi, n (%)	83 (23,9)	7 (28)	0,810
Gamma knife, n (%)	16 (4,6)	2 (8)	0,457
Cyberknife, n (%)	7 (4)	1 (4)	0,457
Son durum, n (%)			0,697
<i>Aktif</i>	74 (21,3)	7 (28)	
<i>İlaç altında remisyon</i>	137 (39,5)	11 (44)	
<i>İlaçsız remisyon</i>	91 (26,2)	6 (24)	
<i>Diskordant</i>	43 (12,4)	1 (4)	
Preoperatif ilaç kullanımı, n (%)	108 (32)	5 (20,8)	0,362
Postoperatif SRL kullanımı, n (%)	270 (77,8)	20 (80)	0,815
Postoperatif kabergolin kullanımı, n (%)	141 (40,6)	7 (28)	0,290
Pegvisomant kullanımı, n (%)	53 (15,3)	2 (8)	0,557
SRL direnci, n (%)	93 (27)	6 (24)	0,820

Tablo 6. Sağ ve ölen akromegali hastalarının karşılaştırmalı tanı anında, operasyon sonrası 3. ay ve son vizit sırasındaki laboratuvar değerlendirmeler

Özellikler	Sağ (n=347)	Ölen (n=25)	p
Preop GH, ug/L, medyan [IQR]	10 [4-27,25]	3,5 [2-18]	0,083
Preop IGF-1, ug/L, medyan [IQR]	693,5 [508,5-950,5]	418 [300-796,5]	0,047
Preop IGF-1/ULN, medyan [IQR]	2 [2-3]	2 [1,5-3]	0,472
Postop GH, ug/L, medyan [IQR]	2 [1-5]	1 [1-8]	0,787
Postop IGF-1, ug/L, medyan [IQR]	342 [213-600]	260 [118,75-698,5]	0,405
Postop IGF-1/ULN, medyan [IQR]	1 [1-2]	1 [0,25-2,75]	0,758
Son GH, ug/L, medyan [IQR]	1 [0-3]	1 [0-3]	0,804
Son IGF-1, ug/L, medyan [IQR]	182 [134-246]	194,5 [161,25-313,75]	0,336
Son IGF-1/ULN, medyan [IQR]	1 [1-1]	1 [1-1]	0,525

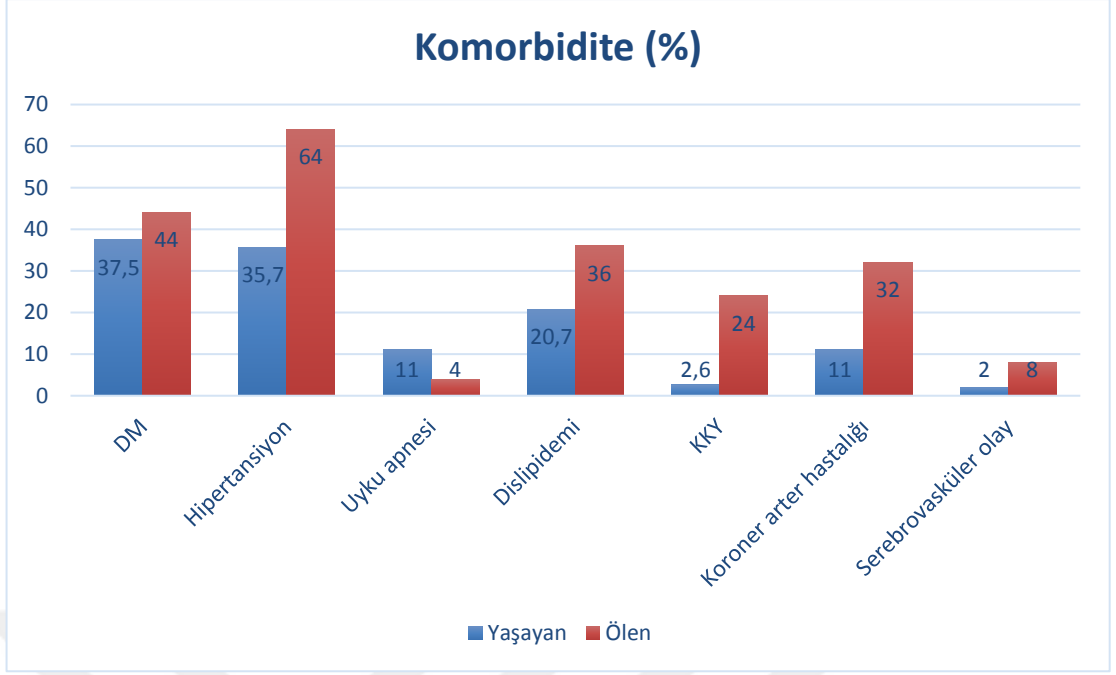
Ortanca preoperatif IGF-1 değeri yaşayan hasta grubunda daha yüksek saptandı (p=0,047). Diğer laboratuvar karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Ortanca postoperatif SRL kullanım süresi yaşayanlarda 78,5 [IQR:24-134] yıl, ölen hasta grubunda 48 [IQR:22-98] ay olup, anlamlı fark saptanmamıştır (P=0,243). Yaşayanlarda ortanca total SRL kullanım süresi 78 [IQR:24-136] ay, ölen hasta grubunda 61 [IQR:29,25-111,5] ay olup, anlamlı fark saptanmamıştır (P=0,731).

Tablo 7. Sağ ve ölen hasta gruplarında karşılaştırmalı komorbidite dağılımı (%)

Özellikler	Sağ (n=347)	Ölen (n=25)	p
DM, n (%)	130 (37,5)	11 (44)	0,528
Hipertansiyon, n (%)	124 (35,7)	16 (64)	0,006
Uyku apnesi, n (%)	38 (11)	1 (4)	0,496
Dislipidemi , n (%)	72 (20,7)	9 (36)	0,082
KKY, n (%)	9 (2,6)	6 (24)	<0,001
Koroner arter hastalığı, n (%)	38 (11)	8 (32)	0,006
Serebrovasküler olay, n (%)	7 ⁶⁴	2 (8)	0,117
Malignite, n (%)	35 (10,1)	9 (36)	0,001

Tabloda da görüldüğü üzere yaşayan ve ölen hasta grupları arasında hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve malignite dışında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).



Şekil 4. Sağ ve ölen hasta gruplarında karşılaştırmalı komorbidite dağılımı (%)

Tabloda da belirtildiği üzere yaşayan ve ölen hastalarda malignite dağılımı karşılaştırıldığında tiroid kanseri ve akciğer kanseri dışında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8).

4.3. Mortalite açısından öngörücüler

Cox regresyon analizi sonucunda tanıda gecikme süresi, majör kardiyovasküler istenmeyen olaylar (MACE) ve malignite mortalite öngörücüleri olarak değerlendirildi (Tablo 9). MACE tanımı farklı çalışmalara çalışmanın amacına göre değişken olup, bu çalışmada kalp yetmezliği, iskemik kardiyovasküler olaylar, kardiyak ölüm ve miyokard enfarktüsü MACE olarak tanımlandı[92].

Tablo 9. Mortalite öngörücüleri

Özellikler	HR	95% CI	p
Tanıda gecikme süresi	1,010	1,006-1,014	<0,001
Postop hipopitüitarizm	2,452	0,964-6,239	0,06
Seyrek granüllü adenom	0,000	0,000-1,030	0,954
Erken remisyon	0,792	0,221-2,838	0,72
MACE	2,977	1,211-7,322	0,017
Malignite	3,255	1,185-8,947	0,022

5. TARTIŞMA

Akromegali hastalarında hastalık seyrinin, tedavi yanıtının ve ek komorbiditelerin mortaliteye etkisini araştırdığımız bu çalışmada en sık görülen komorbidite DM ve hipertansiyondu. Ölen hastalarda tanıda gecikme süresi sağ hasta grubuna oranla daha yüksek saptandı. Postoperatif hipopitüitarizm ölen hasta grubunda daha yüksek iken, postoperatif remisyon sağlanan hastalarda sağkalım daha yüksek saptandı. En sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardı. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve malignite mortalite ile ilişkilendirildi. Cox regresyon analizinde majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE), malignite ve tanıda gecikme süresi mortalite açısından öngörücüler olarak değerlendirildi.

Literatüre bakıldığında en sık görülen komorbidite hipertansiyon ve DM olup, hipertansiyon %25-40, DM %15-37 oranlarında görülmektedir [93-96]. Arosio ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif çok merkezli çalışmaya 24 farklı merkezden 1512 hasta dahil edilmiş, DM %16 oranında, hipertansiyon ise %33 oranında saptanmıştır [9]. Aynı zamanda genel popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Bu çalışmaya göre tanı sırasında daha erişkin yaş ve yüksek IGF-1 değeri DM ve hipertansiyon açısından önemli belirleyicilerdir. Genel popülasyonda DM prevalansı yaşla birlikte arttığı gibi akromegali hastalarında da bu şekilde artmasına rağmen, akromegali hastaları genel popülasyona oranla daha genç yaşta DM tanısı almaktadır [9]. İki bin beş yüz hastanın dahil edildiği derlemede akromegali hastalarında hipertansiyon görülme oranı %18-60 civarında bildirilmiş olup ortalama oran %34 olarak bildirilmiştir [97]. Berg ve arkadaşları 133 akromegali hastanın bazal ve 12 ay sadece pegvisomant kullanımı sonrası IGF-1 değerleri, tansiyon, diyabet ve kardiyovasküler riskler açısından Framingham risk skoru (FRS) hesaplanarak karşılaştırılmış, IGF-1 değerinin normal seviyelere düşmesi sonucunda hipertansiyon, DM ve kardiyovasküler risk kontrolünü sağlandığı bildirilmiştir [98]. Çalışmaya aldığımız akromegali hastalarında en sık görülen komorbidite DM ve hipertansiyon olup, görülme oranı literatürle benzerdir. DM ve hipertansiyonun kadın ve erkek arasında dağılımı benzer bulunmuştur.

Akromegali yavaş seyirli bir hastalık olduğundan ilk klinik semptom başlangıcından uzun bir süre sonra tanı konmaktadır. Tanıda gecikme süresi 1960'larda 20 yıl olmasına rağmen son çalışmalarda ortalama 3-5 sene olarak bildirilmiştir [99, 100]. Esposito ve arkadaşlarının 2001-2013 seneleri arasında tanı almış 603 hastayı dahil ettiği araştırmada ortalama tanıda gecikme süresinin 5,5 yıl olduğu bildirilmiştir [99]. Çin'de 1996-2019 seneleri arasında tanı almış 473 hastanın dahil edilerek yapılan çalışmada ortalama tanıda gecikme süresi 3 yıl saptanmıştır [100]. Tanıda gecikme süresi ortanca değeri çalışmamızda 10,5 ay saptanmıştır. Erkeklerde 12 ay, kadınlarda 7 ay olarak görülmüştür. Literatüre oranla bu sürenin çalışmamızda daha kısa olmasının nedeni doktorların akromegali bulguları açısından gün geçtikçe daha bilinçli olması, IGF-1 değerlendirmesi ve hipofiz MR görüntülemesine kolay ulaşımına bağlanabilir. Kadınlarda tanıda gecikme süresinin daha az olması kadınların dış görünüşlerindeki değişiklikler açısından daha dikkatli olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda ölen ve sağ hastalar arasından tanıda gecikme açısından anlamlı fark olup, ölen hastalarda sağ hasta grubuna oranla hastalık başlangıcıyla tanı arasındaki süre daha uzun olup, bu hastalar kısmen daha geç tanı almışlardır, bu sonuçlar literatürle benzerdir. Esposito ve arkadaşlarının araştırmasına 603 hasta alınmış, bu hastalar arasında tanıda gecikme süresi 10 yılın üstünde olan hastalarda mortalite oranı artmış, 10 yılın altında ve tanıda gecikme olmayan hastalarda ise mortalite oranı genel popülasyonla benzer saptanmıştır [99].

Ölen ve yaşayan hasta gruplarının patoloji sonuçları karşılaştırıldığında seyrek granüllü adenomların yaşayan hastalarda daha sık olduğu saptandı. Doksan bir hastada seyrek granüllü adenom saptanmış olup, aralarında takip sırasında ölen hasta bulunmamaktadır. Çalışmaya aldığımız hastalar içinde ölen hasta sayısı 25 olup bu genel akromegali popülasyonunu yansıtmayabilir. Seyrek granüllü adenomlar daha genç yaşta ortaya çıkmakta olup agresif büyüyen, kavernoöz sinüs ve suprasellar invazyon gösteren adenomlardır, genellikle SRL yanıtı iyi değildir [101]. Bu sebeple operasyon, radyoterapi ve çeşitli medikal tedavilerden oluşan daha kompleks tedavi planlanması ve son dönemde SRL direnci olan hastalara GHRA kullanımının yaygınlaşması sonucunda hastalık kontrolünün sağlanması ve takibinin daha sık yapılmasına bağlı olabilir [20].

Çalışmamızda preoperatif hipopitüitarizm yaşayan hastalarda ölen hastalara oranla daha sık görülmüş olup tam tersine postoperatif hipopitüitarizm ölen hastalarda daha sık olduğu görülmüştür. Preoperatif hipopitüitarizm genelde büyük adenom nedeniyle kitle basısına bağlı oluşmakta olup, cerrahi tedaviyle gerilemektedir [35]. Literatürde hipofizer adenomlara bağlı hipopitüitarizmin mortalite riskini yükselttiğini destekleyen araştırmalar mevcuttur [102, 103]. Sherlock ve arkadaşlarının araştırmasına göre gonadotropin eksikliği ve TSH eksikliği akromegalide mortalite ile ilişkili olmamakta, ACTH yetmezliği ise artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir [102].

Çalışmaya dahil edilen hastalar ölen ve yaşayan hasta grupları şeklinde tanı sırasında IGF-1, GH, postoperatif IGF-1, GH ve son vizit sırasındaki IGF-1, GH değerleri açısından karşılaştırıldığında preoperatif IGF-1 yüksek olan hastalarda ve postoperatif erken remisyona sağlanan hastalarda sağkalım daha yüksek saptanmıştır. IGF-1 değerinin yaşa göre belirlenmiş referans aralığında, ölçülen herhangi GH değerinin $<1.0 \mu\text{g/L}$ olması ve oral glukoz tolerans testi sonrası $\text{GH} < 0,4 \mu\text{g/L}$ remisyona olarak değerlendirilmiştir [46]. Literatüre bakıldığında akromegali hastalarında postoperatif 3.ay ve tekrarlayan takiplerde biyokimyasal kontrolünün mortalite üzerine etkisini destekleyen ve kontrolsüz hastalarda mortalite oranının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [9, 104-106]. Başka bir 142 akromegali hastasını dahil edilen retrospektif araştırmada ölen ve yaşayan hastaların tanı sırasında, postoperatif ilk sene ve postoperatif 3 senenin ortalama GH ve IGF-1 değerleri karşılaştırılmıştır. Ölen hastalarda tanı sırasında ortalama GH, ilk sene içindeki ortalama GH, ilk 3 sene içindeki GH ve IGF-1, son vizit sırasındaki GH ve IGF-1 değerleri daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda biyokimyasal kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasında mortalite oranına bakıldığında, biyokimyasal kontrol sağlanamayan hastalarda mortalite oranı yüksek saptanmıştır [106]. İtalya Endokrinoloji Cemiyetinin Arosio ve arkadaşlarının öncülüğünde yürüttüğü retrospektif çok merkezli 1512 akromegali hastasının dahil edildiği araştırmada yüksek yaş ve tanı sırasındaki IGF-1 değeri akromegali hastalarında hipertansiyon ve DM gelişimi açısından önemli belirleyiciler olarak değerlendirilmiştir. Yaş, tanı sırasındaki yüksek IGF-1 değeri, son vizit sırasındaki yüksek GH değeri, malignite ve radyoterapi öyküsü ise mortalite açısından bağımsız belirleyici olarak bildirilmiştir [9]. Mercado ve arkadaşlarının retrospektif tek

merkezli araştırmasında çalışmaya 442 akromegali hastası dahil edilmiş ve bu hastaların ortalama 6 yıllık takip suresince klinik ve laboratuvar değerleri incelenmiştir. Son vizit sırasındaki GH değeri $>2,5$ ve GH değeri $<2,5$ olan hastalar karşılaştırıldığında standardize ölüm oranı (SMR) sırasıyla, 1,5 ve 0,44, son vizit sırasındaki GH değeri >1 ve GH değeri <1 olan hastalar karşılaştırıldığında SMR sırasıyla, 1,17 ve 0,16, son vizit sırasındaki IGF-1 st normal değerin 1,2 katının üstünde ve altında olan hastalarda SMR sırasıyla, 0,94 ve 0,46 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda sık ölüm nedeni kanser olup, çok değişkenli analizlerde malignite ve son IGF-1 değeri mortalite açısından belirleyici olarak bildirilmiştir [105]. Colao ve arkadaşlarının Bulgaristan ve İtalya'dan akromegali hastalarının dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında 10 yıllık süreçte mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Bulgaristan'dan 407 hasta, İtalya'dan 220 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bulgaristan'da 2008'e kadar SRL ve GH reseptör antagonisti kullanımı kısıtlı olduğundan İtalya kohortunda SRL ve GH reseptör antagonisti kullanımı kısmen daha fazla, bunun sonucunda radyoterapi tedavisi daha az uygulanmıştır. Son vizit değerleri karşılaştırıldığında İtalya kohortunda daha fazla oranda hastalık kontrolü sağlandığı görülmüştür. Bulgaristan kohortunda genel popülasyonla karşılaştırıldığında hayat beklentisi daha düşük olup, Bulgaristan ve İtalya kohortunda sırasıyla SMR 2 ve 0,66 olarak bildirilmiştir. Bulgaristan kohortunda SMR değeri hastalık kontrolü sağlanan hastalarda ise 1,25 olarak bildirilmiştir. Tüm sebeplere bağlı ölümlerde tanı sırasında yaş ve son vizitteki GH değeri, serebrovasküler olaya bağlı ölümlerde ise özellikle radyoterapinin bağımsız belirleyici olduğu bildirilmiştir [104]. Modern medikal tedavi yöntemlerinin kullanımının hastalık kontrolünü sağladığı ve radyoterapi ihtiyacını azalttığı ve bu sebeple yaşam beklentisini yükselttiği vurgulanmıştır [104]. Bizim alışmamızda ise radyoterapi mortalite açısından önemli bir belirleyici olarak değerlendirilmedi. Biermasz ve arkadaşlarının transsfenoidal cerrahi uygulanmış 164 hastayı dahil ettikleri çalışmada başta hastalık süresi ve postoperatif OGTT sırasındaki GH değerinin mortalite açısından önemli olduğu saptansa da, sonraki takipleri de göz önüne alındığında takipteki IGF-1 değerlerinin mortalite açısından daha önemli belirleyici olduğu bildirilmiştir [107].

Komorbidite ve mortalite arasında ilişki açısından ölen ve sağ hasta grubu arasında yaptığımız karşılaştırmada ölen hastalarda hipertansiyon, konjestif kalp

yetmezliği, koroner arter hastalığı ve malignitenin belirgin daha sık olduğu görüldü, bu sonuç literatürle benzerdir [9].

Çalışmamızda maligniteler arasında tüm hastalar arasında ilk sırada tiroid kanseri görüldü ve bu veriler literatürle desteklenmektedir [108]. Akromegalide genel popölasyona oranla malignite sıklığı artmış olup, tiroid ve kolon kanseri ön sıralardadır [109-111]. Kolon kanserinin araştırmamızda literatüre oranla az saptanmasının sebebi akromegali hastalarına tanı anında kolonoskopi taraması yapılması, gereğinde polip rezeksiyonu yapılması ve ilk kolonoskopi sonucu, hastanın yaşı, cinsiyeti de göz önüne alınarak yakın takibinin devam yapılması olabilir. Akromegalide hastalık süresi arttıkça özellikle guatr ve nodül hikayesi olan hastalarda tiroid kanseri riski artmaktadır [112, 113] Güllü ve arkadaşlarının araştırmasında 105 akromegali hastasında takibinde 5 hastada tiroid kanseri, 3 hastada meme kanseri, 2 hastada kolon ve 2 hastada akciğer ve 1 hastada serviks ve 1 hastada MDS, 1 hastada kolanjiyokarsinom, 1 hastada ise multipl endokrin neoplazmı (MEN) olmakla, toplam 16 (%15) hastada malignite görülmüştür[108]. Gaspari ve arkadaşlarının araştırmalarında 258 hasta arasında tiroid kanseri %1,2 oranında saptanmıştır [114]. Başka bir çalışmada ise 140 aktif akromegali hastasına tiroid ultrasonu yapılmış ve %4,8'de tiroid kanseri saptanmıştır [115]. Tiroid kanserinin sık görölme nedenlerinden biri de akromegali hastalarının nodül nedeniyle düzenli ultrason takibinin yapılması ve endokrinologların bu konuda daha dikkatli olmasına bağlanabilir. Dal ve arkadaşlarının araştırmasına göre akromegali hastaları arasında kolorektal, tiroid, mide ve meme kanseri riski özellikle yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada akromegali hastaları arasında genel mortalite artmış olsa da, kanser nedenli mortalitede artış görölmemiştir [111].

İki grup karşılaştırıldığında ise tiroid kanseri ve akciğer kanseri ölen hasta grubunda daha sık görüldü. Literatürde akromegali hastalarında malignite nedenli ölümlerin sebepleri arasında kolon ve meme kanseri daha sık görölmemektedir [116]. Ancak son dönemde glioblastoma, over adenokarsinomu, akciğer, karaciğer, prostat, pankreas ve hematolojik kanseriler de malignite nedenli ölümlerle ilişkilendirilmektedir [102, 109, 117]. Orme ve arkadaşlarının araştırmasında genel popölasyon ve akromegali hastaları arasında herhangi bir kanser sıklığı açasından fark saptanmasa da, akromegali grubunda kolon kanseri nedenli ölümler anlamlı

derecede artmıştır. Kolon kanserine bağlı ölümlerin tedavi sonrası GH yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [109].

Akromegalide hastalık seyirinde oluşan komorbiditeler nedeniyle mortalite oranı artmıştır, ancak düzgün tedavi planıyla hastalık kontrolü sağlandığında sağkalım yükselmektedir [14, 42]. Önceki çalışmalarda, özellikle 1995 öncesi çalışmalarda akromegali hastalarında mortalite oranı genel popülasyondan 2-3 kat daha yüksekti [5, 117]. Birkaç yıl sonra, 2008’de yayınlanan iki meta-analizde aktif akromegali hastalarında mortalite genel popülasyondan 1.7 kat daha fazlaydı [45, 55]. Başka bir araştırmada ise hastalık kontrolü sağlanan grupta mortalite oranı genel popülasyonla benzer bulunmuş olup mortalite sadece aktif akromegali hastalarında yüksekti [9].

Tedavi seçeneklerinin artması ve yaygınlaşması sonucunda daha iyi hastalık kontrolünün sağlanması dışında aynı zamanda en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar yıllar içinde yerini maligniteye bırakmıştır [14]. Colao ve arkadaşlarının 2004’te yayınlanan araştırmasında en sık mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup ardından solunumsal hastalıklar ve maligniteler gelmektedir [5]. Başka bir meta-analizde ise son 10 yılda akromegalide en sık ölüm nedeni malignite olarak bildirilmiştir [14]. Çalışmamızda da sonuç literatürdeki farklı kaynaklarla benzer olup en sık ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır, ardından malignite, enfeksiyon ve serebrovasküler olaylar sırasıyla takip etmektedir. Farklı kaynaklarda serebrovasküler olaya bağlı ölüm %12-21 arasından değişmektedir [102, 118-120]. Bizim çalışmamızda %4 saptanmış olup zamanla konvansiyonel radyoterapi kullanımının azalmasına bağlı olabilir.

Çok değişkenli analizlerde komorbiditeler arasında majör kardiyovasküler istenmeyen olaylar (MACE) ve malignite mortalite açısından bağımsız belirleyiciler olarak değerlendirilmiş olup, onlara tanıda gecikme süresi de eşlik etmektedir. MACE’ye kalp yetmezliği, iskemik kardiyovasküler olaylar, kardiyak ölüm ve miyokard enfarktüsünün dahildir. Arosio ve arkadaşlarının araştırmasına göre ölen ve yaşayan hasta grupları karşılaştırıldığında hipertansiyon, DM ve malignite açısından anlamlı fark saptanmıştır [9]. Çok değişkenli analizlerde komorbiditelerden sadece malignite bağımsız belirleyici olup, ona tanı sırasındaki IGF-1 ve radyoterapi eşlik etmektedir. En sık ölüm sebebi olarak malignite ve kardiyovasküler olaylar

olup bizim çalışmamızı destekler niteliktedir [9]. Bizim çalışmamızda DM iki grup arasında benzer bulunmuş olup, bunun sebebinin aradan geçen 11 senede yeni antidiyabetik ilaçların geliştirilmesi ve diyabetik hastalara diyet, hayat tarzı ve tedavi hedefleriyle ilgili eğitimlerin sıklaştırılması sonucunda daha iyi hastalık kontrolünün sağlanması olabilir.

Çalışmamızın tek merkez retrospektif çalışma olması hastaların klinik bulguların tam şekilde yansıtılmasını sınırlandırmaktadır ve genel akromegali popülasyonunu tam yansıtmamaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma ile akromegali hastalarında MACE, malignite ve tanıda gecikme süresinin mortalite açısından öngörücü olduğu tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Dineen, R., P.M. Stewart, and M. Sherlock, *Acromegaly*. QJM, 2017. **110**(7): p. 411-420.
2. Lavrentaki, A., et al., *Epidemiology of acromegaly: review of population studies*. Pituitary, 2017. **20**: p. 4-9.
3. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(11): p. 3933-3951.
4. Colao, A., et al., *Acromegaly*. Nature Reviews Disease Primers, 2019. **5**(1): p. 20.
5. Colao, A., et al., *Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management*. Endocrine Reviews, 2004. **25**(1): p. 102-152.
6. Slagboom, T.N.A., et al., *Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines*. Pituitary, 2023. **26**(4): p. 319-332.
7. Melmed, S., *Acromegaly*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(24): p. 2558-2573.
8. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Skin manifestations in acromegaly*. Clinics in dermatology, 2006. **24**(4): p. 256-259.
9. Arosio, M., et al., *Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey*. European Journal of Endocrinology, 2012. **167**(2): p. 189-198.
10. Esposito, D., et al., *Incidence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly is increased: a nationwide population-based study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021. **106**(12): p. 3487-3496.
11. Orme, S.M., et al., *Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(8): p. 2730-2734.
12. MELMED, S., *Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**: p. 2730-2732.
13. Esposito, D., et al., *Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study*. European Journal of Endocrinology, 2018. **178**(5): p. 459-469.
14. Bolfi, F., et al., *Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Endocrinol, 2018. **179**(1): p. 59-71.
15. de Herder, W.W., *The History of Acromegaly*. Neuroendocrinology, 2016. **103**(1): p. 7-17.
16. Maione, L., et al., *Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry*. European Journal of Endocrinology, 2017. **176**(5): p. 645-655.
17. Burton, T., et al., *Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database*. Pituitary, 2016. **19**: p. 262-267.

18. Xekouki, P., M. Azevedo, and C.A. Stratakis, *Anterior pituitary adenomas: inherited syndromes, novel genes and molecular pathways*. Expert review of endocrinology & metabolism, 2010. **5**(5): p. 697-709.
19. Vasilev, V., et al., *McCune-Albright syndrome: a detailed pathological and genetic analysis of disease effects in an adult patient*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. E2029-E2038.
20. Cuevas-Ramos, D., et al., *A Structural and Functional Acromegaly Classification*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(1): p. 122-131.
21. Molitch, M.E., *Clinical manifestations of acromegaly*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1992. **21**(3): p. 597-614.
22. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly*. Orphanet journal of rare diseases, 2008. **3**(1): p. 1-17.
23. Lugo, G., L. Pena, and F. Cordido, *Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly*. International journal of endocrinology, 2012. **2012**.
24. Nabarro, J., *Acromegaly*. Clinical endocrinology, 1987. **26**(4): p. 481-512.
25. Killinger, Z., et al., *Arthropathy in acromegaly*. Rheumatic Disease Clinics, 2010. **36**(4): p. 713-720.
26. Kropf, L.L., et al., *Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors*. Clin Rheumatol, 2013. **32**(7): p. 991-8.
27. Tagliafico, A., et al., *Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 905-9.
28. Scacchi, M. and F. Cavagnini, *Acromegaly*. Pituitary, 2006. **9**: p. 297-303.
29. Lugo, G., L. Pena, and F. Cordido, *Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly*. International Journal of Endocrinology, 2012. **2012**: p. 540398.
30. Wassenaar, M.J., et al., *Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(5): p. 2073-9.
31. 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.
32. Capatina, C. and J.A. Wass, *60 years of neuroendocrinology: acromegaly*. Journal of Endocrinology, 2015. **226**(2): p. T141-T160.
33. Mosca, S., et al., *Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal*. International journal of cardiology, 2013. **167**(5): p. 1712-1718.
34. Vilar, L., et al., *Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly*. Endocr Pract, 2007. **13**(4): p. 363-72.
35. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 17.
36. Bondanelli, M., M.R. Ambrosio, and E.C. degli Uberti, *Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly*. Pituitary, 2001. **4**: p. 239-249.

37. Attal, P. and P. Chanson, *Endocrine aspects of obstructive sleep apnea*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 483-95.
38. Herrmann, B.L., et al., *Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2004. **151**(3): p. 309-15.
39. Grunstein, R.R., et al., *Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(2): p. 496-502.
40. Harrison, B.D., et al., *Lung function in acromegaly*. Q J Med, 1978. **47**(188): p. 517-32.
41. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care, 2012. **35**(11): p. 2402-11.
42. Gadelha, M.R., et al., *Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update*. Endocr Rev, 2019. **40**(1): p. 268-332.
43. Dworakowska, D. and A.B. Grossman, *Colonic Cancer and Acromegaly*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 390.
44. Terzolo, M., et al., *Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy*. Endocr Relat Cancer, 2017. **24**(9): p. 495-504.
45. Dekkers, O.M., et al., *Mortality in acromegaly: a metaanalysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(1): p. 61-7.
46. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(11): p. 3933-3951.
47. Oldfield, E.H., et al., *Correlation between GH and IGF-1 during treatment for acromegaly*. Journal of neurosurgery, 2016. **126**(6): p. 1959-1966.
48. Ribeiro-Oliveira Jr, A. and A. Barkan, *The changing face of acromegaly—advances in diagnosis and treatment*. Nature Reviews Endocrinology, 2012. **8**(10): p. 605-611.
49. Subbarayan, S.K., et al., *Serum IGF-1 in the diagnosis of acromegaly and the profile of patients with elevated IGF-1 but normal glucose-suppressed growth hormone*. Endocrine Practice, 2012. **18**(6): p. 817-825.
50. Borson-Chazot, F., et al. *Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery*. in *Annales d'endocrinologie*. 2012. Elsevier.
51. Jane Jr, J.A., et al., *Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(9): p. 2732-2740.
52. Melmed, S., et al., *Guidelines for acromegaly management: an update*. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism, 2009. **94**(5): p. 1509-1517.
53. Ritvonen, E., et al., *Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study*. Endocr Relat Cancer, 2016. **23**(6): p. 469-80.
54. Dal, J., et al., *Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(6): p. 2182-2188.

55. Holdaway, I.M., M.J. Bolland, and G.D. Gamble, *A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2008. **159**(2): p. 89-95.
56. Giustina, A., et al., *Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus*. Rev Endocr Metab Disord, 2020. **21**(4): p. 667-678.
57. 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.
58. Fathalla, H., et al., *Endoscopic versus microscopic approach for surgical treatment of acromegaly*. Neurosurg Rev, 2015. **38**(3): p. 541-8; discussion 548-9.
59. Bollerslev, J., A. Heck, and N.C. Olarescu, *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Individualised management of acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2019. **181**(2): p. R57-r71.
60. Yao, S., et al., *Predictors of postoperative biochemical remission in acromegaly*. J Neurooncol, 2021. **151**(2): p. 313-324.
61. Buchfelder, M. and S.M. Schlaffer, *The surgical treatment of acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 76-83.
62. Swearingen, B., et al., *Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(10): p. 3419-26.
63. Babu, H., et al., *Long-Term Endocrine Outcomes Following Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Acromegaly and Associated Prognostic Factors*. Neurosurgery, 2017. **81**(2): p. 357-366.
64. Anthony, J.R., et al., *SIGNIFICANT ELEVATION OF GROWTH HORMONE LEVEL IMPACTS SURGICAL OUTCOMES IN ACROMEGALY*. Endocr Pract, 2015. **21**(9): p. 1001-9.
65. Agrawal, N. and A.G. Ioachimescu, *Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review*. Pituitary, 2020. **23**(5): p. 582-594.
66. Coopmans, E.C., et al., *Predictors for Remission after Transsphenoidal Surgery in Acromegaly: A Dutch Multicenter Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2021. **106**(6): p. 1783-1792.
67. Gadelha, M.R., et al., *Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 100-108.
68. Günther, T., et al., *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature*. Pharmacol Rev, 2018. **70**(4): p. 763-835.
69. Melmed, S., *Pituitary-Tumor Endocrinopathies*. N Engl J Med, 2020. **382**(10): p. 937-950.
70. Colao, A., et al., *Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly*. Pituitary, 2016. **19**(3): p. 235-47.

71. Carmichael, J.D., et al., *Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(5): p. 1825-33.
72. Giustina, A., et al., *Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly*. PLoS One, 2012. **7**(5): p. e36411.
73. Colao, A., et al., *Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2112-8.
74. Muhammad, A., et al., *Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study)*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(2): p. 586-595.
75. Muhammad, A., et al., *Efficacy and Safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study*. Eur J Endocrinol, 2018. **179**(5): p. 269-277.
76. Puig-Domingo, M., et al., *Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 648411.
77. Sahin, S., et al., *Effectiveness of Cabergoline Treatment in Patients with Acromegaly Uncontrolled with SSAs: Experience of a Single Tertiary Center*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021. **129**(9): p. 644-650.
78. 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.
79. Auriemma, R.S., et al., *Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. **44**(1): p. 89-97.
80. Trainer, P.J., et al., *Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant*. N Engl J Med, 2000. **342**(16): p. 1171-7.
81. van der Lely, A.J., et al., *Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist*. Lancet, 2001. **358**(9295): p. 1754-9.
82. Fleseriu, M., et al., *More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY*. Eur J Endocrinol, 2021. **185**(4): p. 525-538.
83. 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.
84. Droste, M., et al., *Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(1): p. 59-68.
85. Buchfelder, M., et al., *Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY*. Eur J Endocrinol, 2018. **179**(6): p. 419-427.
86. Barkan, A.L., et al., *Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5684-91.

87. Ershadinia, N. and N.A. Tritos, *Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update*. Mayo Clin Proc, 2022. **97**(2): p. 333-346.
88. Gheorghiu, M.L., *Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 154-168.
89. Knappe, U.J., et al., *Fractionated radiotherapy and radiosurgery in acromegaly: analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry*. Eur J Endocrinol, 2020. **182**(3): p. 275-284.
90. Ding, D., et al., *Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study*. Neurosurgery, 2019. **84**(3): p. 717-725.
91. Colao, A., et al., *Resistance to somatostatin analogs in acromegaly*. Endocr Rev, 2011. **32**(2): p. 247-71.
92. Kip, K.E., et al., *The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(7): p. 701-7.
93. Nachtigall, L., et al., *Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(6): p. 2035-41.
94. Reid, T.J., et al., *Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(2): p. 203-8.
95. Maione, L., et al., *Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry*. Eur J Endocrinol, 2017. **176**(5): p. 645-655.
96. González, B., et al., *Persistence of Diabetes and Hypertension After Multimodal Treatment of Acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(6): p. 2369-2375.
97. Bondanelli, M., M.R. Ambrosio, and E.C. degli Uberti, *Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly*. Pituitary, 2001. **4**(4): p. 239-49.
98. Berg, C., et al., *Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(8): p. 3648-56.
99. Esposito, D., et al., *Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality*. Eur J Endocrinol, 2020. **182**(6): p. 523-531.
100. Guo, X., et al., *Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 610519.
101. Vuong, H.G. and I.F. Dunn, *Clinical and prognostic significance of granulation patterns in somatotroph adenomas/tumors of the pituitary: a meta-analysis*. Pituitary, 2023: p. 1-7.
102. Sherlock, M., et al., *ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(11): p. 4216-23.
103. Sherlock, M., et al., *Mortality in patients with pituitary disease*. Endocr Rev, 2010. **31**(3): p. 301-42.

104. Colao, A., et al., *Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy)*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(2): p. 263-73.
105. Mercado, M., et al., *Successful Mortality Reduction and Control of Comorbidities in Patients With Acromegaly Followed at a Highly Specialized Multidisciplinary Clinic*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(12): p. 4438-4446.
106. Wu, T.E., et al., *The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery*. Growth Horm IGF Res, 2010. **20**(6): p. 411-5.
107. Biermasz, N.R., et al., *Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2789-96.
108. Gullu, B.E., et al., *Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly*. Pituitary, 2010. **13**(3): p. 242-248.
109. Orme, S.M., et al., *Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(8): p. 2730-4.
110. Schmidt, J.A., et al., *Insulin-like growth factor-i and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(6): p. 976-85.
111. Dal, J., et al., *Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018. **103**(6): p. 2182-2188.
112. Franceschi, S., et al., *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases*. Cancer Causes Control, 1999. **10**(6): p. 583-95.
113. From, G., et al., *Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders*. Thyroid, 2000. **10**(8): p. 697-700.
114. Gasperi, M., et al., *Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study*. J Endocrinol Invest, 2002. **25**(3): p. 240-5.
115. Kurimoto, M., et al., *The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute*. Endocr J, 2008. **55**(1): p. 67-71.
116. Jenkins, P.J. and M. Besser, *CLINICAL PERSPECTIVE: Acromegaly and Cancer: A Problem*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(7): p. 2935-2941.
117. Wright, A., et al., *Mortality in acromegaly*. QJM: An International Journal of Medicine, 1970. **39**(1): p. 1-16.
118. Ayuk, J., et al., *Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(4): p. 1613-7.
119. Mestron, A., et al., *Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA)*. Eur J Endocrinol, 2004. **151**(4): p. 439-46.

120. Bex, M., et al., *AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects*. Eur J Endocrinol, 2007. **157**(4): p. 399-409.

