



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA VERTEBRAL FRAKTÜR
SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ RİSK ETMENLERİ**

Dr.Berkay Özdenoğlu

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2021



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA VERTEBRAL FRAKTÜR
SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ RİSK ETMENLERİ**

Dr.Berkay Özdenoğlu

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Zeynep Cantürk**

Etik Kurul Onay No: 2020/207

2021

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimde bana yol gösteren başta rektörüm Prof.Dr. Sadettin Hülügü, asistan eğitim sorumlusu Doç.Dr. Necmi Eren olmak üzere tüm öğretim üyelerine; bu tezi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen, güleryüzlü hocam Prof.Dr. Zeynep Cantürk'e, diyabet hemşireleri Hş. Yeliz Demirhan'a ve Hş. Yasemin Deniz'e, ağabeylerim Uz.Dr. Emre Gezer ve Uz.Dr. Mehmet Sözen'e, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları poliklinik çalışanlarına; grafileri birlikte değerlendirdiğimiz Radyoloji ABD'den Prof.Dr. Gür Akansel'e, KMY ölçümleri için destek olan Nükleer Tıp ABD başkanı Prof.Dr. Hakan Demir ve Nükleer Tıp teknisyenlerine, istatistik analizlerinde yardımcı olan Biyoistatistik ABD'den Dr. Emrah Gökay Özgür'e ve zamanından çaldığım aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
KISALTMALAR DİZİNİ.....	6
ŞEKİL ve FOTOĞRAFLAR DİZİNİ.....	7
TABLOLAR DİZİNİ	8
1. GİRİŞ ve AMAC	9
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. Tarihçe	11
2.2. Epidemiyoloji.....	12
2.3. Etiyopatogenez.....	12
2.4. Klinik.....	15
2.4.1. GH ve IGF-1 FAZLALIĞINA BAĞLI ETKİLER	16
2.4.1.1. Kemik ve Yumuşak doku değişiklikleri [35].....	16
2.4.1.2. Solunum sistemindeki değişiklikler	21
2.4.1.3. Dolaşım sistemindeki değişiklikler.....	21
2.4.1.4. Tiroid Hastalıkları ve Kanseri İlişkisi.....	22
2.4.2. PİTÜİTER TÜMÖRÜN KİTLE ETKİSİ.....	22
2.4.3. EŞLİK EDEN ENDOKRİNOLOJİK VE METABOLİK HASTALIKLARA BAĞLI ETKİLER.....	22
2.5. Tanı.....	24
2.6. Tedavi.....	25
2.6.1. CERRAHİ TEDAVİ	26
2.6.2. MEDİKAL TEDAVİ.....	28
2.6.2.1 Dopamin Agonistleri	29
2.6.2.2 Somatostatin Analogları.....	29
2.6.2.3. Büyüme Hormonu Antagonisti.....	30
2.6.2.4. Postop medikal tedavi	31
2.6.2.5. Medikal kombinasyon tedavileri	31
2.6.3. RADYOTERAPİ	32
2.6.3.1. Radyoterapi Çeşitleri	32
2.6.3.2. RT Etkinliği	33
2.6.3.3. RT Yan Etkileri.....	34
2.7. Akromegalide remisyon ve takip	35
2.7.1. AKROMEĞALİ ve KANSER.....	37

2.8. Akromegalide Gebelik ve Laktasyon.....	38
2.8.1. GEBELİKTE BH ve IGF-1 DÜZEYLERİ	38
2.8.2. GEBELİĞİN ADENOM ÜZERİNE ETKİSİ.....	39
2.8.3. BH ve IGF-1 YÜKSEKLİĞİNİN ANNE ve FETÜS ÜZERİNE ETKİLERİ	39
2.8.4. AKROMEĞALİ TEDAVİLERİNİN ANNE ve FETÜS ÜZERİNE ETKİLERİ... ..	40
2.9. Osteoporoz	41
2.9.1. OSTEOPOROZ SINIFLAMASI	41
2.9.2. OSTEOPOROZ TANISI	43
2.9.3. VERTEBRAL GÖRÜNTÜLEME.....	44
2.9.4. BİYOKİMYASAL KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ	46
2.9.5. TBS ÖLÇÜMÜ	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
ÖZET.....	59
SUMMARY	60
EKLER.....	61
KAYNAKÇA	62

KISALTMALAR DİZİNİ

CTx: Kollajen Tip 1 C-Telopeptit
DA: Dopamin Antagonisti
Dİ: Diyabetes İnsipitus
DM: Diyabetes Mellitus
DXA: Dual Energy X-Ray Absorpsiometry
ETS: Endoskopik Transsfenoidal Cerrahi
GH: Büyüme Hormonu
GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GIS: Gastrointestinal Sistem
HbA1C: Hemogloblin A1C
HT: Hipertansiyon
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
FRAX: Kırık Risk Değerlendirme Aracı
KMY/KMD: Kemik Mineral Yoğunluğu/Dansitesi
KRT: Konvansiyonel Radyoterapi
MEN-1: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1
MR: Manyetik Rezonans
MTS: Mikroskopik Transsfenoidal Cerrahi
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
P1NP: Prokollajen Tip 1 N-Terminal Polipeptit
Prl: Prolaktin
PTH: Parathormon
QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
SA: Somatostatin Analogları
SRC: Stereotaktik Radyocerrahi
SSTR: Somatostatin Reseptörü
TBS: Trabeküler Kemik Skoru
TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH: Tiroid Stimulan Hormon

ŞEKİL ve FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 1: Maximinus Thrax adına basılan sikke [16]	11
Fotoğraf 2: Akhenaton [151]	11
Şekil 1: Akromegali nedenleri	13
Şekil 2: Somatotrof adenomlarda rol oynayan mutasyonlar	15
Fotoğraf 3: Kalın burun kemeri, belirgin zigomatik kemikler, çıkık alın, kalın dudaklar ve diğer bulgular	17
Fotoğraf 4: Solda akromegalik bir hastanın el görünümü:	18
Şekil 3: Akromegali tanı algoritması.....	25
Şekil 4: Akromegali tedavi algoritması	35
Şekil 5: Vertebra kırıklarının görsel olarak derecelendirilmesi [142].....	45
Şekil 6: Vertebra kırıklarının derecelendirilmesi [142].....	46
Şekil 7: TBS yöntemi [143].....	48
Şekil 8: Hastalık aktivitesi.....	50
Şekil 9: Tedavi yöntemleri.....	51
Şekil 10: Vertebral kırık oranları.....	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Epidemiyolojik çalışmalara göre akromegali prevalansı.....	12
Tablo 2: Akromegalide görülen klinik durumlar.....	23
Tablo 3: Akromegalide Tedavi Hedefleri.....	26
Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı.....	44
Tablo 5: Vertebra görüntüleme endikasyonları.....	45
Tablo 6: Çalışma hastalarının özellikleri.....	52
Tablo 7: Fraktürü olan ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 8: Torakal fraktür – kontrol grubu alt analizi.....	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akromegali nadir görülen, neredeyse tamamen benign hipofiz tümörüne sekonder gelişen, fizyolojik sınırların üzerinde büyüme hormonu salgılanmasıyla etkileri görülen bir hastalıktır.

Hastalığın birçok sistemi ilgilendiren komplikasyonları olmakla birlikte; bulguları özellikle kemik, kıkırdak ve yumuşak doku büyümesi, yeniden şekillenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Büyüme hormonunun uyardığı aktif vitamin D oluşumu bağırsak ve böbreklerden kalsiyum ve fosfor geri emilimin artırarak iskelet üzerine özellikle kortikal kemik kitlesi ve kemiğin longitudinal uzaması lehine olumlu katkıda bulunmaktadır. [1] [2] [3] [4] Buna rağmen, birçok çalışma akromegali hastalarında kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak asemptomatik vertebra kırıklarının arttığını göstermiştir. [5] [6] [7] Klinik pratikte, vertebra kırıklarını değerlendirmek için akromegali hastalarında lateral omurga grafileri çekilmesi önerilmektedir. [8] Hipogonadizm, diyabet, varolan vertebral kırıklar ve D vitamini eksikliği vertebra kırıkları için tanımlanmış risk etkenleri arasındadır.

Akromegalide normal ve hatta bazen artmış kemik yoğunluğuna rağmen trabeküler kırıkların artmış olarak bulunması büyüme hormonu fazlalığının, yapılan kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) ve histomorfometrik çalışmaların gösterdiği gibi kemik mikromimarisinde, özellikle trabeküler kemiklerin bal peteği benzeri yapısında meydana getirdiği bozukluklar, ayrışmalar nedeniyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür. [9] [10]

Ne yazık ki, kemik mikromimarisinde görülen bozukluklar, osteoporoz tayininde altın standart olan Dual Energy X-Ray Absorpsiometri (DXA) ile yapılan ölçümlere yansımamaktadır. DXA 3 boyutlu kemik kitlesini 2 boyuta indirgeyerek birim alan başına düşen kemik ağırlığını vermektedir. Ölçüm, kemik dokusunun homojen olduğunu varsaymaktadır. [11] [12]

Fakat yine elde edilen bu DXA görüntülerinin farklı bir algoritma kullanılarak incelenmesi sonucu kemik iç yapısındaki heterojen alanlar hesaba katılarak Trabeküler Kemik Skoru (Trabecular Bone Score - TBS) bulunarak özellikle gri zondaki, osteopenisi olan hastalarda KMY'den elde edilen T skoru desteklenmektedir. [13]

Bu çalışmanın amacı akromegali hastalarında patolojik vertebra kırıklarının tespiti, bunlarla ilişkili risk etkenleri ve kırık riskini ön görmeye yarayan kemik mineral yoğunluklarının ve trabeküler kemik skorlarının hesaplanarak hastalık aktivitesiyle karşılaştırmasının yapılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

1886 yılında Fransız bir nörolog olan Pierre Marie, 20li yaşlarda menstrüasyonları kesilen; baş ağrısı ve görme kaybı tarifleyen; ellerinde, ayaklarında ve başlarında hipertrofi görülen 2 kadın olgu tanımlamış ve ilk kez, Yunancada ekstremite büyümesi anlamına gelen ‘Akromegali’ terimini kullanmıştır. Önceleri bu hastalar Paget, miksödem, romatoid artrit veya gut gibi hastalıkların bir spektrumu gibi düşünülse de, 1887’de Oscar Minkowski, Massalongo ve nihayet 1898’de Woods Hutchinson’un indeks vakaya uyan kişilerdeki otopsi çalışmaları sonucunda hipofiz bezinin büyümesi / fazla çalışması ile akromegali arasındaki ilişki aydınlatılmıştır. [14]

Bilimin gündemine gelmesi geçtiğimiz 1-2 yüzyılda olsa da tarih boyunca akromegalik özellikleri olan birçok kişiden şüphelenilmektedir. Efsanelere konu olan Golyat, Dedekorkut masallarında adı geçen siklopik Tepegöz, belirgin prognatizmleri ile tasvir edilen ve aynı zamanda hipogonadik olduğu düşünülen Mısır firavunlarından Akhenaton ve Roma imparatoru Maximinus Thrax (Trakyalı) tarihte geçen ünlü akromegalik bireyler olabilir miydi? [15]



Fotoğraf 1: Maximinus Thrax adına basılan sikke [16]



Fotoğraf 2: Akhenaton [184]

2.2. Epidemiyoloji

Akromegali kadın ve erkeklerde eşit oranda görülen, genellikle 4-5. dekatta belirti verip, tanı konulan akkiz gelişen nadir bir hastalıktır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bazı bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte, insidans 3-4 vaka/milyon, prevalans 60 vaka/milyon olarak hesaplanmıştır. Akromegali ile ilgili yapılan prevalans çalışmaları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Epidemiyolojik çalışmalara göre akromegali prevalansı

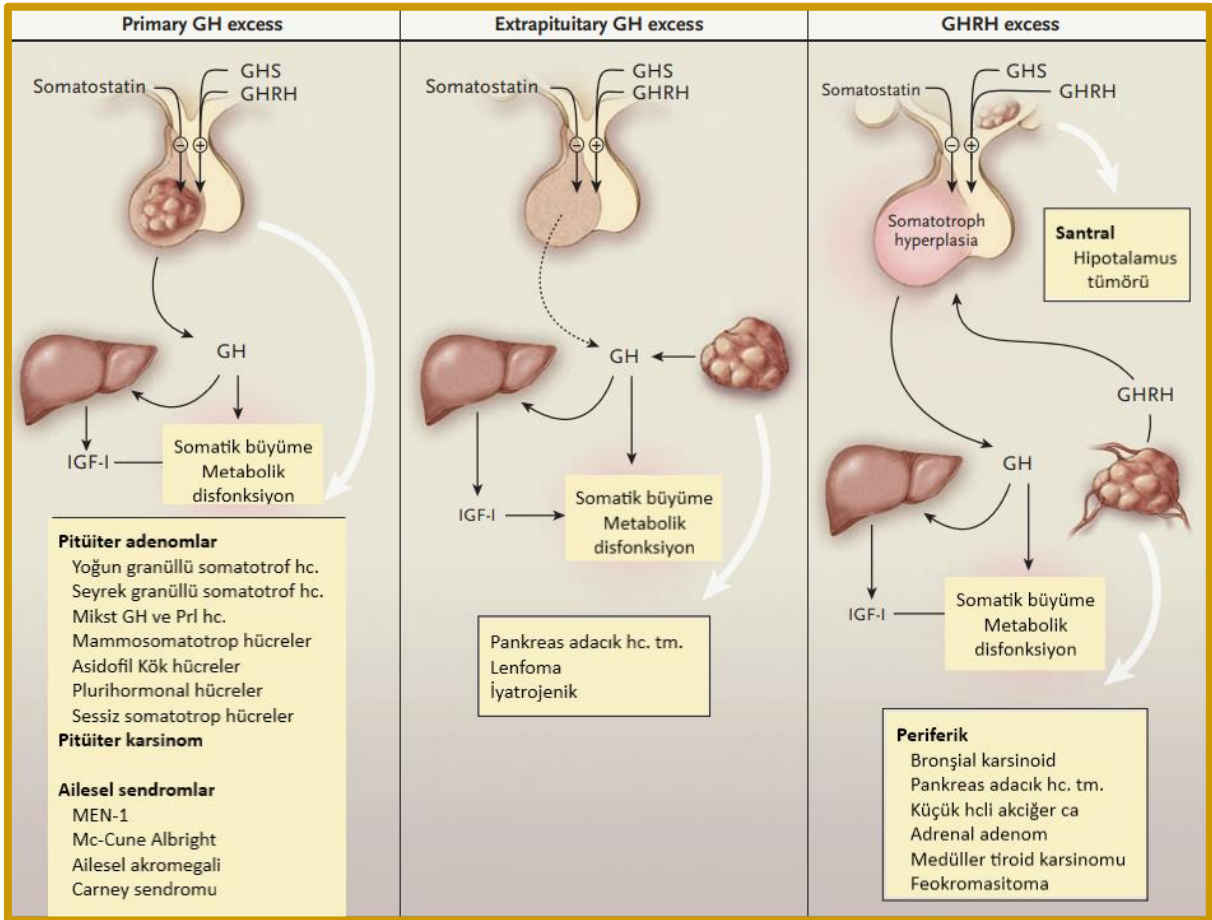
Çalışma dizaynı	Bölge	Prevalans	Yazar/Yayın yılı
Bölgesel vaka serisi	Birleşik Krallık	38/milyon	Alexander ve ark., 1980 [17]
Bölgesel vaka serisi	Birleşik Krallık	190-280/milyon	Davis ve ark., 2001 [18]
Bölgesel vaka serisi	Kuzey İrlanda	63/milyon	Ritchie ve ark., 1990 [19]
Bölgesel vaka serisi	İsveç	69/milyon	Bengtsson ve ark., 1988 [20]
Bölgesel vaka serisi	İspanya	36/milyon	Mestron ve ark., 2004 [21]
Bölgesel vaka serisi	İtalya	26-120/milyon	Cannavo ve ark., 2010 [22]
Bölgesel vaka serisi	Kore	27,9/milyon	Kwon ve ark., 2013 [23]
Ulusal kesitsel	Belçika	1/8000	Daly ve ark., 2006 [24]
Uluslararası kesitsel	Avrupa,	1/6600	Daly ve ark., 2009 [25]
Biyokimyasal tarama	Almanya	1/1000	Schneider ve ark., 2008 [26]

Hastalık yavaş seyirli olduğundan tanı genellikle erken dönemlerde koyulamaz ve kemik ve yumuşak dokularda aşikar bulgular gelişene kadar gecikir. Bu süre genellikle 7-10 yıldır [27] ancak son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin klinikte daha sık kullanılmaya başlaması ile tanıya kadar geçen ortalama süre de kısalmıştır ($3,2 \pm 5,0$ yıl). [28] İlginç olarak bu görüntüleme yöntemleri sayesinde bir grup hastaya hiçbir klinik belirti veya bulgu olmadan tanı koyulabilmektedir. [28]

2.3. Etiyopatogenez

Akromegali Büyüme Hormonu’nun fazla salgılanmasına bağlı gelişir. Büyüme Hormonu adenohipofizdeki somatotrof hücrelerce yapılır. GH salgısını, hipotalamustan salgılanan GHRH, Somatostatin ve Ghrelin kontrol eder. GHRH ve Ghrelin GH salınımını uyarırken, Somatostatin inhibe eder.

Büyüme Hormonu fazlalığı 3 şekilde ortaya çıkabilir. Bunlardan %95 olasılık ile en sık görülen durum benign monoklonal somatotrof adenomlardır. [29] Adenom dışı nedenler olarak ektopik GH salınımı ve GHRH aşırı salınımı görülmektedir. Oldukça nadir görülen ektopik GH salgılanması pankreasın nöroendokrin tümörlerinde veya iyatrojenik olarak ortaya çıkarken, GHRH salgılanması ise bronşiyal karsinoidler, küçük hücreli akciğer kanseri, medüller tiroid kanseri ve feokromositomada görülür. [30] [31] [32] Akromegali nedenleri Şekil 1’de gösterilmiştir.



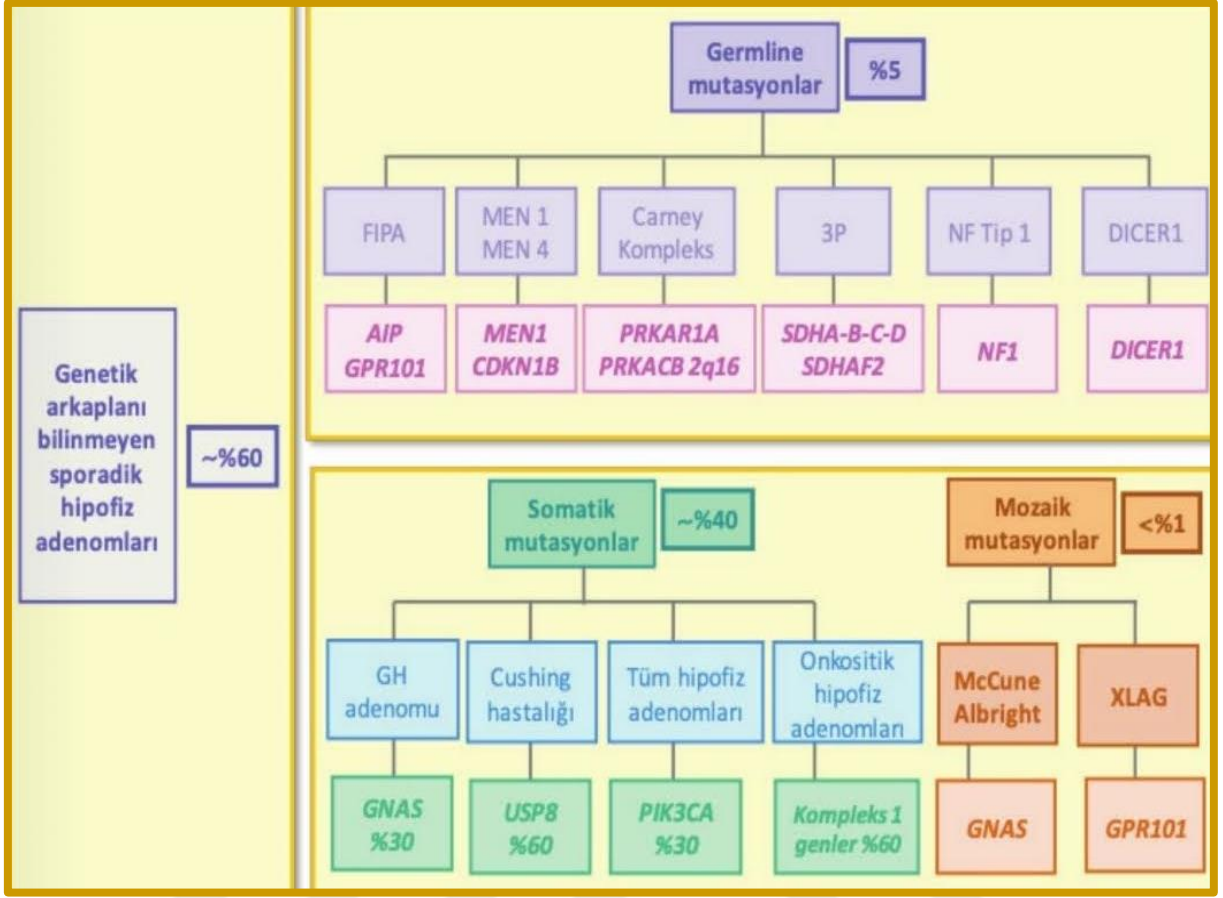
Şekil 1: Akromegali nedenleri

BH salgılayan adenomların patogeneğinde iki basamak mevcuttur; başlangıç ve progresyon. Başlangıç aşamasında hücrede daha yüksek çoğalma potansiyeli kazandıracak genetik değişiklikler meydana gelir. İkinci basamakta ise ek genetik değişiklikler ile birlikte anjiyogenetik faktörler, büyüme faktörleri ve çevresel faktörler adenomun büyümesine sebep olur. [33]

Somatotropinomalar çoğunlukla sporadik olup, mutasyonlara bağılı olarak da ortaya çıkmaktadır. Bu genetik değişiklikler sadece tümör hücrelerinde (somatik, %40), postzigotik faz aşamasında (mozaik, <%1) oluşabilir veya germline değişiklikler (%5) olarak ebeveynlerden aktarılır.

Somatotrop adenomların %30'unda 'Guanin Nükleotid Stimulatuvar Proteini'n alfa subunitinde (GNAS) mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar sonucu somatotrop hücrelerdeki Adenil Siklaz aktivasyonu ile hücre bölünmesi ve fazla GH üretimi gerçekleşmektedir. Yine birçok somatotrop adenomda 'Pituiter Tümör Transforming Gen' (PTTG) fazla eksprese edilmekte ve bu durum, tümörün sfenoid kemiğe invazyon yapmasında rol oynamaktadır. Somatotrop adenomların %96'sı SSTR-2 (Somatostatin reseptör-2), %86'sı SSTR-5 (Somatostatin reseptör-5) eksprese eder. Bu durum somatostatin analogları ile yapılan medikal tedavide önemlidir.

Ailesel edinilen mutasyonlarda ise AIP gen mutasyonu son zamanlarda popülerlik kazanmıştır. Bu mutasyon hastalığın çok daha erken yaşlarda belirti vermesi, artmış makroadenom riski, tekrarlanan cerrahiler ve medikal tedavi yanıtınlığı ile ilişkilidir. AIP mutasyonu olmayan akromegali hastalarında bile, adenomda AIP immünohistokimyasal boyamanın düşük düzeyde pozitif olması, somatostatin reseptör ligand tedavisine yanıtın yetersiz olacağının güçlü bir göstergesidir. Şekil 2'de somatotrof adenomlarla ilişki mutasyonlar ve bunların görülme sıklıkları gösterilmiştir. [34]



Şekil 2: Somatotrof adenomlarda rol oynayan mutasyonlar

2.4. Klinik

Akromegali hastalığının klinik bulgularının ortaya çıkmasında aşırı salgılanan GH ve bunun da etkisiyle karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1-Somatomedin) rol oynamaktadır.

Akromegalinin klinik bulguları etiyolojik olarak 3 grupta incelenebilir;

1. GH ve IGF-1 fazlalığına bağlı etkiler
2. Pitüiter tümörün kitle etkisi
3. Eşlik eden endokrinolojik ve metabolik hastalıklara bağlı etkiler

2.4.1. GH ve IGF-1 FAZLALIĞINA BAĞLI ETKİLER

2.4.1.1. Kemik ve Yumuşak doku değişiklikleri [35]

GH mezenkimal hücre farklılaşmasını artırarak osteoblast ve kondroblastların olgunlaşmalarını sağlar. Osteoblastogenezisi ve kondroblastogenezisi uyarır. GH hem doğrudan hem de IGF-1 aracılığıyla dolaylı olarak matür osteoblastlardan kemik yapımında rol alan proteinlerin ve özellikle kollajen, osteoprotegerin ve RANKL'ın sentezlenmesini uyarır.

GH'nin kemik üzerine doğrudan etkilerinin yanısıra, parathormon artışına neden olması, böbrek tübüllerinde fosfor geri emilimini artırması ve 1- α hidroksilaz enzimini uyararak aktif D vitamini sentezini artırması kemik metabolizmasına dolaylı etkileridir.

El ve ayaklarda büyüme, parmaklarda genişleme ve kalınlaşma, yumuşak dokuda kalınlaşma görülür. Hastalar eski yıllara göre yüzüklerinin dar geldiğinden ya da ayakkabı numaralarının artışından şikayet edebilir. Yüz görünüşleri karakteristiktir. Genişlemiş ve kalınlaşmış burun, elmacık kemiklerinde belirginleşme, alında bombelik, kalın dudaklar ve yüz çizgilerinde belirginleşme görülür. (Fotoğraf 3) Alındaki bombelik ve cildin kalınlaşması frontal bombeleşmeye (bossing) neden olabilir. Mandibuler büyüme ve prognatizm, maksiler genişleme, dişlerde ayrılma, çene maloklüzyonu ve ciddi formlarda dorsal kifoz görülebilir.



Fotoğraf 3: Kalın burun kemiği, belirgin zigomatik kemikler, çıkık alın, kalın dudaklar ve belirgin cilt izleri, frontal bombeleşme

Radyografide sinüslerdeki hipertrofi özellikle de frontal sinüsteki hipertrofi oldukça belirgindir. Bu durum laringeal hipertrofi ile birlikte seste kalınlaşmaya neden olabilir. Falankslarda genişleme, osteofitler, entezopati, kortikal kemik diafizlerinde genişleme, kartilaj hipertrofisine bağlı eklem yüzeylerinde genişleme görülebilir. (Fotoğraf 4) [36]



Fotoğraf 4: Solda akromegalik bir hastanın el görünümü: sağlıklı bir bireye göre belirgin olarak artmış yumuşak doku hacmi, kabalaşmış ve küntleşmiş parmaklar

Dorsal kifoz ve kompensatuar lomber hiperlordoz, vertebral genişleme, intervertebral yüzeylerde genişleme ve osteofit oluşumu görülür. Toraksta deformite ve kondrokostal eklemlerdeki aşırı büyümeye bağlı kostalarda elongasyon görülebilir. [37]

Kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin, kemik rezorbsiyon belirteçlerinden idrar hidroksiprolin/kreatinin, idrar tip I kollajen N-telopeptid ve serum C-terminal kollagen tip I çapraz bağları aktif akromegalide artar. Ayrıca serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri ve günlük idrar kalsiyum atılımı artmıştır. [38]

Son yıllarda artan tecrübeler akromegalili hastalarda kemik kırılabilirliğinin arttığını ve bu hastaların vertebral fraktür açısından risk altında olduğunu göstermiştir. [4] [39] [40] Vertebral fraktürler en sık torakal vertebralarda gelişir, bu durum kifoz gelişmesine neden olur. [38] Vertebra fraktürlerinin radyolojik olarak hastaların 3'te birinde olduğu raporlanmıştır. Prospektif çalışmalarda vertebral fraktürlerin takibin 30-36. ayından sonra

ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalığın ilk yıllarında kemik sisteminin etkili bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. [6] [7]

Wassenaar ve ark. yaptıkları bir çalışmada kontrollü akromegali nedeni ile izlenen 89 hastanın (%46'sı erkek) %59'unda vertebral fraktür saptanmıştır. Fraktürü olan hastalarda ortalama 3,4 fraktür/hasta bildirilmiştir. Fraktürün varlığı ile KMY arasında bir ilişki saptanamamıştır. Erkeklerde fraktür daha sık bulunmuş, hipogonad erkeklerde vertebral fraktür, ögonad veya hipogonad kadınlardan anlamlı olarak daha sık bildirilmiştir. Kırık gelişmesi için tek risk faktörünün aktif akromegali süresi olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. [6] [41]

Akromegali ve kemik dansitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kemikte kalınlaşma ve kortikal kemik mineral yoğunluğunda (KMY) artışın saptandığı çalışmaların yanı sıra KMY'de azalmanın saptandığı çalışmalar da bildirilmiştir. [42] Trabeküler kemik yoğunluk ölçümlerinde ise trabeküler kemik kitlesinin nispeten korunduğu gözlenmiştir. Bu farklı sonuçların nedenleri; kemik mineral yoğunluğunun ölçüldüğü bölgenin farklı olması, akromegali hastalığının süresi ve aktivitesi veya beraberinde hipogonadizmin var olup olmaması olabilir. Eşlik eden hipogonadizm hem erkek, hem de kadın için önemli bir belirleyici faktör kabul edilmektedir.

Akromegalinin KMY üzerindeki etkileri sınırlı olsa da kemik mikromimarisini bozduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Madeira ve ark. yaptıkları bir çalışmada 82 akromegalik hastada KMY dual enerji X-ray absorpsiyometri ile, kemik mikromimarisi ise yüksek rezolüsyonlu periferel kantitatif bilgisayarlı tomografi (HR-pQCT) ile değerlendirilmiş, hipogonadizm KMY ve mikromimariyi etkileyen en önemli belirleyici faktör olarak bulunmuştur. Ancak ögonadal akromegalik hastalar normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında distal tibiada DXA ile KMY normal bulunmasına rağmen trabeküler mikromimari daha düşük bulunmuştur. [43]

Kemik boyutunda artış, osteofitler, faset eklem hipertrofisi gibi dejenerasyonlara bağlı olarak lomber vertebra dansitesi, periosteal ossifikasyon nedeni ile de kortikal kemik dansitesi olduğundan daha yüksek bulunabilir. Bu nedenle kemik kalitesini daha iyi yansıtan kantitatif ultrasonometri, yüksek rezolüsyonlu periferel kantitatif bilgisayarlı

tomografi gibi tanı araçları kullanılabilir ancak bu metodların akromegalide kırık riskini ne kadar doğru yansıttığı sırrını korumaktadır. [38]

Akromegalide kırık risk değerlendirmesi için FRAX risk skorlamasının kullanımı da önerilmemektedir. Bugün için akromegalide hangi tarama metodunu klinik pratiğimizde kullanmamız gerektiğini belirleyen bir kılavuz da yoktur. Vitamin D eksikliği, yetersiz kalsiyum alımı, hiperparatiroidi ve/veya hipogonadizmin eşlik etmesi, glukokortikoid replasman tedavisinin suprafizyolojik dozlarda uygulanması osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmeli ve hastada bu faktörlerden bir veya daha fazlası mevcut ise osteoporoz açısından değerlendirilmelidir. Kifoza, semptomu veya osteoporoz risk faktörleri olan tüm hastaların torakal, lomber vertebra direk grafileri ve dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ile 2 yılda bir taranmaları önerilmektedir. [8]

Akromegali hastaları yağlı cilt ve özellikle geceleri olan kötü kokulu terlemeden şikayet ederler. Aşırı terleme ve sebore ter ve yağ bezlerinin hipertrofisi ile ilişkili olup hastaların %60-80'inde görülür. [44] Cilt katlantıları (skin tag) sıktır ve kolon polipleri için bir belirteç olabilir. Bazı hastalarda “cherry” anjiomalar, yüzeysel venlerde belirginleşme, akne, acantosis nigricans ve hipertrikozis görülebilir. [45] Reynaud fenomeni hastaların 1/3'ünde görülür.

Hastalarda artropati eklemlerdeki kıkırdak dokuda kondrosit proliferasyonu, periartiküler fibröz dokuda kalınlaşma ve yeni kemik oluşumuna bağlı olarak hastaların %70'inde ortaya çıkar. [46] Hastaların % 30-70'inde artralji görülür. Bütün eklemler, özellikle de diz, omuz, bilek, kalça eklemleri etkilenebilir. Artralji başlıca mekanik, dejeneratif ve noninflamatuvar orjinlidir. Hastalığın ileri evrelerinde eklem hareketliliği azalmıştır. Radyolojik görüntülemelerde eklem yüzeylerinde genişlemeler (hyalin kartilajdaki hipertrofiye bağlı), osteofitler, tendon ve ligamentlerin birleşim yerlerinde kemik proliferasyonu, periartiküler kalsiyum birikimi ve kemik yüzeylerinde egzositoz görülebilir.

Spinal tutulum yaklaşık %40-50 oranında görülür. Sırt ağrısı en fazla lomber bölgede izlenir. Spinal tutulum sinir kompresyonuna eşlik edebilir. Nadiren lomber spinal stenoza bağlı bilateral aralıklı klodikasyon ortaya çıkabilir. Radyolojik olarak vertebraların anterior ve lateral yüzlerindeki kalsifikasyonlar anteroposterior çapın artmasına neden olabilir. Bikonkav vertebra, posterior vertebral duvarda aşırı artmış konkavite görülebilir. Ciddi

vakalarda vertebra ön yüzlerindeki ossifikasyon diffüz idyopatik iskelet hiperostoza (DISH) görünümü verebilir.

Akromegali hastalarında periferik parestezi, simetrik periferik duysal ve motor nöropati, proksimal myopati, myalji ve kramplar görülebilir. Semptomatik karpal tünel sendromu tanı anında hastaların %20-75'inde izlenir. Karpal tünel sendromu aşırı konnektif doku, sinovyal doku, kemik hipertrofisi ya da karpal tünelde artmış ekstraselüler sıvı ve median sinirdeki ödeme bağlı olarak gelişir. [47] Sinirdeki ödem BH ve IGF-1 seviyelerindeki azalma ile birlikte düzelir. Ancak karpal tünel sendromu devam edebilir.

2.4.1.2. Solunum sistemindeki değişiklikler

Akromegali hastalarının yaklaşık % 60-80'inde (sıklıkla erkeklerde) obstrüktif uyku apnesi sendromu görülür. [48] Çene deformitesi, makroglossi, özellikle damak ve uvulada olmak üzere yumuşak dokulardaki kalınlaşma, submaksiller glandlardaki hipertrofi, epiglottisteki hipertrofi, posterior ve lateral hipofaringeal duvarların hiperkollapsibilitesi ve vokal kord açıklığının daralması nedeniyle üst hava yolu obstrüksiyonu görülebilir. Hastaların çoğunda apne obstrüktif nedenlere bağlı iken üçte bir oranında santral apne görülebilir. Apne-hipopne indeksi, obstrüktif apne indeksi ve oksimetre değerleri akromegalinin etkili tedavisi ile düzelir. [49] [50]

2.4.1.3. Dolaşım sistemindeki değişiklikler

Akromegalik kardiyomyopatinin en yaygın özelliği konsantrik biventriküler hipertrofidir. Genç normotensif hastaların %20'sinde ve uzun süreli hastalığı olan hastaların %90'ında görülür. Hem yaş hem de hastalık süresi hipertrofinin derecesiyle ilişkilidir. [51] [52] Başlangıçta kardiyak hipertrofi artmış sistolik output ile ilişkilidir fakat geçen zaman içinde son evre konjestif kalp yetmezliğine kadar ilerleyebilir.

Aritmiler hastaların yaklaşık olarak %40'ında görülür. Ektopik atımlar, paroksizmal atriyal fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi ve dal blokları görülebilir. Akromegali hastalarında koroner arter hastalığı arttığına dair kesin bir görüş birliği yoktur.

Hastalarının %40'ından fazlasında HT görülür. [53] Artmış plazma volümü, azalmış atrial natriüretik peptid düzeyleri, insülin direnci ve DM, uyku apne sendromu ve hastalık süresi HT gelişmesine katkıda bulunur.

2.4.1.4. Tiroid Hastalıkları ve Kansere İlişkisi

Akromegali hastalarının %25-90'ında guatr bulunur. Multinodüler guatr hastaların %10-20'sinde otonom özellik gösterir ve bazen tirotoksikozaya neden olabilir. Tiroid kanser riskinin normal popülasyona göre 8 kat arttığını gösteren çalışmalar vardır. [54]

Ayrıca akromegalide kolon polipi prevalansı artmıştır ve bu durum artmış kanser riski ile ilişkili olabilir. Prospektif çalışmalarda hastaların %45'inde kolon polipleri mevcuttur ve bunların %24'ü adenomatözdür. [55] Diğer kanserlerde (akciğer, meme, prostat, vb) akromegali hastalarında artış beklenmez. [56]

2.4.2. PİTÜİTER TÜMÖRÜN KİTLE ETKİSİ

Baş ağrısı en sık görülen semptomdur ve hastaların yaklaşık %55'inde görülür. [27] [57] Baş ağrısının duramaterin gerilmesine, trigeminal sinir irritasyonu ile birlikte kavernoöz sinus invazyonuna bağlı olduğu bildirilmekle birlikte akut başlangıçlı baş ağrısında pitüiter tümör apopleksisi düşünülebilir ve hastaların %3,5'inde bildirilmiştir. [58] Pitüiter tümörün suprasellar uzanımına bağlı görme alanı defektleri ve kavernoöz sinüsteki özellikle III., IV. ve VI. kranial sinirlerin tutulumuna bağlı kranial sinir paralizileri görülebilir.

2.4.3. EŞLİK EDEN ENDOKRİNOLOJİK VE METABOLİK HASTALIKLARA BAĞLI ETKİLER

Akromegali hastalarında hiperprolaktinemi tümörün kitle etkisi ve/veya mikst adenom varlığına bağlı yaklaşık %30 olguda görülebilir. Tümörün kitle etkisine bağlı olarak %40 olguda hipopituitarizm bulguları (hipogonadizm, sekonder hipotiroidi ve adrenal yetmezlik) izlenebilir.

Tümörün kitle etkisine bağlı olarak gelişen görme alanı kayıpları akromegalinin önemli klinik bulguları arasındadır. Ayrıca akromegali hastalarında ekstraoküler dokuların hipertrofisi ve bunun Schlemm kanalını komprese etmesine bağlı ekzoftalmus ve açık açılı glaukom görülebilir. Klinik çalışmalarda santral kornea kalınlığının ve intraoküler basıncın arttığı da gösterilmiştir. [59] [60] [61]

GH fazlalığı karaciğerde ve periferde insülin direncine ve böylece hiperinsülinemiye neden olur. DM, akromegali hastalarında genel popülasyondan daha sık görülür ve bu hastalardaki artmış mortaliteye katkıda bulunur. [62] [63]

Akromegali hastalarında artmış kalsitriol üretimi nedeniyle hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi görülebilir. [27] [64] Nadiren aşikar hiperkalsemi bildirilmiştir. [65] Hiperkalsemi varlığında primer hiperparatiroidi ve MEN-1 sendromu araştırılması gerekir.

Akromegalide görülen klinik durumlar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Akromegalide görülen klinik durumlar

İskelet ve Kas	Cilt	Dolaşım	Solunum
Akral büyüme	Ciltte kalınlaşma	Kardiyomyopati	Uyku apnesi
Alında belirginleşme	Skin tagler	Sol ventrikül hipertrofisi	Üst hava yolu obstrüksiyonu
Prognatizm	Acantosis nigricans	Kardiyomegali	
Maloklüzyon	Hiperhidroz	HT	
Artrit/Artralji	Hipertrikoz	Azalmış EF	
Proksimal miyopati		Konjestif KY	
Tuzak nöropatiler		Kapak Hastalıkları	
Makroglossi			

Gastrointestinal	Nöropsikiyatrik	Endokrin&Metabolik	Tümörün kitle etkisi
Kolon polipleri	Baş ağrısı	Dismenore	Görme alanı defekti
Hepatomegali	Serebral anevrizmalar	Hiperprolaktinemi	Kafa çiftlerinin felcine bağlı spesifik etkiler
Safra taşı (İlaç yan etkisi)	Vücut dismorfik bozukluğu	Libido kaybı	Hipopitüitarizm
		Tiroid nodülleri	
		T2DM	
		Hiperlipidemi	
		Hiperkalsiüri	
		Hiperfosfatemi	
		Ekzoftalmus	

2.5. Tanı

Tipik akral özellikleri bulunan bireylerde biyokimyasal tanı amacıyla IGF-1 düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Tipik klinik bulguları olmayan, ancak T2DM, uyku apnesi, hipertansiyon, artrit, hiperhidrozis ve karpal tünel sendromu gibi akromegaliye eşlik eden klinik durumların birkaçının bulunduğu hastalarda da IGF-1'in ölçülmesi önerilmektedir. Normal bir IGF-1 düzeyi ile akromegali tanısı dışlanabilir. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

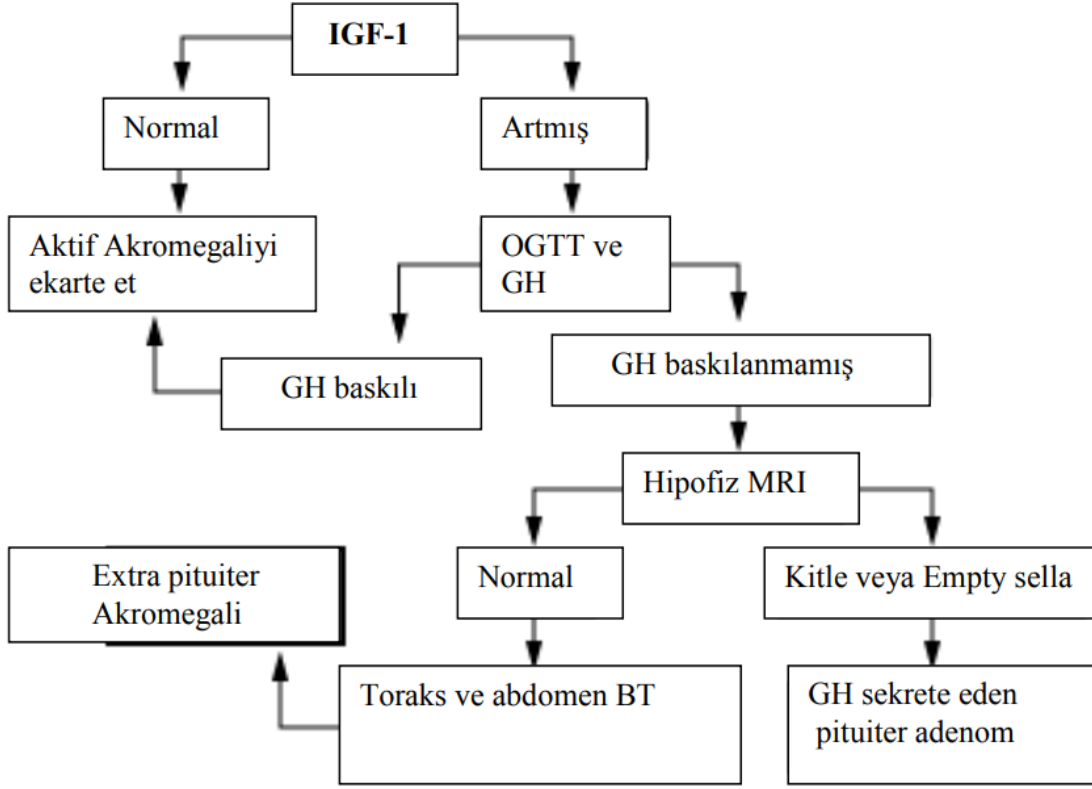
OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısı için standart olarak kabul edilmektedir. Bu test, 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ile glukoz ve GH değerlerinin 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Normal bireylerde hipergliseminin büyüme hormonunu negatif feedback ile baskılaması beklenir. OGTT sırasında, serum GH düzeyi $<1\mu\text{g/mL}$ olması ile akromegali tanısı dışlanır.

Diabetes mellitus tanısı olan akromegalik hastalarda OGTT ile GH yanıtına bakılması uygun değildir. Bu hastalarda yüksek kan şekeri ile eş zamanlı GH düzeyi tanı için değerlidir. Akromegali dışında puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve anorexia nervosa'da GH supresyonu sağlanamaz. [66]

Daha nadir gereken, duyarlılıkları düşük başka dinamik testler de vardır. 500 Mcg TRH (tirotropin releasing hormon) IV verildikten sonra ölçülen GH düzeyi akromegalik hastaların yarısında % 50 veya daha fazla oranda yükselir ve 20-30.dakikalarda pik yaparken normal insanlarda yükselme görülmez. [67]

Bir diğer dinamik test ise 500 mg oral L-dopa ile yapılan ölçümdür. Akromegalik hastaların yarısında GH, L-dopa sonrası % 50 veya daha fazla düşerken, normal insanlarda L-dopa sonrasında GH konsantrasyonunda artma saptanır. [68]

Klinik bulgular ile birlikte GH ve IGF-1 değerleri akromegaliyi desteklediğinde MR ile hipofiz görüntülenmesi yapılarak adenomun lokalizasyonu, boyutu ve invazyon derecesi tespit edilir. Mikroadenomların görüntülenmesinde dinamik MR yapılması gerekir. Optik kiazmaya dayanan adenom varlığında görme alanı değerlendirilmelidir. (Şekil 3)



Şekil 3: Akromegali tanı algoritması

2.6. Tedavi

Akromegalideki tedavi hedefleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Akromegalide Tedavi Hedefleri	
1.	GH ve IGF-1 değerlerinin normale getirilmesi. OGTT sonrası GH <0,4 µg/mL olması
2.	Hipofiz adenomunun ve kitle etkisinin ortadan kaldırılması, azaltılması veya kontrol altına alınması
3.	Hipofizi çevreleyen sinirlerin ve parasellar vasküler yapıların korunması
4.	Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenom baskısına bağlı endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması
5.	Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi, artrit ve kanser gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
6.	Hipofiz adenomunun nüks riskinin azaltılması veya ortadan kaldırılması

2.6.1. CERRAHİ TEDAVİ

Büyüme hormonu ve IGF-1 yüksekliği vücutta yarattığı sistemik etkiler ve komplikasyonları ile ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olduğundan, hızlı ve uzun süreli hormonal normalizasyon sağlaması yönünden cerrahi tedavi birincil yöntemdir. Medikal tedavinin çok uzun süreli kullanım gerektirmesi ve yüksek maliyetli olması, cerrahinin önemini ve tercih edilirliliğini arttırmaktadır. Genel anestezi uygulanamayacak hastalar dışında gerçek bir kontrendikasyon bulunmamakla birlikte, tortiöz karotis arter, öpüşen karotis denilen, her iki karotisin birbirine neredeyse yapışık olduğu durumlarda veya bazı özel anatomik varyasyon durumlarında, cerrahi; yüksek riskler içerebilir. Aktif sinüs enfeksiyonu varlığı özellikle transsfenoidal cerrahiyi geciktirebilir.

Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir. Kardiyomiyopati, kontrolsüz DM, ciddi HT ve uyku apnesi gibi anestezi riski taşıyan hastalarda cerrahi tedavi öncesi medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavinin 3–6 aylık sürede uygulanmasını takiben, anestezi ve cerrahi riskleri azalan hastalara cerrahi girişim yapılabilir.

Günümüzde mikroskopik transsfenoidal cerrahi (MTS) ve endoskopik transsfenoidal cerrahi (ETS) yaklaşımlar, standart cerrahi yöntemler haline gelmiştir.

MTS cerrahi yaklaşım en güvenli girişimlerden biri olmakla birlikte BOS kaçağı (en sık), menenjit, karotis arter ve kavernoöz sinüs yaralanması nedeniyle kanama, optik sinir/kiazma travmasına bağlı görme problemleri, hipofizer yetmezlik, hipofiz sapının travmasına bağlı Diabetes insipidus (Dİ) veya hipopituitarizm, nazal deformite, septal perforasyon, epistaksis, koku duyu kaybı, nazal enfeksiyon gibi riskler taşımaktadır. Transkraniyal girişimlere göre düşük mortalite ve morbiditesi, yaşlı ve sistemik sorunu olan yüksek riskli olgularda güvenle kullanılması, düşük maliyetli olması, cerrahi sırasında daha az efor gerektirmesi, operasyon süresinin kısa olması, postoperatif dönemde kısa sürede ambulasyon sağlanabilmesi, hastanede kalış süresinin kısalığı en önemli avantajlarıdır. [69] İntraoperatif MR eşliğinde girişim yapılarak, ameliyat sırasında kritik yapılara yakınlık, artık tümör varlığı ve yeri net olarak saptanabilir. Bu sayede güvenli ve total tümör eksizyonu sağlanabilmektedir.

ETS cerrahi yaklaşımda, özellikle parasellar ve suprasellar uzanımlı olgularda, daha yakın/büyük, panoramik ve açılı görüntü elde edilmesi, nazal kavitede daha az hasar yaratması avantajdır. Açılı endoskop sayesinde özellikle kavernöz duvarlarındaki tümör kalıntıları görüntülenebilir. Endoskopa alışma süreci dezavantaj olarak kabul edilebilir. [69] Teknik olarak MTS cerrahi ile benzer niteliktedir, en önemli fark doğrudan sfenoid rostrumundan operasyona başlanmasıdır. Komplikasyonlar da MTS cerrahi ile benzerdir. Bazı nazal komplikasyonlar daha az izlenir. Makroadenolarda MTS'ye göre daha iyi hormonal kontrol sağlanabilmesine rağmen tecrübeli merkezlerde her iki tekniğin de başarısı benzerdir.

Transkraniyal yaklaşım tercihinde, yol seçiminde en önemli sebepler, tümör geometrisi, sertliği, dev hacmi veya transfenoidal yolun uygun olmamasıdır. [70] En sık pterional (frontotemporosfenoid) yaklaşım tercih edilir. [71] Frontal ve temporal loblar arasında yer alan Sylvian fissürden ilerlenerek kafa tabanına ulaşılır, sıklıkla iki optik sinir arasından tümör boşaltılır. Transkraniyal girişimlerin içerdiği riskleri içerir. Ancak optik sinir ve önemli damarların erken ekspozisyonu sayesinde korunabilmesi ve anatomik olarak birçok alana bu yaklaşımla ulaşılabilmesi en önemli avantajlardır.

Akromegali tedavisinde ilk tercih olan cerrahi tedavinin başarısında birçok faktör rol oynar. Bunların başlıcaları, cerrahın tecrübesi, seçilen yaklaşım, tümörün büyüklüğü ve yayılımı, hastaya ait anatomik özellikler, ameliyat öncesi BH düzeyi, tümörün kıvamıdır. BH salgılayan adenomlar, diğer hormon salgılayan tümörlere göre daha büyük olma eğilimindedir, yaklaşık %60'ı makroadenolardır. [69] Genel olarak büyük ve invaziv tümörlerde, BH'nin 50 ng/mL'nin üzerinde olduğu olgularda başarı düşmektedir. [69]

Mikroadenolarda kür %90'lara kadar ulaşabilirken, makroadenolarda %25 ile %70 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. [72] Özellikle kavernöz sinüse infiltrate tümörlerde total eksizyon oranı anlamlı biçimde düşmekte, dolayısıyla hormonal remisyon zorlaşmaktadır. İnvaziv adenomlarda kür oranı %20'lere kadar düşmekte, 4 cm'den büyük tümörlerde %8'lere kadar inmektedir. [73] İntraoperatif MR kullanımıyla rezidü tümör miktarı azaltılabilmekte, total eksizyon şansı artmaktadır. Seçilen başarı kriterleri de, cerrahi sonuçlar arasındaki farklılıkların önemli nedenlerindedir. Bu prediktörlere ek olarak somatostatin reseptör 2A alt tipi pozitif olgularda daha az nüks görüldüğünü

bildirmişlerdir. [74] Starke ve ark.nın yaptıkları çalışmada post-operatif erken BH düzeyi 1,15 ng/mL düzeyi ve altının kür için en iyi prediktör olduğu bildirilmiştir. [75]

Kullanılan kür kriteri, pre-operatif BH ve IGF-1 değerlerinin yüksekliği, post-operatif erken dönemdeki BH düzeyleri, operasyondan sonra geçen süre ve tümör büyüklüğü nüksü etkileyen en önemli faktörlerdir. Literatürde %0-18 arasında değişen oranlar bildirilmekle birlikte genellikle %6 nüks oluşmaktadır. Nüks sonrası ikinci cerrahi ile kür %48 olarak bildirilmiştir. [76] [77]

Cerrahiden kısa süre sonra hastaların %90'dan fazlasında baş ağrısında, terlemede, parestezi ve yumuşak doku şişliklerinde gerileme ortaya çıkar (%97). BH'nin düşüşüne bağlı glukoz intoleransında da düzelme gözlenmektedir. Hipertansiyonda ise aynı hız ve oranda düzelme olmayabilir.

Cerrahi öncesi medikal tedavinin kür olasılığını artırabileceği düşüncesiyle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 261 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği ve preop somatostatin analogu kullananlarda IGF-1'in postop 3. ayda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanan bir meta analizin yanı sıra [78] bunların kısa dönemde etkili oldukları fakat uzun dönemde sonuçların benzer olduğunu gösteren başka bir meta analiz de yapılmıştır. [79] Esasında preop SA tedavisiyle IGF-1'in post-op yanlış olarak düşük saptanabileceği de bir sorun teşkil etmektedir. Bundan dolayı Endokrin Derneği akromegali kılavuzunda postop biyokimyasal kontrolü iyileştirmek amacıyla SA kullanımı önerilmemektedir. [80]

Buna karşın, ağır farenjial kalınlaşması, uyku apnesi veya yüksek debili kalp yetmezliği olan akromegali hastalarında entübasyon güçlüğü, cerrahi riski ve ekstübasyon süresini azaltmak amacıyla SA'nın kullanımı önerilmektedir. [80]

2.6.2. MEDİKAL TEDAVİ

Akromegalinin birincil tedavisi cerrahi olmakla beraber, özellikle tümör dokusu kavernoöz sinüse invaze olan ve/veya makroadenomu olan, total eksizyon sağlanamayan hastalarda tedavi hedeflerine ulaşabilmek için 3 grup ilaç kullanılmaktadır. Bunlar;

- Dopamin agonistleri
- Somatostatin analogları

- BH reseptör antagonistleridir.

2.6.2.1 Dopamin Agonistleri

Akromegali tedavisinde kullanılan ilk ilaçlar olup, etkileri oldukça sınırlıdır. Hastaların %80'inde BH düzeylerinde azalma sağlasa da sadece %10-15'inde BH düzeyleri 2 ng/ml'nin altına düşürebilmektedir. [81] Akromegali tedavisinde kullanılan bromokriptin dozları prolaktinoma için kullanılan dozlardan daha yüksek olup, yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Tümör boyutunda belirgin bir azalma sağlayamaz ve tedavinin kesilmesiyle beraber BH düzeyleri artmaktadır. [82] Başka bir dopamin agonisti olan kabergolin daha az yan etkiye sahip olduğundan bu ilaca hasta uyumu daha iyi olmaktadır. Kabergolinden hangi hastaların yarar göreceğini öngören kesin bir test olmamakla beraber serum PRL düzeyleri yüksek olanlar en iyi yanıtı vermektedirler. Cabergoline ile ilgili kalp kapak anormalliklerinin izlemiyle ilgili kesin bir öneri olmasa da bazal bir ekokardiyografi çekilmesi ve haftalık doz 2 mg'ın üzerindeyse izlemde ekokardiyografinin belli aralarla tekrarlanması düşünülebileceği belirtilmektedir. [80]

2.6.2.2 Somatostatin Analogları

Somatostatin endokrin ve ekzokrin sekresyonları, splanknik kan akımını, gastrointestinal motiliteyi, safra kesesi kontraktilitesini ve birçok gastrointestinal hormonun salınımını inhibe etmektedir. Fakat yarı ömrünün 3 dakika gibi çok kısa olması klinik pratikte kullanılmasını önlemektedir. Bunun yerine oktreotid, lanreotid, pasireotid gibi uzun etkili analog formları tedavide kullanılmaktadır.

Son yıllarda somatostatin analoglarının depo formları kullanılmaya başlanmıştır. İntramusküler enjeksiyon sonrası yavaş salınımla uzun süreli etki gösteren bu moleküller oktreotid LAR (10, 20, 30 mg) ve lanreotid autogel (60, 90, 120 mg)'dir. Her iki ilaç da benzer etkinlikle hastaların %60-70'inde güvenli BH düzeylerini (<2 ng/ml) sağlamaktadır. [83] [84] [85] [86] [87] IGF yanıt oranı ise farklı çalışma sonuçlarına göre %40-80 arasındadır. Aylık ortanca dozla başlanıp, biyokimyasal yanıtı göre titre edilirler. Tedavi yanıtı enjeksiyondan hemen önce yapılacak serum IGF-1 ve BH ölçümlerine göre belirlenir. Tümörün küçük, BH ve IGF-1 düzeylerinin düşük olması SA'ya tedavi yanıtı öngörmeye önemlidir. [88] [89]. Hipofiz MR görüntüleme'de T2 ağırlıklı kesitlerde

hipointens izlenen tümörler patolojik yoğun granülarite ile ilişkili olup SA'ya daha iyi cevap vermektedir. [90] SA %59 hastada tümör volümünde %50'den fazla küçülme sağlamaktadır.

SA'nın glikoz metabolizması üzerine etkileri çok yönlüdür. Glikoz kontrolünde düzelme olabileceği gibi nadiren bozulmalar da görülebilmektedir. [91] Yeni tanı akromegali hastalarında primer cerrahi ve medikal tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada tedaviden bir yıl sonra glikoz intoleransının medikal tedavide daha fazla olduğunu saptanmıştır. [92] Bu yan etki hem SSTR2 hem de SSTR5 agonisti olan pasireotid'de daha sıktır.

Somatostatin reseptörlerinin beyin dışında GIS'te de yaygın dağılımı SA'nın yan etkilerine sebep olmaktadır. Kolik karın ağrısı, diyare, gaz, bulantı gibi gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler gözlenmektedir. Uzun dönemde hastaların yaklaşık %25'inde safra taşı veya çamuru görülebilir, ancak asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda ultrason yapılması önerilmektedir. [80] Bazı hastalarda enjeksiyon bölgesinde ağrı ve cilt irritasyonu gelişebilir. Daha nadiren alopesi bildirilmiştir.

Medikal tedavide en güncel gelişmelerden biri oktrotid molekülünün oral formu geliştirilerek sağlıklı gönüllülerde denenmesi olmuştur. [93] Akromegalideki etkinliğini değerlendiren çalışmalar ise beklenmektedir. Ayrıca hem SSTR2 ve 5'e hem de dopamin D2 reseptörüne etki eden şimerik analogların geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.6.2.3. Büyüme Hormonu Antagonisti

Pegvisomant modifiye rekombinan bir BH molekülü olup reseptörün ilk bağlanma noktasına yüksek affiniteyle 2. bağlanma noktasına daha düşük affiniteyle bağlanmaktadır. Böylelikle reseptör dimerizasyonu ve takip eden sinyal iletisi engellenmektedir. Polietilen glikol ile konjügasyonu molekül boyutunu artırarak ilacın yarı ömrünü artırmakta antijenisiteyi ise azaltmaktadır. [94] Yine de yarı ömürdeki bu uzama ancak günlük kullanıma yetmektedir. Sc olarak 10, 15 veya 20 mg'lık günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir, ancak günde bir veya haftalık olarak da uygulanabilir. Pegvisomant kullanan akromegalik hastaların %63'ünde IGF-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. [95]

Pegvisomant BH etkisini bloke edip, IGF-1 düzeylerini azaltarak etki ettiğinden hastalarda BH sekresyonu negatif feedback ile ortalama üçte bir oranında artarak devam eder. [96] Aynı zamanda BH kitleriyle de etkileşim gösterdiğinden BH düzeyi takipte kullanılmaz. Negatif feedback ile BH artırmasından dolayı %5 hastada tümör boyutunu artırmaktadır. Bu yüzden tedavinin 6 ve 12. aylarında hipofiz MR çekilmesi, 1. yılda tümör boyutunda değişiklik yoksa yıllık MR takibi yapılması gereklidir. [97] Optik kiazmaya çok yakın, çevre yapıları bası yapan adenomlarda tümörü hedef alan medikal tedaviler tercih edilmelidir. [98]

Lokal rahatsızlık, geri dönüşümlü lipoatrofi ve lipohipertrofi gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları pegvisomant kullanan hastaların %2,2'sinde görülmektedir. [99] Gözlemsel bir çalışmada ilaca bağlı karaciğer enzim yüksekliği %9 oranında bildirilirken %2,5 hastada transaminaz değerleri normalin 3 katının üzerine çıkmaktadır. [95] [100] İzlemde karaciğer fonksiyon testlerinin ilk 6 ay aylık daha sonra 6 ayda bir bakılması ve transaminaz düzeyleri normalin 3 katının üzerine çıkıyorsa ilaç kesilmesi önerilmektedir.

Şu an için akromegali tedavisindeki yeri SA'na dirençli hastalarda tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklindedir. [101] Diyabeti veya bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda daha fazla olumsuz etki yaratmamak için SA yerine tercih edilebileceği düşünülse de günlük enjeksiyon gerektirmesi ve maliyet kullanımını sınırlandıran en önemli faktörlerdir.

2.6.2.4. Postop medikal tedavi

Cerrahi tedavi sonrası persistan hastalığı olanlarda medikal tedavi gündeme gelmektedir. Tercih edilecek tedavi ajanı hastanın semptomlarının şiddeti, BH ve IGF-1 düzeyinin yüksekliği dikkate alınarak belirlenir. Hafif-orta düzeyde IGF-1 yüksekliği olan ve BH fazlalığının belirtileri hafif olan hastalarda kabergolin denenebilir. Belirgin semptomları olan hastalarda ise bası bulguları yoksa SA veya pegvisomant verilebilir. [80]

2.6.2.5. Medikal kombinasyon tedavileri

Akromegalide kombinasyon tedavisi ilaçların etkinliğini artırmak, enjeksiyon sıklığını veya total ilaç dozunu azaltarak hem hasta uyumunu artırmak hem de maliyeti azaltmak amacıyla kullanılabilir.

IGF-1 düzeyini kontrol altına alan en etkili kombinasyon SA+pegvisomant kombinasyonudur. Yüksek doz SA'ya ek olarak haftada 1-2 enjeksiyon şeklinde pegvisomant verilmesi (medyan doz: 60 mg/hafta) %95 hastada IGF-1 kontrolünü sağlamaktadır. [102] [103] [104] [105] Ancak SA ile beraber pegvisomant kullanan hastaların %27'sinde transaminaz düzeylerinde artış görülmektedir. [103]

SA'ya eklenebilecek bir diğer ajan da kabergolindir. SA'ya rağmen BH ve IGF-1 düzeylerinin hafif yüksek seyrettiği hastalarda tedaviye kabergolin eklenmesi düşünülebilir.

SA ile kontrol altına alınmayan, diyabeti veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda ise SA yerine pegvisomanta geçilip, yine de yeterli kontrol sağlanamıyorsa tedaviye bu kez kabergolin eklenmesi düşünülebilir. Bu kombinasyonda hem tedavi etkinliğinin artırılması hem de pegvisomant dozunun düşürülebilmesi nedeniyle maliyetin azaltılabileceği de önerülmüştür. 24 akromegali hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada günlük 0,5 mg kabergolin verilmesi hastaların %11'inde IGF-1 düzeylerini normalleştirmiş, tedaviye günlük 10 mg pegvisomant eklenmesiyle bu oran %68'e yükselmiş ve kabergolin kesildikten sonra kontrol edilen hasta oranı %26'ya düşmüştür. [106]

2. sıra tedavilere de yetersiz yanıt alınan hastalarda, tümörün alışılmadık şekilde hızlı büyümesi veya malign olduğunun düşünüldüğü durumlarda nöro-onkolog görüşüyle beraber temozolomid verilebilir. [107]

2.6.3. RADYOTERAPİ

Akromegalide radyoterapi, hipofiz cerrahisi sonrası rezidüel tümörü olan ve medikal tedavinin başarısız olduğu veya tolere edilemediği veya ilaçların temin edilemediği hastalarda önerilmektedir. [80]

2.6.3.1. Radyoterapi Çeşitleri

- 1. Stereotaktik Radyocerrahi (SRC):** Stereotaktik olarak belirlenmiş hedef dokuya tek seansta yüksek doz radyasyon verilmesini sağlar, komşu yapılarda ise minimal hasara neden olur. Gamma knife ve Cyberknife olarak 2 farklı uygulama şekli vardır. Gamma knife cihazı ilk bulunan radyocerrahi yöntemlerinden biridir.

Gamma knife yönteminde ışın, başa sabitlenen metal bir çerçeve ile tamamen elektronik olarak odaklanır ve optik sinire çok yakın olmayan tümörlere uygulanır. [108] Daha çok kullanılan, bu nedenle tecrübenin daha fazla olduğu bir yöntemdir. Cyberknife ise hareket edebilen mekanik bir robot kola sahiptir, bu nedenle çerçeveye gerek olmamaktadır. Birden çok seansta uygulanır.

2. **Konvansiyonel Radyoterapi (KRT):** Doğrusal hızlandırıcıdan fraksiyone X ışınının genellikle toplam 45-50 Gray dozunda 5-6 hafta içerisinde uygulandığı daha eski bir yöntemdir. Etkisinin ortaya çıkması çok uzun süre alır. Ayrıca çevre dokulara verebileceği zarar diğer yöntemlere oranla fazladır. [109]
3. **Proton radyasyon tekniği** çevre dokulara olabilecek zararı minimale indirmek için geliştirilmiştir fakat karmaşık ve çok daha pahalı bir tekniktir. [108]

2.6.3.2. RT Etkinliği

Gamma knife uygulanan hastalarda remisyona girme süresinin KRT'ye göre daha kısa olduğu bildirilmektedir. [108] 1989 ile 2012 yılları arasında takip edilen ve median takip süresinin 5 yıl olduğu bir çalışmada Gamma knife sonrası %65,4 hastanın remisyona girdiği saptanmıştır. [110] Remisyona girme açısından SRC ve KRT'nin karşılaştırıldığı bir metaanalizde ise SRC ve KRT arasında remisyona hızlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. [111]

Akromegalideki hipofizer adenomların granül yoğunluğunun Gamma knife'a cevabı etkileyip etkilemediği de incelenmiştir ve yoğun granüllü adenomlar ile seyrek granüllü adenomlar açısından bu açıdan bir fark bulunmamıştır. [110] Bundan dolayı, medikal tedaviye daha az cevap veren seyrek granüllü adenomların tedavisinde Gamma knife tedavisinin daha erken dönemde düşünülebileceği öne sürülmektedir.

Nüks eden hastalıkta konvansiyonel KRT veya SRT, primer hipofizer radyoterapi alımından 3-4 yıllık bir süreden sonra tekrar verilebilir. Ancak uzun dönemde radyasyonun kümülatif etkileri için önemli derecede yüksek risk artışı göz önünde bulundurulmalıdır. [112]

2.6.3.3. RT Yan Etkileri

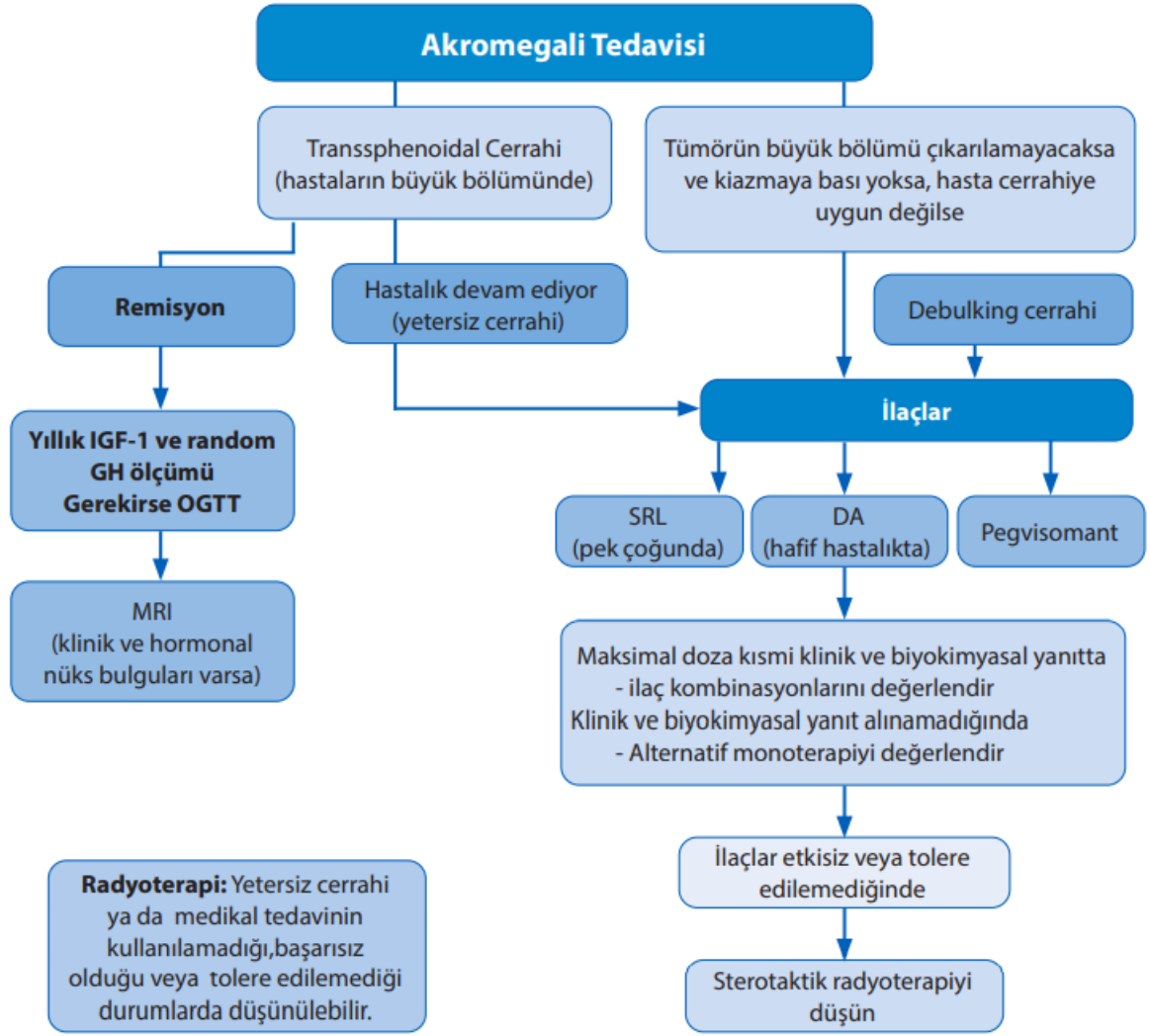
RT sonrası en sık görülen yan etki olan hipopitüitarizm 5-10 yıl içinde %50'den fazla hastada görülmektedir ve prevalansı yıllar içinde artmaktadır. [80] Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada en sık gelişen hipofiz yetersizliğinin tiroid ve gonad aksı olduğu ve yüksek marjin dozu ve tümör büyüklüğünün yeni gelişen hormon yetersizliklerinde en önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. [110] Radyoterapi tipinin hipopitüitarizm gelişim riskini etkileyip etkilemediği konusunda ise SRC ve KRT yapılan hastalar arasında hipofizer yetersizlik gelişme oranının benzer olduğu bildirilmektedir. [80]

Optik atrofi %1-2 oranında görülürken RT için rezidü adenom dokusu ile optik sinir veya kiazma arasında 5 mm'den daha fazla mesafe olması gerekir. [113]

Hipofizer adenom nedeniyle KRT almış hastalarda serebrovasküler olay riskinin 1,7-1,8 kat arttığı gösterilmiştir. [114] Radyoterapi tipinin SVO gelişimine etkisi açısından ise KRT sonrası SVO gelişme riskinin SRC'ye oranla arttığı bildirilmektedir. [80] Özellikle SVO'ya bağlı hastaların hayat kalitelerinde azalma ve mortalite artışı da bildirilmiştir.

Bunların dışında hipofizer radyoterapi sonrası kraniyal sinir hasarı, sekonder tümörler (gliom), radyonekroz ve kognitif değişiklikler gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir. [80] [109]

Tedavi özeti algoritma olarak Şekil 4'te bulunmaktadır.



Şekil 4: Akromegali tedavi algoritması

2.7. Akromegalide remisyon ve takip

Rehberler ve konsensüs raporları cerrahiden 12 hafta sonra IGF-1 ve BH ölçümü önermekte, IGF-1 yüksek ve/veya BH >0,4 ng/mL çıkması durumunda, OGTT'ye BH cevabının değerlendirilmesi tedavi planlanmasına yardım edecektir. [115] [80] Cerrahi kontrol ve mortalite riskinin minimal olması için BH <1 ng/mL düzeyi önerilirken, özellikle yeni geliştirilen yüksek hassasiyeti olan kitlerin kullanımında ve remisyon için BH <0,4 ng/mL olması bildirilmiştir.

Cerrahi sonrası biyokimyasal remisyon elde edilen hastalarda %20'ye yakın oranda nüks görülebilmektedir, bu nedenle hastalarda uzun süreli takip yapılmalıdır. [115] [116] Yılda

en az bir kez IGF-1 düzeyi ölçülmelidir. [115] Ayrıca yılda bir OGTT'ye BH cevabı değerlendirilebilir. [117] Aktif akromegali hastalarında cerrahiden sonra yaklaşık %35'e varan oranda BH ile IGF-1 uyumsuzluğu görülmektedir. Sıklıkla da BH baskılanmasına rağmen IGF-1 düzeyleri yüksek seyretmektedir. Uyumsuz sonuçlar alındığında testler 3-4 ay içinde tekrarlanmalıdır. [118]

Görüntüleme çalışmalarının cerrahiden en az 12 hafta sonra yapılarak rezidü tümör ve hipofize komşu yapıların değerlendirilmesi önerilmektedir. Görüntüleme yöntemi olarak MR, kontrendike durumlarda bilgisayarlı tomografi kullanılmalıdır.

Hipofizer tümörü doğrudan hedef alan SA tedavisi kullanılırken tedavi yanıtını değerlendirmek için hem BH hem de IGF-1 düzeylerinin takibini önerilmektedir. [115] [80] Aynı öneriler kabergolin kullanımı içinde geçerlidir. Pegvisomant kullanan hastalarda ise, tümörü direkt olarak hedef almadığından ve BH sekresyonunu inhibe etmediğinden hatta tam tersine negatif feedback ile BH sekresyonunu artırabildiğinden ve ayrıca BH ölçümlerinde çapraz tepkime oluşturduğundan, tedavi yanıtı değerlendirilmesinde BH düzeyi takibi önerilmez. Bu hastalarda sadece IGF-1 takibi yapılmalıdır. [115] Medikal tedavide etkinliğin yanı sıra spesifik ilaç yan etkilerini de göz önünde bulundurmak önemlidir.

Etkileri tedavi sonrasında bile yıllar içinde artan radyoterapinin etkinliğini takip etmek için medikal tedavinin kesilmesi sonrasında yıllık BH/IGF-1 takibini önerilmektedir. [80] Ayrıca hipopitüitarizm gelişimini ön görebilmek için yılda bir hormonal değerlendirme yapılması uygun olacaktır. [115] [80]

Hipogonadizm akromegalili hastaların %50'sinde görülür. Yılda 1 kez erkeklerde testosteron, SHBG ve prolaktin düzeyi, kadınlarda ise LH, FSH, estradiol ve prolaktin düzeylerine bakılmalıdır.

Rehberler, tanı sırasında akromegaliye eşlik eden hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, osteoartrit ve uyku apnesi açısından hastaların değerlendirilmesini önermektedir. [115] [80]

Hastaların çoğunda kardiyomiyopati ve HT vardır. Hastalık kontrol altında olsa bile kan basıncı takibi yapılmalıdır. Takipler 6 ayda bir ya da tedavi değişikliği sonrasında tekrarlanmalıdır. Ekokardiyografi ve EKG yılda bir kez yapılmalıdır. Diyabet tedavisine

yaklaşım akromegalik hastalar için farklı değildir. Açlık glukoz ölçümleri 6 ayda bir, özellikle kür olmayan veya SRL tedavisi alan hastalarda yapılmalıdır. Akromegalik diyabetiklerde takibe HbA1c ölçümü de eklenmelidir.

Epworth skoru ile hastaların uyku apne semptomları değerlendirmeli, semptomatik hastalarda gecelik polisomnografi veya oksimetri gibi yöntemlerle tarama testleri yapılmalıdır.

Hastalarda DEXA ile kemik yoğunluğu 2 yılda bir değerlendirilmelidir. Osteoporoz risk faktörleri, kifoz veya semptomlar var ise, 2 yılda bir lateral torasik ve lumbal vertebra grafileri görülmelidir. Hipogonadizm, hiperkalsemi, BH ve IGF-1 yüksekliğinin düzeltilmesine karşın osteoporozda düzelme gözlenmez ise antirezorptif tedavilerin kullanılması düşünülmelidir. Düzeltici cerrahi operasyonların (maksillofasiyal düzeltme ve dental problemler) yapılabilmesi için en az 6 ay BH ve IGF-1 düzeyleri normal sınırlarda olmalıdır. Karpal tünel sendromu açısından hastalar takip ve gerektiğinde tedavi edilmelidirler.

2.7.1. AKROMEGALİ ve KANSER

Birçok çalışma akromegalik hastaların başta tiroid kanseri ve kolorektal kanser olmak üzere meme, prostat ve hematolojik sistem tümörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. [119] [120] Hastaların tanı anında kolonoskopileri, tiroid ultrasonları, kadın hastalarda meme muayenesi, mamografi ve erkek hastalarda PSA tetkikleri yapılmalıdır. [115] [80] [54]

Hastalarda tekrarlayan kolonoskopik taramalar, özellikle ilk taramada adenom saptananlar ve/veya yüksek BH ve IGF-1 düzeylerinin eşlik ettiği kontrolsüz hastalarda kolon neoplazisi saptanması açısından yüksek riskli olduklarını ortaya koymuştur. Tarama sıklığı açısından rehberlerde net bir öneri olmamasına rağmen ilk kolonoskopide en büyüğü 1 cm altında en fazla 2 tübüler adenomatöz polip görülmüşse ve hastalık kontrol altındaysa normal popülasyonla benzer olarak 7-10 yıl arayla fakat yüksek hastalık aktivitesi durumunda ve/veya ilk taramadaki poliplerin sayısı, büyüklüğü, histolojik özellikleri ve poliplerin tamamen eksize edilip edilemediği gibi durumlar göz önünde tutularak 3-5 yıl ya da daha erken bir sürede kontrol taramalarının yapılması gerekir. [121]

Aynı şekilde çalışmalarda hastaların özellikle tiroid nodülü ve kanseri gelişim riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. [54] [122] Dolayısıyla periyodik tiroid ultrasonografisi ve saptanan nodüllerin malignite risklerine tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Diğer kanserler için de standart tarama rehberlerine uyulmalıdır.

2.8. Akromegalide Gebelik ve Laktasyon

Akromegalide hipotalamohipofizergonadal aksın baskılanmasına bağlı olarak fertilité oranları normal popülasyona göre daha düşüktür. Bunun nedenleri tümörden prolaktin ko-sekresyonu, sap basısına bağlı prolaktin artışı, BH'nin direk laktojenik etkisi, tümörün gonadotrop hücrelere basısı, cerrahi ve radyoterapiye bağlı gonadotrop hasarı ve BH/IGF-1'in over işlevlerini doğrudan baskılaması olarak sayılabilir. [123] [124]

2.8.1. GEBELİKTE BH ve IGF-1 DÜZEYLERİ

Akromegalik kadınlarda gebelik çoğu zaman komplikasyonsuz seyreder ve fetüs etkilenmez. Normal gebeliğin ilk haftalarında plasental BH artar, bu nedenle ikinci trimesterden itibaren IGF-1 artışı olur. Artan IGF-1'in negatif feedback etkisiyle hipofizer BH salgılanması azalır. [125] Akromegalik gebelerde ise plasental BH IGF-1'i artırır ancak adenomdan otonom salınım nedeniyle hipofizer BH azalmaz. [126] Ancak akromegalik kadınlarda gebeliğin ilk trimesterinde semptomların düzeldiği gözlenmiştir. [127] Yapılan bazı çalışmalarda gebelik öncesiyle karşılaştırıldığında ilk trimesterde BH düzeylerinde değişme olmazken IGF-1 düzeylerinde düşme saptanmıştır. [127] [128] Bu düşmenin nedeni gebelikte artan östrojen nedeniyle BH bağlayıcı proteinlerin artması ve karaciğerde fizyolojik BH hormonu direnci oluşmasıdır. [129] Gebeliğin ikinci yarısında plasental BH östrojenin etkilerini antagonize etmeye başlar, bu nedenle IGF-1 düzeyleri değişkendir ve genellikle artar. Bu değişiklikler nedeniyle gebelikte akromegali tanı ve takibinde BH ve IGF-1 ölçümlerinin yeri yoktur. Ayrıca plasental ve hipofizer BH ayrımı için spesifik monoklonal antikorlarla ölçüm yapmak gerekir ve rutin pratikte bu ölçümler kullanılmamaktadır.

2.8.2. GEBELİĞİN ADENOM ÜZERİNE ETKİSİ

Normal gebelikte laktotrof hücrelerde östrojen etkisiyle büyüme olduğu için hipofiz hacmi %45 artar. [123] Akromegalisi ve özellikle makroadenomu olan kadınların hipofiz tümörlerinde de büyüme, buna bağlı olarak görme alanı basısı ve hipofizer apopleksi bildirilen vakalar vardır. Tümör büyümesi, östrojen etkisine bağlı olabileceği gibi gebelikte birlikte medikal tedavinin kesilmesi nedeniyle de olabilir. [130] Bu konuda yapılan en geniş seriyi içeren bir çalışmada doğumdan sonra 6 ay içinde MRG yapılan 27 hastanın 3'ünde tümör büyümüş, 2'sinde küçülmüş ve 22'sinde stabil kalmıştır. [128] Çalışmamıza dahil edilen bir hasta da gebeliğinde herhangi bir tedavi kullanmadığını, ameliyat olmadığını ve gebelik sonrasında hipofiz tümörünün sekel bırakmadan apopleksiye bağlı olarak kaybolduğunu, takiplerinde hastalığın kontrol altında olduğunu belirtmiştir.

Akromegalisi olan gebelerin her trimesterde tümör büyümesi, optik kiazma basısı ve başağrısı açısından değerlendirilmesi ve görme alanı testi yapılması önerilir. [130] [80] Mikroadenomlarda ve cerrahi ile küçülmüş makroadenomlarda gebelik komplikasyonsuz sonlandıysa anne bebeğini emzirebilir. [130] Gebelik sırasında makroadenom saptandıysa veya hasta gebelik öncesi yetersiz tedavi edildiysen aylık takipler uygundur. Tümör büyümesine ait belirti ve bulguların varlığında hipofiz MRG istenmelidir. Bu durumda güvenlik verileri olan dopamin agonistleri başlanabilir ve bu tedavi yetersiz kalırsa ilk trimester sonrasında cerrahi düşünülebilir. Bu hastalarda emzirme önerilmemelidir. [130]

2.8.3. BH ve IGF-1 YÜKSEKLİĞİNİN ANNE ve FETÜS ÜZERİNE ETKİLERİ

Gebe olmayan akromegalik kadınların %17-35'inde hipertansiyon, %30-35'inde ise karbohidrat intoleransı veya diabetes mellitus görülür. [130] Akromegalisi olan 46 gebeyi inceleyen çalışmada gestasyonel diyabet %6,8, hipertansiyon %13,6 oranında saptanmıştır. Gestasyonel diyabet ve hipertansiyona BH/IGF-1 düzeyleri gebelik öncesinde kontrol altında olmayan hastalarda daha fazla rastlanmıştır. [128]

BH/IGF-1 fazlalığının fetüs üzerindeki etkileri de net olarak belli değildir. Ancak BH ve IGF-1 plasentadan geçmediği için fetal gelişim çok etkilenmez. [131] [132] BH ve IGF-1'in fetüse etkisi indirek yollarla, plasental gelişimi ve besinlerin aktarımını etkileyerek gerçekleşir. [131] Literatürde, akromegalik gebelerde malformasyon riskinin artmadığı ve

çoğu kadının sağlıklı bebek dünyaya getirdiği bildirilmiştir. [123] [133] [128] [134] Bazı çalışmalarda ise artmış doğum ağırlığı raporlanmıştır. [135] [136]

2.8.4. AKROMEGALİ TEDAVİLERİNİN ANNE ve FETÜS ÜZERİNE ETKİLERİ

Genel anestezi altında yapılan tüm cerrahilerde beklendiği gibi gebeliğin ilk trimesterinde yapılan hipofiz adenom eksizyonu spontan düşük riskini artırır. Gebeliğin ikinci yarısında yapılan cerrahi ise preterm doğum riskini artırır. Gebelikte transsfenoidal cerrahi sadece akut tümör büyümesi, hipofizer apopleksi durumlarında ve üçüncü trimesterdeki çok az sayıda olguda raporlanmıştır. [137] [134] Ancak tümörde büyüme nedeniyle hipofizer apopleksi veya optik sinir basısına bağlı görme kaybı gelişmesi gibi acil durumlarda cerrahi gerekebilir. [138] [134]

Dopamin agonistleri plasentayı geçer ama gebelik sırasında alınan bromokriptin ve kabergolin ile fetal malformasyon veya postnatal gelişme bozuklukları saptanmamıştır. [139] [140] [141] Ancak yine de dopamin agonistleriyle yapılan çalışmaların neredeyse tamamı prolaktinomalı gebelerde yapıldığından akromegalik gebelerde kullanımlarıyla ilgili yeterli veri olmadığı için gebelik tanısıyla birlikte ilacın kesilmesi önerilmektedir. [80] [141] Eğer başağrısı ve görme bozukluğu gibi tümör büyümesi düşündürülen bulgular ortaya çıkarsa bromokriptin veya kabergolin başlanıp gebelik sonuna kadar devam edilebilir. [130] [80]

Somatostatin analogları plasentada somatostatin reseptörlerine bağlanır ve plasentayı geçer. Ancak plasentadaki reseptörlerin somatostatin analoglarına afinitesi düşüktür ve plasental BH ve IGF-1 yapımını etkilemesi beklemez. Fakat özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerin raporlanması ve somatostatin analoglarıyla ilgili verilerin ve deneyimin son derece sınırlı olması nedeniyle gebelik tanısıyla birlikte kesilmeleri önerilmektedir. [130] [80] [136] Doğurgan yaştaki somatostatin analogu alan akromegalik kadınlarda doğum kontrolü önerilmeli, gebelik planlandığı zaman ilacı 2 ay önceden kesilmeli ve gerekliyse gebelik gerçekleşene kadar kısa etkili subkutan formları kullanılmalıdır. [130] [80] Akromegalinin kronik seyri gözönüne alınırsa somatostatin analoglarını 9-12 ay gibi bir süreyle kesmenin anne ve bebeğe uzun dönemde olumsuz bir etkisi olmaz. Doğum sonrası 3-6 ay sonra hormonal ve radyolojik değerlendirmeler yapılarak ilaç tekrar başlanabilir. [130]

Medikal tedavideki en yeni ilaç olan BH antagonisti pegvisomantın hayvan çalışmalarında teratojenitesine rastlanmamıştır. Olgu bazındaki sınırlı verilerde kordon kanında çok düşük miktarlarda bulunduğu, uygulanan gebeliklerin komplikasyonsuz sonlandığı, anne ve bebeklerde herhangi bir sorun yaşanmadığı bilinmektedir. Ancak veriler çok yetersiz olduğu için gebelikte pegvisomantın kesilmesi önerilmektedir. [130] [80] [136] Planlanan bir gebelikte somatostatin analogları ve pegvisomant 2 ay önce kesilmeli, gerekliyse kısa etkili subkutan formları kullanılmalıdır.

2.9. Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla sonuçlanan ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır. [142] Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir. [143]

Kalça kırıkları, osteoporozun en önemli komplikasyonudur; 2000 yılında tüm dünyada 9 milyon osteoporotik kırık vakası görülmüştür; bunların 1.6 milyonu kalça, 1.4 milyonu vertebra kırığıdır. [144], [145]

2.9.1. OSTEOPOROZ SINIFLAMASI

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır. [142]

Primer Osteoporoz iki başlık altında incelenir:

- 1. Tip I Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip I):** Menopoz sonrası, endojen estrogen eksikliğine bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.
- 2. Tip II Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip II):** Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinsten yaşa bağlı kaybını ifade eder. [142], [146] Primer osteoporoz da erkek kadın oranı 4 / 5,7'dir. [142]

Sekonder osteoporoz; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur.

Osteoporozun en önemli klinik sonucu frajilite kırıklarıdır. Frajilite kırığı, normal olarak kırık oluşturmayacak derecede düşük düzeyli, düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçler sonucu oluşan kırıklardır. Dünya sağlık örgütüne göre, mekanik güç olarak ayakta durma pozisyonundan veya daha düşük mesafeden düşmeye denk olan güç kastedilmektedir. [147]

Frajilite kırığı varlığında her iki cinste de osteoporoz tanısı akla gelmelidir. Osteoporotik frajilite kırığı, düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili başlıca vertebral kolon, kalça, önkol, omuz kırıklarıdır. Vertebral kompresyon kırıkları, osteoporotik olanlarda günlük aktivite sırasında düşme olmaksızın olabilir. Vertebra kırıklarında, pubis-verteks mesafesindeki kısalma ile pelvis kaburgalara yaklaşır. Bu nedenle gastrointestinal sistemin yerleşme alanı daralır ve bu da gastrointestinal sistemde dispeptik yakınmalar, erken doyma, karında distansiyona neden olur. Göğüs bölgesinde ise, torakal vertebralardaki yükseklik kayıpları, akciğer ekspansiyonunu azaltır ve restriktif bir solunum yetmezliği yaratır; bu problem kalp fonksiyonlarında da ikincil değişiklikler yapar. [148], [149], [150]

Hastaların ilk şikayeti, fark edilmemiş vertebral kırıklara bağlı boy kısalması olabilir. Vertebralardaki yükseklik azalmaları bundan sorumludur; bu kısalık morfolojik vertebra kırıkları olduğu zaman daha belirgin olabilir; çok sayıda vertebral kırık kamburluk yapar. Dorsal kifoz vertebral kırıklardan olabilirse de, osteoporoz için diagnostik kabul edilmemelidir, çünkü birçok yaşlıda kifoz, vertebral kırık olmadan da olabilir. Artmış oksiput-duvar mesafesi, kifozun ve indirekt vertebral kırığın belirtisi olabilir; akciğer fonksiyonlarında bozukluk yaratacağı gibi, şahsın sırt üstü yatış pozisyonu alırken zorlanması, yatma sırasında rahatsızlıklara da neden olur.

Boy kısalması, estetik sorun yaratması dışında, günlük yaşamda aktivitelerinin uygulanmasında sorunlar (dolap raflarına uzanamama vb.) yaratabildiği gibi sırt, vücut ağırlarıyla yaşam kalitesini bozar ve başkalarına bağımlılık ve sonuçta psikolojik sorunlar yaratır.

Hastanın boyunun ölçülmesi; muayenede hastanın gençliğinde (20 yaşındaki) bildiği boy uzunluğundan 4 cm veya daha önceki muayenede kaydedilmiş boy uzunluğundan 1.5-2 cm daha az olması önemli bir bulgudur. [151]

Aşağıdaki faktörler KMY'den bağımsız olarak osteoporotik kırık riskini artırır:

- Hastanın yaşı. [151] [152] [153] [154]
- Osteoporoz için karakteristik bölgede daha önceden geçirilmiş kırık [155] [156] [157]
- Ebeveyndeki kırık hikayesi [158]
- Sigara içimi [159] [160] [161] [162]
- Glukokortikoidlerin kullanımı [163] [164]
- Alkol kullanımı [165]
- Romatoid Artrit [166]

2.9.2. OSTEOPOROZ TANISI

Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nin ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konur. Detaylı bir öykü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanımı tanıda gereklidir.

Osteoporoz tanısı için önerilen, KMY'nin dual X-ray absorbsiyometri (DXA) yöntemi ile ölçülmesidir. Osteoporoz tanısı için absorbsiyon teknikleri dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel komputere tomografi gibi yöntemlerin kullanılması, iskelet durumunu göstermeleri yönünden geçerlilikleri ispat edilmediğinden önerilmemektedir.

DXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmektedir (g/cm^2). Fakat DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılır. [142] [167] [168]

T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesidir. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır.

Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesidir. Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır.

Kemik yoğunluğu ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

Sınıflama	T skoru
Normal	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

2.9.3. VERTEBRAL GÖRÜNTÜLEME

Vertebral fraktürler sıklıkla asemptomatiktir ve tanı yıllarca gecikebilir. Osteoporotik vertebral fraktür saptandığında, kemik dansitesi olmadan bile osteoporoz tanısı konur ve bu bulgu başka kırıkları önlemek amacıyla farmakolojik tedaviye başlanmasını gerektirir. Vertebral kırıklar yaşlılarda çok yaygın olduğundan ve akut semptomlar yaratmadığından, vertebral görüntüleme yapılması gereklidir. [142] Önceden tanınmamış vertebral kırık, tanısal sınıflamayı ve daha sonraki kırık tahmin hesaplamalarını ve tedavi kararlarını değiştirir.

Tek vertebra kırığı olması daha sonradan kalça kırığı riskini 5 kat, diğer kırık risklerini ise 2-3 kat arttırır. [142]

Vertebralateral torasik ve lomber vertebra direkt grafileri ile ya da çoğu modern DXA cihazında var olan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemi ile incelenmelidir. VFA, DXA ile aynı anda yapılabilen, T4'ten L4 vertebraya kadar olan kısımdaki deformiteleri tespit edebilen bir yöntemdir. Tablo 5'te vertebral görüntülemenin yapılmasının önerildiği hastalar bildirilmiştir. Vertebral görüntüleme yapıldıktan sonra boy kısalması, yeni gelişen sırt ağrısı ya da postür değişikliği saptanırsa görüntüleme tekrarlanmalıdır. [142] [169]

Tablo 5: Vertebra görüntüleme endikasyonları

Vertebra, total kalça ya da femoral T skoru ≤ -1.0 olan tüm >70 yaş kadınlar ve ≥ 80 yaş erkekler

Vertebra, total kalça ya da femoral T skoru ≤ -1.5 olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler

Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkeklerde spesifik risk faktörleri varsa

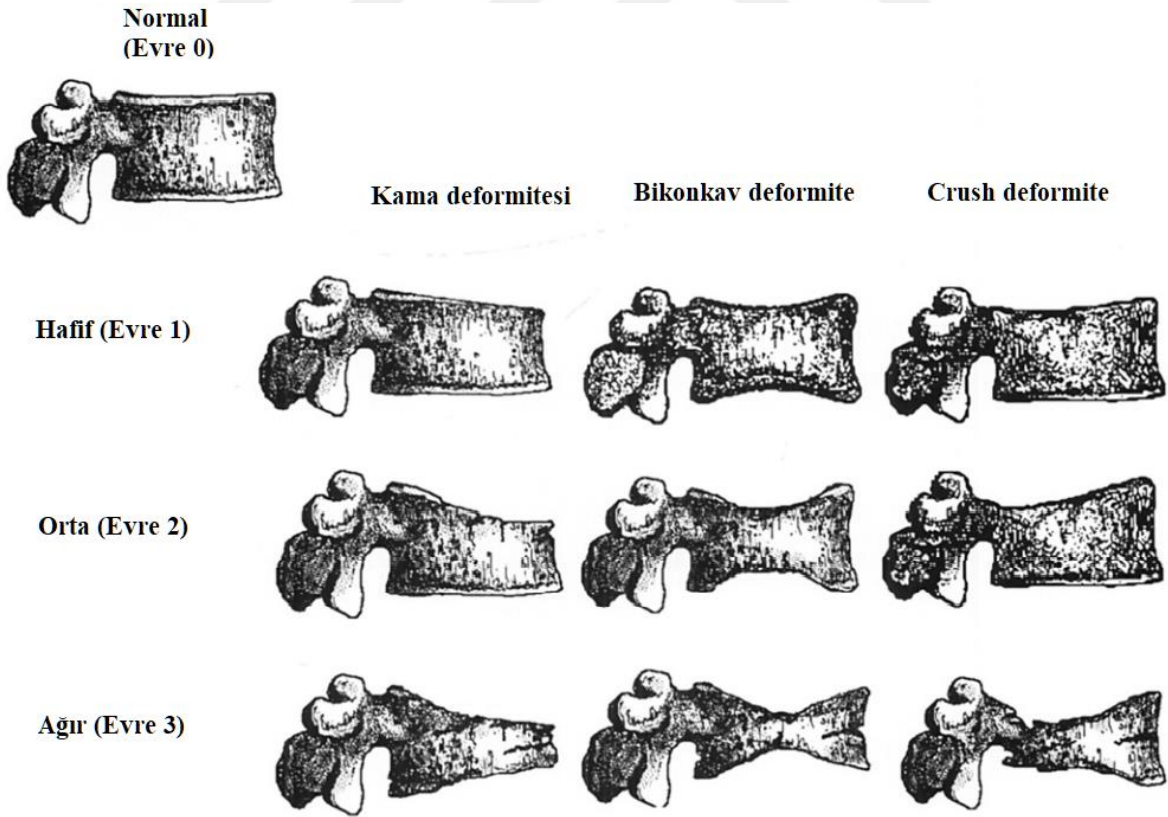
Düşük travmalı kırık öyküsü

Boy kısalması (o anki yaş ile 20 yaş arasındaki farkın 4 cm'den fazla olması)

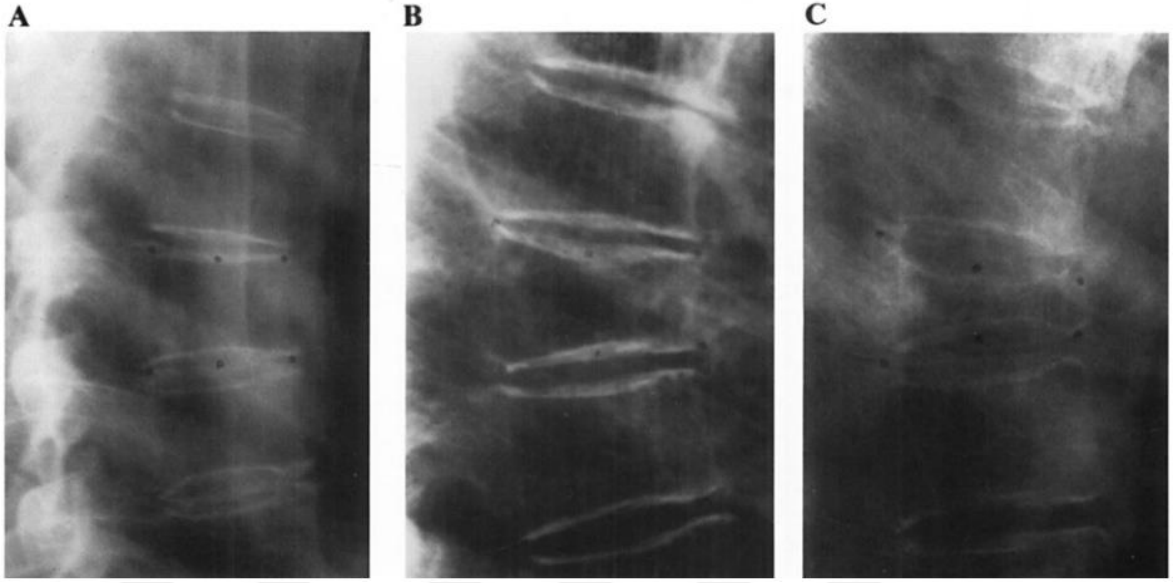
Takipte saptanan boy kısalması (2 cm)

Yakın zamanda ya da halen glukokortikoid tedavi almak

Şekil 5 ve 6'da vertebra kırıklarının yarı kantitatif yöntemle derecelendirilmesi şematik ve grafi üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 5: Vertebra kırıklarının görsel olarak derecelendirilmesi [170]



Şekil 6: (A) Torakal vertebrada hafif derecede kama kırığı. (B) Torakal vertebrada orta dereceli kama kırığı. (C) Torakal vertebrada ciddi kama ve çökme kırığı [170]

2.9.4. BİYOKİMYASAL KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİ

Kemiğin rezorpsiyonu (yıkım) ve formasyonu (yapım) sırasında, kanda ve idrarda kemik yapım ya da yıkımı sırasında oluşan bazı maddelerin miktarları değişir; bu maddelere biyokimyasal kemik döngü belirteçleri denir. Bu maddelerin tayini yapılarak kemikteki rezorpsiyon ya da formasyonun durumu hakkında fikir sahibi olunur. Kemik döngü belirteçlerinin osteoporoz tanısında yeri yoktur. [171] [172] Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri KMY'den bağımsız olarak tedavi edilmemiş hastalarda kırıkları, kemik kayıp hızını, tedavinin 3-6 ayında tekrarlanarak, hastanın tedaviye uyumunu ve uygun kullanıp kullanmadığını saptamada, tedavi öncesi ve sonrasında KMY değişikliklerini, ilaca ara verilme ve tekrar başlama zamanını tayin etmede kullanılabilir. [173] [174]

Kemik yıkım belirteçleri: Serum Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (s-CTX), idrar N telopeptid (NTX)

Kemik yapım belirteçleri: Serum kemik spesifik alkalen fosfatazı (BSAP), osteokalsin (OC), serum prokollajen tip I N propeptid (s-PINP)

Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF)/ Uluslararası Klinik Kimyagerler Federasyonu (IFCC) tedavinin etkinliğini değerlendirme ve kırık riskini belirlemede standardize edilmiş yöntemlerle ölçülme şartı ile kemik yapım belirteci olarak serum PINP, kemik yıkım belirteci olarak ise serum CTX ölçülmesini önermektedir. [173] [174]

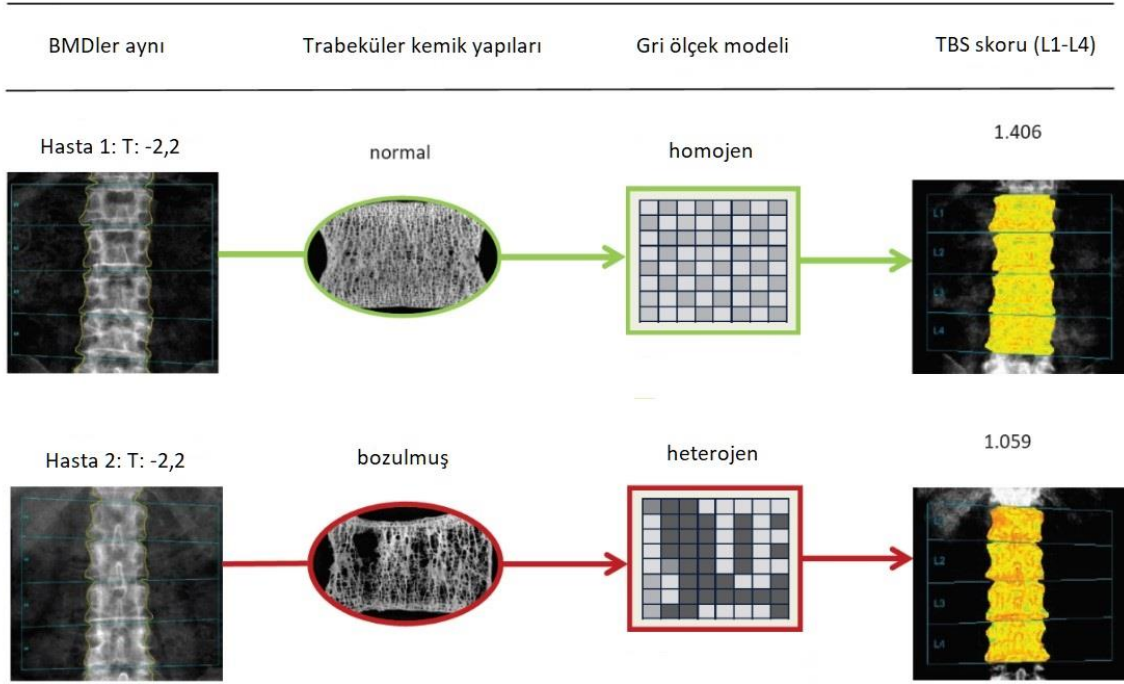
Artmış biyokimyasal kemik belirteçleri KMY'den bağımsız olarak 2 kat artmışsa kırık riskini gösterir, fakat bu belirteçlerin ölçümünün bireysel kırık riskini belirlemede yeri henüz tam anlaşılmamıştır. [175] Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri, kırık risk tayininde yardımcı olabilmeleri yanında tedavinin izlenmesinde de yardımcı olur. [142]

2.9.5. TBS ÖLÇÜMÜ

Trabeküler kemik skoru (TBS – Trabecular Bone Score) 2 boyutlu DXA görüntülerinin kemik yoğunluk ölçümünden (BMD – Bone Mineral Density) farklı olarak kemik yapısını daha ayrıntılı olarak inceleyen yazılımsal bir algoritmadır.

Osteoporoz tayininde altın standart olan DXA ölçümünde 2 ayrı enerji piki olan (40 ve 140kV) X ışınları kullanılır. Bu ışınlar hastanın dokularına yönlendirilip, vücudu geçebilen ışın miktarı ile gönderilen ışın miktarının kıyaslaması yapılarak sonuç elde edilir. Düşük ve yüksek enerjili 2 ayrı ışın demetinin kullanılmasıyla kemik ve yumuşak doku ayrımı yapılır. Ölçümde kemik 2 boyuta indirgenir, homojen olduğu varsayılır ve birim alan başına düşen ışın miktarının ortalaması hesaplanır. Kemik dokusu ne kadar yoğunsa o kadar az X ışınının geçmesine izin verir. Yöntemin kemik dokusunu homojen olarak varsayması zayıf noktasıdır. TBS görüntüdeki pikselleri birbirleriyle kıyaslayarak bu zayıflığı düzeltmeye çalışır. T skoru -1 ile -2,5 arasında kalan osteopeni zonunda kırık olasılığı için daha doğru tahminde bulunur.

Şekil 7’de TBS yazılım algoritması verilmiştir.



Şekil 7: TBS algoritması [176]

Bir analogiyle kemik mineral yoğunluğu, HbA1C veya ortalama kan şekeri düzeyine; TBS de münferit kan şekeri ölçümlerinin birbirine benzerliğinden elde edilen bir puana benzetilebilir. Aynı HbA1C veya ortalama kan şekerine sahip bireylerin glukoz ölçümleri birbirine ne kadar yakınsa diyabet komplikasyonları da o ölçüde az beklenmektedir. TBS sonuçların ne kadar homojen olduğunu göstermektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

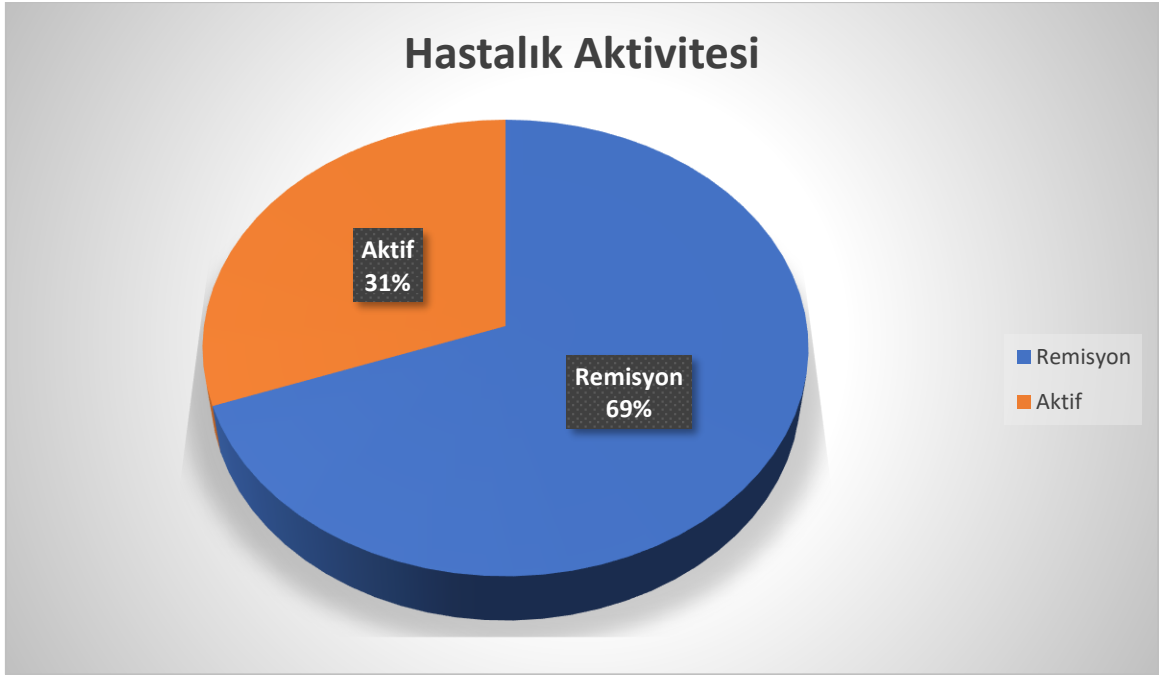
Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları/Hipofiz polikliniğinde takipli, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği'nin hazırladığı Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020'ye göre akromegali tanısı konulmuş, 32-71 yaş arası 18 kadın ve 18 erkek hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların çalışmaya katılmak istediklerine dair aydınlatılmış onamları alındıktan sonra lateral torakolomber vertebra grafileri çekildi. Fraktür varlığına göre iki gruba ayrıldı. Her iki grubun öyküsünde osteoporoz risk faktörleri araştırıldı. Kemik rezorpsiyon belirteci olan *Beta C-terminal telopeptid (CTx)*, kemik oluşumunu gösteren *Prokollojen-1 N-terminal peptid (P1NP)* ve Vitamin D3 düzeylerinin ölçümü yapıldı. IGF-1 düzeylerine göre remisyon durumları değerlendirildi, kemik yoğunlukları DEXA yöntemiyle ölçüldü. Bu ölçümden elde edilen, hastaların g/cm² cinsinden kemik yoğunlukları ve buna göre hesaplanan T ve Z skorlarına ek olarak bu alanda yeni geliştirilen, kemik mikro mimarisini yansıtan Trabeküler Kemik Skoru (TBS) de Medimaps şirketinden edinilen TBS Osteo v3.1 yazılımının demo sürümü tarafından ölçüldü. T4-L4 vertebra grafileri araştırmacı, ve radyolog tarafından okunarak yarı kantitatif yaklaşımla vertebra kırıklarının yeri, sayısı ve kırık vertebralardaki boyut azalmasına göre derecelendirilmeleri raporlandı. Çalışma hastaları fraktür ve kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrılarak cinsiyet, yaş, BKİ, remisyon durumu, akromegali süresi, IGF-1 düzeyleri, hipogonadizm, kemik mineral yoğunlukları, TBS, D vitamini düzeyleri, sigara bağımlılığı ve osteoporoz yan etkili ilaç kullanımları bakımından karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler IBM SPSS 28. sürüm kullanılarak değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov testi; grup karşılaştırmalarında parametrik test olarak Bağımsız Örneklerde T testi ve non-parametrik test içinse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ise Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact Test yöntemleri kullanıldı.

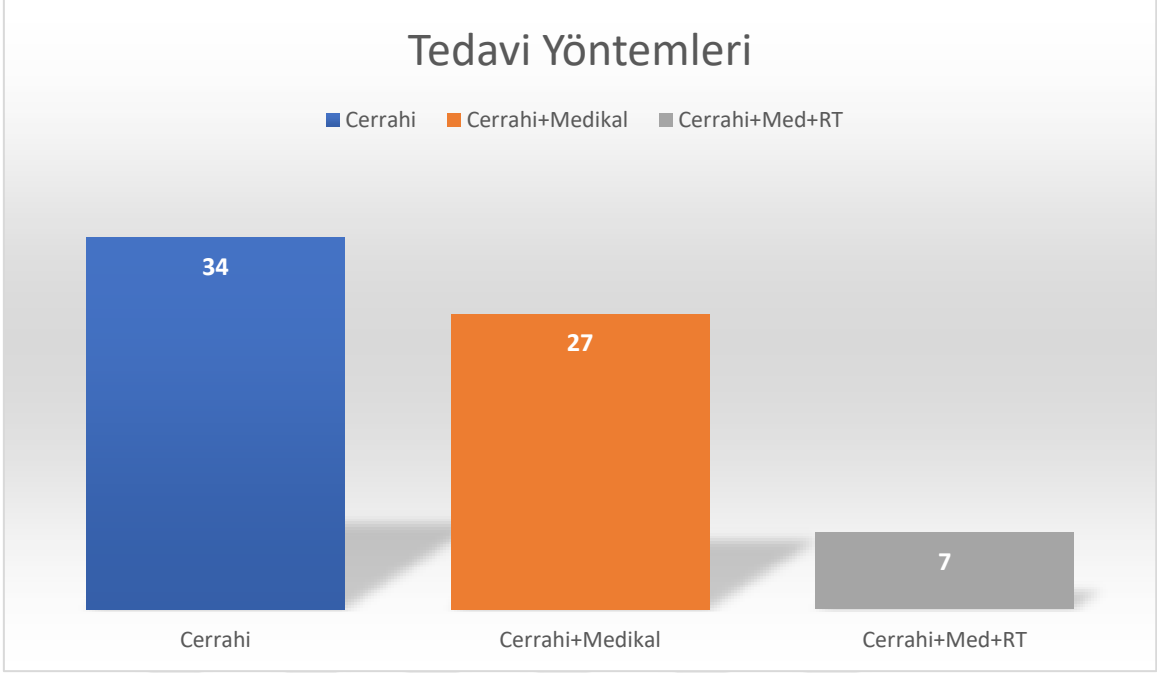
4. BULGULAR

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğince takip edilen 18 yaş üstü 18 kadın (%50) 18 erkek olmak üzere 36 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 45,8'di ($\pm 10,2$). Akromegali belirtilerinin başlamasından bu yana geçen süre ortalama 10,9 ($\pm 5,9$) yıl bulundu. Takiplerdeki IGF-1 seyrine göre 11 hasta (%31) remisyonda değildi. Bkz. Şekil 8



Şekil 8: Hastalık aktivitesi

Hastalar tedavi şekilleri açısından incelendiğinde (Şekil 9) 34 hastanın (%94) primer tedavi olan operasyon geçirdiği, 14 hastanın (%39) birden çok kez opere olduğu, opere olmayan 2 hastayla birlikte toplam 29 hastanın (%81) medikal tedavi aldığı, 16 hastanın (%44) kombinasyon medikal tedavi kullandığı; 7 hastanın da (%19) cerrahi ve/veya medikal tedaviye ek olarak radyoterapi de aldığı görüldü. Radyoterapi alan hastaların büyük kısmının (%86) hipogonad olduğu, 3 farklı medikal tedavi alan her hastaya RT de uygulandığı görüldü.

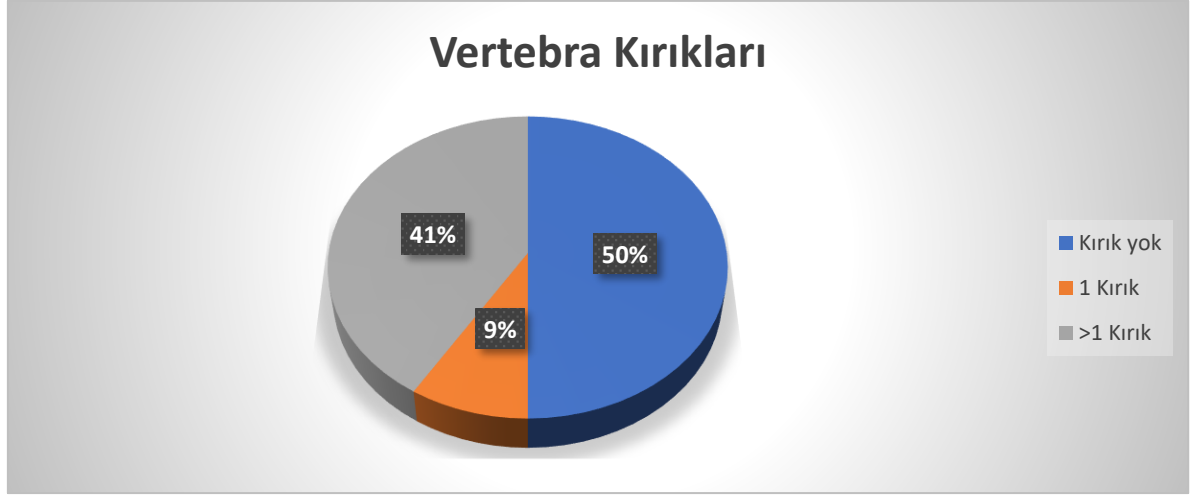


Şekil 9: Tedavi yöntemleri. RT: Radyoterapi

Fraktür risk etkenleri incelendiğinde 18 hastada (%50) tedaviye bağlı hipogonadizm geliştiği, 9 hastanın (%25) aktif sigara içicisi olduğu, 9 hastanın (%25) PPI ve SSRI başta olmak üzere osteoporoz yan etkili ilaçlar kullandığı belirlendi. Düzenli androjen kullanan erkek hastalar ve menopozda olan kadın hastalar hipogonad kabul edildi. Hastaların D vitamini düzeylerine bakıldığında D vitamini düzeyi medyan olarak 20,5 (14-25,2) bulundu. 6 hastanın (%17) D vitamini düzeyleri yeterliyken, 12 (%33) hastanın yetersizliği, 12 (%33) hastanın eksikliği ve 2 (%6) hastanın da ağır eksikliği olduğu görüldü.

Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde 1 (%3) hastanın femoral osteoporozu, 4 (%11) hastanın femoral osteopenisi, 3 hastanın (%8) torakal osteoporozu ve 7 (%19) hastanın da torakal osteopenisi olduğu saptandı.

Vertebra fraktürü olan 18 (%50) hasta tespit edildi. Bunlardan 14 (%41) tanesinin birden fazla ve/veya orta, ağır vertebra kırıkları olduğu görüldü. En sık kırığın T11 vertebrada ve en sık kırık tipinin de vertebra korpusunun anterior kısmını etkileyen kama tipi kırık olduğu tespit edildi. Şekil 10'da vertebral kırık oranları verilmiştir.



Şekil 10: Vertebral kırık oranları

Çalışma hastalarından elde edilen veriler ve istatistiksel analizler Tablo 6 ve 7’de verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma hastalarının özellikleri

Özellikler	Tüm Hastalar	Fraktür	Kontrol
n	36	18	18
Kadın / Erkek	18 / 18	7 / 11	11 / 7
Aktif / Remisyonda	18 / 18	8 / 10	3 / 15
Hipogonadizm (E / H)	15 / 21	9 / 9	6 / 12
Sigara (E / H)	8 / 27	3 / 15	6 / 12
Ek ilaç (E / H)	9 / 27	4 / 14	5 / 13
Yaş (yıl)	45,8 (±10,2)	50 (±11,9)	41,6 (±6,1)
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	29,2 (26,7-35,6)	28,1 (26-29,2)	32,8 (29,7-36,4)
Hastalık süresi (yıl)	10,9 (±5,9)	12,9 (±5,9)	8,8 (±5,3)
KMY Femur (g/cm ²)	1,05 (±0,16)	1,04 (±0,17)	1,07 (±0,15)
KMY Lomber (g/cm ²)	1,16 (±0,22)	1,21 (±0,28)	1,09 (±0,09)
TBS	1,33 (±0,19)	1,25 (±0,21)	1,41 (±0,15)
CTX (ng/mL)	0,19 (0,14-0,39)	0,29 (0,17-0,44)	0,17 (0,08-0,22)
P1NP (ng/mL)	69,8 (64,3-83,9)	70,3 (64,3-84,5)	69,6 (63,7-84,5)
IGF-1	185,4 (±52,9)	198,1 (±47,1)	172,7 (±56,6)
D Vitamini	20,5 (14-25,2)	20,9 (19,5-23,9)	19,8 (12,4-26,2)

Tablo 7: Fraktürü olan ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Özellikler	Fraktür	Kontrol	p
Cinsiyet K/E %	%39	%61	0,18
Yaş (yıl) *	50 ($\pm 11,9$)	41,6 ($\pm 6,1$)	0,01
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²) *	28,1 (26-29,2)	32,8 (29,7-36,4)	0,01
Remisyon oranı	%59	%82	0,07
Hastalık süresi (yıl) *	12,9 ($\pm 5,9$)	8,8 ($\pm 5,3$)	0,03
Hipogonadizm	%50	%33	0,18
KMY Femur (g/cm ²)	1,04 ($\pm 0,17$)	1,07 ($\pm 0,15$)	0,59
KMY Lomber (g/cm ²)	1,21 ($\pm 0,28$)	1,09 ($\pm 0,09$)	0,13
TBS *	1,25 ($\pm 0,21$)	1,41 ($\pm 0,15$)	0,02
CTX (ng/mL) *	0,29 (0,17-0,44)	0,17 (0,08-0,22)	0,01
P1NP (ng/mL)	70,3 (64,3-84,5)	69,6 (63,7-84,5)	0,65
IGF-1	198,1 ($\pm 47,1$)	172,7 ($\pm 56,6$)	0,15
D vitamini	20,9 (19,5-23,9)	19,8 (12,4-26,2)	0,44
Sigara içme oranı	%17	%33	0,44
Ek ilaç kullanma oranı	%22	%28	1

*: $p < 0,05$

TBS yöntemi ile ilgili bir diğer eksik de skorlamanın sadece lomber vertebra ile sınırlı kalmasıdır. Elbette lomber bölgede olan bir zayıflığın torakal vertebra ve femur başında da olabileceği varsayılabilir. Lomber vertebra TBS skorlarının fraktür grubunda düşük çıkması, bu düşüklüğün fraktür nedeni de olma olasılığını akla getirebilir. Bunu yanıtlamak için çalışmada fraktür grubu da kendi içinde yalnız torakal vertebra kırığı olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılarak bir alt analiz yapılmıştır. (Bkz. Tablo 8) Buna göre yalnız torakal kırığı olan hastaların (n:8) TBS ortalaması 1,22 ($\pm 0,15$), hiç vertebra kırığı olmayan kontrol grubunun (n:18) TBS ortalaması 1,41 ($\pm 0,15$) olarak hesaplanmıştır. Yapılan bağımsız örneklerde t testi sonucunda $p=0,011$ çıkmış ve her iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bu sonuç TBS'nin lomber bölge dışındaki kırık olasılığını tahmin edebilme gücünü ortaya koymaktadır.

Tablo 8: Torakal fraktür – kontrol grubu alt analizi

<i>Gruplar</i>	<i>n</i>	<i>TBS</i>	<i>p</i>
Torakal Fraktür	8	1,22 ($\pm 0,15$)	0,011
Kontrol	18	1,41 ($\pm 0,15$)	

p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.



5. TARTIŞMA

Akromegali hastalığında vertebra kırıklarının görülme sıklığını ve bunlarla ilişkili risk etkenlerini, kırıklarının oluşmadan ön görmeye kullanılabilecek potansiyel TBS yönteminin faydasını araştıran bu çalışma sonuçları incelendiğinde hastaların cinsiyet oranı ve uygulanan birincil tedavi şekli açısından ülkemizde on farklı merkezde yapılan Akromegali Kayıt çalışması ile benzer olduğu görüldü. [177] Bu çalışmada uzun dönemde toplam remisyon oranı %70 olarak belirlenmesine rağmen bizim çalışmamızda bu oran %50 olarak bulundu. Medyan takip süresi akromegali kayıt çalışmasında 8 yıl olarak hesaplanırken, çalışmamızda bu süre 11 (6-15) yıl olarak bulundu.

İstatistiksel analiz sonuçlarında vertebra fraktür(ler)i olan ve olmayan gruplar risk etkenleri açısından karşılaştırıldığında hasta yaşı, hastalık süresi, beden kitle indeksi, CTX ve TBS değişkenleri arasında anlamlı fark görülürken ($p<0,05$); cinsiyet, remisyon, hipogonadizm, sigara ve ek ilaç kullanım oranları; IGF-1, PINP, D vitamini düzeyleri ve DXA ile femoral ve lomber bölgeden ölçülen kemik yoğunlukları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kužma ve ark. 2018 yılında yaptıkları benzer bir çalışmada vertebral kırığı olan akromegali hastalarının, kırığı olmayan hastalara göre TBS dahil daha düşük trabeküler kemik kalitesi belirteçlerinin olduğu görülmüştür. [178]

Burada her iki grubun remisyon oranları karşılaştırıldığında $p=0,07$ olduğu görüldü. Örneklem büyüklüğü daha da artırılarak her iki grup arasındaki farkın anlamlı olabileceği düşünüldü.

Osteoporozun, kemik kırıklarının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Çalışmada fraktür grubu kontrol ortalamasına göre ~9 yıl daha yaşlı bulundu. Yine bu grubun yüksek growth hormona, dolayısıyla IGF-1 yüksekliğine ~5 yıl daha uzun süre maruz kaldığı görüldü. Akromegali süresi hastalığın uzun süre tanısız kalabileceği düşünülerek, belirtilerinin ortaya çıkma zamanı esas alınarak hesaplandı. Hastaların bu tarihi hatırlayamama, ortaya çıkan belirtilerin hastalıkla ilişkisinin net olmaması hastalık süresinin belirlenmesinde zayıflık olarak değerlendirilebilir.

Beden kitle indeksi açısından kontrol grubu hastaları ortalama 5 kg/m^2 daha kilolu, hatta DSÖ sınıflamasına göre obez oldukları bulundu. Bu sınıflamaya göre fraktür grubu ortalaması aşırı kilolu sınıfına girmektedir. Eskiden fazla kilonun osteoporozla karşı

koruyucu olduğu tam tersine düşük BKİ'nin kemik kırılabilirliğini artırdığı bilinmesine karşın yeni çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymakta ve obezitenin kemik iliğinin yağlanması neden olarak kemik kırılabilirliğini artırdığı öne sürülmektedir. Osteoporoz açısından BKİ = 30 ±2 ideal beden kitle indeksi olduğu öne sürülmektedir. [179]

Kemik yıkımının dolayısıyla kollajen yıkımının kandaki belirteci olan CTx (β Crosslaps) fraktür grubunda anlamlı derecede ($p < 0,05$) daha yüksek bulunmasına karşın kemik yapım belirteci olan P1NP düzeyleri her iki grupta benzerdi. Bu durum fraktür grubunda kemik turnoverının Tip I osteoporozda olduğu gibi yıkım yönüne kaydığı olarak yorumlandı.

Çalışmadaki en ilginç sonuç osteoporozu belirlemede altın standart olarak kabul edilen DXA ile femoral ve lomber kemik yoğunluk ölçümlerinin her iki grupta da benzer olmasıydı. Buna karşın Trabeküler Kemik Skoru ortalamaları fraktür grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Hastaların yarısında vertebra kırığı mevcutken, kemik yoğunluklarında değişiklik olmaması, kemik kırıklarının kemik mikromimarisindeki bozulma nedeniyle meydana geldiğini ve bu nedeni ortaya koymada TBS analizinin önemli olduğunu göstermektedir. Lateral vertebra grafipleri çekilmeyen veya uygun DXA cihazıyla vertebral kırık değerlendirmesi yapılmayan, asemptomatik olan bu hastalarda tanı maalesef atlanmakta, ciddi morbidite ve mortalitesi olan femur kırıklarına yatkın kalmaktadırlar.

Çalışmada elde edilen TBS skorları TBS yazılımının demo sürümünü kullanılarak, öncesinde kalibrasyon yapılmadan elde edilmiştir. Üreticiden alınan bilgiye göre, kalibrasyon işlemi sonuçlarda %5-10 arasında değişikliğe yol açabilmektedir. Fakat tüm hastaların uygulanan skorlama işlemi aynı olduğu için, elde edilecek doğru TBS skorundan ziyade gruplar arasındaki fark önemli olduğundan bu nokta gözardı edilmiştir.

Tanı koyulabilen hastalara verilebilecek anti rezorptif ilaçların da kırık önleme etkisi bilinmemektedir. Yarılanma ömrü yıllarla ifade edilen bisfosfonat tedavisinin verildiği az sayıda hastayla yapılan bir çalışmada terapinin kemik yoğunluğunun yanında mikromimarisinde de anlamlı ölçüde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. [180]

Hipogonadizmin osteoporozu artırdığı bilinmektedir. [41] Fraktür grubunda hipogonadizm oranı daha yüksek olmasına karşın her iki grup arasında anlamlı farklılık

görülmedi. IGF-1 düzeyi de fraktür grubunda daha yüksekken bu fark istatistiğe yansımada.

D vitamini düzeyleri gruplar arasında yetersizlik / eksiklik sınırında, benzer bulundu. Sigara ve ek ilaç kullanma oranları arasında da gruplar arası fark bulunmadı. Sigaranın osteoporozu ve kırık riskini artırdığı; ileri yaş, BKİ, cinsiyet ve gonadal durum dışında bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Aloia ve ark. yaptığı, 58 postmenapozal osteoporozu olan kadın ve 58 sağlıklı kadının değerlendirildiği çalışmada, vertebral çökme kırığı olanlarda sigara kullanımının daha yaygın olduğu görülmüştür. [181] Vertebral kırıkların sigarayla ilişkisini QCT ile değerlendiren Zhang ve ark. yaptığı başka bir pilot çalışmada da sigara içen grupta daha çok fraktür görüldüğü fakat bu farkın anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. [182] Osteoporoz risk etkeni olarak sigara içiminin süre ve miktarının önemli olduğu düşünülse de bu konuda net veri yoktur.

Çalışmada değerlendirilen ve tedavide dikkat edilmesi gereken bir nokta da hastaların aşırı tedavisi olarak değerlendirilebileceği GH eksikliğidir. GH yüksekliği gibi GH eksikliği de kırık riski ile ilişkilendirilmiştir. [183] Çalışmaya IGF-1 düzeyi yaşa göre beklenen düzeyin altında olan bir hasta alınmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Akromegali hastalığı primer tedavisi olan ama nüks ve komplikasyon görülme olasılığı yüksek olan bir hastalıktır. Birçok sistemi etkilemesinin yanında iskelet sistemi komplikasyonları olan artrit ve fraktür riskini de hasta takibinde akılda tutmak önemlidir. Sıklıkla asemptomatik olan vertebra fraktürleri boyda kısalma ve kronik sırt ağrıları ile kendini gösterebilir. Bu yüzden takiplerde hasta boyunun ölçülmesi, hastanın 20 yaşında bildiği boyundan 4 cm veya takipler sırasında 2 cm üzerinde boy kısalması görülmüşse fraktür olasılığını lateral torakolomber vertebra grafileriyle değerlendirmek önerilir. Bunlara ek olarak, 2 yılda bir lateral vertebra grafileriyle birlikte hastaların kemik mineral yoğunluklarının ölçümü, trabeküler kemik skorunun hesaplanması, şüphe halinde torakolomber MR ile kırık değerlendirmesi yapılması uygun olacaktır.

Bu çalışmada akromegali hastalarında vertebral fraktür sıklığı %50 olarak bulundu. Fraktürü olan [ortalama yaş: 50 (\pm 11,9), ortalanca BMI: 28,1 (26-29,2)] ve olmayan [ortalama yaş: 41,6 (\pm 6,1), medyan BMI: 32,8 (29,7-36,4)] 18'er hasta değerlendirildi. Gruplar arasında yaş, hastalık süresi, beden kitle indeksi, CTx ve TBS açısından fark bulunurken; (sırasıyla p:0.01, 0.03, 0.01, 0.01 ve 0.02) cinsiyet, remisyon oranı, D vitamini, IGF-1 ve P1NP düzeyleri, kemik mineral yoğunlukları arasında fark bulunamadı. Fraktürler hasta yaşı, hastalık süresi ve bir kollajen yıkım ürünü olan CTx ile doğru orantılıyken; BKİ ve TBS ile ters orantılıydı.

TBS halen geliştirilmekte olan, DXA görüntüleri dışında başka bir veriye ihtiyaç duymayan non-invaziv bir algoritmadır. En son güncellemesinde yurtdışı verileriyle üretilmiş kendine ait T ve Z skorları da oluşturulmuştur. Başlangıçta DXA cihazının ana yazılımı dışında ayrı bir yazılıma ihtiyaç duyarken artık DXA yazılımına entegre çözümler de sunulmaya başlanmıştır. TBS akromegali, ankilozan spondilit, osteoartrit gibi osteofitik lezyonlarla karakterize hastalıkları olan, özellikle KMY T skoru -1 ile -2,5 arasındaki gri bölgede olan, osteopenik hastaların tedavilerine karar vermeyi kolaylaştırıcı, KMY ölçümünü destekleyen bir algoritma olarak öne çıkmaktadır. Ülkemizde de benzer skorların oluşturulması, bunların tanı koymada, tedavi takibinde ve nihayetinde sağlık uygulama tebliğinde de kabul edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Giriş: Akromegalide vertebra kırıkları artmıştır ve bunlar kemik yoğunluğundan daha çok mikromimarisiyle ilgilidir.

Amaç: Akromegali hastalarında vertebra fraktürü sıklığının ve buna neden olabilecek metabolik değişkenlerin, bunu öngörmede kullanılabilir TBS yönteminin araştırılması

Yöntemler: Bu kesitsel çalışmada akromegali hastaları lateral torakolomber grafilerle değerlendirildi. Vertebra fraktürü varlığına göre ikiye ayrılarak; 2 grup arasında yaş, cinsiyet, BKİ, remisyon oranı, hastalık süresi, osteoporoz yan etkili ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, IGF-1 düzeyleri, kemik döngü belirteçleri, D vitamini düzeyleri, KMY ve TBS skorları açısından karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Fraktür sıklığı %50 olarak bulundu. Fraktürü olan [ortalama yaş: 50 (\pm 11,9), ortanca BMI: 28,1 (26-29,2)] ve olmayan [ortalama yaş: 41,6 (\pm 6,1), medyan BMI: 32,8 (29,7-36,4)] 18'er hasta değerlendirildi. Gruplar arasında yaş, hastalık süresi, beden kitle indeksi, CTx ve TBS açısından fark bulunurken; (sırasıyla p:0.01, 0.03, 0.01, 0.01 ve 0.02) cinsiyet, remisyon oranı, D vitamini, IGF-1 ve P1NP düzeyleri, kemik mineral yoğunlukları arasında fark bulunamadı. Fraktürler hasta yaşı, hastalık süresi ve bir kollajen yıkım ürünü olan CTx ile doğru orantılıyken; BKİ ve TBS ile ters orantılıydı.

Akromegali hastalarında vertebral kırık sıklığı artmıştır ve takiplerinde DXA ile KMY ölçümü yeterli olmamaktadır. Lateral vertebra grafileri ve TBS ölçümleri anlamlı sonuçlar vermektedir. Ayrıca akromegalide remisyonun uzun süre korunması kırık riskini azaltacaktır.

SUMMARY

Introduction: Vertebral fractures are common in acromegalic patients and this is more related to bone microarchitecture than mineral density.

Aim: Research the prevalence of vertebral fractures in acromegaly and the possible causes and the benefit of using TBS to predict this problem.

Methods: This cross-sectional study evaluated acromegaly patients with their lateral thoracolumbar X-ray. The subjects were divided into two groups (fracture and control) whether they have a fracture or not. Age, sexuality, BMI, duration of acromegaly, osteoporosis side effect drug use, smoking, alcohol use, IGF-1 levels, bone turnover markers (CTx and P1NP), vitamin D levels, BMD and TBS scores were compared between two groups.

Results: Half of the subjects had fracture(s). 18 fractured [mean age: 50 (\pm 11,9), median BMI: 28,1 (26-29,2)] and 18 control [mean age: 41,6 (\pm 6,1), median BMI: 32,8 (29,7-36,4)] patients were evaluated. Age, duration of the disease, CTx levels were higher and body mass index and TBS were lower in the fracture group (p:0.01, 0.03, 0.01, 0.01 and 0.02 respectively) while sexuality, remission rate, vitamin D, IGF-1, P1NP levels and BMD were similar between two groups.

Conclusions: Vertebral fractures are frequent in acromegaly patients and future fracture predictions based on BMD alone is not enough. A DXA based technique, TBS gives promising results. Furthermore, long term remission of acromegaly decreases fracture risk.

EKLER



KAYNAKÇA

- [1] P. Kamenicky, G. Mazziotti, M. Lombes, A. Giustina ve P. Chanson, «Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications,» *Endocrine Reviews*, no. 35, p. 234–281, 2014.
- [2] P. Vestergaard ve L. Mosekilde, «Fracture risk is decreased in acromegaly – a potential beneficial effect of growth hormone,» *Osteoporosis International*, no. 15, pp. 155-159, 2004.
- [3] B. L. Riggs, R. V. Randall, H. W. Wahner, J. Jowsey, P. J. Kelly ve M. Singh, «The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly,» *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 34, p. 911–918, 1972.
- [4] M. J. Kayath ve J. G. Vieira, «Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine,» *Osteoporosis International*, no. 7, pp. 226-230, 1997.
- [5] S. Bonadonna, G. Mazziotti ve M. Nuzzo ve ark., «Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women,» *Journal of Bone and Mineral Research*, no. 20, p. 1837–1844, 2005.
- [6] G. Mazziotti, A. Bianchi ve T. Porcelli ve ark., «Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study,» *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 98, p. 3402–3410, 2013.
- [7] K. M. Claessen, H. M. Kroon ve A. M. Pereira ve ark., «Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study,» *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 98, p. 4808–4815, 2013.
- [8] S. Melmed, F. F. Casanueva ve A. Klibanski ve ark., «A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications,» *Pituitary*, no. 16, p. 294–302, 2013.
- [9] F. Maffezzoni, M. Maddalo ve S. Frara ve ark., «High resolution cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures,» *Endocrine*, no. 54, p. 532–542, 2016.
- [1] L. Dalle Carbonare, V. Micheletti ve E. Cosaro ve ark., «Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures,» *Pituitary*, no. 21, pp. 56-64, 2018.
- [1] D. Marshall, O. Johnell ve H. Wedel, «Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures,» *BMJ*, cilt 312, no. 7041, pp. 1254-9, 1996.
- [1] J. A. Kanis, «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report,» *Osteoporos Int*, cilt 4, no. 6, pp. 368-81, 1994.

- [1 A. R. Hong, J. H. Kim, S. W. Kim, S. Y. Kim ve C. S. Shin, «Trabecular bone score as a skeletal
3] fragility index in acromegaly patients,» *Osteoporosis International*, no. 27, pp. 1123-1129,
2016.
- [1 W. Herder, «The history of acromegaly,» *Neuroendocrinology*, 2015.
4]
- [1 P. Charlier ve ark., «A case of acromegaly, Greece 7th century A.D.,» *EJE*, 2011.
5]
- [1 [Çevrimiçi]. Available: [https://www.dorotheum.com/fileadmin/lot-
6\] images/47M140526/normal/maximinus-thrax-235-238-3856315.jpg](https://www.dorotheum.com/fileadmin/lot-
6] images/47M140526/normal/maximinus-thrax-235-238-3856315.jpg). [Erişildi: 13 4 2021].
- [1 L. Alexander, D. Appleton, R. Hall, W. M. Ross ve R. Wilkinson, «Epidemiology of acromegaly
7] in the Newcastle region.,» *Clin Endocrinol*, no. 12, pp. 71-9, 1980.
- [1 J. R. Davis, W. E. Farrell ve R. N. Clayton, «Pituitary Tumours,» *Reproduction*, no. 121, pp.
8] 363-71, 2001.
- [1 C. M. Ritchie, A. B. Atkinson, A. L. Kennedy, A. R. Lyons, D. S. Gordon ve T. Fannin ve ark.,
9] «Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland,» *Ulster Med
J.*, no. 59, pp. 55-62, 1990.
- [2 B. A. Bengtsson, S. Edén, I. Ernest, A. Odén ve B. Sjögren, «Epidemiology and long-term
0] survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984,» *Acta Med
Scand*, no. 223, pp. 327-35, 1988.
- [2 A. Mestron, S. M. Webb, R. Astorga, P. Benito, M. Catala ve S. Gaztambide ve ark.,
1] «Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly
based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA),» *EJE*, no.
151, pp. 439-46, 2004.
- [2 S. Cannavò, F. Ferraù, M. Ragonese, L. Curtò, M. L. Torre ve M. Magistri ve ark., «Increased
2] prevalence of acromegaly in a highly polluted area,» *EJE*, no. 163, pp. 509-13, 2010.
- [2 O. Kwon, Y. D. Song, S. Y. Kim ve E. J. Lee, «Rare Disease Study Group; Science and Research
3] Committee; Korean Endocrine Society. Nationwide survey of acromegaly in South Korea,»
Clin Endocrinol, no. 78, pp. 577-85, 2013.
- [2 A. F. Daly, M. Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, M. A. Tichomirowa ve A. Beckers, «High
4] prevalence of pituitary adenomas: a cross sectional study in the province of Liege, Belgium,»
Clin Endocrinol and Metab J, no. 91, pp. 4769-75, 2006.
- [2 A. F. Daly, M. A. Tichomirowa ve A. Beckers, «The epidemiology and genetics of pituitary
5] adenomas,» *Clin Endocrinol Metab*, no. 23, pp. 543-54, 2009.

- [2 H. J. Schneider, C. Sievers, B. Saller, H. U. Wittchen ve G. K. Stalla, «High prevalence of
6] biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels,» *Clin Endocrinol*,
no. 69, pp. 432-5, 2008.
- [2 S. Melmed, «Medical progress: Acromegaly,» *N Engl J Med.*, no. 355, pp. 2558-73, 2006.
7]
- [2 L. Nachtigall, A. Delgado, B. Swearingen, H. Lee, R. Zerikly ve A. Klibanski, «Changing patterns
8] in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 93,
pp. 2035-41, 2008.
- [2 N. Sanno, A. Teramoto ve R. Y. Osamura ve ark., «Pathology of pituitary tumors,» *Neurosurg
9] Clin N Am*, no. 14, pp. 25-39, 2003.
- [3 S. Melmed, C. Ezrin, K. Kovacs, R. S. Goodman ve L. A. Frohman, «Acromegaly due to
0] secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor,» *NEJM*, no. 312, pp.
9-17, 1985.
- [3 F. Beuschlein, C. J. Strasburger ve V. Siegerstetter ve ark., «Acromegaly caused by secretion
1] of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma,» *NEJM*, no. 342, pp. 1871-6, 2000.
- [3 M. O. Thorner, R. L. Perryman ve M. J. Cronin ve ark., «Somatotroph hyperplasia: successful
2] treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-
releasing factor,» *J Clin Invest*, no. 70, pp. 965-77, 1982.
- [3 R. Nery, «Carcinogenic mechanisms: a critical review and a suggestion that oncogenesis may
3] be adaptive ontogenesis,» *Chem Biol Interact*, no. 12, pp. 145-69, 1976.
- [3 *Clin Cancer Res*, no. 22, pp. 5030-5042, 2016.
4]
- [3 M. E. Molitch, «Clinical manifestations of acromegaly,» *Endocrinol Metab Clin North Am*, no.
5] 21, pp. 597-614, 1992.
- [3 S. A. Lieberman, A. G. Bjorkengren ve A. R. Hoffman, «Rheumatologic and skeletal changes in
6] acromegaly,» *Endocrinol Metab Clin North Am*, no. 21, pp. 615-31, 1992.
- [3 Z. Killinger, M. Kužma, L. Sterančáková ve J. Payer, «Osteoarticular changes in acromegaly,»
7] *Int J Endocrinol*, no. 2012, p. 839282, 2012.
- [3 K. M. Claessen, G. Mazziotti, N. R. Biermasz ve A. Giustina, «Bone and Joint Disorders in
8] Acromegaly,» *Neuroendocrinology*, 2015.
- [3 T. Diamond, L. Nery ve S. Posen, «Spinal and peripheral bone mineral densities in
9] acromegaly: The effects of excess growth hormone and hypogonadism,» *Ann Intern Med*, no.
111, pp. 567-73, 1989.

- [4 G. P. Lesse, W. D. Fraser, R. Farquharson, L. Hipkin ve J. P. Vora, «Gonadal status is an
0] important determinant of bone density in acromegaly,» *Clin Endocrinol*, no. 48, pp. 59-65,
1998.
- [4 M. J. Wassenaar, N. R. Biermasz, N. A. Hamdy, M. C. Zillikens, J. B. van Meurs ve F.
1] Rivadeneira ve ark., «High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral
density in patients with long-term controlled acromegaly.,» *Eur J Endocrinol*, no. 164, pp.
475-83, 2011.
- [4 M. Bolanowski, J. Halupczok ve A. Jawiarczyk-Przybyłowska, «Pituitary disorders and
2] osteoporosis,» *Int J Endocrinol*, no. 2015, p. 206853, 2015.
- [4 M. Madeira, L. V. Neto, F. de Paula Paranhos Neto, I. C. Barbosa Lima, L. M. Carvalho de
3] Mendonça ve M. R. Gadelha ve ark., «Acromegaly has a negative influence on trabecular
bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative
computed tomography,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 98, pp. 1734-41, 2013.
- [4 A. Jadresic, L. M. Banks, D. F. Child, L. Diamant, F. H. Doyle ve T. Fraser ve ark., «The
4] acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and
radiological characteristics of the pituitary tumours,» *Q J Med*, no. 51, pp. 189-204, 1982.
- [4 G. Akoglu, A. Metin, S. Emre, R. Ersoy ve B. Cakir, «Cutaneous findings in patients with
5] acromegaly,» *Acta Dermatovenerol Croat*, no. 21, pp. 224-9, 2013.
- [4 F. Liote ve P. Orcel, «Osteoarticular disorders of endocrine origin,» *Baillieres Best Pract Res
6] Clin Rheumatol*, no. 14, pp. 251-76, 2000.
- [4 P. J. Jenkins, S. A. Sohaib, S. Akker, R. R. Phillips, K. Spillane ve J. A. Wass ve ark., «The
7] pathology of median neuropathy in acromegaly,» *Ann Intern Med*, no. 133, pp. 197-201,
2000.
- [4 P. Attal ve P. Chanson, «Endocrine aspects of obstructive sleep apnea,» *J Clin Endocrinol
8] Metab*, no. 95, pp. 483-95, 2010.
- [4 B. L. Herrmann, T. E. Wessendorf, W. Ajaj, S. Kahlke, H. Teschler ve K. Mann, «Effects of
9] octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients
with acromegaly,» *Eur J Endocrinol*, no. 151, pp. 309-15, 2004.
- [5 M. S. Ip, K. C. Tan, W. C. Peh ve K. S. Lam, «Effect of Sandostatin® LAR® on sleep apnea in
0] acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal
activity,» *Clin Endocrinol*, no. 55, pp. 477-83, 2001.
- [5 G. Vitale, M. Galderisi, R. Pivonello, L. Spinelli, A. Ciccarelli ve O. de Divitiis ve ark.,
1] «Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of
different methods of indexing left ventricular mass,» *Clin Endocrinol*, no. 60, pp. 343-9, 2004.

- [5 A. Colao, R. Pivonello, L. F. Grasso, R. S. Auriemma, M. Galdiero ve S. Savastano ve ark.,
2] «Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a
10 year survey study,» *Eur J Endocrinol*, no. 165, pp. 713-21, 2011.
- [5 G. Vitale, R. Pivonello, R. S. Auriemma, E. Guerra, F. Milone ve S. Savastano ve ark.,
3] «Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants,»
Clin Endocrinol, no. 63, pp. 470-6, 2005.
- [5 S. Dagdelen, N. Cinar ve T. Erbas, «Increased thyroid cancer risk in acromegaly,» *Pituitary*, no.
4] 17, pp. 299-306, 2014.
- [5 B. Delhougne, C. Deneux, R. Abs, P. Chanson, H. Fierens ve P. Laurent-Puig ve ark., «The
5] prevalence of colonic polyps in acromegaly: a prospective colonoscopic and pathological
study in 103 patients,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 80, pp. 3223-6, 1995.
- [5 S. Melmed, «Acromegaly and cancer: not a problem?,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 86, pp.
6] 2929-34, 2001.
- [5 M. J. Levy, M. Matharu ve P. J. Goadsby, «Chronic headache and pituitary tumors,» *Curr Pain
7] Headache Rep*, no. 12, pp. 74-8, 2008.
- [5 S. M. Webb, F. Casanueva ve J. A. Wass, «Oncological complications of excess GH in
8] acromegaly,» *Pituitary*, no. 5, pp. 21-5, 2002.
- [5 S. B. Polat, N. Ugurlu, R. Ersoy, O. Oguz, N. Duru ve B. Cakir, «Evaluation of central corneal
9] and central retinal thicknesses and intraocular pressure in acromegaly patients.,» *Pituitary*,
no. 17, pp. 327-32, 2014.
- [6 N. Duru, R. Ersoy, H. Altinkaynak, Z. Duru, N. Cağil ve B. Cakir, «Evaluation of retinal nerve
0] fiber layer thickness in acromegalic patients using spectral-domain optical coherence
tomography,» *Semin Ophthalmol*, no. 1, 2015.
- [6 H. Altinkaynak, N. Duru, R. Ersoy, E. Kalkan Akcay, N. Ugurlu ve N. Cagil ve ark., «Topographic
1] and biomechanical evaluation of cornea in patients in acromegaly,» *Cornea*, no. 34, pp. 65-
70, 2015.
- [6 C. Rajasoorya, I. M. Holdaway, P. Wrightson, D. J. Scott ve H. K. Ibbertson, «Determinants of
2] clinical outcome and survival in acromegaly,» *Clin Endocrinol*, no. 41, pp. 95-102, 1994.
- [6 M. Sherlock, J. Ayuk, J. W. Tomlinson, A. A. Toogood, A. Aragon-Alonso ve M. C. Sheppard ve
3] ark., «Mortality in patients with pituitary disease,» *Endocr Rev*, no. 31, pp. 301-42, 2010.
- [6 P. Kamenicky, A. Blanchard, C. Gauci, S. Salenave, A. Letierce ve M. Lombes ve ark.,
4] «Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria?,»
J Clin Endocrinol Metab, no. 97, pp. 2124-33, 2012.

- [6] R. Shah, A. Licata, N. M. Oyesiku ve A. G. Ioachimescu, «Acromegaly as a cause of 1,25 dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature,» *Pituitary*, no. 15, pp. 17-22, 2012.
- [6] Hipofiz Çalışma Grubu, «Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu,» *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, no. 15, pp. 29-36, 2020.
- [6] M. Irie ve T. Tsushima, «Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism,» *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no. 35, pp. 97-100, 1972.
- [6] P. U. Freda, «Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly,» *Growth Horm IGF Research*, no. 13, pp. 171-184, 2003.
- [6] J. A. Jane, K. Thapar ve E. R. Laws, «Pituitary tumors: Functioning and Nonfunctioning,» %1 içinde *Youmans Neurological Surgery 6. ed*, Elsevier, 2011, pp. 1476-510.
- [7] G. Guinto, F. Cohn, R. P. De La Torre ve M. Galardo, «Pituitary Macroadenomas: Transsphenoidal Approach,» %1 içinde *Atlas of Neurosurgical Techniques*, New York, Thieme Medical Publishers, Inc, 2006, pp. 661-9.
- [7] R. H. Patterson, «The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma,» 1] *Acta Neurochir Suppl*, no. 65, pp. 16-7, 1996.
- [7] C. C. Van Bunderen, N. C. Van Varsseveld, J. C. Baayen, W. R. van Furth, E. S. Aliaga ve M. J. Hazewinkel ve ark., «Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging,» *Pituitary*, no. 16, pp. 158-67, 2013.
- [7] P. Nomikos, M. Buchfelder ve R. Fahlbusch, «The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical cure,» *EJE*, no. 152, pp. 379-87, 2005.
- [7] H. Sun, J. Brzana, C. G. Yedinak, S. H. Gultekin, J. B. Delashaw ve M. Fleseriu, «Factors associated with biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly,» *J Neurol Surg B Skull Base*, no. 75, pp. 47-52, 2014.
- [7] R. M. Starke, D. M. Raper, S. C. Payne, M. L. Vance, E. H. Oldfield ve J. A. Jane, «Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 98, pp. 3190-8, 2013.
- [7] E. R. Laws ve K. Thapar, «Recurrent pituitary adenomas,» %1 içinde *Pituitary Adenomas*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1996, p. 385.
- [7] G. C. Nicola, G. Tonarelli ve A. C. Griner, «Surgery or recurrence of pituitary adenomas,» %1 içinde *Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research*, Amsterdam, Excerpta Medica, 1991, p. 329.

- [7 V. S. Nunes, J. M. Correa, M. E. Puga, E. M. Silva ve C. L. Boguszewski, «Preoperative
8] somatostatin analoges versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed
acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis,» *Pituitary*, no. 18, pp. 500-8,
2015.
- [7 L. Zhang, X. Wu, Y. Yan, J. Qian, Y. Lu ve C. Luo, «Preoperative somatostatin analogs
9] treatment in acromegalic patients with macroadenoma: A meta-analysis,» *Brain Dev*, no. 37,
pp. 181-90, 2015.
- [8 L. Katznelson, E. R. J. Laws, S. Melmed, M. E. Molitch, M. H. Murad ve A. Utz ve ark.,
0] «Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline,» *J Clin Endocrinol Metab*, no.
99, pp. 3933-51, 2014.
- [8 J. A. Wass, M. O. Thorner, D. V. Morris, L. H. Rees, A. S. Mason ve A. E. Jones ve ark., «Long-
1] term treatment of acromegaly with bromocriptine,» *Br Med J*, no. 1, pp. 875-8, 1977.
- [8 P. V. Carroll ve P. J. Jenkins, Acromegaly, 2000.
2]
- [8 P. Caron, A. Beckers, D. R. Cullen, M. I. Goth, B. Gutt ve P. Laurberg ve ark., «Efficacy of the
3] new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of
acromegaly,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 87, pp. 99-104, 2002.
- [8 P. J. Jenkins, «The use of long-acting somatostatin analogues in acromegaly,» *Growth Horm*
4] *IGF Res*, cilt B, no. 10, pp. 111-4, 2000.
- [8 P. U. Freda, L. Katznelson, A. J. van der Lely, C. M. Reyes, S. Zhao ve D. Rabinowitz, «Long-
5] acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis,» *J Clin Endocrinol Metab*,
no. 90, pp. 4465-73, 2005.
- [8 O. Alexopoulou, P. Abrams, J. Verhelst, K. Poppe, B. Velkeniers ve R. Abs ve ark., «Efficacy
6] and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with
octreotide LAR,» *EJE*, no. 151, pp. 317-24, 2004.
- [8 S. G. Ashwell, J. S. Bevan, O. M. Edwards, M. M. Harris, C. Holmes ve M. A. Middleton ve ark.,
7] «The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated
with octreotide LAR,» *EJE*, no. 150, pp. 473-80, 2004.
- [8 S. Bhayana, G. L. Booth, S. L. Asa, K. Kovacs ve S. Ezzat, «The implication of somatotroph
8] adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly,» *J Clin Endocrinol*
Metab, no. 90, pp. 6290-5, 2005.
- [8 T. A. Howlett, D. Willis, G. Walker, J. A. Wass ve P. J. Trainer, «Control of growth hormone
9] and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with
somatostatin analogues and dopamine agonists,» *Clin Endocrinol*, no. 79, pp. 689-99, 2013.

- [9 M. Puig-Domingo, E. Resmini, B. Gomez-Anson, J. Nicolau, M. Mora ve E. Palomera ve ark.,
0] «Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in
acromegaly after surgical failure,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 95, pp. 4973-8, 2010.
- [9 R. Cozzi, M. Montini, R. Attanasio, M. Albizzi, G. Lasio ve S. Lodrini ve ark., «Primary
1] treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term up to nine years) prospective
study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage,» *J Clin Endocrinol
Metab*, no. 91, pp. 1397-403, 2006.
- [9 Z. Karaca, F. Tanriverdi, G. Elbuken, I. Cakir, H. Donmez ve A. Selcuklu ve ark., «Comparison of
2] primary octreotide-lar and surgical treatment in newly diagnosed patients with acromegaly,»
Clin Endocrinol, no. 75, pp. 678-84, 2011.
- [9 S. Tuvia, J. Atsmon, S. L. Teichman, S. Katz, P. Salama ve D. Pelled ve ark., «Oral octreotide
3] absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and
effective growth hormone suppression,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 97, pp. 2362-9, 2012.
- [9 J. J. Kopchick, C. Parkinson, E. C. Stevens ve P. J. Trainer, «Growth hormone receptor
4] antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly,» *Endocr Rev*, no.
23, pp. 623-46, 2002.
- [9 A. J. van der Lely, B. M. Biller, T. Brue, M. Buchfelder, E. Ghigo ve R. Gomez ve ark., «Long-
5] term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288
subjects in ACROSTUDY,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 97, pp. 1589-97, 2012.
- [9 L. Katznelson, «Pegvisomant for the treatment of acromegaly-translation of clinical trials into
6] clinical practice,» *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, no. 3, pp. 514-5, 2007.
- [9 M. Marazuela, A. E. Paniagua, M. D. Gahete, T. Lucas, C. Alvarez-Escola ve R. Manzanares ve
7] ark., «Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular
study,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 96, pp. 251-9, 2011.
- [9 J. H. Buhk, S. Jung, M. N. Psychogios, S. Goricke, S. Hartz ve S. Schulz-Heise ve ark., «Tumor
8] volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with
pegvisomant: a prospective multicenter study,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 95, pp. 552-8,
2010.
- [9 V. S. Bonert, L. Kennedy, S. Petersenn, A. Barkan, J. Carmichael ve S. Melmed, «Lipodystrophy
9] in patients with acromegaly receiving pegvisomant,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 93, pp.
3515-8, 2008.
- [1 I. Schreiber, M. Buchfelder, M. Droste, K. Forssmann, K. Mann ve B. Saller ve ark.,
00 «Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice:
] safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study,» *EJE*, no.
156, pp. 75-82, 2007.

- [1 J. Feenstra, W. W. de Herder, S. M. ten Have, A. W. van den Beld, R. A. Feelders ve J. A. Janssen ve ark., «Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly,» *Lancet*, no. 365, pp. 1644-6, 2005.]
- [1 J. O. Jorgensen, U. Feldt-Rasmussen, J. Frystyk, J. W. Chen, L. O. Kristensen ve C. Hagen ve ark., «Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 90, pp. 5627-31, 2005.]
- [1 S. J. Neggers, W. W. de Herder, J. A. Janssen, R. A. Feelders ve A. J. van der Lely, «Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2years) of follow-up in 86 patients,» *EJE*, no. 160, pp. 529-33, 2009.]
- [1 S. J. Neggers, W. W. de Herder, R. A. Feelders ve A. J. van der Lely, «Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients,» *Pituitary*, no. 14, pp. 253-8, 2011.]
- [1 P. J. Trainer, S. Ezzat, G. A. D'Souza, G. Layton ve C. J. Strasburger, «A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly,» *Clin Endocrinol*, no. 71, pp. 549-57, 2009.]
- [1 C. E. Higham, A. B. Atkinson, S. Aylwin, M. Bidlingmaier, W. M. Drake ve A. Lewis ve ark., «Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 97, pp. 1187-93, 2012.]
- [1 T. H. Dillard ve ark., «Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy,» *Pituitary*, no. 14, pp. 80-91, 2011.]
- [1 J. S. Loeffler ve H. A. Shih, «Radiation therapy in the management of pituitary adenomas,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 96, pp. 1992-2003, 2011.]
- [1 N. C. Rowland ve M. K. Aghi, «Radiation treatment strategies for acromegaly,» *Neurosurg Focus*, no. 12, p. E12, 2010.]
- [1 C. C. Lee, M. L. Vance, Z. Xu, C. P. Yen, D. Schlesinger ve B. Dodson ve ark., «Stereotactic radiosurgery for acromegaly,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 99, pp. 1273-81, 2014.]
- [1 A. Abu Dabrh, N. Asi, W. Farah, K. Mohammed, Z. Wang ve M. Farah ve ark., «Radiotherapy vs Radiosurgery in Treating Patients with Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis,» *Endocr Pract*, no. 1, 2015.]

- [1 J. M. Silverstein, «Need for improved monitoring in patients with acromegaly,» *Endocr*
12 *Connect*, no. 4, pp. 59-67, 2015.
]
- [1 R. Attanasio, P. Epaminonda, E. Motti, E. Giugni, L. Ventrella ve R. Cozzi ve ark., «Gamma-
13 knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 88,
] pp. 3105-12, 2003.
- [1 E. M. Erfurth, B. Bulow, G. Svahn-Tapper, B. Norrving, K. Odh ve Z. Mikoczy ve ark., «Risk
14 factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors,» *J*
] *Clin Endocrinol Metab*, no. 87, pp. 4892-9, 2002.
- [1 American Association of Clinical Endocrinologists, «American Association of Clinical
15 Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of
] acromegaly--2011 update,» *Endocr Pract*, no. 17, pp. 1-44, 2011.
- [1 N. R. Biermasz, H. van Dulken ve F. Roelfsema, «Ten-year follow-up results of
16 transsphenoidal microsurgery in acromegaly,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 85, pp. 4596-602,
] 2000.
- [1 J. M. Silverstein, «Need for improved monitoring in patients with acromegaly,» *Endocr*
17 *Connect*, no. 4, pp. 59-67, 2015.
]
- [1 P. U. Freda, «Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels
18 are discrepant?,» *Clin Endocrinol*, no. 71, pp. 166-70, 2009.
]
- [1 A. Pines, P. Rozen, E. Ron ve T. Gilat, «Gastrointestinal tumors in acromegalic patients,» *Am J*
19 *Gastroenterol*, no. 80, pp. 266-9, 1985.
]
- [1 T. Rokkas, D. Pistiolas, P. Sechopoulos, G. Margantinis ve G. Koukoulis, «Risk of colorectal
20 neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis,» *World J Gastroenterol*, no. 14, pp.
] 3484-9, 2008.
- [1 F. A. Macrae, «Overview of colon polyps - UpToDate,» Mayıs 2021. [Çevrimiçi]. Available:
21 https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST/127123&topicKey=GAST%2F2594&search=polyps&source=outline_link&selectedTitle=1%7E150.
] 594&search=polyps&source=outline_link&selectedTitle=1%7E150.
- [1 S. Doğan, A. Atmaca, S. Dagdelen, B. Erbas ve T. Erbas, «Evaluation of thyroid diseases and
22 differentiated thyroid cancer in acromegalic patients,» *Endocrine*, no. 45, pp. 114-21, 2014.
]
- [1 V. Herman-Bonert, M. Seliverstov ve S. Melmed, «Pregnancy in acromegaly: successful
23 therapeutic outcome,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 83, pp. 727-31, 1998.
]

[1 M. Grynberg, S. Salenave, J. Young ve P. Chanson, «Female gonadal function before and after
24 treatment of acromegaly,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 95, pp. 4518-25, 2010.

]

[1 A. Caufriez, F. Frankenne, G. Hennen ve G. Copinschi, «Regulation of maternal IGF-I by
25 placental GH in normal and abnormal human pregnancies,» *Am J Physiol*, no. 265, pp. 572-7,
] 1993.

[1 A. Beckers, A. Stevenaert, J. M. Foidart, G. Hennen ve F. Frankenne, «Placental and pituitary
26 growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women,» *J Clin Endocrinol
] Metab*, no. 71, pp. 725-31, 1990.

[1 S. L. Lau, S. McGrath, D. Evain-Brion ve R. Smith, «Clinical and biochemical improvement in
27 acromegaly during pregnancy,» *J Endocrinol Invest*, no. 31, pp. 255-61, 2008.

]

[1 P. Caron, S. Broussaud, J. Bertherat, F. Borson-Chazot, T. Brue ve C. Cortet-Rudelli ve ark.,
28 «Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46
] women,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 95, pp. 4680-7, 2010.

[1 K. C. Leung, G. Johannsson, G. M. Leong ve K. K. Ho, «Estrogen regulation of growth hormone
29 action,» *Endocr Rev*, no. 25, pp. 693-721, 2004.

]

[1 P. Caron, «Acromegaly and pregnancy,» *Ann Endocrinol*, no. 72, pp. 282-6, 2011.

30

]

[1 J. Verhaeghe, «Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus?,» *Gynecol
31 Obstet Invest*, no. 66, pp. 217-26, 2008.

]

[1 M. L. Davenport, D. R. Clemmons, M. V. Miles, C. Camacho-Hubner, A. J. D'Ercole ve L. E.
32 Underwood, «Regulation of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding proteins
] during rat pregnancy,» *Endocrinology*, no. 127, pp. 1278-86, 1990.

[1 R. Cozzi, R. Attanasio ve M. Barausse, «Pregnancy in acromegaly: a one-center experience,»
33 *EJE*, no. 155, pp. 279-84, 2006.

]

[1 A. Atmaca, S. Dagdelen ve T. Erbas, «Follow-up of pregnancy in acromegalic women:
34 different presentations and outcomes,» *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, no. 114, pp. 135-9,
] 2006.

[1 A. Colao, B. Merola, D. Ferone ve G. Lombardi, «Acromegaly,» *J Clin Endocrinol Metab*, no.
35 82, pp. 2777-81, 1997.

]

- [1 V. Cheng, C. Faiman, L. Kennedy, F. Khoury, B. Hatipoglu ve R. Weil ve ark., «Pregnancy and
36 acromegaly: a review,» *Pituitary*, no. 15, pp. 59-63, 2012.
]
- [1 P. Lunardi, A. Rizzo, P. Missori ve B. Fraioli, «Pituitary apoplexy in an acromegalic woman
37 operated on during pregnancy by transphenoidal approach,» *Int J Gynaecol Obstet*, no. 34,
] pp. 71-4, 1991.
- [1 M. Montini, G. Pagani, D. Gianola, M. D. Pagani, R. Piolini ve M. G. Camboni, «Acromegaly
38 and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and
] bromocriptine,» *J Endocrinol Invest*, no. 13, p. 193, 1990.
- [1 M. E. Molitch, «Prolactinomas and pregnancy,» *Clin Endocrinol*, no. 73, pp. 147-8, 2010.
39
]
- [1 M. Lebbe, C. Hubinont, P. Bernard ve D. Maiter, «Outcome of 100 pregnancies initiated
40 under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women,» *Clin Endocrinol*, no. 73,
] pp. 236-42, 2010.
- [1 M. E. Molitch, «Pituitary disorders during pregnancy,» *Endocrinol Metab Clin North Am*, no.
41 35, pp. 99-116, 2006.
]
- [1 F. Cosman, S. J. de Beur, M. S. LeBoff, E. M. Lewiecki, B. Tanner ve S. Randall ve ark.,
42 «Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis,» *Osteoporos Int.*, no. 25, pp.
] 2359-81, 2014.
- [1 C. Cooper, G. Campion ve L. J. 3. Melton, «Hip fractures in the elderly: a world-wide
43 projection,» *Osteoporosis Int*, no. 2, pp. 285-9, 1992.
]
- [1 I. M. Giverson, «Time trends of mortality after first hip fractures,» *Osteoporos Int*, no. 18, p.
44 721-32, 2007.
]
- [1 M. Ariely, C. Olson, B. Cooper, T. Abrahamsen ve R. van Staa, «Excess mortality following hip
45 fracture: a systematic epidemiological review,» *Osteoporos Int*, no. 20, p. 1633-50, 2009.
]
- [1 M. T. Hannan, D. Felson, B. Dawson-Hughes, K. L. Tucker ve L. A. Cupples ve ark., «Risk
46 Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham
] Osteoporosis Study,» *J Bone Miner Res*, no. 15, p. 710-20, 2000.
- [1 P. Papaioannou, S. Morin, A. M. Cheung, S. Atkinson, J. P. Brown ve S. Feldman ve ark., «2010
47 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada,»
] *CMAJ*, no. 182, 2010.

- [1 L. J. 3. Melton, S. J. Achenbach, E. J. Atkinson, T. M. Therneau ve S. Amin, «Long term
48 mortality following fractures at different skeletal sites: a population based cohort study.,»
] *Osteoporos Int*, no. 214, pp. 1689-96, 2013.
- [1 D. Bliuc, N. D. Nguyen, V. E. Milch, T. V. Nguyen ve E. A. Eisman ve ark., «Mortality risk
49 associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and
] women,» *JAMA*, no. 301, p. 513–21, 2009.
- [1 O. Johnell ve J. A. Kanis, «An estimate of the world wide prevalence and disability associated
50 with osteoporotic fractures,» *Osteoporos Int*, no. 17, pp. 1726-33, 2006.
]
- [1 K. Siminoski, R. S. Warshawski, H. Jen ve K. Lee, «The accuracy of historical height loss for the
51 detection of vertebral fractures in postmenopausal women,» *Osteoporos Int*, no. 17, pp. 290-
] 6, 2006.
- [1 P. D'Amelio ve G. C. Isaia, «Male Osteoporosis in the Elderly,» *Int J Endocrinol*, no. 90, p. 689,
52 2015.
]
- [1 P. M. Cawthon, S. K. Ewing, C. E. Mc Culloch, K. E. Ensrud ve J. A. Cauley ve ark., «Loss of hip
53 BMD in older men: the osteoporotic fractures in men (Mr OS) study,» *J Bone Miner Res*, no.
] 24, pp. 1728-35, 2009.
- [1 S. R. Cummings, P. M. Cawthon, K. E. Ensrud, J. A. Cauley, H. A. Fink ve E. S. Orwoll, «Study of
54 Osteoporotic Fractures Research Groups BMD and risk of hip and nonvertebral fracture in
] older men: a prospective study and comparison with older women.,» *J Bone Miner Res*, no.
21, pp. 1550-6, 2006.
- [1 J. A. Kanis, O. Johnell ve C. De Laet ve ark., «A meta-analysis of previous fracture and
55 subsequent fracture risk.,» *Bone*, no. 35, pp. 375-82, 2004.
]
- [1 C. M. Klotzbuecher, P. D. Ross, P. B. Landsman, T. A. I. Abbott ve M. Berger, «Patients with
56 prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and
] statistical synthesis.,» *J Bone Miner Res*, no. 15, pp. 721-39, 2000.
- [1 D. M. Black, N. K. Arden, L. Palermo, J. Pearson ve S. R. Cummings, «Prevalent Vertebral
57 Deformities Predict Hip Fractures and New Vertebral Deformities but not Wrist Fractures,» *J*
] *Bone Miner Res*, no. 14, pp. 821-8, 1999.
- [1 K. M. Fox, S. R. Cummings, K. Powell-Threets ve K. Stone, «Family History and Risk of
58 Osteoporotic Fracture,» no. 6, pp. 557-62, 1998.
]
- [1 P. K. Wong, J. J. Christie ve J. D. Wark, «The effects of smoking on bone health.,» *Clin Sci*
59 (*Lond*), no. 113, pp. 233-41, 2007.
]

- [1 P. Szulc, P. Garnero, B. Claustrat, F. Marchand ve F. Duboeuf ve ark., «Increased bone
60 resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study.,» *J Clin Endocrinol
] Metab*, no. 87, pp. 666-74, 2002.
- [1 J. A. Kanis, O. Johnell, A. Oden, H. Johansson ve C. De Laet, «Smoking and fracture risk: a
61 meta-analysis.,» *Osteoporos Int.*, no. 16, pp. 155-62, 2005.
]
- [1 J. Cornuz, D. Feskanich ve W. C. Willett ve ark., «Smoking, smoking cessation and risk of hip
62 fracture in women.,» *Am J Med*, no. 106, pp. 311-4, 1999.
]
- [1 J. A. Kanis, M. Stevenson, E. V. Mc Closkey, D. S. Lloyd ve M. Jones , «Glucocorticoid- induced
63 osteoporosis: a systemic review and cost - utiliy analysis.,» *Health Technol Assess*, no. 11, p.
] 256, 2007.
- [1 J. A. Kanis, H. Johansson, A. Oden ve E. V. Mc Closkey, «Guidance for the adjustment of FRAX
64 according to the dose of glucocorticoids.,» *Osteoporos Int*, no. 22, pp. 809-16, 2011.
]
- [1 J. A. Kanis, H. Johansson ve O. Johnell ve ark., «Alcohol intake as a risk factor for fracture.,»
65 *Osteoporos Int*, no. 16, pp. 737-42, 2005.
]
- [1 K. S. Sarkis, M. B. Salvador, M. M. Pinheiro, R. G. Silva ve C. A. Zerbini ve ark., «Association
66 between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study.,» *J Sao
] Paolo Med*, no. 127, pp. 216-22, 2009.
- [1 N. B. Watts, R. A. Adler ve J. P. Bilezikian ve ark., «Osteoporosis in men: an Endocrine Society
67 clinical practice guideline.,» *J Clin Endocrinol Metab*, no. 97, p. 1802, 2012.
]
- [1 J. A. Kanis, N. Burlet ve C. Cooper ve ark., «European guidance for the diagnosis and
68 management of osteoporosis in postmenopausal women.,» *Osteoporos Int*, no. 19, p. 399,
] 2008.
- [1 L. Lenchik, L. F. Rogers, P. D. Delmas ve H. K. Genant, «Diagnosis of osteoporotic vertebral
69 fractures: importance of recognition and description by radiologists.,» *Am J Roentgenol*, no.
] 183, pp. 949-58, 2004.
- [1 H. K. Genant, C. Y. Wu, C. van Kuijk ve M. C. Nevitt, «Vertebral fracture assessment using a
70 semiquantitative technique.,» *J Bone Miner Res*, no. 8, pp. 1137-48, 1993.
]
- [1 C. H. I. Chesnut, N. H. Bell ve G. S. Clark ve ark., «Hormone replacement therapy in
71 postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect
] and predicts response of bone mineral density.,» *Am J Med*, no. 102, pp. 29-37, 1997.

- [1 J. Burch, S. Rice, H. Yang, A. Neilson, L. Stirk ve R. Francis ve ark., «Systematic review of the
72 use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the
] secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups.,»
Health Technol Assess, no. 18, pp. 1-206.
- [1 S. Vasikaran, R. Eastell ve O. Bruyere ve ark., «Markers of bone turnover for the prediction of
73 fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference
] standards.,» *Osteoporos Int*, no. 22, pp. 391-420.
- [1 S. Vasikaran, C. Cooper, R. Eastell, A. Griesmacher ve H. A. Morris ve ark., «International
74 Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory
] Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis.,» *Clin Chem Lab Med*, no. 49,
pp. 1271-4, 2011.
- [1 P. Szulc, «The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal
75 osteoporosis.,» *Clinical Biochemistry*, 2012.
]
- [1 «TBS Osteo - gold standard for bone microarchitecture assessment.,» Medimaps, [Çevrimiçi].
76 Available: <https://www.medimapsgroup.com/tbs-osteo/>. [Erişildi: 11 6 2021].
]
- [1 C. Keskin, O. Demir, A. C. Karci, D. Berker, Z. Canturk ve G. F. v. a. Yaylali, «The acromegaly
77 registry of ten different centers in Turkey.,» *Growth Hormone & IGF Research*, no. 101322, pp.
] 53-4, 2020.
- [1 M. Kužma, P. Vaňuga, I. Ságová, D. Pávai, P. Jackuliak ve Z. Killinger ve ark., «Non-invasive
78 DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study.,»
] *EJE*, no. 180, pp. 201-11, 2018.
- [1 C. D. Laet, J. A. Kanis, A. Odén, H. Johanson, O. Johnell ve P. v. a. Delmas, «Body mass index
79 as a predictor of fracture risk: a meta-analysis.,» *Osteoporos Int.*, no. 16, pp. 1330-8, 2005.
]
- [1 S. L. Greenspan, S. Perera, R. Recker, J. M. Wagner, P. Greeley ve B. R. Gomberg, «Changes in
80 Trabecular Microarchitecture in Postmenopausal Women on Bisphosphonate Therapy.,»
] *Bone*, no. 46, pp. 1006-10, 2010.
- [1 J. F. Aloia, S. H. Cohn, A. Vaswani, J. K. Yeh, K. Yuen ve K. Ellis, «Risk factors for
81 postmenopausal osteoporosis.,» *Am J Med*, no. 78, pp. 95-100, 1985.
]
- [1 X. Zhang, A. P. Comellas, E. A. Regan, I. Guha, A. Shibli-Rahhal ve M. R. Rubin ve ark.,
82 «Quantitative CT-Based Methods for Bone Microstructural Measures and Their Relationships
] With Vertebral Fractures in a Pilot Study on Smokers.,» *JBMR Plus*, no. 5, p. e10484, 2021.

[1 P. Mazziotti, P. Marzullo, M. Doga, G. Aimaretti ve A. Guistina, «Growth hormone deficiency
83 in treated acromegaly,» *Trends Endocrinol Metab*, no. 26, pp. 11-21, 2015.
]

[1 [Çevrimiçi]. Available:
84 <https://i.pinimg.com/564x/f2/00/12/f200124e29025cac666121094225336b.jpg>. [Erişildi: 13
] 4 2021].

[1 L. Monnier, C. Colette, A. Wojtuszczyzn, S. Dejager, E. Renard ve N. Molinari ve ark., «Toward
85 Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes,» *Diabetes*
] *Care*, no. 40, pp. 832-838, 2017.

