

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA TİROİD
DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahar Gökçe SEZGİN YÜKSEL

**İç Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2020**

TC.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA TİROİD DURUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bahar Gökçe SEZGİN YÜKSEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
DOÇ.DR. GÖKNUR YORULMAZ

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Bahar Gökçe Sezgin Yüksel'e ait "Akromegali Hastalarında Tiroid Durumunun Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç.Dr. Göknur YORULMAZ İç Hastalıkları A.B.D. (Endokrinoloji)	İmza
Üye	Prof. Dr. Kevser ONBAŞI Sağ Bak. Dumlupınar Üniv. Kütahya Evliya Çelebi Eğt. Ve Arş. Hst. İç Hastalıkları A.B.D.	İmza
Üye	Doç. Dr. N. Şule YAŞAR BİLGE İç Hastalıkları A.B.D.(Romatoloji)	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof Dr.İ. Özkan ALATAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde yardımları dokunan, her aşamada bana desteğini esirgemeyen, hoşgörü ve sabırla yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Göknur YORULMAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Bana çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Dr. Toygar KALKAN'a, sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Emre YÜKSEL'e teşekkür ederim. Ayrıca beni tıp eğitimim boyunca hep destekleyen, olduğum noktaya ulaşmamı sağlayan sevgili anneme, kardeşlerime ve dahiliye uzmanlık eğitimime başladığım yıl kaybettiğimiz canım babama sonsuz sevgi ve minnetle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sezgin Yüksel, BG. Akromegali hastalarında tiroid durumunun değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Akromegali, hipofiz bezindeki somatotrop hücrelerin adenomuna bağlı growth hormonun hipersekresyonuyla seyreden, yükselmiş morbidite ve mortalite ile giden nadir bir hastalıktır. Akromegali ile tiroid hastalıklarının birlikteliği sıktır. Biz çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz akromegali hastalarında guatr varlığı, nodül varlığı ve eşlik eden olası tiroid malignitesi ilişkisini incelemeyi amaçladık. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan akromegali tanısı konulan hastalar çalışmamızda değerlendirdi. Retrospektif olarak toplam 119 hasta olduğu saptandı. Hastaların hastane bilgi yönetim sistemi ve poliklinik hasta dosyalarından bilgileri tarandı. Taranan bilgiler; hasta yaşı, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tanı yaşı, hipofiz adenomunun operasyon öyküsü varsa operasyon öncesi boyutu ve varsa rezidü/nüks hipofiz adenom boyutu, tiroid bez hacmi, GH-IGF-1 değerlerinin hastanemize ilk başvurudaki ve izlemdeki en yüksek düzeyleri, IGF-1 düzeyinin son başvurusundaki düzeyleri, varsa tiroid nodül boyutları, tiroid stimulan hormon (tsh), triiyodotironin (t3), tiroksin (t4), açlık glukoz, insülin, hbA1c, tiroid otoantikör seviyeleri, TİİAB (tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi) patoloji sonuçları, hipofiz cerrahisi sonrası hipofizer yetmezlik gelişip/gelişmediği, kullandığı tedaviler idi. Retrospektif olarak incelenen akromegali hastalarının %58 inde (69 hasta) tiroide en az bir adet nodül saptandı, MNG sıklığı ise %47,9 (57 hasta) olarak gösterildi. Hastaların yapılan tiroid ultrasonografide baskın nodülün boyutu ortalama $13,6 \pm 9,8$ mm idi. Hastaların takibinde yapılan TİİAB'de 5 hastada (%4,2) tiroid malignitesi saptandı. Bunların 5'inde de histoloji papiller tiroid karsinomu ile uyumlu geldi. Nodüler tiroid hastalığı, akromegali hastalarında sık görülen bir durumdur. Bu sebeple akromegali hastalarında fizik muayeneye tiroid muayenesi eklenmeli, palpabl tiroid nodülü varlığında tiroid ultrasonografi ile görüntüleme yapılarak şüpheli nodül varlığı durumunda TİİAB açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: akromegali, tiroid, guatr, papiller kanser

ABSTRACT

Sezgin Yüksel, BG. Assessing thyroid status in acromegaly patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2020. Acromegaly is a rare disease with growth hormone hypersecretion due to hypophysis gland somatotrope adenoma, associated with elevated morbidity and mortality. Acromegaly and thyroid diseases show high co-occurrence. In our study we aimed to determine the correlation of goiter, thyroid nodules and accompanying thyroid malignancy in acromegaly patients in our clinic. Patients diagnosed with acromegaly in Eskişehir Osmangazi Medical Faculty Hospital Endocrinology Clinic were reviewed for our study. 119 patients identified retrospectively. Patients age, gender, body mass index, age at diagnosis, history of hypophysis adenoma surgery and residue/recurrence of hypophysis adenoma size, thyroid gland volume, GH/IGF-1 levels at first admission and peak levels during follow-up, IGF-1 levels at last admission, dimensions of thyroid nodules, levels of thyrotropin (tsh), triiodothyronine (t3), thyroxine (t4), fasting glucose, insulin, hbA1c, thyroid autoantibodies, TFNAB (thyroid fine needle aspiration biopsy) pathology results, if there was hypopituitarism after hypophysis adenoma surgery, medical treatments obtained from hospital management system and patient files. At least one thyroid nodule was present in %58 (69 patients) of acromegaly patients. MNG was present in %47,9 (57 patients) of patients. Median size of predominant thyroid nodule was $13,6\pm 9,8$ mm. Thyroid malignancy was detected in 5 patients (%4,2 of patients) during follow-up with TFNAB. Histopathology diagnosis of them was papillary thyroid carcinoma. Nodular thyroid disease is highly prevalent in acromegaly patients. For this reason thyroid examination should be performed during physical examination of acromegaly patients. If a palpable nodule is detected thyroid ultrasonography should be performed and patients should be evaluated for TFNAB in presence of suspicious nodules.

Key Words: acromegaly, thyroid, goiter, papillary cancer

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akromegali	3
2.1.1.Akromegali epidemiyolojisi	3
2.1.2.Akromegali etiyolojisi	3
2.1.3.GH sekresyonu	3
2.1.4.IGF-1 salınımı	4
2.1.5.Akromegali patogenezi	5
2.1.6.Akromegali kliniği	5
2.1.7.Akromegali Tanısı	11
2.1.8. Akromegali Tedavisi	12
2.2.Tiroid Nodülleri	15
2.2.1.Tiroid nodülü epidemiyolojisi	15
2.2.2.Tiroid nodüllerine yaklaşım	15
2.2.3.Tiroid Kanseri	18
2.2.4.Tiroid hastalıkları ve akromegali	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti TGB	Anti-tiroglobulin antikoru
AntiTPO	Anti-tiroid peroksidaz antikoru
BRAF	B tipi RAF kinaz
DM	Diabetes Mellitus
DTK	Differansiye tiroid karsinomu
FIPA	Ailesel izole hipofiz adenomu
FTK	Foliküler tiroid karsinomu
Gal 3	Galektin-3
GH	Büyüme hormonu
GHRH	Büyüme hormonu salgılayan hormon
IGFBP	IGF'ye spesifik bağlanma proteini
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
JAK2	Janus kinaz 2
LT4	Levotiroksin
MEN	Multipl endokrin neoplazi
MNG	Multinodüler guatr
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PNST	Periferik sinir kaplı tümör
PTK	Papilleri tiroid karsinomu
SRL	Somatostatin reseptör ligandları
SERM	Seçiçi östrojen reseptör modülatörü
STAT	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin
TİİAB	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
Tİ-RADS	Tiroid görüntüleme rapor ve veri sistemleri
TRAB	Tiroid reseptör antikoru
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH	Tiroid stimulan hormon
USG	Ultrasonografi
X LAG	X'e bağlı akrojijantizm
VKI	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER**Sayfa****2.1.** Akromegali hastalarımızda verilen tedaviler

29

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. 301 hastada yapılan çalışmada akromegali hastalarının prezentasyonu	6
2.2. Akromegali hastalarında klinik	10
2.3. EU-TIRAD sınıflandırması	16
2.4. Bethesda Sınıflaması	18
2.5. Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid tümörleri 2017 sınıflaması	20
2.6. Akromegali hastalarının tanı anındaki yaşları	26
2.7. Akromegali hastalarında cinsiyete göre özelliklerin karşılaştırılması	26
2.8. Akromegali hastalarının son kontroldeki boy, kiloları ve tanı başlangıcındaki insülin direnci ve HbA1c düzeyleri	28
2.9. Akromegali hastalarında hormon düzeyleri	28
2.10. Akromegali hastalarında post-operatif nüks/rezidü adenomu ile özelliklerin karşılaştırılması	29

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezindeki somatotrop hücrelerin adenomuna bağlı growth hormonun hipersekresyonuyla seyreden, yükselmiş morbidite ve mortalite ile giden nadir bir hastalıktır. Ortalama tanı yaşı 40-45'tir. Hastalıkta %95 ön hipofizden aşırı büyüme hormonu salınımına yol açan ve otonom çalışan bir somatotrop adenom (somatostatinoma) sorumludur. Büyüme hormonu, etkilerini karaciğerden salgılanan IGF-1 (insülin-benzeri büyüme faktörü-1) üzerinden göstermektedir. Somatostatinomaların patogenezinde izlenen en sık (%40 oranında) mutasyon gsp aktivasyon mutasyonudur [1].

Akromegali tanısında ilk basamak serum insülin-benzeri büyüme hormonu (IGF-1) düzeyinin ölçümüdür. Ancak IGF-1'in plazma konsantrasyonu cinsiyet, yaş, beslenme durumu, karaciğer ve böbrek hastalıklarına bağlı olarak değişebilmektedir [2]. Tek başına GH düzeyi, tanı koydurucu olmayıp rutin taramada OGTT kullanılır. Yarılanma ömrünün kısa olması ve salınımındaki dalgalanmalar, plazma büyüme hormonu düzeyinin tanıya yönelik kullanımını kısıtlamaktadır. GH hipersekresyonu saptandığında bir sonraki adım Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)'dir. Tedavide ilk basamak transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi sonrası biyokimyasal tam yanıt alınamayan hastalarda medikal tedavi ile hastalar takip edilmektedir. Medikal tedavide somatostatin analogları (oktreotide, lanreotide, pasireotide), GH reseptör antagonisti (pegvisomant) kullanılır. Hastaların postoperatif takipleri MR bulguları ve IGF1 düzeyi ile yapılır.

Akromegali ile tiroid hastalıklarının birlikteliği sıktır. Bir çalışmada guatr, akromegali hastalarının %20-90'unda belirtilmiştir. Non-toksik nodüler guatr (%39.9) ve non-toksik diffuz guatr (%17.8) akromegali hastalarında en sık görülen tiroid bozukluklarıdır. Daha az sıklıkta toksik nodüler guatr görülür (%14.3) [3]. Otoimmün tiroid hastalıkları ile akromegali arasında ilişki net değildir. Akromegali hastalarında graves-basedow hastalığı sadece birkaç vakada, Hashimoto hastalığına (%4.6) göre daha az sıklıkta görülmüştür [3]. Çalışmalar, akromegali hastalarında artmış IGF-1 düzeyleri ile tiroid bezi büyümesi arasındaki ilişkiyi ve yeni tiroid nodülü oluşumunu da göstermiştir [3]. Bu durum yüksek IGF-1 düzeyi ile giden aktif akromegali hastalarında neden tiroid volumunun daha fazla olduğunu açıklamaktadır. Akromegali ve tiroid kanseri birlikteliğine ilişkin veriler hala tartışmalıdır, ancak hastalığı erken teşhis etmek ve tiroid kanserini ekarte etmek özellikle önemlidir.

Biz çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz akromegali hastalarında başvuru anında ve tedavi sonrası hastalık aktivitesi ile guatr varlığı, nodül varlığı ve eşlik eden olası tiroid malignitesi ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akromegali:

2.1.1. Akromegali epidemiyoloji:

Akromegali aşırı miktarda büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) salınımı ile karakterize bir sendromdur. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülür [4, 5]. Hastalığın görülme yaşı ortalama otuzikiyken, tanıdaki gecikme sebebiyle ortalama tanı yaşı 40-45'tir [6, 7]. Semptomların başlamasından tanıya kadar olan süre yaklaşık 10-12 yıldır [6].

2.1.2. Akromegali etiyojisi:

Bezelye büyüklüğündeki hipofiz bezi, sella tursikada yer alır. GH gibi çoklu hormon salgılanması, çeşitli feedback mekanizmalarla kontrol edilir [4]. Akromegalide GH fazlalığı, birkaç istisna dışında hipofiz somatotrof hücrelerinin iyi huylu bir tümöründen kaynaklanır ve klasik fizyolojik feedback inhibisyonuna cevap vermeyen kronik olarak artmış GH konsantrasyonlarına yol açar [8]. Akromegali hastalarının % 95'inden fazlasında GH ve IGF-1 hipersekresyonuna yol açan somatotrof hücrelerinden kaynaklanan GH salgılayan hipofiz adenomu (somatotropinoma) bulunur [9]. Vakaların% 5'inden azında, hipotalamik bir tümörden veya bir nöroendokrin tümörden (genellikle akciğer veya pankreas kaynaklı) aşırı büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH) salgılanması; somatotrof hiperplazisine ve akromegaliye yol açabilir [10]. Bu GH salgılayan hipofiz adenomlarının % 90-95'inden fazlası sporadiktir [4]. Ek olarak, akromegali hastalarının %0,5'inde yükselmiş GHRH düzeyleri görülmüştür [11]. X'e bağlı akrojigantizm (X-LAG), GH salgılayan adacık hücreli tümörler nadir akromegali nedenleri olmakla birlikte nadir olarak ailesel akromegali (ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA)) ve Carney kompleksi, MEN-1, MEN-4, McCune Albright gibi sendromlar ile birlikte görülebilir [4, 12].

2.1.3. GH sekresyonu:

Ön hipofiz bezinde somatotrof hücreler tarafından salgılanan GH, 191 amino-asitten oluşan polipeptid yapıdaki bir hormondur. Hücreye spesifik büyüme hormonu transkripsiyonu, büyük ölçüde POUF1 transkripsiyon faktörü tarafından belirlenir [13]. GH sekresyonu, primer olarak, hipotalamik sinyaller ve kompleks bağırsak, karaciğer ve gonadal sinyaller ile düzenlenir. GHRH ve somatostatin, somatotrof hücreler üzerindeki G-protein bağlı reseptörler yoluyla, GH salınımını baskılar ya da suprese eder [14]. Ayrıca, ghrelin adı verilen ve midede sentez edilen peptid, GHRH'nin sekresyonunu, hipotalamusun etkilerini arttırarak sağlar ve GH

salgılanmasını arttırır. Ghrelin açlık sırasında kan şekeri düzeyini korumakta rol oynayan, GH salgısını düzenleyen önemli bir peptiddir [15]. GH için periferik hedef hormon olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in GH üzerinde baskılayıcı etkisi vardır [16].

GH, salınımı pulsatildir. 24 saat içerisinde yaklaşık 10 pik yapar. Sağlıklı kişilerde standart yöntemlerle gün içinde genellikle ölçülen GH seviyesi $<0.2 \mu\text{g}'\text{dır}$. Düşük GH seviyesi özellikle obez kişilerde ölçülemeyebilir. Gece ölçülen GH seviyesi bu piklerde $30 \mu\text{g}'\text{a}$ ulaşabilmektedir [17]. Egzersiz, fiziksel aktivite, travma ve sepsis durumlarında artmış GH seviyesi görülebilir [18]. Akromegalide GH pulsatil salınımı bozulmuştur [19, 20].

GH salınımı, glukoz yükleme ile baskılanır ve insülin kaynaklı hipoglisemi ile uyarılır. Glukoz yüklemesi, serum GH seviyesini kadınlarda $0.70 \mu\text{g/L}'\text{den}$ daha düşük ve erkeklerde $0.07 \mu\text{g/L}'\text{den}$ daha düşük seviyeye kadar baskılar. Yetersiz beslenme veya hipoglisemi, büyüme hormonu seviyelerinin artmasına neden olur [21].

GH salgılandığında, hücre içi Janus kinaz 2(JAK2) tirozin kinazın bağlı olduğu büyüme hormonu reseptörünü aktive eder; GH salgısı hem reseptör hem de JAK2 proteini fosforile eder. Ayrıca GH salgısı, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) proteini salınımını düzenler. JAK2 tirozin kinaz fosforilasyonu ve STAT ile, büyüme hormonu hedef proteinlerinin transkripsiyonunu başlatan çekirdeğe taşınır. [22]. Bu da, hedef genleri ve öncelikli olarak hepatik IGF-1 üretimini uyarır [23]. Büyüme hormonu ile aktive edilen STAT5 β , sentezi indüklenen hepatik IGF-1 aracılığıyla, somatik büyüme ve adiposit ve metabolik fonksiyonlara aracılık eder [21].

2.1.4 IGF-1 salınımı:

Büyüme hormonu sekresyonu, periferik insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımı uyarır ve hem dolaşımdaki (endokrin) hem de lokal (otokrin ve parakrin) IGF-1 sentezini indükleyerek hücre proliferasyonunu indükler ve apoptozu inhibe eder [24]. IGF-1, öncelikle karaciğer ve sonrasında böbrek, hipofiz bezi, kas ve gastrointestinal sistemde üretilmektedir [25]. Karaciğer, plazmadaki IGF-1' in %75' inin kaynağını oluşturur [26]. IGF-1, GH'un büyüme üzerine etkilerinin büyük kısmından sorumludur. Bu nedenle, serum IGF-1 konsantrasyonu akromegali hastalarında, GH düzeylerinin hassas bir ölçüsü olarak kabul edilir [25]. Dolaşan IGF-1'in çoğu IGF'ye spesifik bağlanma proteinlerine (IGFBP'ler) bağlıdır. Altı tip IGFBP vardır (IGFBP1-6). IGFBP3, serum IGF'nin % 75'inden fazlasını taşıyan ana alt tiptir. IGFBP3, IGF-1'in yarı ömrünü arttırarak ve hedef dokulardaki biyolojik aktivitelerini değiştirerek,

IGF'nin biyoyararlanımını düzenler [27]. IGFBP3'in dolaşımdaki seviyelerinin ve gen polimorfizmlerinin belirlenmesi büyüme bozukluklarının ve çeşitli kanser türlerinin değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır [28, 29]. IGFBP-3'ün genetik varyasyonlarının akromegali ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [30].

2.1.5. Akromegali Patogenezi:

Hipofiz adenomları intrakraniyal neoplazmların %15'ini oluşturur ve prevalansı 100.000'de 70-80 olarak bildirilmiştir [31, 32]. Hipofiz adenomları genellikle mutasyona uğramış bir hücrenin aşırı monoklonal ekspansiyonuna ve oluşan neoplastik fenotipe bağlı gelişir [33, 34]. Bununla birlikte, trofik hipotalamik hormonlar ve lokal büyüme faktörleri; transforme bir hipofizer hücre ve sonuçta tümör gelişimi için önemli bir role sahiptir. Onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin anormal ekspresyonu veya fonksiyonu, hücre farklılaşması ve proliferasyonunu ve hormon salgısını bozmaktadır. Bu da tekli ve çoklu hormon üretim bozukluğuna ve tümör gelişimine sebep olabilmektedir [35]. Extra-hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) gen ekspresyonu, GH üreten adenomlarda gösterilmiştir [36, 37]. Fonksiyonel hipotalamik tümörler veya nöroendokrin tümörlerin neden olduğu aşırı GHRH üretimi, somatotrop hücre hiperplazisine ve GH salgılanmasındaki artışa sebep olabilir ve birlikte hipofiz adenomu oluşabilir [38].

2.1.6 Akromegali kliniği:

Akromegalinin klinik özellikleri, genişleyen bir hipofiz kitlesinin lokal etkilerinin yanı sıra, GH ve IGF-1'in aşırı sekresyonunun direkt veya indirekt olarak etkisine bağlı gelişen sistemik komplikasyonlara ve yaşam kalitesinin bozulmasına etkilerinden kaynaklanmaktadır [4, 39]. Bu klinik belirtiler baş ağrısı, uyku apnesi, hipertansiyon, akrall aşırı büyüme, yumuşak dokuda artış, menstrüel düzensizlik, erektil disfonksiyon, artralji, çene prognatizmi, hiperhidroz ve hiperglisemi gibi bir çok farklılık gösterir [39]. Tablo 2.1'de akromegali hastalarının kliniğe başvurudaki prezentasyonları gösterilmiştir.

Tablo 2.1. 301 Hastada yapılan çalışmada akromegali hastalarının prezentasyonu. [39]

Akromegali hastalarının ilk tanıdaki prezentasyonu	Oran (%)
Menstrüel düzensizlik	13
Görüntüde değişme/akral büyüme	11
Baş ağrısı	8
Parestezi/Karpal tünel sendromu	6
DM/Bozulmuş glukoz toleransı	5
Kalp hastalığı	3
Görme bozuklukları	3
Lipido kaybı/empotans	3
Artropati	3
Tiroid bozukluğu	2
Hipertansiyon	1
Gigantizm	1
Halsizlik	0,3
Hiperhidrozis	0,3
Somnolans	0,3
Diğer	5
Tesadüfen saptanan (ilişkisiz fizik/diş muayenesi ya da X-ray)	40

Somatik etkileri arasında; cilt ve bağ doku kalınlık artışı, kıkırdak, kemik ve diğer epitel dokularının düzensiz çoğalmasına bağlı gelişen guatr, hepatomegali, splenomegali, makroglossi bulunmaktadır [40]. Akromegalide ellerde, ayaklarda, parmaklarda büyüme, tipik yüz görünümü görülmektedir. Tipik yüz değişiklikleri arasında; büyük dil, dudak ve burun, derin nasolabial oluk, frontal kemik hipertrofinine bağlı çıkıklık, çene prognatizmi ve ayrıık maksiller dişler bulunur [6]. Makroglossi sık görülen bir bulgudur ve obstruktif uyku apnesinin ortaya çıkmasında katkıda bulunur [41, 42]. Akromegalinin klinik bulguları tablo 2.2'de gösterilmiştir. Ciltte glikozaminoglikan birikime ve bağ dokuda kollajen üretiminin artmasına bağlı kalınlık, yağ bezlerinin büyümesine bağlı hiperhidroz, yağlı cilt görülebilir [6, 40]. Cilt kapillerindeki değişikliğe bağlı, vakaların üçte birinde reynaud fenomenini görüldüğü bildirimiştir [43, 44].

Baş ağrısı en sık görülen semptomdur. Hastaların yaklaşık %55 inde görülmektedir. Akromegalide, hipofiz adenomu lokal olarak diğer organlara bası yapabilmektedir. Buna bağlı olarak baş ağrısı, görme alanındaki kusurlar, kranial sinir felci, hipoptiüterizm ve hipotiroidi görülebilmektedir [6]. Kitlenin laterale basısıyla, 3., 4. ve 6. kranial sinirlere bası yaparak diplopiye, 5. kranial sinire etki ederek yüz ağrısına yol açabilmektedir. Kitlenin alt uzantısı nazofaringeal sinüs invazyonuna ve rinoreye sebep olabilmektedir [45, 46]. Bir çalışmada akromegalide makroadenom (>10 mm) prevalansı, mikroadenomdan daha yüksek görülmüştür [47]. Bu semptomların akromegalide yaygın olarak görülmesi makroadenomların %80 oranında görülmesi ve tanıda gecikmeden kaynaklanmaktadır [48].

Akromegali hastalarında hem glisemik hem lipit metabolizmasını etkileyen metabolik komplikasyonlar görülmektedir ve genelde GH yüksekliğinden kaynaklanmaktadır [49]. Yüksek trigliserit ve lipoprotein (a) ve düşük HDL seviyeleri görülmektedir [50, 51]. Akromegali etkilerinin glikoz metabolizması üzerindeki etkileri esas olarak kronik GH fazlalığının insülin-antagonistik etkilerinden kaynaklanır [52]. GH hipersekresyonu, insülin direncini arttırmaktadır. Hastaların %15-38'inde bozulmuş glukoz intoleransı ve diabetes mellitus gelişmektedir [53-56]. Hastalarda kronik GH aşırı sekresyonuna ve insülin direncine bağlı olarak karaciğer ve böbrekte glukoneogeneze ve lipolizde artış görülmektedir. Bu da artmış serbest yağ asidi ve kan glukoz seviyesiyle sonuçlanır [57]. Diyabet, akromegali hastalarında genel popülasyondan daha sık görülür ve akromegali hastalarında mortalitenin artması için önemli bir prediktif faktördür [58, 59]. Glukoz bozukluklarının düzeyi, pozitif diyabetes mellitus (DM) aile öyküsü, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), ileri yaş ve GH, IGF-1 düzeyi ile ilişkilidir [57].

Akromegali ile ilişkili en yaygın ve mortalitenin artmasından sorumlu komorbideteler; kardiyovasküler, metabolik ve solunumsal komplikasyonlardır [4, 50, 60-62]. Kardiyovasküler komplikasyonların akromegali hastalarında ölümlerin %50'sinden sorumlu olduğu görülmüştür ve hastalığın erken evresinden itibaren görülebilmektedir [63]. Akromegali hastalarında hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, hipertrofik kardiyomiopati ve endotelial disfonksiyon prevalansı artar; bununla birlikte akromegalide koroner arter hastalığı prevalansı belirsizdir [64]. Kardiyovasküler hastalıkların ailedeki hipertansiyon öyküsü ve cinsiyet ile ilişkisi gösterilmemekle beraber GH hipersekresyonun süresi ve IGF-1 düzeyleri ile ilişkisi gösterilmiştir [65, 66]. Akromegalide arteriyel hipertansiyonun sebepleri

mutifaktöryeldir. En sık kabul edilen nedeni böbrekte su ve tuz tutulumu ve plazma volümünün artmasıdır [65]. Diastolik kan basıncının yükselmesine bağlı olarak hipertansiyon hastaların %33-46'sında görülmektedir [53, 54, 67]. Hipertansiyon kardiyomyopatiye yol açabildiği gibi, karakteristik akromegalik kardiyomyopati de görülebilmektedir [68]. Sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon akromegalide sık gösterilmesine rağmen sistolik disfonksiyona evrim nadirdir [65]. Progresif sistolik disfonksiyon uzun süreli hastalıkta görülür ve bunların %10'unda kalp yetmezliği gelişmektedir [4]. Kontrol altına alınmamış uzun süreli akromegalinin kardiyak performansta düşüşle ilgili olduğu bildirilmiştir. Ancak hormon düzeyinin kontrol altına alınmasına ek olarak hastanın yaşı ve hastalık süresi de, sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik/diastolik disfonksiyonunda düzelmeye ilişkilidir [69-71]. Genç normotansif hastaların %20' sinde ve uzun süreli akromegali hastalarının %90' unda sol ventrikül hipertrofisi geliştiği bildirilmektedir [72]. Akromegalide tanıda kalp hastalığı varsa 15 yılda mortalite %100'dür [50]. Hayvan ve insan modelleri üzerine yapılan çalışmalarda GH ve IGF-1'in kalp kası üzerinde doğrudan etkilerinin olduğunu, kardiyomiyositlerde IGF-1 reseptörünün eksprese edildiğini, direkt olarak IGF-1 sentez edildiğini göstermektedir [73-75]. Akromegalide valvulopatiler (özellikle aort ve mitral yetmezlik), aritmiler ve iletim bozuklukları da sık görülmektedir [76].

Akromegalide artropati %84 oranında görülebilmektedir. Genellikle kadınlarda ve yaşlı hastalarda görülmektedir. Herhangi bir eklemi (büyük eklemler, küçük eklemler ve vertebra) etkileyebilmektedir [77, 78]. Akromegalide kas-iskelet sistemi değişiklikleri ve artropati sık görülür ve kıkırdak hipertrofisi, tendon gevşekliği ve osteofit gelişiminden kaynaklanmaktadır [79, 80]. Kontrol altına alınamayan hastalıkta skolyoz, kifoz, vertebral fraktür de gelişebilmektedir. Akromegalide normal kemik yoğunluğuna rağmen kompresyon kırık riskinde artış görülebilmektedir. Hipogonadizm kırık riskini arttırmaktadır [81-85]. Karpal tünel sendromuyla beraber, periferik nöropatiye bağlı el ve ayaklarda duyu bozuklukları hastaların %20-64'ünde görülebilmektedir [86, 87].

Yeni tanı almış akromegali hastalarında uyku apne sendromu prevalansı %70'tir [88-90]. Obstruktif uyku apne sendromu asıl görülen tipidir. Öncelikle yumuşak dokuda kalınlaşma ve dil, farenks ve üst solunum yollarının ödemi, nazal polipler sebep olmaktadır. Daha az sıklıkta merkezi uyku apne mekanizması sebebiyle tıkanma izlenmektedir [90]. GH ve IGF-I fazlalığı, akromegalide merkezi uyku apnesinin ana

belirleyicileri olarak bildirilmiştir [91]. Genel popülasyonda uyku apne sendromu, hipertansiyon ve aritmiler için predispozan faktördür [92].

Muhtemel IGF-1'in tümör oluşumu üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle, akromegali bazı tümörlerde artmış risk ile ilişkilendirilmesine rağmen [50, 93], akromegali hastalarında göreceli kanser riskinin genel popülasyondakinden farklı olup olmadığı tartışmalıdır [65]. 1362 akromegali hastasında yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, genel kanser insidansı genel popülasyondakinden daha düşük görülmüştür; ancak kolon kanserinden ölüm oranı beklenenden daha yüksek görülmüştür [94]. Ayrıca, yine akromegali hastalarında yapılan prospektif, kontrollü bir çalışmada, hastalarda yapılan kolonoskopi taramasında, muhtemel IGF-1'in epitel hücrelerdeki proliferasyonu üzerindeki trofik etkisi sebebiyle, kolon kanseri riskinin normal popülasyondan iki kat fazla olduğunu gösterilmiştir [95]. Akromegalide malignite riski olarak en iyi belgelenmiş veriler, kolorektal neoplazi gelişimi ile ilgili verilerdir. Elde edilmiş verilerde hem benign tümörler hem de kolon kanseri riski arttığı gösterilmiştir [93, 96, 97]. Tarama amaçlı ilk kolonoskopinin zamanı tartışmalıdır. Fakat tanı anında kolonoskopi taraması önerilmektedir. Çünkü, 40 yaş altı akromegali hastalarının %19,3 kadarında yapılan kontrol kolonskopide %4,4'ünde kolonik neoplazi geliştiği izlenmiştir [98]. Kolonoskopi negatifse, IGF-1 düzeyleri normale geldikten sonra genel popülasyona benzer şekilde tarama yapılmalıdır [99].

Epidemiyolojik çalışmalarda, akromegalide yüksek IGF-1 düzeyinin kolon kanseriyle beraber tiroid benign ve malign tümör oluşumuyla da ilişkilendirilmiştir [65, 100, 101]. Akromegali hastalarında, lenfositlerde artmış mikronukleus ve oksidatif DNA hasarı gösterilmiştir. Periferik kanda lenfositlerde artmış mikronukleus, (kromozomal DNA hasarı) insanlarda artmış kanser riski ile ilişkilidir [102]. Bu nedenle, serum IGF-1 düzeyi ile kromozomal / oksidatif DNA hasarındaki artış ve mikronukleus arasındaki pozitif ilişki ile, akromegali hastalarında artmış malignite riskini öngörülebilmektedir [103]. Ayrıca uzun süredir artan GH ve IGF-I artan salgısının, hücresel büyüme uyarımı ve hücresel çoğalma nedeniyle tümör gelişimine ve ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir [52]. GH ve insülin sinyalinin ortak hedefi olan PI3K yolağı malignitelerde önemli bir tedavi hedefidir [104]. Hem GH hem de insülin tarafından indüklenen diğer mitojenik yollar MAPK / ERK ve Ras benzeri GTPazlardır [105].

Hipogonadizm akromegali hastalarının yaklaşık %50'sinde görülür ve geridönüşümlüdür [106, 107]. Akromegalik kadınlarda menstrüel düzensizlik ve

infertilite ihtimali daha yüksektir. Hiperprolaktinemi hastaların %30'unda mevcuttur [40]. Çoğunlukla, hızlı büyüyen ve invaziv hipofiz tümörlerinde sap basısına bağlı görülmektedir ve hipogonadizme katkıda bulunmaktadır.

Tablo 2.2. Akromegali hastalarında klinik [4]

<p>Lokal tümör etkisi</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hipofiz büyümesi -Görme alanı defektleri -Kranial sinir felci -Baş ağrısı 	<p>Visseromegali</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dil - Tiroid glandı - Tükürük bezleri - Karaciğer ve dalak - Böbrek - Prostat
<p>Somatik sistem</p> <p>1.Akral büyüme (el ve ayaklarda yumuşak dokuda kalınlaşmayla beraber)</p> <p>2.Kas iskelet sistemi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gigantizm - Prognatizm - Çene maloklüzyonu - Artralji ve artrit - Karpal tünel sendromu - Akroparestezi - Proksimal myopati - Frontal kemik hipertrofisi 	<p>Endokrin ve Metabolik komplikasyonlar</p> <p>1. Üreme sistemi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menstrüel anormallikler - Galaktore - Libido kaybı, empotans - Düşük seks hormonu bağlayıcı globülin <p>2. MEN-1</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hiperparatiroidizm -Pankreatik Islet Hücre tümörleri <p>3. Karbonhidrat metabolizması</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bozulmuş glukoz toleransı - İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi - Diabetes Mellitus
<p>Deri ve Gastrointestinal sistem</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperhidrozis - Yağlı cilt - Skin Tag - Kolon polipleri 	<p>4. Lipit metabolizması</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertrigliseridemi <p>5. Mineral bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperkalsiüri - Yükselmiş 25-hidroksivitaminD3 düzeyi - Üriner hidroksiprolin
<p>Kardiyovasküler sistem</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sol ventrikül hipertrofisi - Asimetrik septal hipertrofi - Kardiyomyopati - Konjestif kalp yetmezliği 	<p>6. Elektrolit bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Düşük renin düzeyleri - Yüksek aldosteron düzeyi <p>7. Tiroid</p> <ul style="list-style-type: none"> - Düşük tiroid bağlayıcı globülin seviyesi

Pulmoner sistem	- Guatr
- Uyku bozuklukları	
- Uyku apnesi (santral ve obstruktif)	
- Narkolepsi	

Tablo 2.2. Akromegali hastalarında klinik [4] (devam)

2.1.7 Akromegali tanısı:

Akromegali tanısı, düzensiz otonom GH sekresyonunun yanı sıra yüksek IGF-1 seviyelerinin biyokimyasal gösterilmesi ve klinik bulgularla kombinasyonu ile konulur.

Sağlıklı bireylerde GH'un dolaşımdaki seviyeleri, GH'un hipofizdeki salınımının pulsatil olması sebebiyle gün içinde farklılıklar gösterir [108]. GH sekresyonunun epizodik salınımı sebebiyle, serum konsantrasyonları normal olarak "saptanamayan" dan 30 ng / mL'ye kadar dalgalanabilir [109]. Maksimum GH salgısı gece, uyku evrelerinde ortaya çıkar. GH düzeyleri bu sekresyon pikleri sırasında 0.1-0.2 ug / L ile 5-30 ug / L arasında değişmektedir [40]. Akromegalide bazal GH düzeyi dalgalı ve yüksek seyreder. 0.04 µg / l'den düşük bir rastgele GH değeri akromegali tanısını dışlar. Fakat rastgele ölçülen GH düzeyinin yüksek çıkması aşırı GH salgısı anlamına gelmemektedir ve akromegali tanısı için tek, rastgele ölçülen GH düzeyi önerilmemektedir [110, 111]. Mevcut uluslararası kabul görmüş kılavuzlara göre, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) akromegali teşhisi için altın standarttır. IGF-1 düzeyiyle beraber glukoz yüklemesinde en düşük GH düzeyi tanı ölçütlerindedir [76, 112, 113]. 75 gr oral glukoz yüklemesinden sonra 0., 30, 60., 90., 120. dakikalarda ölçülen serum GH seviyesinin 1 ng/L altına inmesi akromegali tanısını dışlar [114, 115].

Tip II DM ve insülin direnci durumlarında, düşük glukoz seviyeleri ve sonuç olarak yükselmiş GH seviyesi görülebilir. 60 yaş sonrası ve yüksek VKİ olan kişilerde GH düzeyleri azalmıştır [14]. Açlık, fiziksel egzersiz, akut ciddi hastalık, uzun süreli açlık durumunda GH en yüksek fizyolojik pik değerine ulaşabilmektedir [116-118]. Kronik böbrek yetmezliği daha yüksek GH seviyesi ölçülmesine neden olabilmektedir, ancak IGF-1 değişmeden kalır veya düşebilir [119]. Bu sebeple, ileri yaş, kadın cinsiyet, obezite ve yüksek vücut kitle indeksi glukoz yükleme sonrası anormal GH supresyonu ile ilişkili olabilir ve bu değişkenler için normal aralıklar tanımlanmasına

gereklilik duyulmaktadır [120, 121]. Bazı yayınlarda OGTT sonrası GH supresyon sonrası “cut-off” değerinin daha düşük tutulmasının gerektiğini belirtilmektedir [122-125]. OGTT sonrası GH sınır değerinin 0,3 ng/l olarak belirlenmesi, akromegali hastalarından, hastalığı kontrol altında olan ya da akromegali hastalığı olmayanları arasında ayırım sağlamaktadır [126, 127].

Yüksek GH seviyesinin sistemik periferik maruziyetini yansıtan IGF-1, tanıdaki ilk adımdır [12, 76]. Normal GH seviyesiyle beraber yüksek IGF-1 düzeyi erken hastalık dönemini yansıtabilmektedir [110]. Ayrıca normal bir IGF-1 seviyesi (yaş ve cinsiyet uyumlu referans aralıkları kullanılarak) akromegali tanısını etkili bir şekilde dışlamaktadır. Ayrıca, gebelikte, östrojen tedavisi alan hastalarda ve ergenlikte yanlış pozitif IGF-1 değerleri görülebilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, yetersiz beslenme, hipotiroidizm ve kontrolsüz hiperglisemi gibi patolojik durumların varlığı, IGF-1 seviyesinin biyokimyasal yorumlamasını zorlaştırmaktadır [128].

GH hipersekresyonu doğrulandıktan sonra bir sonraki adım gadolinyum kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MR)'dir. MR, küçük boyutlu tümörlerin (<2mm dahil), tümör invazyonunun, optik kiazmaya yakınlığının ve saptanamayan boyuttaki tümörün çevre dokulara basınının görülmesini sağlayan hassas ve güvenilir bir tetkiktir [129]. Küçük boyutlu mikroadenomların tespiti için MR'ın 2 milimetrelık kesitlerle yapılması önerilmektedir. Hipointens T2 ağırlıklı MR [130] sinyali olan adenomların yüksek somatostatin reseptör ligandları (SRL) duyarlılığı sergilediği gösterilmiştir [131]. MR kontraendike olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda bilgisayarlı tomografi kullanılabilir [76].

2.1.7 Akromegali Tedavisi:

Akromegali tedavisinin hedefi, GH hipersekresyonunun ve IGF-1 seviyelerinin normalleştirilmesi, tümör büyümesinin kontrole alınması ve mortalite ve morbidite oranlarının kontrol popülasyonlar seviyesine getirilmesidir [114, 132, 133]. Akromegalide üç tedavi seçeneği mevcuttur; cerrahi, medikal tedavi, radyoterapi [114, 134]. Total tümör rezeksiyonu uygulanabilir olduğunda ya da optik kiazmaya bası mevcutsa cerrahi çoğu zaman ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı hastalarda ilk seçenek tedavi, medikal tedavi olabilmektedir [60]. Ameliyattan sonraki ilk 72 saat içinde <1 ng / mL GH değerleri remisyon için pozitif bir prediktif faktördür [135, 136]. Deneyimli hipofiz cerrahları ile mikroskobik ve ya endoskopik

transsfenoidal mikrocerrahi; makroadenomlar için % 40-50 başlangıç remisyon oranı ile sonuçlanmıştır. [135, 137, 138]. İyi sınırlı, mikroadenomu (<10 mm) olan hastalarda %87 oranında operasyon sonrası kontrol sağlanmıştır. [135, 139]. Kavernöz sinüs invazyonu muhtemel anreze tabl olarak değerlendirilmektedir [140, 141]. Operasyon sonrası 5 yıllık rekürens oranı %2-8 arasında değişmektedir [137, 140]. Rekürens oranı makroadenomlarda, mikroadenomlara göre daha yüksektir [138]. Büyük tümör boyutu (>5 mm) , ekstrasellar büyüme, yüksek pre-operatif GH seviyesi (>40 ng/mL [142]) gibi çeşitli faktörler operasyonun başarısızlığına neden olabilmektedir [143]. Anestezide risk oluşturabilecek yumuşak dokuda büyüme mevcut olan ve pre-operatif tedavi ile iyileştirilebilecek önemli komorbiditeleri olan hastalarda operasyon öncesi somatostatin reseptör ligandları (SRL) ile tedavi düşünülebilmektedir [144]. Beyin omurilik sıvısı kaçağı (rinore), kalıcı ön lob defisitleri, diyabet insipidus ve lokal burun komplikasyonları hastaların yaklaşık % 5'inde görülmektedir. Deneyimsiz cerrahi ellerde operasyon ilişkili komplikasyon 3-4 kat daha fazla görülmektedir [145, 146].

Akromegali tedavisi için mevcut olan farmakolojik ajanlar arasında ise somatostatin-reseptör ligandları (SRL), GH-reseptör antagonistleri, dopamin agonistleri vardır. Ayrıca seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler)'nin akromegali tedavisinde çalışmaları mevcuttur. [45, 147]. Birinci nesil SRL'ler olan oktreotid ve lanreotid, akromegalide tıbbi tedavinin temelini oluşturmuştur. Ancak son zamanlarda pegvisomant (rekombinant GH-reseptör antagonisti) da birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır [148, 149]. Somatostatin için hücre yüzeyi reseptörleri, hipofiz dahil olmak üzere çeşitli dokularda tanımlanmıştır. 5 alt tipi mevcuttur. SSTR 1-5 olarak adlandırılır. GH salgılayan hipofiz tümörlerinin yaklaşık% 90'ı özellikle SSTR2 ve SSTR5'i eksprese eder [4]. Doğal somatostatinin yarı ömrü kısadır. Uzun etkili tekrarlanabilir oktreotid (LAR) ve lanreotid autogel (ATG), farklı farmakokinetik profillere sahip ancak benzer etkinliği olan akromegali tedavisinde güncel olarak kullanılan uzun etkili somatostatin reseptör ligandlarıdır ve SSTR-2, daha az ölçüde de SSTR-5'e bağlanmak için tasarlanmıştır [150-152]. Pasirotid, ikinci nesil somatostatin reseptör analogudur. Oktreotid LAR ve lanreotid autogel ile kontrol edilemeyen akromegali hastalarında biyokimyasal etkinliği gösterilmiştir. Diğer somatostatin reseptör analoglarından farklı olarak daha yüksek hiperglisemi riski vardır [153, 154]. SRL alan akromegali hastalarında biyokimyasal remisyon ile beraber hastaların yaklaşık %60'ında tümör boyutunda küçülme izlenmektedir [155-

158]. Serum IGF-1 düzeyinin somatostatin analogları ile normalizasyonu hastaların %40-75' inde gerçekleşir [159]. Daha küçük tümör boyutu, daha düşük bazal GH ve IGF-1 seviyeleri [160], yüksek SSTR2 ve SSTR5 ekspresyonu [161] ve hastanın daha önce opere olması, SRL tedavisine daha iyi yanıtla ilişkilidir. Kabergolin (dopamin reseptör agonisti), IGF-1 seviyeleri normalin üst sınırının 1.5-2.2 katına kadar olan ve SRL monoterapisi alan kontrolsüz hastalarda tercih edilebilecek bir ajandır [76, 115]. SRL monoterapisi altında kontrolsüz seyreden akromegali hastaların, devam eden SRL tedavisine kabergolin ilave edilmesiyle, hastaların % 30-56'sında IGF-1 normalizasyonuna ulaştığı bildirilmiştir [162-164]. GH reseptör antagonisti pegvisomant, GH'un periferik etkisini baskılayan, operasyon sonrası akromegali tedavisinde kullanılan bir ajandır. Erken klinik çalışmalarda, günlük pegvisomant enjeksiyonları, hastaların % 90'ından fazlasında IGF-1 seviyelerini normale getirmiştir ve doz bağımlı olarak yumuşak doku artışı ve hiperhidroziste azalma izlenmiştir [165]. SRL monoterapisi ile kontrol altına alınamayan akromegali hastalarında tedaviye pegvisomant eklenmesi, hastaların %62-100 kadarında primer veya adjuvan tedavide etkinliğe sahiptir [164, 166]. Pegvisomant, glisemik kontrolde olumlu bir etki göstermesi sebebiyle, akromegali ile birlikte komorbid diabetes mellitus hastalığı mevcut olan hastalarda yararlı olabilmektedir [167]. Östrojenler ve seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler), tek başına veya bir SRL veya kabergolin ile birlikte kombinasyon halinde kullanıldığında akromegali hastalarında IGF1 seviyelerini azaltmaktadır [168]. SERM'ler akromegalik ve hipogonadizmi mevcut olan erkek hastalarda da testosteron seviyelerini arttırması sebebiyle faydalı olabilmektedir [169, 170].

Akromegalide aktif hastalığın göstergesi; rastgele bakılan GH seviyesinin ≥ 1 ng/ml, GH seviyesinin OGTT sonrası $\geq 0,4$ ng/ml olması ve yaşa göre yüksek IGF-1 seviyeleridir. SRL tedavisi alan hastalarda rastgele bakılan GH seviyesi ≤ 1 ng/ml olarak ve tüm medikal tedavilerde OGTT sonrası GH seviyesi $\leq 0,4$ ng/ml olarak, optimal hastalık kontrolü için hedeflenmektedir [114, 171].

Radyoterapi (RT), ameliyattan sonra kontrol altına alınamayan hastalık ve tıbbi tedaviye yanıtız hastalar için üçüncü basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak bazen ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir [134, 172]. Radyoterapi alan hastaların yaklaşık yarısında hipofiz trofik hormonlarında bozulma görülür. Stereotaktik radyoterapiden sonra %5-30 hastada 5 yıl içinde hipofizer yetersizlik görülür [173, 174]. Radyoterapi çoğu hastada somatotrop adenom boyutunu

küçültmekte ve serum GH seviyesini 20 yıldan fazla etkili şekilde düşürmektedir. Radyoterapinin hormon düzeylerinde azalma sağladığı kanıtlanmasına rağmen [175], RT ile tedavi edilen akromegali hastalarının daha kötü metabolik profil sergilediği ve hastalarda artmış mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür [176, 177].

2.2.Tiroid Nodülleri

2.2.1.Tiroid Nodülü Epidemiyolojisi:

Tiroid nodülü, tiroid bezinde, çevredeki tiroid parankiminden radyolojik olarak farklı olan ayrı bir lezyondur [178]. İyot eksikliği olan bölgelerde ele gelen tiroid nodülü sıklığı kadınlarda %5, erkek cinsiyette %1 oranında görülmektedir [179, 180]. Ayrıca rasgele seçilmiş bireylerde yapılan tiroid ultrasonografide tiroid nodülü tespit edilme prevalansı %67'ye ulaşmaktadır. [181-183]. Tiroid maligniteleri tüm malign neoplazmların yaklaşık % 1'ini oluşturur ve en yaygın endokrin neoplazidir [184]. Yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma öyküsü, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak tiroid nodülü olan hastaların % 7-15'inde tiroid kanseri gelişebilmektedir [185-187].

2.2.2.Tiroid Nodüllerine Yaklaşım:

Tiroidin fiziksel muayenesi; görünür büyümüş tiroid bezi inspeksiyonu ve tiroid ve servikal lenf nodu palpasyonunu içermektedir. Ön boyundaki kitleler için ayırıcı tanıda; konjenital sebepler (brakial anomaliler, kistik higroma, triglossal kanal kisti), inflamatuvar/infeksiyöz sebepler (lenfadenopati, siyalodenit, boyun absesi, tüberküloz), travma, tiroid nodülü ve malignite bulundurulmalıdır [188, 189]. Tiroid nodülü mevcut olan tüm hastalardan başlangıçta serum tiroitropin (Tiroit Stimülan Hormon-TSH) düzeyi ölçülmelidir[178]. Düşük serum TSH ile başvuran hastalarda nodülün fonksiyonel durumunu değerlendirmek için tiroid sintigrafisi / radyonüklid tiroid taraması yapılmalıdır [178]. Tüm hastalarda, tiroid nodüllerinin sayısını, boyutunu ve özelliklerini görüntülemek ve servikal lenfadenopatinin varlığını değerlendirmek için tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır [190]. Düşük riskli ve yüksek riskli hasta gruplarını ayırt etmek için iyi bir öykü ve fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, boyun ultrasonografisi ve bununla beraber seçilmiş hastalarda tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) gereklidir [191]. Baş ve boyuna radyasyon öyküsü, kadın cinsiyet, iyot eksikliği, ergenlik yaşı ve hastanın kendisinde veya ailesinde tiroid hastalığı öyküsü, artmış karsinom riski ile ilişkilidir [192]. Soliter tiroid nodüllerinde ve multinodüler guatr (MNG)'da malignite oranı benzerdir [184, 190]. MNG'de maligniteyi ekarte etmek için, TİİAB ile belirsiz veya şüpheli bir nodülün tanımlanması, baskın (en büyük) nodülü tanımlamaktan daha önemlidir [193, 194].

Radyoloji literatürü, TIRADS (tiroid görüntüleme rapor ve veri sistemleri) sınıflandırması olarak bilinen ve ultrasonografik risk belirteçlerini içeren on bulgu belirlemiştir [195]. TIRADS klasifikasyonu 1 ile 5 arasındadır ve malignite yüzdeleri sırasıyla şu şekildedir: TIRADS 2 (%0 malignite riski [196]), TIRADS 3 (%2-4 malignite riski [197]), TIRADS 4 (%6-17 malignite riski [198, 199]), TIRADS 5 (%26-87 malignite riski [197, 200]).

Tablo 2.3.EU-TIRAD Sınıflandırması [201]:

Sınıflama	Sonografik Pattern	Ultrasonografi Özellikleri
EU-TIRADS 1	Normal	Nodül yok.
EU-TIRADS 2	Benign	Saf kist. Tamamen süngerimsi nodül.
EU-TIRADS 3	Düşük Risk	Oval, düzgün sınırlı izoekoik/ hiperekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 4	Orta Risk	Oval, düzgün sınırlı, hipoekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 5	Yüksek Risk	En az aşağıdakilerden birisi: - Oval olmayan şekil -Düzensiz sınırlar -Mikrokalsifikasyonlar - Belirgin hipoekojenite (ve solid)

2015 ATA kılavuzları, ultrasonografide yüksek veya orta riske sahip en büyük boyutta 1 cm veya daha büyük nodüller, ultrasonografide düşük riskli olan 1,5 cm veya daha büyük nodüller ve 2 cm nodüller için TİİAB önermektedir [183]. Papiller tiroid karsinomu (PTK) ve varyantlarının yaklaşık % 50-90'ı hipoekoiktir [202-204]. Benign nodüller ise tipik olarak çevre dokuya göre izoekoik yada hiperekoik görünümündedir [205]. Çoğu malign nodül, benign nodüllerde de bulunan intranodüler vaskülariteye sahiptir [206, 207]. Çoğu benign nodül ise baskın periferik kanlanma paternine sahiptir; bununla birlikte, malign nodüllerin % 20'si periferik kanlanma gösterir [203]. Ayrıca; mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu, düzensiz sınırlar, halo yokluğu veya inkomplet halo, nodülün transvers kesitte yüksekliğinin genişlikten

büyük olması, anterior boyun kaslarına invazyon, patolojik servikal lenfadenopati varlığı USG’de malignite belirteçlerindedir [201]. Saf kistik nodüller yüksek oranda malign değildir (1000’de 0,32 kanser oranı) [208]. Baskın olarak solid bileşen içeren kompleks nodüller (>%50 solid, <%50 kistik), saf solid nodül gibi yönetilmelidir. Mikrolobüle ya da mikrokalsifikasyon içeren nodüller hipoekoik nodüllere göre daha yüksek malignite riskine sahiptir [197]. Kesintili periferik kalsifikasyon içerip kalsifikasyon dışındaki yumuşak dokuyla ilişkili nodüller yüksek oranda malignite riski taşır. Bu görünüm bozulmuş kalsifikasyon bölgesinde tümör invazyonunu düşündürtebilir [209, 210]. 4 cm’den büyük tiroid nodüllerinde, karsinom insidansı yüksektir ve preoperatif iyi huylu sitoloji için yanlış negatif oranı yüksektir, bu nedenle >4cm nodüller TİİAB patoloji sonucuna bakılmaksızın tanı cerrahisi ile eksizyonu düşünülmelidir [211]. PTK genellikle solid veya baskın olarak solid komponent içeren kompleks ve hipoekoik nodüller olup, sıklıkla infiltratif düzensiz sınırlı ve mikrokalsifikasyonlara sahipken folliküler tiroid karsinom (FTK) ise genellikle izoekoiktir. FTK, nadiren hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken, mikrokalsifikasyon içermez [201, 209]. Ayrıca, FTK’de nodüller daha yuvarlak (genişlik ön-arka boyuttan daha büyük) görünümüne sahiptir [209]. 2007’de TİİAB örneği için Bethesda sınıflaması olarak bilinen, altı maddeli bir sınıflandırma şeması önerilmiştir. Bethesda sınıflaması (tablo 2.4), sitopatoloji örneğine göre malignensi riskini belirlemek ve klinik yönetime karar vermek için oluşturulmuştur. Tanısal olmayan bir biyopsi (Bethesda 1) sitolojik olarak yetersiz olarak tanımlanmaktadır. Ultrasonografi eşliğinde yaklaşık 4-6 hafta içinde TİİAB tekrarlanmalıdır. Tekrar edilen TİİAB’da yine yetersiz materyal izlenen solid tiroid nodülleri eksize edilmelidir. Çünkü bu nodüllerde malignensi riski %9’u bulmaktadır. Benign tanısı alan bir tiroid nodülü ultrasonografi muayenesi ile periyodik olarak takip edilmelidir; nodülün boyutu artarsa TİİAB tekrarı düşünülebilir (ATA kılavuzlarına göre artış, solid nodülün ve kistik mikst nodüllerde solid bileşenin iki boyutunda % 20’den fazla) [190]. Bethesda 2 (benign) sınıfına ait nodüllerde tekrarlayan iki benign sonuç alınması sonrasında ultrasonografi takibi gerekli değildir. Biyopsi sonucunda belirsiz öneme sahip atipi ya da belirsiz öneme sahip foliküler lezyon (bethesda 3) izlenen nodüller 3 ay sonra tekrar TİİAB ile değerlendirilmelidir. Foliküler neoplazm (Bethesda 4) hem iyi huylu hem de kötü huylu tümörleri kapsar. Foliküler karsinom tanımı ise sadece kapsüler ve / veya vasküler invazyonun gösterilmesine dayanır [212, 213].

Tablo 2.4. Bethesda Sınıflaması [214-216]:

Sınıflama	Tanısal Kriter	Malignensi riski (%)	Tedavi Önerisi
Bethesda 1	Tanısal olmayan/yetersiz		Ultrasonografi eşliğinde TİİAB tekrarı
Bethesda 2	Benign	0-3 %	Klinik takip
Bethesda 3	Belirsiz öneme sahip atipi/ Belirsiz öneme sahip foliküler lezyon	5-15 %	TİİAB tekrarı
Bethesda 4	Foliküler Neoplazm/ Foliküler Neoplazm şüphesi	15-30 %	Cerrahi lobektomi
Bethesda 5	Malignite için şüpheli	60-75 %	Totale yakın tiroidektomi yada cerrahi lobektomi
Bethesda 6	Malign	97-99 %	Totale yakın tiroidektomi

Guatr terimi, tiroidin hem nodüler hem de diffüz genişlemesini tanımlar ve benign ve hiperplastik süreçlere veya etiyolojisi bilinmeyen bir sürece bağlı gelişebilir. Nodüler guatr, klinik semptom ve tiroid fonksiyon testlerine (hipotiroid, ötiroid veya hipertiroid) bağlı olarak toksik ve toksik olmayan olarak ikiye ayrılabilir [217] MNG'ler yaygın, sıklıkla iyi huylu ve asemptomatiktir [218]. Multinodüler guatr (MNG)'da kanser riski% 2-3 civarındadır [219, 220]. Daha yüksek TSH düzeyleri [221] ve pozitif serum tiroglobulin antikoları [222] MNG'de malignite için artmış risk olarak değerlendirilmektedir.

2.2.3.Tiroid Kanseri:

Tiroid kanseri en sık genç yaş grubunda görülür [223]. Başlangıç yaşı, yaşamın ikinci, üçüncü ve dördüncü dekadlarında en yüksek insidansa sahipken, grafiğe döküldüğünde çan şeklinde bir eğri olarak görülmektedir. Bununla birlikte, son yirmi

yılda yaşamın dördüncü ve beşinci yıllarında tiroid kanseri insidansında bir artış olmuştur [224]. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü, primer foliküler tiroid karsinomları için yeni sınıflama düzenlemiştir [225]. Tablo 2.5'te yeni sınıflama gösterilmiştir. Tiroid kanserinin baskın histolojik formu olan papiller tiroid karsinomu (PTK), tüm tiroid kanser vakalarının yaklaşık % 80'ini oluşturan, tiroidin en yaygın malign neoplazmidir. Görülme sıklığında artış, son yirmi yılda dünya çapında artan tiroid kanseri insidansına sebep olmaktadır [226]. Papiller tiroid kanseri insidansı kadınlarda 100.000'de yılda 9-21 iken, erkeklerde 100 000'de yılda 3-10 arasındadır [227]. PTK, genç hastalarda, çoğunlukla yaşamın üçüncü ve dördüncü yıllarında ortaya çıkma eğilimindedir ve tiroid malignitesinin tüm çeşitleri için en iyi prognoza sahiptir. Papiller tiroid karsinomunun hastalığa özgü sağkalım oranları % 90'a aşmaktadır; bununla birlikte, nüks hastaların % 30'unda sorun olmaya devam etmektedir [228, 229].

Papiller karsinomlarından yaygın olarak; klasik tip, mikropapiller karsinom, enkapsüle, foliküller ve kolumnar tipi görülmektedir. Enkapsüle non-invazif foliküler varyant en iyi prognuzlu olan PTK histolojik alt tipidir. Kolumnar hücreli, hobnail hücreli alt tipler, solid hücreli ve diffüz sklerozan alt tipleri kötü prognozlu olarak tanımlanır [230]. Mikrokarsinom en büyük çapında 10 mm ve daha küçük boyutta karsinom olarak tanımlanmaktadır ve diferansiye karsinomların %30'unu oluşturmaktadır [224]. Radyasyona maruz kalma, tiroid nodülündeki malignite riskinin % 5-10'dan % 30-50'ye yükselttiğinden PTK için önemli bir risk faktörüdür [231]. Hashimoto hastalığı da, PTK ve tiroid lenfoması ile ilişkili görülmüştür [232]. Uzun süreli sürveyans ile ilgili prospektif çalışmalar, çoğu papiller mikrokarsinomun ilerleme göstermediğini ve bazı seçilmiş vakalarda operasyondan kaçınılabileceğini veya ertelenebileceğini göstermektedir [233]. Lobektomi veya total tiroidektomi, en büyük boyutta 1-4 cm boyutundaki primer tiroid kanserleri için tercih edilen tedavidir [178]. Foliküler tiroid karsinomları tiroid kanserlerinin % 2 ila 5'ini oluşturur [234]. İyot eksikliği, folliküler tiroid kanseri (FTK) için önemli bir risk faktörüdür, buna karşın iyot eksikliği olan bölgelerde iyot profilaksisinin başlamasından sonra yüksek bir PTK sıklığı bildirilmiştir [235]. Foliküler tiroid kanseri hematogen olarak yayılır [236]. Tanıda uzak metastazlar hastaların %15-27'sinde [237] ve geniş vasküler invazyon, hastaların %46'sında görülür [238]. Medüller tiroid kanser, tiroid kanserlerinin %5'in azını oluştururken [239], anaplastik tiroid kanserleri nadir (toplam tiroid kanseri vakalarının <%2) izlenir [240]. İyi differansiye tiroid kanserleri (PTK,

FTK) daha iyi prognoza sahipken, medüller ya da anaplastik tiroid kanserleri çok daha kötü prognoza sahiptir [241]. Differansiye tiroid kanserlerinin aksine, medüller tiroid kanseri tiroidin parafoliküler nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanır. En sık yaşamın dördüncü ile altıncı dekadındaki hastalarda görülür [242]. Medüller tiroid karsinomu, herediter multipl endokrin neoplazinin (MEN) tip 2 sendromları olan MEN2A ve MEN2B'nin bileşenidir [243]. Anaplastik tiroid kanserleri, radyoaktif tedavisine dirençlidir ve geleneksel kemoterapi ve radyoterapiden sınırlı fayda görmektedir [244].

Tablo 2.5. Dünya Sağlık Örgütü'nün Tiroid Tümörleri 2017 sınıflaması [225]

Foliküler Adenom	Paraganglioma ve Mezenkimal
Hyalinize Trabeküler Tümör	Stromal Tümörler
Diğer Enkapsüle Folliküler Tiroid Tümörleri	-Paraganglioma
-Malignite potansiyeli belli olmayan folliküler tümör	-Periferik sinir kaplı tümörler (PNSTs)
-Malignite potansiyeli belli olmayan iyi-differansiye tümör	Schwannoma
-Papiller benzeri nükleer özelliği olan non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi	Malign PNST
Papiller Tiroid Karsinomu	-Benign vasküler tümörler
-Papiller karsinom	Hemanjioma
-Foliküler varyant, papiller karsinom	Kavernöz hemanjiom
-Enkapsüle varyant, papiller karsinom	Lenfanjiom
-Papiller mikrokarsinom	-Anjiosarkom
-Kolumnar hücre varyant, papiller karsinom	-Düz kas tümörleri
-Onkositik varyant, papiller karsinom	Leiomyom
Foliküler Tiroid Karsinom (FTK)	Leiomyosarkom
-FTK, minimal invaziv	-Soliter Fibröz Tümör
-FTK, enkapsüle anjioinvaziv	Hematolenfoid Tümörler
-FTK, yaygın invaziv	-Langerhans hücreli histiotosis
	-Rosai-Dorfman hastalığı
	-Foliküler dentritik hücreli sarkom
	-Primer Tiroid Lenfoma

Zayıf Differansiye Tiroid Karsinom	Germ Hücreli Tümörler -Benign teratom -İmmatür teratom -Malign teratom
Anaplastik Tiroid Karsinom	
Skvamöz Hücreli Karsinom	
Medüller Tiroid Karsinom	
Mikst Medüller ve Folliküler Karsinom	
Mukoepidermoid Tiroid Karsinom	
Eozinofili ile Beraber Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom	Sekonder Tiroid Tümörleri
Musinöz Karsinom	
Ektopik Timoma	
Timus-benzeri Differansiasyonu Olan İğsi Hücreli Epitelyal Tümör	
İntratiroid Timik Karsinom	

Tablo 2.5. Dünya Sağlık Örgütü'nün Tiroid Tümörleri 2017 sınıflaması [225] (devam)

2.2.4. Tiroid hastalıkları ve Akromegali:

GH / IGF-I düzeyleri ile tiroid hacmi ve nodüleritesi arasında pozitif bir ilişki belgelenmiştir [50, 245]. Golkowski ve arkadaşları, akromegali komplikasyonları üzerine yaptıkları bir çalışmada hastaların % 75.2'sinde guatr tanısı konulduğunu bildirmiştir [246]. Akromegalik hastalarda ele gelen tiroid nodülü, normal popülasyona göre daha sık görülür [247, 248]. Multinodüler guatr hastaların % 65'inde tespit edilmiştir ve artan hastalık süresi ile tiroid nodülleri geliştirme riski artmaktadır [249, 250]. Çok merkezli çalışmalarda, akromegali hastalarının % 54'ünde tiroid nodülü (özellikle %25 toksik nodül), % 18-20'sinde diffüz guatr ve % 1.2-7.2'sinde tiroid kanseri (>1 cm papiller tiroid karsinomu) gelişmiştir [250-253]. Brezilya'da yapılan çok merkezli bir çalışma, akromegali hastalarının % 54'ünde kontrol gruplarına (% 36.5) kıyasla tiroid nodüllerinin daha sık görüldüğü gösterilmiştir [247]. Yine daha yeni çalışmalarda tiroid kanseri prevalansı sırasıyla % 11.0, 7.2, 7.8 ve 10.6 olarak gösterilmiştir [247, 254-256]. Avrupada yapılan bu çalışmalarda, tiroid kanser insidansındaki bu değişiklikler, çeşitli bölgelerde diyetle iyot alımındaki

farklılıklardan kaynaklı olabilir [257]. Daha az sayıda vaka ile yapılan daha önceki çalışmalarda ve çok sayıda hastadan elde edilen son verilerde, akromegali hastalarının yaklaşık %20'sinde guatr tespit edilmiştir [247, 258]. Akromegalideki artmış tiroid hacminin, hipofiz adenomundan aşırı GH salgılanmasıyla sürekli stimülasyonun ve IGF-1'in proliferatif ve antiapoptotik etkisi sonucu olduğu gösterilmiştir [255, 259]. Ancak bazı çalışmalarda da, farklı olarak, başlangıçta veya son takipteki tiroid hacminde GH veya IGF-1 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır [260]. Ancak bu çalışmalarda, normal tiroid hacmi iyot eksikliğinin varlığına bağlı olarak değiştiği için iyot kaynaklarındaki farklılıklar da tiroid büyümesini etkilemesinden kaynaklı olabilir [261]. Kapsamlı bir meta-analiz, akromegalide hem nodüler tiroid hastalığı (OR = 6.9, RR = 2.1) hem de tiroid kanseri (OR = 7.5, RR = 7.2) riskinde artış olduğunu göstermiştir. Nodüler tiroid hastalığı akromegali hastalarının % 60'ının biraz altında ve tiroid kanseri hastaların yaklaşık % 4'ünde görülmüştür [262]. Ayrıca, son zamanlarda gösterildi ki aktif akromegali hastalarında, iyi kontrollü hastalığa göre nodüler tiroid hastalığı ve büyümesinin daha sık olabilmektedir [263, 264]. Otoimmün tiroid hastalıkları ve akromegali birlikteliği yaygın değildir [265]. Akromegalik hastalarda şimdiye kadar sadece çok az graves hastalığı bildirilmiştir, ancak hashimoto hastalığı daha sık görülür (% 4.6) [248, 266]. Akromegali hastalarında yapılan farklı çalışmalarda, otoimmün tiroid hastalığı prevalansı 0 ile 7.1 arasında değişmektedir [249, 255, 265, 267]. Fakat bir çalışmada akromegali hastalarında otoimmün tiroid hastalığı genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur [268].

Serum GH fazlalığı birçok dokuda proliferasyonu uyarmaktadır ve apoptozu baskılayabilmektedir. Bu nedenle, akromegalinin birçok malignitenin gelişme riskinin artmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Papiller tiroid kanseri, akromegalide en sık görülen tiroid kanseridir [247, 260]. Tiroid foliküler hücreleri ayrıca IGF-I ürettiklerinden ve IGF-1 reseptörünü kodlayan genleri eksprese ettiklerinden, tiroisitlerin yüksek GH / IGF-I seviyelerine uzun süre maruz kalması guatr gelişimine ve malign transformasyona sebep olmaktadır [269]. DTK olan hastalar arasında tiroid foliküler hücreleri üzerinde daha fazla sayıda IGF-1 bağlanma bölgeleri olduğu gösterilmiştir [270]. BRAF (B tipi RAF kinaz), en güçlü MAPK aktivatörü olarak kabul edilen serin bir treonin kinazdır. Bu protein, çoğalma, farklılaşma ve apoptoz gibi önemli hücresel süreçleri düzenler. BRAF V600E mutasyonu, genel popülasyonda, özellikle PTK'da tiroid karsinomlarında bildirilen en sık genetik anormalliktir [271]. Akromegalik hastalarda BRAF V600E mutasyonunun PTK

gelişiminde önemi hala iyi tanımlanmamasına rağmen bir İtalyan akromegali hastaları üzerinde yapılan çalışmada, BRAF V600E mutasyonu PTK'li vakaların %70'inde tespit edilmiştir, bu da bu mutasyonun akromegalide tiroid hücrelerinin neoplastik dönüşümünün ana genetik belirleyici faktörü olduğunu düşündürmüştür [272]. Diğer bazı çalışmalarda ise, akromegalisi olan veya akromegalisi olmayan papiller tiroid karsinomuna sahip hastalarda BRAF mutasyonunun çok sık görülmediği görülmüştür [269]. PTK gelişiminde gösterilmiş olan RAS [272], RET/PTC [273] mutasyonları akromegalili PTK hastalarında saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise akromegalili differansiye tiroid kanseri (DTK) hastalarında artmış NRAS kodon 61 nokta mutasyonlarının sıklığı saptanmıştır [273]. Aralarında IGF-I, IGF-IR β , AIP, AHR ve galektin-3 (Gal-3)'in bulunduğu diğer moleküllerin akromegalide PTK gelişimi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [269, 272, 273]. Aktif akromegali hastalarında, tsh plazma düzeylerinde azalma [274] ve TRH stimülasyonuna künt tsh yanıtı mevcuttur [245, 275]. T4 seviyeleri genelde referans aralığı içinde kalır [274]. GH fazlalığı, rT3 seviyelerini azaltır ve genellikle referans aralığında kalacak şekilde t3'ü artırarak tiroid hormonu seviyelerini arttırır [276]. Santral hipotiroidizm, transsfenoidal cerrahinin istenmeyen bir sonucu olabilir. Carvalho ve arkadaşları, 2331 akromegali hastasında cerrahiye bağlı hipopituitarizmi değerlendirmek için sistematik bir inceleme yapmışlardır. Analizlerine göre, iatrojenik tsh eksikliği tüm hipofiz hormon eksikliklerine göre en az görülen komplikasyondur ve % 4.4'lük bir insidansa sahip görülmüştür [277]. Doğansen ve arkadaşlarının, prolaktinoma ve somatostatinoması olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı gelişimi üzerine yaptığı çalışmada akromegali hastalarının %18'inde (78 akromegali hastasından 13'ü) tiroid otoantikor pozitifliği görülmüştür. Akromegali hastalarının 53'ünde (%68) nodüler guatr izlenmiştir. Tiroid otoantikor pozitifliği olan 13 hastanın 3'ünde (%23) otoimmün hipotiroidi geliştiği görülmüştür ve LT4 (levotiroksin) hormon replasmanı başlanmıştır. Tiroid otoantikor pozitifliği özellikle kadın hastalarda görülmüştür [278]. Endokrin toplum klinik uygulama kılavuzuna göre, akromegali tanısı olan hastalarda rutin tiroid ultrasonografisinin sadece tiroid nodülü palpe edildiğinde, tarama önerileri doğrultusunda yapılması gerektiği bildirilmiştir [279].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji bölümüne 2000-2020 yılları arasında başvurusu olan 119 akromegali hastası retrospektif gözlemsel olarak değerlendirildi. Hastaların dağılımına bakıldığında %47.1 (56/119)'in kadın, %52.9 (63/119)'unun erkek olduğu görüldü. Akromegali tanısı kılavuzlara uygun olarak klinik ve laboratuvar bulgularına göre konuldu.

Hastaların hastane bilgi yönetim sistemi ve poliklinik hasta dosyalarından bilgileri tarandı. Taranan bilgiler; hasta yaşı, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tanı yaşı, hipofiz adenomunun operasyon öyküsü varsa operasyon öncesi boyutu ve varsa rezidü/nüks hipofiz adenom boyutu, tiroid bez hacmi, GH-IGF-1 değerlerinin hastanemize ilk başvurudaki ve izlemdeki en yüksek düzeyleri, IGF-1 düzeyinin son başvurusundaki düzeyleri, varsa tiroid nodül boyutları, tiroid stimulan hormon (tsh), serbest triiyodotironin (st3), serbest tiroksin (st4), açlık glukoz, insülin, hbA1c, tiroid otoantikör seviyeleri, TİİAB patoloji sonuçları, hipofiz cerrahisi sonrası hipofizer yetmezlik gelişip/gelişmediği, kullandığı tedaviler idi. TSH, st3, st4, tiroid otoantikörleri (anti tiroglobulin, anti TPO, tsh res. antikoru), insülin, growth hormon ve glukoz testi için kan örnekleri 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu testler enzimatik kolorimetrik metodla Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) çalışıldı. Serum IGF-1 normal aralığı, yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerler kullanılarak belirlendi. GH için normal aralık 0,03-2,47 ng/mL idi. TSH, t3, t4 için normal aralıklar sırasıyla 0,27-4,2 IU/mL, 2,7-4,3 pg/mL, 0,93-1,7 ng/dL idi. Anti tiroglobulin ve anti TPO için normal aralıklar 0,00-115 IU/mL idi.

Akromegali tanısı; laboratuvar ve klinik bulgular ile beraber değerlendirilerek konuldu. 75 gr oral glukoz yükleme sonrası 0., 30., 60., 90., 120. dakikalarda GH seviyesinin 1 ng/L'nin altına inmemesi, IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre normal değerlerinin üzerinde olması akromegali açısından anlamlı olarak kabul edildi [115].

Hastaların vücut kitle indeksi hesabında ağırlık (kg)/boy² (m²) kullanıldı. İnsülin direnci hesabında insülin duyarlılık indeksi (HOMA-IR) kullanılmıştır. HOMA-IR hesabında insülin(mU/L) x açlık glukozu (mmol/L))/22.5 kullanıldı. Hastaların

tanıdaki, operasyon olmuşsa pre-operatif ve post-operatif adenom boyutları, hipofiz MR görüntülemesi ile değerlendirildi. İstatistik hesabında adenomdaki en büyük boyutun milimetre cinsinden uzunluğu kullanıldı. Hastaların tiroid görüntülemesindeki bulguları ve biyopsi sonuçları not edildi. Hastalarda tiroid ultrasonografi ile tiroid bez hacmi, nodül varlığı, nodül sayısı ve nodül boyutları (milimetre cinsinden) çalışmamızda değerlendirildi. Her bir tiroid lobunun uzunluk x kalınlık x genişlik x $\pi/6$ formülü ile volümü hesaplandı. Sağ ve sol lobunun tiroid volümü toplanarak total tiroid volümü bulundu. İstatistik hesabında nodül boyutu kıyaslanırken mevcut en büyük nodülün, en büyük uzunluğu (mm) hesaba katıldı. Nodül sayısına göre uninodüler-multinodüler olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızdaki hastaların en son başvurudaki tedavileri incelendi. Hastalar hastanemiz takip dönemindeki başvurusundaki sonuçları değerlendirildi.

Çalışmamızda kontrol grubu yoktu.

Verilerin analiz aşamasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n, %), sayısal değişkenler için ortalama (mean), standart sapma (s.s.), minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki, veriler normal dağılım göstermediğinden Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 15, değerlendirme tarihi 10.09.2019).

4.BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan akromegali tanısı konulan hastaları çalışmamızda değerlendirdi. Retrospektif olarak toplam 119 hasta olduğu saptandı. Hastaların dağılımına bakıldığında 56'sının (%47.1) kadın, 63'ünün (%52.9) erkek olduğu görüldü. Ortalama tanı yaşı $42.97 \pm 11,9$, son kontroldeki ortalama yaşlarının ise $54.59 \pm 13,0$ olduğu saptandı (tablo 2.6). En erken tanı alan hastanın tanı yaşı 13, en geç tanı alan hastanın yaşı 72'ydi. Akromegali hastaları cinsiyete göre karşılaştırıldığında pre-operatif hipofiz adenom boyutunda kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı farklılık görülmediği görüldü ($p=0,226$). Yine cinsiyete göre tiroid volümü, vücut kitle indeksi ve insülin direnci arasında anlamlı farklılık görülmedi (tablo 2.7). Ancak erkek cinsiyette IGF-1 geliş düzeyi ($p=0,005$) ve takipteki en yüksek IGF-1 düzeyi ($p=0,008$) ve son takibindeki IGF-1 ($p=0,033$) düzeyi anlamlı olarak kadınlara göre yüksek görüldü. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyette tiroid nodül boyutu kadın cinsiyete göre daha büyük olarak saptandı ($p=0,031$).

Tablo 2.6 Akromegali hastalarının tanı anındaki yaşları

	En düşük	En yüksek	Ortalama + Standart Sapma (S.S.)
Tanı Yaşı (yıl)	13	72	$42,97 \pm 11,9$
Yaşı (yıl)	23	84	$54,59 \pm 13,0$

Tablo 2.7 Akromegali hastalarında cinsiyete göre özelliklerin karşılaştırılması

	Kadın Median/ (%25-75)	Erkek Median/(%25-75)	P değeri
Vücut Kitle İndeksi (VKI)	30,1 (26,3-33,8)	28,9 (26,4-30,9)	0,204
İnsülin direnci	2,0 (1,2-4,3)	3,0 (1,3-4,9)	0,312
GH (ilk başvuru)	3,28 (1,52-5,91)	6,02 (2,12-24,2)	0,066
IGF-1 (geliş)	293 (175-529)	466 (259- 675)	0,005
IGF-1 (takipte en yüksek)	537 (326-672)	679 (465-939)	0,008
IGF-1 (son başvuru)	199 (142-266)	237 (176-389)	0,033

* Serum IGF-1 normal aralığı (33-232 ng/mL), yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerler kullanılarak belirlendi.

Hastaların tanı tarihleri 1970-2019 arasındaydı. Ortalama tanı tarihleri 2007 ± 8 (ort. \pm s.s.) idi. Hastaların ortalama boy $168,6 \pm 9,65$ cm, kilo $85,1 \pm 14,3$ kg ve VKİ ortalaması $29,9 \pm 5,3$ kg/m² olarak saptandı (tablo 2.8). İnsulin direncine bakıldığında ortalama olarak $4,22 \pm 6,6$ sonucuna ulaşılmış olmak ile birlikte HbA1c ortalaması da beklenildiği üzere $6,69 \pm 1,8$ olarak yüksek saptandı. (tablo 2.6) İnsulin direnci, son başvurudaki IGF-1 düzeyleri ile ilişkili saptandı ($p=0,019$). Boy uzunlukları, IGF-1 ve GH başvuru değerleri ile korele olduğu görüldü. Ancak kilo ile geliş GH ve IGF-1 değerlerinin korelasyonu bulunmadı. Bu özellik de VKİ'nin GH ve IGF-1 düzeyleri ile negatif korele olmasına yol açmıştır.

Hastaların ilk başvurularındaki GH ortalaması $11,89 \pm 16,3$ ng/ml olup takiplerinde en yüksek değerleri ele alındığında en yüksek GH ortalama değeri $15,85 \pm 17,6$ ng/mL olarak görüldü. Aynı şekilde ilk başvuru IGF-1 ortalaması $493 \pm 544,2$ ng/mL olup takip esnasındaki en yüksek IGF-1 değerleri göz önüne alındığında IGF-1 ortalamasının 787 ± 831 ng/mL olduğu görüldü. Ortalama TSH değer $1,87 \pm 4,56$ IU/mL idi. Serbest t₃ düzeyleri $2,88 \pm 0,71$ pg/mL, serbest t₄ düzeyleri $1,24 \pm 0,62$ ng/dL olarak bulundu. 9 hastanın TRAB (TSH reseptör antikoru) çalışılmış olup bu hastalarda pozitif görülmedi. Anti tiroglobulin 41 hastada, anti TPO 39 hastada çalışılmıştı. Hastalarda anti tiroglobulin ve anti TPO otoantikörlerinin birinin pozitifliğinde tiroid otoantikor pozitif olarak kabul edildi. 5 hastada tiroid otoantikor pozitifliği saptandı.

Tablo 2.8 Akromegali hastalarının son kontroldeki boy, kiloları ve tanı başlangıcındaki insülin direnci, HbA1c değerleri

	En düşük	En yüksek	Ortalama \pm S.S.
Boy (cm)	150,0	192	$168,6 \pm 9,6$
Kilo (kg)	55,6	115	$85,1 \pm 14,3$
Vücut kitle indeksi (VKİ)	20,10	44,79	$29,9 \pm 5,3$
İnsülin direnci	0,19	57,0	$4,2 \pm 6,6$
HbA1c	4,74	14,62	$6,6 \pm 1,8$

Tablo 2.9 Akromegali hastalarında hormon düzeyleri

	En düşük (ng/mL)	En Yüksek (ng/mL)	Ortalama ± S.S. (ng/mL)
GH (ilk başvuru)	1,2	50,0	11,8±16,3
GH (takipte en yüksek)	0,1	50,0	15,8±17,6
IGF-1 (ilk başvuru)	248	4536,0	493,8±544,2
IGF-1 (takipte en yüksek)	48,0	6471,0	787,9±831,4
IGF-1 (son başvuru)	43,7	1600,0	271,8±215,5
	En Düşük	En Yüksek	Ortalama ± S.S.
TSH (IU/mL)	0,00	49,2	1,8±4,5
sT3 (pg/mL)	0,8	4,9	2,8±0,71
sT4 (ng/dL)	0,55	7,9	1,2±0,6

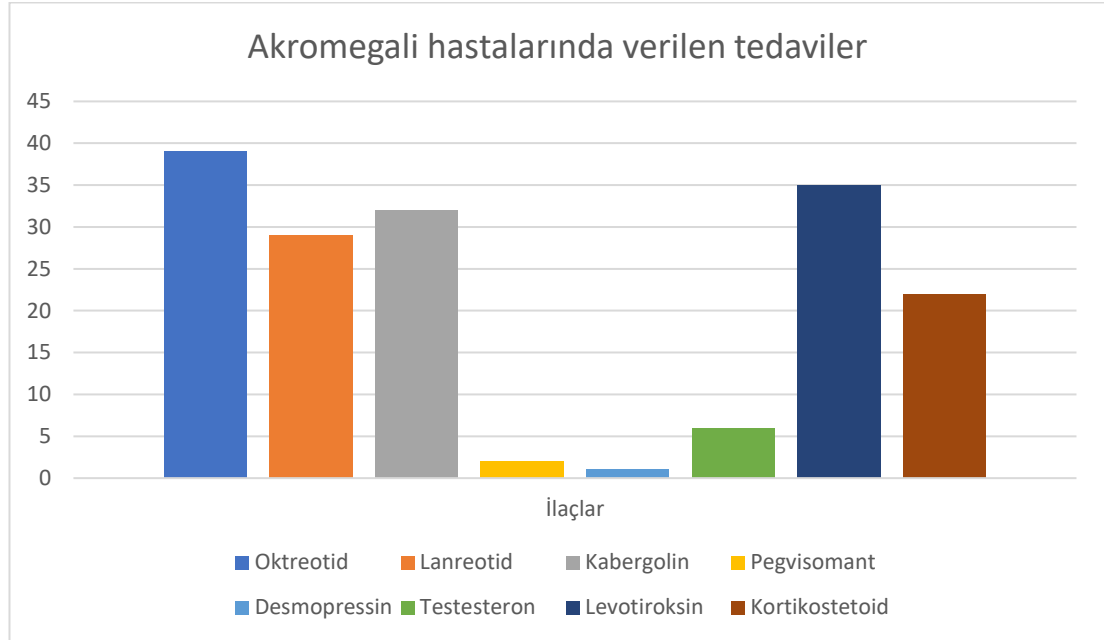
Akromegali hastalarının başlangıçta mikroadenom ya da makroadenomu olup olmamasıyla, yaş, tiroid nodül boyutu, GH ve IGF-1 başvuru anındaki düzeyleri, TSH düzeyi, vücut kitle indeksi ve insülin direnci ile arasında anlamlı ilişki görülmedi. Ancak takipteki en yüksek GH düzeyi ile makroadenom ve mikroadenomu olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p=0,029$).

Hastaların 88 tanesinin opere olduğu ve 18'inin opere olmadığı kayıtlarda saptandı ancak 13 tanesinin bilgisine kayıtlarımızda ulaşamadı. Post-operatif MR değerlendirmesinde, opere olduğu saptanan 88 hastanın MR'ının kayıt altında olduğu saptandı. Bu 88 hastanın %53,4'ünün post-operatif adenomlarının kaybolduğu görüldü. Operasyon ile adenomu kaybolanlar ve rezidü kalanların pre-operatif adenom boyutu açısından değerlendirilmesi yapıldı ve istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p=0,894$).

Post-operatif hastaların %26,1'inde hipopitüitarizm geliştiği görüldü. Yine postoperatif hastaların %1,1'inin desmopressin, %6,8'inin testosteron, %36,4'ünün levotiroksin, %23,9'unun steroid replasmanı aldığı görüldü (şekil 1). Operasyon sonrası hastaların %34,1 octreoid, %25 lanreotid, %27,3 kabergolin ve %1,1 pegvisomant ile tedavilerine devam edildiği görüldü. 39 hasta oktreatid tedavisi alıyordu ve bu hastalardan 8'i düşük doz (10-20 mg), geri kalanı (31 hasta) yüksek doz (30-40 mg) yada kabergolin tedavisi eklenerek takip ediliyordu. 29 hasta lanreotid tedavisi alıyordu. Bu hastaların 9'u lanreotid düşük doz (20-60 mg) tedavisi ile takip

ediliyordu. 20'si ise yüksek doz (80-120 mg) ya da kabergolin tedavisi eklenerek takip ediliyordu.

Şekil 2.1. Akromegali hastalarımızda verilen tedaviler



Post-operatif adenomu kalıp kalmaması ile GH başvuru esnasındaki değeri karşılaştırıldığında, post-operatif rezidü/nüks adenomu olanlarda GH'un başvuru esnasındaki değeri anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,018$). Post-operatif nüks/rezidü adenomu olması; IGF-1 geliş düzeyi ve tanı yaşıyla ilişkili bulunmadı (tablo 2.10).

Tablo 2.10 Akromegali hastalarında post-operatif nüks/rezidü adenomu ile özelliklerin karşılaştırılması

	Post-operatif adenomu olan (nüks/rezidü) Median/(%25-75)	Post-operatif adenomu olmayan Median/(%25-75)	P değeri
Tanı yaşı	54 (42-64)	51 (43-59)	0,636
GH (ilk başvuru)	5,1 (2,8-16,9)	2,2 (1,1-5,7)	0,018
IGF-1(ilk başvuru)	383 (239-666)	278 (184-537)	0,127
İnsülin direnci	2,2 (1,2-5,1)	1,8 (1,0-3,6)	0,408

Tiroid patolojileri değerlendirildiğinde hastaların %58 inde (69 hasta) tiroide en az bir adet nodül saptandı, MNG sıklığı ise %47,9 (57 hasta) olarak gösterildi. Hastaların yapılan tiroid ultrasonografide baskın nodülün boyutu ortalama $13,6 \pm 9,8$ mm (min: 1 mm, max: 51 mm) idi. Hastaların sadece 6'sının (%5) pre-operatif hipotiroidisi mevcuttu. Tiroid volümü ile GH, IGF-1 hormon düzeyleri, HbA1c değeri, insülin direnci arasında istatistik anlamlı ilişki görülmedi. Tiroid nodülü bulunanlarda en yüksek GH değerleri istatistiki olarak anlamlı şekilde düşük görüldü ancak IGF-1 düzeyi ile nodül olup olmaması arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HbA1c düzeyleri ile tiroid nodül boyutu arasında çalışmamızda anlamlı ilişki görüldü ($p=0,025$). Hastaların takibinde yapılan TİİAB'de 5 hastada (%4,2) tiroid malignitesi saptandı. Bunların 5'inde de histoloji papiller tiroid karsinomu ile uyumlu geldi. PTK saptanan hastalarının 3'ü erkek, 2'si kadın cinsiyetteydi. Cinsiyetler arasında malignite gelişimi arasında anlamlı farklılık görülmedi. Hastaların 35'i (%29,4) tiroid hormon replasman tedavisi alıyordu. Akromegali hastalarında tiroid malignitesi gelişimi ve diğer özellikler karşılaştırıldığında; tiroid malignitesi olan ve olmayanların takibindeki en yüksek growth hormon değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı($p=0,04$). Ancak tiroid malignitesi olan ve olmayanlar arasında IGF-1 düzeyi, vki, tiroid fonksiyon testleri, insülin rezistansı ve tanı yaşı gibi değişkenler için istatistiki anlamlı bir fark saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Akromegali, hipofiz bezindeki somatotrop hücrelerin adenomuna bağlı growth hormonun hipersekresyonuyla seyreden, yükselmiş morbidite ve mortalite ile giden nadir bir hastalıktır. Ortalama tanı yaşı 40-45'tir. Hastalıkta %95 ön hipofizden aşırı büyüme hormonu salınımına yol açan ve otonom çalışan bir somatotrop adenom (somatostatinoma) sorumludur. Büyüme hormonu, etkilerini karaciğerden salgılanan IGF-1 (insülin-benzeri büyüme hormonu-1) üzerinden göstermektedir [1].

Akromegali hastalığı ile tiroid patolojileri birlikteliği sıktır. Bu çalışmada hastanemizde takip edilmiş 119 akromegali hastasının retrospektif olarak laboratuvar bulguları, hipofiz MR ve tiroid ultrasonografi bulguları ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi patoloji sonuçları ile birlikte değerlendirilerek, tiroid patolojilerinin genel popülasyona göre sıklığının karşılaştırılması hedeflendi. Tiroid nodülleri, yetişkin popülasyonda %67'ye ulaşan sıklıkta görülmektedir [183]. Bizim çalışmamızda, genel popülasyona benzer şekilde hastaların %58 inde (69 hasta) tiroide en az bir adet nodül saptandı. Brezilya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, akromegali hastalarının % 54'ünde kontrol gruplarına (% 36.5) kıyasla tiroid nodüllerinin daha sık görüldüğü gösterilmiştir [247]. Bizim çalışmamızda, multinodüler guatr sıklığı, normal popülasyona göre yüksek olarak %47,9 (57 hasta) olarak görüldü. Golkowski ve arkadaşları, akromegali komplikasyonları üzerine yaptıkları 113 akromegali hastasını araştırdıkları bir çalışmada hastaların % 75.2'sinde nodüler guatr tanısı konulduğunu bildirmiştir [246]. Wolinski ve arkadaşlarının 2017'de yılında yayınlanan 205 akromegali ve 184 insidentaloma hastasında yapılan çalışmada, akromegali hastalarının %77,6'sında tiroid lezyonu izlenmiştir ve multinodüler guatr sıklığı %66,8 olarak bizim çalışmamıza göre (%47,9) daha yüksek oranda görülmüştür. Bu çalışmada akromegali hastalarının kontrol grubuna göre tiroid ultrasonografisinde tiroid lezyonunun en büyük çapı anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p= 0.0008) [280]. 2002'de yayınlanan İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 258 aktif akromegali hastası (yüksek IGF-1 düzeyi, OGTT sonrası GH'un 2µ/l'nin altına gerilememesi) değerlendirilmiştir [249]. Kontrol grubu olarak, 150 non-fonksiyone adenom ve prolaktinoması olan hasta seçilmiştir. Bu çalışmada akromegali hastalarının %78'inde (202 hasta) tiroid lezyonu saptanmıştır (p<0.0001). Nodüler diffuz guatr, toksik nodüler guatr, non-toksik nodüler guatr sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görülmesine rağmen, hashimato hastalığı, toksik diffüz

guatr arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Dogan ve arkadaşları tarafından Türkiye’de yapılan, akromegali hastalarında tiroid hastalıkları ve differansiye tiroid kanseri gelişimini araştıran bir çalışmada 92 akromegali hastası değerlendirilmiştir. 64 hastaya tiroid ultrasonografisi yapılmış, 31 hastada benign multinodüler guatr (%48,4), 6 hastada basit nodüler guatr (%9,4), 1 toksik multinodüler guatr, 1 Hürthle hücreli karsinom ve 5 differansiye tiroid karsinomu (%7,8) saptanmıştır [255]. Ancak daha fazla ultrasonografi yapılması durumunda daha fazla tiroid hastalığı tespit edilebileceğini öngörmüştür. Doğansen ve arkadaşlarının 138 akromegali hastasında yapılan çalışmada da (73 kadın, 65 erkek) nodüler tiroid hastalığı hastaların %69’unda saptanmıştır (n=95) [264]. Bu çalışmada tiroid nodülü olan hastalarda baskın nodül büyüklüğü ortalaması 17.4 ± 9.7 mm olarak bizim çalışmamıza göre daha büyük görülmüştür. Çin’de Xu ve arkadaşları tarafından yapılan GH sekrete eden adenomu olanlarda tiroid özelliklerini araştıran bir çalışma, 67 GH sekrete eden adenomu olan hasta ve 67 non-fonksiyone hipofizer adenomu olan hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Tiroid hastalıklarının, kontrol grubuna göre (n=23 hasta) GH sekrete eden adenomu olan hastalarda (n=53) istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) [281]. Bu çalışmada; izoekoik, hipoeikoik, heterojen ve vasküler nodüllerin GH sekrete eden adenomu olan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür ve bu da bu hastalarda tiroid nodüllerinin malign olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Normal popülasyonda tiroid nodülü olan hastaların % 7-15’inde tiroid kanseri gelişebilmektedir [185-187]. Papiller tiroid kanseri, akromegalide en sık görülen tiroid kanseridir [247, 260]. Serum GH fazlalığı birçok dokuda proliferasyonu uyarmaktadır ve apoptozu baskılayabilmektedir. Bu nedenle, akromegalinin birçok malignitenin gelişme riskinin artmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların takibinde yapılan TİİAB’de 5 hastada (%4,2) tiroid malignitesi saptandı. Bunların 5’inde de histoloji papiller tiroid karsinomu ile uyumlu geldi. Gullu ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 105 akromegali hastasında yapılan çalışmada hastaların 5’inde (%4,7) tiroid kanseri geliştiği görülmüştür [250]. Bu oran bizim çalışmamız ile benzerdi (%4,2). Wolinski ve arkadaşlarının çalışmasında ve İtalya’da yapılan çok merkezli çalışmada, kontrol grubuna göre tiroid kanser sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmemiştir. Doğansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, papiller tiroid kanser prevalansı diğer çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan yüksek

olarak %11 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PTK tanısı olan tüm hastaların baskın nodül büyüklüğü 1 cm üzerinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PTK saptanan bir hastanın tiroid operasyon öncesi ultrasonografi bulgularına ulaşılamayıp diğer hastalarda baskın tiroid nodül büyüklüğü yine >1 cm üzerinde saptanmıştır. Ancak çalışmamızda malignite gelişimi ve tiroid nodül boyutu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Xu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada non-fonksiyone adenomu olan hastalarda tiroid kanser oluşumu izlenmezken, GH sekrete eden adenomu olan 3 hastada tiroid kanser gelişimi izlenmiştir. Doğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %7,8 hastada tiroid kanseri gelişimi izlenmiştir. Yine daha yeni çalışmalarda tiroid kanseri prevalansı sırasıyla % 11.0, 7.2 ve 10.6 olarak gösterilmiştir [247, 254, 256]. Avrupada yapılan bu çalışmalarda, tiroid kanser insidansındaki bu değişiklikler, çeşitli bölgelerde diyetle iyot alımındaki farklılıklardan kaynaklı olabilir [257]. Bizim çalışmamızda akromegali hastalarında tiroid malignitesi gelişimi ve diğer özellikler karşılaştırıldığında; GH başvuruındaki ve son takipteki düzeyi, IGF-1 düzeyleri, tsh düzeyleri, tiroid nodül boyutu, vücut kitle indeksi ve tiroid malignitesi gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Ancak hastaların takipteki en yüksek GH düzeyi, tiroid malignitesi gelişenlerde anlamlı olarak yüksek görüldü ($p=0,04$). Bu da diğer çalışmalar ile benzer olarak GH'un sürekli stimülasyonunun tiroid malignite gelişimine etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Gullu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tiroid kanser gelişimi ve IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmaz iken, GH başvuruındaki düzeyi ile kanser gelişimi arasında anlamlı ilişki görülmüştür ($p = 0.046$).

GH / IGF-I düzeyleri ile tiroid hacmi ve nodüleritesi arasında pozitif bir ilişki belgelenmiştir [50, 245]. Akromegalideki artmış tiroid hacminin, hipofiz adenomundan aşırı GH salgılanmasıyla sürekli stimülasyonun ve IGF-1'in proliferatif ve antiapoptotik etkisi sonucu olduğu gösterilmiştir [255, 259]. İtalya'da yapılan çok merkezli çalışmada, akromegali hastalarında tiroid volümü ile GH, IGF-1 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamışken, kontrol grubunda tiroid hacmi akromegali hastalarına göre küçük görülmüştür ($p<0.0001$). Yine TSH düzeyi ile tiroid volümü arasında ilişki saptanmamıştır. Yine Çin'de Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akromegali hastalarında GH, IGF-1 düzeyi ve yaştan tiroid hastalığı gelişiminde etkisi araştırılmıştır [282]. 93 akromegali hastası çalışmaya katılmıştır. Bu hastaların 72'sinde tiroid patolojisi saptanmıştır. Tiroid volümü bazal GH ve random

GH düzeyleri ve IGF-1 düzeyi ile ilişkili görülmüştür (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,01$, $p=0,018$). Yaş, tiroid morfoloji bozuklukları için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür. Yine hastalarda GH düzeyi ve tiroid morfolojik bozuklukları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0,036$). Wolinski ve arkadaşlarının çalışmasında da akromegali hastalarında tiroid volümü anlamlı olarak artmış görülmüştür. Kan ve arkadaşları, hipofizer cerrahi operasyonu geçiren 108 akromegali hastasını incelemiş ve bu hastalardan post-operatif kür kriterlerini karşılamayan ve en az 6 ay boyunca somatostatin analogu kullanıp normal tiroid fonksiyonu olan 43 hastayı (22 kadın, 21 erkek) çalışmasına dahil etmiştir [263]. Hastaları; hastalığı iyi kontrollü ($n=14$), kontrollü ($n=21$) ve aktif hastalığı olanlar ($n=8$) olarak 3 gruba ayırmıştır. Tedavi sonrası 3 grupta da tiroid volümünde azalma saptamış, ancak istatistiksel olarak azalma sadece iyi kontrollü grupta izlenmiştir ($p<0.001$). Yine bu çalışmada tiroid nodülü olan hastaların ultrasonografik takibinde iyi kontrollü akromegalisi olan hastaların tiroid nodül boyutunda istatistiksel olarak anlamlı küçülme saptanmış ($p<0.001$), ancak aktif akromegalisi olan hasta grubunda tiroid nodül volümünde ($p = 0.028$) ve multiple nodül en büyük çapında artış saptanmıştır. Çalışmasında tiroid volümü ve bazal IGF-1 düzeyi arasında düşük bir ilişki saptanmış ve tedavi ile IGF-1 düzeyindeki azalmanın tiroid nodül volümünde önemli bir belirleyici faktör olduğunu saptamıştır. Diğer başka çalışmalarda da bu çalışmaya benzer sonuç elde edilmiştir [283, 284]. Bizim çalışmamızda tiroid nodülü bulunanlarda, takipteki en yüksek GH değerleri istatistiki olarak anlamlı görüldü ancak IGF-1 düzeyi ile nodül olup olmaması arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak çalışmamızda akromegali hastaları arasında tiroid volümü ile GH, IGF-1 hormon düzeyleri, tsh düzeyi arasında istatistik anlamlı ilişki görülmedi.

Transsfenoidal cerrahi akromegali tedavisinde majör kullanılan cerrahi yöntemidir. Akromegalide başarılı cerrahi sonucunda GH ve IGF-1 sekresyonunun azaldığı görülmüştür [285]. Bu sebeple başarılı bir hipofizer cerrahi sonrası GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması, kistik ve solid tiroid lezyonlarının gelişimini azaltabilmektedir [281].

Otoimmün tiroid hastalıkları ve akromegali birlikteliği yaygın değildir [265]. Akromegalik hastalarda şimdiye kadar sadece çok az graves hastalığı bildirilmiştir, ancak hashimato hastalığı daha sık görülür (% 4.6) [248, 266]. İtalya'da Gasperi ve arkadaşları tarafından çok merkezli çalışmada akromegali hastaları ve kontrol grubu

ile hashimato tiroiditi ve diffüz toksik guatr sıklığı arasından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Akromegali hastalarında yapılan diğer farklı çalışmalarda, otoimmün tiroid hastalığı prevalansı 0 ila 7.1 arasında değişmektedir [249, 255, 265, 267]. Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti TPO antikoru %5,4 (5/92), anti TGB %3,3 (3/92) pozitif olarak görülmüştür. Doğansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %17 (13/78) hastada kontrol grubuna göre daha az tiroid otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %4,2 (5/119)'sinde tiroid otoantikör pozitifliği saptandı ve diğer çalışmalar ile benzer olarak akromegalide otoimmün tiroid hastalığı sıklığında artış görülmediğini düşündürmüştür. Gasperi ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada tsh düzeyi ile akromegali süresi ve tiroid volümü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Wu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akromegali hastalarında tsh, t3, t4 düzeyleri değerlendirilmiştir. Akromegalide IGF-1 düzeylerinin t3 düzeyi ve tiroid endokrin fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabileceği görülmüştür. Bu sebeple yüksek IGF-1 düzeyi olan hastalarda tiroid fonksiyon testi takibi önerilmiştir. Cheung ve Boyages'in 37 akromegali hastasında yaptığı çalışmada tiroid volümü ve tsh düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada vücut kitle indeksi ile tiroid volümü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$) [258].

Akromegali hastalarında cinsiyete göre özellikler karşılaştırıldığında İtalya'da yapılan çok merkezli çalışmada cinsiyetler ile tiroid lezyonları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda akromegali hastaları cinsiyete göre karşılaştırıldığında pre-operatif hipofiz adenom boyutunda kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı farklılık görülmediği görüldü ($p=0,226$). Yine cinsiyete göre tiroid volümü, vücut kitle indeksi ve insülin direnci arasında anlamlı farklılık görülmedi (tablo 2.7). Ancak erkek cinsiyette IGF-1 geliş düzeyi ($p=0,005$) ve takipteki en yüksek IGF-1 düzeyi ($p=0,008$) ve son takibindeki IGF-1 ($p=0,033$) düzeyi anlamlı olarak kadınlara göre yüksek görüldü. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyette tiroid nodül boyutu kadın cinsiyete göre daha büyük olarak saptandı ($p=0,031$). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyetler arasında GH ve IGF-1 düzeylerinde ve tiroid bezi patolojisi gelişimi için anlamlı farklılık görülmemiştir. Yine Doğansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyetler ile nodüler tiroid hastalığı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Durante ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; erkek cinsiyet, nodül boyutunda artış ile ilişkili görülmüştür [286]. Gullu ve arkadaşlarının çalışmasında akromegali hastalarında tiroid, meme ve kolon kanserlerinin erkek

cinsiyette kadın cinsiyete göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında tiroid malignite gelişimi arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Akromegali etkilerinin glikoz metabolizması üzerindeki etkileri esas olarak kronik GH fazlalığının insülin-antagonistik etkilerinden kaynaklanır [52]. GH hipersekresyonu, insülin direncini arttırmaktadır. Hastaların %15-38'inde bozulmuş glukoz intoleransı ve diabetes mellitus gelişmektedir [53-56]. Bizim çalışmamızda akromegali hastalarının insülin direncine bakıldığında ortalama olarak $4,22 \pm 6,6$ sonucuna ulaşılmış olmak ile birlikte HbA1c ortalaması da beklenildiği üzere $6,69 \pm 1,8$ olarak yüksek saptandı. (tablo 2.6) Ayrıca insülin direnci, son başvurudaki IGF-1 düzeyleri ile ilişkili saptandı ($p=0,019$). Hiperinsülinemisi olan hastalarda daha büyük tiroid bezi ve artmış tiroid nodül prevalansı gösterilmiştir [287]. Bu da akromegali hastalarında; guatr gelişimi ve artmış tiroid nodüler hastalık prevalansı ile uyumludur. Akromegali hastalarında glukoz metabolizması, HbA1c düzeyi ve insülin direnci ile tiroid morfolojisi değişiklikleri karşılaştırıldığında çalışmamızda HbA1c değeri, insülin direnci ile tiroid volümü arasında anlamlı ilişki görülmedi. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile tiroid nodül boyutu arasında anlamlı ilişki görüldü ($p=0,025$). Bu da özellikle diyabetik hastalarda tiroid ultrasonografi ve tiroid nodül boyutu değerlendirmesinin önemli olabileceğini düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda insülin direnci düzeyi ve tiroid malignite gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Doğanen ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada akromegali hastalarında, nodüler tiroid hastalığı olanlar ve nodüler tiroid hastalığı olmayanlar arasında HbA1c düzeyi arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Elde edilen bilgiler ışığında söyleyebiliriz ki, akromegali hastalarında tiroid patolojileri sık görülmektedir ve ilk başvuruda tiroid görüntülemesi istenmelidir. Yapılan çalışmalarda ve çalışmamızda otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişkili görülme de, akromegali hastalarında tiroid otoantikör düzeyleri bakılmalıdır ve tiroid fonksiyon takibi lüzum halinde yapılmalıdır. Özellikle diyabetik akromegalili hastalarda nodüler tiroid hastalığı açısından dikkatli olunmalı, şüpheli nodül varlığında tiroid ince iğne biyopsisi yapılmalıdır.

6.SONUÇLAR

1. Akromegali hastaların %58'inde (69/119) tiroidde en az bir adet nodül saptandı. MNG sıklığı ise %47,9 (57 hasta) olarak görüldü.
2. Tiroid volümü ile GH, IGF-1 hormon düzeyleri, HbA1c değeri, insülin direnci arasında istatistik anlamlı ilişki görülmedi.
3. Akromegali hastalarında IGF-1 düzeyi ile tiroidde nodül olup olmaması arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HbA1c düzeyleri ile tiroid nodül boyutu arasında çalışmamızda anlamlı ilişki görüldü ($p=0,025$).
4. Akromegali hastalarında cinsiyete göre tiroid volümü, vücut kitle indeksi ve insülin direnci arasında anlamlı farklılık görülmedi. Ancak erkek cinsiyette IGF-1 geliş düzeyi ($p=0,005$), takipteki en yüksek IGF-1 düzeyi ($p=0,008$) ve son takibindeki IGF-1 ($p=0,033$) düzeyi anlamlı olarak kadınlara göre yüksek görüldü. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyette baskın tiroid nodül boyutu kadın cinsiyete göre daha büyük olarak saptandı ($p=0,031$).
5. Akromegali hastalarının %4,2'sinde (5/119) TİİAB'de tiroid malignitesi saptandı. Bunların 5'inde de histoloji papiller tiroid karsinomu ile uyumlu geldi. Cinsiyetler arasında malignite gelişimi arasında anlamlı farklılık görülmedi.
6. Akromegali hastalarında tiroid malignitesi gelişimi ve diğer özellikler karşılaştırıldığında; tanı yaşı, IGF-1 düzeyleri, TSH düzeyleri, tiroid nodül boyutu, vücut kitle indeksi ve insülin direnciyle tiroid malignitesi gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Ancak takipteki en yüksek GH değeri ile tiroid malignite gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,04$).

KAYNAKLAR

1. A, L. and L. S., *Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours.* . Front Neuroendocrinol. , 2003 Apr. **24(2)**: p. 94-127.
2. Barkan, A.L., *Biochemical markers of acromegaly: GH vs. IGF-I.* Growth hormone & IGF research, 2004. **14**: p. 97-100.
3. A.M., D., et al., *Thyroid diseases in patients with acromegaly.* 1. Arch Med Sci. , 2014 Aug 29. **10(4)**: p. 837-45.
4. Melmed, S., *Medical progress: Acromegaly.* N Engl J Med, 2006. **355(24)**: p. 2558-73.
5. MO, T., L. M, and L.E. Jr., *The anterior pituitary.* W Textbook of Endocrinol 1998. **128**: p. 249- 340.
6. A, B., P. K, and W. AM., *Acromegaly- clinical manifestations and diagnosis.* Pharm J. , 2003. **13**: p. 273–278.
7. L, N., et al., *Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades.* . J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**: p. 2035–2041.
8. PJ, H., D.-F. R, and B. AL., *Regulation of pulsatile growth hormone secretion by fasting in normal subjects and patients with acromegaly.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**: p. 812–9.
9. Theodoros D, et al., *Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions.* CNS Oncol, 2015. **4(6)**: p. 411–29.
10. F, B.-C., et al., *Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery.* . Ann Endocrinol 2012. **73(6)**: p. 497–502.
11. Isidro, M., et al., *Acromegaly due to a growth hormone-releasing hormone-secreting intracranial gangliocytoma.* Journal of endocrinological investigation, 2005. **28(4)**: p. 162-165.
12. jr, R.-O.A. and B. A., *The changing face of acromegaly-advances in diagnosis and treatment.* Nat Rev Endocrinol 2012. **8**: p. 605.
13. Tsai YC, C. NE, and L. SA., *Long-range looping of a locus control region drives tissue-specific chromatin packing within a multigene cluster.* Nucleic Acids Res 2016. **44**: p. 4651-64.
14. Melmed, S., *Acromegaly pathogenesis and treatment.* The Journal of clinical investigation, 2009. **119(11)**: p. 3189-3202.

15. Tj, Z., L. G, and L.R.e. al, *Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice*. Proc Natl Acad Sci USA 2010. **107**: p. 7467-72.
16. Leung, K., et al., *Insulin-like growth factor I and insulin down-regulate growth hormone (GH) receptors in rat osteoblasts: evidence for a peripheral feedback loop regulating GH action*. Endocrinology, 1996. **137**(7): p. 2694-2702.
17. Peacey, S.R., et al., *The relationship between 24-hour growth hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(1): p. 259-266.
18. Salvatori, R., *Growth Hormone and IGF-1*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2004. **5**(1): p. 15-23.
19. Hartman, M.L., J.D. Veldhuis, and M.O. Thorner, *Normal control of growth hormone secretion*. Hormone Research in Paediatrics, 1993. **40**(1-3): p. 37-47.
20. Van Cauter, E., R. Leproult, and L. Plat, *Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men*. Jama, 2000. **284**(7): p. 861-868.
21. Melmed, S., *Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in Adults*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(26): p. 2551-2562.
22. Argetsinger, L.S., et al., *Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase*. 1993.
23. Carter-Su, C., J. Schwartz, and L.S. Argetsinger, *Growth hormone signaling pathways*. Growth Horm IGF Res, 2016. **28**: p. 11-5.
24. O'Reilly, K.E., et al., *mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt*. Cancer research, 2006. **66**(3): p. 1500-1508.
25. Brabant, G., *Insulin-like growth factor-I: marker for diagnosis of acromegaly and monitoring the efficacy of treatment*. Eur J Endocrinol, 2003. **148**(Suppl 2): p. S15-S20.
26. Yakar, S., et al., *Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. **96**(13): p. 7324-7329.
27. Ali, O., P. Cohen, and K.-W. Lee, *Epidemiology and biology of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) as an anti-cancer molecule*. Hormone and Metabolic Research, 2003. **35**(11/12): p. 726-733.

28. FUKUDA, I., et al., *Acid-labile subunit in growth hormone excess and deficiency in adults: evaluation of its diagnostic value in comparison with insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3*. *Endocrine journal*, 2002. **49**(3): p. 379-386.
29. Stawerska, R., et al., *Relationship between IGF-I concentration and metabolic profile in children with growth hormone deficiency: the influence of children's nutritional state as well as the ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin serum concentrations*. *International journal of endocrinology*, 2017. **2017**.
30. Gao, M., et al., *Association between acromegaly and a single nucleotide polymorphism (rs2854744) in the IGFBP3 gene*. *BMC medical genetics*, 2018. **19**(1): p. 182.
31. Fernandez, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass, *Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)*. *Clinical endocrinology*, 2010. **72**(3): p. 377-382.
32. Raappana, A., et al., *Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. **95**(9): p. 4268-4275.
33. Shimon, I. and S. Melmed, *Acromegaly*, in *Diseases of the Pituitary: Diagnosis and Treatment*, M.E. Wierman, Editor. 1997, Humana Press: Totowa, NJ. p. 135-152.
34. HERMAN, V., et al., *Clonal origin of pituitary adenomas*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1990. **71**(6): p. 1427-1433.
35. Drange, M.R. and S. Melmed, *Molecular pathogenesis of acromegaly*. *Pituitary*, 1999. **2**(1): p. 43-50.
36. Wakabayashi, I., et al., *Expression of growth hormone (GH)-releasing factor gene in GH-producing pituitary adenoma*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992. **74**(2): p. 357-361.
37. Levy, A. and S.L. Lightman, *Growth hormone-releasing hormone transcripts in human pituitary adenomas*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992. **74**(6): p. 1474-1476.
38. Asa, S.L., et al., *Hypothalamic neuronal hamartoma associated with pituitary growth hormone cell adenoma and acromegaly*. *Acta neuropathologica*, 1980. **52**(3): p. 231-234.
39. Molitch, M.E., *Clinical manifestations of acromegaly*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 1992. **21**(3): p. 597-614.

40. Lugo, G., L. Pena, and F. Cordido, *Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly*. International journal of endocrinology, 2012. **2012**.
41. Melmed, S. and D. Kleinberg, *Anterior pituitary*. Williams textbook of endocrinology, 2003. **10**: p. 177-279.
42. Van der Lely, A.J., et al., *Acromegaly: pathology, diagnosis and treatment*. 2005: CRC Press.
43. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly*. Orphanet journal of rare diseases, 2008. **3**(1): p. 17.
44. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Skin manifestations in acromegaly*. Clin Dermatol, 2006. **24**(4): p. 256-9.
45. S., M., *Acromegaly*, in *The Pituitary*. 4th ed. Cambridge, MA, USA: Academic Press. 2017. p. 423–466.
46. Levy, M.J., M. Matharu, and P.J. Goadsby, *Chronic headache and pituitary tumors*. Current pain and headache reports, 2008. **12**(1): p. 74-78.
47. Day, P.F., et al., *Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina*. Archives of endocrinology and metabolism, 2016. **60**(6): p. 554-561.
48. Cook, D.M., et al., *AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly*. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, 2004. **10**(3): p. 213-25.
49. Møller, N. and J.O.L. Jørgensen, *Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects*. Endocrine reviews, 2009. **30**(2): p. 152-177.
50. Colao, A., et al., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocrine reviews, 2004. **25**(1): p. 102-152.
51. Tan, K., et al., *LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I*. Atherosclerosis, 1997. **129**(1): p. 59-65.
52. Vila, G., et al., *Insulin resistance in patients with acromegaly*. Frontiers in endocrinology, 2019. **10**: p. 509.
53. Mestrón, A., et al., *Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry*

- (*Registro Espanol de Acromegalia, REA*). *European Journal of Endocrinology*, 2004. **151**(4): p. 439-446.
54. Arosio, M., et al., *Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey*. 2012.
 55. Reid, T.J., et al., *Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed*. *Clinical endocrinology*, 2010. **72**(2): p. 203-208.
 56. Fieffe, S., et al., *Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry*. *European journal of endocrinology*, 2011. **164**(6): p. 877.
 57. Frara, S., et al., *Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly*. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2016. **27**(7): p. 470-483.
 58. Sherlock, M., et al., *Mortality in patients with pituitary disease*. *Endocr Rev*, 2010. **31**(3): p. 301-42.
 59. Rajasoorya, C., et al., *Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly*. *Clinical endocrinology*, 1994. **41**(1): p. 95-102.
 60. Melmed, S., et al., *Guidelines for acromegaly management: an update*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. **94**(5): p. 1509-1517.
 61. Clayton, R.N., *Cardiovascular Function in Acromegaly*. *Endocrine Reviews*, 2003. **24**(3): p. 272-277.
 62. Giustina, A., et al., *Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide*. *American Journal of Cardiology*, 1995. **75**(15): p. 1042-1047.
 63. Holdaway, I.M., R.C. Rajasoorya, and G.D. Gamble, *Factors influencing mortality in acromegaly*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. **89**(2): p. 667-674.
 64. Mosca, S., et al., *Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal*. *International journal of cardiology*, 2013. **167**(5): p. 1712-1718.
 65. Gadelha, M.R., et al., *Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update*. *Endocrine reviews*, 2019. **40**(1): p. 268-332.

66. Ramos-Leví, A.M. and M. Marazuela, *Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them?* *Frontiers in endocrinology*, 2019. **10**.
67. Vitale, G., et al., *Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants.* *Clinical endocrinology*, 2005. **63**(4): p. 470-476.
68. Fazio, S., et al., *Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994. **79**(2): p. 441-446.
69. Colao, A., et al., *Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. **93**(7): p. 2639-2646.
70. Akutsu, H., et al., *Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease.* *European Journal of Endocrinology*, 2010. **162**(5): p. 879-886.
71. Colao, A., et al., *Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. **84**(1): p. 17-23.
72. Colao, A., et al., *Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study.* *European journal of endocrinology*, 2011. **165**(5): p. 713-721.
73. Isgaard, J., et al., *Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor-I mRNA in rat skeletal muscle.* *Journal of Endocrinology*, 1989. **120**(1): p. 107-112.
74. Delafontaine, P., *Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system.* *Cardiovascular research*, 1995. **30**(6): p. 825-834.
75. Han, V., A.J. D'Ercole, and P.K. Lund, *Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus.* *Science*, 1987. **236**(4798): p. 193-197.
76. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. **99**(11): p. 3933-3951.
77. Miller, A., et al., *Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly.* *European journal of endocrinology*, 2008. **158**(5): p. 587-594.
78. Kropf, L.L., et al., *Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors.* *Clinical rheumatology*, 2013. **32**(7): p. 991-998.

79. Colao, A., et al., *Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly*. European journal of endocrinology, 2003. **148**(1): p. 31-38.
80. Wassenaar, M., et al., *Arthropathy in long-term cured acromegaly is characterised by osteophytes without joint space narrowing: a comparison with generalised osteoarthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(2): p. 320-325.
81. Mazziotti, G., et al., *Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(8): p. 3402-3410.
82. Wassenaar, M.J., et al., *High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2011. **164**(4): p. 475-83.
83. Mazziotti, G., et al., *Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(12): p. 4649-4655.
84. Battista, C., et al., *Spinal volumetric trabecular bone mass in acromegalic patients: a longitudinal study*. Clinical endocrinology, 2009. **70**(3): p. 378-382.
85. Mazziotti, G., et al., *Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly*. Endocrine, 2011. **40**(1): p. 102.
86. Tagliafico, A., et al., *Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(3): p. 905-909.
87. Tagliafico, A., et al., *The pathology of the ulnar nerve in acromegaly*. European journal of endocrinology, 2008. **159**(4): p. 369-373.
88. Davi, M.V., et al., *Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease*. European journal of endocrinology, 2008. **159**(5): p. 533-540.
89. van Haute, F.R., et al., *Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging*. European journal of endocrinology, 2008. **158**(4): p. 459-465.
90. Attal, P. and P. Chanson, *Endocrine aspects of obstructive sleep apnea*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(2): p. 483-495.

91. Grunstein, R.R., K.Y. Ho, and C.E. Sullivan, *Sleep apnea in acromegaly*. *Annals of internal medicine*, 1991. **115**(7): p. 527-532.
92. Ip, M., et al., *Effect of Sandostatin® LAR® on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity*. *Clinical endocrinology*, 2001. **55**(4): p. 477-483.
93. Capatina, C. and J.A. Wass, *60 years of neuroendocrinology: acromegaly*. *Journal of Endocrinology*, 2015. **226**(2): p. T141-T160.
94. Orme, S.M., et al., *Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. **83**(8): p. 2730-2734.
95. Cats, A., et al., *Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly*. *Cancer research*, 1996. **56**(3): p. 523-526.
96. Renehan, A.G., et al., *Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications*. *Hormone and metabolic research*, 2003. **35**(11/12): p. 712-725.
97. Dutta, P., et al., *Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis?* *Pituitary*, 2012. **15**(2): p. 166-173.
98. Terzolo, M., et al., *Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. **90**(1): p. 84-90.
99. Jenkins, P. and P. Fairclough, *Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly*. *Gut*, 2002. **51**(suppl 5): p. v13-v14.
100. Dworakowska, D. and A. Grossman, *Colonic Cancer and Acromegaly*. *Frontiers in Endocrinology*, 2019. **10**: p. 390.
101. Terzolo, M., et al., *Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy*. *Endocrine-related cancer*, 2017. **24**(9): p. 495-504.
102. Hamurcu, Z., et al., *Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of patients with acromegaly*. *Metabolism*, 2011. **60**(11): p. 1620-1626.
103. Bayram, F., et al., *Increased genome instability and oxidative DNA damage and their association with IGF-1 levels in patients with active acromegaly*. *Growth Hormone & IGF Research*, 2014. **24**(1): p. 29-34.

104. Esposito, A., G. Viale, and G. Curigliano, *Safety, tolerability, and management of toxic effects of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor treatment in patients with cancer: a review*. JAMA oncology, 2019. **5**(9): p. 1347-1354.
105. Boguszewski, C.L. and M.C.d.S. Boguszewski, *Growth hormone's links to cancer*. Endocrine reviews, 2019. **40**(2): p. 558-574.
106. Grynberg, M.I., et al., *Female gonadal function before and after treatment of acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(10): p. 4518-4525.
107. Katznelson, L., et al., *Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study*. Clinical endocrinology, 2001. **54**(2): p. 183-188.
108. Melarvie, S., et al., *Pulsatile nature of growth hormone levels in critically ill trauma victims*. Surgery, 1995. **117**(4): p. 402-408.
109. Hartman, M.L., et al., *Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1990. **70**(5): p. 1375-1384.
110. Dimaraki, E.V., et al., *Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(8): p. 3537-3542.
111. Freda, P.U., et al., *Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 µg/L in newly diagnosed acromegaly*. Pituitary, 2003. **6**(4): p. 175-180.
112. Giustina, A., et al., *Current management practices for acromegaly: an international survey*. Pituitary, 2011. **14**(2): p. 125-133.
113. Apaydin, T., et al., *Daily life reflections of acromegaly guidelines*. Journal of endocrinological investigation, 2017. **40**(3): p. 323-330.
114. Giustina, A., et al., *A consensus on criteria for cure of acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(7): p. 3141-3148.
115. Melmed, S., et al., *A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications*. Pituitary, 2013. **16**(3): p. 294-302.
116. Gunawardane, K., et al., *Normal physiology of growth hormone in adults*. 2000.
117. Wideman, L., et al., *Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise*. Sports medicine, 2002. **32**(15): p. 987-1004.

118. Elijah, I.E., et al., *The GH/IGF-1 system in critical illness*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **25**(5): p. 759-767.
119. Rabkin, R., *Growth factor insensitivity in renal failure*. Renal failure, 2001. **23**(3-4): p. 291-300.
120. Arafat, A.M., et al., *Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(4): p. 1254-1262.
121. Carmichael, J.D., et al., *The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(2): p. 523-527.
122. Gullu, S., et al., *Remission criteria for the follow-up of patients with acromegaly*. European journal of endocrinology, 2004. **150**(4): p. 465-472.
123. Espinosa-de-los-Monteros, A.L., et al., *Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status*. Clinical endocrinology, 2006. **64**(3): p. 245-249.
124. Kauppinen-Mäkelin, R., et al., *Quality of life in treated patients with acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 3891-3896.
125. Bancos, I., et al., *Determination of nadir growth hormone concentration cutoff in patients with acromegaly*. Endocrine Practice, 2013. **19**(6): p. 937-945.
126. Freda, P.U., et al., *Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(2): p. 495-500.
127. Costa, A.C., et al., *Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(7): p. 3142-3147.
128. Dineen, R., P. Stewart, and M. Sherlock, *Acromegaly*. QJM: An International Journal of Medicine, 2017. **110**(7): p. 411-420.
129. Cordero, R.A. and A.L. Barkan, *Current diagnosis of acromegaly*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2008. **9**(1): p. 13-19.

130. Hagiwara, A., et al., *Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation*. *Radiology*, 2003. **228**(2): p. 533-538.
131. Puig-Domingo, M., et al., *Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. **95**(11): p. 4973-4978.
132. Melmed, S., et al., *Guidelines for acromegaly management: an update*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(5): p. 1509-17.
133. Giustina, A., et al., *Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. **85**(2): p. 526-529.
134. Katznelson, L., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update*. *Endocr Pract*, 2011. **17 Suppl 4**: p. 1-44.
135. Starke, R.M., et al., *Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. **98**(8): p. 3190-3198.
136. Schofl, C., et al., *Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register*. *Eur J Endocrinol*, 2013. **168**(1): p. 39-47.
137. Jane Jr, J.A., et al., *Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. **96**(9): p. 2732-2740.
138. Kreutzer, J., et al., *Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. **86**(9): p. 4072-4077.
139. Mamelak, A.N., et al., *Single-surgeon fully endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: outcomes in three-hundred consecutive cases*. *Pituitary*, 2013. **16**(3): p. 393-401.
140. Nomikos, P., M. Buchfelder, and R. Fahlbusch, *The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'*. *European Journal of Endocrinology*, 2005. **152**(3): p. 379-387.
141. Petrossians, P., et al., *Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs*. *European Journal of Endocrinology*, 2005. **152**(1): p. 61-66.

142. Hazer, D.B., et al., *Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria*. Journal of neurosurgery, 2013. **119**(6): p. 1467-1477.
143. Salaun, C., et al. *Prognostic factors of surgical cure of growth hormone secreting pituitary adenomas*. in *Annales de Medecine Interne*. 1999. Paris: Masson.
144. Friedel, M.E., et al., *Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2013. **149**(6): p. 840-844.
145. Ciric, I., et al., *Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience*. Neurosurgery, 1997. **40**(2): p. 225-36; discussion 236-7.
146. Sheaves, R., et al., *Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(4): p. 407-13.
147. Langlois, F., S. McCartney, and M. Fleseriu, *Recent progress in the medical therapy of pituitary tumors*. Endocrinology and Metabolism, 2017. **32**(2): p. 162-170.
148. Tritos, N.A., et al., *Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis*. European journal of endocrinology, 2017. **176**(2): p. 213-220.
149. van der Lely, A.-J., et al., *Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY*. The Journal of Clinical Endocrinology, 2012. **97**(5): p. 1589-1597.
150. Murray, R.D. and S. Melmed, *A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(8): p. 2957-2968.
151. Chanson, P., et al., *Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **53**(5): p. 577-86.
152. Carmichael, J.D., et al., *Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(5): p. 1825-1833.
153. Colao, A., et al., *Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(3): p. 791-799.

154. Gadelha, M.R., et al., *Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2014. **2**(11): p. 875-884.
155. Bevan, J.S., *The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(3): p. 1856-1863.
156. Melmed, S., et al., *A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(7): p. 4405-4410.
157. Freda, P.U., et al., *Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 2005. **90**(8): p. 4465-4473.
158. Giustina, A., et al., *Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly*. PloS one, 2012. **7**(5).
159. Bevan, J., et al., *Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(10): p. 4554-4563.
160. Howlett, T.A., et al., *Control of growth hormone and IGF 1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists*. Clinical endocrinology, 2013. **79**(5): p. 689-699.
161. Espinosa de los Monteros, A.L., et al., *The role of primary pharmacological therapy in acromegaly*. Pituitary, 2014. **17 Suppl 1**(Suppl 1): p. S4-S10.
162. Lim, D.S. and M. Fleseriu, *The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 136-148.
163. Suda, K., et al., *Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature*. Endocrine journal, 2012: p. EJ12-0272.
164. Puig-Domingo, M., et al., *Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study*. Endocrinología y Nutrición (English Edition), 2016. **63**(8): p. 397-408.

165. van der Lely, A.J., et al., *Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist*. The Lancet, 2001. **358**(9295): p. 1754-1759.
166. Neggers, S., et al., *Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. 3644-3652.
167. Barkan, A.L., et al., *Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(10): p. 5684-5691.
168. Stone, J.C., et al., *Estrogen and selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies*. Pituitary, 2014. **17**(3): p. 284-295.
169. Balili, I. and A. Barkan, *Tamoxifen as a therapeutic agent in acromegaly*. Pituitary, 2014. **17**(6): p. 500-504.
170. Duarte, F.H., R.S. Jallad, and M.D. Bronstein, *Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(5): p. 1863-1869.
171. Clemmons, D.R., *Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly*. Clinica Chimica Acta, 2011. **412**(5-6): p. 403-409.
172. Castinetti, F., et al., *Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly*. Pituitary, 2009. **12**(1): p. 3-10.
173. Lee, C.C., et al., *Stereotactic radiosurgery for acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(4): p. 1273-81.
174. Losa, M., et al., *The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(7): p. 2546-2552.
175. Barrande, G.I., et al., *Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(10): p. 3779-3785.
176. Ronchi, C.L., et al., *Long-term effects of radiotherapy on cardiovascular risk factors in acromegaly*. European journal of endocrinology, 2011. **164**(5): p. 675.
177. Santoro, A., et al., *Radiation injury involving the internal carotid artery: report of two cases*. Journal of neurosurgical sciences, 2000. **44**(3): p. 159.

178. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2016. **26**(1): p. 1-133.
179. Vander, J.B., E.A. Gaston, and T.R. Dawber, *The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy*. *Annals of internal medicine*, 1968. **69**(3): p. 537-540.
180. Tunbridge, W., et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey*. *Clinical endocrinology*, 1977. **7**(6): p. 481-493.
181. Singer, P.A., *Evaluation and management of the solitary thyroid nodule*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1996. **29**(4): p. 577-91.
182. Guth, S., et al., *Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination*. *European journal of clinical investigation*, 2009. **39**(8): p. 699-706.
183. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*, 2016. **26**(1): p. 1-133.
184. Frates, M.C., et al., *Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. **91**(9): p. 3411-3417.
185. Cooper, D., *American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009. **19**: p. 1167-1214.
186. Gharib, H., et al., *Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. **98**(10): p. 3949-3957.
187. Hegedüs, L., *The thyroid nodule*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(17): p. 1764-1771.
188. Lee, J. and R. Fernandes, *Neck masses: evaluation and diagnostic approach*. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 2008. **20**(3): p. 321-337.
189. Schwetschenau, E. and D.J. Kelley, *The adult neck mass*. *Am Fam Physician*, 2002. **66**(5): p. 831-8.

190. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009. **19**(11): p. 1167-1214.
191. Filetti, S., C. Durante, and M. Torlontano, *Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules*. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 2006. **2**(7): p. 384-394.
192. Campanella, P., et al., *Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Endocrinol*, 2014. **170**(5): p. R203-11.
193. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(5): p. 1941-1946.
194. Lasithiotakis, K., et al., *Indications for surgery and significance of unrecognized cancer in endemic multinodular goiter*. *World journal of surgery*, 2012. **36**(6): p. 1286-1292.
195. Kwak, J.Y., et al., *Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk*. *Radiology*, 2011. **260**(3): p. 892-9.
196. Bonavita, J.A., et al., *Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone?* *American Journal of Roentgenology*, 2009. **193**(1): p. 207-213.
197. Kwak, J.Y., et al., *Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk*. *Radiology*, 2011. **260**(3): p. 892-899.
198. Russ, G., et al., *Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography*. *Eur J Endocrinol*, 2013. **168**(5): p. 649-55.
199. Yoon, J.H., et al., *Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American Thyroid Association management guidelines*. *Radiology*, 2016. **278**(3): p. 917-924.
200. Russ, G., et al., *The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid*. *Journal de radiologie*, 2011. **92**(7-8): p. 701-713.
201. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. 2019.

202. Jun, P., L.C. Chow, and R.B. Jeffrey, *The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial essay*. *Ultrasound Quarterly*, 2005. **21**(1): p. 39-45.
203. Chan, B.K., et al., *Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma*. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2003. **22**(10): p. 1083-1090.
204. Yoon, J.H., et al., *Sonographic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2008. **27**(10): p. 1431-1437.
205. Xie, C., et al., *Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review*. *Insights into imaging*, 2016. **7**(1): p. 77-86.
206. Tamsel, S., et al., *Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules*. *Clinical radiology*, 2007. **62**(3): p. 245-251.
207. Moon, H.J., et al., *Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy?* *Radiology*, 2010. **255**(1): p. 260-269.
208. Smith-Bindman, R., et al., *Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study*. *JAMA internal medicine*, 2013. **173**(19): p. 1788-1795.
209. Kim, D.S., et al., *Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas*. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2009. **28**(12): p. 1685-1692.
210. Park, Y.J., et al., *Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy*. *Yonsei medical journal*, 2014. **55**(2): p. 339-344.
211. Pinchot, S.N., et al., *Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger*. *Archives of surgery*, 2009. **144**(7): p. 649-655.
212. Pu, R.T., et al., *Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration?* *Diagnostic cytopathology*, 2006. **34**(5): p. 330-334.
213. Deveci, M.S., et al., *Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-Up*. *Cytojournal*, 2006. **3**: p. 9.
214. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. *Thyroid*, 2009. **19**(11): p. 1159-1165.

215. Ali, S.Z., *Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond*. Acta cytologica, 2011. **55**(1): p. 4-12.
216. Baloch, Z.W., et al., *The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation*. Cytojournal, 2008. **5**: p. 6.
217. Baloch, Z. and V.A. LiVolsi, *Pathology of the thyroid gland*. Endocrine Pathology. New York: Churchill Livingstone, 2002: p. 61-88.
218. Bahn, R.S. and M.R. Castro, *Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1202-12.
219. Abu-Eshy, S.A., et al., *Thyroid malignancy in multinodular goitre and solitary nodule*. J R Coll Surg Edinb, 1995. **40**(5): p. 310-2.
220. Hurley, D.L. and H. Gharib, *Evaluation and management of multinodular goiter*. Otolaryngol Clin North Am, 1996. **29**(4): p. 527-40.
221. Boelaert, K., et al., *Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4295-301.
222. Kim, E.S., et al., *Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules*. Thyroid, 2010. **20**(8): p. 885-91.
223. Tuttle, R.M., et al., *Thyroid carcinoma, version 2.2014*. J Natl Compr Canc Netw, 2014. **12**(12): p. 1671-80; quiz 1680.
224. Hughes, D.T., et al., *The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years*. Thyroid, 2011. **21**(3): p. 231-236.
225. Lloyd, R.V., et al., *WHO classification of tumours of endocrine organs*. 2017: International agency for research on cancer (IARC).
226. Burgess, J.R. and P. Tucker, *Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology*. Thyroid, 2006. **16**(1): p. 47-53.
227. Aschebrook-Kilfoy, B., et al., *Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009*. Thyroid, 2013. **23**(8): p. 1015-21.
228. Hay, I.D., et al., *Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-*

- term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg, 2002. 26(8): p. 879-85.*
229. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med, 1994. 97(5): p. 418-28.*
230. Faquin, W.C., et al., *Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Cancer Cytopathol, 2016. 124(3): p. 181-7.*
231. Robbins, J., et al., *Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. Annals of internal medicine, 1991. 115(2): p. 133-147.*
232. Stein, S.A. and L. Wartofsky, *Primary thyroid lymphoma: a clinical review. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 98(8): p. 3131-3138.*
233. Oda, H., et al., *Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. Thyroid, 2016. 26(1): p. 150-5.*
234. Sobrinho-Simoes, M., et al., *Follicular thyroid carcinoma. Mod Pathol, 2011. 24 Suppl 2: p. S10-8.*
235. Donati, L., et al., *Clinical picture of endemic cretinism in central Apennines (Montefeltro). Thyroid, 1992. 2(4): p. 283-290.*
236. Kushchayeva, Y., et al., *Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. Am J Surg, 2008. 195(4): p. 457-62.*
237. McLeod, D.S., et al., *Reassessing the NTCTCS Staging Systems for Differentiated Thyroid Cancer, Including Age at Diagnosis. Thyroid, 2015. 25(10): p. 1097-105.*
238. Kim, H.J., et al., *Association of vascular invasion with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not widely invasive follicular thyroid carcinoma. Head Neck, 2014. 36(12): p. 1695-700.*
239. Gimm, O., *Thyroid cancer. Cancer Lett, 2001. 163(2): p. 143-56.*
240. Ferrari, S.M., et al., *Lenvatinib exhibits antineoplastic activity in anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo. Oncology reports, 2018. 39(5): p. 2225-2234.*

241. Hundahl, S.A., et al., *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998. **83**(12): p. 2638-2648.
242. Wells, S.A., Jr., et al., *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma*. Thyroid, 2015. **25**(6): p. 567-610.
243. Moura, M.M., B.M. Cavaco, and V. Leite, *RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma*. Endocr Relat Cancer, 2015. **22**(5): p. R235-52.
244. Smallridge, R.C., L.A. Marlow, and J.A. Copland, *Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies*. Endocr Relat Cancer, 2009. **16**(1): p. 17-44.
245. Miyakawa, M., et al., *Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(5): p. 973-8.
246. Golkowski, F., et al., *Goiter, cardiovascular and metabolic disorders in patients with acromegaly*. Endocr Regul, 2011. **45**(4): p. 191-7.
247. dos Santos, M.C., et al., *Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study*. Pituitary, 2013. **16**(1): p. 109-14.
248. Wuster, C., et al., *Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly*. Horm Metab Res, 1991. **23**(3): p. 131-4.
249. Gasperi, M., et al., *Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian Multi-center Study*. Journal of Endocrinological Investigation, 2002. **25**(3): p. 240-245.
250. Gullu, B.E., et al., *Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly*. Pituitary, 2010. **13**(3): p. 242-8.
251. Orme, S.M., et al., *Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(8): p. 2730-4.
252. Ezzat, S., et al., *Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients*. Medicine (Baltimore), 1994. **73**(5): p. 233-40.
253. Lopes, M.B., *Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology*. Neurosurg Focus, 2010. **29**(4): p. E2.

254. Rogozinski, A., et al., *Thyroid nodules in acromegaly*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2012. **56**(5): p. 300-4.
255. Dogan, S., et al., *Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients*. Endocrine, 2014. **45**(1): p. 114-21.
256. Dagdelen, S., N. Cinar, and T. Erbas, *Increased thyroid cancer risk in acromegaly*. Pituitary, 2014. **17**(4): p. 299-306.
257. Kim, H.J., et al., *Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area*. Eur J Nutr, 2017. **56**(3): p. 965-971.
258. Cheung, N.W. and S.C. Boyages, *The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **46**(5): p. 545-9.
259. Ruchała, M., et al., *Risk of neoplasms in acromegaly*. Contemporary oncology (Poznan, Poland), 2012. **16**(2): p. 111-117.
260. Reverter, J.L., et al., *Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable?* PLoS One, 2014. **9**(8): p. e104174.
261. Díaz-Cadorniga, F.J. and E. Delgado-álvarez, *Déficit de yodo en España: situación actual*. Endocrinología y Nutrición, 2004. **51**(1): p. 2-13.
262. Loeper, S. and S. Ezzat, *Acromegaly: re-thinking the cancer risk*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2008. **9**(1): p. 41-58.
263. Kan, S., et al., *The effect of disease activity on thyroid nodules in patients with acromegaly*. Endocrine Journal, 2019. **66**(4): p. 301-307.
264. Dogansen, S.C., et al., *Evaluation of the natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly*. Pituitary, 2019. **22**(1): p. 29-36.
265. Bogazzi, F., et al., *Thyroid vascularity is increased in patients with active acromegaly*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(1): p. 65-70.
266. Wu, X., et al., *GH, IGF-1, and age are important contributors to thyroid abnormalities in patients with acromegaly*. International Journal of Endocrinology, 2018. **2018**.
267. Cannavo, S., et al., *Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up*. Hormone and metabolic research, 2000. **32**(05): p. 190-195.

268. Manavela, M., et al., *Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly*. *Pituitary*, 2015. **18**(6): p. 912-5.
269. Kim, H.K., et al., *Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly*. *PLoS One*, 2014. **9**(10): p. e110241.
270. Yashiro, T., et al., *Expression of insulin-like growth factor receptors in primary human thyroid neoplasms*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1989. **121**(1): p. 112-20.
271. Kimura, E.T., et al., *High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma*. *Cancer Res*, 2003. **63**(7): p. 1454-7.
272. Mian, C., et al., *AHR over-expression in papillary thyroid carcinoma: clinical and molecular assessments in a series of Italian acromegalic patients with a long-term follow-up*. *PLoS One*, 2014. **9**(7): p. e101560.
273. Aydin, K., et al., *Genetic Alterations in Differentiated Thyroid Cancer Patients with Acromegaly*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016. **124**(3): p. 198-202.
274. Roelfsema, F., et al., *Diminished and irregular thyrotropin secretion with preserved diurnal rhythm in patients with active acromegaly*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(6): p. 1945-50.
275. Lamberg, B.A., et al., *Thyroid function in acromegaly before and after transsphenoidal hypophysectomy followed by cryoapplication*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1976. **82**(2): p. 254-66.
276. Gotzsche, L.S., et al., *The influence of growth hormone and thyroxine on iodothyronine deiodinase activity in the liver, kidney and brown adipose tissue in hypophysectomized rats*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1991. **125**(2): p. 219-26.
277. Carvalho, P., E. Lau, and D. Carvalho, *Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results*. *Pituitary*, 2015. **18**(6): p. 844-60.
278. Dogansen, S.C., et al., *The higher incidence of autoimmune thyroid disease in prolactinomas than in somatotrophinomas*. *Growth Hormone & IGF Research*, 2016. **29**: p. 45-49.
279. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(11): p. 3933-51.
280. Wolinski, K., et al., *Thyroid lesions in patients with acromegaly - case-control study and update to the meta-analysis*. *Endokrynol Pol*, 2017. **68**(1): p. 2-6.

281. Xu, D., et al., *Evaluation of the thyroid characteristics of patients with growth hormone-secreting adenomas*. BMC endocrine disorders, 2019. **19**(1): p. 94-94.
282. Wu, X., et al., *GH, IGF-1, and Age Are Important Contributors to Thyroid Abnormalities in Patients with Acromegaly*. International Journal of Endocrinology, 2018. **2018**: p. 6546832.
283. Tramontano, D., et al., *Insulin-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves'-IgG*. Endocrinology, 1986. **119**(2): p. 940-2.
284. Cannavo, S., et al., *Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up*. Horm Metab Res, 2000. **32**(5): p. 190-5.
285. Chen, Z., et al., *Incidence rate and risk factors of early repolarization in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma: a cohort study*. Therapeutics and clinical risk management, 2019. **15**: p. 65.
286. Durante, C., et al., *The natural history of benign thyroid nodules*. Jama, 2015. **313**(9): p. 926-35.
287. Rezzonico, J., et al., *Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome*. Thyroid, 2008. **18**(4): p. 461-4.

