



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



AKROMEGALİ HASTALARINDA
LAKRİMAL BEZDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK MERGEN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. CEYHUN ARICI
İSTANBUL – 2020

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

**AKROMEGALİ HASTALARINDA
LAKRİMAL BEZDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER**

**GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK MERGEN**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. CEYHUN ARICI
İSTANBUL – 2020**

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimimde bilgi, beceri ve tecrübelerini bana aktaran, yetişmemde büyük emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Osman Şevki Arslan'a ve çok değerli hocalarım Prof.Dr. Güzin İSKELELİ'ye, Prof.Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof.Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e, Prof.Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof.Dr. Gülipek TİGREL'e, Prof.Dr. Solmaz BALCI AKAR'a, Prof.Dr. Emel BAŞAR'a, Prof.Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof.Dr. Mehmet Akif ÖZDAMAR'a, Prof.Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof.Dr. Sema ÇÖKEM ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Prof.Dr. Mustafa Erdoğan CİCİK'e, Doç.Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, Doç.Dr. Didar UÇAR'a, Doç.Dr. Ceyhun Arıcı'ya ve Dr.Öğr. Üyesi Cezmi Doğan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumunda ve yazılmasında olduğu kadar ihtisas eğitimimin her aşamasında bana destek olan, bilgisini ve tecrübesini aktaran, birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve onur duyduğum çok değerli hocam Doç.Dr. Ceyhun Arıcı'ya gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimde multidisipliner çalışma konusunda desteklerini esirgemeyen Prof.Dr. Pınar Kadioğlu, Prof.Dr. Osman Kızılkılıç ve Prof.Dr. Necmettin Tanrıöver'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Tezimin hastalarının organize edilmesi konusunda yardımlarını esirgemeyen Endokrin polikliniğinde görevli hemşireler Kaniye Berber Karababa ve Sibel Taze'ye teşekkürlerimi sunarım.

Başta Uzm.Dr. Mustafa HEPOKUR, Uzm.Dr. Bilge BATU, Uzm.Dr. Fatih BALTU, Uzm.Dr. Samira Hagverdiyeva, Uzm.Dr. Ozan Burgazdere, Uzm.Dr. Atilla ŞAHİN, Dr. Ümit Yaşar GÜLESER ve Dr. Busenur GÖNEN olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme ve eşim Dr. Dt. Elif Saraçoğlu Mergen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,

Dr. Burak Mergen

İstanbul-Şubat 2020

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
ETİK KURUL ONAYI.....	IV
ÖZET (TÜRKÇE).....	V
ÖZET (İNGİLİZCE).....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akromegali	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Klinik Bulgular	4
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Tedavi	11
2.1.7. Örnek Kılavuz (Endokrin Topluluğu Kılavuzu)	15
2.1.8. Prognoz	18
2.2. Lakrimal Bez	20
2.2.1. Lakrimal Bez Yapı ve Fonksiyonu	20
2.2.2. Lakrimal Bez Embriyolojisi	21
2.2.3. Lakrimal Bez Kanlanması	21
2.2.4. Lakrimal Bezin İnnervasyonu	22
2.2.5. Lakrimal Bezin Oküler Yüzey Sağlığına Katkısı	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hastalar	24
3.2. Yöntem	25
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	52

SİMGE VE KISALTMALAR

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

BH: Büyüme hormonu

TBUT: Gözyaşı kırılma zamanı

OSDI: Oküler yüzey hastalık indeksi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

İA: İnaktif akromegali

AA: Aktif akromegali

NFA: Nonfonksiyonel hipofiz adenomu

MEN: multipl endokrin neoplazi

FIPA: Familial izole pituiter adenom

X-LAG: X kromozomu ilişkili akrogigantizm

SST-2: Somatostatin reseptör tip 2

GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

DR2: Dopamin reseptörü tip 2

SRL: Somatostatin reseptör ligandı

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aktif akromegali hastasının örnek lakrimal bez alan seçimi

Şekil 2. Kontrol grubu hastasının örnek lakrimal bez alan seçimi

Şekil 3. Lakrimal bez hacminin (mm^3) her bir gruptaki ziyaretler arası değişimi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Akromegali ve nonfonksiyonel hipofiz adenomu hastalarının farklı vizitlerindeki lakrimal bez hacmi, gözyaşı parametreleri ve serum IGF-1, BH düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 2. Tüm hastalar içerisinde korelasyon incelemesi sonuçları

Tablo 3. Akromegali hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

Tablo 4. Nonfonksiyonel hipofiz adenomu hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

Tablo 5. Aktif akromegali, inaktif akromegali ve nonfonksiyonel hipofiz adenomu hastalarının farklı vizitlerindeki lakrimal bez hacmi, gözyaşı parametreleri ve serum IGF-1, BH düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6. İnaktif akromegali hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

Tablo 7. Aktif akromegali hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

ETİK KURUL ONAYI

Tarih ve Sayı: 10/04/2018-134268



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Burak
MERGEN'in etik kurul kararı A-
55

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 15.02.2018 tarih, 86977808-604.01.03-63669 sayılı yazı

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi **Doç.Dr.Ceyhun ARICI**'nin danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Burak MERGEN**'in yürütücülüğünde **Prof.Dr.Pınar KADIOĞLU**, **Prof.Dr.Osman KIZILKILIÇ** ve **Prof.Dr.Necmettin TANRIÖVER**'in yardımcılıklarında "**Akromegali Hastalarında Lakrimal Bezde Oluşan Değişiklikler**" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **03 Nisan 2018** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup ,etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Gökhan İPEK
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE0ACKKCS>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Amaç: Akromegali hastalarında kontrol grubuna kıyasla lakrimal bez hacminin değerlendirilmesi ve olası artışın gözyaşı fonksiyonları ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Herhangi bir oküler patolojisi olmayan 38 aktif akromegali (AA) ve 48 inaktif akromegali (İA) hastası çalışma grubu olarak, yaş ve cinsiyet açısından eş 44 nonfonksiyonel hipofiz adenomu (NFA) hastası ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. 0, 3, 6. aylarda akromegali hastalarının, 0 ve 3. aylarda ise kontrol grubunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile lakrimal bez hacimleri hesaplanmıştır. Aynı vizitlerde Schimer, gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) ve oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) ile hastaların gözyaşı fonksiyonları değerlendirilmiştir. Tüm verilerin hastaların serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve büyüme hormonu (BH) düzeyleriyle korelasyonu incelenmiştir.

Bulgular: Akromegali hastalarının ortalama lakrimal bez hacmi 0. ve 3. ayda $116,0 \pm 33,2 \text{ mm}^3$ ve $119,5 \pm 36,4 \text{ mm}^3$, kontrol grubunun ise 0 ve 3. ayda $65,2 \pm 22,3 \text{ mm}^3$ ve $63,2 \pm 22,3 \text{ mm}^3$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). İA ve AA hastalarının lakrimal bez hacimleri arasında her üç vizitte de anlamlı fark bulunamamıştır. Tüm hastalar içerisinde IGF-1 ve BH düzeyleri lakrimal bez hacmiyle pozitif korelasyon göstermiştir ($p < 0,001$; sırasıyla $r = 0,52$; $r = 0,6$). İA hastalarında IGF-1 düzeyleri TBUT ve Schirmer değerleriyle pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $p = 0,006$; $r = 0,39$ ve $p = 0,004$; $r = 0,41$).

Sonuç: Akromegali hastalarının lakrimal bez hacmi kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak bulunmuş ve bu yükseklik IGF-1 ve BH düzeyleriyle korelasyon göstermiştir. İA hastalarında IGF-1 düzeyinin TBUT ve Schirmer değerleriyle pozitif korelasyon göstermesi akromegali hastalarında kuru göz açısından IGF-1'in koruyucu katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak kontrol grubuna kıyasla gözyaşı fonksiyonları açısından akromegali hastalarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Akromegali, lakrimal bez hacmi, IGF-1, büyüme hormonu, gözyaşı

ABSTRACT

Aim: Evaluation of the lacrimal gland volume (LGV) in acromegaly patients compared to a control group and investigation of the relationship between any possible increase in its volume and the tear functions were aimed.

Methods: 38 patients with uncontrolled (UA) and 48 patients with controlled acromegaly (CA) and age- and gender-matched 44 patients with nonfunctional hypophyseal adenoma were included in the study. LGV of the acromegaly patients were evaluated at the baseline, 3rd, and 6th month visits with magnetic resonance imaging. Tear functions were evaluated at the same visits with Schirmer's test, tear breakup time (TBUT), and OSDI scores. Correlation of all results with serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) was investigated.

Results: The mean LGV of the acromegaly patients was $116.0 \pm 33.2 \text{ mm}^3$ at the baseline visit and $119.5 \pm 36.4 \text{ mm}^3$ at the 3rd month visit, while it was $65.2 \pm 22.3 \text{ mm}^3$ and $63.2 \pm 22.3 \text{ mm}^3$ in the control group ($p < 0.001$). No significant difference was found between the UA and CA patients in terms of the LGV in three consecutive visits. Among all patients, IGF-1 and GH levels showed positive correlation with the LGV ($p < 0.001$; $r = 0.52$; $r = 0.6$, respectively). IGF-1 levels showed positive correlation with TBUT and Schirmer values in the UA patients ($p = 0.006$; $r = 0.39$ and $p = 0.004$; $r = 0.41$).

Conclusion: LGV of the acromegaly patients was higher than the control group and it showed positive correlation with the IGF-1 and GH levels. Positive correlation of IGF-1 levels with TBUT and Schirmer values might support the hypothesis that IGF-1 can provide protective effect against dry eye in acromegaly patients. However, no significant difference was found between the acromegaly patients and control group in terms of the tear function tests.

Keywords: Acromegaly, lacrimal gland volume, IGF-1, growth hormone, tear film

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali büyüme hormonunun (BH) ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) yüksek miktarda salgılanmasıyla oluşan bir hastalıktır. Olguların %95'inden fazlasında sebep BH salgılayan hipofiz kaynaklı bir tümördür. Hastalığın yıllık görülme sıklığı dünya genelinde milyonda 40-70 kişi arası olarak, batı ülkelerinde ise milyonda 3-4 kişi olarak bildirilmektedir [1]. Hastalığın klinik bulguları BH'nin fazla sekresyonu ile ilişkili olarak veya hipofizer kitlenin yaptığı bası kaynaklı olarak ortaya çıkmaktadır. BH salgısıyla hastada karakteristik akral büyüme, geniş dudak ve burun, artmış deri kalınlığı ve frontal kemiğin hipertrofisi izlenmektedir. Akromegali, BH nedeniyle çeşitli organomegalilere de sebep olmaktadır. Göz üzerinde ise bitemporal hemianopsi, görme kaybı, korneal veya intraoküler basınç değişikliklerine [2], gözyaşı kırılma zamanında azalmaya [3], koroid kalınlık artışına [4] ve kornea endotel sayısında azalmaya [5] yol açabilmektedir. Hastalığın tedavisinde adenomun cerrahi eksizyonu gerçekleştirilmekte, medikal tedavide ise sıklıkla somatostatin analogları kullanılmaktadır. Çeşitli organomegalilere neden olan bu hastalıkta ilk olarak lakrimal bez hipertrofisiyle akromegali tanısı konan bir vaka bildiri olsa da bu hastalıkta lakrimal bezin büyüklüğünün ve hacminin değerlendirildiği kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Gözyaşının aköz kısmının salgısı lakrimal bez ve aksesuar bezler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Kornea ve oküler yüzeyin homeostazisi için sağlıklı gözyaşına ihtiyaç vardır. Lakrimal bezden salgılanan gözyaşının miktarı ve içeriği çeşitli hormonal ve nöral sistemler aracılığıyla kontrol edilmekte ve çeşitli hastalıklar neticesinde gözyaşı bezinin salgıladığı gözyaşı miktarı ve içeriği etkilenebilmektedir. Gözyaşı azlığı veya fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan kuru göz tanısında ise Schirmer testi veya gözyaşı kırılma zamanı kullanılabilir.

Akromegali hastalarında çeşitli organomegaliler gözlenmektedir. Bu sonucun IGF-1 düzey artışı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Örneğin, kalpte yaptığı

etkiyle akromegali hastalarında hipertrofik kardiomyopati sıklığı artmıştır; karaciğeri etkileyerek hepatomegali ayırıcı tanısına da girebilir. Proptozis ve epifora şikayetiyle başvuran iki hastada akromegali tanısı saptanmış olsa da [6] hastalığın lakrimal bezde yarattığı etki incelenmemiştir. Çalışmamızla birlikte akromegali hastalarında lakrimal bez hacminin artışı değerlendirilmiş ve tedavi sonrası lakrimal bez hacminde oluşacak değişiklikler irdelenmiş olacaktır. Ayrıca lakrimal bez hacminin gözyaşı parametreleriyle olan ilişkileri değerlendirilerek lakrimal bezin boyutuyla fonksiyonu arasında ilişkisi olup olmadığı incelenmiş olacaktır. Çünkü yapılan çalışmalarda deneysel olarak kuru göz oluşturulmuş farelerde lakrimal bez hacminin küçüldüğü [7], nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan insanlarda da lakrimal bez hacminin küçüldüğü gözlemlenmiştir [8]. Bu bulgular gözyaşı fonksiyonlarının lakrimal bez hacmiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış aktif akromegali hastalarında ve inaktif akromegali hastalarında lakrimal bez hacmi değerlendirmesi yapmak ve nofonksiyonel hipofiz adenomu hastalarına kıyasla 0-3-6. aylardaki değişimi takip etmektir. Saptanan değişimin ise gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer ve OSDI skorlarına olan etkisi incelenerek akromegali hastalarının gözyaşındaki olası değişikliklerin sebebi, lakrimal bez hacmi ve serum IGF-1 ve BH düzeyleriyle ilintili olarak irdelenmiş olacaktır. Bu sayede IGF-1 ve BH fazlalığının oküler yüzeye etkisi değerlendirilecek ve lakrimal bez hacminin gözyaşı fonksiyonundaki rolü de incelenmiş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akromegali

2.1.1. Tanım

Akromegali, büyüme hormonunun (BH) persistan bir şekilde yüksek olması ile seyreden bir hastalıktır. BH, kendi reseptörü aracılığıyla en çok karaciğerde olmak üzere insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üretimini uyarır. IGF-1'in yüksek seviyeleri ise hücre proliferasyonunu uyarır, apoptozu inhibe eder ve akromegalinin klinik bulgularının çoğundan sorumludur [9].

2.1.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji

Akromegalinin en sık sebebi BH salgılayan bir hipofiz tümörüdür, tüm hastaların %95'inden fazlasında olan bu adenom tipi somatotrof hücrelerden ortaya çıktığı için somatotropinoma olarak da adlandırılır [10]. BH'nin ektopik üretimi oldukça nadir olmakla birlikte bazı nöroendokrin tümörlerde (sıklıkla akciğer veya pankreas kökenli) veya lenfomada BH salgılandığına dair vaka bildirimleri mevcuttur [11]. Buna karşılık büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (GHRH) aşırı salgılanması da nadir, fakat iyi bilinen bir akromegali sebebidir. Akciğer, pankreas, tiroidin nöroendokrin tümörleri, feokrositoma veya hipotalamik gangliositoma ilişkili olabilir.

Hastalık genellikle sporadik olarak izlense de akromegalinin bir bileşeni olduğu bazı famiyal sendromlar da tanımlanmıştır. Bu sendromlara örnek olarak multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) ve MEN4, famiyal izole pituiter adenom (FIPA) ve Carney kompleksi, sporadik mozaik germline hastalığı olan McCune Albright sendromu gösterilebilir [12,13]. Bu sendromlara sahip hastalarda başlangıç yaşı daha erken olup bulgular daha şiddetli olarak gözlenebilir [14]. Medikal tedaviye de bu tipler genellikle daha dirençlidir [14]. Yakın zamanda tanımlanan X kromozomu ilişkili akrogigantizm (X-LAG) de çocukluk çağı gigantizminde sebep olarak yer almaktadır [15].

2.1.3. Epidemiyoloji

Akromegalinin prevalansı ile ilgili popülasyon çalışmalarının büyük çoğunluğu Avrupa ülkelerinden gelmektedir. Akromegalinin prevalansı çeşitli çalışmalarda 100 000 kişide 2,8-13,7 olarak bildirilmiştir [16]. Hastalığın yıllık insidansı ise 100 000 kişide 0,2-1,1 olarak bildirilmiştir. Hastalığın tanı yaşının median değeri tüm çalışmalarda 4. dekada denk gelmektedir (40,5-47). 20 yaşın altında ise oldukça nadir görülmekle birlikte, bu yaş grubundaki hastalar tüm hastaların yaklaşık %5'lik bir kısmını oluşturmaktadır [1,17]. Yıllık insidansın oldukça düşük olması cinsiyet dağılımı açısından yorum yapılmasını zorlaştırmaktadır, ancak kadın erkek dağılımı eşit olarak görülmektedir [1].

Hastalığın yavaş ve sinsi seyri nedeniyle hastalığın ortaya çıkmasından tanı anına kadar geçen süre oldukça uzundur. Tahmini median tanı gecikmesi 4,5-5 yıl olarak bildirilmiş olsa da 15-20 yıl kadar tanıda gecikme de bildirilmiştir [16]. Fakat tüm bu veriler hastalardan gelen sözel verilere dayanmaktadır. Bu nedenle hastalığın başlangıç döneminin tam tespiti mümkün olmamaktadır. Tanıda var olan bu gecikme nedeniyle akromegali hastalarının birçoğu cerrahi ihtiyacı duymaktadır.

Akromegalinin yer aldığı sendromların epidemiyolojik verileri ise kısıtlıdır. Yapılan iki farklı çalışmada MEN1 sıklığı tüm akromegali hastaları içerisinde %0,25-0,95 olarak bildirilmiştir [18,19].

2.1.4. Klinik Bulgular

Akromegalideki klinik bulgular genişlemekte olan hipofizer kitlenin yaptığı lokal etkilere ve salgılanan BH ve IGF-1'in vücut üzerinde direkt ve indirekt olarak yarattığı değişikliklere bağlı olarak gelişmektedir. Bu değişiklikler sistemik komplikasyonlara ve yaşam kalitesinde düşmeye yol açabilir. Klinik bulgular; akrall büyüme, yumuşak dokuda şişlik, artralji, prognatizm, hafif hiperglisemi, menstrüel bozukluk, erektil disfonksiyon ve hiperhidrozis gibi hafif bulgulardan fasiyal ve iskeletsel görüntü değişiklikleri, osteoartrit, uyku apnesi, şiddetli hipertansiyon, diyabetik ketoasidoz ve solunum veya kalp yetmezliğine varan şiddetli bulgulara kadar uzanan geniş bir yelpazededir [20]. Somatotropinoma epifizyal plakların kapanmasından önce geliştiği takdirde gigantizme yol açabilir. Hastaların tanı anındaki en sık bulguları akrall büyüme ve kaba yüz hatlarıdır. Bunun dışında baş

ağrısı, makroglossi, aşırı terleme, artralji, artmış cilt kalınlığı, horlama, yorgunluk ve karpal tünel sendromu da diğer sık bulgulardandır [16].

Tipik yüz ve akral değişiklikler oldukça karakteristik olsa da oldukça yavaş bir şekilde geliştiği için hastanın kendisi, yakınları ve doktoru tarafından fark edilmesi kolay olmaz. Yukarıda da bahsedildiği üzere bu durum tanıda gecikmeye yol açmaktadır [21].

2.1.4.1. Lokal etkiler

Baş ağrısı

Baş ağrısı hastaların %60 kadarında bulunmaktadır ve şikayetin varlığının tümörün çapıyla ilişkisi yoktur. Baş ağrısı şikayeti muhtemelen tümörde büyüme olduğunu işaret etmektedir. Dura materin gerilmesi veya trigeminal siniri irrite edecek şekilde kavernoöz sinüs invazyonu ile ilişkili olarak baş ağrısının ortaya çıktığı düşünülmektedir [22,23].

Görsel bozukluklar

Yukarı ve öne yönde büyüyen adenomlar optik kiazmaya bası yaparak görme alanı bozukluklarına yol açabilir. Görme alanı bozukluğu öncelikli olarak superior temporal bölgenin midperiferinde başlar ve daha sonra bitemporal heteronim hemianopsiye doğru ilerler. Tedavi edilmediği takdirde uzun süren basılar kalıcı görme kaybına yol açabilir [23].

Diğer bulgular

İleri derecede genişlemiş adenomlarda hidrocefali, unilateral egzoftalmus (orbital invazyon nedeniyle) ve nöbetler izlenebilir. Buna ek olarak ise tanı anında adenomların büyük çoğunluğu makroadenom özelliğinde olduğu için hastaların yaklaşık 3/4'ünde tanı anında çeşitli derecelerde hipopituitarizm mevcuttur [23–27]. Hastaların 1/3'ünde ise hipofiz sapı basısına veya prolaktin ko-sekresyonuna bağlı hiperprolaktinemi izlenebilmektedir [26,28]. Fakat genelde prolaktin düzeyleri 100 ng/mL'den (2100 mIU/L) düşüktür [29].

2.1.4.2. Sistemik etkiler

Akral büyüme

El ve ayaklarda belirgin büyüme tanı anında hastaların tamamına yakınında mevcuttur [20]. Akral büyüme genellikle yumuşak doku şişliği şeklindedir. Bu nedenle oluşan parmak kalınlığında artış nedeniyle eldiven, ayakkabı ve yüzük numarasında artış izlenebilmektedir. Osteoartrit ve eklem hiper mobilitesi de el deformitelerine katkı sağlayabilmektedir [30].

Orofasiyal değişiklikler

Tipik yüz değişiklikleri belirgin kaş protrüzyonu, alında çizgilenme, burun ve kulaklarda büyüme, dudakların, deri kırışıklıklarının ve nazolabiyal katlantıların kalınlaşması, mandibular prognatizmdir. Prognatizm nedeniyle dental maloklüzyon ve diş aralıklarında açılma izlenmektedir. Makroglossi de sık bir bulgudur ve obstrüktif uyku apnesine yol açabilir. Laringeal hipertrofi ve paranasal sinüslerde genişleme nedeniyle ses değişikliği gözlenebilmektedir [25].

Cilt değişiklikleri

Cilt değişiklikleri akromegalide karakteristiktir ve fasiyal-akral deformitelerin sebeplerinden biridir. Ciltte şişkin görünüm en çok yüz, el ve ayaklarda belirgindir. Yüz cildindeki nazolabiyal katlantılar ve yüz kırışıklıklarında ve topukta kalınlaşma izlenir. Avuç içi ve ayak tabanı cildindeki kalınlaşma genellikle uzun süreli tedavisiz kalan akromegali hastalarında gözlenmektedir. Bu değişikliklerin tamamı ciltte glikozaminoglikan birikimi, artmış bağ doku kollajen üretimi ve ödem ile ilişkilidir [31].

Sebase bezlerde genişleme hiperhidroze ve kötü kokulu yağlı bir cilde neden olur. Hastaların yaklaşık %70'inde erken dönemde bu bulgular izlenmektedir [25,31]. Ciltte skin tag görülebilir ve bu bulgu adenomatöz kolon polipi varlığı riskine işaret eder [32]. Psöriyazis ve insülin direncine bağlı akantozis nigrikans da izlenebilmektedir. Cilt kapillerindeki değişiklik vazokonstriksiyonu tetiklediği için hastaların yaklaşık 1/3'ünde Raynaud fenomeni görülebilmektedir. Hirsütizm, hipertrikoz ve vücut kıllarında kalınlaşma da gözlenebilmektedir [33].

Kas ve iskelet sistemi değişiklikleri

Akromegalik artropati hastaların yaklaşık %84'ünü etkiler ve genellikle ileri yaş kadın hastaları daha çok etkilemeye meyillidir. Artropatide vücuttaki her eklem etkilenebilir. Hastaların çoğunda eklemlerde şişlik, hipermobilité ve kartilajinöz kalınlaşma izlenebilmektedir. Bu hastaların ise yaklaşık yarısında eklem problemleri günlük hayatını kısıtlayacak düzeye ulaşabilmektedir [34]. Akromegali ayrıca normal kemik dansitesine rağmen artmış sıklıkta vertebral kompresyon fraktürleri ile ilişkili olabilir ve fraktür riski hipogonadizm nedeniyle artabilir [34]. El ve ayaklarda duysal bozukluklarla seyreden periferik nöropatiler oldukça sık izlenmektedir. Karpal tünel sendromu nöral genişleme ve bilek bölgesindeki doku genişlemesi nedeniyle hastaların %20-64'ünde izlenebilmektedir [35,36]. Muskuloskeletal sisteme ait ağrılar oldukça sıktır ve yaşam kalitesini düşürmektedir [37].

Solunum sistemi etkileri

Üst hava yolu obstrüksiyonu horlama ve uyku apnesinin yanı sıra cerrahi sırasında entübasyon zorluğuna da neden olabilmektedir [38]. Uyku apnesi hastaların %20-84'ünde görülebilmektedir [39]. Bu olguların büyük çoğunluğu obstrüktif uyku apnesi şeklinde iken nadir bazı olgularda santral veya mikst apne de izlenebilmektedir. Hipoventilasyon ve hipoksemi santral solunumsal depresyon ve kifoskolyoz nedeniyle izlenebilmektedir [39].

Metabolik komplikasyonlar

BH fazlalığı; insülin direnci, artmış glukoneogenez ve lipoliz ve azalmış periferik glukoz alımı ilişkilidir [40]. Bu nedenle akromegali, bozulmuş glukoz toleransı (%40-52 olguda), diabetes mellitus (%28-46) ve dislipidemi ile sıklıkla ilişkilidir [41-43].

Kardiyovasküler komplikasyonlar

Akromegalide hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Bir meta-analizde, akromegali hastalarındaki ortalama hipertansiyon prevalansı %35 olarak bulunmuştur [44]. Valvulopatiler, aritmiler ve iletim bozuklukları da sıklıkla izlenebilmektedir. Buna ek olarak ise, BH ve IGF-1 fazlalığı nedeniyle konsantrik

formda spesifik bir kardiyomyopati gelişerek hastalarda kalp yetmezliği oluşabilmektedir. Tanı anında kalp hastalığının var olduğu takdirde mortalite oranı 15 yılda %100 olarak bildirilmiştir [35].

Akromegalide diğer kardiyovasküler risk faktörleri de mevcut olabilmektedir. Artmış trigliserit, lipoprotein-a, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü bu riskleri arttırmaktadır. Fakat ilginç bir şekilde koroner arter hastalığı prevalansı akromegali hastalarında artmamıştır. Tüm bunlar ışığında, akromegali hastalarında kardiyovasküler açıdan agresif bir takip ve tedavi yaklaşımı izlenmesi gerekmektedir [10].

Nöropsikolojik değişiklikler

Çoklu komorbidite ve somatik değişiklikler nedeniyle akromegali hastalarında yaşam kalitesi oldukça düşüktür. Akromegali hastalarında birçok emosyonel ve psikolojik değişiklikler bildirilmiştir. Örneğin, düşük özgüven nedeniyle kişilik değişiklikleri, vücut imaj distorsiyonu, insanlar arası ilişkilerde bozulmalar, sosyal çekilme, algıda bozukluk, depresyon ve anksiyete izlenebilmektedir [45].

Nörolojik değişiklikler

Baş ağrısı ve görme bozukluğu dışında akromegali hastalarında intrakraniyal anevrizma, serebellar tonsillerde herni, iştme kaybı, pituiter apopleksi gibi nörolojik komplikasyonların daha sık geliştiği bildirilmiştir [46–48].

Neoplastik komplikasyonlar

Muhtemelen IGF-1 yüksekliğinin tümörogenezisi uyarıcı etkisi nedeniyle akromegalide bazı tümör tiplerinde artmış riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir [35]. Bu kanserlerden en iyi bilineni kolorektal kanserlerdir. Akromegali hastalarında hem benign tümörlerde (adenom ve hiperplastik polipler) hem de kolon kanserinde artmış risk mevcuttur. Ayrıca kolon kanseri için standardize mortalite oranı da aktif akromegali hastalarında daha yüksektir [49–51].

Akromegali hastalarında tiroid nodüler hastalığı ve tiroid kanser riski de artmıştır (odds oranı sırasıyla 6,9 ve 7,5) [52]. Buna ek olarak, tiroid kanseri son birkaç yılda akromegali hastalarında en sık saptanılan kanserlerden biri olmuştur

[53,54]. Ancak bunun nedeninin artmış BH ve IGF-1 nedeniyle mi yoksa tanı yöntemlerinin tüm dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmasıyla mı ilgili olduğu net değildir [55].

Akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda mortalitenin en sık sebebinin kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler olduğu gösterilmiştir [56,57].

Gigantizm

Gigantizm, somatotropinomaların yalnızca %5'inde görülen nadir bir durumdur. Klinik bulgular epifiziyal kırırdağın kapanmasından önce BH salgısının artışına bağlı olarak görülmektedir. Hastaların %29-50'sinde *AIP* gen mutasyonu saptanmıştır [58,59]. FIPA olgularının ise %30'unu somatotropinomalar oluşturmaktadır [60].

Yakın zamanda tanımlanan X kromozomu ilişkili akrogigantizm sendromunda (X-LAG) ise bulgular 2-3 ay gibi çok kısa bir sürede dahi başlayabilir. Hastalarda artmış iştah gözlenebilir. Bu sendroma sahip hastaların adenomları oldukça invazivdir ve medikal tedaviye yüksek direnç gösterirler [61].

Göz Bulguları

Göz üzerinde bitemporal hemianopsi, görme kaybı, korneal veya intraoküler basınç değişikliklerine [2], gözyaşı kırılma zamanında azalmaya [3], koroid kalınlık artışına [4] ve kornea endotel sayısında azalmaya [5] yol açabilmektedir. Çeşitli organomegalilere neden olan bu hastalıkta ilk olarak lakrimal bez hipertrofisiyle akromegali tanısı konan bir vaka bildirimi olsa da bu hastalıkta lakrimal bezin büyüklüğünün ve hacminin değerlendirildiği kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Proptosis ve epifora şikayetiyle başvuran iki hastada akromegali tanısı saptanmış olsa da [6] hastalığın lakrimal bezde yarattığı etki incelenmemiştir.

2.1.4.3. Kliniğe başvuru şekli

Akromegali hastalarının yaklaşık %40'ı başlangıçta bir dahiliye uzmanı tarafından tanı almaktadır. Kalan hastalar ise görme bozukluğu nedeniyle oftalmologlar tarafından, kapanış bozuklukları nedeniyle diş hekimleri tarafından, menstrüel disfonksiyon veya infertilite nedeniyle jinekologlar tarafından, osteoartrit

nedeniyle romatologlar tarafından ve obstrüktif uyku apnesi nedeniyle uyku bozuklukları uzmanı tarafından tanınır [62].

Akromegali hastalarında başlangıçta yüz ve akral değişiklikler çok sık olsa da nadiren hasta tarafından fark edildiği için genellikle hastaların başvuru şekli farklı bir sebeptir. Örneğin yapılan bir çalışmada kadınlarda akromegali tanısı aldıkları anda başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde menstrüel düzensizlik (%21,2) en sık başvuru şekli iken, erkeklerde ise erektil disfonksiyon veya libido kaybı (%19,4) en sık başvuru şekli olarak saptanmıştır [26].

Herhangi bir somatotropinoma insidental olarak tespit edildiğinde dahi akromegalinin tipik bulguları henüz oturmamış olabileceği düşünülerek mutlaka hastanın serum IGF-1 düzeyine bakarak akromegali dışlanmalıdır [63].

2.1.5. Tanı

Akromegali klinik bulgularıyla gelen tüm hastalara biyokimyasal tarama önerilmektedir. IGF-1 düzeyinin ölçülmesi ilk seçenek olarak tercih edilmektedir [64]. Çünkü BH sekresyonunun en önemli belirteçidir. IGF-1 düzeyleri BH düzeyleriyle log-lineer bir ilişki göstermektedir .[65]. Serum IGF-1 yarı ömrü yaklaşık 15 saattir ve düzeyleri görece stabildir [66]. Fakat IGF-1 bağlayıcı proteinler yarı ömrünü anlamlı bir şekilde uzatabilmektedir. Normal bir IGF-1 düzeyi varlığı hastada akromegali tanısının dışlanmasını sağlasa da, IGF-1 düzeyinin yüksek olması yalancı pozitiflikle ilişkili olabilmektedir. Gebelik ve geç puberte dönemi yalancı pozitiflik yapabilecek sebeplerdir.

Normal, düşük veya yüksek IGF-1 düzeyleri karaciğer veya böbrek yetmezliğinde, hipotiroidide, malnütrisyonunda, şiddetli enfeksiyonda ve kontrolsüz diabetes mellitusta görülebilmektedir [67–69]. Oral östrojenler, karaciğerin BH'ye yanıtını azaltır ve IGF-1 düzeylerinin düşük olmasına neden olabilir. Normal BH düzeylerine rağmen yüksek ölçülen IGF-1 düzeyleri klinik bulgulara bakılarak değerlendirilmelidir, çünkü erken hastalık döneminde bu gibi bir tabloyla karşılaşılabılır [70].

Akromegali hastalarının büyük çoğunluğu birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki hekimler tarafından tanı aldığı için akromegali komorbiditelerinin bilincinde olmak önemlidir. Fakat akromegali komorbiditelerine sahip tüm hastaları

kapsayacak tarzda bir tarama yapmanın (serum IGF-1 düzeyinin ölçülmesi) faydalı olacağına dair yeterli bir kanıt bulunmamaktadır [71]. Fakat komorbiditelerin birçoğuna aynı anda sahip olan kişilerde tarama yapmak faydalı olacaktır [62].

2.1.6. Tedavi

Akromegali tedavi edilmediğinde yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden bir hastalıktır. Tedavide ise üç seçenek mevcuttur; cerrahi, medikal tedavi, radyoterapi. Hızlı düzelme şansı sunduğu için en sık tercih edilen tedavi şekli cerrahidir. Ancak cerrahi yapılan hastaların yaklaşık %50'sinde cerrahi kür mümkün olmamakta ve bu nedenle hastaların adjuvan tedaviye devam etmeleri gerekmektedir [10,72,73]. Bu hastalara ise adjuvan olarak medikal tedavi önerilmektedir. Radyoterapi ise üçüncü basamak tedavi modalitesi olarak yalnızca agresif seyreden, cerrahi ve medikal tedaviye yanıtız adenomlarda tercih edilebilmektedir [10].

2.1.6.1. Medikal Tedavi

Akromegalinin medikal tedavisinde temel olarak 3 grup ilaç kullanılmaktadır: somatostatin reseptör ligandları (SRL), dopamin agonistleri ve BH reseptör antagonistleri. Tüm bu seçenekler mevcut olsa da güncel öneriler medikal tedavide öncelikli olarak birinci jenerasyon SRL ajanlarının deneme-yanılma yöntemiyle kullanılmasına dayanmaktadır [10]. Bu yaklaşımın yerine son dönemlerde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı her geçen gün yaygın olarak tercih edilmektedir.

Yukarıda da bahsedildiği üzere, akromegali hastalarında birinci seçenek tedavi genellikle cerrahidir. Ancak cerrahi, yüksek cerrahi riski olan hastalarda, cerrahi reddeden kişilerde, tümörün rezeke edilemeyeceği kişilerde yapılamamaktadır. Tüm bunların yanı sıra, deneyimli cerrahların sonuçlarında bile cerrahi geçiren hastaların yaklaşık %50'sinde adjuvan tedavi gerekliliği ortaya çıkmaktadır [72]. Bu hastaların büyük çoğunluğunda ise medikal tedavide birinci jenerasyon SRL ajanlarından olan oktreotid LAR, lanreotid önerilmektedir. Bu ilaçlar somatostatin reseptör tip 2'ye (SST2) bağlanıp aktive ederek etki gösterir.

İlaçlara biyokimyasal yanıt herhangi bir zamanda bakılan serum BH ve IGF-1 düzeyleri ile değerlendirilmektedir. İlaça yanıt açısından ise hastalar üç grupta değerlendirilir:

- (1) **Kontrol altındaki hastalar veya tam yanıt gösteren hastalar:** Tüm hastaların yaklaşık %30'unu oluşturan bu grupta BH düzeyleri <1 µg/L ve yaşa göre düzeltilmiş IGF-1 düzeyleri normal olan hastalar yer almaktadır.
- (2) **Parsiyel yanıt gösteren hastalar:** BH ve IGF-1 düzeyleri tedavi öncesi düzeylerine göre >%50 düşüş gösteren, fakat düzeyleri normal aralığa dönmeyen hastalar bu grupta yer alır. Tüm hastaların yaklaşık %40'ı bu gruba girmektedir.
- (3) **Dirençli veya zayıf yanıt gösteren hastalar:** BH ve IGF-1 düzeyleri tedavi öncesi değere göre <%50 düşüş gösteren hastalar bu grupta yer alır. Tüm hastaların yaklaşık %20'si bu gruba girmektedir [74].

SRL tedavisi aynı zamanda tümör boyutlarında da küçülmeye yol açmaktadır. Bu nedenle, biyokimyasal parametrelerin yanı sıra tümör boyutlarında <%20 küçülme gösteren veya tedavi sırasında tümör hacmi artan hastalar da tedaviye dirençli kabul edilmektedir. Bazı nadir olgular ise biyokimyasal olarak zayıf yanıt göstermesine rağmen tümör boyutlarında küçülmeye neden olabilir. Fakat cerrahi geçiren hastalarda bakiye dokuların düzensizliği ve gelişen postoperatif fibrozis nedeniyle tümör boyutu değerlendirmesi zor olabilmektedir [75].

Yukarıda da bahsedildiği üzere hastaların yaklaşık %20-25'i SRL tedavisine dirençlidir, fakat güncel tedavi algoritmalarına göre yine de bu ajanlarla tedavi edilmektedirler. Ayrıca kontrolsüz hastalarda ilaç başlanması ve doz titrasyonu sürecinde tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi 9-12 ay boyunca sürmektedir. Bu da akromegali hastalarından bir kısmının yüksek maliyetli bir tedaviyle yaklaşık 1 yıl boyunca takip edileceği ve yanıt almadığı bu 1 yıllık süre içerisinde ise BH ve IGF-1'in zararlı etkilerine uzunca bir süre maruz kalacağı anlamına gelmektedir. Bu nedenle, hangi hastanın tedaviye direnç göstereceğine dair biyokimyasal belirteçler önem arz etmektedir.

Tedavide diğer seçenekler ise ileri nesil bir SRL olan pasireotid, dopamin agonisti kabergolin ve BH reseptör antagonisti pegvisomanttır [76]. Tedavide birinci

basamakta kullanılabilirler de genellikle SRL ile kontrol altına alınamayan hastalarda tercih edilmektedirler. Pasireotid ve pegvisomant, SRL'ye dirençli hastalarda monoterapide kullanılabilirken, kabergolin genellikle kısmi yanıt gösteren hastalarda SRL'ye ek olarak kombine tedavi şeklinde tercih edilmektedir. Pegvisomant da SRL ile kombine kullanılıp tedavi etkinliğini arttırabilir [77].

Kabergolin dopamin tip 2 reseptörüne (DR2) bağlanarak etki eder. Anti-sekretuar ve anti-tümöral etki göstermektedir. Monoterapide nadiren kullanılabilirken daha çok kombine tedavide tercih edilmektedir. Çünkü diğer tedavilere kıyasla daha az etkin olduğu gösterilmiştir. Genellikle IGF-1 değeri üst sınırın iki katına kadar çıkmış olan hafif hastalarda tercih edilebilir [78–80].

Pegvisomant, BH reseptörüne bağlanarak intraselüler sinyal iletimini bozduğu için IGF-1 düzeylerinde düşüş sağlamaktadır. Bu da hastaların %63-97'sinde biyokimyasal normalleşme sağlasa da somatotropinoma üzerine etki etmemektedir. Bu nedenle SRL ile kontrol altına alınamayan, fakat tümör boyutunun kritik olmadığı hastalarda SRL ile kombine veya monoterapi şeklinde kullanılmaktadır [81,82].

Pasireotid, birinci nesil SRL'lere kıyasla SST1, 3 ve 5'e daha yüksek afinite ile bağlanmasının yanı sıra SST2'yi de bir miktar aktive edebilmektedir [83]. Oktreotid ve lanreotidin maksimum dozuna dahi yanıt vermeyen hastaların %20'sinde pasireotid ile yanıt alınabilmektedir. Fakat kan glukozu yükseltme yönündeki yan etkisi diğer ajanlardan daha yüksek olduğu için daha kötü bir güvenlik profili vardır.

SRL tedavisiyle kontrol altına alınamayan hastalardaki ikinci basamak tedavi seçimi birkaç faktör dikkate alınarak belirlenir. Bakiye tümör dokusu varlığı, BH ve IGF-1 düzeyleri, sağlık sisteminde ilacın ulaşılabilirliği, hasta tercihi, güvenlik ve merkezin o ilaca dair tecrübesi örnek faktörlerdendir. Genellikle 3-4 tedavi dozu sonrası hastalık kontrol altına alınabilmektedir [84]. Bu nedenle deneme yanılma şeklindeki tedavi yaklaşımı ideal değildir ve hastalar için kişiye özel tedavi yaklaşımları geliştirilmesi gerekmektedir. Bu amaç doğrultusunda literatürde heterojen sonuçlar bildirilmiş olsa da çeşitli faktörlerin cerrahi sonrası başarıda etkili olabileceği öne sürülmüştür. Kavernöz sinüs invazyonu, tümör hacmi, maksimum tümör çapı, cerrahi sırasındaki yaş, preoperatif BH ve IGF-1 düzeyleri gibi faktörler örnek olarak sayılabilir [85–87]. Bunlara ilave olarak SST2'nin yüksek düzeyde olması SRL tedavisine yanıt oranını yükseltmektedir [88]. Benzer şekilde,

immünohistokimyasal incelemede seyrek granüllü patern [89], T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeye hiperintens görünüm olması [90], *AIP* geninin düşük ekspresyonu [91] da tedaviye yanıtın düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bunların dışında da literatürde birçok farklı biyokimyasal belirteç tanımlanmış olsa da hasta sayılarının azlığı ve sonuçların heterojenitesi nedeniyle sonuçların güvenilirliği tartışmalıdır.

Özet olarak ilk tedavi seçeneği birinci nesil SRL ajanları olsa da, biyokimyasal belirteçlerin güvenilirliğinin gösterildiği çalışmalarla tedaviye dirençli hastaların tespitiyle birlikte ileri nesil SRL ajanlarının birinci basamağa çekildiği uygulamalar da her geçen gün artacaktır. Kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının akromegalinin medikal tedavisinde yeri çok önemli olacaktır.

2.1.6.2. Cerrahi tedavi

Akromegaliye neden olan hipofizer adenomun tedavisinde birinci basamak hemen hemen hastaların tümünde adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır [10,92,93]. Cerrahide ise standart yaklaşım normal hipofizin olabildiğince korunup tümörün de maksimum miktarda çıkarılmasıdır. Bu sayede biyokimyasal yanıt alınabilmekte ve hipofiz fonksiyonu korunabilmektedir. En sık tercih edilen yaklaşım ise transsfenoidal yaklaşım ile tümör dokusunun başarılı bir şekilde vizüalize edilmesine dayanmaktadır [94].

Günümüzde akromegali hastalarının %95'inden fazlası transsfenoidal cerrahi geçirmektedir [94]. Artan cerrahi tecrübeyle birlikte cerrahi sonrası IGF-1 düzeylerinin normalleştiği hastaların oranı her geçen yıl artmaktadır. Transsfenoidal dışında ise, asimetrik intrakraniyal uzanımı olup intrasellar kısımla bağlantısı zayıf olan çok küçük bir grup hastada ise mecburi olarak transkraniyal yaklaşım ile tümör boyutunun küçültülmesi tercih edilebilmektedir [95]. Fakat bu yaklaşımla tümörün tamamını çıkarmak ve hipofiz dokusunun fonksiyonunu koruyabilmek oldukça zordur.

Referans merkezlerde yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası biyokimyasal normalleşme oranları %75-90 arasında değişmekte iken makroadenomlar için bu oran %45-70 arasına düşmektedir. Yukarıda da bahsedildiği üzere preoperatif olarak bazı parametreler cerrahi başarı oranını belirlemektedir. Kavernoöz sinüs invazyonu,

tümör hacmi, maksimum tümör çapı, cerrahi sırasındaki yaş, preoperatif BH ve IGF-1 düzeyleri bu parametrelerdendir [85–87,96]. Cerrahi sırasındaki komplikasyon oranlarının ise cerrahın tecrübesi ve nöroşirurji merkezinin hasta yoğunluğuyla güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [97,98].

Tümör dokusunun çeşitli sebeplerde çıkarılamadığı durumlarda ise debulking cerrahi ile tümör boyutları küçültülebilir. Bu da biyokimyasal kontrolün kolaylaşmasına katkı sağlamaktadır. BH düzeyleri tamamen normalleşme dahi normale oldukça yaklaştırılabilmektedir [99].

Reoperasyonların ise tedavi algoritmalarındaki yeri değişkenlik göstermektedir. Fakat genellikle planlanandan daha az tümör dokusu çıkarılıp medikal tedaviyle de remisyon sağlanamayan hastalarda reoperasyon gündeme gelmektedir. Ayrıca tümörün progresyonu da reoperasyon sebebi olabilmektedir. Başarı oranları ise primer cerrahi kadar yüksek olmamasının yanı sıra komplikasyon oranları da ilk cerrahiye kıyasla daha yüksektir [100–102].

Preoperatif medikal tedavinin yeri ise tartışmalıdır. SLR tedavisinin adenom üzerindeki morfolojik etkisi oldukça sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda kontrolü arttırdığına dair kanıtlar sunulmuş olsa da genellikle bu artış yalnızca ilk 3 ayla sınırlıdır [103,104].

Özetle transsfenoidal cerrahi, akromegalinin birinci basamak tedavisinde güvenilir ve başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Bu nedenle kılavuzlarda ve konsensuslarda da ilk basamakta tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak cerrahinin bu yüksek başarı oranlarının deneyimli merkezlerde olduğu da unutulmamalıdır.

2.1.7. Örnek Kılavuz (Endokrin Topluluğu Kılavuzu)

Tanı

- Akromegali tipik klinik bulguları varlığında serum IGF-1 düzeyine bakılmalı
- Uyku apne sendromu, tip 2 diabetes mellitus, hareket sınırlayıcı artrit, karpal tünel sendromu, hiperhidrozis ve hipertansiyon bulgularından birkaçı bir arada olduğu takdirde tipik akromegali bulguları olmasa dahi IGF-1 düzeyine bakılmalı
- Hipofizer kitlesi olan hastada akromegaliyi dışlamak için IGF-1 düzeyine bakılmalı

- Rastgele ölçülen BH düzeylerine akromegali tanısında güvenilmemeli
- IGF-1 düzeyi yüksek saptandığında bu yüksekliğin oral glukoz yükleme testinde glukoz yükleme sonrasında BH düzeyinin 1 µg/L'nin altına düşmemesi açısından sonuç konfirme edilmeli
- Akromegalinin biyokimyasal tanısından sonra MR görüntüleme ile tümör boyutu ve yayılımı tespit edilmeli, MR görüntülemenin kontrendike olduğu durumlarda ise bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki tercih edilmeli
- Tümör optik kiazmaya bası yapıyor ise görme alanı testi yapılmalı

Komorbidite ve mortalite riskinin yönetimi

- Akromegali tanısıyla gelen tüm hastalar hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit ve uyku apnesi gibi komorbid hastalıklar açısından taranmalı
- Bu komorbiditeler longitudinal olarak da izlenmeli
- Tanı anında kolonoskopi yapılarak kolon neoplazisi taranmalı
- Ele gelen bir tiroid nodüleritesi durumunda tiroid ultrasonu çekilmeli
- Hastalar hipopituitarizm açısından değerlendirilmeli ve hormon defisitleri replase edilmeli.

Tedavi hedefleri

- Hastaların IGF-1 değerleri yaşa göre normalize edilmiş değerler baz alınarak değerlendirilmeli
- Rastgele ölçülen serum BH düzeyleri 1µg/L'den düşük olmalı
- Hastanın takipleri boyunca IGF-1 ve BH düzeyleri istenilen düzeyde kalmalı

Cerrahi endikasyonu

- Hastaların büyük çoğunda birinci basamakta transsfenoidal cerrahi önerilmektedir.
- Reoperasyon, postoperatif olarak intrasellar kitlesi kalan hastalarda uygulanmalı

Preoperatif medikal tedavi

- Preoperatif medikal tedavi kullanımı önerilmemektedir
- Ciddi faringeal kalınlık artışı olan, uyku apnesi olan veya yüksek debili kalp yetmezliği olan hastalarda cerrahi komorbiditesinin azaltılması açısından SRL tedavisi önerilmektedir.

Cerrahi debulking

- Parasellar hastalık nedeniyle total rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda postoperatif hastalık kontrolünü arttırmak amacıyla debulking cerrahi önerilmektedir.

Postoperatif testler

- Operasyon sonrasında, IGF-1 ve rastgele BH ölçümü 12. haftada veya sonrasında yapılmalı
- Buna ek olarak, BH düzeyi 1 µg/L'den yüksek olan hastalarda oral glukoz yükleme sonrası BH düzeyi ölçümü yapılmalı
- Operasyon sonrasında 12. hafta veya sonrasında bakiye tümör dokusunu görüntülemek ve çevre yapıları değerlendirmek açısından MR görüntüleme yapılması önerilmektedir. MR görüntülemenin kontrendike olduğu hastalarda BT tercih edilmeli

Medikal tedavi

- Cerrahi sonrası persistan hastalığı olan kişilerde medikal tedavi önerilmektedir.
- Belirgin hastalığı olan, fakat tümörün lokal kitle etkisi izlenmeyen kişilerde başlangıç adjuvan medikal tedavide SRL veya pegvisomant önerilmektedir.
- Yalnızca hafif hastalığı olan kişilerde başlangıç tedavide kabergolin önerilmektedir.
- SRL kullanan hastalarda yalnızca şikayet ve bulgu olduğuunda abdominal ultrason görüntüleme önerilmektedir.

- Pegvisomant kullanan hastalarda tümör boyutu MR görüntüleme ile takip edilmeli
- Pegvisomant kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ilk 6 ayda ayda bir takip edilmeli, ardından 6 ayda bir takip edilmeli, 3 kat veya daha fazla yükseliş olduğu takdirde ilaç kesilmeli
- SRL'ye yetersiz yanıt alınan hastalarda pegvisomant veya kabergolin eklenmeli
- Kavernöz sinüs invazyonu olup kiazmal basısı olmayan ve cerrahi ile kür sağlanamayacak cerrahi açıdan iyi bir aday olmayan hastalarda ilk basamak tedavide SRL tercih edilmeli

Radyoterapi/Stereotaktik radyoterapi

- Cerrahi sonrası başarısızlık olduğunda ve medikal tedavi çeşitli sebeplerle kullanılmadığında radyoterapi önerilmeli
- Teknik olarak ise mümkünse stereotaktik radyoterapi tercih edilmeli
- Radyoterapinin etkinliğini değerlendirmek için radyoterapi sonrasında ilaç kesimini takiben yıllık BH/IGF-1 takibi yapılmalı
- Radyoterapi sonrası hipopituitarizm gibi sekonder etkileri izlemek açısından yıllık hormon takibi yapılmalı

2.1.8. Prognoz

Akromegali tedavisinde primer amaç biyokimyasal kontrol sağlamak olsa da, aynı zamanda hastalık ilişkili morbidite ve mortalite üzerinde de tedavinin etkisinin dikkate alınması gerekmektedir [105].

Akromegali hastalarının uygun takip ve tedavisiyle genel popülasyona benzer mortalite oranlarına ulaşılabilmiştir [106,107]. Uzun süre takip edilen hastalarda ise mortalitenin en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklarından kansere doğru değişmiştir [56,57,108]. Medikal tedavi ile BH ve IGF-1 düzeylerinin normal sınırlar içerisinde seyretmesi hastalık ilişkili mortalite ve komorbiditelerin sıklığının azalmasını sağlamaktadır [56]. Fakat cerrahi ile kür olmayan hastalarda spesifik tedavi modalitelerinin mortaliteye olan etkisi net değildir. Radyoterapiyle artan mortalite

oranı, muhtemelen stereotaktik radyoterapi ile azaltılmış olsa da mortaliteyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır [109–111].

Kardiyomiyopati, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, aritmiler ve sodyum tutulumuna bağlı ekstraselüler sıvı artışı akromegali hastalarının yaklaşık %60'ında görülmekle birlikte hastalık ilişkili morbidite ve mortalitenin de en önemli sebepleridirler [35,112]. Biyokimyasal kontrol sağlanan hastalarda, cerrahi, SRL ve pegvisomant tedavisi sol ventrikül hipertrofini düzeltebilmektedir [113–115]. Hipertansiyon ve kalp kapak hastalıklarının da başarılı bir medikal tedavi sonrasında düzelebildiği görülmüştür [114,116]. Ancak tedaviye rağmen kardiyovasküler morbidite sebepleri devam edeceği için hastaların bu açıdan takibi yapılmalıdır.

Vertebral fraktürler hastaların %60 kadarında görülebilmektedir [117–119]. Bu fraktürler hastalık kontrol altına alınsa dahi meydana gelebilmektedir ve sıklıkla asemptomatiktir [117,120,121]. Kemik mineral dansitometrisi yerine kemik turnoverı kemik kalitesiyle ilgili daha iyi bir parametre olarak saptanmıştır. Bu nedenle morfometrik yaklaşımla proaktif değerlendirmeler tanı anında yapılmalı, sonrasında ise yıllık olarak devam edilmelidir [122].

Kraniyofasiyal kemik ve yumuşak doku büyümesi nedeniyle biyokimyasal kontrol sağlanmış olsa dahi hastaların en az %25'inde solunum yolu obstrüksiyonu ve solunumsal komplikasyonlar gözlenebilmektedir [112]. Uyku apnesinin tespiti için ise öncelikle anket yapıp ardından şüpheli hastalardan uyku laboratuvarı çalışması istenebilir. Persistan semptomu devam eden hastalarda ise sürekli pozitif havayolu basıncı uygulaması önerilmelidir [105,123].

Bozulmuş glukoz metabolizması ve diabetes mellitus hastaların yaklaşık yarısında gözlenmekle birlikte nadiren birinci nesil SRL tedavisinden etkilenmektedir. Ancak pasireotid ile kötüleşme olabilmektedir [124,125]. Fakat bunun aksine pegvisomantın insülin duyarlılığı, glukoz toleransı ve yağ asidi metabolizmasına olumlu etkileri faydalı etkileri olabilmektedir. Çünkü pegvisomant karaciğerde glukoz üretimini baskılamaktadır [126,127]. Tüm akromegali hastaları, özellikle de pasireotid kullananlar hiperglisemi açısından yakından takip edilmelidir [105].

Akromegali hastaları, adenomatöz polip ve kolorektal kanserler açısından artmış riske sahiptirler [128]. Fakat kolonoskopi sıklığı ve kanser-spesifik mortalite

arasındaki ilişki akromegali dışındaki risk faktörleri (bilinen polipler ve ailede polip öyküsü) dışlanacak şekilde net olarak gösterilememiştir. Ancak hastaların takibi sırasında tanıdan sonra kolonoskopi ile taranmaları önerilmektedir [105].

2.2. Lakrimal Bez

Lakrimal bez iki loblu, damla şekilli gözyaşının aköz kısmının üretimini sağlayan bir bezdir. Bu sayede gözyaşı film tabakasının stabilitesine katkı sağlamaktadır. Konum olarak anterior, superotemporal orbitada, frontal kemiğin lakrimal fossasında yer almaktadır. Levator palpebrae superioris'in aponörozunun lateral boynuzu tarafından ikiye ayrılmaktadır ve bu sayede 2 lob oluşmaktadır. Küçük palpebral lob göz kapağının iç kısmıyla devam eder. Büyük kısım ise orbital lob olarak adlandırılır. Ancak iki lob inkomplet olarak ayrılmıştır. Lakrimal bezin ön sınırında orbital septum ve preaponörotik yağ dokusu, posteriorda orbital yağ dokusu, medialde superior ve lateral rektus kasları arasındaki intermuskuler membran, lateralde ise frontal kemikle komşudur [129].

Lakrimal bez hacmi değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 20 mm uzunluğunda, 12 mm genişliğindedir. Orbital ve palpebral lobların kalınlığı ise sırasıyla 5 ve 3 mm'dir [130]. Palpebral lob, levator aponörozunun altında subaponörotik Jones boşluğunda yer almaktadır. Lakrimal bez, konjonktiva, intermuskuler membranlar, Whitnall ligamanına olan fasyal bağlantılar ve levator boynuzu ile desteklenir [131]. Histolojik olarak ise mikst seröz ve musinöz asinüslerden, miyopepitelyal hücrelerden ve küçük bağlayıcı duktüllerden oluşmaktadır.

2.2.1. Lakrimal Bez Yapı ve Fonksiyonu

Lakrimal bez gözyaşı filmi oluşumunda büyük bir rol oynamaktadır. Gözyaşı filmi ise üç tabakalı bir yapıdır. Oküler yüzeyde koruyucu bariyer oluşturur, hava-kornea arayüzünde düz bir optik yüzey sağlar, debrinin ortadan kaldırılmasını sağlar ve avasküler korneanın beslenmesine katkı sağlar. Gözyaşı film tabakasının ise en iç tabakası müsinöz tabakadır ve kornea yüzeyiyle bağlantıyı sağlar. Orta tabaka aköz tabaka, en dış tabaka ise lipid tabakadır. Lakrimal bezde en çok bulunan doku seröz asinüslerdir ve gözyaşı film tabakasının aköz kısmının salgılanmasında rol

almaktadırlar. Gözyaşı film tabakasının da hacimsel olarak en yüksek kısmını oluşturmaktadır. Korneal yüzey hidrofobik karakterde olduğu için gözyaşı film tabakasına bağlanabilmek için müsinöz bir tabakaya ihtiyaç duymaktadır. Müsinöz tabaka sayesinde aköz tabakayla bağlanabilme özelliği kazanmaktadır. Müsin ise konjonktival goblet hücrelerinden ve çok katlı yassı epitel hücrelerinden ve korneal epitel hücrelerden salgılanmaktadır. Ayrıca lakrimal bezin Henle ve Manz bezlerinin de minimal katkısı bulunmaktadır [130,132].

Lakrimal gland içerisinde interlobüler kanallar vasıtasıyla orbital lob ve palpebral lob birbirine bağlıdır. Lakrimal bezin gerçek bir kapsülü yoktur. Gözyaşı sıvısı ekskresyon kanalları aracılığıyla her iki lobdan üst fornikse doğru salgılanır. Salgılanma yeri ise lateral tarsal kenarın 5 mm üstüdür [133]. Ayrıca palpebral lobdaki 2-5 kanaldan da alt konjonktival fornikse de gözyaşı salgılanması gerçekleşir [134]. Orbital lobun kanalları palpebral lobun parenkiminden geçer ve bu nedenle proksimal sekretuar kanalların distal kısımlarının travmaya açık hale gelmesine sebebiyet verirler [133].

Gözyaşı film tabakasının aköz kısmının üretiminin yanı sıra lakrimal bezin adaptif immün fonksiyonu da mevcuttur. Lakrimal bezdeki miyoepitelyal hücreler IgA ve IgG salgılar. Bu nedenle lakrimal bez mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) ile ilişkilidir ve MALT dokularının etkilendiği otoimmün aracılı hastalıklarda etkilenmeye meyillidir [130].

2.2.2. Lakrimal Bez Embriyolojisi

Lakrimal bez embriyolojik olarak immün, epitelyal ve mezenkimal hücre soylarından gelmektedir [135]. Epitelyal ve mezenkimal hücrelerin birbirleriyle olan etkileşimi sonucu gelişimi tamamlanmaktadır. Gelişmekte olan lakrimal bezde morfogenetik protein olan BMP7 gen ekspresyonu ile bez içerisindeki lakrimal duktal lobüler ünitelere doğru dallanma kolaylaşır [136].

2.2.3. Lakrimal Bez Kanlanması

Lakrimal bezin ana arteri, oftalmik arterin bir dalı olan arteria lacriminalistir. Bunun dışında lakrimal beze infraorbital arterden bir dal ve bazen de rekürren

meningeal arterden bir dal gelebilmektedir. Venöz drenaj ise vena lacrimalis aracılığıyla superior oftalmik ven içerisinde kavernoöz sinüse doğrudur [130].

2.2.4. Lakrimal Bezin İnnervasyonu

Lakrimal bez, trigeminal, fasyal sinir ve superior servikal ganglionun sempatik liflerinden gelen hem myelinli hem de myelinsiz sinirler tarafından innerve edilirler [131]. Oküler yüzeyin uyarılması lakrimal bezden gözyaşı üretimini uyarmaktadır (refleks sulanma). Lakrimal sinir oküler yüzeyin uyarılması sonucu ortaya çıkan uyarıyı taşıyan duysal afferent sinir görevini görmektedir ve oftalmik trigeminal sinirin bir dalıdır. Bu sinir superotemporal orbitada seyrederek ve göze ana damarlarla birlikte girer. Lakrimal bezi innerve ettikten sonra yüzeysel göz kapağı yapılarını da innerve eder. Sempatik lifler ise, zigomatik sinir içerisindeki parasempatik liflerle birlikte ve lakrimal arterle seyrederek [131]. Refleks sulanmanın efferent yolu pontaki nucleus salivatorius superiorundan çıkan parasempatik liflerden köken alır. Bu lifler beyin sapını fasyal sinirlerle birlikte terk eder. Lakrimal lifler ise fasyal sinirden nervus petrosus superficialis major olarak ayrılır ve sfenopalatin ganglionuna giderek zigomatik sinire katılır. Zigomatik sinir orbitaya inferior orbital fissürün ön kenarının 5 mm posteriorundan girer. Zigomatikotemporal ve zigomatikofasyal dallara ayrılmadan önce zigomatik sinir lakrimal dalını verebilir ve bu dal lakrimal sinirin bir dalıyla anastomoz yapabilir veya periorbitada yalnız başına seyredebilir. Zigomatikotemporal sinir ve lakrimal sinirler arasında bir anastomoz var olup olmadığı ise net değildir [133]. Sempatik sinir sisteminin lakrimal bez üzerindeki etkisinin bazal gözyaşı sekresyonunu uyarmak olduğu düşünülse de lakrimasyondaki etkisi hala tam olarak net değildir. Lakrimal bez hiposekresyonu Riley-Day sendromu gibi santral otonomik disfonksiyon sendromlarında görülebilmektedir [137].

Superior fornikte yaklaşık olarak 20 adet Krause bezi yer almakta iken bu sayının yaklaşık yarısı kadarı da inferior fornikte yer almaktadır. Wolfring bezleri ise her iki tarsal plağın nonmarjinal kenarı boyunca yer almaktadır [131]. Aksesuar lakrimal bezler karünkül ve plika semilunarişte de bulunmaktadır. Aksesuar lakrimal bezler tüm gözyaşı salgısının yaklaşık %10'unu üretmektedirler. Wolfring ve Krause bezleri, ana lakrimal beze histolojik olarak benziyor olsa da innervasyonu farklıdır. Yüksek bir innervasyona sahip olsalar da parasempatik innervasyonları

bulunmamaktadır ve innervasyonlarının tamamı henüz aydınlatılamamıştır. Jones ana lakrimal bezlerin yalnızca refleks sulanmada, aksesuar lakrimal bezlerin ise bazal gözyaşı salgılamada görev aldığını öne sürmüştür [138]. Fakat bu ayırım netleştirilememiştir ve keratokonjonktivitis sicca gelişimini engellemede aksesuar bezlerin bazal gözyaşı üretiminin etkisi olup olmadığı da net değildir.

Lakrimal bezde yaşa bağlı değişiklikler glandüler parenkimde atrofi, intertisyel bağ dokuda artış, bez dokusu ve epitelyal sekretuar hücreler içerisindeki yağ içeriğinde artış ve bez içerisinde lenfosit sayısında artış olarak bildirilmiştir [139]. Fakat bu değişikliklerin yapılacak çalışmalarla teyit edilmesi gerekmektedir. Roen ve ark.'nın yaptığı otopsi çalışmasında 50 yaşın üstündeki hastaların büyük çoğunluğunda periduktuler fibrozis ve duktuler anomaliler gösterilmiştir. Araştırmacılar ayrıca lobüllere kadar uzanan masif duktuler ektazi gözlemlemişlerdir. Bu lakrimal bez değişikliklerinin yaşa bağlı kuru göz patogenezi için rolü olduğu düşünülmektedir. Obata ve ark. ise postmenopozal kadınların erkeklere kıyasla daha fazla diffüz fibrozis ve atrofi gösterdiğini bildirmişlerdir [140].

2.2.5. Lakrimal Bezin Oküler Yüzey Sağlığına Katkısı

Oküler yüzey sağlığında lakrimal bezin birkaç rolü mevcuttur. Bunlardan ilki lakrimal bezin kendi içerisinde yer alan plazma hücreleri aracılığıyla IgA sekresyonu sağlamasıdır [141]. Gözyaşındaki en baskın immünglobulin tipi sekretuar IgA olarak tanımlanmıştır ve enfeksiyonlara karşı mücadelede de en büyük rolü bu antikor üstlenir. Bunun dışında lakrimal bez çok sayıda bakterisidal ve fungisidal ajanlar (lizozim, peroksidaz, laktoferrin vb.) salgılar. Ayrıca çok sayıda büyüme faktörü dahil olmak üzere protein yapıda içeriği de mevcuttur. Esas olarak ise lakrimal bez gözyaşı film tabakasının aköz kısmını salgılayarak oküler yüzey sağlığına katkıda bulunur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları, Endokrinoloji, Radyoloji ve Beyin Cerrahisi Klinikleri ile birlikte multidisipliner şekilde yürütülmüştür. Çalışmaya akromegali tanısı almış hastalar ile kontrol grubu olarak non-fonksiyonel hipofiz adenomu olan hastalar alınmıştır. Tüm hastaların yalnızca sağ gözleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu olarak NFA hastalarının tercih edilmesinin nedeni rutin olarak endokrin polikliniğinde takip olmaları ve preoperatif ve postoperatif dönemde rutin olarak MR çekilmesidir.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri

Akromegali hastaları için

1. Geçmişte (inaktif akromegali) veya ilk vizitte (aktif akromegali) klinik bulgulara eşlik eden oral glukoz tolerans testiyle süprese olmayan BH düzeyi ($>1\text{ng/mL}$) ve artmış IGF-1 düzeyi ile akromegali tanısı almış olması
2. Görme keskinliği Snellen eşeliyle 1.0 olan hastalar
3. Refraktif kusurunun sferik ekivalan değeri ± 2.0 diyoptri arası olan hastalar

Kontrol grubu için

1. MR görüntüleme ve kan tetkikleriyle non-fonksiyonel hipofiz adenomu saptanan hastalar
2. Herhangi bir göze ait gözyaşı içeriğini etkileyecek hastalığa sahip olmaması
3. Görme keskinliği Snellen eşeliyle 1.0 olan hastalar
4. Refraktif kusurunun sferik ekivalan değeri ± 2.0 diyoptri arası olan hastalar
5. 0. ve 3. ayda kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilecek olması

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

1. Gözyaşı salgısını bozabilecek veya göz kuruluğuna yol açabilecek ilave hastalık varlığı
2. Herhangi bir sebeple kraniyal MR görüntüleme gerçekleştirilemeyecek olması
3. Oküler travma, cerrahi, korneal opasite, glokom, üveit, kontakt lens kullanım öyküsü, oküler yüzey hastalığı, ilave endokrinopati, göz kuruluğu yapabilecek diğer hastalıklara sahip olma veya göz kuruluğu yapabilecek sistemik veya topikal ilaç kullanım öyküsüne sahip olma

3.2. Yöntem

Akromegali tanısı alan hastaların rutin MRG çekimlerinde lakrimal bez hacmi hesaplanmış ve bunun hem 3. ve 6. aydaki değişimi incelenmiş hem de elde edilen değerler hiçbir hormon üretimi olmayan nonfonksiyonel hipofiz adenomu olan hastaların rutin kraniyal MRG çekimlerindeki 0. ve 3. aydaki değerleriyle kıyaslanmıştır. Bu çekimlerin olduğu tarihe eş zamanlı olarak hastalara ayrıntılı göz muayenesi yapılmış ve lakrimal bez hacmi değişiminin klinikle korelasyonunu incelemek amacıyla gözyaşı fonksiyonları Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skoru ile değerlendirilmiştir. Akromegali nedeniyle cerrahi geçiren 38 hasta, kontrol altında olan 48 hasta ve nonfonksiyonel hipofiz adenomu nedeniyle takip edilen 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Schirmer Testi

Schirmer testi topikal anestezi yapılmaksızın gerçekleştirilmiştir. Test çubuğunda 5 dakikanın sonunda ıslanan uzunluk kaydedilip test sonucu olarak değerlendirilmiştir. Schirmer test çubukları (35 × 5 mm; Liposic-Schirmer-Test-Streifen; Dr. Mann Pharma, Berlin, Almanya) alt fornixsin dış kısmına yerleştirildikten sonra hastaya gözlerini kapatması söylenerek test gerçekleştirilmiştir. 5 dakikanın sonunda test çubuğu gözden uzaklaştırılıp ıslanan uzunluk test sonucu olarak kayda geçirilmiştir.

Gözyaşı Kırılma Zamanı Değerlendirmesi

Gözyaşı kırılma zamanı, alt fornixe refleks sulanmayı uyardırmayacak şekilde %2'lik prezervansız sodyum flöresein damlatılarak ölçülmüştür. Damlatma sonrası hastaya gözlerini aşırı sıkmadan birkaç kez kapatıp açması söylenmiş ve flöreseinin göz yüzeyine düzgün bir şekilde dağılması sağlanmıştır. Ardından hastaya ikinci bir komuta kadar gözünü kapatmaması söylenerek gözyaşı filminin ilk kırıldığı an kronometreyle not edilmiştir. DEWS II raporunda bildirildiği üzere her bir göz için üçer kez işlem tekrarlanıp üç ölçümün ortalaması sonuç olarak kaydedilmiştir. Gözyaşı kırılma zamanı Schirmer testinden en az 30 dk. sonra gerçekleştirilmiştir.

Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) Skoru Hesaplanması

OSDI anketi; oküler semptomlar, görme fonksiyonu ve çevresel faktörler olmak üzere 3 ana bölümden oluşmaktadır. Bu ankette her soru sıfır ve dört arasında puanlandırılmaktadır. OSDI skoru, 12 soruya verilen puanların toplamının 25 ile çarpımı sonucu elde edilen değerin, cevaplanan soru sayısına bölünmesi ile elde edilmektedir.

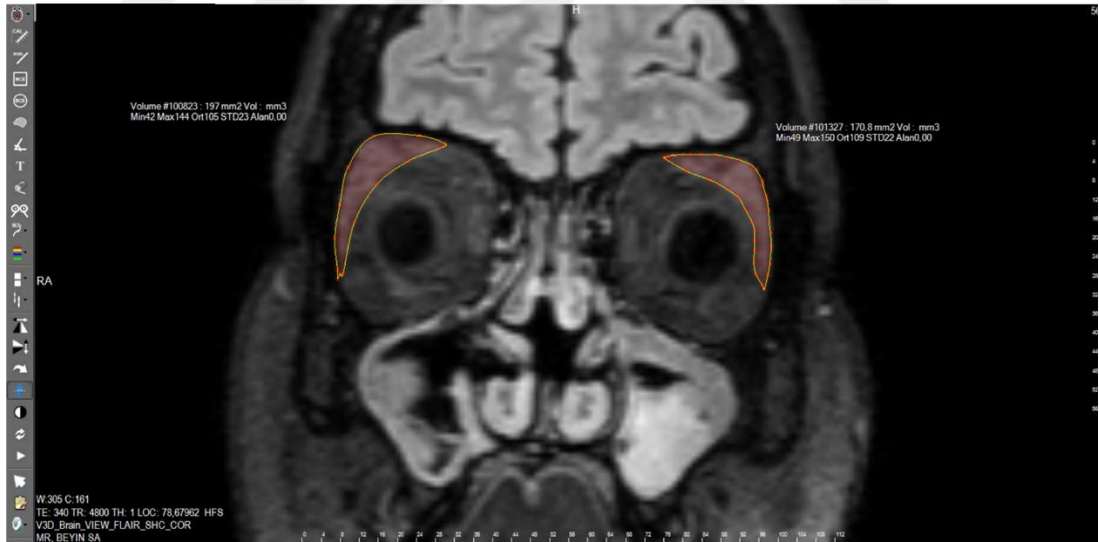
Lakrimal Bez Hacminin Hesaplanması

Rutin tetkikleri sırasında 0., 3.ay ve 6. ayında kraniyal MR görüntülemesi alınan hastaların lakrimal bez hacmi, yumuşak doku detaylarının daha iyi seçilebildiği T1 ağırlıklı FLAIR sekansa Philips Ingenia 3T MR (Philips Healthcare, Best, Netherlands) cihazıyla değerlendirilmiştir. Hacim ölçümlerinin değerlendirilmesi için cihaza ait orijinal yazılım kullanılacaktır. Orbital ve lakrimal segmentleri de hacim hesaplamasına almak açısından özellikle dikkat edilmiştir. Koronal kesitte hastaların sağ lakrimal bezlerinin en kalın olduğu kesitteki alan hesabı yapıp (Şekil 1-2) bulunan sonuç kesit kalınlığı olan 0,99 değeriyle iki kez çarpılarak hacim hesaplaması yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testiyle incelendi. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılan gruplarda student t testi, normal

dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin iki grup için karşılaştırılmasında normal dağılan gruplarda student t testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Wilcoxon testi kullanıldı. Tekrarlı ölçüm verileri normal dağılım gösterdiğinde tekrarlı ölçüm ANOVA testi uygulandı ve Greenhouse-Geiser düzeltmesi ile p değeri tayin edildi. Normal dağılım göstermediğinde ise Friedman testi uygulandı ve post hoc olarak gruplar arası kıyaslama Bonferroni düzeltmesi ile Wilcoxon testi ile yapılarak p değeri tayin edildi. Bağımsız üç grubun normal dağılım gösterdiği durumda, bu üç grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı ve post hoc test olarak ise Tukey testi tercih edildi. Normal dağılım göstermediğinde ise Kruskal Wallis testi kullanıldı, post hoc test olarak ise ikili karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi ile Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili korelasyon incelemesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel incelemede SPSS paket programı (versiyon 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Aktif akromegali hastasının örnek lakrimal bez alan seçimi

Örneklem büyüklüğü hesaplaması G*Power (versiyon 3.1) programı ile yapıldı. Daha önceki literatürdeki verilerden faydalanılarak 3 grup için ortalamalar 58, 47,9 ve 47,9, standart sapma ise 12 olarak alındığında %95 güçte her bir grup için 34 örneklem sayısına ulaşıldı.

4. BULGULAR

48 inaktif akromegali (İA) hastasının 48 gözü, 38 aktif akromegali (AA) hastasının 38 gözü ve 44 nonfonksiyonel hipofiz adenomu (NFA) hastasının 44 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm akromegali hastalarının (n:86) yaş ortalaması $46,4 \pm 12,8$ iken NFA hastalarının $47,5 \pm 11$ 'di ($p=0,542$). Akromegali hastalarının 57'si (%66,3) kadın, 29'u (%33,7) erkek iken, NFA hastalarının 30'u (%68,2) kadın 14'ü (%31,8) erkek olarak izlendi ($p=0,827$).

İnaktif akromegali hastaların ortalama takip süresi $7,0 \pm 6,3$ yıldır. Akromegali hastalarının 5'inde (%5,8) hipotiroidi, 1'inde (%1,2) hipoparatiroidi, 2'sinde hipopituitarizm (%2,3) izlendi.



Şekil 2. Kontrol grubu hastanın örnek lakrimal bez alan seçimi

Metod kısmında tarif edilen şekliyle lakrimal bez hacmi hesaplandığında akromegali hastalarının lakrimal bez hacim ortalaması $116,0 \pm 33,2$ mm³, NFA hastalarının hacim ortalaması ise $65,2 \pm 22,3$ mm³ olarak bulundu ($p < 0,001$). 3. ayda yapılan ikinci değerlendirmede ise akromegali hastalarının lakrimal bez hacmi ortalaması $119,5 \pm 36,4$ mm³, NFA hastalarının ise lakrimal bez hacmi $63,2 \pm 22,3$ mm³ olarak bulundu ($p < 0,001$). NFA hastalarının 3. ayda lakrimal bez hacminde anlamlı

değişiklik olmadığı saptanmıştır (p=0,081). Akromegali hastalarının lakrimal bez hacimlerinin ortalamasının 6. ayda $118,7 \pm 36,5 \text{ mm}^3$ olduğu saptanmış olup 0-3-6. aylardaki değişim değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,062).

Akromegali ve NFA hastalarının Schirmer, TBUT, OSDI skorlarının zaman içerisindeki değişimleri ve birbirleriyle olan kıyaslamaları Tablo 1’de özetlenmiştir. Akromegali hastalarının 0.-3.-6. aylardaki değerleri arasında Schirmer test sonuçları ve TBUT değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,092, p=0,734). OSDI skorlarının zaman içerisinde değişiminin aylar arasındaki karşılaştırmasında da anlamlı fark bulunamamıştır. NFA hastalarında da Schirmer, TBUT ve OSDI skorları açısından 0 ve 3. ay arasında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (sırasıyla p=0,416, p=0,18, p=0,529).

Tüm hastalar dahil edilerek yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo 2’de özetlenmiştir. IGF-1 ve BH düzeylerinin lakrimal bez hacmiyle istatistiksel anlamlı bir güçlü korelasyonu mevcuttur. Tüm hastalar akromegali ve NFA hastaları olarak ikiye ayrıldığında yapılan korelasyon analizinin sonuçları ise Tablo 3 ve 4’te özetlenmiştir. Akromegali hastalarında ise lakrimal bez hacmiyle BH düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken IGF-1 düzeyleriyle lakrimal bez hacmi arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. NFA hastalarında lakrimal bez hacmiyle IGF-1 ve BH düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmezken IGF-1 düzeyleriyle Schirmer ve TBUT düzeyleri açısından negatif yönde anlamlı bir korelasyon izlenmiştir (Tablo 4).

Akromegali hastaları alt gruplarına ayrılarak incelendiğinde ise İA hastalarının yaş ortalaması $47,4 \pm 12,4$ iken, AA hastalarının $45,2 \pm 13,3$, NFA hastalarının ise $47,5 \pm 11$ olarak bulundu (p=0,71). 48 İA hastasının 35’i (%72,9) kadın, 13’ü (%27,1) erkek, 38 AA hastasının ise 22’si (%57,9) kadın, 16’sı erkekti (%42,1). Cinsiyet dağılımı açısından 3 grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,331).

Tablo 1. Akromegali ve nonfonksiyonel hipofiz adenomu hastalarının farklı ziyaretlerindeki lakrimal bez hacmi, gözyaşı parametreleri ve serum IGF-1, BH düzeylerinin karşılaştırılması

		Akromegali	NFA	p değeri
Lakrimal Bez Hacmi (mm³)	0.ay	116,0 ± 33,2	65,2 ± 22,3	<0,001
	3.ay	119,5 ± 36,4	63,2 ± 22,3	<0,001
	6.ay	118,7 ± 36,5		
Schirmer (mm)	0.ay	16,3 ± 10,2	15,4 ± 10,2	0,571
	3.ay	15,4 ± 10,1	15,7 ± 10,2	0,978
	6.ay	15,1 ± 10,0		
TBUT (sn)	0.ay	9,3 ± 7,3	8,3 ± 5,4	0,826
	3.ay	9,3 ± 7,7	7,9 ± 4,8	0,996
	6.ay	9,0 ± 6,6		
OSDI	0.ay	14,9 ± 18,2	9,9 ± 8,2	0,58
	3.ay	10,0 ± 14,2	8,1 ± 7,2	0,67
	6.ay	10,9 ± 15,8		
IGF-1 (ng/mL)	0.ay	344,6 ± 200,9	103,1 ± 56,5	<0,001
	3.ay	211,2 ± 93,6	110,1 ± 76,0	<0,001
	6.ay	202,0 ± 86,5		
BH (ng/mL)	0.ay	6,0 ± 8,3	0,33 ± 0,42	<0,001
	3.ay	1,7 ± 1,9	0,39 ± 0,40	<0,001
	6.ay	1,7 ± 1,7		

BH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, NFA: Nonfonksiyonel hipofiz adenomu, OSDI: Ocular surface disease index, TBUT: Gözyaşı kırılma zamanı

Tablo 2. Tüm hastalar içerisinde korelasyon incelemesi sonuçları

			Korelasyonlar						
			Schirmer-0	TBUT-0	OSDI-0	Lakrimal bez hacmi-0	IGF1-0	BH-0	Yaş
Spearman's rho	Schirmer-0	Korelasyon katsayısı	1,000	,389**	-,058	,019	,022	,093	-,045
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,510	,830	,801	,295	,615
		N	130	130	130	130	130	130	130
	TBUT-0	Korelasyon katsayısı	,389**	1,000	-,109	,017	,020	,077	-,274**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,215	,849	,819	,386	,002
		N	130	130	130	130	130	130	130
	OSDI-0	Korelasyon katsayısı	-,058	-,109	1,000	-,055	,001	-,025	-,030
		Sig. (2-tailed)	,510	,215	.	,532	,994	,779	,737
		N	130	130	130	130	130	130	130
	Lakrimal bez hacmi-0	Korelasyon katsayısı	,019	,017	-,055	1,000	,524**	,595**	-,151
		Sig. (2-tailed)	,830	,849	,532	.	,000	,000	,085
		N	130	130	130	130	130	130	130
	IGF1-0	Korelasyon katsayısı	,022	,020	,001	,524**	1,000	,814**	-,281**
		Sig. (2-tailed)	,801	,819	,994	,000	.	,000	,001
		N	130	130	130	130	130	130	130
	BH-0	Korelasyon katsayısı	,093	,077	-,025	,595**	,814**	1,000	-,219
		Sig. (2-tailed)	,295	,386	,779	,000	,000	.	,012
		N	130	130	130	130	130	130	130
	Yaş	Korelasyon katsayısı	-,045	-,274**	-,030	-,151	-,281**	-,219	1,000
		Sig. (2-tailed)	,615	,002	,737	,085	,001	,012	.
		N	130	130	130	130	130	130	130

** . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

* . Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

Tablo 3. Akromegali hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

			Korelasyonlar ^a						
			Schirmer-0	TBUT-0	OSDI-0	Lakrimal bez hacmi-0	IGF1-0	BH-0	Yaş
Spearman's rho	Schirmer-0	Korelasyon katsayısı	1,000	,409**	-,141	-,022	,118	,101	-,227
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,197	,838	,281	,353	,036
		N	86	86	86	86	86	86	86
	TBUT-0	Korelasyon katsayısı	,409**	1,000	-,150	,011	,132	,064	-,378**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,167	,918	,225	,558	,000
		N	86	86	86	86	86	86	86
	OSDI-0	Korelasyon katsayısı	-,141	-,150	1,000	-,139	,003	-,063	-,100
		Sig. (2-tailed)	,197	,167	.	,202	,979	,567	,358
		N	86	86	86	86	86	86	86
	Lakrimal bez hacmi-0	Korelasyon katsayısı	-,022	,011	-,139	1,000	,208	,297**	-,193
		Sig. (2-tailed)	,838	,918	,202	.	,055	,005	,075
		N	86	86	86	86	86	86	86
	IGF1-0	Korelasyon katsayısı	,118	,132	,003	,208	1,000	,700**	-,243*
		Sig. (2-tailed)	,281	,225	,979	,055	.	,000	,024
		N	86	86	86	86	86	86	86
	BH-0	Korelasyon katsayısı	,101	,064	-,063	,297**	,700**	1,000	-,225*
		Sig. (2-tailed)	,353	,558	,567	,005	,000	.	,037
		N	86	86	86	86	86	86	86
	Yaş	Korelasyon katsayısı	-,227*	-,378**	-,100	-,193	-,243*	-,225*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,036	,000	,358	,075	,024	,037	.
		N	86	86	86	86	86	86	86

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

a. Tip = Akromegali

Tablo 4. Nonfonksiyonel hipofiz adenomu hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

			Korelasyonlar ^a						
			Schirmer-0	TBUT-0	OSDI-0	Lakrimal bez hacmi-0	IGF1-0	BH-0	Yaş
Spearman's rho	Schirmer-0	Korelasyon katsayısı	1,000	,326*	,179	,038	-,393**	,023	,327*
		Sig. (2-tailed)	.	,031	,246	,807	,008	,880	,030
		N	44	44	44	44	44	44	44
	TBUT-0	Korelasyon katsayısı	,326*	1,000	,001	,088	-,378*	,197	-,002
		Sig. (2-tailed)	,031	.	,994	,570	,011	,200	,989
		N	44	44	44	44	44	44	44
	OSDI-0	Korelasyon katsayısı	,179	,001	1,000	,055	-,270	-,230	,143
		Sig. (2-tailed)	,246	,994	.	,723	,076	,133	,353
		N	44	44	44	44	44	44	44
	Lakrimal bez hacmi-0	Korelasyon katsayısı	,038	,088	,055	1,000	-,039	,014	-,115
		Sig. (2-tailed)	,807	,570	,723	.	,800	,930	,456
		N	44	44	44	44	44	44	44
	IGF1-0	Korelasyon katsayısı	-,393**	-,378*	-,270	-,039	1,000	,529**	-,693**
		Sig. (2-tailed)	,008	,011	,076	,800	.	,000	,000
		N	44	44	44	44	44	44	44
	BH-0	Korelasyon katsayısı	,023	,197	-,230	,014	,529**	1,000	-,455**
		Sig. (2-tailed)	,880	,200	,133	,930	,000	.	,002
		N	44	44	44	44	44	44	44
	Yaş	Korelasyon katsayısı	,327*	-,002	,143	-,115	-,693**	-,455**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,030	,989	,353	,456	,000	,002	.
		N	44	44	44	44	44	44	44

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı (2-tailed)

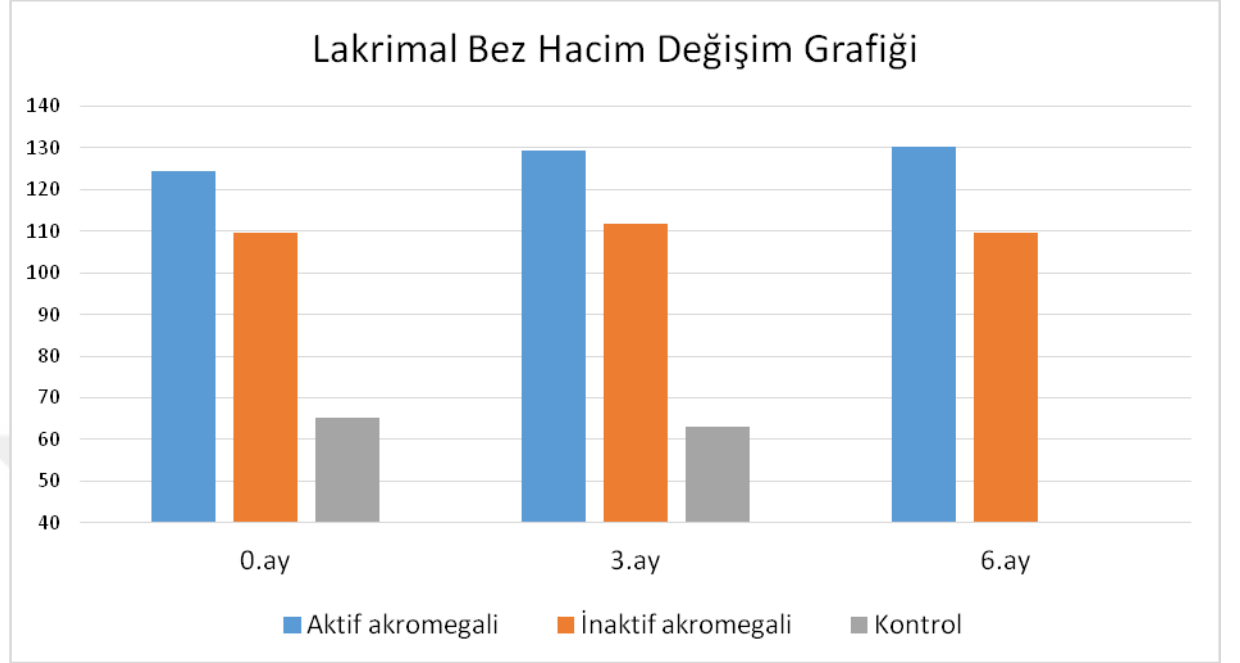
** . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed)

a. Tip = NFA

Lakrimal bez hacmi ortalaması İA hastalarında $109,5 \pm 33,3 \text{ mm}^3$, AA hastalarında $124,3 \pm 31,6 \text{ mm}^3$, NFA hastalarında ise $65,2 \pm 22,3 \text{ mm}^3$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Gruplar arası ikili karşılaştırmada ise AA ve İA hastaları arasında anlamlı fark izlenmezken ($p = 0,059$), NFA hastalarının lakrimal bez hacmi, AA ve İA hastalarından anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). 3. aydaki lakrimal bez hacmi ortalaması İA hastalarında $111,7 \pm 34,7 \text{ mm}^3$, AA hastalarında $129,4 \pm 36,5 \text{ mm}^3$, NFA hastalarında ise $63,2 \pm 22,3 \text{ mm}^3$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Gruplar arası ikili karşılaştırmada AA hastalarının İA ($p = 0,03$) ve NFA hastalarından ($p < 0,001$), İA hastalarının ise NFA hastalarından ($p < 0,001$) daha yüksek lakrimal bez hacmine sahip oldukları bulunmuştur. 6. ayda ise İA ve AA hastalarının lakrimal bez hacmi karşılaştırmasında ise AA hastalarının lakrimal bez hacmi ($130,1 \pm 36,3 \text{ mm}^3$), İA hastalarından ($109,7 \pm 34,5$) daha yüksek olarak bulunmuştur ($p = 0,01$) (Şekil 3).

Lakrimal bez hacminin İA hastalarının 3 farklı vizitindeki değişimi değerlendirildiğinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ($p = 0,412$). AA hastalarında da ortalamada bir artış trendi gözlenirse de ($p = 0,042$), İA hastalarına benzer şekilde 3

farklı vizitin ikili karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,154, p=0,111, p=0,73).



Şekil 3. Lakrimal bez hacminin (mm³) her bir gruptaki vizitler arası değişimi

İA, AA ve NFA hastalarının gözyaşı parametreleri açısından her üç vizitte de anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 5). Ancak ilk vizitte IGF-1 düzeyleri AA hastalarında, İA hastalarından, İA hastalarında ise NFA hastalarından anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). 3. ay vizitinde de benzer tablo devam etmiştir (sırasıyla p=0,014, p<0,001). BH düzeyleri de İA ve AA hastalarında her iki vizitte de kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). AA hastalarının BH düzeyleri ise İA hastalarından 0. ve 3. ayda anlamlı yüksek iken (sırasıyla p<0,001, p=0,014), 6. ayda bu istatistiksel fark ortadan kalkmıştır (p=0,229).

İA ve AA hastalarında ikili korelasyon değerlendirmesi Tablo 6 ve 7'de özetlenmiştir. İA hastalarında ilk vizitteki IGF-1 düzeyinin TBUT ve Schirmer değerleriyle pozitif yönde güçlü korelasyon gösterdiği izlenmiştir.

Tablo 5. Aktif akromegali, inaktif akromegali ve nonfonksiyonel hipofiz adenomu hastalarının farklı vizitlerindeki lakrimal bez hacmi, gözyaşı parametreleri ve serum IGF-1, BH düzeylerinin karşılaştırılması

		AA	İA	NFA	p değeri
Lakrimal Bez	0.ay	124,3 ± 31,6	109,5 ± 33,3	65,2 ± 22,3	<0,001
Hacmi (mm ³)	3.ay	129,4 ± 36,5	111,7 ± 34,8	63,2 ± 22,3	<0,001
	6.ay	130,1 ± 36,3	109,7 ± 34,5		0,01
Schirmer (mm)	0.ay	15,4 ± 9,1	17,0 ± 11,1	15,4 ± 10,2	0,822
	3.ay	14,5 ± 7,8	16,2 ± 11,6	15,7 ± 10,2	0,998
	6.ay	13,6 ± 8,8	14,6 ± 10,9		0,797
TBUT (sn)	0.ay	10,5 ± 9,3	8,3 ± 5,0	8,3 ± 5,4	0,973
	3.ay	8,1 ± 7,0	10,2 ± 8,2	7,9 ± 4,8	0,489
	6.ay	8,8 ± 7,1	9,2 ± 6,3		0,565
OSDI	0.ay	16,8 ± 18,9	13,4 ± 17,6	9,9 ± 8,2	0,708
	3.ay	12,4 ± 15,5	8,1 ± 13,0	8,1 ± 7,2	0,433
	6.ay	13,4 ± 17,5	9,0 ± 14,1		0,682
IGF-1 (ng/mL)	0.ay	537,6 ± 108,0	191,8 ± 99,0	103,1 ± 56,5	<0,001
	3.ay	247,5 ± 97,7	182,3 ± 80,0	110,1 ± 76,0	<0,001
	6.ay	221,0 ± 91,6	187,1 ± 80,1		0,045
BH (ng/mL)	0.ay	11,1 ± 10,1	2,00 ± 2,56	0,33 ± 0,42	<0,001
	3.ay	1,6 ± 1,8	1,87 ± 2,10	0,39 ± 0,40	<0,001
	6.ay	1,6 ± 1,6	1,75 ± 1,71		0,258

AA: Aktif akromegali, İA: İnaktif akromegali, NFA: Nonfonksiyonel hipofiz adenomu

BH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, OSDI: Ocular surface disease index

TBUT: Gözyaşı kırılma zamanı

Tablo 6. İnaktif akromegali hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

			Korelasyonlar ^a						
			Schirmer-0	TBUT-0	OSDI-0	Lakrimal bez hacmi-0	IGF1-0	BH-0	Yaş
Spearman's rho	Schirmer-0	Korelasyon katsayısı	1,000	,513**	-,193	,055	,390**	,144	-,123
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,188	,709	,006	,329	,405
		N	48	48	48	48	48	48	48
	TBUT-0	Korelasyon katsayısı	,513**	1,000	-,289*	,185	,406**	,137	-,334*
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,046	,209	,004	,355	,020
		N	48	48	48	48	48	48	48
	OSDI-0	Korelasyon katsayısı	-,193	-,289*	1,000	-,029	-,115	,059	-,113
		Sig. (2-tailed)	,188	,046	.	,847	,437	,692	,444
		N	48	48	48	48	48	48	48
	Lakrimal bez hacmi-0	Korelasyon katsayısı	,055	,185	-,029	1,000	,059	,100	-,379**
		Sig. (2-tailed)	,709	,209	,847	.	,688	,499	,008
		N	48	48	48	48	48	48	48
	IGF1-0	Korelasyon katsayısı	,390**	,406**	-,115	,059	1,000	,108	-,351*
		Sig. (2-tailed)	,006	,004	,437	,688	.	,466	,014
		N	48	48	48	48	48	48	48
	BH-0	Korelasyon katsayısı	,144	,137	,059	,100	,108	1,000	-,135
		Sig. (2-tailed)	,329	,355	,692	,499	,466	.	,359
		N	48	48	48	48	48	48	48
	Yaş	Korelasyon katsayısı	-,123	-,334*	-,113	-,379**	-,351*	-,135	1,000
		Sig. (2-tailed)	,405	,020	,444	,008	,014	,359	.
		N	48	48	48	48	48	48	48

** . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

* . Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

a. Klinik tip = İnaktif akromegali

Tablo 7. Aktif akromegali hastalarında korelasyon incelemesi sonuçları

			Korelasyonlar ^a						
			Schirmer-0	TBUT-0	OSDI-0	Lakrimal bez hacmi-0	IGF1-0	BH-0	Yaş
Spearman's rho	Schirmer-0	Korelasyon katsayısı	1,000	,267	-,028	-,057	,115	,220	-,375*
		Sig. (2-tailed)	.	,105	,870	,736	,491	,184	,020
		N	38	38	38	38	38	38	38
	TBUT-0	Korelasyon katsayısı	,267	1,000	-,012	-,216	,023	,033	-,384*
		Sig. (2-tailed)	,105	.	,945	,193	,891	,844	,017
		N	38	38	38	38	38	38	38
	OSDI-0	Korelasyon katsayısı	-,028	-,012	1,000	-,240	-,049	-,393*	-,059
		Sig. (2-tailed)	,870	,945	.	,147	,770	,015	,724
		N	38	38	38	38	38	38	38
	Lakrimal bez hacmi-0	Korelasyon katsayısı	-,057	-,216	-,240	1,000	-,127	,280	,004
		Sig. (2-tailed)	,736	,193	,147	.	,448	,088	,982
		N	38	38	38	38	38	38	38
	IGF1-0	Korelasyon katsayısı	,115	,023	-,049	-,127	1,000	,512**	-,263
		Sig. (2-tailed)	,491	,891	,770	,448	.	,001	,110
		N	38	38	38	38	38	38	38
	BH-0	Korelasyon katsayısı	,220	,033	-,393*	,280	,512**	1,000	-,383*
		Sig. (2-tailed)	,184	,844	,015	,088	,001	.	,018
		N	38	38	38	38	38	38	38
	Yaş	Korelasyon katsayısı	-,375*	-,384*	-,059	,004	-,263	-,383*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,020	,017	,724	,982	,110	,018	.
		N	38	38	38	38	38	38	38

* . Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

** . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

a. Klinik tip = Aktif akromegali

5. TARTIŞMA

Akromegali yüksek BH ve IGF-1 düzeyleri nedeniyle multisistemik etkiler yaratan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda hastalığın göz üzerinde de kornea kalınlığı [2], koroid kalınlığı [4], gözyaşı kırılma zamanı [3] gibi değerlere etkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Çeşitli organomegalilere sebep olmasına rağmen akromegalinin lakrimal bez üzerine olan etkisi değerlendirilmemiştir. Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında hem aktif hem de inaktif akromegali hastalarının kontrol grubuna kıyasla lakrimal bez hacminde ortalama 1,5 kattan daha fazla istatistiksel anlamlı bir artış olduğunu ve bu hacim yüksekliğini hastaların 6 ay boyunca koruduğunu gösterdik. Bu hacim yüksekliğinin ise İA hastalarında gözyaşı fonksiyonlarında bir değişikliğe yol açma yönünde istatistiksel bir ilişki olmayabileceğini saptadık. IGF-1 değerlerinin ise İA hastalarında Schirmer ve TBUT ile pozitif korelasyon gösterirken kontrol grubu olan NFA hastalarında negatif korelasyon gösterdiğini tespit ettik.

Akromegalide proptozis ve epifora şikayetleriyle tanı alan hasta bildirilmiş olsa da çalışmamız lakrimal bez hacminin akromegali hastalarında arttığını gösteren ilk çalışmadır. Lakrimal bez hacminin arttığı diğer hastalıklar ise idiopatik orbital inflamasyon, Sjögren sendromu, Wegener granülomatozu, malign ve benign tümörler ve tiroid oftalmopatidir. Huh ve ark. yaptıkları çalışmada tiroid oftalmopatisi olan hastaların lakrimal bez hacminin kontrol grubuna göre arttığını ve bu artışın egzoftalmometre ölçümleri, süperfisyal punktat keratopati ve subjektif sulanma şikayetleriyle korele olduğunu göstermişlerdir [142]. Bizim çalışmamızda lakrimal bez hacminin akromegali hastalarında artışının yalnızca IGF-1 ve BH düzeyleriyle korele olduğu bulunmuştur. Tüm hastalar korelasyon analizine dahil edildiğinde lakrimal bez hacminin Schirmer, TBUT ve OSDI skorlarıyla korele olmadığı saptanmıştır. Bu durum da lakrimal bez hacim artışının IGF-1 ve BH salgı fazlalığının uç organda yarattığı büyüme etkisiyle açıklanabilir. Ancak bu büyüme fonksiyonel bir gözyaşı salgı artışı veya azalışıyla ilişkili olarak bulunamamıştır.

In vitro olarak insan ve sıçan sebace bez epitel hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, IGF-1'in proliferasyonu ve lipid biyosentezini arttırdığı gözlenmiştir [143–145]. Benzer şekilde meibomian bez epitel hücrelerinde de benzer fonksiyon yaptığı gösterilmiş, IGF-1'i bloke eden monoklonal antikor olan figitumumab tedavisinde gözlenen kuru gözün de nedeniyle bu durumun ilişkili olabileceği düşünülmüştür [146]. Lakrimal bez epitel hücrelerinde IGF-1'in etkisini gösteren in vitro çalışma olmasa da yaptığımız çalışmada inaktif akromegali hastalarında IGF-1 düzeylerinin Schirmer ve TBUT değerleriyle anlamlı bir pozitif korelasyon içerisinde olması inaktif akromegali hastalarında IGF-1'in artışının gözyaşı fonksiyonları artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir yandan ise IGF-1'in yaşla birlikte azalması TBUT ve Schirmer'in de yaşla birlikte azalması ilişkisinden dolayı da bu gibi bir korelasyon ortaya çıkmış olabilir. Ancak bu pozitif korelasyonun kontrol grubu olan NFA hastalarında izlenememiş olması İA hastalarında IGF-1 düzeylerinin gözyaşı fonksiyonlarını pozitif yönde etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak ise, IGF-1 düzeyleri tüm hastalar dahil edildiğinde lakrimal bez hacmiyle güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. IGF-1 yüksekliğinin tanı almayan akromegali hastalarında yıllar içerisinde yüksek kalmış olması muhtemel olarak lakrimal bez hacmini arttırmakta ve muhtemel olarak lakrimal bez epitel hücrelerinde proliferatif etki ile bu sonucu ortaya çıkarmaktadır. Ancak akromegali hastalarında yapılacak kadavra çalışmaları ya da in vitro olarak lakrimal bez epitel hücrelerinin IGF-1 ile muamele edilmesi ile bu etki detaylı olarak incelenmelidir.

Arıcı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum BH düzeylerinin tüm akromegali hastalarında ve inaktif akromegali hastalarında TBUT değerleriyle pozitif korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda da İA hastalarında IGF-1 düzeyi ile pozitif bir korelasyon bulunmuş olsa da tüm akromegali hastalarında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Bunun nedeni bizim çalışmamızda diğer çalışmaya kıyasla AA hastalarının tüm akromegali hastalarında daha yüksek bir orana sahip olması ile açıklanabilir (%37,3 vs. %44,2). Ancak diğer çalışmada IGF-1 düzeyiyle korelasyon bulunmazken bizim çalışmamızda da BH düzeyiyle TBUT değerleri arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Ek olarak bizim çalışmamızda İA hastalarında IGF-1 düzeyinin Schirmer test sonuçlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Her iki çalışmanın bu pozitif korelasyon yönündeki sonuçlarına rağmen

çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla akromegali hastalarında Schirmer ve TBUT değerlerinin anlamlı yüksek bulunmayışı somatostatin analogları ile yapılan medikal tedavinin lakrimal bez gözyaşı üretimini baskılayarak olabileceğini düşündürmektedir [147].

Lakrimal bez hacim hesaplaması farklı görüntüleme yöntemleriyle gerçekleştirilebilmektedir. Literatürde kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT), MR görüntüleme ve ultrason (USG) ile lakrimal bez hacmi hesaplaması yapılmıştır [148–151]. Bu görüntüleme yöntemlerinden MR yumuşak doku görüntülemesinde en üstün yöntem olduğu için lakrimal bez hacim hesaplamasında en uygun araç olarak öne çıkmaktadır. Ancak yapılacak bir çalışmada elde var olan görüntüler hangi yöntem ile gerçekleştirilmişse oransal bir karşılaştırma yapılacağı için öncelikli olarak var olan yöntem kullanılarak çalışma planlanmalıdır. Elde edilen görüntüler üzerinden hacim hesaplaması yapılmasında ise 3 farklı kesit alanının taranarak gerçeğe yakın hacim hesaplama imkanı sunan 3D Slicer gibi yazılımlar bulunmaktadır [152]. Ancak amaç gerçeğe yakın veri elde etmekten ziyade karşılaştırma yapmak olduğu durumlarda ya da 3 farklı ekseninde kesitin elde var olmadığı durumlarda bunun yerine tek bir ekseninde bezin en kalın kesitinin alanı kesit aralığıyla iki kez çarpılarak hacim verisinin yaklaşık değeri elde edilebilir. Bu sayede pratik bir şekilde farklı hastalık gruplarında karşılaştırma yapılmış olur. Ancak bu yöntemin geçerliliğini test edecek 3 boyutlu yöntemle karşılaştırmalı çalışmalara da ihtiyaç vardır.

In vivo olarak farelerde kuru göz modeli oluşturulan bir çalışmada farelerin lakrimal bezlerinin elektron mikroskopisinde incelenmesi sonucunda, lakrimal bez hacimlerinin kuru gözü olan farelerde küçüldüğü izlenmiştir [7]. Bu veriden yola çıkarak lakrimal bez hacminin kuru göz patogeneziyle iki yönlü bir ilişkisinin olabileceği fikri öne sürülebilir. Yani lakrimal bez hacminin azaldığı patolojilerde kuru göz saptanabileceği gibi, farklı mekanizmaların devrede olduğu kuru göz sendromu olan hastalarda da lakrimal bez hacminin küçülmesi söz konusu olabilir. Ters yönden düşünecek olursak lakrimal bez hacminin artması gözyaşı salgısının artması lehine sonuçlanabileceği fikri ortaya sürülebilecek gibi gözükse de tiroid oftalmopati hastalarında lakrimal bez hacminin artmasına rağmen kuru göz varlığı bu tezi çürütür niteliktedir [142]. Bu hipotezin doğruluğunu test etmek açısından

lakrimal bez hacminin arttığı başka patolojiler arayışı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle biz de çalışmamızda akromegali hastalarında lakrimal bez hacminin artışını gösterdikten sonra bu artışın Schirmer ve TBUT ile korelasyonunu değerlendirdik. Kontrol grubuna kıyasla lakrimal bez hacmi artmış olan akromegali hastalarında Schirmer ve TBUT ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamadı. Buna ilave olarak lakrimal bez hacminin artışı ile Schirmer ve TBUT değerleri arasında da tüm gruplar içerisinde ayrı ayrı değerlendirilmesine rağmen bir korelasyon izlenmedi. Bu durum lakrimal bez hacim artışının pozitif veya negatif yönde gözyaşı salgısına etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda lakrimal bez hacminin yaşla birlikte azaldığı yönünde bulgular tariflenmiştir [153]. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların aksine kontrol grubu olan NFA hastalarında ve tüm akromegali hastaları grubunda bir korelasyon izlenmemiş olup yalnızca inaktif akromegali hastalarında lakrimal bez hacim artışına rağmen yaşla negatif bir korelasyon izlenmiştir. Bu bulgu iki şekilde yorumlanabilir. Birincisi inaktif akromegali hastalarındaki lakrimal bez hacim artışı yaşla birlikte azalıyor olabilir ya da daha geç yaşta hastalığı ortaya çıkıp tanı alan akromegali hastalarında lakrimal bez hacim artışı daha az düzeyde gözleniyor olabilir. Ancak AA hastalarında bu korelasyonun izlenmiyor oluşu, lakrimal bez hacim artışı olmasına rağmen hastalık kontrol altına alındığında yaşla birlikte lakrimal bez hacim azalması olabileceğini; bu nedenle de lakrimal bez hacim artışının bir miktar geri dönüşümlü olabileceği tezini destekler niteliktedir.

Lakrimal bez hacim artışı, gözyaşı fonksiyonları dışında, akromegali hastalarında lakrimal bez cerrahi sırasında daha çok dikkat edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarabilir. Özellikle kapak cerrahilerinde akromegali hastalarında lakrimal bezin hipertrofik olarak cerrahi alanda beklenmeyen düzeyde büyümüş olması nedeniyle yanlışlıkla eksizyonuna karşı tedbirli olmak bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak önerilebilir.

Çalışmamızın birkaç limitasyonu mevcuttur. Bunlardan ilki akromegalinin ortaya çıkmadan önce hastaların çalışmaya dahil edilmesinin mümkün olmayışı nedeniyle lakrimal bez hacminin ne kadarlık bir sürede artmış olduğunun tespit edilememesidir. İkincisi ise düşük oranda da olsa akromegali hastalarının bir kısmında hipotiroidi, hipoparatiroidi nedeniyle hormon replasman tedavisi almakta

olan hastaların var olmasıdır. Son olarak ise somatostatin analog kullanımının lakrimal bez ve oküler yüzeye olan etkisi yeterince çalışılmadığı için bu tedavinin sonuçları etkileme potansiyeli de mevcuttur. Somatostatin analogları kullanmayan inaktif akromegali hastalarının kullanan hastalara kıyaslandığı çalışmalarla bu ilacın etkisi de daha detaylı bir şekilde yapılacak çalışmalarla incelenebilir.



6. SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışmayla birlikte akromegali hastalarının lakrimal bez hacminin kontrol grubuna kıyasla artmış olduğunu gösterdik. Var olan hacim değerlerinin AA hastalarında bir miktar artış trendi gösterse de genel anlamda 6 aylık vizitler boyunca anlamlı bir değişiklik göstermediğini saptadık. IGF-1 ve GH düzeyleriyle lakrimal bez hacim artışının tüm hastalar arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Kontrol grubuna kıyasla akromegali hastalarında Schirmer, TBUT ve OSDI skorları açısından anlamlı bir fark olmadığını saptadık, fakat İA hastalarında IGF-1 düzeylerinin TBUT ve Schirmer sonuçları ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Ancak lakrimal bez hacminin gözyaşı fonksiyonu üzerine anlamlı bir etkisinin olduğuna dair ilişki gösterilememiştir. Lakrimal bezde oluşan değişikliklerin mekanizması ve fonksiyonuna etkisini inceleyen histopatolojik çalışmalarla IGF-1'in lakrimal bezdeki etkisinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of Acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29–41. 10.1023/A:1009965803750.
- [2] Ozkok A, Hatipoglu E, Tamcelik N, Balta B, Gundogdu AS, Ozdamar MA, et al. Corneal biomechanical properties of patients with acromegaly. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(5):651–7. 10.1136/bjophthalmol-2013-304277.
- [3] Arici C, Hatipoglu E, Iskeleli G, Sultan P, Yuksel C, Gundogdu S, et al. Tear Osmolarity and Tear Function Changes in Patients with Acromegaly. *Curr Eye Res*. 2015;40(9):863–9. 10.3109/02713683.2014.967872.
- [4] Pekel G, Akin F, Ertürk MS, Acer S, Yagci R, Hiraali MC, et al. Chorio-retinal thickness measurements in patients with acromegaly. *Eye*. 2014;28(11):1350–4. 10.1038/eye.2014.216.
- [5] Hatipoglu E, Arici C, Arslan OS, Dikkaya F, Sultan P, Kadioglu P, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in patients with acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2014;24(6):260–3. 10.1016/j.ghir.2014.08.003.
- [6] Mehra M, Mohsin M, Sharma P, Dewan T, Taneja A, Kulshreshtha B. Epiphora and proptosis as a presenting complaint in acromegaly: Report of two cases with review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(Suppl 1):S149-51. 10.4103/2230-8210.119553.
- [7] Seo YR, Yeo AR, Noh HM, Chung DY, Kim TI, Seo KY, et al. Transmission Electron Microscopic Findings of Lacrimal Gland Acinar Cells Induced by In Vivo Dry Eye . *J Korean Ophthalmol Soc*. 2014;55(8):1187. 10.3341/jkos.2014.55.8.1187.
- [8] Yazici A, Bulbul E, Yazici H, Sari E, Tiskaoglu N, Yanik B, et al. Lacrimal Gland Volume Changes in Unilateral Primary Acquired Nasolacrimal Obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4425–9. 10.1167/iovs.15-16873.
- [9] Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med*. 2019;8(11):1962. 10.3390/jcm8111962.
- [10] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. Vol. 99, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2014. p. 3933–51. 10.1210/jc.2014-2700.
- [11] Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(6):497–502. 10.1016/j.ando.2012.09.004.
- [12] Sabino SM, Miranda PAC, Ribeiro-Oliveira A. Growth hormone-secreting pituitary adenomas: From molecular basis to treatment options in acromegaly [homepage on the Internet]. Vol. 9, *Cancer Biology and Therapy*. Landes Bioscience; 2010 [cited 2020 Feb 16]. p. 483–92. 10.4161/cbt.9.7.11581.
- [13] Ribeiro-Oliveira A, Barkan A. The changing face of acromegaly - Advances in diagnosis and treatment [homepage on the Internet]. Vol. 8, *Nature Reviews Endocrinology*. 2012 [cited 2020 Feb 16]. p. 605–11. 10.1038/nrendo.2012.101.
- [14] Leontiou CA, Gueorguiev M, Van Der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2390–401. 10.1210/jc.2007-2611.

- [15] Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2363–74. 10.1056/NEJMoa1408028.
- [16] Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Vol. 20, *Pituitary*. Springer New York LLC; 2017. p. 4–9. 10.1007/s11102-016-0754-x.
- [17] Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: An epidemiological study. *J Endocrinol Investig Off J Ital Society Endocrinol*. 1993;16(3):181–7. 10.1007/BF03344942.
- [18] Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel - The Belgian registry on acromegaly: A survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399–409. 10.1530/EJE-07-0358.
- [19] Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). Vol. 151, *European Journal of Endocrinology*. 2004. p. 439–46. 10.1530/eje.0.1510439.
- [20] Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. Vol. 21, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1992. p. 597–614. 10.1016/s0889-8529(18)30204-4.
- [21] Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):203–8. 10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x.
- [22] Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly: Clinical and biochemical features in 500 patients. *Med (United States)*. 1994;73(5):233–40. 10.1097/00005792-199409000-00001.
- [23] Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):17. 10.1186/1750-1172-3-17.
- [24] Castro Cabezas M, Zelissen PM, Jansen GH, Van Gils AP, Koppeschaar HP. Acromegaly: report of two patients with an unusual presentation. *Neth J Med*. 1999;54(4):163–6. 10.1016/s0300-2977(99)00003-0.
- [25] Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Reed Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 177–280.
- [26] Naves L, Mercado M, Duarte F, Vilar B, Vilar L. Acromegaly—an overview. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica*. 6th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. p. 56–70.
- [27] Daita G, Yonemasu Y, Hashizume A. Unilateral exophthalmos caused by an invasive pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 1987;21(5):716–8. 10.1227/00006123-198711000-00019.
- [28] Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Desafios e armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia [homepage on the Internet]. Vol. 58, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2014 [cited 2020 Feb 17]. p. 9–22. 10.1590/0004-2730000003002.
- [29] Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):436–44. 10.1007/BF03346388.
- [30] van der Lely A, Beckers A, Daly A, Lamberts S, Clemmons D. *Acromegaly—pathology, diagnosis and treatment*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005.
- [31] Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol*. 2006;24(4):256–9.

10.1016/j.clinidmatol.2006.04.011.

[32] Akoglu G, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B. Cutaneous findings in patients with acromegaly. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013;21(4):224–9.

[33] Jain R, Dutta D, Shivaprasad K, Maisnam I, Ghosh S, Mukhopadhyay S, et al. Acromegaly presenting as hirsutism: Uncommon sinister aetiology of a common clinical sign. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 2):S297-9. 10.4103/2230-8210.104066.

[34] Kropf LL, Madeira M, Vieira Neto L, Gadelha MR, de Farias MLF. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):991–8. 10.1007/s10067-013-2219-1.

[35] Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. Vol. 25, *Endocrine Reviews.* 2004. p. 102–52. 10.1210/er.2002-0022.

[36] Zoicas F, Kleindienst A, Mayr B, Buchfelder M, Megele R, Schöfl C. Screening for Acromegaly in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Study (ACROCARP). *Horm Metab Res.* 2016;48(7):452–6. 10.1055/s-0042-100913.

[37] Dantas RAE, Passos KE, Porto LB, Zakir JCO, Reis MC, Naves LA. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(7):550–7. 10.1590/s0004-27302013000700009.

[38] Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016;19(4):448–57. 10.1007/s11102-016-0725-2.

[39] van Haute FRB, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GAB, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):459–65. 10.1530/EJE-07-0753.

[40] Møller N, Jørgensen JOL, Abildgård N, Ørskov L, Schmitz O, Christiansen JS. Effects of Growth Hormone on Glucose Metabolism. *Horm Res.* 2008;36(1):32–5. 10.1159/000182185.

[41] Dreval A V, TrigolosoVA I V, Misnikova I V, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014;3(2):93–8. 10.1530/EC-14-0021.

[42] Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary.* 2011;14(3):231–5. 10.1007/s11102-010-0284-x.

[43] Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13(4):363–72. 10.4158/EP.13.4.363.

[44] Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. Vol. 4, *Pituitary.* Springer; 2001. p. 239–49. 10.1023/A:1020798430884.

[45] Yedinak CG, Fleseriu M. Self-perception of cognitive function among patients with active acromegaly, controlled acromegaly, and non-functional pituitary adenoma: a pilot study. *Endocrine.* 2014;46(3):585–93. 10.1007/s12020-013-0106-9.

[46] Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: Pathophysiology, diagnosis and management [homepage on the Internet]. Vol. 59, *Archives of Endocrinology and Metabolism.* Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2015 [cited 2020 Feb 17]. p. 259–64. 10.1590/2359-3997000000047.

- [47] Manara R, Bommarito G, Rizzati S, Briani C, Della Puppa A, Citton V, et al. Herniation of cerebellar tonsils in acromegaly: prevalence, pathogenesis and clinical impact. *Pituitary*. 2013;16(1):122–30. 10.1007/s11102-012-0385-9.
- [48] Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani M, et al. Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1292–300. 10.1210/jc.2010-2721.
- [49] Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2730–4. 10.1210/jcem.83.8.5007.
- [50] Renehan AG, O’Connell J, O’Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O’Dwyer ST, et al. Acromegaly and Colorectal Cancer: A Comprehensive Review of Epidemiology, Biological Mechanisms, and Clinical Implications. Vol. 35, *Hormone and Metabolic Research*. 2003. p. 712–25. 10.1055/s-2004-814150.
- [51] Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, Dutta U, Kumar PR, Masoodi S, et al. Colonic neoplasia in acromegaly: Increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary*. 2012;15(2):166–73. 10.1007/s11102-011-0300-9.
- [52] Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e88787. 10.1371/journal.pone.0088787.
- [53] Dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AGC, Carvalho VC, Lopes MHC, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: A case-control study. *Pituitary*. 2013;16(1):109–14. 10.1007/s11102-012-0383-y.
- [54] Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(3):242–8. 10.1007/s11102-010-0224-9.
- [55] Boguszewski CL, Ayuk J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):R147-56. 10.1530/EJE-16-0178.
- [56] Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros ALE, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4438–46. 10.1210/jc.2014-2670.
- [57] Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in acromegaly: A 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):469–80. 10.1530/ERC-16-0106.
- [58] Rostomyan L, Daly AF, Beckers A. Pituitary gigantism: Causes and clinical characteristics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(6):643–9. 10.1016/j.ando.2015.10.002.
- [59] Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):E1242-54. 10.1210/jc.2015-1869.
- [60] Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. Vol. 67, *Clinics*. Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo; 2012. p. 37–41. 10.6061/clinics/2012(Sup01)08.
- [61] Naves LA, Jaffrain-Rea M-L, Vêncio SAC, Jacomini CZ, Casulari LA, Daly AF, et al. Aggressive prolactinoma in a child related to germline mutation in the ARYL hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):761–7. 10.1590/s0004-27302010000800017.
- [62] Melmed S. Acromegaly [homepage on the Internet]. Vol. 355, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society ; 2006 [cited 2020 Feb 17]. p. 2558–73. 10.1056/NEJMra062453.

- [63] Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294–302. 10.1007/s11102-012-0420-x.
- [64] Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2486–91. 10.1210/jc.2009-2634.
- [65] Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-i/somatomedin-c in acromegaly: Correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):69–73. 10.1210/jcem-67-1-69.
- [66] Lewitt MS, Saunders H, Cooney GJ, Baxter RC. Effect of human insulin-like growth factor-binding protein-1 on the half-life and action of administered insulin-like growth factor-I in rats. *J Endocrinol*. 1993;136(2):253–60. 10.1677/joe.0.1360253.
- [67] Caregato L, Favaro A, Santonastaso P, Alberino F, Di Pascoli L, Nardi M, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr*. 2001;20(3):251–7. 10.1054/clnu.2001.0397.
- [68] Clayton KL, Holly JMP, Carlsson LMS, Jones J, Cheetham TD, Taylor AM, et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(4):517–24. 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02584.x.
- [69] Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PDK, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res*. 2002;57(3–4):105–12. 10.1159/000057960.
- [70] Dimaraki E V., Jaffe CA, Demott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: Implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3537–42. 10.1210/jcem.87.8.8658.
- [71] Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary*. 2011;14(3):284–94. 10.1007/s11102-011-0310-7.
- [72] Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure’. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):379–87. 10.1530/eje.1.01863.
- [73] Dallapiazza RF, Jane JA. Outcomes of Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery. Vol. 44, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 105–15. 10.1016/j.ecl.2014.10.010.
- [74] Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. Vol. 32, *Endocrine Reviews*. *Endocr Rev*; 2011. p. 247–71. 10.1210/er.2010-0002.
- [75] Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: A prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2112–8. 10.1210/jc.2005-2110.
- [76] Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Vol. 10, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 243–8. 10.1038/nrendo.2014.21.
- [77] Neggers SJCM, Franck SE, De Rooij FWM, Dallenga AHG, Poublon RML, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3644–52. 10.1210/jc.2014-2032.
- [78] Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327–35. 10.1210/jc.2010-2443.

- [79] Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: Cons. Vol. 46, *Endocrine. Humana Press Inc.*; 2014. p. 220–5. 10.1007/s12020-014-0183-4.
- [80] Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):374–8. 10.1210/jcem.83.2.4556.
- [81] Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escol C, Puig-Domingo M, de La Torre NG, de Miguel-Novoa P, et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: Its efficacy in relation to gender and previous radio therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):535–42. 10.1530/EJE-08-0705.
- [82] Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJMM. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. Vol. 52, *Endocrine. Humana Press Inc.*; 2016. p. 206–13. 10.1007/s12020-015-0810-8.
- [83] Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. Vol. 17, *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 579–88. 10.1517/14656566.2016.1146688.
- [84] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican acromegaly registry: Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3997–4004. 10.1210/jc.2016-1937.
- [85] Van Bunderen CC, Van Varsseveld NC, Baayen JC, Van Furth WR, Aliaga ES, Hazewinkel MJ, et al. Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: Patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging. *Pituitary.* 2013;16(2):158–67. 10.1007/s11102-012-0395-7.
- [86] Sun H, Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Factors associated with biochemical remission after microscopic transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base.* 2014;75(1):47–52. 10.1055/s-0033-1354578.
- [87] Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3411–8. 10.1210/jcem.83.10.5111.
- [88] Wildemberg LEA, Neto L V., Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(1):38–43. 10.3275/8305.
- [89] Mayr B, Buslei R, Theodoropoulou M, Stalla GK, Buchfelder M, Schofl C. Molecular and functional properties of densely and sparsely granulated GH-producing pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):391–400. 10.1530/EJE-13-0134.
- [90] Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):72–8. 10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x.
- [91] Kasuki L, Neto LV, Wildemberg LEA, Colli LM, De Castro M, Takiya CM, et al. AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression. Vol. 19, *Endocrine-Related Cancer. Endocr Relat Cancer*; 2012. 10.1530/ERC-12-0020.
- [92] Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17:1–44. 10.4158/EP.17.S4.1.
- [93] Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Consensus:

Guidelines for acromegaly management. In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. J Clin Endocrinol Metab; 2002. p. 4054–8. 10.1210/jc.2002-011841.

[94] Buchfelder M, Schlaffer S. Surgical treatment of pituitary tumours. Vol. 23, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Baillière Tindall; 2009. p. 677–92. 10.1016/j.beem.2009.05.002.

[95] Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. J Neurooncol. 2004;69(1–3):237–56. 10.1023/B:NEON.0000041886.61149.ab.

[96] Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50(5):561–7. 10.1046/j.1365-2265.1999.00760.x.

[97] Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovannelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. Neurosurgery. 2005;56(6):1222–33. 10.1227/01.NEU.0000159647.64275.9D.

[98] RN C, PM S, SM S, JA W. Pituitary surgery for acromegaly. Vol. 320, BMJ. BMJ; 2000. p. 956. 10.1136/bmj.319.7210.588.

[99] Wass J. Debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogues. Vol. 152, European Journal of Endocrinology. Eur J Endocrinol; 2005. p. 693–4. 10.1530/eje.1.01896.

[100] Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission and complications. Pituitary. 2013;16(4):459–64. 10.1007/s11102-012-0457-x.

[101] Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. Vol. 67, Neurosurgery. Neurosurgery; 2010. p. 949–56. 10.1227/NEU.0b013e3181ec4379.

[102] Jahangiri A, Wagner J, Han SW, Zygourakis CC, Han SJ, Tran MT, et al. Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations. J Neurosurg. 2014;121(1):67–74. 10.3171/2014.3.JNS131532.

[103] Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: A prospective randomized study. Endocr J. 2010;57(12):1035–44. 10.1507/endocrj.K10E-203.

[104] Ezzat S, Horvath E, Harris AG, Kovacs K. Morphological effects of octreotide on growth hormone-producing pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(1):113–8. 10.1210/jcem.79.1.8027215.

[105] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Vol. 14, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2018. p. 552–61. 10.1038/s41574-018-0058-5.

[106] Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008;159(2):89–95. 10.1530/EJE-08-0267.

[107] Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: A metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):61–7. 10.1210/jc.2007-1191.

[108] Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: The French acromegaly registry. Eur J Endocrinol. 2017;176(5):645–55. 10.1530/EJE-16-1064.

[109] Abu Dabrh AM oai., Asi N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, et al. RADIOTHERAPY VERSUS RADIOSURGERY IN TREATING PATIENTS WITH ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Endocr Pract. 2015;21(8):943–56. 10.4158/EP14574.OR.

- [110] Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1613–7. 10.1210/jc.2003-031584.
- [111] Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4216–23. 10.1210/jc.2009-1097.
- [112] Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. Vol. 20, *Pituitary*. Springer New York LLC; 2017. p. 46–62. 10.1007/s11102-017-0797-7.
- [113] Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Moroni C, Esposito V, Ferretti E, Santoro A, et al. Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):193–201. 10.1530/eje.0.1480193.
- [114] Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746–56. 10.1210/jc.2009-0941.
- [115] Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Brailly-Tabard S, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: A retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):693–702. 10.1530/EJE-15-0500.
- [116] Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, de Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: Effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):467–77. 10.1530/eje.1.02112.
- [117] Wassenaar MJE, Biermasz NR, Hamdy NAT, Zillikens MC, Van Meurs JBJ, Rivadeneira F, 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):475–83. 10.1530/EJE-10-1005.
- [118] Claessen KMJA, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, et al. Progression of vertebral fractures despite long-Term biochemical control of acromegaly: A prospective follow-up study. Vol. 98, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. *J Clin Endocrinol Metab*; 2013. p. 4808–15. 10.1210/jc.2013-2695.
- [119] Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: A cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(10):1837–44. 10.1359/JBMR.050603.
- [120] Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4649–55. 10.1210/jc.2008-0791.
- [121] Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: A meta-analysis. Vol. 100, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2015. p. 384–94. 10.1210/jc.2014-2937.
- [122] Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. Vol. 39, *Endocrine Reviews*. Oxford University Press; 2018. p. 440–88. 10.1210/er.2018-00005.
- [123] Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. Vol. 95, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2010. p. 483–95. 10.1210/jc.2009-1912.
- [124] Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791–9. 10.1210/jc.2013-2480.

- [125] Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine*. 2016;53(1):210–9. 10.1007/s12020-016-0895-8.
- [126] Drake WM, Rowles S V., Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(6):521–7. 10.1530/eje.0.1490521.
- [127] Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D, Umpleby AM, Trainer PJ. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2459–63. 10.1210/jc.2008-2086.
- [128] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3484–9. 10.3748/wjg.14.3484.
- [129] Conrady CD, Joos ZP, Patel BCK. Review: The lacrimal gland and its role in dry eye. Vol. 2016, *Journal of Ophthalmology*. Hindawi Publishing Corporation; 2016. 10.1155/2016/7542929.
- [130] Obata H. Anatomy and Histopathology of the Human Lacrimal Gland. *Cornea*. 2006;25(10 Suppl 1):S82–9. 10.1097/01.icc.0000247220.18295.d3.
- [131] Mausolf F. The Anatomy of the Ocular Adnexa. In: *Guide to Orbital Dissection*. Illinois; 1975.
- [132] Tsai PS, Evans JE, Green KM, Sullivan RM, Schaumberg DA, Richards SM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):372–7. 10.1136/bjo.2005.080846.
- [133] Basic and clinical science course: orbit, eyelids, and lacrimal system. 2012.
- [134] Kang H, Takahashi Y, Ichinose A, Nakano T, Asamoto K, Ikeda H, et al. Lateral canthal anatomy: A review. Vol. 31, *Orbit*. Orbit; 2012. p. 279–85. 10.3109/01676830.2012.694957.
- [135] Farmer DT, Nathan S, Finley JK, Yu KS, Emmerson E, Byrnes LE, et al. Defining epithelial cell dynamics and lineage relationships in the developing lacrimal gland. *Dev*. 2017;144(13):2517–28. 10.1242/dev.150789.
- [136] Dean C, Ito M, Makarenkova HP, Faber SC, Lang RA. Bmp7 regulates branching morphogenesis of the lacrimal gland by promoting mesenchymal proliferation and condensation. *Development*. 2004;131(17):4155–65. 10.1242/dev.01285.
- [137] RILEY CM, DAY RL. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation; report of five cases. *Pediatrics*. 1949;3(4):468–78.
- [138] Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. *Am J Ophthalmol*. 1966;62(1):47–60. 10.1016/0002-9394(66)91676-X.
- [139] Roen JL, Stasior OG, Jakobiec FA. Aging changes in the human lacrimal gland: role of the ducts. *CLAO J*. 1985;11(3):237–42.
- [140] Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic Study of Human Lacrimal Gland: Statistical Analysis with Special Reference to Aging. *Ophthalmology*. 1995;102(4):678–86. 10.1016/S0161-6420(95)30971-2.
- [141] Sen DK, Sarin GS. Immunoglobulin concentrations in human tears in ocular diseases. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(5):297–300. 10.1136/bjo.63.5.297.
- [142] Huh H Do, Kim JH, Kim SJ, Yoo JM, Seo SW. The Change of Lacrimal Gland Volume in Korean Patients with Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2016;30(5):319–25. 10.3341/kjo.2016.30.5.319.
- [143] Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest*

Dermatol. 2008;128(5):1286–93. 10.1038/sj.jid.5701155.

[144] Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology*. 1999;140(9):4089–94. 10.1210/endo.140.9.6957.

[145] Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. *J Invest Dermatol*. 2006;126(6):1226–32. 10.1038/sj.jid.5700278.

[146] Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):593–9. 10.1001/jamaophthalmol.2013.8295.

[147] Minsel I, Mentlein R, Sel S, Diebold Y, Bräuer L, Mühlbauer E, et al. Somatostatin actions via somatostatin receptors on the ocular surface are modulated by inflammatory processes. *Endocrinology*. 2009;150(5):2254–63. 10.1210/en.2008-0577.

[148] Bingham CM, Castro A, Realini T, Nguyen J, Hogg JP, Sivak-Callcott JA. Calculated CT volumes of lacrimal glands in normal caucasian orbits. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013;29(3):157–9. 10.1097/IOP.0b013e3182859751.

[149] Tamboli DA, Harris MA, Hogg JP, Realini T, Sivak-Callcott JA. Computed tomography dimensions of the lacrimal gland in normal caucasian orbits. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27(6):453–6. 10.1097/IOP.0b013e31821e9f5d.

[150] Ueno H, Arijji E, Izumi M, Uetani M, Hayashi K, Nakamura T. Mr Imaging of the Lacrimal Gland. *Acta radiol*. 1996;37(3P2):714–9. 10.1177/02841851960373p259.

[151] Avetisov SE, Kharlap SI, Markosian AG, Safonova TN, Likhvantseva VG, Nasnikova II. Ultrasound spatial clinical analysis of the orbital part of the lacrimal gland in health. *Vestn Oftalmol*. 2006;122(6):14–6.

[152] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323–41. 10.1016/j.mri.2012.05.001.

[153] Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The aging lacrimal gland: Changes in structure and function. *Ocul Surf*. 2008;6(4):162–74. 10.1016/S1542-0124(12)70177-5.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Burak Mergen

Doğum yeri ve tarihi: Tekirdağ – 25/10/1991

Uyruğu: T.C.

İletişim adresi ve telefonu: Teşvikiye Mah. Deryadil Sok. No:95 Didem Apt. D:8 Şişli-İstanbul

E-posta: burakmergen@gmail.com

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden-eskiye doğru)

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü 2009 – 2015

İstanbul Atatürk Fen Lisesi 2005 – 2009

Mesleki Deneyimi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı 2016 – 2020

Lahey Ophthalmology, MA, ABD Ağustos – Kasım 2019

Bahçesaray Devlet Hastanesi 2015 – 2016

Harvard University – Boston Children’s Hospital – Daley Lab Haziran – Eylül 2012

University of Minnesota – Lillehei Heart Institute – Kyba Lab. Haziran – Eylül 2011

Bilimsel Faaliyetleri

Yayınlar

1. Arici C, Sultan P, **Mergen B**, Buttanri B, Dogan C. The Impact of Bilateral Subepithelial Corneal Infiltrates on Tear Film After Epidemic Keratoconjunctivitis [published online ahead of print, 2019 Nov 29]. Eye Contact Lens. 2019; doi:10.1097/ICL.0000000000000678
2. Dogan C, Aygun G, Bahar-Tokman H, Yazgan Z, **Mergen B**, Ozdamar A, Arslan OS. In Vitro Antifungal Effect of Acrylic Corneal Glue (N-Butyl-2-Cyanoacrylate). Cornea. 2019 Jul 15. doi: 10.1097/ICO.0000000000002061.

3. Arıcı C, Hagverdiyeva S, **Mergen B**, Mangan MS, Arslan OS. First report of traumatic scleral rupture after penetrating keratoplasty. Penetran keratoplasti varlığında travmatik skleral rüptür gelişen ilk olgu. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(6):631–634. doi:10.5505/tjtes.2018.55014
4. Dogan C, Bahar Tokman H, **Mergen B**, Arslan OS, Iskeleli G. Effect of scleral lens use on conjunctival microbiota [published online ahead of print, 2019 Nov 16]. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;S1367-0484(19)30148-1. doi:10.1016/j.clae.2019.11.001
5. Arslan OS, Doğan C, **Mergen B**. Six-Month Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in 100 Eyes: First Clinical Results from Turkey. *Turk J Ophthalmol.* 2019 Oct 24;49(5):235-242. doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.27813.
6. Dogan C, Yetik H, Arslan OS, Seymen HO, Suzer O, Aydin O, **Mergen B**. The safety of intraocular usage of aspirin. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019 Jun;38(2):201-205.
7. **Mergen B**, Sarici AM, Baltu F, Ozaras R, Adaletli I. An unusual presentation of sixth nerve palsy: neurobrucellosis. *GMS Ophthalmol Cases.* 2019 Apr 4;9:Doc13.
8. Ucar D, **Mergen B**. The Great Imitator: Syphylitic Uveitis. *Current Retina.* 2019;3(4): 283-289.
9. Dogan C, **Mergen B**. Corneal sensation and ocular surface parameters in patients with unilateral herpetic epithelial keratitis. *Ann Med Res* 2019;26(9):1769-72.

10. Dogan C, **Mergen B**, Sert S, Tezcan G, Gonen B, Guleser UY, Arslan OS. The effect of injury type and location on the prognosis of the patients with open globe injuries. *Medical Science and Discovery* 2019;6(8),145-149.
11. **Mergen B**, Sarici AM, Baltu F, Bahar-Tokman H, Iskeleli G. Mixed keratitis caused by Trichoderma and methicillin-resistant Staphylococcus aureus after uneventful laser in situ keratomileusis. *JCRS Online Case Reports* 2019;7:14–6.
12. Sarici AM, **Mergen B**, Oguz V, Dogan C. Intraoperative relaxed muscle positioning technique results in a tertiary Center for Thyroid Orbitopathy Related Strabismus. *BMC Ophthalmol.* 2018 Nov 23;18(1):305.
13. Dogan C, Arslan OS, Ozdamar A, **Mergen B**, Sarici AM, Iskeleli G. Efficacy of fixation of the amniotic membrane on a symblepharon ring with continuous suturing in acute ocular chemical burn patients. *Int Ophthalmol.* 2018 Nov 22.
14. Baltu F, Sarici AM, Yildirim O, **Mergen B**, Bolat E. Investigation of vascular endothelial dysfunction in the patients with age-related macular degeneration. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018 Sep 11:1-7.
15. Dogan C, Hagverdiyeva S, **Mergen B**, Iskeleli G. Effect of the Rigid Gas-Permeable Contact Lens Use on the Endothelial Cells in Patients With Keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2018 Nov;44 Suppl 2:S314-S317.
16. **Mergen B**, Ozdamar A, Sarici AM. Ring Keratitis From Topical Anesthetic Abuse After Laser Epithelial Keratomileusis. *Eye Contact Lens.* 2018 Sep;44 Suppl 1:S365-S367.

17. Arici C., Burgazdere O., **Mergen B** (2018). Severe Eyelid Skin Injury after a Long Surgery: The Impact of Adhesive Materials. Open Access Journal of Ophthalmology.

Bildiriler

1. Zeynep Şerikoğlu, Cezmi Doğan, **Burak Mergen**, Busenur Gönen, Aygül Tanrıverdiyeva, Güldeniz Usta, Osman Şevki Arslan. Herpetik Keratit Geçirmiş Hastalarda Her İki Gözün Oküler Yüzeyi de Etkileniyor mu? TOD 53. Ulusal Kongre 2019 Antalya Türkiye.
2. Aslıhan Yılmaz Çebi, Cezmi Doğan, **Burak Mergen**, Yıldız Birişik, Tuna Ozan, Osman Şevki Arslan. Bakteriyel keratite sekonder gelişen korneal ülser tedavisinde simblefaron halkasına sütüre amniyotik membran kullanımı. TOD 53. Ulusal Kongre 2019 Antalya Türkiye.
3. Yıldız Birişik, Cezmi Doğan, **Burak Mergen**, Aygül Tanrıverdiyeva, Selva Savaşer, Osman Şevki Arslan. Fuchs Endotel Distrofili Hastalarda DMEK Sırasında İşaretleme Kullanımının Endotel Sayısına Olan Etkisi. TOD 53. Ulusal Kongre 2019 Antalya Türkiye.
4. Oğuzhan Kılıçarslan, Cezmi Doğan, Ümit Yaşar Güleser, **Burak Mergen**, Özer Açbay, Güzin İskeleli. Prolaktinoma Hastalarında Kuru Göz Varlığı. TOD 53. Ulusal Kongre 2019 Antalya Türkiye.
5. Selva Savaşer, Ahmet Murat Sarıcı, **Burak Mergen**, Büşra Akdeniz, Melis Gökçe Dağbağ, Vedat Emre Alayoğlu. Oküler Onkoloji Polikliniğine Başvuran 3546 Hastanın Dağılımı. TOD 53. Ulusal Kongre 2019 Antalya Türkiye.
6. Cezmi Doğan, Osman Şevki Arslan, **Burak Mergen** 'Keratoplasti Cerrahisi ile Kombine Katarakt Cerrahisi' TÜRK OFTALMOLOJİ DERNEĞİ 52. ULUSAL KONGRESİ, ANTALYA, TÜRKİYE, 13-18 Kasım 2018 (Video)

7. Seda Sert, Osman Şevki Arslan, Cezmi Doğan, **Burak Mergen**, Gülşah Tezcan. İnaktif Vernal Keratokonjonktivit Hastalarında Kuru Göz Tedavisi Gerekli mi? TOD 52. Ulusal Kongre. 13-18 Kasım 2018
8. **Burak Mergen**, Cezmi Doğan, Samira Hagverdiyeva, Güzin İskeleli. Farklı Kontakt Lens Materyallerinin Kornea Endotel Hücrelerine Olan Etkisi. TOD 52. Ulusal Kongre. 13-18 Kasım 2018
9. Cezmi Doğan, **Burak Mergen**, Hrisi Bahar Tokman, Zeynep Taner, Güzin İskeleli. Skleral Lens Kullanımı Konjonktiva Mikrobiyotasını Etkiliyor mu? TOD 52. Ulusal Kongre. 13-18 Kasım 2018
10. Yildirim R., **Mergen B.** Probing Both Upper And Lower Or Only Lower Canaliculus In Children With Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction. BOPPS 2017, London, UK
11. Sarici AM., Yildirim R., **Mergen B.** Intraoperative relaxed muscle positioning technique results in a tertiary Center for Thyroid Orbitopathy Related Strabismus. BOPPS 2017, London, UK.
12. Sarici AM., **Mergen B.** Koroid Hemanjiom Hastalarında Fotodinamik Tedavi Sonuçları. 51. TOD Ulusal Kongresi, 2017, Antalya, Türkiye
13. Erdamar S., **Mergen B.**, Tulu B., Oba C., Ozmen E. Gastric Signet-Ring Carcinomas: How They Are Different From Intestinal Type Adenocarcinomas? ESP 2014, 26th European Congress of Pathology, United Kingdom, London.
14. Alejandro De Los Angeles, Peter Geon Kim, Rui Zhao, Samuel Entwisle, Yuin-Han Loh, **Burak Mergen**, Shiwei Liu, Samantha Morris, Laurence Daheron, Paul Tesar, Alexander Meissner, George Q Daley. *Generation of Naive*

Human Pluripotent Stem Cells From Established hESCs/hiPSCs and By Direct Reprogramming of Somatic Cells. ISSCR 11th Annual Meeting, Boston MA, USA.

15. **Burak Mergen.** Bir Öğrenci Kök Hücre Hareketi: İÜKÖK. (A Stem Cell Movement: IUSCSC). 7th National Bone Marrow Transplantation and Stem Cell Therapies Congress. Antalya, Turkey.

Yer Alınan Klinik çalışmalar

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RO6867461 in Patients With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE) -
The Efficacy and Safety of Bimatoprost SR in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension –

Aldığı burslar/ödülleri

1. Türk Eğitim Vakfı Üstün Başarı Bursiyeri 2010 - 2015
2. KYK Başarı Bursu 2009 – 2015
3. ARVO 2020 Developing Country Eye Researcher Travel Fellow
4. Sanayi Bakanlığı Teknogirişim Sermaye Desteği – Bihekim Projesi 2015
5. Tübitak Üniversiteler Arası Girişimcilik ve Yenilikçilik Yarışması – Genel Kategori En İyi 3. Proje – Bihekim Projesi 2015
6. Cezmi Doğan, Osman Şevki Arslan, **Burak Mergen** ‘Keratoplasti Cerrahisi İle Kombine Katarakt Cerrahisi’ TÜRK OFTALMOLOJİ DERNEĞİ 52. ULUSAL KONGRESİ, ANTALYA, TÜRKİYE, 13-18 Kasım 2018 (Video) (En iyi video yarışmasında üçüncülük)

Projeleri

1. Osman Şevki Arslan, Cezmi Doğan, **Burak Mergen**. Yardımcı Araştırmacı. 2018-2019. Vernal Keratokonjonktivit Hastalarında Oküler Yüzey Parametrelerinin Değerlendirilmesi. İÜ BAP Normal Proje. Başarılı olarak kapatıldı.
2. Ceyhun Arıcı, Sait Sađer, Afsun Şahin, **Burak Mergen**. Tiroid kanserinde kullanılan İyot-131 tedavisinde göz yaşı bezi hacmi, göz yaşı fonksiyonları, biyokimyası ve göz yaşı kanalı tıkanıklıklarının değerlendirilmesi. İÜ BAP Normal Proje. Devam ediyor.

Katıldığı Kongreler

1. 2019 American Academy of Ophthalmology, San Francisco, ABD
2. 2019 TOD Kış Sempozyumu, Erzurum, Türkiye
3. 51. TOD Ulusal Kongresi, Antalya, Türkiye
4. 50. TOD Ulusal Kongresi, Antalya, Türkiye