

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ HASTALARINDA  
TİROİD HASTALIĞI VE TİROİD KANSERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yılmaz CANKURTARAN

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Güzide Gonca ÖRÜK

İZMİR  
TEMMUZ – 2019

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKROMEGALİ HASTALARINDA  
TİROİD HASTALIĞI VE TİROİD KANSERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Yılmaz CANKURTARAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Güzide Gonca ÖRÜK**

**İZMİR**  
**TEMMUZ - 2019**

## KABUL VE ONAY



## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabırla bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Güzide Gonca ÖRÜK' e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Üniversite yıllarından itibaren son on yılımın her aşamasında dostluklarını ve sevgilerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Tuğçe YÜKSEL KARSLI ve Dr. Sevinç ÇAĞLAR' a, tez aşamasında Türkiye' den uzakta olmasına rağmen yardımlarını esirgemeyen Hüseyin Burak AKYOL' a ve İzmir' de güzel bir asistanlık süreci geçirmemde büyük payı olan başta ve Merve KESKİNKILIÇ olmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunu dostlarıma ve tez çalışmamın istatistik aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen İzmir Katip Çelebi Halk Sağlığı Araştırma Görevlisi Dr. Büşra TOZDUMAN' a teşekkür ederim.

Elbette ki en önemli teşekkürüm, yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşimedir. Onlara sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yılmaz CANKURTARAN

Haziran, 2019

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Akromegali .....	3
2.1.1 Akromegali epidemiyolojisi .....	3
2.1.2 Akromegali etiyojisi .....	3
2.1.3 Büyüme hormonu (GH) fizyolojisi .....	5
2.1.4 İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) fizyolojisi .....	9
2.1.5 Akromegali patogenezi .....	10
2.1.6 Akromegali hastalığı kliniği .....	11
2.1.7 Akromegali hastalığı tanısı .....	15
2.1.8 Akromegali hastalığı tedavisi .....	16
2.2. Tiroid Hastalıkları .....	18
2.2.1 Tiroid nodülü .....	18
2.2.2 Tiroid kanserleri .....	22
2.3. Akromegali ve Tiroid Hastalıkları .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Örneklem Seçimi .....	29
3.2. Laboratuvar Analizleri, Görüntüleme ve Patolojik Yöntemler .....	29
3.3. İstatistiksel Değerlendirme .....	31
3.4. Etik Kurul Onayı .....	31
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇLAR .....	59
7. ÖZET .....	61
8. SUMMARY .....	62

9. KAYNAKLAR ..... 63



## KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- AIP:** Aril hidrokarbon reseptör interacting protein
- Anti-TPO:** Anti-tiroid peroksidaz
- Anti-TG:** Anti-tiroglobulin
- ALS:** Asit kararsız alt birimi
- BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı
- cAMP:** Siklik adenosin monofosfat
- CEA:** Karsinoembriyonik antijen
- DM:** Diabetes mellitus
- DTK:** Diferansiye tiroid kanserleri
- FMTK:** Familial medüller tiroid kanseri
- FGF:** Fibroblast büyüme faktörü
- FHA:** Fonksiyonsuz hipofiz adenomu
- FIPA:** Ailesel izole hipofiz adenomu
- FSH:** Folikül stimulan hormon
- FTK:** Folliküler tiroid kanserleri
- GA:** Güven aralığı
- GH:** Büyüme hormonu
- GHRH:** Büyüme hormon salgılatıcı hormon
- JAK/STAT:** Janus Kinaz / Transkripsiyon ve sinyal dönüştürücü ve aktivatörleri
- IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
- IGFBP:** IGF-bağlayıcı protein
- LH:** Luteinizan hormon
- LT4:** Levotiroksin
- MEN1:** Multipl endokrin neoplazi tip 1
- MEN4:** Multipl endokrin neoplazi tip 4
- MTK:** Medüller tiroid kanseri
- OGTT:** Oral glukoz tolerans testi
- OR:** Odds oranı
- ÖDG:** Ötiroid diffüz guatr
- PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

**PRL:** Prolaktin  
**PTH:** Paratiroid hormonu  
**PTK:** Papiller tiroid kanseri  
**RAİ:** Radyoaktif iyot  
**RR:** Risk oranı  
**RT:** Radyoterapi  
**r-T3:** Revers triiyodotironin  
**SRC:** Stereotaktik radyocerrahi  
**sT3:** Serbest triiyodotironin  
**sT4:** Serbest tetraiyodotironin  
**SSA:** Somatostatin analogu  
**SRIF:** Somatotropin salınımını inhibe eden faktör  
**SSTR:** Somatostatin reseptörü  
**TİİAB:** Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi  
**TRAb:** TSH reseptör antikorları  
**TSH:** Tiroid stimulan hormon  
**T3:** Triiyodotironin  
**T4:** Tiroksin veya Tetraiyodotironin  
**<sup>99m</sup>Tc:** Teknesyum-99m  
**US:** Ultrasonografi  
**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü



## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 2.1:** Akromegali nedenleri

**Şekil 2.2:** Büyüme hormonu salgılanmasının hipotalamik-hipofizer kontrolü

**Şekil 2.3:** Sağlıklı bir kişide ve akromegalide büyüme hormonu pulsatil salınım paterni

**Şekil 2.4:** Tiroid nodülüne yaklaşım

**Şekil 2.5:** Cinsiyetlere göre akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonu varlığı açısından değerlendirilmesi

**Şekil 2.6.** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonları açısından değerlendirilmesi

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo 2.1:** Akromegali ile birlikte görülen herediter sendromlar

**Tablo 2.2:** Akromegali klinik özellikleri

**Tablo 2.3:** Tiroid nodülünde etiyolojik nedenler

**Tablo 2.4:** Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterlerine göre malignite belirteçleri

**Tablo 2.5:** Tiroid nodüllerinde sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri

**Tablo 2.6:** Dünya Sağlık Örgütü ‘‘Tiroid Tümörleri’’ sınıflaması, 2017

**Tablo 2.7:** Korelasyon katsayısı

**Tablo 2.8:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri ve tanı anındaki laboratuvar özellikleri

**Tablo 2.9:** Makroadenomlu ve mikroadenomlu akromegali hastalarının demografik verileri ve tanı anındaki laboratuvar özellikleri

**Tablo 2.10:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testlerine göre değerlendirilmesi

**Tablo 2.11:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid otoantikör durumlarına göre değerlendirilmesi

**Tablo 2.12:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid volümü açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.13:** Cinsiyetlere göre akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonu varlığı açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.14:** Cinsiyetlere göre akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonlarının değerlendirilmesi

**Tablo 2.15:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül varlığı açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.16:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül sayısı açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.17:** Cinsiyetlere göre akromegali hastalarının tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.18:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül boyutu açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.19:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül natürü açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.20:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun TİİAB sonrası sitoloji sonuçlarına göre değerlendirilmesi

**Tablo 2.21:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroidektomi sonrası patoloji sonuçlarına göre değerlendirilmesi

**Tablo 2.22:** Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid kanserleri açısından değerlendirilmesi

**Tablo 2.23:** Akromegali hastalarının tiroid malignitesi olma durumuna göre özellikleri

**Tablo 2.24:** Tiroid malignitesi olan hastaların özellikleri



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, çoğunlukla hipofiz makroadenomu ya da mikroadenomu nedeniyle büyüme hormonunun (GH) kronik aşırı sekresyonuna bağlı olarak gelişen, multipl komorbiditeye neden olan ve nadir görülen klinik durumdur. İnsidansı yılda bir milyon kişide 2-11, prevalansı ise milyonda 28-137 arasında değişmektedir (1,2). Tedavi edilmemiş akromegalinin, yaşam beklentisinin azalması ile mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ortalama tanı yaşı 40.5 ile 47 (erkekler: 36.5-48.5, kadınlar: 38-56) arasında değişmekte olup kadın ve erkekler arasında eşit sıklıkta görülmektedir (2,3).

Retrospektif çalışmalarda akromegalik hastalarda hem malign hem de benign tümör riskinin arttığı bildirilmiştir (4,5). Nodüler tiroid hastalıkları, guatr ve tiroid kanseri akromegalide en sık görülen komorbitelerin başında gelmektedir. Multinodüler guatr (MNG), diffüz guatr, soliter nodül gibi benign proliferatif tiroid lezyonlarının yanı sıra tiroid kanserinin de akromegalik hastalarda son yıllarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (6,7). Akromegalide guatr prevalansı değişen tanı yöntemlerine bağlı olarak palpasyonla %11-87, US (ultrasonografi) ile %78-92 oranında değişmektedir. Hastaların %39-65' inde nodüler guatr saptandığı bildirilmiştir (6,8,9). Otoimmün tiroid hastalıklarının akromegali ile birlikte ortaya çıkması yaygın değildir ve bu konuda literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalara bakıldığında akromegali ve tiroid otoimmunitesi konusu oldukça tartışmalıdır. Son yıllardaki çalışmalar GH ve insülin benzeri büyüme faktörün (IGF-1) timustaki T hücrelerinin olgunlaşması üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Buradan yola çıkarak GH' nın bağışıklık sistemini uyardığı düşünülmektedir (10). Akromegali hastalarının tiroid hastalıkları açısından değerlendirildiği bir çalışmada anti-Tg ve anti-TPO antikorlarının sırasıyla %5.4 (5/ 92 hasta) ve %3.3 (3/ 92 hasta) oranında pozitif olarak saptandığı belirtilirken diğer çalışmalarda sırasıyla anti-TPO pozitiflikleri %9, %7.9 ve %7 olarak bildirilmiştir (11,12,13,14). İtalya' da yapılan bir çalışmada yetişkin iyot eksikliği olan bölgelerde bildirilenlere benzer olarak akromegalik hastaların %23 anti-TPO, %21 anti-Tg olmak üzere pozitif tiroid otoantikor testlerine sahip olduğu, akromegalik hastaların %6' sında, kontrol grubunun ise %11' inde (çoğunlukla kadınlar olmak üzere) kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit saptandığı bildirilmiştir (6). Akromegali hastalarında tiroid kanseri prevalansının %1.2 (6) ile %10.6 (15) arasında olduğunu belirten farklı çalışmalar

mevcuttur. Akromegali hastalarında tiroid nodülü veya kanser prevalansını değerlendiren meta-analizde, akromegali hastaları ile sağlıklı gönüllülerden ve diğer hipofiz tümörlü hastalardan oluşan kontrol grupları karşılaştırıldığında; tiroid nodüler hastalık için odds oranı (OR) 3.1 GA: 1.8–5.5, tiroid kanseri için OR: 4.5 GA: 2.1-4.4 olarak bildirilmiştir (16). Kontrol grubu ile akromegali hastalarının kıyaslandığı toplamda 1579 akromegali hastasından oluşan başka bir meta-analizde, akromegali hastalarının özellikle papiller tiroid kanseri (43/ 47 akromegalik tiroid kanseri hastası) olmak üzere daha yüksek tiroid kanseri oranlarına (%3.2 ve %0.3) sahip olduğu görülmüştür (17). Nodüler guatr ve tiroid kanseri riskinin artmasının muhtemel ana açıklaması tiroidler üzerindeki IGF-1 reseptörlerinin aracılık ettiği, IGF-1' in proliferatif ve anti-apoptotik etkisidir (18). GH ve IGF-1, tiroid hücrelerinde eksprese edilen IGF-1 reseptörü yoluyla etkilerini gerçekleştirir. IGF-1 otokrin ve parakrin etki ile tiroid follikül hücrelerini etkileyerek hücre proliferasyonuna neden olur. Aynı zamanda hem GH hem de IGF-1, TSH' nin etkisini kuvvetlendirerek tiroid hücre proliferasyonunu indükler (8,19).

Yapılan birçok çalışmaya rağmen farklı coğrafi bölgelerden ve etnik gruplardan gelen epidemiyolojik veri farklılıkları da tiroid hastalığı, tiroid nodülleri ve tiroid malignitesinin prevalansını tartışmalı hale getirmiştir. Ayrıca son zamanlarda tiroid kanserinin daha sık görülmesi, rutin tiroid US kullanımına bağlı olabilir. Bu çalışma ile ulaşılması gereken hedef akromegali hastalarında tiroid hastalıkları ve tiroid kanserinin görülme sıklığının belirlenmesi ve akromegali olmayan kontrol grubumuzla karşılaştırılmasıdır. İkincil hedef, akromegalide tiroid hastalıkları ve tiroid kanseri ile hastaların klinik özellikleri arasındaki (cinsiyet, yaş, IGF-1, GH, TSH, tiroid otoantikor varlığı vb.) ilişkinin belirlenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Akromegali

#### 2.1.1 Akromegali epidemiyolojisi

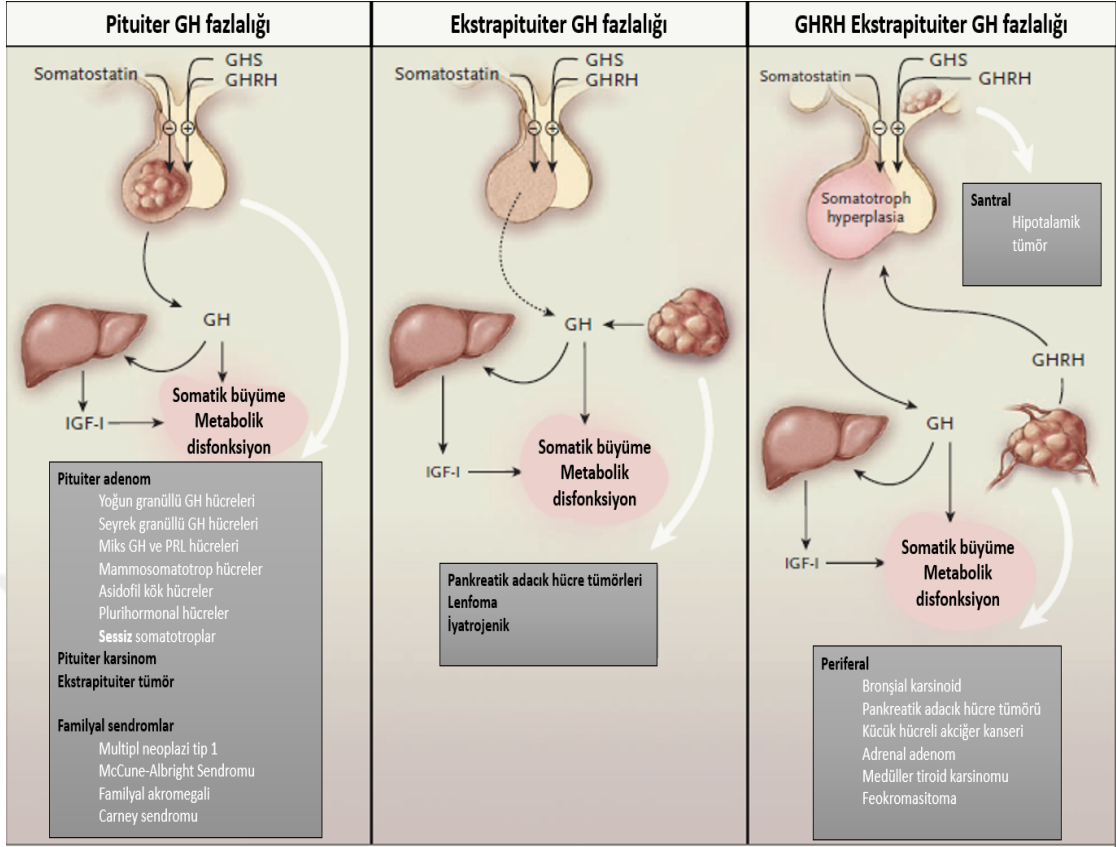
Akromegali, büyüme hormonunun kronik aşırı sekresyonuna bağlı olarak hepatik IGF-1 düzeyinin yükselmesine bağlı gelişen kronik, nadir görülen klinik durumdur. İnsidansı yılda bir milyon kişide 2-11, prevalansı ise milyonda 28-137 arasında değişmektedir. Ortalama tanı yaşı 40.5 ile 47 (erkekler: 36.5-48.5, kadınlar: 38-56) arasında değişmekte olup kadın ve erkekler arasında eşit sıklıkta görülmektedir (1,2).

#### 2.1.2 Akromegali etiyojisi

Akromegali hastalarının %95' inden fazlası hipofiz bezinde somatotrof hücrelerinden kaynaklanan GH salgılayan hipofiz adenomundan kaynaklanır. Olguların %5' inden azında ise hipotalamik veya nöroendokrin tümörden (genellikle akciğer veya pankreas) aşırı GHRH (Büyüme hormon salgılatıcı hormon) salgılanması, somatotrof hiperplazi ve akromegali gelişimine neden olur. Ektopik GH sekresyonu yapan tümörlere bağlı akromegali çok nadirdir. GH salgılayan hipofiz adenomlarının %90-95' inden fazlası sporadiktir. Bununla birlikte akromegali veya gigantizm ile ilişkili çeşitli genetik sendromlar tanımlanmıştır (Tablo 2.1). Akromegali McCune-Albright sendromu olan hastaların yaklaşık %20' sini etkilemektedir. Nadiren Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1), Multipl Endokrin Neoplazi Tip 4 (MEN4), Carney kompleksi ya da ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA) gibi genetik hastalıklarla birlikte veya X-linked akrogigantizm olarak görülebilir. Aril Hidrokarbon reseptör Interacting Protein (AİP) geninin germline mutasyonları, ailesel izole hipofiz adenomu olan bireylerin %20' sinde ve izole ailesel somatotrof adenomların %50' sinde bildirilmiştir (20,21).

GH salgılayan adenomların %60' ından sorumlu olan tümörler, yoğun veya seyrek olarak sitoplazmik GH granüllerini içerirler. Miks GH ve prolaktin (PRL) hücre adenomları, iki farklı hücre tipinden oluşur. Bu dimorfik tümörler orta derecede yükselmiş serum PRL düzeyleri ile akromegaliye neden olurlar. Asidofil kök hücre adenomları, yaygın GH ve PRL kök hücresinden kaynaklanan ve her iki hormonu eksprese eden ve sıklıkla dev mitokondri ve GH granüllerinin yanlış yerleştirilmiş

ekzositozunu içeren monomorfik tümörlerdir. Çoğunlukla hızla büyüyen ve invaziv olan bu tümörlerde akromegaliden ziyade hiperprolaktinemi baskın ortaya çıkan özellik olabilir. Buna karşılık monomorfik mammosomatotrof hücre adenomları hem GH hem de PRL eksprese eden tek bir olgun hücreden oluşur. Serum PRL düzeyleri genellikle normal veya orta derecede yüksektir. Plurihormonal adenomlar, PRL, tiroid stimulan hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya  $\alpha$  alt ünitesinin herhangi bir kombinasyonu ile GH' yı eksprese edebilir. GH hücreli karsinomlar son derece nadir olup uzak metastaz yaptığında tanı konur. Hipersellülerite, nekroz, nükleer pleomorfizm ve mitotik figürler sergilemelerine rağmen, nadiren metastaz yaparlar. Lokal invaziv somatotroplar agresif ve hızlı bir şekilde büyümelerine rağmen, uzak metastazların kesin kanıtı olmadıkça malign olarak sınıflandırılmamalıdır. GH-hücre hiperplazisini histolojik olarak GH hücreli adenomdan ayırt etmek zordur. Hiperplaziler genellikle birden fazla hücre tipinden oluşur ve gümüş boyanma, etrafı sarılı bir psödokapsül olmaksızın iyi korunmuş bir retikül ağının varlığını ortaya çıkarır. GH hücre hiperplazisinin morfolojik tanısı genellikle akromegaliye neden olan bir ekstrapitüiter tümörden GHRH ile ekstrapitüiter stimülasyonla ilişkilendirilmiştir. Sessiz somatotrop adenomlar, GH varlığı için pozitif olarak boyanırken, klinik olarak nonfonksiyoneldir. Akromegali özellikleri olmayan bu hastaların bazılarında GH ve / veya PRL düzeyleri gerçekten yükselebilir (3). Akromegali hastalarının klinik, histopatolojik ve radyolojik özelliklerinin küme analizine tabi tutulduğu bir çalışma, üç akromegali alt tipine sınıflandırılmış 292 akromegali hastası ile sonuçlanmıştır. Tip 1 tümörler (%50), en sık karşılaşılan küçük, yoğun granüllü non-invaziv mikroadenomlar ve makroadenomlarla karakterizedir. Bol somatostatin reseptörü (SSTR) 2 ve p21 ekspresyonu olan yaşlı hastaları içerir. Tip 2 tümörler (%19), noninvaziv, yoğun veya seyrek granüllüdür. Tip 3 tümörler (%31) ise seyrek granüllü invaziv makroadenomlarla karakterize olup daha olumsuz tedavi sonuçları ile giden genç hastaları içerir. Bu tümörler düşük SSTR2 ve p21 ekspresyonuna sahiptir. Yaygın olarak karşılaşılan optik kiazma kompresyonuna sahip sfenoid sinüs ve suprasellar bölgelere uzanırlar (22) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Akromegali nedenleri (22)

### 2.1.3 Büyüme hormonu (GH) fizyolojisi

GH, hipofizin somatotrop hücreleri tarafından fetal hayattan itibaren salgılanması erkenden başlayan ve giderek azalmasına rağmen hayat boyunca salgılanması devam eden bir hormondur. GH gen ailesi, hepsi kromozom 17q22' de bulunan beş farklı gen içerir (23). Somatotropların dokuya özel gelişimi ve GH ekspresyonu büyük oranda POU1F1 (Pit-1) transkripsiyon faktörü tarafından belirlenir (24).

GH sekresyonu, somatotroplar üzerinde etkili olan hipotalamik ve periferik faktörler tarafından doğrudan kontrol edilir (Şekil 2.2) (25,26). Hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin (somatotropin salınımını inhibe eden faktör veya SRIF), sırasıyla GH sekresyonunu uyarır ve inhibe eder (27). GHRH, GH transkripsiyon ve sekresyonunu ve ayrıca somatotrop hücre proliferasyonunu uyarır (28). GHRH reseptörü, ligandla başlatılan aktivasyondan sonra, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini stimüle eden bir G proteinine (Gs) bağlanmış, yedi transmembran proteini içeren hücre yüzeyi proteinidir (29). Somatostatin beş ayrı



reseptör alt tipine (SSTR1-SSTR5) bağlanır. SSTR2 ve SSTR5 hipofizden GH ve TSH salgılanmasını baskılamak için kullanılır. SSTR1 ve SSTR3 reseptörlerinin rolü bilinmemektedir (30).

**Tablo 2.1. Akromegali ile birlikte görülen herediter sendromlar (3)**

Hereditör sendrom	Gen	Klinik özellikler
<b>MEN1</b>	MEN1 (11q13) %75-80 CDKN1B (daha az)	Hipofiz adenomu %30-40 (%60, %15 FHA, %10 GH, %5 ACTH, TSH nadir) Primer hiperparatiroidi Pankreasın endokrin tümörleri Karsinoid tümörler, adrenokortikal tümörler (genellikle nonfonksiyonel), nadiren feokromasitoma, deri lezyonları (fasiyal anjiyomlar, kollajenomlar ve lipomlar)
<b>MEN4</b>	CDKN1B (12p13)	Primer hiperparatiroidi Pankreasın endokrin tümörleri Renal anjiyomiyolipom, nöroendokrin, servikal karsinom (bildirilen tek vaka)
<b>Mc-Cune Albright</b>	GNAS (20q13)	Puberte prekoks Tirotoksikoz, Cushing sendromu, Poliostik fibröz kemik displazi Cafe au lait lekeleri
<b>FIPA</b>	AIP (11q13.3)	Hipofiz adenomu (çoğunlukla GH, PRL veya Miks GH ve PRL) Genç hastalar (<40 yaşında tanı anında) Genellikle ekstrasellar uzanım gösteren makroadenom Daha az sıklıkla ameliyat veya SSA ile kontrol edilir
<b>Carney kompleksi</b>	PRKAR1A (17q23-24)	Çoğu hastada hipofiz hiperplazisi, ~% 10'unda adenom (GH ve PRL) Atriyal miksomal, lentijinler Schwann hücreli tümörler, Gonadal tümörler Adrenal hiperplazi, Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD) Tiroid nodülleri (benign / malign)

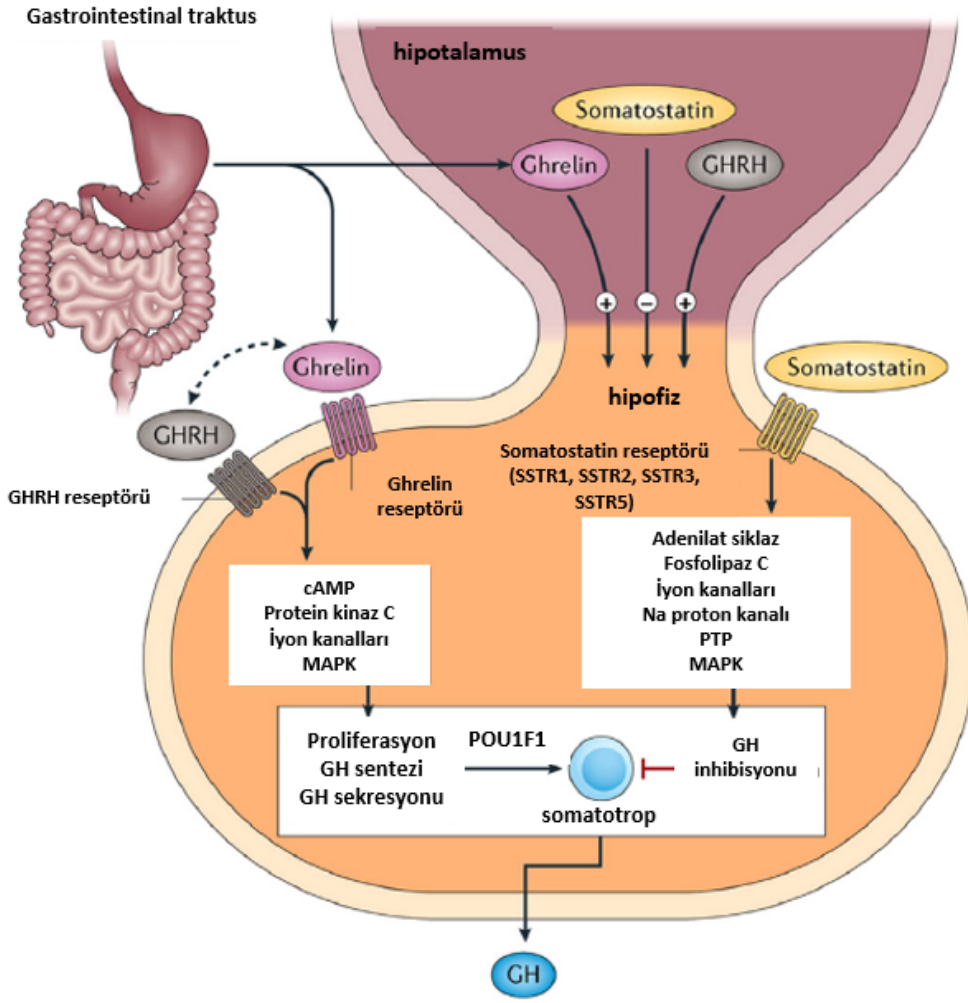
GH' nın periferik etkilerinin çoğuna aracılık eden IGF-1, GH sekresyonunu inhibe eder. GH sekresyonu beslenmeden etkilenir. Ghrelin, midede sentezlenir ve GH salgısının önemli bir beslenme düzenleyicisidir. Ghrelin, açlık sırasında kan şekeri düzeylerini korumak için hareket eder (31). Yetersiz beslenen veya açlık çeken olgularda GH sekresyonu artar iken yüksek proteinli yemekler ve intravenöz olarak

uygulanan amino asitlerle uyarılır (32,33). Aksine, hiperglisemi ve leptin GH sekresyonunu inhibe eder (34). İnsülin kaynaklı hipoglisemi, bozulmuş GH rezervi tanısı için güçlü bir uyarandır. GH salınımı; östrojen, dopamin, apomorfın (dopamin reseptör agonisti), alfa adrenerjik agonistler ve beta adrenerjik antagonistler tarafından stimüle edilmekte ve glukokortikoid fazlalığında ve beta 2 adrenerjik reseptör aktivasyonunda inhibe edilmektedir.

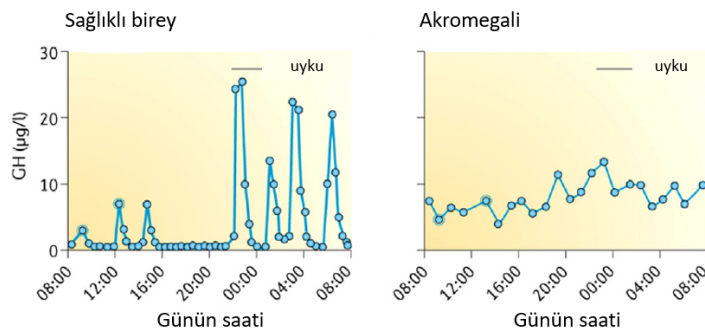
GH sekresyonu pulsatildir. Akromegalide pulsatil salınım paterni bozulmuştur (27,35). Normal erişkinlerde serum GH konsantrasyonu ortalama değeri gece  $1.0 \pm 0.2$  ng / mL, pik değeri  $4.3 \pm 0.7$  ng / mL iken gündüz  $0.6 \pm 0.1$  ng / mL, pik değeri ise  $2.7 \pm 0.5$  ng / mL' dir (Şekil 2.3) (36). GH sekresyonu yaşlı ve obez bireylerde daha düşüktür ve ergenlik döneminde ve yenidoğanlarda vücut yüzey alanı için düzeltildiğinde daha yüksektir (37,38). Pik GH salgı aktivitesi, derin uyku başlangıcından bir saat sonra meydana gelir. Egzersiz, fiziksel aktivite, travma ve sepsis artmış GH sekresyonu ile ilişkilidir. Egzersizle serum GH konsantrasyonları 20 ila 30 ng / mL' ye kadar çıkabilir (39).

24 saatlik GH sekresyonu kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir ve östrojen replasmanı sırasında postmenopozal kadınlarda artış olur. Yapılan çalışmalarda bir gün boyunca 128 dakikada bir, 90 dakika süren 10 puls şeklinde GH salınımlarının olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle herhangi bir zamanda ölçülen GH konsantrasyonları bize gerçek durumu yansıtmaz. Glukoz yüklemek GH konsantrasyonunu kadınlarda  $<0.7$  ng/ml' ye, erkeklerde  $<0.07$  ng/mL' ye kadar baskılar (40-42).

GH, çoğunlukla karaciğerde yer alan spesifik reseptörüne bağlanarak, JAK / STAT (transkripsiyonun sinyal transdüksiyonu aktivatörleri) yolunu içeren bir fosforilasyon kaskadı ile hücre içi sinyallemeği indükleyerek etki eder. Bunun sonucunda IGF-1 sentez ve sekresyonu aktive olur. GH, uzun kemiklerin epifiz plaklarına doğrudan ve dolaylı olarak (IGF-1 sentezi yoluyla) uyararak çocuklarda lineer büyümeyi sağlar. Ayrıca, fosfat, su ve sodyum retansiyonuna, depolanmış trigliseritlerin mobilizasyonuna yol açan lipoliz ve lipit oksidasyonunun artmasına, protein sentezinin uyarılmasına, glikoz intoleransına, diyabete neden olur (23).



Şekil 2.2. Büyüme hormonu salgılanmasının hipotalamik-hipofizer kontrolü (3)



Şekil 2.3. Sağlıklı bir kişide (solda) ve akromegalide (sağda) GH pulsatil salınım paterni (3)

#### 2.1.4 İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) fizyolojisi

IGF-1, dolaşımında %99' undan fazlası yüksek afiniteli bağlanma proteinlerine bağlanan küçük bir peptittir. IGF-1, IGF-2 ve insülin genleri aynı ailenin bir parçasıdır. Karaciğerde sentezlenen ve kan içine salgılanan IGF-1, GH' nin kontrolü altındadır. Kemik gibi periferel dokularda sentezlenen otokrin / parakrin IGF-1 sentezi ise GH ile etraftaki hücre tipleri tarafından lokal olarak salgılanan faktörler tarafından kontrol edilir. IGF-1, vücutta geniş çapta dağılmış olan IGF-1 reseptörü aktivasyonu ile dengeli büyümeyi koordine eder. Aksine, otokrin / parakrin etkili IGF-1, sistemik GH' dan bağımsız olarak lokal, dengesiz büyümeyi uyarabilir (43).

IGF-1 reseptörü, IGF-1' in fizyolojik etkilerinden sorumlu primer reseptördür. Reseptör sayısı GH ve tiroksin (T4) tarafından düzenlenir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi diğer büyüme faktörleri de IGF-1 reseptörlerinin sayısını artırır. IGF-bağlayıcı proteinlerin (IGFBP) afiniteleri, IGF-1 reseptöründen daha büyüktür. IGFBP, IGF-1 ve -2' nin reseptörlere bağlanabilme yeteneğini kontrol eder. Plazmadaki IGF-1' in %1' inden daha azı serbest halde bulunur. IGFBP' lerin önemli bir işlevi de IGF' nin ekstrasvasküler alana ve dokulara transportunu, dağılımını kontrol etmektir. IGFBP-3, plazmada IGF-1 için en yüksek afinite ile en çok bulunan formdur ve doymuş halde bulunur. IGF-1' in %75' inden fazlası bu proteine bağlıdır. Bunu IGFBP-2 ve 4 takip eder. Testosteron, östrojen ve tiroksin (T4) gibi diğer hormonlar da IGFBP-3 sentezini düzenler. IGFBP-2' nin IGF-1 için afinitesi, IGFBP-3'ünkinden önemli ölçüde daha azdır ve çok daha kısa bir yarı ömre sahiptir (90 dakika). Bununla birlikte, IGFBP-2, ekstrasvasküler boşluğa girmek ve periferel dokulardaki reseptörlere bağlanmak için mevcut serbest IGF-1 miktarını hızlı bir şekilde düzenleme fonksiyonuna sahiptir. Hematopoietik hücre proliferasyonunda ve normal kemik kitlesinin edinilmesinde rol oynar (44,45).

Karaciğer plazmadaki IGF-1' in %75' inin kaynağını oluşturur. GH tarafından sentez ve salınımı düzenlenir (46). Plazma IGF-1 düzeyleri, doğumdan sonra 20 ila 60 ng / mL gibi çok düşük konsantrasyonlardan pubertede 7 kat artış göstererek pik değerine ulaşır (47). İkinci dekadda hızla düşer ve 20 yaşında maksimum pubertal düzeylerinin %40 ile 50' sine ulaşır. Sonrasında 60 yaşına kadar yavaş yavaş azalarak puberte düzeyinin %50' sine düşer (48). Bu değişikliğin bir kısmı, GH salgılanmasındaki yaşa bağlı değişikliklerden kaynaklanmaktadır. IGF-1 geninde

birçok polimorfizm tanımlanmıştır ve bunlar normal popülasyondaki IGF-1 konsantrasyonlarındaki bazı değişkenlikleri açıklar (49). Akromegalide ortalama IGF-1 değerleri yaşa göre düzeltilmiş normal değerlere göre ortalamanın yedi katıdır ve IGF-1 anormalliğinin şiddeti yumuşak doku büyümesi ile ilişkilidir. Aynı zamanda akromegalide GH salgılanması miktarı ile 20 ng / mL 24 saatlik GH değerlerine kadar ilişkilidir (50).

Plazma IGF-1 düzeyi hipotiroidizmde azalır ve T4 replasmanı ile artar. Östrojen plazma IGF-1 üzerinde minimal etkilere sahiptir. Paratiroid hormonu (PTH) kemikte IGF-1 gen transkripsiyonunu düzenler. GH ayrıca osteoblastlar ve kondrositler tarafından IGF-1 sentezini arttırır. Kemik üzerinde anabolizan etki gösterir. Eritroid hücre öncüleri eritropoietine yanıt olarak IGF-1 sentezler. IGF-1, kan-beyin bariyerini sınırlı ölçüde geçtiği için merkezi sinir sisteminde ortaya çıkan lokal sentez, önemli bir IGF-1 kaynağı sağlar (51).

IGF-1, böbrekte, iskelet kasında satellit hücrelerinde ve miyoblastlarda sentezlenir. IGF-1 sentezi, kas hipertrofisi sırasında artmaktadır. IGF-1, kan glukozunda azalma sağlar. Glukoz transportu, glikoz oksidasyonu, yağ asidi nakli ve lipid sentezi gibi karbonhidrat metabolizması için önemli olan çoklu metabolik reaksiyonları uyarır. Tip 2 DM' li hastalara IGF-1 uygulanması, insülin duyarlılığında 3-4 kat artışa neden olur. Tüm vücut protein sentezinin uyarılması ve proteolizin inhibisyonunu sağlar. Glukokortikoidlerin protein sentezi üzerindeki katabolik etkisini kısmen tersine çevirir. IGF-1, FSH ve luteinizan hormon (LH) tarafından overde granüloza hücrelerinde steroid üretimini, Leydig hücrelerinde testosteron sekresyonunda artışa neden olur. Ayrıca ACTH etkisi ile adrenal kortikal hücreleri uyarak steroidogenezi ve TSH ile tiroid foliküler hücrelerin yanıtını etkiler (52-55).

#### 2.1.5 Akromegali patogenezi

Hipotalamik ve hipofizer faktörler akromegalinin gelişimine katkıda bulunur. Hipofizer hücrel defekt olsun ya da olmasın, GHRH ya da SRIF sekresyonunda meydana gelen bozukluk adenom oluşumu ile sonuçlanabilir (56,57). GHRH etkisini hem GH sentezini hem de adenom oluşumunu uyaran adenilat siklaz ve artmış cAMP düzeylerini aktive ederek gösterir. Somatotrop hiperplazi ve gigantizm, intraselüler cAMP' yi indükleyen hipofiz-yönlendirmeli kolera toksin trans genini eksprese eden

farelerde gözlenmiştir (58). Aksine, inaktif cAMP yanıtları olan fareler, cücelik ve düşük GH salgılanması geliştirmişlerdir (59). Fonksiyonel hipotalamik tümörlerin veya nöroendokrin tümörlerin neden olduğu aşırı GHRH üretimi, somatotrop hücre hiperplazisine ve sonuçta GH salgılanmasıyla birlikte hipofiz adenomu oluşturur (60). Bununla birlikte, GH hücre adenomlarının çoğunun histolojisinde, hipofiz bezinin hipotalamik aşırı uyarılmasını göstermeyen, adenomayı çevreleyen hiperplastik somatotrop doku görülmez (61). Akromegaliye neden olan ekstrapitüiter tümörlerle GHRH üretimi genellikle somatotrop hücre hiperplazisi ve artmış GH düzeyleri ile ilişkilidir. GHRH' nın uzun süreli stimülasyonu sırasında meydana gelen GHRH reseptör ekspresyonu ve GH down regülasyonundaki başarısızlık, GHRH' nın kalıcı GH hipersekresyonunu sürdürmede olası bir rolüne işaret eder. Adenomdan elde edilen GHRH, tümör boyutu ve aktivitesi ile korelasyon gösterir, bu da adenom patogenezinde aracılık etmede GHRH' nın parakrin bir rol oynadığını göstermektedir. GHRH ayrıca akromegali hastalarının çoğunda PRL sekresyonunu hafifçe uyarır. Hastaların %40 kadarında hiperprolaktinemi görülmesi, GHRH' nın akromegali patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (9,62,63).

#### 2.1.6 Akromegali hastalığı kliniği

Akromegalinin klinik belirtileri kitle basısından veya yüksek GH ve/ veya IGF-1 düzeylerinin neden olduğu hipersomatotrofizmden kaynaklanmaktadır (Tablo 2.2). Genişleyen hipofiz kitlesi; baş ağrısı, kiazma kompresyonuna bağlı görme bozukluğu ve nadiren hipotalamik ve frontal lob disfonksiyonunu içerir. Baş ağrısı genellikle şiddetlidir ve en sık görülen semptomdur. Hastaların yaklaşık %55 inde görülür. Kitlenin lateral uzanımı, III, IV ve VI. kranial sinirlere etki ederek diplopiye, V. kranial sinire etki ederek yüz ağrısına yol açabilir; temporal lob invazyonu oluşabilir. Kitlenin alt uzantısı rinore ve nazofaringeal sinüs invazyonuna neden olabilir (3,64).

Hipersomatotrofizmin akrall ve yumuşak doku büyümesi ve metabolik fonksiyon üzerindeki etkileri, birkaç yıl içinde sinsisi olarak ortaya çıkar. Dünya genelinde yüzlerce hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %98' inde akrall genişleme, %70' inde hiperhidroz saptanmıştır (65). Semptomların başlangıcı ile akromegali tanısı arasında geçen süre 4.5 ile 5 yıl arasında değişmekte olup semptomların sinsiliğine göre bu sürenin 15 ile 25 yıla kadar geciktiğine dair olgular

bildirilmiştir. Gigantizm ve genç başlangıçlı akromegali ile ilgili epidemiyolojik veriler seyrek olmakla beraber hastaların %2.5 ile 22' sinin 0-19 yaş arasında tanı aldığı bildirilmiştir (1).

Visseromegali dil, kemik, tükürük bezleri, tiroid, kalp, karaciğer ve dalağın genişlemesi ile ortaya çıkar (20). Hastaların karakteristik yüz görünüşleri vardır. Burunda genişleme ve kalınlaşma, alında bombeleşme, elmacık kemiklerinde ve yüz çizgilerinde belirginleşme, kalın dudaklar görülür. Hem GH hem de IGF-1' e yanıt olarak periosteal yeni kemik oluşumu prognatizm, maksiller genişleme, dişlerde ayrılma, çene maloklüzyonu ve nazal kemik hipertrofisi ile birlikte mandibular aşırı büyümeye neden olarak iskelet aşırı büyümesi ile sonuçlanır. Deformasyonlar iskeletin geri kalan kısmını da etkileyebilir ve ciddi kronik formlarda, özellikle de GH hipersekresyonu epifizlerin kapanmasından önce başladığında, göğüs kafesi deformasyonuna sahip dorsal kifoz gözlenebilir. Karakteristik ses kalınlaşması laringeal hipertrofi ve genişlemiş paranasal sinüsler nedeniyle ortaya çıkar (3,66). Üst solunum yolu tıkanıklığının yanı sıra merkezi solunum yolu depresyonu, narkolepsi, uyku apnesi ve sürekli aşırı horlama gelişimine katkıda bulunabilir. Hastaların %50' sinde en az beş noktürnal obstrüktif apne ataklarının olduğu gündüz aşırı uykululuk ile karakterize obstrüktif uyku apnesi bildirilmiştir (3,20,21).

Artropati, hastaların yaklaşık %70' inde görülür. Bunların çoğu eklem şişliği, hipermobile ve kıkırdaklı kalınlaşma için objektif belirtiler gösterir. Tanıdan ortalama on yıl sonra gelişir. Artralji esas olarak mekanik, dejeneratif, non-inflamatuvar kökenli olup bazı hastalarda osteoartritin özellikleri gelişebilir. Tüm eklemler etkilenebilir. Periferik parestezi tüm hastaların neredeyse yarısında görülür. Semptomatik karpal tünel sendromu tanı anında hastaların %20-75' inde görülür. Simetrik periferik duysal ve motor nöropati diyabetik nöropatiden ayırt edilmelidir. Ciltteki kalınlaşma glikozaminoglikanların birikimine ve bağ dokusu ile artan kollajen üretimine bağlıdır. Skin tag yaygındır ve adenomatöz kolon polipleri için önemli bir belirteç olabilir. Raynaud fenomeni hastaların üçte birinde görülür (3,20,64-67).

Tanı anında aritmiler, hipertansiyon ve valvüler kalp hastalığı hastaların yaklaşık %60' ına varan oranda mevcut olup, morbidite ve mortalitenin temel nedenidir (9,68). Tüm hastaların yaklaşık yarısı koroner ateroskleroz için orta-yüksek risk altındadır (69). Hastaların %36-40' ında arteriyel hipertansiyon görülür ve bunların %50' sinde

sol ventrikül disfonksiyonu vardır (20). Genç normotansif hastaların %20' sinde ve uzun süredir devam eden hastalığı olanların %90' ında sol ventrikül hipertrofisi bildirilmektedir (70). Asimetrik septal hipertrofi yaygındır. GH düzeyleri kontrol edilmezse, diyastolik kalp yetmezliği ile birlikte konsantrik miyokart hipertrofisi gelişmesine neden olur (3). Uzun dönem prognoz diğer nedenlere bağlı kalp yetmezliği olan hastalardan daha kötüdür (5 yıllık mortalite oranı %37) (66).

Akromegali sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve diabetes mellitus (DM) ile ilişkilidir. Akromegali hastalarında DM prevalansı %40-52, BGT prevalansı %28-46 arasında değişmektedir. GH' nin doğrudan anti-insülin etkilerinden dolayı GH fazlalığı, insülin direnci (karaciğerde ve periferde), hiperinsülinemi, artmış glukoneogenez ve azalmış periferik glukoz alımıyla ilişkilidir. İnsülin direnci en çok IGF-1 düzeyleri ile ilişkilidir ve önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür (20). Hipertrigliseridemi (tip IV), hiperkalsüri ve hiperkalsemi yaygın olarak bulunur (3). Akromegali yağ kitlesindeki azalmayla ve yağsız vücut kitlesinde artışla ilişkilidir (66). Tümörün hipofiz sapı basısı sonucu hipotalamik dopaminin oluşturduğu hipotalamik inhibisyon ortadan kalkar, PRL salgısı artar. Mikst GH ve PRL hücreli plurihormonal adenomları, mammosomatotrop hücre adenomları ve asidofilik kök hücre adenomları PRL' i salgılayabilir. Galaktore ve normal PRL düzeyleri olan hastalarda, yükselmiş GH konsantrasyonları, çapraz reaksiyona girebilir ve memedeki PRL bağlama bölgeleri için bir agonist olarak davranabilir. Galaktore olan veya olmayan artmış serum PRL düzeyleri, hastaların yaklaşık üçte birinde görülür, bunlardan bazılarında PRL düzeyleri >100 ng / mL'dir. Tümörün kitle etkisine bağlı olarak hipopituitarizm gelişir ve amenoreye veya impotansa, hastaların %20' sinde sekonder hipotiroidi veya adrenal yetmezliğe neden olabilir. Karma somatotrof tümörlerle ilişkili hormonların hipofizer hipersekresyonu sıklıkla hiperprolaktinemiye ve nadiren Cushing hastalığına (ACTH hipersekresyonu) veya hipertiroidizme (TSH hipersekresyonu) neden olur (3).

Akromegali seyrinde benign ve malign tümörlerde görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Akromegali hastalarında kanser görülme riski genel populasyon ile kıyaslandığında 1.5-3 kat daha fazladır (71). 2015 yılında yayınlanan Alman akromegali veri tabanı sonuçları; akromegalide genel populasyona kıyasla kanser insidansında artış olmadığını göstermiştir (72). Bunun en önemli nedenleri arasında



epidemiyolojik faktörler olup, dahil edilen hasta grubunun yaşı ve kontrolsüz geçen hastalık süresindeki farklılıklara atfedilebilir. Retrospektif çalışmalarda tiroid ve kolorektal kanser riskinin arttığı görülmüştür (73). Son yıllarda tiroid kanseri, daha sık saptanan kanserlerden biridir (21). Akromegali hastalarında hiperplastik kolon adenomları, kolorektal polip ve kolon kanseri sıklığının sırasıyla 2.5, 3.5, 4 kat kadar arttığı gösterilmiştir (66). IGF-1, tiroid hücresi büyümesinin bir belirleyicisidir, bu da diffüz veya nodüler toksik veya toksik olmayan guatr veya Graves hastalığına yol açmaktadır. Premenapozal dönemde meme kanserinin arttığını bildiren çalışmalar vardır. Meningioma dışında akromegali ve diğer intrakranial neoplazmlar arasında bir ilişki bildirilmemiştir. Benign prostat hipertrofisi prostat kanseri oranlarında belirgin bir artış olmaksızın görülmektedir. Prostat kanserinde de artış gözlenmemektedir (3).

Tedavi edilmemiş akromegalinin, yaşam beklentisinin azalması ile mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve malignitelere bağlı olarak mortalite 2-4 kat artmıştır. Serum GH düzeyinin  $>2.5$  ng / mL olması, yaş ile eşleştirilmiş serum IGF-1 düzeylerinde artış ve önceden varolan kalp hastalığının varlığı mortalitenin önemli bağımsız faktörleridir. Mortaliteyi artıran diğer nedenler arasında hipertansiyon, tanı yaşı, tanıda gecikme, erkek cinsiyet, sterotaktik radyoterapi ve hipofiz yetersizliği, özellikle ACTH bağımlı adrenal yetmezlik yer alır. GH düzeylerinin cerrahi veya medikal tedaviler ile 2.5 ng/mL' den daha düşük değerlere indirilmesi ile artmış mortalite oranlarının normal popülasyonuna benzer oranda azaldığı gösterilmiştir. Sıkı biyokimyasal kontrol hem morbidite hem de mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (3,74)

**Tablo 2.2. Akromegali klinik özellikleri (3)**

<b>Lokal Tümör Etkisi</b>	<b>Endokrin Metabolik Etkiler</b>
<b>Hipofizer genişleme</b> <b>Görme alanı bozuklukları</b> <b>Kranial sinir felçleri</b> <b>Baş ağrısı</b>	<b>Üreme Sistemi</b> Siklus bozuklukları Galaktore Libido kaybı, impotans, düşük seks hormon bağlayıcı globülin
<b>Somatik Etkileri</b>	<b>MEN1</b> Hiperparatiroidi Pankreas adacık hücre tümörü
<b>Akral Büyüme</b> Ellerde ve ayaklarda yumuşak dokuda enine büyüme	<b>Karbonhidratlar</b> İnsülin direnci, hiperinsülinizm Bozulmuş glukoz toleransı Tip 2 DM
<b>Kas-İskelet</b> Jigantizm Prognatizm Çene maloklüzyonu Artralji-Artrit Karpal tünel sendromu Akroparestezi Proksimal myopati Frontal bombeleşme	<b>Lipidler</b> Hipertrigliseridemi
<b>Deri</b> Aşırı terleme Nemli cilt Et beni (Skin Tag)	<b>Mineraller</b> Hiperkalsüri Hidroksiprolinüri 25-OH vitamin D3 yüksekliği
<b>Kolon</b> Polipler	<b>Elektrolitler</b> Renin düşüklüğü Aldosteron yüksekliği
<b>Kardiyovasküler</b> Sol ventrikül hipertrofisi Asimetrik septal hipertrofi Kardiyomyopati Hipertansiyon Konjektif kalp yetmezliği	<b>Tiroid</b> Tiroksin bağlayıcı globülünde azalma Tiroid nodülü sıklığında artış Guatr
<b>Pulmoner</b> Uyku bozuklukları Uyku apnesi (Obstruktif ve santral) Narkolepsi	
<b>Organlarda Büyüme</b> Dil Tiroid Tükrük bezi Karaciğer Dalak Böbrek Prostat	

### 2.1.7 Akromegali hastalığı tanısı

Akral ve fasyal değişiklikler içeren tipik klinik gösteren hastalarda tanı için ilk yapılması gereken serum IGF-1 düzeyinin ölçülmesidir. Tipik klinik özellik göstermeyen ancak tip 2 DM, hipertansiyon, uyku apnesi, artrit, karpal tünel sendromu, hiperhidrozis gibi akromegaliye eşlik eden durumların birkaçının bulunduğu hastalarda da IGF-1 ölçümü önerilmektedir.

Akromegali şüphesi olan bir kişide IGF-1 ölçümü yapılmalı ve IGF-1 düzeyi yaş ve cinsiyete göre yüksek ise GH değerlendirilmesine geçilmelidir. IGF-1 düzeyi normal ise akromegali tanısı dışlanabilir. OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısı için altın standarttır. 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ile 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarında glukoz ve GH değerlerinin ölçülmesi ile bu test yapılmaktadır. OGTT sırasında serum GH düzeyinin  $<1 \mu\text{g/L}$  olması ile akromegali tanısı dışlanır. 75 gr OGTT ye GH yanıtı testi, DM tanısı olan akromegalik hastalarda uygun değildir. Bu hastalarda yüksek kan şekeri ile eş zamanlı GH düzeyi tanı için değerlidir. IGFBP-3 düzeyleri akromegalide yüksek olmakla birlikte tanı için değerli değildir. Klinik bulgular ile birlikte biyokimyasal değerler akromegaliyi desteklediğinde MR ile hipofiz görüntülemesi yapılarak adenomun lokalizasyonu, boyutu ve invazyon derecesi tespit edilir. Mikroadenomların görüntülenmesinde dinamik MR yapılması gerekir. Optik kiyazmaya dayanan adenom varlığında görme alanı değerlendirilmelidir (75).

#### 2.1.8 Akromegali hastalığı tedavisi

Akromegali hastalarında tedavinin amaçları,  $\text{GH} <1 \mu\text{g/L}$  ve serum IGF-1 değerini hastanın yaş ve cinsiyetine uygun normal aralığa ulaştırılması, hipofiz kitlesinin kontrol altına alınması ve kitle etkisinin azaltılması, hipopituitarizme neden olmadan semptomların hafifletilmesi, hipofiz fonksiyonlarının korunması ve endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması, hipertansiyon, artrit, kardiyomyopati, uyku apnesi gibi birlikte seyreden hastalıkların kontrol altına alınmasıdır (75,76).

Akromegali hastalarının çoğunda önerilen ilk tedavi, hipofiz cerrahisinde önemli deneyime sahip bir beyin cerrahı tarafından yapılması tavsiye edilen transsfenoidal cerrahidir. Mikroadenom, tamamen rezeke edilebilir görünen bir makroadenom veya görme bozukluğuna neden olan makroadenomlu hastaları içerir (75). Perioperatif mortalite oranı büyük, invaziv adenomlu hastalarda %1' den azdır ve küçük olanlarda ihmal edilebilir düzeydedir. Bir veya daha fazla hipofiz hormonunun uzun dönem eksikliği hastaların %70' inde bildirilmiştir. Cerrahinin diğer ana komplikasyonları diyabetes insipidus (%2), beyin omurilik sıvısı rinore (%2) ve menenjit (%2) olmak üzere hastaların yaklaşık %8' inde görülür. Postoperatif 12 hafta sonra ek tedavinin başlanıp başlanmayacağına karar verilebilmesi açısından IGF-1 ve serum GH

düzeyine bakılmalıdır. Serum GH  $<1 \mu\text{L}$  olması hastalığın kontrol altına alındığının göstergesidir. Akromegali hastalarında biyokimsal kür, mikroadenomlar için %80-90, makroadenomlar için ise %50' den azdır (77,78-81). Rezidü tümörün ve cerrahi bölgenin değerlendirilmesi amaçlı postoperatif en az 12 hafta sonra hipofiz MRG yapılması önerilmektedir (75).

Somatostatin reseptör ligandları (oktreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri (kabergolin) ve GH reseptör antagonisti (pegvisomant) akromegalide medikal tedavide kullanılmaktadır. Oktreotid ve lanreotid yüksek potensleri ve daha uzun plazma yarı ömürleri nedeniyle spesifik reseptörlere bağlanarak doğal somatostatinden daha etkili bir şekilde GH sekresyonunu inhibe eden somatostatin analoglarıdır (82). Etkinlik, serum GH ve IGF-1 konsantrasyonlarının normalleşmesi, akromegalinin yumuşak doku belirtilerinin gerilemesi ve adenom boyutunda azalma ile takip edilmelidir (83). Serum IGF-1 düzeyinin somatostatin analogları ile normalizasyonu hastaların %40-75' inde gerçekleşir (84). Somatostatin reseptör ligandı (SRL) ile tedavi, hastaların %30' unda adenoma boyutunda yaklaşık %20-50 oranında azalmaya yol açar (85). Kiazma kompresyonu olmayan, cerrahi kür şansı düşük adenomlarda (örneğin, belirgin kavernoöz sinüs invazyonu), cerrahi reddeden hastalarda, deneyimli cerrahın yokluğunda, şiddetli laringeal şişliği ve makroglossiyi azaltarak obstruktif apneyi veya kardiyak fonksiyon bozukluğunu iyileştirerek daha kolay entübasyona olanak sağlamak için preoperatif primer tedavi olarak somatostatin analogları tercih edilmelidir (75). Pegvisomant, mutasyona uğramış bir GH molekülü olup GH reseptörü antagonistidir (86). Ortalama 3.7 yıl pegvisomant alan 1288 akromegali hastasının sadece %56.6' sının pegvisomant başladıktan bir yıl sonra normal IGF-1 konsantrasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir (87). Dopamin agonistleri, özellikle kabergolin, dopamin reseptör tip 2' ye bağlanarak akromegali hastalarında GH sekresyonunu inhibe edebilir. Akromegali ile birlikte hiperprolaktinoması olan hastalarda veya SRL ve pegvisomant ile birlikte kombine terapide kullanımı önerilmektedir. Nadiren monoterapide kullanılır (88,89).

Radyoterapi (RT), öncelikle cerrahi veya tıbbi tedavi ile kontrol altına alınmayan ve agresif adenomu olan hastalarda tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (90). Konvansiyonel fraksiyone radyoterapinin biokimyasal ve tümör boyutuna olan etkisi 10-20 yıla kadar uzayabilir. Serum IGF-1 konsantrasyonunun normalleşmesi, 10 yıl

sonra hastaların yaklaşık %55-70' inde meydana gelir, ancak sonuçlar çalışmalar arasında değişmektedir (91-95). Stereotaktik radyocerrahi (SRC) yöntemleri arasında en çok tercih edilen gamma knife yöntemidir. Gamma knife sonrası takip edilen hastaları içeren üç çalışmada 5-10 yıl içinde %46-60' sında hastalık kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Hipopituitarizm, hastaların yaklaşık %40' ında ortaya çıkar (96-98). RT sonrası yıllık hipofiz hormon testi önerilmektedir (93).

## 2.2. Tiroid hastalıkları

### 2.2.1 Tiroid nodülü

Tiroid nodülleri toplumda tiroid bezine ait rastlanan en sık hastalık grubunu oluşturmaktadır. Nodül sıklığı yaş ile artmaktadır. Ülkemizde 18-65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23.5 iken, 65 yaş üzerinde bu sıklığın %37.4' e kadar artmış olduğu saptanmıştır. Nodüller, rutin fizik muayene, başka nedenlerle istenen çeşitli radyolojik tetkikler sırasında insidental bir şekilde ya da hastanın boyunda şişlik, ağrı gibi semptomları ile karşımıza gelebilir. Birçok hastalık tiroid nodüllerine neden olabilir (Tablo 2.3) (99). Tiroid nodülü değerlendirmesinde öncelikli yaklaşım, nodüllerin %4 ile 6.5' unda mevcut olan kanser riskini dışlamaktır (100,101). Bir tiroid nodülü saptandığında öncelikle anamnez ve fizik muayene yapılmalı, başlangıç TSH değerlendirilmelidir. Riskli nodül saptanması halinde TİİAB yapılmalıdır. Tiroid sintigrafisinin rutin değerlendirmede yeri yoktur. Bir nodülün fonksiyonel durumunu belirlemek için kullanılır. Aşikâr veya subklinik hipertiroidizmi gösteren baskılı serum TSH' sı, tiroid nodülünün hiperfonksiyon olasılığını arttırır. Sıcak nodüllerde malignite ihtimali son derece düşüktür ve bu nodüllere TİİAB önerilmemektedir. Soğuk nodüllerde malignite riski %5-15 oranında görülse de çoğu benignidir. TSH baskılı (aşikâr veya subklinik hipertiroidizm) nodüllere ve >1.5 cm boyutlu nodüllere ise tiroid sintigrafisi yapılmalıdır (Şekil 2.4) (99).

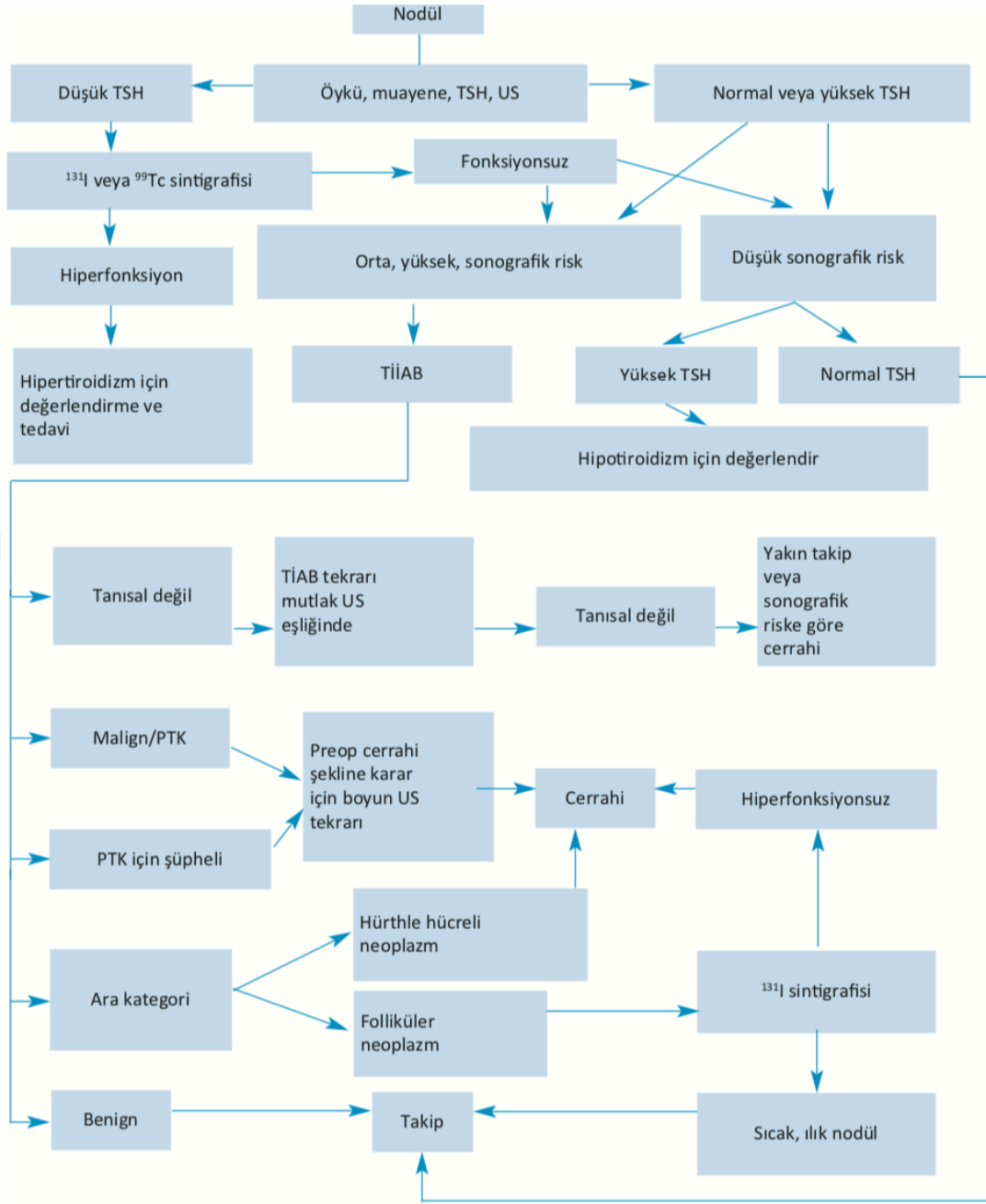
Kanser prevalansı, 30 yaşından küçük erişkinlerde, çocukluk döneminde baş ve boyuna radyoterapi ve/veya tüm vücut ışınlama öyküsü olan hastalarda, ailede tiroid kanseri ya da tiroid kanser sendromu olanlarda (örneğin MEN2, familial adenomatöz polipozis, Cowden sendromu, Gardner sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu) yüksektir. Aynı boyuttaki palpe edilebilen ve edilemeyen nodüller arasında malignite açısından risk aynıdır (102,103). Sabit sert bir nodülün, bası

semptomlarının, servikal lenfadenopatinin veya vokal kord paralizisinin fizik muayene bulguları kanser olasılığını düşündürmektedir. Serum TSH, tiroid nodülünde maligniteyi öngörmeye bağımsız bir risk faktörüdür. 1500 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, serum TSH konsantrasyonları <0.4 mU / L, 0.4 ile 0.9 mU / L, 1 ile 1.7 mU / L, 1.8 ile 5.5 mU / L ve >5.5 mU / L olan hastalarda malignite prevalansı sırasıyla 2.8, 3.7, 8.3, 12.3 ve 29.7 olarak belirtilmiştir (104). Tiroid nodüllerinin takibinde kalsitonin ölçümü şüpheli biyopsilerde, tekrarlayan yetersiz biyopsilerde ve tiroid cerrahisi öncesinde sitolojik tanı bilinmiyorsa yararlıdır. Medüller tiroid kanseri ve MEN 2 şüphesi olması durumunda kalsitonin ölçümü mutlaka yapılmalıdır (105).

**Tablo 2.3. Tiroid nodülünde etiyolojik nedenler (99)**

Benign nodüler guatr
Basit veya hemorajik kistler
Foliküler adenom
Fokal Tiroidit alanları
Papiller karsinom
Foliküler karsinom
Hurthle hücreli karsinom
Kötü diferansiye karsinom
Medüller karsinom
Anaplastik karsinom
Primer tiroid lenfoması
Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler)
Metastatik tümörler

Bir nodül tiroid US ile değerlendirilirken, nodülün tiroid içindeki lokalizasyonu, boyutu (üç boyutlu olarak ve mm cinsinden), eko yapısı, şekli, görüntü özellikleri (kenar düzeni, halo varlığı, kalsifikasyon, kan akımı, ekstratiroidal yayılımı) ve eşlik eden LAP durumu belirtilmelidir. Tiroid kanseri şüphesini öngörebilecek ultrasonografik bulgular önemlidir (Tablo 2.4).



Şekil 2.4. Tiroid nodülüne yaklaşım (99)

TİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımını değerlendirmek ve cerrahi rezeksiyon gerektiren hastaları tanımlamak için kullanılan en doğru yöntemdir. Patolojik servikal lenf nodlarının varlığında, nodül ince iğne aspirasyona uygun değilse, TİAB sitolojisi patolojik lenf nodundan elde edilebilir. Birden fazla nodülü olan hastalar, tek nodülü olanlarla aynı malignite riskine sahiptir, ancak birden fazla nodülü olan bir hastada her bir bireysel nodülde kanser riski, sadece bir nodülü olan

bir hastadan daha düşüktür. Bu nedenle, her bir nodülün sonografik özellikleri TİİAB olan ihtiyacı belirlemek için bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Birden fazla birleştirici nodül varsa ve hiçbiri şüpheli sonografik özelliklere sahip değilse, en büyük nodüle TİİAB yapılmalıdır. TİİAB sonucu benign ise tiroid US 6-12 ay sonra tekrarlanmalıdır. Nodülde anlamlı boyut artışı olması ve nodül risk kategorisi değişmesi durumunda TİİAB tekrarlanmalıdır (106-109).

**Tablo 2.4. Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterlerine göre malignite belirteçleri (99,106)**

Malign özellikler	Benign özellikler
Düzensiz kenar	Süngerimsi nodül
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon
Transvers kesitte yükseklik > genişlik şekli olan nodül	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarına invazyonu	Nodül boyutlarında zamanla azalma olması
İntranodüler kanlanma artışı (tip 3)	Vaskülarite yokluğu (tip 1) veya periferik (tip 2) vaskülarite
Patolojik servikal LAP varlığı	Reaktif özellikli servikal LAP
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
	Multipl koalesan nodüller (kaynaşmış nodüller)

Tiroid nodülünün sitolojinde Bethesda Sistemi kullanılmaktadır. Bethesda sistemi, 1-6 arasında, nondiagnostik (yetersiz materyal), benign, önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon, ‘foliküler, Hurthle hücreli neoplazi veya şüphesi’, malignite açısından şüpheli ve malign olmak üzere 6 tanısal kategori içermektedir (Tablo 2.5). Tanısal olmayan bir biyopsi (Bethesda 1) sitolojik olarak yetersizdir. Foliküler doku elde edilmezse veya yok ise malign hücrelerin yokluğunun negatif bir biyopsi olarak yorumlanmaması önemlidir. US eşliğinde yaklaşık 4-6 hafta içinde TİİAB tekrarlanmalıdır. Rutin tekrar biyopsilerinde malignitenin saptanması nadirdir. Yapılan biyopsilerin yanlış negatifliği %0-10 arasında değişmektedir. Bir nodülün ikinci sitolojisi de iyi huylu ise, bu nodülün malignite riski açısından ultrasonografi takibi artık gerekli değildir (110-113). Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon malignite açısından kuşku fakat malign denemeyecek özellikte,



ancak benign olarak da tanımlanmayacak belirsiz lezyon kategorisinde olup Bethesda 3'dür. Malignite riski %5-10 arasında değişmektedir. Bu hastalarda takip gereklidir ve üç ay sonra tekrar biyopsi ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Foliküler neoplazi veya şüphesi olan nodüllerde (Bethesda 4) bazı olgularda hâkim hücre Hürthle hücrelidir. Malignite riski %20-30 arasında değişmektedir. Papiller tiroid kanseri düşündürülen ancak kesin olmayan bazı özelliklere sahip lezyonlar Bethesda 5' de yer alır. Bu kategorideki nodüller, %60-75 oranında malignite veya papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvazif foliküler tiroid neoplazmına sahiptir. Malign (Bethesda 6) kategorisinde papiller tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, tiroid lenfoma, anaplastik kanser ve tiroid için metastatik kanser bulunur (106).

**Tablo 2.5. Tiroid nodüllerinde sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri (106)**

ATA	Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Bethesda 1	Tanısal olmayan	1-4	TiİAB tekrarı/US eşliğinde
Bethesda 2	Benign	0-3	İzlem
Bethesda 3	Belirsiz öneme sahip atipi ya da belirsiz öneme sahip foliküler lezyon	5-15	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TiİAB tekrarı/US eşliğinde
Bethesda 4	Foliküler neoplazm ya da FN şüphesi	15-30	Lobektomi
Bethesda 5	Malignite için şüpheli	60-75	Lobektomi ya da total tiroidektomi
Bethesda 6	Malignite	97-99	Lobektomi ya da total tiroidektomi

### 2.2.2 Tiroid kanserleri

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından tiroid tümörleri sınıflaması 2017 yılında yenilenmiştir (Tablo 2.6) (114). 2014 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından tiroid kanseri insidansı kadında 20.7, erkekte 5.5 olarak bildirilmiştir (115). Papiller, folliküler ve az diferansiye tiroid kanserleri, tiroid follikül epitelinden kaynaklanmakta olup diferansiye tiroid kanserleri olarak kabul edilir. Tüm tiroid kanserlerinin %80-90' ını oluşturur. 30-50 yaşları arasında insidansı pik yapan PTK' nın kadın-erkek oranı yaklaşık olarak 2.5: 1' dir. Son yıllarda tiroid kanseri insidansının, tüm cinsiyetlerde ve etnik kökenlerde diğer malignitelere göre görülme sıklığı belirgin oranda artmıştır (116,117).

**Tablo 2.6. Dünya Sağlık Örgütü “Tiroid Tümörleri” sınıflaması, 2017 (114)**

<b>Foliküler adenom</b> <b>Hyalizine trabeküler tümör</b> <b>Diğer Kapsüllü Folliküler Tiroid Tümörleri</b> Malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör Papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi (NIFTP) <b>Papiller tiroid karsinomu</b> Papiller karsinom Foliküler varyant Enkapsüle varyant Papiller mikrokarsinom Kolumnar (prizmatik) hücreli varyant Onkositik varyant <b>Foliküler tiroid karsinomu</b> Minimal inaziv Enkapsüle anjioinvaziv Yaygın invaziv <b>Hürthle hücreli tiroid tümörleri</b> Hürthle hücreli adenom Hürthle hücreli karsinom <b>Az differansiye karsinom</b> <b>Anaplastik tiroid karsinom</b> <b>Skvamöz hücreli karsinom</b> <b>Medüller karsinom</b> <b>Mikst Medüller ve Folliküler Karsinom</b> <b>Mukoepidermoid karsinom</b> <b>Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom</b> <b>Eozinofiller içeren skleroza mukoeoid karsinom</b> <b>Müsinöz karsinom</b> <b>Ektopik timoma</b> <b>Timus benzeri diferansiyasyonu olan işçi hücreli tümör</b> <b>İntratiroid timik karsinom</b>	<b>Paraganglioma ve mezenkimal/stromal tümör</b> Paraganglioma Periferik sinir kılıfı tümörleri Schwannomlar Malign periferik sinir kılıfı tümörleri Benign vasküler tümörler Hemanjiom Kavernöz hemanjiom Lenfanjiom Anjiosarkom Düz kas tümörleri Leiomyoma Leiomyosarkom Soliter fibröz tümör <b>Hematolenfoid tümörler</b> Langerhans hücreli histiyositoz Rosai-Dorfman hastalığı foliküler dendritik hücreli sarkom primer tiroid lenfoması <b>Germ hücreli tümörler</b> Benign teratom İmmatür teratom Malign teratom <b>Sekonder tiroid tümörleri</b>
---	--

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) veri tabanına göre 1975-2012 yılları arasında papiller kanser insidansı 100.000’ de 4.8’ den 14.9’ a yükseldiği belirtilmiştir (118). Bazı yazarlar tarafından son 10 -15 yılda tiroid kanseri görülme sıklığının artışı, boyun US ve çok küçük tiroid nodüllerine yönelik TİİAB’ nin daha yaygın kullanılmasına bağlı olarak artan PTK tespiti nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (119-121). Tiroid kanserine kesin eğilim yarattığı bilinen tek faktör çocukluk döneminde

tiroidin radyasyona maruz kalmasıdır. Birinci derece akrabalarında veya ailesinde tiroid kanseri öyküsü (ailesel polipozis, Carney kompleksi, MEN2, Werner sendromu veya Cowden sendromu gibi) de tiroid kanserleri ile ilişkilidir. RET / PTK, NTRK1, RAS veya BRAF mutasyonları, iyi diferansiye tiroid kanserlerinin %70' inde görülür (122-124).

Papiller tiroid kanseri, WHO tarafından 15 farklı histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. Yaygın olarak klasik tip, papiller mikrokarsinom, enkapsüle, folliküler, yüksek silindirik hücreli (tall-cell) ve diffüz sklerozan histolojik alt tipi görülmektedir (114). Papiller karsinomun histolojik alt tiplerinden folliküler varyant muhtemelen en yaygın olanıdır. Tek merkezli yapılan bir çalışmada, PTK' nin yaklaşık %40' ının folliküler varyant olduğu, çok merkezli yapılan bir çalışmada ise %23' ünün non-invazif folliküler varyant olduğu bildirilmiştir. Enkapsüle non-invazif foliküler varyant en iyi prognozlu olarak tanımlanırken; yüksek silindirik hücreli, prizmatik hücreli, hobnail hücreli alt tipler, solid hücreli ve diffüz sklerozan alt tipleri kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır (125,126).

İyot açısından yeterli bölgelerde, tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %12' sini FTK oluşturur. FTK insidansı 40-60 yaşları arasında pik yapar. Kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülür (118). İyot eksikliği görülen bölgelerde, FTK prevalansı daha yüksektir. İyot alımının artması ile bazı çalışmalarda FTK insidansının azaldığı, papiller tiroid kanserinin ise arttığını gösterilmiştir (127,128). PTK ve FTK için risk faktörleri benzerdir. İnvazyon tipine ve derecesine bağlı olarak ATA tarafından düşük riskli tümör olarak kabul edilen minimal invaziv, kapsüllenmiş anjiyoinvazif ve yüksek riskli tümör olarak kabul edilen invaziv FTK olmak üzere üç grupta sınıflandırılır (129-131). Hurthle hücreli karsinoma, WHO tarafından FTK' nin histolojik alt tipi olarak sınıflandırılmaktadır (114). TİİAB, folliküler adenomlarla kanserleri ayırt edememektedir. TİİAB sonuçları genellikle, folliküler neoplazi için şüpheli ve önemi belirsiz atipi / folliküler lezyon olarak sınıflandırılmıştır. DTK' da 10 yıllık sağkalım oranı, 40 yaşın altındaki hastalarda >%95 iken 40-59 yaş arasında ise %80' dir. Minimal invazif folliküler karsinom olan genç hastalar için iyi prognozludur. FTK yaşlı hastalarda meydana geldiği göz önüne alındığında, daha agresif bir klinik seyir, uzak metastaz ve PTK' dan daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kadınlar erkeklerden daha iyi prognoza sahip olabilirler (133,135).

Tüm tiroid kanserlerinin %3-5' ini medüller tiroid kanseri (MTK) oluşturur (136). MTK' nın çoğu sporadiktir ve yaklaşık %75' ini oluşturur. Yaklaşık %25' i MEN2 sendromunun bir parçası olarak veya familyal olarak herediterdir. Sporadik vakalara 40-60 yaşlar arasında tanı konulmakta olup kadın erkek oranı 1.4/1 şeklindedir. Sporadik MTK' ların yaklaşık 60'ının somatik *ret* mutasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (137-140). Hastalar en sık %75-95' inde meydana gelen soliter bir tiroid nodülü ile karşımıza çıkar. Çoğu hasta tanı anında metastaz yapmıştır. Hastaların yaklaşık %70' i klinik olarak tespit edilebilir servikal lenf nodu tutulumuna, yaklaşık %15' i üst gastrointestinal ve solunum sisteminin kompresyon veya invazyonuna sekonder bulgulara, yaklaşık %5-10' u uzak metastatik hastalığa sahiptir. Bazal serum kalsitonin konsantrasyonları genellikle tümör kitlesi ile koreledir ve palpe edilebilir tümörü olan hastalarda neredeyse her zaman yüksektir (136,141-145). MTK' ların çoğu, karsinoembriyonik antijeni (CEA) de salgılar. Tanıda en güvenilir yöntem TİİAB' tır ve duyarlılığı %50-80' dir ancak kalsitonin için immünohistokimyasal boyamanın eklenmesiyle daha yüksek hassasiyet elde edilebilir (146-149). Ailede MTK öyküsü olmasa da her vakada germline mutasyonlar açısından *ret* mutasyon analizi yapılmalıdır. Germline mutasyon tespit edilmesi durumunda indeks vakanın tüm birinci dereceden akrabalarına *ret* mutasyon analizi yapılmalıdır (150-153). Hemen hemen tüm MEN2A, MEN2B ve familyal MTK' da *ret* germline mutasyonu izlenmektedir (136).

### 2.3. Akromegali ve Tiroid Hastalıkları

IGF-1 artışı diffüz veya nodüler toksik veya toksik olmayan guatr veya Graves hastalığına yol açmaktadır (3). Geniş bir akromegalik hasta grubunda yapılan çok merkezli çalışmada, tiroid bozukluklarında özellikle toksik olmayan guatrın yaygınlığı doğrulanmıştır (154). MNG, diffüz guatr, soliter nodül gibi benign proliferatif tiroid lezyonlarının akromegalik hastalarda daha sık görüldüğü uzun zamandır bilinmektedir (6,7). Akromegalide nodüler guatr prevalansı değişen tanı yöntemlerine bağlı olarak US ile %78-92, palpasyonla %11-87 oranında değişmektedir. Hastaların %39-65' inde nodüler guatr saptandığı bildirilmiştir (6,8,9). Bildirilen prevalanslardaki farklılıklar tiroid bozukluklarının tanımlanması ve değerlendirilmesindeki varyasyonlarla ilişkili olabilir (13,155). Akromegalide guatr, olguların %25-92' sinde TSH düzeyinden

bağımsız olarak ortaya çıkar. Tiroid volümünün, TSH düzeyleri ile korelasyon göstermediği, GH ve IGF-1 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bu nedenle hastalık süresinin daha uzun olduğu hastalarda daha yüksek oranda nodüler tiroid hastalığı görüldüğü bildirilmiştir. Akromegali için yeterli düzeyde tedavi edilen hastaların (normal serum IGF-1 düzeyleri), aktif akromegalilerle kıyaslandığında daha küçük tiroid bezlerine sahip olduğu, bunun da guatrın GH / IGF-1 fazlalığının kontrolü ile kısmen geri dönüşlü olabileceği belirtilmiştir (9,156-158).

Otoimmün tiroid hastalıklarının akromegali ile birlikte ortaya çıkması yaygın değildir ve bu konuda literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalara bakıldığında akromegali ve tiroid otoimmunitesi konusu oldukça tartışmalıdır. Son yıllardaki çalışmalar GH ve IGF-1' in timustaki T hücrelerinin olgunlaşması üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Buradan yola çıkarak GH' nun bağışıklık sistemini uyardığı düşünülmektedir. GH ayrıca timüs epitel proliferasyonu ve farklılaşması üzerine sitokin üretilmesinde uyarıcı etkiye sahiptir. Yüksek tiroid otoantikör titrelerine sahip çalışmaların bu hipotezi desteklediği düşünülmektedir (10). Bugüne kadar akromegalik hastalarda oldukça az Graves-Basedow hastalığı bildirilmiş olup Hashimoto tiroiditinin Graves hastalığına oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (157). Akromegali hastalarında tiroid otoimmunitesinin değerlendirildiği bir çalışmada tiroid otoantikör pozitifliği %25 (29/116 hasta), tiroid nodülü olan hastaların ise %35.1' inde pozitif tiroid otoimmunitesi olduğu bildirilirken, bir başka çalışmada hastaların %20' sinde (21/103 hasta), tiroid nodülüne sahip olanların ise %13.5' inde (14/103) tiroid otoantikör pozitifliği saptanmıştır (159). Türkiye' de yapılan 78 akromegali hastası ile 83 prolaktinoma hastasını otoimmün tiroid hastalığı açısından değerlendirdiği çalışmada, akromegali de ise %17 tiroid otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Otoantikör pozitif akromegali hastalarının %23' ünde (3/13) otoimmün hipotiroidizm saptanmıştır. Aktif, kür ve iyi kontrol edilmiş 3 akromegali alt grubunun pozitif otoimmünite açısından karşılaştırılmasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır (10). Akromegali hastalarının tiroid hastalıkları açısından değerlendirildiği bir çalışmada anti-Tg ve anti-TPO antikörlerinin sırasıyla %5.4 (5/92) ve %3.3 (3/92) hastada pozitif olarak belirtilirken diğer çalışmalarda sırasıyla anti-TPO pozitiflikleri %9, %7.9 ve %7 olarak bildirilmiştir (11-14). İtalya' da yapılan bir çalışmada yetişkin iyot eksikliği olan bölgelerde bildirilenlere benzer olarak akromegalik hastaların %23

anti-TPO, %21 anti-Tg olmak üzere pozitif tiroid otoantikör testlerine sahip olduğu, akromegalik hastaların %6' sında, kontrol grubunun ise %11' inde (çoğunlukla kadınlarda) Hashimoto tiroiditi olduğu belirtilmiştir (10).

Akromegali hastalarında tiroid kanserinin gerçek prevalansı ve tiroid kanserinin gelişimi üzerine akromegalinin etkisi bilinmemektedir. Son yıllarda, bazı yazarlar tiroid kanseri prevalansının diğer kanser türlerine göre daha yüksek olduğunu bildirmektedir (73,160). Birçok retrospektif çalışma, akromegalik hastalarda hem malign hem de benign tümörler için artmış risk olduğunu bildirmiştir (4,5). Tiroid kanserleri için genel olarak %3,1' lik bir insidans belirtilirken (161) 1634 akromegalik hastayı kapsayan İsveç ve Danimarka merkezli kohort çalışmasında tiroid karsinomu için standartlaştırılmış insidans oranı (SIR): 3.7 GA (Güven aralığı): 1.8-10.9 olarak bildirilmiştir (162). İtalya' nın 24 farklı 3. basamak hastanesinde 10 yıldır takip edilen 1512 akromegali hastanın değerlendirildiği çalışmada tiroid kanser insidansı genel popülasyonla kıyaslandığında SIR: 3.99 GA: 2.32–6.87 olarak bildirilmiştir (163). Akromegali hastalarında tiroid kanseri prevalansının %1.2 (6) ile %10.6 (15) arasında değiştiğini belirten farklı çalışmalar mevcuttur. Gasperi ve arkadaşları %1.2 (3/202 hasta), Reverter ve arkadaşları %2.4 (3/123 hasta), Baldys-Waligorska ve arkadaşları %3 (3/101 hasta), Wu ve arkadaşları %3.2 (3/93 hasta), Kurimoto ve arkadaşları %4.8 (4/83 hasta), Tita ve arkadaşları %5.6 (7/125 hasta), dos Santos ve arkadaşları %7.2 (9/124 hasta) olarak tiroid kanseri prevalansı bildirmiştir (6,164-169). Türkiye' de yapılan sırasıyla 160, 64, 105, 138, 138 ve 313 akromegali hastasının değerlendirildiği altı farklı çalışmada; Dağdelen ve arkadaşları yaptıkları iki çalışmada sırasıyla %10.6 (17/160 hasta) ve %7.8 (5/64 hasta), Güllü ve arkadaşları %4.7 (5/105 hasta), Soyuluk ve arkadaşları %10 (14/138 hasta), Doğanşen ve arkadaşları %11 (13/138 hasta), Kadioğlu ve arkadaşları %6 (19/313 hasta) olarak tiroid kanseri prevalansı bildirmiştir (12,15,73,159,170,171). Son yıllarda yapılan çalışmalara benzer olarak Güllü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid kanseri, akromegali hastalarında en sık rastlanan kanser olarak bildirilmiştir (73,160,167,168). 34 akromegalik hastada tiroid hastalıklarının prevalansını prospektif olarak değerlendiren bir çalışma, akromegalik hastalarda kontrollere kıyasla ince iğne aspirasyon biyopsisinde yüksek riskli ve yüksek malign sitoloji yüzdesinin %25' e karşı %9 oranında yüksek olduğunu göstermiştir (11). Akromegali hastalarında tiroid nodülü veya kanser prevalansını

değerlendiren çalışmaların sistematik incelemesinde; akromegali hastaları ile sağlıklı gönüllülerden ve diğer hipofiz tümörlü hastalardan oluşan kontrol grupları karşılaştırıldığında, tiroid nodüler hastalık için odds oranını (OR): 3,1 GA:1.8–5.5, tiroid kanseri için OR: 4.5 GA: 2.1-4.4 olarak bildirilmiştir (16). Kontrol grubu ile akromegali hastalarının kıyaslandığı toplamda 1579 akromegali hastasından oluşan bir meta-analiz incelendiğinde, akromegali hastalarının özellikle papiller tiroid kanseri (akromegalide 43/ 47 tümör) olmak üzere daha yüksek tiroid kanseri oranlarına (%3.2 ve %0.3) sahip olduğu görülmüştür (17). Nodüler guatr ve tiroid kanseri riskinin artmasının muhtemel ana açıklaması tiroidler üzerindeki IGF-1 reseptörlerinin aracılık ettiği, IGF-1' in proliferatif ve anti-apoptotik etkisidir (18). GH ve IGF-1, tiroid hücrelerinde eksprese edilen IGF-1 reseptörü yoluyla etkilerini gerçekleştirir. IGF-1 otokrin ve parakrin etki ile tiroid follikül hücrelerini etkileyerek hücre proliferasyonuna neden olur. Aynı zamanda hem GH hem de IGF-1, TSH' nin etkisini kuvvetlendirerek tiroid hücre proliferasyonunu indükler (8,19). DTK ile ilgili BRAF V600E ve NRAS kodonu 61-nokta mutasyonları veya RET / PTC1, RET / PTC3 ve PAX8 / PPAR $\gamma$  gen yeniden düzenlemelerinin akromegali karsinogenezinde rol oynamadığı görülmüştür (172,173). Son zamanlarda tiroid kanserinin daha sık görülmesi, rutin tiroid ultrasonografisinin kullanımına bağlı olabilir. Bu eğilim, genel popülasyonda tiroid kanserinin tanısal oranının artmasına benzer, geçmişte “tanı epidemisi” olarak adlandırılmıştır (119). Ek olarak, çalışmaların bazıları şüpheli nodül özelliklerine dayanarak <1 cm tiroid nodüllerine uygulanan TİİAB’ nin sonucunda düşük riskli olduğu bilinen tiroid mikrokarsinomlarının tanısının artmasının da yol açtığını belirtmiştir (15,174).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örneklem seçimi

Bu çalışmada İzmir Kâtip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2006-2018 tarihleri arasında akromegali tanısı ile takip edilen 140 hasta (84 kadın / 56 erkek) ve 2006-2018 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvurmuş akromegali olmayan, rutin muayenede kontrol amaçlı tiroid US yapılmış, basit randomizasyon ile seçilen 280 hasta (174 kadın / 106 erkek) retrospektif olarak değerlendirildi. Akromegali tanısı, mevcut kılavuza göre tipik klinik belirti ve semptomların varlığı göre konuldu (75). Akromegali tanısını desteklemek için yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş normal aralıkların üzerinde olan yüksek IGF-1 düzeyleri ve 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile baskılanamayan 1 ng / mL'nin üstünde büyüme hormonu (GH) düzeyleri ile manyetik rezonans görüntüleme hipofiz adenomu saptanması kullanıldı. Akromegali hastaları ile akromegali olmayan kontrol grubu olarak belirlenen hastaların retrospektif taramasında tiroid ultrasonografisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu ölçüde, değerlendirilmek üzere 129 akromegali hastası (78 kadın / 51 erkek) ve 247 kontrol grubu olarak belirlenen hasta (151 kadın / 96 erkek) çalışmaya alındı.

#### 3.2. Laboratuvar analizleri, görüntüleme ve patolojik yöntemler

Tüm hastalarda serum GH ve IGF-1 düzeyleri kemilüminesans yöntem ile IMMULITE 2000 (Siemens Healthineers, USA) ölçüldü. GH için normal aralık 0.06-1 ng / mL idi. Serum IGF-1 düzeyleri yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerler ile karşılaştırıldı. Serum TSH, serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikoru ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoru kemilüminesans yöntemle ADVIA Centaur XP (Siemens Healthineers, USA) cihazında ölçüldü. TSH, sT3 ve sT4 için normal aralıklar 0.35-5.50 IU / mL, 2.3-4.2 pg/ml ve 0.89-1.76 ng / dl idi. Anti-Tg ve anti-TPO için normal aralıklar 0-60 IU / mL idi. TRAB radioimmünoassay yöntemle ölçüldü ve normal aralığı 0-1.75 IU / L idi.

Çalışmaya alınan hastaların tiroid US işlemleri Aplio 300 (Toshiba, Japonya) cihazı ile 5-12 mHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Her lob için tiroid volümü



elipsoid model formülü (uzunluk x kalınlık x genişlik x  $\pi/6$ ) ile hesaplandı. Sağ ve sol tiroid lob volümünün toplamı, total tiroid volümü olarak kabul edildi. Total tiroid volümünde erkeklerde 18 mL, kadınlarda 13 mL, guatr olarak kabul edildi. Akromegali hastaları ile kontrol grubunun tanı anında değerlendirilen anti-TPO ve anti-Tg değerlerine bakıldı. Anti-Tg ve/veya anti-TPO antikorlarından herhangi birinin pozitifliği otoantikör pozitif olarak kabul edildi (12,175,176).

Tüm hastaların tiroid ultrasonografisinde tiroid nodüllerinin varlığı, sayısı, boyutu, yapısı ve ekojenitesi incelendi. Nodül sayısı uninodüler ve multinodüler olarak değerlendirildi. Nodül boyutu <1 cm, 1-2 cm, >2 cm olarak 3 gruba ayrıldı. Nodül yapısı; kistik, solid ve mikst olmak üzere 3 gruba ayrıldı. >%90' dan fazla kistik kısım içeren nodüller kistik, %50 solid natür varlığında nodül mikst grup içine dahil edildi. Psödonodüler görüntüler bu tanımlamanın dışında tutuldu (177). Nodül ekojenitesi; tiroid parankimine göre nodüllerin hipoekoik, hiperekoik, izoekoik olarak değerlendirilmesine göre sınıflandırıldı. En az bir nodülü olan ve yukarıda bahsedilen tanımlamaya uyan hastalar nodüler tiroid hastası olarak değerlendirildi. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) >1 cm olan dominant ve/veya <1 cm olan mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar, hipoekojenite, halo yokluğu, transvers kesitte yükseklik> genişlik durumu gibi şüpheli özellik gösteren nodüllere yapıldı. Nodül sitolojileri Bethesda 2007 sınıflamasına göre, bu çalışma dönemi için geçerli olan sınıflandırmadır, değerlendirildi. Yetersiz materyal (kategori 1), benign (kategori 2), önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon (kategori 3), foliküler, Hurthle hücreli neoplazi veya şüphesi (kategori 4), malignite açısından şüpheli (kategori 5) ve malign (kategori 6) olarak sınıflandırıldı (132). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tüm nodüllerde (21-22 gauge iğneleri kullanılarak, 1 cm) yapıldı. Tiroidektomi olan hastalarda tiroid cerrahisi endikasyonları değerlendirildi. Cerrahi sonrası patoloji sonuçları benign ve tiroid karsinomu olarak kaydedildi. Tiroid maligniteleri için 2004 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) "Tiroid Tümörleri" sınıflaması, bu çalışma dönemi içinde geçerli olan sınıflamadır, kullanıldı (178).

Tipik laboratuvar ve klinik bulguların varlığında sonografik bulgular da destekliyorsa, hiperaktif nodül ya da nodülleri göstermek ve Graves tanısını desteklemek üzere  $^{99m}\text{Tc}$  (teknesyum) perteknetat ile yapılmış olan tiroid sintigrafi

sonuçları da kaydedildi. Radyoaktif maddenin tutulumuna göre artmış olan olgular sıcak nodül, azalmış olan olgular soğuk nodül olarak değerlendirildi.

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için frekans ve yüzde, ortalama, standart sapma (ss) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testinden yararlandı. Kategorik verilerin istatistiksel analizi için Ki-Kare Testi ve gerekli durumlarda Fisher'in kesin Testi, nicel verilerin istatistiksel analizi için ise normal dağılıma uyan verilerde bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki veriler normal dağılım göstermediğinden Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. Çok değişkenli analizlerde binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tiroid lezyonu, tiroid kanseri, nodül varlığı, nodül sayısı ve MNG varlığına akromegali hastası olmanın ve cinsiyetin etkisi yaşa göre düzeltildi. Regresyon analizinin sonuçları, p değeri, OR (odds ratio) ve GA (güven aralığı) şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel olarak farkın önemliliği  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

**Tablo 2.7: Korelasyon katsayısı**

Korelasyon katsayısı	
$0 < r < 0.20$	Çok zayıf ilişki
$0.20 \leq r < 0.40$	Zayıf ilişki
$0.40 \leq r < 0.60$	Orta düzeyde ilişki
$0.60 \leq r < 0.80$	İyi ilişki
$0.80 \leq r < 1$	Güçlü ilişki

### 3.4. Etik kurul onayı

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 429, değerlendirilme tarihi: 19 Aralık 2018).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 376 hastanın 129' u (%34,3) akromegali hastası iken 247'si (%65,7) kontrol grubuna dahildi. Yaş ortalaması kontrol grubunda 48,4±15,5 yıl, akromegalilerde 40,7±12,5 yıl idi, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,001). Akromegali tanı yaşı kadın hastalarda 43,3±12,4 yıl iken erkek hastalarda 36,7±11,6 yıl idi. Kadın hastaların tanı yaşı anlamlı olarak yüksekti (p=0,003).

**Tablo 2.8. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri ve tanı anındaki laboratuvar özellikleri**

	Kontrol	Akromegali	p
N (%)	247 (65,7)	129 (34,3)	
Yaş (ort.±s.s.)	48,4±15,5	40,7±12,5	<0,001
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	151 (%61,1)	78 (%60,5)	0,9
Erkek	96 (%38,9)	51 (%39,5)	
Yaş (ort.±s.s.)			
Kadın	-	43,3±12,4	0,003
Erkek	-	36,7±11,6	
Hormon düzeyleri (ort.±s.s.)			
serum IGF1 (ng/ml)	-	734,6±313,9	
serum GH (ng/ml)	-	15,1±13,8	
TSH (IU/ml)	3,1±6,71	1,35±1,05	0,002
sT3 (pg/ml)	3,49±2,34	3,09±0,94	0,14
sT4 (ng/dl)	1,44±1,87	1,22±0,4	0,785

129 Akromegali hastasının 78' i (%60,5), kontrol grubundaki 247 kişinin 151'i (%61,1) kadındı. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark görülmedi. Akromegali hastalarının tanı anında IGF1 düzeyleri 734,6±313,9 ng/ml, GH düzeyleri 15,1±13,8 ng/ml olarak kaydedildi. Kadın ve erkek akromegali hastaları arasında GH ve IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05). Hastaların tanı yaşı ile GH arasında negatif yönde çok zayıf ilişki mevcut iken (rho=-0,191 p=0,03), IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. TSH düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 3,1±6,71 IU/ml, akromegalilerde 1,35±1,05 IU/ml; sT3 düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 3,49±2,34 pg/ml, akromegalilerde 3,09±0,94 pg/ml; sT4 düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 1,44±1,87 ng/dl, akromegalilerde 1,22±0,4 ng/dl olarak tespit edildi. TSH düzeyleri akromegali hastalarında anlamlı şekilde düşüktü (p=0,002). sT3 ve sT4 düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık

bulunmamaktaydı. Hastaların tanı yaşı ile TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Dört akromegali hastasının tedavi öncesi tiroid fonksiyon testine ulaşamaması nedeniyle bu hastalar tiroid fonksiyon testi analizinden çıkarılmıştır (Tablo 2.8).

Akromegali hastalarının 18' inin (%14) mikroadenomu, 108' inin (%84) makroadenomu var iken 3' ünde (%2) hipofiz MR' da adenom lokalize edilemedi. Klinik ve laboratuvar özellikleri açısından akromegali ile uyumlu olan, hipofiz MR' da adenom tespit edilemeyen 3 hastaya tüm vücut oktreotid sintigrafisi uygulandı. Hastaların oktreotid sintigrafisi sonuçları normal olarak sonuçlandı. Mikroadenomlu akromegalilerin tanı yaşı  $50,1 \pm 13,7$  yıl, makroadenomluların tanı yaşı  $38,7 \pm 11,6$  yıldır. İki grup arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,002$ ). GH değerleri mikroadenomlularda  $6,9 \pm 7,1$  ng/ml, makroadenomlularda  $16,7 \pm 14,2$  ng/ml idi. Makroadenomluların GH değerleri anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,002$ ). Mikroadenomlular ve makroadenomlular arasında IGF-1, cinsiyet, TSH, sT3, sT4, tiroid otoantikör varlığı, tiroid volümü, tiroid lezyonu varlığı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 2.9).

**Tablo 2.9. Makroadenomlu ve mikroadenomlu akromegali hastalarının demografik verileri ve tanı anındaki laboratuvar özellikleri**

	<b>Mikroadenomlu hastalar (n=18, %14)</b>	<b>Makroadenomlu hastalar (n=108, %82)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	50,1±13,7	38,7±11,6	0,002
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın</b>	12 (%66,7)	64 (%59,3)	0,552
<b>Erkek</b>	6 (%33,3)	44 (%40,7)	
<b>GH</b>	6,9±7,1	16,7±14,2	0,002
<b>IGF1</b>	630±277,8	763,2±313,3	0,142
<b>Tiroid otoantikörü</b>			
<b>Var</b>	2 (%33,3)	10 (%25,6)	0,65
<b>Yok</b>	4 (%66,7)	29 (%74,4)	
<b>Tiroid volümü</b>	23,9±18	30±22,1	0,123
<b>TSH</b>	1,6±1,2	1,3±1	0,556
<b>sT3</b>	2,8±0,4	3,1±1	0,072
<b>sT4</b>	1,1±0,2	1,2±0,4	0,402

Akromegali hastalarında hipotiroidi, kontrol grubuna göre hem hipertiroidi hem ötiroidi durumlarından anlamlı şekilde daha azdı (Sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Akromegali hastası 75 kadının 10' u (%13,3); 50 erkeğin 1' i (%2) hipertiroidiydi.

Kadın hastaların 7' sinde (%9,3) subklinik hipertiroidi, 3' ünde (%4) ise aşikâr hipertiroidi ve 1 erkek (%1,3) hastada subklinik hipertiroidi mevcuttu. Aşikâr hipertiroidi tanısı alan hastaların 3' üne sintigrafi sonuçlarına göre toksik MNG tanısı kondu. Bu gruplar arasında hipofiz boyutları, tanı anındaki GH ve IGF1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,353$ ,  $p=0,882$  ve  $p=0,539$ ) (Tablo 2.10)

**Tablo 2.10. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testlerine göre değerlendirilmesi**

	Hipertiroidi	Ötiroidi	Hipotiroidi	p
<b>Akromegali</b>	11 (%8,8) <sup>a</sup>	114 (%91,2) <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	0,001
<b>Kontrol</b>	33 (%3)	178 (%72,1)	36 (%14,6)	

a, b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplarda  $p<0,05$  düzeyinde fark bulunmamaktadır.

Akromegali hastalarının %35,7' sinin (46/129 hasta), kontrol grubunun ise %65,6' sının (162/247 hasta) tanı anında tiroid otoantikor (anti-TPO ve/veya anti-Tg) mevcuttu. Akromegali hastalarının %26' sı (12/46 hasta), kontrol grubunun %58' i (100/162 hasta) tiroid otoantikor açısından pozitif. Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği tüm akromegali hastalarında ve akromegalik kadınlarda anlamlı şekilde azdı. (Sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p= 0,004$  ve  $p<0,001$ ,  $p=0,01$ ) Erkeklerde ise kontrol ve akromegali grupları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2.11).

Akromegali hastalarından nodülü olan 33 hastanın 7' sinde (%21,2); nodülü olmayan 13 hastanın 4' ünde (%30,8); kontrol grubunda ise nodülü olan 94 kişinin 43' ünde (%45,7); nodülü olmayan 68 kişinin 50' sinde (%73,5) anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği vardı. Kontrol grubunda nodülü olmayanlarda bu otoantikorların pozitifliği anlamlı olarak daha sıkı ( $p<0,001$ ). Akromegali grubunda ise anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo 2.11. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid otoantikör durumlarına göre değerlendirilmesi**

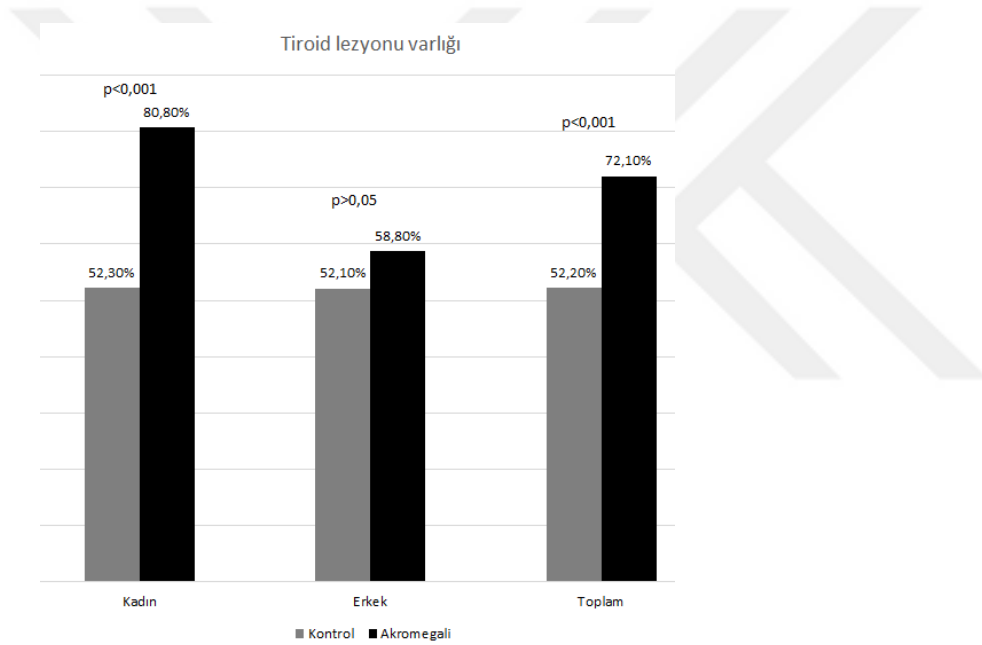
		Anti-TPO			Anti-Tg		
		Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	p
<b>Kadın</b>	Akromegali n(%)	2 (%6,7)	28 (%93,3)	<0,001	6 (%20,7)	23 (%79,3)	0,01
	Kontrol n(%)	53 (%53)	47 (%47)		42 (%47,7)	46 (%52,3)	
<b>Erkek</b>	Akromegali n(%)	6 (%37,5)	10 (%62,5)	0,837	4 (%25)	12 (%75)	0,173
	Kontrol n(%)	25 (%40,3)	37 (%59,7)		25 (%43,9)	32 (%56,1)	
<b>Toplam</b>	Akromegali n(%)	8 (%17,4)	38 (%82,6)	<0,001	10 (%22,2)	35 (%77,8)	0,004
	Kontrol n(%)	78 (%48,1)	84 (%51,9)		67 (%46,2)	78 (%53,8)	

Akromegali hastalarında sağ, sol ve total tiroid volümleri sırasıyla 14,4±10,5 ml, 15,1±13,0 ml ve 29,6±21,7 ml; kontrol grubunda ise 9,05±9,2 ml, 8,6±10,4 ml ve 17,6±17,7 idi. Akromegali hastalarının total tiroid volümleri hem kadınlarda hem erkeklerde anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). Total tiroid volümü ile GH, IGF1 düzeyleri ve tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Total tiroid volümü ile TSH arasında negatif yönde zayıf ilişki mevcuttu ( $Rho = -0,375$   $p<0,001$ ) (Tablo 2.12).

Akromegalik 129 hastanın 93' ünde (%72,1); kontrol grubundaki 247 hastanın 129' unda (%52,2) tiroid lezyonu mevcuttu. Tiroid lezyonu, akromegali hastalarında anlamlı olarak daha fazlaydı (OR: 2,766 GA: 2,112-4,469,  $p<0,001$ ). Akromegalik kadın hastaların %80,8' inde (63/78 kadın hasta); akromegalik erkek hastaların %58,8' inde (30/51 erkek hasta) tiroid lezyonu mevcuttu. Kadın hastalarda tiroid lezyonu sıklığı kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı şekilde fazlaydı (OR: 4,073 GA: 2,112-7,855,  $p<0,001$ ). Erkeklerde ise kontrol ve akromegali grupları arasında anlamlı fark yoktu. Akromegali hastalarından tiroid lezyonu olan ve olmayanlar arasında hipofiz boyutları, GH, IGF1, TSH, sT4 değerler, tiroid otoantikör pozitiflikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tiroid lezyonu olan akromegali hastalarının tanı yaşları, sT3 düzeyleri ve tiroid volümleriyse anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla  $p=0,032$ ,  $p=0,014$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 2.5 ve Tablo 2.13). Akromegali hastalarından MNG olanlarda tanı yaşı, olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,014$ ). MNG varlığı ile hipofiz boyutu, IGF1 ve GH değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 2.12. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid volümü açısından değerlendirilmesi**

		Sağ tiroid volümü		Sol tiroid volümü		Total tiroid volümü	
		ort.±s.s.	p	ort.±s.s.	p	ort.±s.s.	p
<b>Kadın</b>	Akromegali (n=62)	14,5±11,4	<0,001	15,5±13,4	<0,001	30,0±22,7	<0,001
	Kontrol (n=83)	7,8±8,0		6,8±5,6		14,7±12,4	
<b>Erkek</b>	Akromegali (n=33)	14,3±8,9	0,005	14,5±12,4	0,01	28,8±20,1	0,009
	Kontrol (n=56)	10,9±10,5		11,1±14,7		21,9±22,9	
<b>Toplam</b>	Akromegali (n=95)	14,4±10,5	<0,001	15,1±13,0	<0,001	29,6±21,7	<0,001
	Kontrol (n=139)	9,05±9,2		8,6±10,4		17,6±17,7	



**Şekil 2.5. Cinsiyetlere göre akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonu varlığı açısından değerlendirilmesi**

**Tablo 2.13. Cinsiyetlere göre akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonu varlığı açısından değerlendirilmesi**

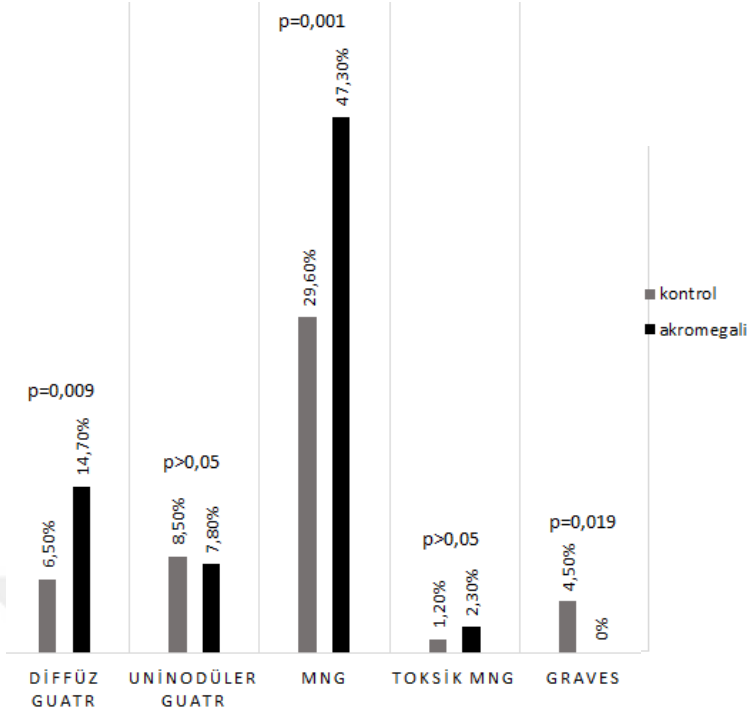
		Tiroid lezyonu olan	Tiroid lezyonu olmayan	Toplam	p	OR (%95 GA)
<b>Kadın</b>	Akromegali (n,%)	63 (%80,8)	15 (%19,2)	78	<0,001	4,073* (2,112-7,855)
	Kontrol (n,%)	79 (%52,3)	72 (%47,7)	151		
<b>Erkek</b>	Akromegali (n,%)	30 (%58,8)	21 (%41,2)	51	0,435	
	Kontrol (n,%)	50 (%52,1)	46 (%47,9)	96		
<b>Toplam</b>	Akromegali (n,%)	93 (%72,1)	36 (%27,9)	129	<0,001	2,766* (1,712-4,469)
	Kontrol (n,%)	129 (%52,2)	118 (%47,8)	247		

\*Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon modelinden elde edilen olasılıklar oranı ve %95 güven aralığı

Akromegali hastalarının 3'ünde toksik MNG (%2,3), 19'unda (%14,7) diffüz guatr, 10'unda (%7,8) uninodüler guatr, 61'inde (%47,3) MNG tespit edildi. 33 (%25,6) hastada herhangi bir tiroid patolojisi izlenmedi. Kontrol grubunda ise hastaların 3'ünde (%1,2) toksik MNG, 3'ünde (%1,2) toksik adenom, 16'sında (%6,5) diffüz guatr, 21'inde (%8,5) uninodüler guatr, 73'ünde (%29,6) MNG, 11'inde (%4,5) Graves, 1'inde (%0,4) subakut tiroidit, 1'inde (%0,4) sol parsiyel agenezi tespit edildi. 82 (%33,2) hastada herhangi bir tiroid patolojisi izlenmedi. Akromegali hastalarında diffüz guatr ve MNG anlamlı şekilde fazlayken, Graves anlamlı olarak azdı (Sırasıyla p=0,009, p=0,001, p=0,019) (Şekil 2.6).

Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde akromegalik kadın hastalarda, kontrol grubuna göre MNG anlamlı olarak daha fazla görülürken, akromegalik erkeklerde kontrol grubu hastalarına göre diffüz guatr anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p<0,001, p=0,012) (Tablo 2.14).





Şekil 2.6. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonları açısından değerlendirilmesi

Akromegali hastalarında ve akromegalik kadınlarda tiroid nodülü varlığı anlamlı şekilde fazlaydı (sırasıyla OR: 1,955 GA: 1,206-3,170, p=0,007 ve OR: 2,762 GA: 1,438-5,306, p=0,002). Akromegali hastalarında tiroid nodülü olan ve olmayanlar arasında hipofiz boyutları, GH, IGF1, TSH, sT3 ve sT4 değerleri, otoantikör pozitiflikleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken tanı yaşının nodülü olan hastalarda anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0,001) (Tablo 2.15). Nodül varlığı durumunda kadın akromegali hastalarında kontrol grubuna göre multinodüler olma sıklığı uninodüler olma durumuna göre anlamlı olarak yüksekti (OR: 5,474 GA: 2,247-13,333, p<0,001).

Kadınlar ve erkekler birlikte değerlendirildiğinde akromegalilerde multinodüler olma sıklığı uninodüler olma durumuna göre anlamlı olarak yüksekti (OR: 3,612 GA: 1,829-7,135, p=0,001) (Tablo 2.16). Ayrıca akromegali hastası kadınlarda, erkeklere göre MNG ve tiroid lezyonu sıklığı anlamlı şekilde fazlaydı (sırasıyla OR: 2,551 GA: 1,186-5,484, p=0,003 ve OR: 2,499 GA: 1,102-5,669, p=0,028). Diffüz guatr, uninodüler guatr ve tiroid kanseri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 2.17). Kadın akromegali hastalarında tiroid nodülü olanların tanı yaşı, sT3 ve sT4 değerleri nodülü olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksekti (Sırasıyla p=0,031,

p=0,031 ve p=0,014). IGF1 ve GH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Nodül sayısına göre tanı yaşı, TSH, sT3 ve sT4, IGF1 ve GH düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi. Erkeklerde ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

**Tablo 2.14. Cinsiyetlere göre akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid lezyonlarının değerlendirilmesi**

		Kadın			Erkek		
		Akromegali	Kontrol	p	Akromegali	Kontrol	p
<b>Diffüz guatr</b>	Var	8(%10,3)	9(%6)	0,24	11(%21,6)	7(%7,3)	0,012
	Yok	70(%89,7)	142(%94)		40(%78,4)	89(%92,7)	
<b>Uninodüler guatr</b>	Var	7 (%9)	18 (%11,9)	0,498	3(%5,9)	3(%3,1)	0,418
	Yok	71(%91)	133(%88,1)		48(%94,1)	93(%96,9)	
<b>MNG</b>	Var	45(%57,7)	42(%27,8)	<0,001	16(%31,4)	31(%32,3)	0,909
	Yok	33(%42,3)	109(%72,2)		35(%68,6)	65(%67,7)	
<b>Toksik MNG</b>	Var	3(%3,8)	2(%1,3)	0,340	0	1(%1)	1,0
	Yok	75(%96,2)	149(%98,7)		51	95(%99)	
<b>Graves</b>	Var	0	6(%4)	0,098	0	5 (%5,2)	0,164
	Yok	78	145(%96)		51	91(%94,8)	

**Tablo 2.15. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül varlığı açısından değerlendirilmesi**

Nodül varlığı					
		var	yok	p	OR (%95 GA)
<b>Kadın</b>	Akromegali (n,%)	62(%79,5)	16(%20,5)	0,002	2,762* (1,438-5,306)
	Kontrol (n,%)	92(%60,9)	59(%39,1)		
<b>Erkek</b>	Akromegali (n,%)	28(%54,9)	23(%45,1)	0,441	
	Kontrol (n,%)	59(%61,5)	37(%38,5)		
<b>Toplam</b>	Akromegali (n,%)	90 (%69,8)	39 (%30,2)	0,007	1,955* (1,206-3,170)
	Kontrol (n,%)	151 (%61,1)	96 (%38,9)		

\*Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon modelinden elde edilen olasılıklar oranı ve %95 güven aralığı

**Tablo 2.16. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül sayısı açısından değerlendirilmesi**

Nodül sayısı					
		Uninodüler	Multinodüler	p	OR (%95 GA)
<b>Kadın</b>	Akromegali (n,%)	8(%12,9)	54(%87,1)	<0,001	5,474* (2,247-13,333)
	Kontrol (n,%)	37(%40,2)	55(%59,8)		
<b>Erkek</b>	Akromegali (n,%)	7(%25,0)	21(%75,0)	0,402	
	Kontrol (n,%)	20(%33,9)	39(%66,1)		
<b>Toplam</b>	Akromegali (n,%)	15 (%16,7)	75(%83,3)	0,001	3,612* (1,829-7,135)
	Kontrol (n,%)	57 (%37,7)	94 (%62,3)		

\*Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon modelinden elde edilen olasılıklar oranı ve %95 güven aralığı

**Tablo 2.17. Cinsiyetlere göre akromegali hastalarının tiroid hastalıkları açısından değerlendirilmesi**

		Kadın	Erkek	p	OR (%95 GA)
<b>Diffüz Guatr</b>	Var	8 (%10,3)	11 (%21,6)	0,076	
	Yok	70 (%89,7)	40 (%78,4)		
<b>Uninodüler Guatr</b>	Var	7 (%9)	3 (%5,9)	0,739	
	Yok	71 (%91)	48 (%94,1)		
<b>MNG</b>	Var	45 (%57,7)	16 (%31,4)	0,003	2,551* (1,186-5,484)
	Yok	33 (%42,3)	35 (%68,6)		
<b>Tiroid lezyonu</b>	Var	63 (%80,8)	30 (%58,8)	0,028	2,499* (1,102-5,669)
	Yok	15 (%19,2)	21 (%41,2)		
<b>Tiroid kanseri</b>	Var	8 (%10,3)	1 (%2)	0,087	
	Yok	70 (%89,7)	50 (%98)		

\*Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon modelinden elde edilen olasılıklar oranı ve %95 güven aralığı

Akromegali hastaları ile kontrol grubu arasında nodül boyutu açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2.18).

**Tablo 2.18. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül boyutu açısından değerlendirilmesi**

Nodül boyutu/grup	<1 cm	1-2 cm	>2 cm	p
<b>Akromegali (n=90)</b>	32 (%35,6)	37 (%41,1)	21 (%23,3)	0,31
<b>Kontrol (n=151)</b>	66 (%43,7)	48 (%31,8)	37 (%24,5)	

Solid hipoekoik nodüller, akromegali hastalarında kontrollere göre solid hiperekoik, izoekoik ve mikst nodüllerden anlamlı olarak daha sık bulunmaktaydı (Sırasıyla p=0,005, p=0,029, p=0,005) (Tablo 2.19). Akromegali ve kontrol

gruplarının her ikisinde de tiroid nodülü natürü ile tiroid malignitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 2.19. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun nodül natürü açısından değerlendirilmesi**

Nodül natürü/grup	Solid hiperekoik	Solid izoekoik	Solid hipoekoik	Kistik	Mikst	p
<b>Akromegali (n=90)</b>	4 (%4,4) <sup>a</sup>	12 (%13,3) <sup>a</sup>	60 (%66,7) <sup>b</sup>	4 (%4,4) <sup>a,b</sup>	10 (%11,1) <sup>a</sup>	0,004
<b>Kontrol (n=151)</b>	19 (%12,6)	29 (%19,2)	63 (%41,7)	8 (%5,3)	32 (%21,2)	

a, b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplarda p<0,05 düzeyinde fark bulunmamaktadır.

Sintigrafi yapılan 3 akromegali hastasının 2' sinde hiperaktif nodül, 1' inde hiperaktif + hipoaktif nodül; kontrol grubundaki 14 kişinin 5' inde hiperaktif, 4' ünde hipoaktif nodül, 2' sinde Graves, 2' sinde diffüz toksik guatr saptandı.

Bir santimetreden büyük dominant nodüle veya bir santimetreden küçük olup şüpheli özellik gösteren nodüllere uygulanan TİİAB' si Bethesda 2007 sınıflamasına göre değerlendirildi. TİİAB yapılan 63 akromegali hastasının sitoloji sonuçlarının 7' si (%11,1) yetersiz materyal, 46' sı (%73) benign, 3' ü (%4,8) önemi belirsiz atipi/ follüküler lezyon, 3' ü (%4,8) follüküler neoplazi/şüphesi, 4' ü (%6,3) malign olarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki 86 hastanın sitoloji sonuçlarının 4' ü (%4,7) yetersiz materyal, 75' i (%87,2) benign, 1' i (%1,2) önemi belirsiz atipi/ follüküler lezyon, 3' ü (%3,5) follüküler neoplazi/şüphesi, 1' i (%1,2) malignite şüphesi, 2' si (%2,3) malign sitoloji olarak değerlendirildi (Tablo 2.20).

**Tablo 2.20. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun TİİAB sonrası sitoloji sonuçlarına göre değerlendirilmesi**

Sitoloji sonuçları/ grup	Yetersiz materyal	Benign	Önemi belirsiz atipi/ folliküler lezyon	Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi şüphesi	Malignite şüphesi	Malign	Toplam
Akromegali	7 (%11,1)	46 (%73,0)	3 (%4,8)	3 (%4,8)	(%0,0)	4 (%6,3)	63
Kontrol	4 (%4,7)	75 (%87,2)	1 (%1,2)	3 (%3,5)	1 (%1,2)	2 (%2,3)	86

Akromegali nedeniyle takip edilen 25 hastaya tiroidektomi yapıldı. Bunlardan 18' ine (%72) tiroidektomi, dispne ve/veya disfaji semptomları olan, evre 2 veya 3 nodüllü veya diffüz guatr varlığı nedeniyle yapıldı. Bu hastalardan 16' sının (%64) tiroidektomisi benign nodüler hiperplazi olarak sonuçlanırken, TİİAB benign olarak sonuçlanan nodüler guatrlı 2 (%8) hastanın tiroidektomisi mikropapiller karsinom ve papiller karsinom klasik ve folliküler varyant olarak sonuçlandı. TİİAB sonucuna göre 9 (%36) hastaya tiroidektomi yapıldı ve 7(%28) hastanın tiroidektomi sonucu tiroid kanseri olarak sonuçlandı.

TİİAB yapılan 63 akromegali hastasından TİİAB iki kez yetersiz materyal olarak sonuçlanan 4 (%6,2) hastadan 2' si (%3,1) tiroidektomi olmayı redderken, diğer 2' sinin (%3,1) tiroidektomi sonucu benign nodüler hiperplazi olarak sonuçlandı. Bir kez yapılan TİİAB sonucu yetersiz materyal olarak gelen 3 (%4,7) hasta takibe alındı. TİİAB iki kez önemi belirsiz atipi/folliküler lezyon sitoloji olarak sonuçlanan 3 (%4,8) hastadan 1' i (%1,6) tiroidektomi sonrası papiller karsinom foliküler varyant tanısı aldı. Bir hasta (%1,6) tiroidektomiyi reddederken, diğer 1 (%1,6) hasta ikinci kez TİİAB planlanması amacıyla takibe alındı. TİİAB sonucu folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi olan 3 (%4,8) hastaya tiroidektomi uygulandı. 1 (%1,6) hastanın patoloji sonucu benign nodüler hiperplazi ile sonuçlanırken, diğer 2 (%3,2) hastanın patoloji sonucu folliküler karsinom ve papiller karsinom (histolojik alt tip belirtilmemiş) olarak sonuçlandı. TİİAB sonucu malign sitoloji olarak sonuçlanan 4 (%6,3) hastanın tümüne tiroidektomi uygulanmış olup 2' sinin (%3,2) patoloji sonucu papiller karsinom klasik varyant, 1 (%1,5) hastanın patoloji sonucu mikropapiller karsinom, diğerinin (%1,5) ise papiller karsinom klasik ve onkositik varyantı.

Tiroidektomi sonrası akromegali hastalarında 1 (%0,7) papiller karsinom (histolojik alt tip belirtilmemiş), 2 (%1,5) papiller karsinom klasik varyant, 2 (%1,5) mikropapiller karsinom, 1 (%0,7) papiller karsinom folliküler varyant, 1(%0,7) papiller karsinom klasik + foliküler varyant, 1 (%0,7) papiller karsinom klasik + onkositik varyant, 1 (%0,7) folliküler karsinom, 16 (%12,4) benign nodüler hiperplazi tespit edildi.

Kontrol grubunda ise 18 hastaya tiroidektomi uygulandı. Bunlardan 7' sine (%38,9) tiroidektomi, dispne ve / veya disfaji semptomları olan, evre 2 veya 3 nodüllü veya diffüz guatr varlığı nedeniyle yapıldı. 11 (%60,6) hastaya TİİAB sonucuna göre tiroidektomi yapıldı.

Kontrol grubunda TİİAB yapılan 86 hastadan, TİİAB sonucu iki kez yetersiz materyal olarak sonuçlanan 4 (%4,7) hastaya, iki kez önemi belirsiz atipi/ folliküler lezyon olan 1 (%1,2) hastaya, iki kez folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi olan 3 (%3,5) hastaya, malignite şüphesi olan 1 (%1,2) hastaya ve malign sitoloji olarak sonuçlanan 2 (%2,3) hastaya tiroidektomi uygulandı. Hastaların 4' ünde (%1,6) papiller karsinom klasik varyant, 3' ünde (%1,2) mikropapiller karsinom, 3' ünde (%1,2) papiller karsinom foliküler varyant, 7' sinde (%2,8) benign nodüler hiperplazi, 1' inde (%0,4) medüller karsinom tespit edildi. Tiroidektomi uygulanan diğer hastaların patoloji sonucu benign nodüler hiperplazi olarak sonuçlandı (Tablo 2.21).

**Tablo 2.21. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroidektomi sonrası patoloji sonuçlarına göre değerlendirilmesi**

Tiroidektomi sonucu/ grup	Papiller karsinom	Folliküler karsinom	Benign nodüler hiperplazi	Medüller karsinom	Toplam
<b>Akromegali</b>	8 (%32)	1 (%4)	16 (%64)	%0,0	25
<b>Kontrol</b>	10 (%55)	0,0%	7 (%38,9)	1 (%5,6)	18

Kadın akromegali hastalarının 8' inde (%10,3), kadın kontrollerinse 5' inde (%3,3) tiroid kanseri mevcuttu. Kadın akromegali hastalarında tiroid kanseri sıklığı kontrollere göre anlamlı şekilde fazlaydı (OR: 3,255 GA: 1,019-10,395, p=0,046). Erkek akromegali hastalarının 1' inde (%2), erkek kontrollerin 6' sinda (%6,3) tiroid

kanseri mevcuttu. Erkeklerde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 2.22). Tiroid malignitesi olan ve olmayan akromegali hastalarının tanı yaşları, GH ve IGF-1 değerleri, tiroid otoantikör pozitifliği arasında anlamlı fark görülmedi. Tüm tiroid kanserlilerin makroadenomlu hastalarda bulunduğu görüldü ancak istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Tablo 2.23). Tiroid malignitesi olan hastaların özellikleri Tablo 2.24' de özetlenmiştir.

**Tablo 2.22. Akromegali hastaları ve kontrol grubunun tiroid kanserleri açısından değerlendirilmesi**

		Tiroid kanseri var	Tiroid kanseri yok	Toplam	p	O.R. (%95 GA)
<b>Kadın</b>	Akromegali (n,%)	8 (%10,3)	70 (%89,7)	78	0,046	3,255* (1,019-10,395)
	Kontrol (n,%)	5 (%3,3)	146 (%96,7)	151		
<b>Erkek</b>	Akromegali (n,%)	1 (%2)	50 (%98)	51	0,422	
	Kontrol (n,%)	6 (%6,3)	90 (%93,8)	96		
<b>Toplam</b>	Akromegali (n,%)	9 (%7)	120 (%93)	129	0,301	
	Kontrol (n,%)	11 (%4,5)	236 (%95,5)	247		

\*Yaşa göre düzeltilmiş lojistik regresyon modelinden elde edilen olasılıklar oranı ve %95 güven aralığı

**Tablo 2.23. Akromegali hastalarının tiroid malignitesi olma durumuna göre özellikleri**

	Tiroid malignitesi olanlar	Tiroid malignitesi olmayanlar	p
<b>(n,%)</b>	9 (%7)	120 (%93)	
<b>Yaş</b>	44,2±11,4	40,4±12,6	0,341
<b>IGF1</b>	675,4±222,5	739,1±320,0	0,757
<b>GH</b>	16,4±14,0	15,0±13,8	0,439
<b>Hipofiz boyutu</b>			
<b>Mikroadenom</b>	0	18	0,483
<b>Makroadenom</b>	9 (%8,3)	99 (%91,7)	

**Tablo 2.24. Tiroid malignitesi olan hastaların özellikleri**

	<b>Kontrol</b>	<b>Akromegali</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	50,6±13,5	44,2±11,4
<b>Cinsiyet (n,%)</b>		
<b>Kadın</b>	5 (%45,5)	8 (%88,9)
<b>Erkek</b>	6 (%54,5)	1 (%11,1)
<b>Tiroid otoantikör pozitifliği (n,%)</b>		
<b>Anti-TPO pozitif</b>	3 (%42,9)	1 (%16,7)
<b>Anti-Tg pozitif</b>	1 (%14,3)	1 (%16,7)
<b>Total tiroid volümü (mL)</b>	21,9±11,5	31,2±19,6
<b>Nodül sayısı (n,%)</b>		
<b>Uninodüler</b>	3 (%27,3)	0
<b>Multinodüler</b>	8 (%72,7)	9
<b>Nodül Boyutu (n,%)</b>		
<b>&lt;1 cm</b>	1 (%9,1)	1 (%11,1)
<b>1-2 cm</b>	3 (%27,3)	5 (%55,6)
<b>&gt;2 cm</b>	7 (%63,6)	3 (%33,3)
<b>Nodül natürü (n,%)</b>		
<b>Solid hipoekoik</b>	5 (%45,5)	7 (%77,8)
<b>Solid izoekoik</b>	1 (%9,1)	-
<b>Solid hiperekoik</b>	2 (%18,2)	-
<b>Kistik</b>	-	-
<b>Mikst</b>	3 (%27,3)	2 (%22,2)
<b>Tiroidektomi (n,%)</b>		
<b>Papiller karsinom</b>	10 (%90,9)	8 (%88,9)
<b>Foliküler karsinom</b>	-	1 (11,1)
<b>Medüller karsinom</b>	1 (%9,0)	-



## 5. TARTIŞMA

Akromegali, çoğunlukla hipofiz makroadenomu ya da mikroadenomu nedeniyle büyüme hormonunun kronik aşırı sekresyonuna bağlı olarak gelişen, multipl komorbiditeye neden olan ve nadir görülen klinik durumdur. İnsidansı yılda bir milyon kişide 2-11, prevalansı ise milyonda 28-137 arasında değişmektedir (1,2). Retrospektif çalışmalarda akromegalik hastalarda hem malign hem de benign tümör riskinin arttığı bildirilmiştir (4,5). Nodüler tiroid hastalıkları, guatr ve tiroid kanseri akromegalide en sık görülen komorbitelerin başında gelmektedir. Benign proliferatif tiroid lezyonlarının akromegalik hastalarda daha sık görüldüğü uzun zamandır bilinmektedir (6,7). Akromegalide guatr prevalansı değişen tanı yöntemlerine bağlı olarak palpasyonla %11-87, US ile %78-92 oranında değişmektedir. Hastaların %39-65' inde nodüler guatr saptandığı bildirilmiştir (6,8,9). Yapılan birçok çalışmaya rağmen farklı coğrafi bölgelerden ve etnik gruplardan gelen epidemiyolojik veri farklılıkları da tiroid hastalığı, tiroid nodülleri ve tiroid malignitesinin prevalansını ve insidansını tartışmalı hale getirmiştir.

Rogazinski ve arkadaşları akromegali hastalarında guatr ve nodüler tiroid hastalığı prevalansını sırasıyla %85 ve %67 olarak bildirmiştir (11). Uchoa ve arkadaşları 106 akromegali hastasını değerlendirdikleri çalışmada hastaların %71' inde tiroid lezyonu (nodüler guatr, diffüz guatr ve tiroid US' de spesifik olmayan morfolojik anormallikler); 11 (%10,4) hastada diffüz guatr, 42 (%40) hastada nodüler guatr ve 22 (%20,6) hastada spesifik olmayan morfolojik anormallikler (koloid kist veya heterojen doku) tespit edildiğini bildirmiştir (179). Wu ve arkadaşları 93 akromegali hastasını değerlendirdiği çalışmada, tiroid US' de hastaların 72' sinde (%77,4) tiroide yapısal değişikliklerin olduğunu, 21' inde ise (%22,6) normal tiroid dokusu olduğunu bildirmiştir. Tiroide morfolojik anormallikleri olan hastaların 42' sinde (%45,2) benign nodül, 20' sinde (%21,5) guatr ile birlikte benign nodül, 7' sinde (%7,5) diffüz guatr olduğu belirtilmiştir (164). Gasperi ve arkadaşları, 258 akromegali hastasının dahil edildiği çalışmada akromegalik hastalarda tiroid lezyonu prevalansını %78, tiroid lezyonu olan hastaların guatr (toksik ve non-toksik) prevalansını %91 olarak belirtmiştir. Non-toksik diffüz guatr, non-toksik diffüz guatr ve toksik nodüler guatr açısından akromegali hastalarının anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek

prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir. Akromegalik hastaların tiroid lezyonu dağılımına bakıldığında 103 (%39,3) hastada non-toksik nodüler guatr, 46 (%17,8) hastada non-toksik diffüz guatr, 37 (%14,3) hastada toksik nodüler guatr, 1 (%0,4) toksik diffüz guatr, 12 (%4,6) hastada Hashimoto tiroiditi (otoimmün tiroid hastalığı), 3 (%1,2) hastada diferansiye tiroid kanseri olduğu bildirilmiştir (6). Türkiye’ de Dağdelen ve arkadaşlarının 160 akromegali hastasını değerlendirdiği çalışmada 147 hastaya (%91,9) tiroid US yapılmış, bu hastaların 29’ unda (%19,7) normal tiroid, 12’ sinde (%8,2) diffüz guatr ve 106’ sında (%72,1) MNG tespit edilmiştir (15). Yine Türkiye’ de Doğanşen ve arkadaşları 138 akromegali hastasını değerlendirdikleri çalışmada, hastaların 95’ inde (%69) nodüler tiroid hastalığı saptadıklarını belirtmiştir (159). Reverter ve arkadaşları; 123 akromegali, 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubundan oluşan çalışmalarında tiroid nodüllerinin prevalansını akromegali hastalarında %55,7, kontrol grubunda ise %30 oranında olduğunu belirtmiş ve nodül görülme sıklığının akromegali hastalarında anlamlı olarak artmış olduğunu bildirmiştir. Daha önce nodüler tiroid hastalığı tanısı olan akromegali hastaları araştırmaya dahil edildiğinde ise bu oranın %64,6 olarak arttığını belirtmiştir (165). dos Santos ve arkadaşlarının yaptığı 124 akromegali hastası ile 263 kontrol grubunun (18 yaşından büyük, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş, non fonksiyonel hipofizer adenom ve prolaktinomali hastaların da dahil edildiği kontrol grubu) değerlendirildiği çalışmada akromegalik 93 hastada (%75), kontrol grubunda 96 hastada (%36,5) tiroid lezyonu gözlemlendiği bildirilmiştir. Akromegali hastalarının %54’ ünün nodüler guatr, %20,1 ‘inin diffüz guatr olduğu bildirilmiştir (166). Wolinski ve arkadaşlarının 205 akromegali hastası ile kontrol grubu olarak belirlediği 184 hormon inaktif adrenal insidentaloma hastasını dahil ettiği çalışmada, akromegali hastalarında tiroid lezyonu ve MNG anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Akromegali hastalarında tiroid lezyonu ve MNG %77,6 ve %68,8 iken kontrol grubunda %63 ve %47,8 olarak bildirilmiştir. Tiroid lezyonu için odds oranı (OR): 2.0 GA: 1,3-3,2, risk oranı (RR): 1,2 GA: 1,1-1,4, MNG için OR: 2.2 GA: 1,5-3,3, RR:1,3 GA: 1,1-1,6 olarak belirtilmiştir. 1453 akromegali hastasının dahil edildiği meta-analizde akromegalik hastalarda tiroid lezyonlarının havuzlanmış OR: 3,1 GA: 1,8–5,5, p <0.0001 ve RR: 1,9 GA: 1,4-2,6, p <0.0001 olarak bildirilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda 129 akromegali hastası ile 247 kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri ve tiroid US' ları birlikte değerlendirilmiştir. Akromegalik 129 hastanın 93' ünde (%72,1) tiroid lezyonu tespit edilmiştir. Bu yüksek prevalans önceki çalışmaların bulgularına benzerdir (6,11,156,157,166,179). Akromegali hastalarının 19' unda (%14,7) diffüz guatr, 10' unda (%7,8) uninodüler guatr, 61' inde (%47,3) MNG, 3' ünde (%2,3) toksik MNG saptanmıştır. Hastaların 33' ünde (%25,6) herhangi bir tiroid patolojisi izlenmemiştir. Kontrol grubunda ise 247 hastanın 165' inde (%66,8) tiroid lezyonu tespit edilmiştir. Hastaların 3' ünde (%1,2) toksik MNG, 3' ünde (%1,2) toksik adenom, 16' sında (%6,5) diffüz guatr, 21' inde (%8,5) uninodüler guatr, 73' ünde (%29,6) MNG, 11' inde (%4,5) Graves, 1' inde (%0,4) subakut tiroidit, 1' inde (%0,4) sol parsiyel agenezi tespit edilmiştir. 82 (%33,2) hastada herhangi bir tiroid patolojisi izlenmemiştir.

Bu konuda yapılan çalışmalara benzer olarak akromegali hastalarında kontrol grubuna göre tiroid nodülü varlığı, MNG ve diffüz guatr anlamlı şekilde fazlayken, Graves anlamlı olarak az tespit edilmiştir (Sırasıyla  $p=0,007$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,019$ ) (6,16,18,165,180).

Wolinski ve arkadaşlarının çalışmasında akromegalik hastalarda tiroid lezyonlarının OR: 2,0 GA: 1,3-3,2, yaptıkları meta-analizde havuzlanmış OR: 3,1 GA: 1,8-5,5,  $p<0,0001$  olarak belirtilmiştir (16). Wolinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da akromegali hastalarında tiroid lezyonu anlamlı olarak daha fazlaydı (OR: 2,766 GA: 2,112-4,469,  $p<0,001$ ).

Gasperi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegalik kadın hastaların %81' inde, erkek hastaların ise %77' sinde tiroid lezyonu olduğu fakat anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (6). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde akromegalik hastalarda tiroid lezyonlarında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (164). Yapılan bu çalışmalardan farklı olarak Rogazinski ve arkadaşları kadınlarda tiroid nodülü varlığının ve multinodüler guatrın anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (11). Kasagi ve arkadaşları akromegalik kadın hastaların anlamlı olarak daha fazla nodüler guatra sahip olduğunu bildirmiştir (181). Uchoa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid US' de morfolojik anormallik tespit edilen hasta grubu ile tiroid US'de normal tiroid bezi tespit edilen hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak kadınlarda daha fazla oranda tiroid lezyonu

görüldüğü bildirilmiştir (179). Literatürdeki farklılıklara rağmen bizim çalışmamızda 78 akromegalik kadın hastanın 63' ünde (%80,8); 51 akromegalik erkek hastanın 30' unda (%58,8) tiroid lezyonu mevcuttu. Kadın hastalarda tiroid lezyonu sıklığı kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı şekilde fazlaydı (OR: 4,073 GA: 2,112-7,855,  $p < 0,001$ ). Erkeklerde ise kontrol ve akromegali grupları arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca akromegali hastası kadınlarda, erkeklere göre MNG ve tiroid lezyonu sıklığı anlamlı şekilde fazlaydı (sırasıyla OR: 2,551 GA: 1,186-5,484,  $p = 0,003$  ve OR: 2,499 GA: 1,102-5,669,  $p = 0,028$ ). Diffüz guatr, uninodüler guatr ve tiroid kanseri açısından akromegali hastalarında cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmedi. Wolinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde akromegalik kadın hastalarda, kontrol grubuna göre MNG anlamlı olarak fazlaydı ( $p < 0,001$ ) (16).

Reverter ve arkadaşları, tiroid US' de  $< 1$  cm mikronodüllere sahip akromegalik hastaların kontrol grubundan anlamlı olarak daha sık olduğunu tespit etmiştir (165). Çalışmamızda bu çalışmanın aksine  $< 1$  cm nodüllerin kontrol grubunda (%43,7) akromegali hastalarına (%35,6) göre daha fazla olduğu görüldü fakat akromegali hastaları ile kontrol grubu arasında nodül boyutu açısından anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızda solid hipoekoik nodüller, akromegali hastalarında kontrol grubuna göre solid hiperekoik, izoekoik ve mikst nodüllerden anlamlı olarak daha sık bulunmaktaydı. Akromegali hastaları ile kontrol grubu arasında nodül natürü karşılaştırılması yapılan ilk çalışmadır. Kontrol grubu olmadan nodül natürü değerlendirilmesi yapılan çok az çalışma mevcuttur. Doğanşen ve arkadaşları akromegali hastalarında tiroid nodülünün yıllar içindeki durumunu değerlendirdikleri çalışmalarında, yıllar içinde büyüme gösteren nodüller ile büyüme izlenmeyen nodüllerin natürünü değerlendirmiş, hipoekoik ve kistik nodül varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadığını belirtmiştir (159). Rogazinski ve arkadaşları prospektif 34 akromegalik hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların 23' üne tiroid US yaptıklarını; 17' sinde hipoekoik, 1' inde izoekoik, 5' inde anekoik nodül tespit ettiklerini belirtmiştir (11). Belirli US özelliklerinin bulunması halinde tiroid nodüllerinde malignite riski artmaktadır. Bu doğrultuda malignite açısından tiroid nodüllerinin US karakterleri incelendiğinde, solid hipoekoik nodüller yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (99,106). Çalışmamızda akromegali ve kontrol gruplarının

her ikisinde de tiroid nodülü natürü ile malignite varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Akromegalide benign ve malign nodüllerin oluşumu ile ilgili çeşitli mekanizmaların üzerinde durulmaktadır. Tiroid folliküler epitelin GH ve IGF-1 tarafından uzun süre uyarılması, guatr gelişimi gibi tiroid morfolojilerinde ve fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Nodüler guatr ve tiroid kanseri riskinin artmasının muhtemel ana açıklaması, in vitro ve hayvan deneylerinde gösterilmiş olan, tiroidler üzerindeki IGF-1 reseptörlerinin aracılık ettiği, IGF-1' in proliferatif ve anti-apoptotik etkisidir (18). Rat tiroid folliküler hücrelerinin, FRTL-5, in vitro çalışmaları rekombinant IGF-1' in hücre bölünmesini ve TSH' nin indüklediği hücre proliferasyonunu uyardığını göstermiştir (182). GH ve IGF-1, tiroid hücrelerinde eksprese edilen IGF-1 reseptörü yoluyla etkilerini gerçekleştirir. IGF-1 otokrin ve parakrin etki ile tiroid follikül hücrelerini etkileyerek hücre proliferasyonuna neden olur. Aynı zamanda hem GH hem de IGF-1, TSH' nin etkisini kuvvetlendirerek tiroid hücre proliferasyonunu indüklemektedir (6,19,161). Serum IGF-1 düzeylerinin tiroid nodülleri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (159,183,184). Doğanşen ve arkadaşları nodüler tiroid hastalığına sahip hastaların anlamlı olarak daha yaşlı ve daha yüksek IGF-1 düzeyine sahip olduğunu fakat nodül varlığı ile bazal GH, TSH düzeyleri, tiroid otoantikör pozitifliği arasında anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmiştir (159). Manavela ve arkadaşları, nodül varlığı ile IGF-1 düzeyleri, hastalık süresi veya yaş arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (185). Çalışmamızda akromegali hastalarında tiroid nodülü olan ve olmayanlar arasında da hipofiz boyutları, GH, IGF1 değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, tanı yaşının tiroid nodülü olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldüğü ( $p=0,001$ ) aynı zamanda tiroid lezyonu ve MNG olan akromegali hastalarının da tanı yaşlarının anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $p=0,032$ ,  $p=0,014$ ).

Gasperi ve arkadaşları kontrol grubundaki hastaların tiroid volümlerinin, akromegali hastalarından anlamlı şekilde küçük olduğunu fakat akromegali hastalarında tiroid volümü ile IGF-1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildirmiştir (6). Uchoa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tiroid lezyonu olan akromegalik hastalar değerlendirildiğinde, tiroid volümü ile IGF-1 düzeyleri arasında zayıf korelasyon olduğu; yaş, TSH ve sT4 arasında korelasyon olmadığı tespit

edilmiştir. Ayrıca nodüler guatrli hastalarda düşük TSH düzeyleri ve IGF-1 düzeylerinin tiroid volümü ile pozitif ilişkiye sahip olduğu belirtilmiştir (179). Bazı çalışmalarda tiroid volümü ile GH, IGF-1 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon gösterilse de (9,156,157) tiroid volümü ile GH, IGF-1 düzeyleri arasında korelasyon bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur (6,12,13,73,160,167,168). Akromegali hastalarında tiroid volümü ile hastaların yaşı, TSH düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (6,9,12,156,157). TSH' nın akromegalinin erken bir evresinde guatr gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ancak daha sonraki aşamada tiroid özerkliğinin gelişmesi durumunda tiroid volümünün artması için TSH' nın varlığı gerekli değildir (9,156). Bizim çalışmamızda akromegali hastalarının total tiroid volümleri hem kadınlarda hem erkeklerde anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). Tiroid lezyonu olan akromegali hastalarının da total tiroid volümleri anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). Total tiroid volümü ile TSH arasında negatif yönde zayıf ilişki mevcuttu ( $Rho = -0,375$   $p<0,001$ ). Total tiroid volümü ile GH, IGF1 düzeyleri ve tanı yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Uchoa ve arkadaşları, tiroid lezyonu olan akromegali hastaları ile tiroid US' de normal tiroid dokusuna sahip akromegali hastalarında IGF-1, GH, TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulamamıştır (179). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde akromegali hastalarında tiroid lezyonu olan ve olmayanlar arasında hipofiz boyutları, GH, IGF1, TSH ve sT4 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Yüksek TSH düzeyleri nodül gelişiminin artmış prevalansı ile ilişkili olsa da (185), akromegali hastalarında nodül gelişiminin TSH' dan bağımsız olduğu bildirilmektedir. Doğanşen ve arkadaşları, nodülü olan ve olmayan hastalar arasında TSH düzeyinin benzer olduğunu bildirmiştir (17, 157). Bizim çalışmamızda da tiroid nodülü olan ve olmayan hastalar arasında TSH düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Diffüz guatrli, nodüler guatrli ve tiroid kanserine sahip akromegalik hastalarda TSH' nın patogenezdaki rolü, genel popülasyondakinden daha az belirgindir. TSH düzeyleri, hipopituitarizm, tiroid özerkliği nedeniyle düşük olabilir (167). TSH, GH ve IGF-1 düzeylerinin, örnekleme sırasındaki hastanın metabolik durumunu yansıttığı, hastalık geçişini yansıtmadığı, bu parametrelerin tiroid volümü ile arasında bir

korelasyon bulunamamasına rağmen, tiroid volümü ile tahmini hastalık süresinin değerlendirildiği çalışmalarda pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Cheung ve Boyages, TSH ile tanı yaşı arasında negatif korelasyon; Reverter ve arkadaşları ise pozitif korelasyon olduğunu belirtmiştir (9,165). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda tanı yaşı ile TSH düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ek olarak çalışmamızda nodül sayısına göre tanı yaşı, TSH, sT3 ve sT4, IGF1 ve GH düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Aktif akromegali hastalarında, TSH plazma düzeylerinde azalma ve TSH diurnal ritminde ve TRH stimülasyonuna TSH cevabında azalma olduğu gösterilmiştir. Periferik T4 plazma düzeyleri genellikle referans aralığında kalsa da hipofiz bezi içindeki artmış T4-T3 dönüşümü, muhtemelen TSH salgılanmasının bu merkezi baskılanmasına neden olur (17,187). Büyüme hormonu fazlalığı, T3' ü artırarak ve r-T3 (revers T3) düzeylerini azaltarak, genellikle referans aralığında tiroid hormon düzeylerini daha da etkiler. Bu etki muhtemelen deiodinaz aktivitesinin GH uyarımından kaynaklanmaktadır (188). Cannavo ve arkadaşları, nodüler veya yaygın guatr varlığının hipertiroidi riskini arttırdığını belirtmiştir. Aksine, akromegalide hipotiroidizmin nadiren bildirildiğini belirtmiştir (33). Uchoa ve arkadaşları, tiroid lezyonu olan hastalarda sT4 ve TSH açısından anlamlı farklılık olmadığını belirtmiştir (179). Rogozinski ve arkadaşları, guatrlı ya da normal tiroid bezine sahip akromegali hastaları arasında TSH ya da sT4 düzeylerinde anlamlı fark olmadığını bildirmiştir (11).

Çalışmamızda akromegali hastalarında TSH düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,002$ ). sT3 ve sT4 düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Tiroid lezyonu olan ve olmayan akromegali hastaları arasında TSH ve sT4 değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken, tiroid lezyonu olan akromegali hastalarının sT3 düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,014$ ). Tiroid nodülü olan ve olmayan akromegali hastaları arasında da TSH, sT3 ve sT4 değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kadın akromegali hastalarında tiroid nodülü olanların tanı yaşı, sT3 ve sT4 değerleri nodülü olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksekti (Sırasıyla  $p=0,031$ ,  $p=0,031$  ve  $p=0,014$ ).

Çoğu akromegalik hasta tanı anında ötiroid görülmektedir (166). Hipertiroidi ise hastaların %3,5-26' sında gözlenmiş olup tirotoksikoz sık olarak tespit edilmemektedir

(180,189). Akromegalik hastalarda TSH' nın TRH' ya yanıtı daha düşüktür ve bazen hiç oluşmaz. Bu durumda subklinik hipertiroidizm öngörülmektedir (18). Tita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı sırasında hastaların %94' ünde normal tiroid fonksiyonu, %2' sinde otoimmün tiroid hastalıklarına bağlı primer hipotiroidi, %4' ünde klinik veya subklinik hipertiroidi gözlenmiştir (160). Çalışmamızda akromegali hastalarında hipotiroidi, kontrol grubuna göre hem hipertiroidi hem ötiroidi durumlarından anlamlı şekilde daha azdı (Sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Akromegali hastası 75 kadının 10' u (%13,3); 50 erkeğin 1' i (%2) hipertiroidiydi. Kadınlarda hipertiroidi anlamlı şekilde fazlaydı ( $p=0,049$ ). Bu gruplar arasında hipofiz boyutları, tanı anındaki GH ve IGF1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,353$ ,  $p=0,882$  ve  $p=0,539$ )

Otoimmün tiroid hastalıklarının akromegali ile birlikte ortaya çıkması yaygın değildir ve bu konuda literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Bugüne kadar akromegalik hastalarda oldukça az Graves-Basedow hastalığı bildirilmiş olup Hashimoto hastalığının Graves hastalığına oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (157). Manavela ve arkadaşları, 116 akromegali hastasını değerlendirdikleri çalışmada 29 hastada (%25) pozitif tiroid otoantikor bulunduğunu ve kadınlarda bu pozitifliğin daha sık olduğunu bildirmiştir (185). Doğanşen ve arkadaşları, 78 akromegali hastası ile 83 prolaktinoma hastasını otoimmün tiroid hastalığı açısından değerlendirdikleri çalışmada, akromegali hastalarının otoimmün tiroid hastalığı sıklığının prolaktinomali hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir. Prolaktinoma grubunda %33, akromegali grubunda ise %17 tiroid otoantikor pozitifliği saptanmıştır. Otoantikor pozitif prolaktinoma hastalarının %70' inde (19/27 hasta) anlamlı olarak daha fazla olmak üzere, akromegali hastalarının %23' ünde (3/13 hasta) otoimmün hipotiroidizm saptanmıştır. Tiroid otoantikor pozitifliği anlamlı olarak kadınlarda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Aktif, kür ve iyi kontrol edilmiş 3 akromegali alt grubunun pozitif otoimmünite açısından karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır (10). Doğanşen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 103 akromegali hastası değerlendirilmiş olup hastaların %20' sinde (21/103 hasta) tiroid otoantikor pozitifliği saptanmıştır (159). Gasperi ve arkadaşları, İtalya' da yetişkin iyot eksikliği olan bölgelerde bildirilenlere benzer olarak akromegalik hastaların %23' ünde anti-TPO, %21' inde anti-Tg pozitif tiroid otoantikoru olduğunu, hastaların %6'



sında, kontrol grubunun ise %11' inde (çoğunlukla kadınlarda) Hashimoto tiroiditi olduğunu belirtmiştir (6). Dağdelen ve arkadaşları anti-Tg ve anti-TPO antikollarının sırasıyla %5,4 (5/92 hasta) ve %3,3 (3/92 hasta) hastada pozitif olduğunu bildirmiştir (12). Rogozinski, Ishibashi ve Cannovo' nun yaptığı çalışmalarda sırasıyla anti-TPO pozitiflikleri %9, %7,9 ve %7 olarak bildirilmiştir (11,13,14). Yapılan çalışmalara bakıldığında akromegali ve tiroid otoimmunitesi konusu oldukça tartışmalıdır. Son yıllardaki çalışmalar GH ve IGF-1' in timustaki T hücrelerinin olgunlaşması üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Buradan yola çıkarak GH' nın bağışıklık sistemini uyardığı düşünülmektedir. GH ayrıca timüs epitel proliferasyonu ve farklılaşması üzerine sitokin üretilmesinde uyarıcı etkiye sahiptir. Yüksek tiroid otoantikor titrelerine sahip çalışmaların bu hipotezi desteklediği düşünülmektedir (10).

Çalışmamızda akromegali hastalarının %35,7' sinin (46/129 hasta), kontrol grubunun %65,6' sının (162/247 hasta) tanı anında tiroid otoantikoru mevcuttu. Akromegali hastalarının %26' sında (12/46 hasta), kontrol grubunun %58' inde (100/162 hasta) tiroid otoantikoru pozitifliği. Satman ve arkadaşlarının, ülkemizde tiroid hastalığı olmayan 22,190 kişiyi değerlendirdikleri TURDEP-2 çalışmasında tiroid otoantikor pozitifliği tüm popülasyonda %10 (kadınlarda %12,2, erkeklerde %6,1) olarak bildirilmiştir (190). Çalışmamızda akromegali hastalarımızın tiroid otoantikor pozitifliği Doğanşen ve arkadaşlarına (10) benzer ve bu konuda Türk popülasyonunu yansıtan en büyük çalışma olan TURDEP-2' de belirtilen tiroid otoantikor pozitifliğinden de yüksek tespit edilmiştir. Fakat çalışmamızda erkeklerde anlamlı farklılık olmasa da Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği tüm akromegali hastalarında ve akromegalik kadınlarda kontrol grubundan anlamlı şekilde azdı. (Sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0,004$  ve  $p < 0,001$ ,  $p = 0,01$ ). Randomizasyon ile seçilmiş olsa da kontrol grubumuzun çalışmamızın sınırlılıklarından kaynaklanan retrospektif taramaya dayalı olması ve tamamen sağlıklı popülasyondan seçilememesi ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Manavela ve arkadaşları, tiroid nodülüne sahip olan akromegali hastalarının %35,1' inde (13/37 hasta), Doğanşen ve arkadaşları ise %19,4' ünde (14/72) tiroid otoantikor pozitifliği saptadıklarını bildirmiştir (159,185). Tiroid otoantikorları bakılan akromegali hastalarından anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği, nodülü olan 33 kişiden 7'sinde (%21,2); nodülü olmayan 13 hastanın 4'ünde (%30,8); kontrol

grubunda nodülü olan 94 kişinin 43'ünde (%45,7); nodülü olmayan 68 kişinin 50'sinde (%73,5) mevcuttu. Akromegali hastalarında tiroid nodülü ve tiroid lezyonu olan ile olmayanlar arasında otoantikör pozitiflikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan çalışmalara benzer olarak makroadenomlu akromegali hastaları, mikroadenomlu akromegali hastalarından daha fazlaydı (1,12,165,191). Petersenn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da mikroadenomlu akromegali hastalarının tanı yaşı, makroadenomlu hastalardan anlamlı olarak daha büyüktü ( $p=0,002$ ). Makroadenomluların tanı anındaki GH değerleri anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p=0,002$ ) (192). Kadın ve erkek akromegali hastaları arasında GH ve IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunamadı. Mikroadenomlular ve makroadenomlular arasında cinsiyet, tiroid otoantikör varlığı, tiroid volümü, tiroid lezyonu varlığı açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda akromegalide hastalığın biokimyasal aktivitesi yaş ve tümör boyutu tarafından etkilenmekte iken cinsiyet hastalığın biokimyasal aktivitesini etkileyen bir risk faktörü olarak görülmemiştir.

Tüm çalışmalarla uyumlu olmasa da Vallette ve arkadaşları, akromegali hastalarının 30 yıllık izlenimini içeren çalışmalarında, Petersenn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde tanı sırasında kadın ve yaşlı hastaların prevalansında erkek hastalara oranla daha fazla artış olduğunu belirtmiştir (191,192). Çalışmamızda kadın hastaların tanı yaşı çalışmalara benzer şekilde anlamlı olarak yüksekti. Östrojenin GH etkilerine karşı negatif regülasyonu ve IGF-1 düzeylerini azaltan koruyucu etkisi kadın nüfusun daha geç teşhis edilmesine neden olabilir (193). Semptomların başlangıcı ile akromegali tanısı arasında geçen süre 4,5 ile 5 yıl arasında değişmekte olup semptomların sinsiliğine göre bu sürenin 15 ile 25 yıla kadar geciktiğine dair olgular bildirilmiştir. Kreitschmann-Andermahr ve arkadaşları, akromegali tanısı için tıbbi yardım isteme süresinin ortalama 2.9 yıl olduğunu, kadın ve erkeklerin sırasıyla ortalama 4.1 ve 1.6 yıl süresinde akromegali tanısı aldığını göstermiştir ( $P = 0.001$ ). Ek olarak, kadınların bu süreçte erkeklerden daha fazla doktora başvurdukları belirtilmiştir (4.0 vs 2.7 doktor,  $p=0.001$ ) (194). Klinisyenlerin, semptomları olan hastalarda akromegali olasılığını akla getirmeleri özellikle kadın hastalarda oldukça önemlidir.

Akromegali hastalarında tiroid kanseri prevalansının %1,2 (6) ile %10,6 (15) arasında değiştiğini belirten farklı çalışmalar mevcuttur. Gasperi ve arkadaşları %1,2 (3/202 hasta), Reverter ve arkadaşları %2,4 (3/123 hasta), Baldys-Waligorska ve arkadaşları %3 (3/101 hasta), Wu ve arkadaşları %3,2 (3/93 hasta), Kurimoto ve arkadaşları %4,8 (4/83 hasta), Tita ve arkadaşları %5,6 (7/125 hasta), dos Santos ve arkadaşları %7,2 (9/124 hasta) olarak tiroid kanseri prevalansı bildirmiştir (6,164-169). Türkiye’ de yapılan sırasıyla 160, 64, 105, 138, 138 ve 313 akromegali hastasının değerlendirildiği altı farklı çalışmada; Dağdelen ve arkadaşları yaptıkları iki çalışmada sırasıyla %10,6 (17/160 hasta) ve %7,8 (5/64 hasta), Güllü ve arkadaşları %4,7 (5/105 hasta), Soyluk ve arkadaşları %10 (14/138 hasta), Doğanşen ve arkadaşları %11 (13/138 hasta), Kadioğlu ve arkadaşları %6 (19/313 hasta) olarak tiroid kanseri prevalansı bildirmiştir (12,15,73,159,170,171). Son yıllarda yapılan çalışmalara benzer olarak Güllü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid kanseri, akromegali hastalarında en sık rastlanan kanser olarak bildirilmiştir (73,160,167,168). Wolinski ve arkadaşları, 1700 akromegali hastasından oluşan tiroid nodülü veya kanser prevalansını değerlendiren çalışmaların sistematik incelemesinde; akromegali hastaları ile sağlıklı gönüllülerden ve diğer hipofiz tümürlü hastalardan oluşan kontrol grupları karşılaştırıldığında, tiroid kanseri için OR: 4,5 GA: 2,1-4,4 olarak bildirmiştir (154). Kontrol grubu ile akromegali hastalarının kıyaslandığı toplamda 1579 akromegali hastasından oluşan bir başka meta-analiz incelendiğinde, akromegali hastalarının özellikle papiller tiroid kanseri (akromegalide 43/47 tümör) olmak üzere daha yüksek tiroid kanseri oranlarına (%3,2 ve % 0,3) sahip olduğu görülmüştür (17).

Çalışmamızda akromegalik hastalarda tiroid kanseri %7 (9/129 hasta), papiller tiroid kanseri %6,2 (8/129 hasta) olarak tespit edilmiştir ve tiroid kanseri tanısı alan hastaların %88,9’ u (8/9 hasta) papiller tiroid kanserine sahiptir. Çalışmamızdaki bulgular akromegali ve tiroid kanseri ile ilgili yapılan son çalışmalarla uyumludur.

Soyluk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegalide %10 (8 erkek, 6 kadın hasta) tiroid kanseri bildirilmiş olup, yaş ve cinsiyetin diferansiye tiroid kanseri seyrinde etki yaratmadığı bildirilmiştir (170). dos Santos ve arkadaşları, tiroid kanseri olan ve olmayan akromegalik hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (166). Rogozinski ve arkadaşları, 34 akromegalik hastayı prospektif

olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, akromegalik hasta popülasyonunda tüm karsinomların kadınlarda bulunduğu belirtmiştir (11). Dağdelen ve arkadaşları tanı yaşı, cinsiyet, başlangıç GH ve IGF-1 düzeyleri, hastalık süresi ve diyabet gibi çok değişkenli bir analiz, tanı yaşı ile kanser gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (15). Tiroid kanserinde erkek cinsiyetin risk faktörü olarak kabul edilmesine ve farklı çalışmaların verilerine karşın bizim çalışmamızda kadın akromegali hastalarının 8' inde (%10,3), erkek akromegali hastalarının 1' inde (%2) tiroid kanseri tespit edilmiştir. Tiroid malignitesi olan ve olmayan akromegali hastalarının tanı yaşları arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Wolinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegalik hastaların %5,4' ünde kontrol grubunun ise %2,7' sinde tiroid kanseri tespit edilmiş olup cinsiyetler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (16). Çalışmamızda kadın akromegali hastalarında tiroid kanseri sıklığı kontrollere göre anlamlı şekilde fazla olarak tespit edildi (OR: 3,255 GA: 1,019-10,395, p=0,046).

Kadioğlu ve arkadaşlarının yaptığı PTK' lı 13 akromegali hastası ile PTK' lı olmayan 300 akromegali hastasını karşılaştırdıkları çalışmada, tanı GH düzeylerinin PTK' lı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit ettiklerini, IGF1 düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmadığını bildirilmiştir (171). Liu ve arkadaşları, folliküler adenom, nodüler guatr ve papiller tiroid kanserli akromegali hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tiroid dokularında IGF-1, IGF-1 reseptör proteini, IGF-1 mRNA ve IGF-1 reseptör mRNA ekspresyonunun daha yüksek olduğunu, ek olarak, papiller tiroid kanseri hastalarının spesmenlerinin, folliküler adenom ve nodüler guatr spesmenlerinden daha yüksek IGF-1 ve IGF-1 reseptör proteini ve mRNA ekspresyonuna sahip olduğunu göstermiştir (195). Çalışmamızda tiroid malignitesi olan ve olmayan akromegali hastalarının GH ve IGF-1 değerleri arasında anlamlı fark görülmeydi. Yapılan çalışmalardan farklı olarak tüm tiroid kanserli hastaların makroadenomu olduğu görüldü ancak istatistiksel anlamlılık bulunmadı (15,170,188).

Sonuç olarak tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid morfolojisi açısından yeni tanı almış tüm akromegali hastaları tiroid fonksiyon testi ve tiroid US muayenesi ile değerlendirilmelidir. Nodüler tiroid hastalığı ve tiroid kanseri sıklığı akromegali

hastalarında artmaktadır. Özellikle şüpheli sonografik özelliği olan ve >1 cm tiroid nodülleri olan hastalar TİİAB açısından özenle değerlendirilmelidir. Türkiye’ de bu konuda yapılmış vaka-kontrol çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk vaka-kontrol çalışması olup komorbiditelerin klinik önemini ortaya koyan, tamamen sağlıklı popülasyondan oluşan kontrol grupları ile yapılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Akromegalik hastalarımızda gösterilen daha yüksek tiroid otoimmünitesi, tiroid hastalıklarının gelişiminde önemli bir etiyolojik faktör olabilir. Yeni tanı almış tüm akromegali hastalarının tedavi öncesi otoimmün tiroid hastalığı açısından değerlendirilmesi önemli olmakla birlikte bu konuda kesin etki büyüklüğü ve klinik önemi açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. SONUÇLAR

1. Akromegalide hastalığın biokimyasal aktivitesi yaş ve tümör boyutu tarafından etkilenmekte iken cinsiyet hastalığın biokimyasal aktivitesini etkileyen bir risk faktörü olarak görülmemiştir.
2. TSH düzeyleri akromegali hastalarında anlamlı şekilde düşüktü ( $p=0,002$ ). Akromegali hastalarında hipotiroidi, kontrol grubuna göre hem hipertiroidi hem ötiroidi durumlarından anlamlı şekilde daha azdı (Sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ).
3. Akromegali hastalarının tiroid volümleri anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). Total tiroid volümü ile TSH arasında negatif yönde zayıf ilişki mevcuttu ( $Rho = -0,375$   $p<0,001$ ).
4. Akromegali hastalarının %26' sı (12/46 hasta) tiroid otoantikoru açısından pozitif. Türkiye' de normal popülasyonda görülen tiroid otoantikor pozitifliğinden (%10) fazla olduğu görülmüştür.
5. Akromegalik 129 hastanın 93' ünde (%72,1) tiroid lezyonu mevcuttu. Tiroid lezyonu, akromegali hastalarında anlamlı olarak daha fazlaydı (OR: 2,766 GA: 2,112-4,469,  $p<0,001$ ). Diffüz guatr ve MNG anlamlı şekilde fazlayken, Graves anlamlı olarak azdı (Sırasıyla  $p=0,009$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,019$ ).
6. Kadın hastalarda tiroid lezyonu sıklığı kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı şekilde fazlaydı (OR: 4,073 GA: 2,112-7,855,  $p<0,001$ ).
7. Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre akromegalik kadın hastalarda MNG, akromegalik erkeklerde diffüz guatr anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p<0,001$ ,  $p=0,012$ ). Ayrıca akromegalik kadınlarda, erkeklere göre MNG ve tiroid lezyonu sıklığı anlamlı şekilde fazlaydı (sırasıyla OR: 2,551 GA: 1,186-5,484,  $p=0,003$  ve OR: 2,499 GA: 1,102-5,669,  $p=0,028$ ). Diffüz guatr, uninodüler guatr ve tiroid kanseri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.
8. Akromegali hastalarında ve akromegalik kadınlarda tiroid nodülü varlığı anlamlı şekilde fazlaydı (sırasıyla OR: 1,955 GA: 1,206-3,170,  $p=0,007$  ve OR: 2,762 GA: 1,438-5,306,  $p=0,005$ ).
9. Tanı yaşının tiroid nodülü olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Nodül varlığı durumunda akromegalilerde multinodüler olma sıklığı

uninodüler olma durumuna göre anlamlı olarak yüksekti (OR: 3,612 GA: 1,829-7,135, p=0,001).

- 10.** Solid hipoekoik nodüller, akromegali hastalarında kontrollere göre solid hiperekoik, izoekoik ve mikst nodüllerden anlamlı olarak daha sık bulunmaktaydı (Sırasıyla p=0,005, p=0,029, p=0,005).
- 11.** Akromegali hastalarının tiroid kanseri prevalansı %7(9/129 hasta) olarak tespit edildi. Tiroid kanserinde erkek cinsiyetin risk faktörü olarak kabul edilmesine ve farklı çalışmaların verilerine karşın bizim çalışmamızda kadın akromegali hastalarının 8' inde (%10,3), erkek akromegali hastalarının 1' inde (%2) tiroid kanseri tespit edilmiştir. Tiroid malignitesi olan ve olmayan akromegali hastalarının tanı yaşları, GH ve IGF-1 değerleri, tiroid otoantikör pozitifliği arasında anlamlı fark görülmedi.
- 12.** Klinisyenlerin, semptomları olan hastalarda akromegali olasılığını akla getirmeleri özellikle kadın hastalarda oldukça önemlidir. Ayrıca kadın hastaların erkeklere göre tiroid lezyonu açısından takibi daha fazla önem arz etmektedir.
- 13.** Akromegali hastalarının yaşı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az olmasına rağmen, tiroid lezyonu ve MNG görülme sıklığı anlamlı olarak fazlaydı. Bu nedenle takip esnasında akromegali hastalarının tiroid US ile değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

## 7. ÖZET

### AKROMEGALİ HASTALARINDA TİROİD HASTALIĞI VE TİROİD KANSERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Nodüler tiroid hastalıkları, guatr ve tiroid kanseri akromegalide en sık görülen komorbitelerin başında gelmektedir. Farklı coğrafi bölgelerden gelen epidemiyolojik veri farklılıkları da tiroid hastalığı ve tiroid kanseri prevalansını tartışmalı hale getirmiştir. Bu çalışma ile akromegali hastalarında tiroid hastalıkları ve tiroid kanserinin görülme sıklığının belirlenmesi, akromegali olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılması ve akromegalide tiroid hastalıkları ve tiroid kanseri ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya 129 akromegali hastası ve 247 kontrol grubu olarak belirlenen hasta dahil edildi. Akromegali hastalarında hipofiz boyutu, GH ve IGF-1 düzeyleri ile tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikör (anti-Tg ve/veya anti-TPO), tiroid US bulguları, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ve tiroidektomi sonuçları kaydedildi.

**Bulgular:** Akromegalik 129 hastanın 93'ünde (%72,1) tiroid lezyonu saptandı. Hastaların 3'ünde toksik MNG (%2,3), 19'unda (%14,7) diffüz guatr, 10'unda (%7,8) uninodüler guatr, 61'inde (%47,3) MNG tespit edildi. Diffüz guatr ve MNG anlamlı şekilde fazlayken, Graves anlamlı olarak azdı (sırasıyla  $p=0,009$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,019$ ). Tiroid lezyonu ve tiroid nodülü varlığı akromegali hastalarında anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla OR: 2,766 GA: 2,112-4,469,  $p<0,001$  ve OR: 1,955 GA: 1,206-3,170,  $p=0,007$ ). Solid hipoeoik nodüller, akromegali hastalarında kontrollere göre solid hiperekoik, izoeoik ve mikst nodüllerden anlamlı olarak daha sık bulunmaktaydı (Sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,029$ ,  $p=0,005$ ). Akromegali hastalarının %7'inde (9/129 hasta) tiroid kanseri tespit edildi.

**Sonuç:** Tiroid lezyonu akromegalilerde anlamlı olarak daha sık görülmektedir. Tüm akromegali hastalarına tanı anında tiroid fonksiyon testi ve tiroid US muayenesi yapılmalı, tiroid nodülü saptanan hastalar da TİİAB açısından özenle değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Akromegali, tiroid kanseri, tiroid lezyonu, tiroid nodülü



## EVALUATION OF THYROID DISEASE AND THYROID MALIGNANCY IN ACROMEGALIC PATIENTS

### 8. SUMMARY

**Aim:** Nodular thyroid disease, goiter and thyroid cancer are the most common comorbidities in acromegaly. Differences in epidemiological data from different geographical regions have also made the prevalence of thyroid disease and thyroid cancer controversial. In this study, it was aimed to determine the frequency of thyroid disease and thyroid cancer in acromegaly patients, to compare with the control group without acromegaly and to determine the relationship between thyroid diseases and thyroid cancer and clinical characteristics of patients with acromegaly.

**Material and Methods:** 129 patients with acromegaly and 247 patients with control group were included in the study. Pituitary size, GH and IGF-1 levels in all patients with acromegaly and thyroid function tests, thyroid autoantibody (anti-Tg and/or anti-TPO), thyroid ultrasonography, fine needle aspiration biopsy and thyroidectomy results were recorded for the patients.

**Results:** Thyroid lesions were present in 93 patients (72.1%) with acromegaly. 3 patients (2.3%) had Toxic MNG, 19 patients (14.7%) had diffuse goiter, 10 patients (7.8%) had uninodular goiter and 61 patients (47.3%) had MNG. While diffuse goiter and MNG were significantly higher, Graves disease were significantly lower ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.019$ , respectively). Presence of thyroid lesion and thyroid nodules were significantly higher in patients with acromegaly. For thyroid lesions odds ratio was 2,766 (95% CI: 2,112-4,469,  $p < 0.001$ ) and for thyroid nodules odds ratio 1,955 (95% CI: 1,206-3,170,  $p = 0.007$ ). Solid hypoechoic nodules were significantly more frequent in acromegaly patients than solid hyperechoic, isoechoic and mixed nodules compared to controls ( $p = 0.005$ ,  $p = 0.029$ ,  $p = 0.005$ , respectively). Thyroid cancer was diagnosed in 7% of patients with acromegaly.

**Conclusion:** Thyroid lesions are significantly more common in acromegaly. All patients with acromegaly should be evaluated by thyroid function test and thyroid ultrasonography examination at the time of diagnosis. Patients with thyroid nodules should also be carefully evaluated for fine needle aspiration biopsy.

**Key words:** Acromegaly, thyroid cancer, thyroid lesion, thyroid nodul

## 9. KAYNAKLAR

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017; 20: 4–9.
2. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(10): 505-18.
3. Melmed S. Acromegaly. *The Pituitary*. 4th ed. Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2017: 423–466.
4. Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1982; 97, 27–30.
5. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86, 2935–2941.
6. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(3):240-5.
7. G. Siegel, Y. Tomer, Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocr Res* 2005; 31: 51–58.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102–152.
9. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin. Endocrinol (Oxf.)* 1997, 46: 545-549.
10. Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Bilir BE, Yarman ES. The higher incidence of autoimmune thyroid disease in prolactinomas than in somatotrophinomas. *Growth Hormone & IGF Research* 2016; 29:45-49.
11. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, et al. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56(5):300-4.
12. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine* 2014; 45:114–121.
13. Cannavò S, Squadrito S, Finocchiaro MD, Curtò L, Almoto B, Vieni A, et al. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up. *Horm Metab Res* 2000, 32: 190-195.
14. Ishibashi M, Kuzuya N, Sawada S, Kitamura K, Kamoi K, Yamaji T. Anti-thyroid antibodies in patients with hyperprolactinemia. *Endocrinol Jpn* 1991; 38(5):517–522.

15. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* 2014; 17:299–306.
16. Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Bromińska B, Czarnywojtek A, Lodyga M, Ruchała M. Thyroid lesions in patients with acromegaly: case-control study and update to the meta-analysis. *Endokrynol Pol* 2017; 68(1):2–6.
17. Tirosh A, Shimon I (2017) Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary* 20(1):70–75.
18. Dąbrowska AM, Tarach JS, Kurowska M, et al. Thyroid diseases in patients with acromegaly. *Arch Med Sci* 2014; 10(4): 837–845.
19. Tode B, Serio M, Rotella CM et al. Insulin-like growth factor-I: autocrine secretion by human thyroid follicular cells in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:639–647.
20. Capatina C, Wass JA. 60 Years of neuroendocrinology: acromegaly. *J Endocrinol* 2015; 226(2):141-60.
21. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2017; 20(1):22-32.
22. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1):122-31.
23. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:515-25.
24. Voss JW, Rosenfeld MG. Anterior pituitary development: short tales from dwarf mice. *Cell* 1992; 70:527-30.
25. Leung KC, Ho KK. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. *Clin Chim Acta* 2001; 313:119-23.
26. Murray PG, Higham CE, Clayton PE. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-GH axis: the past 60 years. *J Endocrinol* 2015; 226:123-40.
27. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 1993; 40:37-47.
28. Frohman LA, Jansson JO. Growth hormone-releasing hormone. *Endocr Rev* 1986; 7:223-53.
29. Chanson P, Cailleux-Bounacer A, Kuhn JM, Weryha G, Chabre O, Borson-Chazot F, et al. Comparative validation of the growth hormone-releasing hormone and arginine test for the diagnosis of adult growth hormone deficiency using a growth hormone assay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3684-92.
30. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:123-133.

31. Zhao TJ, Liang G, Li RL, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:7467-72.
32. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19:717-97.
33. Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli. *J Clin Invest* 1996; 97:934-40.
34. Unger RH. The hyperleptinemia of obesity-regulator of caloric surpluses. *Cell* 2004; 117:145-6.
35. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* 2000; 284:861-8.
36. Toogood AA, Nass RM, Pezzoli SS, et al. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2215-21.
37. Reutens AT, Veldhuis JD, Hoffman DM, Leung KC, Ho KK. A highly sensitive growth hormone (GH) enzyme-linked immunosorbent assay uncovers increased contribution of a tonic mode of GH secretion in adults with organic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1591-97.
38. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:37-55.
39. Salvatori R. Growth hormone and IGF-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5:15-23.
40. Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1312-9.
41. Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD. Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:526-35.
42. Reutens AT, Hoffman DM, Leung KC, Ho KK. Evaluation and application of a highly sensitive assay for serum growth hormone (GH) in the study of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:480-5.
43. Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:17-22.

44. Adamo ML, Neuenschwander S, LeRoith D, Roberts CT Jr. Structure, expression, and regulation of the IGF-I gene. *Adv Exp Med Biol* 1993; 343:1-11.
45. Kawai M, Breggia AC, DeMambro VE, Shen X, Canalis E, Bouxsein ML. The heparin-binding domain of IGFBP-2 has insulin-like growth factor binding-independent biologic activity in the growing skeleton. *J Biol Chem* 2011; 286:14670-80.
46. Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:7324-9.
47. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13:113-70.
48. Vestergaard PF, Hansen M, Frystyk J, Espelund U, Christiansen JS, Jørgensen JO. Serum levels of bioactive IGF1 and physiological markers of ageing in healthy adults. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:229.
49. Rotwein P. Large-scale analysis of variation in the insulin-like growth factor family in humans reveals rare disease links and common polymorphisms. *J Biol Chem* 2017; 292:9252-61.
50. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:436-46.
51. Butler AA, Le Roith D. Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles. *Annu Rev Physiol* 2001; 63:141-64.
52. Philippou A, Halapas A, Maridaki M, Koutsilieris M. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7:208-18.
53. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41:425-43.
54. Clemmons D, Maile L, Xi G, Shen X, Radhakrishnan Y. IGF-1 signaling in response to hyperglycemia and the development of diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7:235-45.
55. Xi G, Wai C, DeMambro V, Rosen CJ, Clemmons DR. IGFBP-2 directly stimulates osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2427-38.
56. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006; 59(2):341-53.
57. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112(11):1603-18.
58. Burton FH, Hasel KW, Bloom FE, Sutcliffe JG. Pituitary hyperplasia and gigantism in mice caused by a cholera toxin transgene. *Nature* 1991; 350(6313):74-7.
59. Struthers RS, Vale WW, Arias C, Sawchenko PE, Montminy MR. Somatotroph hypoplasia and dwarfism in transgenic mice expressing a non-phosphorylatable CREB mutant. *Nature* 1991; 350(6319):622-4.

60. Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K, Linfoot JA. Hypothalamic neuro- nal hamartoma associated with pituitary growth hormone cell adenoma and acromegaly. *Acta Neuropathol* 1980; 52(3):231-4.
61. Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao JM, Horvath E, Ryan N, Kovacs K, et al. A case for hypotha- lamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone- releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(5): 796-803.
62. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morpho- logical manifestations. *Endocr Rev* 1988; 9(3):357-73.
63. Thapar K, Kovacs K, Stefaneanu L, Scheithauer B, Killinger DW, Liloyd RVet al. Overexpression of the growth-hormone-releasing hormone gene in acromegaly- associated pituitary tumors. An event associated with neoplastic progression and aggressive behavior. *Am J Pathol* 1997; 151(3):769-84.
64. Levy MJ, Matharu M, Goadsby PJ. Chronic headache and pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12(1):74-8.
65. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21(3):597-614.
66. Chanson P, Salenave S. Review – Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 3:1-17.
67. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21(3):615-31.
68. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355(24): 2558-73.
69. Fleseriu M. Insight into cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocrine* 2014; 47(1):1-2.
70. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(5):713-21.
71. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7):2929-34.
72. Petroff D, Tonjes A, Grussendorf M, et al. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100 (10):3894-902.
73. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary.* 2010; 13(3);242-248.
74. Dineen R, Stewart P.M, Sherlock M. Acromegaly. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2017, 411–420.

75. Katznelson L, Laws Jr. ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):3933-51.
76. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 119:3189-202.
77. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3808-16.
78. 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; 83:3411-8.
79. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998; 89:353-8.
80. Ronchi CL, Giavoli C, Ferrante E, Verrua E, Bergamaschi S, Ferrari DI, et al. Prevalence of GH deficiency in cured acromegalic patients: impact of different previous treatments. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:37-42.
81. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988; 68:854-67.
82. Shimon I, Yan X, Taylor JE, et al. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* 1997; 100:2386-92.
83. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2957-68.
84. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4554-63.
85. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3013-8.
86. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1588-93.
87. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive

- review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1589-97.
88. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1327-35.
  89. 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; 83:374-8.
  90. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1992-2003.
  91. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1239-45.
  92. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2068-71.
  93. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3779-85.
  94. Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:717-26.
  95. Epaminonda P, Porretti S, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Faglia G, Arosio M. Efficacy of radiotherapy in normalizing serum IGF-I, acid-labile subunit (ALS) and IGFBP-3 levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:183-9.
  96. Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly--long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:588-95.
  97. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, Cozzi R, Ferrante E, Loli P, et al. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:846-52.
  98. Petit JH, Biller BM, Coen JJ, Swearingen B, Ancukiewicz M, Bussiere M, et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract* 2007; 13:726-34.
  99. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2019
  100. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764-71.



101. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:4434-40.
102. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Azarow KS, Andersen CA. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg* 2005; 140(10):981-5.
103. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:21-8.
104. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295-301.
105. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:338-41.
106. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133.
107. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142:926-31.
108. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696-700.
109. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-6.
110. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27:1341-46.
111. Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg* 1994; 18:495-8.
112. Lucas A, Llatjós M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmartí A. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. *Eur J Endocrinol* 1995; 132:677-80.

113. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology* 2010; 254:292-300.
114. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
115. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2015 Kanser istatistikleri, 2018. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri> (erişim tarihi: 17.05.2019).
116. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/) (17.05.2019 da erişilmiştir).
117. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175-201.
118. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (17.05.2019 da erişilmiştir)
119. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140:317-22.
120. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1765-67.
121. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375:614-7.
122. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5307-12.
123. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:292-306.
124. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:955-69.
125. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA Jr, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2):E276-85.
126. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016; 124:181-7.

127. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer* 1991; 48:28-33.
128. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108:55-60.
129. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442:71-6.
130. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004; 100:1123-9.
131. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned afflictions of the thyroid gland: reappraisal of the most discussed entity in endocrine pathology. *Endocr Pathol* 2014; 25:12-20.
132. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159-65.
133. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012; 22:690-4.
134. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-28.
135. Miyauchi A, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. 3,5,3'-Triiodothyronine thyrotoxicosis due to increased conversion of administered levothyroxine in patients with massive metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2239-42.
136. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567-610.
137. Romei C, Elisei R, Pinchera A, et al. Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1619-22.
138. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, Krishnan L, Pojer R, Richardson AL, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:249-57.
139. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Domingues R, Santos JR, Cid MO, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 2009; 100:1777-83.

140. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E863-8.
141. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:319-42.
142. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 1996; 77:1556-65.
143. Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner & Ingbar's The Thyroid*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 967.
144. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88:1139-48.
145. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22:475-85.
146. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007; 142:289-93.
147. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53:278-85.
148. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005; 91:56-60.
149. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logroño R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2007; 35:285-92.
150. Eng C, Mulligan LM, Smith DP, Healey CS, Frilling A, Raue F, et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:123-7.
151. Zedenius J, Wallin G, Hamberger B, Nordenskjöld M, Weber G, Larsson C, et al. Somatic and MEN 2A de novo mutations identified in the RET proto-oncogene by screening of sporadic MTC:s. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1259-62.
152. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3740-5.

153. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4725-9.
154. 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; 14;9(2):e88787.
155. Nabarro J.D.N. Acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1987, 26: 481-512.
156. Miyakawa M, Saji M, Tsushima T, Wakai K, Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor 1 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:973–978
157. Wuster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res* 1991; 23:131–134.
158. Yoshinari M, Tokuyama T, Kuroda T Sato K, Okazawa K, Mizokami T, et al. Preserved thyroidal secretion of thyroxine in acromegalic patients with suppressed hypophyseal secretion of thyrotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36:355–60.
159. Dogansen SC, Salmaslioglu A, Yalin GY, Tanrikulu S, Yarman S, et al. Evaluation of the natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly. *Pituitary* 2018; 22(1):29-36.
160. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin. Endocrinol* 2005; 63, 161–167.
161. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking cancer risk. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 2008; 9, 41–58.
162. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control.* 2002; 13:395-400.
163. Terzolo M, Reimondo G, Berchialla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, et al. Italian Study Group of Acromegaly. Acromegaly is associated with increased cancer risk: survey in Italy. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(9):495–504.
164. Wu X, Gao L, Guo X, Wang Q, Wang Z, Lian W, et al. GH, IGF-1 and Age Are Important contributors to Thyroid Abnormalities in Patients with Acromegaly. *International Journal of Endocrinology* 2018, 6546832.
165. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One* 2014; 9(8): e104174.

166. dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary* 2013; 16(1):109–114.
167. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2004; 112, 225–230.
168. Baldys-Waligorska A, Krzentowska A, Golkowski F, Sokolowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol* 2010; 61, 29–34.
169. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr. J.* 2008; 55, 67–71.
170. Gul N, Soyluk O, Dogansen SC, Kurtulmus N, Yarman S. Disease Activity May Not Affect the Prognosis of Coexisting Thyroid Cancer in Acromegalic Patients. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2019; 11.
171. Keskin FE, Ozkaya HM, Ferahman S, Haliloglu O, Karatas A, Aksoy F. The Role of Different Molecular Markers in Papillary Thyroid Cancer Patients with Acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 127(7):437-444.
172. Kim HK, Lee JS, Park MH, Cho JS, Yoon JH, Kim SJ. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF- dependent in patients with acromegaly. *PLoS ONE* 2014; 17;9(10).
173. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S, Tezel GG, Erbas T. Genetic alterations in differentiated thyroid cancer patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124: 198–202.
174. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2015; 27:15–20.
175. Vitti, P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1995; 18: 857– 861.
176. Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid* 1999; 11:1069–74.
177. Braga M, Cavalcanti TC, Collaço LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4089–91.
178. DeLellis RA, Lloyd, RV, Heitz PU, et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of tumors of Endocrine Organs.* Lyon: IARC Press; 2004.
179. H. B. Uchoa, G. A. Lima, L. L. Correa, Vidal AP, Cavallieri SA, Vaisman M, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a

Brazilian center, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2013; 57:(9), 685–90.

180. Unnikrishnan AG, Agrawal NK, Kumar R, Thazhath SS, Reddy DV, Singh SK. Toxic thyroid adenoma and acromegaly: an unusual association. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 412-3.
181. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid* 1999; 9: 791-6.
182. Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, Ingbar SH. Insulin-like growth factor stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves'-IgG. *Endocrinology* 1986; 119, 940–942.
183. Völzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Lüdemann J, Nauck M, et al. Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4039-45.
184. Kan S, Kizilgul M, Celik B, Beysel S, Caliskan M., Apaydin M, et al. The effect of disease activity on thyroid nodules in patients with acromegaly. *Endocrine Journal*. 2019; 25;66(4):301-307.
185. Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, Juri A, Miechi L, Fernandez Valoni V, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2015; 18(6):912-5.
186. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, Verkauskiene R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaite A, et al. Factors associated with the prevalence of thyroid nodules and goiter in middle-aged euthyroid subjects. *Int J Endocrinol* 2017; 8401518.
187. Roelfsema F, Biermasz NR, Frolich M, Keenan DM, Veldhuis JD, Romijn JA.. Diminished and irregular thyrotropin secretion with preserved diurnal rhythm in patients with active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1945–1950.
188. Gøtzsche LS, Flyvbjerg A, Marshall S et al (1991) The influence of growth hormone and thyroxine on iodothyronine deiodinase activity in the liver, kidney and brown adipose tissue in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125:219–226
189. Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G, et al. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1426-32.
190. I. Satman, N. Colak, H. Boztepe, F. Alagol, TURDEP-II Study Group. Prevalence of Thyroid Disease in a Population-Based Survey in Turkey: TURDEP-II, 35th Annual Meeting of the European Thyroid Association Abstracts-P-81. Krakow, Poland, 10th–14th September, 2011.

191. Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 79(1): 79-85.
192. Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Franz H, Quabbe HJ, Schulte HM, et al. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German acromegaly register. *Clinical Endocrinology* 2009; 71, 400–405.
193. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Estrogens and selective estrogen receptor modulators in acromegaly. *Endocrine* 2016; 54: 306-314.
194. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, Kohlmann J, Starz D, Buslei R, et al. Diagnosis and management of acromegaly: the patient's perspective. *Pituitary*. 2016;19(3):268–276.
195. Liu YJ, Qiang W, Shi J, Lv SQ, Ji MJ, Shi BY, Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules. *Endocrine* 2013; 44(1)158-64.