T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA EMPTY SELLA BİRLİKTELİĞİNİN SIKLIK VE ETYOPATOGENEZ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nazmiye Sezen KURT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA EMPTY SELLA BİRLİKTELİĞİNİN SIKLIK VE ETYOPATOGENEZ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nazmiye Sezen KURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık öğrenimim süresince ve tez yazım sürecimde değerli vaktini, bilgi ve desteğini esirgemeyen, akademik yaklaşımını ve hekimlik ahlakını örnek aldığım, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Kıymetli vaktini, akademik bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, tez sürecim vesilesiyle tanışma şansına sahip olduğum için çok şanslı hissettiğim saygıdeğer yardımcı tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Mesrur HALEFOĞLU'na,

Akademik bakış açıma katkıda bulunan ve beni bu alanda geliştiren değerli yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL'a

Akademik bilgi ve tecrübesiyle uzmanlık eğitimimize ışık tutan saygıdeğer eğitim koordinatörümüz Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL ve her zaman sabır ve şefkatle bizi destekleyen, üzerimizde büyük emeği olan kliniğimizin idari sorumlusu kıymetli Uzm. Dr. Çiğdem ERSOY YAZICI'ya,

Rotasyonunu yaptığım yandallarda, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, desteklerini esirgemeyen, kapılarının her daim bize açık olduğunu hissettiğim ve bilgi ve hasta yaklaşımlarına hayran olduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK, Prof. Dr Tamer SAKACI, Prof. Dr. Elbis AHBAP, Doç. Dr. M. Masum CANAT, Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK, Doç. Dr İlker ŞEN, Uzm. Dr. Emrullah ERDEM, Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN, Uzm. Dr. E. Emrah MAZI, Uzm. Dr. Halil Onur Özarı ve diğer tüm hocalarıma,

Bütüncül hasta yaklaşımını bizlere öğreten değerli hocalarım sayın Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya ve Uzm. Dr. Ayda DAMAR'a, İç Hastalıkları Kliniğinde beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve her daim kapılarının bize açık olduğunu hissettiğim sayın Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN, Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan ÇALIM, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm. Dr. Emine GÖKSOY ve tüm diğer uzmanlarımıza,

Hayatım boyunca sevgisini ve güvenini esirgemeyen, bugün olduğum beni gerçekleştirmeme izin veren ve her daim okumaya ve kendilerini geliştirmeye devam

ederek bana en büyük örnek olan kıymetli annem Nuriye KURT ve babam Sezai KURT'a, canım kardeşlerim Ezgi KURT ve Deniz KURT'a,

Bana her zaman destek olduğu gibi tez sürecimde de hem akademik hem manevi desteği olan canım dostlarım Püren GÜNDOĞDU ve Merve BORA ZERAYAK'a

Uzmanlık eğitim sürecimi keyifli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürecimi kolaylaştıran ve bana yol gösteren, mesai içi-dışı farketmeksizin desteklerini esirgemeyen sevgili Sude AKYEL, Demet GÜNAYDIN ve diğer tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma,

Tıp fakültesine girerken hiç aklımda yokken dinamik yaklaşımları ve çalışma azimleri ile bana iç hastalıklarını sevdiren saygıdeğer Prof. Dr. Engin ALTINTAŞ, Prof. Dr. A. Ahmet KIYKIM, Prof. Dr. Abdullah CANATAROĞLU'na, meslek etikleri ve disiplinlerini örnek aldığım saygıdeğer Prof. Dr. Tamer AKÇA ve Prof. Dr. Ali DELİBAŞ'a ve diğer tüm tıp fakültesi hocalarıma,

Yine tıp fakültesine girdiğim günden beri hep iç hastalıkları yazmamı öneren ve maalesef buna şahit olamayan canım dedem İbrahim KURT'a ve kendisiyle çok vakit geçirme fırsatım maalesef olamamış olsa da hekimlere olan sonsuz saygısı ve desteğini hep dinlediğim sevgili dedem Yüksel ERZİN'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nazmiye Sezen KURT
İstanbul / 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. AKROMEGALİ 3

2.1.1. Tarihçe 3

2.1.2. Epidemiyoloji 4

2.1.3. Etiyoloji 4

2.1.4. Klinik 6

2.1.4.1. Tümörün lokal etkisine bağlı belirti ve bulgular 6

2.1.4.2. GH/IGF-1 fazlalığının sistemik etkileri 7

2.1.5. Tanı 10

2.1.6. Tedavi 13

2.1.6.1. Cerrahi Tedavi 14

2.1.6.2. Medikal Tedavi 15

2.1.6.2.1. Somatostatin Reseptör Ligandları (SRL) 15

2.1.6.2.2. GH Reseptör Antagonisti (Pegvisomant) 16
2.1.6.2.3. Dopamin Reseptör Agonistleri 16
2.1.6.3. Radyoterapi 17
2.2. GH (BÜYÜME HORMONU) ve IGF-1 (İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ) 17
2.3. HİPOFİZ VE SELLAR BÖLGE ANATOMİSİ 18
2.4. HİPOFİZ ADENOMLARININ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMESİ 19
2.5. EMPTY SELLA (BOŞ SELLA-ES) 20
2.6. AKROMEGALİ VE EMPTY SELLA İLİŞKİSİ 22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 24
3.1. MANYETİK REZONANS PROTOKOLÜ 25
3.2. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME DEĞERLENDİRME 26
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ 26
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER 27
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 27
3.6. ETİK KURUL ONAYI 27
4. BULGULAR 28
4.1. BULGULAR ÖZET 43
4.2. ÖRNEK OLGU GÖRÜNTÜLERİ 44
4.2.1. Olgu 1: 19 numaralı hasta: 67 yaş /kadın,ek hastalık yok, ... 44
4.2.2. Olgu 2: 72 numaralı hasta: 47 yaş kadın, ek hastalık:HT, DM, RA 45
4.2.3. Olgu 3: 14 numaralı hasta: 66 yaş, erkek, ek hastalık: DM, BPH 46

4.2.4. Olgu 4: 23 numaralı hasta: 44 yaş,kadın ek hastalık:yok 47

4.2.5. Olgu 5: 33 numaralı hasta, 94 yaş, kadın, ek hastalıklar: DM, HT 48

5. TARTIŞMA..... 49

6. SONUÇLAR..... 61

7. KAYNAKÇA..... 62

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

BOS : Beyin-omurilik sıvısı (Serebrospinal sıvı)

CPAP : Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı (Continuous positive airway pressure)

CV : Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation)

D2R : Dopamin 2 reseptörleri

ES : Empty sella

ESS : Empty sella sendromu

FSH : Folikül stimüle edici hormon

GH : Büyüme hormonu

GHR : Büyüme hormon reseptörü

GHRH : Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

HbA1c : Glikozillenmiş hemoglobin

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGF1R : İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü

IGFBP-3 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 bağlayan protein-3

ICA : İnternal karotid arter

LH : Luteinizan hormon

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NREM : Yavaş dalga uykusu (Non rapid eye movement)

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

OSAS : Obstrüktif uyku apne sendromu (Obstructive sleep apnea syndrome)

PES **:** Primer empty sella

PİT-1 **:** hipofiz transkripsiyon faktörü 1

PPAR **:** peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör

PRL **:** Prolaktin

PTH **:** Parathormon

SES **:** Sekonder empty sella

SRL **:** Somatostatin Reseptör Ligandları

SS **:** Standart sapma

SSA **:** Sentetik somatostatin analogları

SVO **:** Serebrovasküler olay

TSH **:** Tiroid stimulan hormon

ULN **:** normalin üst sınırı

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik bilgiler 28

Tablo 2. Akromegali hastalarında empty sella sıklığının tanı anı, medikal izlem, cerrahi öncesi ve sonrası döneme göre değerlendirilmesi 29

Tablo 3. Empty Sella'ya göre demografik bilgiler 30

Tablo 4. Akromegali hastalarında laboratuvar bulguları 31

Tablo 5. Akromegali hastalarında laboratuvar bulgularının empty sella ile ilişkisi .. 32

Tablo 6. Akromegali hastalarında nadir GH ölçülen zamanın karşılaştırması 33

Tablo 7. Akromegali hastalarında empty sella varlığına göre nadir GH saptanan zamanlar 33

Tablo 8. Akromegali hastalarında ES varlığına göre ek hastalıkların karşılaştırılması 35

Tablo 9. Akromegali hastalarında semptomların ES varlığına göre karşılaştırılması 36

Tablo 10. Adenomun boyutu, yönelimi ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi 37

Tablo 11. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar hariç tutularak adenomun lokalizasyonu ile ES varlığının karşılaştırılması 37

Tablo 12. Adenomların kraniyokaudal ve transvers çap uzunluklarının ES varlığına göre değerlendirilmesi 38

Tablo 13. İnvazyon varlığı ve invazyon bölgelerinin ES varlığına göre değerlendirilmesi 39

Tablo 14. Medikal tedavi ile ES ilişkisi 40

Tablo 15. Cerrahi tedavi alan hastaların cerrahi kür zamanı, cerrahi sonrası ek medikal tedavi gereksinimi ve nüks açısından ES varlığına göre değerlendirilmesi . 41

Tablo 16. Cerrahi olan hastalarda patolojik sonuçların ES varlığı ile ilişkisi 42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Roma İmparatoru Gaius Julius Verus Maximinus'un portresi basılı sikke (belirgin kaş, burun ve çene) 3

Şekil 2. Akromegali etiyolojisi 6

Şekil 3. Akromegali tanısı algoritması. 13

Şekil 4. Olgu 1'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü 44

Şekil 5. Olgu 1'e ait postoperatif Hipofiz MR görüntüsü..... 45

Şekil 6. Olgu 2'ye ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü 45

Şekil 7. Olgu 3'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü 46

Şekil 8. Olgu 4'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü 47

Şekil 9. Olgu 5'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü 48

ÖZET

AKROMEGALİ HASTALARINDA EMPTY SELLA BİRLİKTELİĞİNİN SIKLIK VE ETYOPATOGENEZ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada akromegali hastalarında nadir bir birliktelik olduğu düşünülen empty sella (ES) varlığını sıklık yönünden değerlendirmeyi ve empty sella varlığının laboratuvar, klinik, radyolojik ve patolojik veriler ile ilişkisini inceleyerek bu birlikteliğin altında yatan mekanizmalara ve prognoza etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel ve kesitsel olan çalışmamıza, 2014 -2025 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları veya Endokrinoloji polikliniklerine başvuran akromegali tanılı, takipli, 18 yaş ve üzeri, preoperatif hipofiz manyetik rezonans görüntüleri mevcut olan ve hastane veri sisteminde yeterli verisine ulaşılabilen 72 hasta dahil edildi. Midsagittal T1 ağırlıklı görüntülemede hipofiz bezi ve adenomun sella tursikanın %50'sinden azını doldurması empty sella olarak değerlendirildi. Çalışmada hastaların tanı anında, medikal tedavi ile izlem altında ve postoperatif dönemde ES sıklıkları değerlendirildi. Hastalar empty sella varlığına göre tanı yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), laboratuvar değerleri (IGF-1, GH, prolaktin, TSH, kortizol, ACTH, HbA1c, glukoz, OGTT ile GH baskılama testi, kalsiyum ve fosfor), adenom boyutu, lokalizasyonu, invazyonu, eşlik eden ek hastalıklar, başvuru semptomu-süresi, medikal tedavi, cerrahi kür başarısı-süresi, patolojik alt grupları yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda akromegali tanılı 72 hastada (40 kadın,32 erkek) preoperatif dönemde incelenen görüntülerde empty sella sıklığı %15,28 olarak saptandı. Tanı anında %9,72 hastada ES saptanırken, medikal tedavi altında %23,53 hastada ES gelişti. Postoperatif dönemde ise %51,9 hastada ES mevcuttu. ES'li hastalarda tanı ve güncel yaşı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). ES'li ve ES'siz hastalar arasında laboratuvar, semptom, semptom süresi ve ek hastalıklar yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Adenomun radyolojik değerlendirmesinde ES'li grupta transvers

çap anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ancak makroadenom/mikroadenom veya uzama yönelimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Adenom lokalizasyonu yönünden anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$), bu anlamlılığın hipofizi tama yakın dolduran lezyonlar ve posteriora yerleşen lezyonlardan kaynaklandığı görüldü. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar yalnızca ES olmayan grupta gözlendi. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar çıkarıldıktan sonra yapılan analizde ES'li grup ve ES'siz grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ES'li ve ES'siz grup arasında invazyon yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Medikal tedavi açısından empty sella (ES) varlığı ile anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Cerrahi tedavi olan hastalarda cerrahi kür, ek medikal tedavi desteği ihtiyacı, kür zamanı ve nüks açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yine opere olan hastalarda patoloji alt tipine, Ki-67 indeksine ve p53 boyanmaya göre de anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda akromegali tanılı hastalarda incelenen preoperatif görüntülerde empty sella sıklığı %15,28 olarak saptanmış olup bu birlikteliğin nadir olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda medikal tedavi altında gelişen empty sella oranı ise %23,53 saptanmıştır. Çalışmamızda empty sella birlikteliği olan hastalar daha geç yaşta akromegali tanısı almıştır. Bu durumun tanı gecikmesi ve uzun süre anormal GH maruziyeti ilgili olabileceğini ve komorbidite sayılabileceğini düşünmekteyiz. Empty sella varlığının akromegali prognozu üzerine herhangi olumlu veya olumsuz etkisi bulunmamıştır. Akromegali ve empty sella birlikteliğinin altında yatan mekanizmalar ve empty sella varlığının akromegali hastalığının prognozu üzerine etkisi halen belirsizliğini korumakta olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akromegali, empty sella, büyüme hormonu, hipofiz adenomu

ABSTRACT

EVALUATION OF EMPTY SELLA CO-EXISTENCE IN ACROMEGALY PATIENTS IN TERMS OF FREQUENCY AND ETIOPATHOGENESIS

Objective: In this study, we aimed to evaluate the presence of empty sella (ES), which is thought to be a rare association in patients with acromegaly, in terms of frequency. By examining the relationship between the presence of empty sella and laboratory, clinical, radiological and pathological data, we aimed to evaluate the mechanisms underlying this association and its effect on prognosis.

Materials and Methods: In this single-centre, retrospective, observational, and cross-sectional study, 72 patients, who were diagnosed and followed up with acromegaly, aged 18 years or older, admitted to the Internal Medicine or Endocrinology outpatient clinics of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between 2014 and 2025, were included. Patients with available preoperative pituitary magnetic resonance images and sufficient data in the hospital data system were included in the study. Pituitary gland and adenoma filling less than 50% of the sella tursica on midsagital T1-weighted MRI was considered as empty sella. The study evaluated the frequency of ES at the time of diagnosis, during follow-up with medical treatment, and in the postoperative period. Patients were compared according to the presence of empty sella in terms of age at diagnosis, body mass index (BMI), laboratory values (IGF-1, GH, prolactin, TSH, cortisol, ACTH, HbA1c, glucose, GH suppression test with OGTT, calcium and phosphorus), adenoma size, localization, invasion, comorbidities, presenting symptom and its duration, medical treatments, surgical cure success and time to cure and pathological subgroups.

Results: The frequency of empty sella was 15.28% in preoperative evaluation of 72 acromegaly patients (40 female, 32 male). At the time of diagnosis, ES was found in 9.72% of patients, while 23.53% developed ES under medical treatment. In the postoperative period, 51.9% of patients exhibited ES. Age at diagnosis and current age were significantly higher in patients with ES ($p<0.05$). No significant differences were found regarding gender and BMI ($p>0.05$). There was no significant difference between patients with and without ES in terms of laboratory, symptoms, symptom

duration and comorbidities ($p>0.05$). In radiologic evaluation of the adenoma, the transverse diameter was significantly lower in the ES group ($p<0.05$). However, no significant difference was found in terms of macroadenoma/microadenoma or extension orientation ($p>0.05$). A significant difference was observed in adenoma localization ($p<0.05$), which was attributed to lesions occupying nearly the entire pituitary gland and posterior lesions. Adenomas filling nearly the entire pituitary gland were observed exclusively in the non-ES group. After excluding adenomas filling nearly the entire pituitary gland, no significant difference was detected between ES and non-ES groups ($p>0.05$). No significant differences were found regarding invasion between the ES and non-ES groups ($p>0.05$). No significant difference was found in terms of medical treatment with the presence of empty sella (ES) ($p>0.05$). Among operated patients, no significant differences were observed concerning surgical cure, the necessity for additional medical treatment, time to cure, or recurrence ($p>0.05$). Similarly, the postoperative pathological findings (adenoma subtype, Ki-67 index, and p53 immunostaining) did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, the prevalence of empty sella in preoperative images of patients with acromegaly was 15.28%, indicating that the coexistence of acromegaly and empty sella is not rare. The incidence of empty sella under medical treatment was 23.53%. In our study, patients with empty sella were diagnosed with acromegaly at an older age. We think that this may be related to delayed diagnosis and prolonged abnormal GH exposure and may be considered a comorbidity. The presence of empty sella had no apparent positive or negative effect on acromegaly prognosis. The underlying mechanisms and prognostic impact of empty sella in acromegaly patients remain unclear, necessitating further studies

Keywords: Acromegaly, empty sella, growth hormone, pituitary adenoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali büyüme hormonunun (GH) aşırı salgılanması ve buna sekonder insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) aşırı üretimi nedeniyle oluşan hemen hemen tüm organ ve dokuları etkileyen, anormal büyüme belirtileri, bası etkisi ve GH'ın kendisinin etkilediği metabolik bozukluklardan oluşan bir hastalıktır (1). Nadir bir hastalık olarak kabul edilen akromegali hastalığının, prevalansı milyonda 28-137 iken, yıllık insidansı milyonda 2-11 vaka arasında değişmektedir (2). Ancak yapılan güncel çalışmalara göre daha sık olduğu tahmin edilmektedir (3).

Yine nadir bir durum olan empty sella (ES) ise, esas olarak subaraknoid boşluğun intrasellar herniasyonu nedeniyle sella tursikanın kısmen veya tamamen serebrospinal sıvı (BOS) ile dolması ve hipofiz bezinin sıkıştırması sonucu oluşur (4,5). Hipofiz bezi ve adenomun sella tursikanın %50'sinden azını doldurması empty sella olarak değerlendirilir (6). Bu yapısal patolojinin endokrin bozukluk, oftalmolojik ve/veya nörolojik semptomlarla birleşimine empty sella sendromu (ESS) denir (7). ES'in, toplumda insidansı %2-7 olarak belirtilmiştir (8,9). Ancak güncel çalışmalarda ES insidansının nörogörüntüleme söz konusu olduğunda yaklaşık %12'lere kadar ulaştığı bildirilmiştir (10). Hipofiz bezi yüksekliğine ve sella tursikanın BOS ile dolu olma oranına göre tam ES (≤ 2 mm ve ≥%50 BOS ile dolu olması) ve parsiyel ES (> 2 mm ancak toplam sellar derinliğin dörtte üçünden daha az olması ve sella tursikanın %50'den azının BOS ile dolu olması) olarak tanımlanmıştır (4,11). Etiyolojiye göre ise primer ES(PES) ve iatrojenik faktörlerle (cerrahi, radyasyon, tıbbi tedavi) bağlantılı olan veya hipofiz tümörü apopleksisi veya otoimmün hipofizit nedeniyle olabilen Sekonder ES (SES) olarak sınıflandırılır (12).

Bu her iki nadir durumun birlikteliği önceleri çok nadir bir durum olarak değerlendirilmiş ve sıklıkla vaka raporu olarak bildirilmiş olsa da yapılan güncel çalışmalar bu birlikteliğin rastlantısal olmadığını ortaya koymaktadır. Akromegali hastalarında empty sella birlikteliğinin etyopatogenezine yönelik olarak kesin kanıt olmamakla beraber çeşitli çalışmalarda bası etkisi, intrakraniyal basınç artışı, hipofiz apopleksisi, parakrin etki nedeniyle olabileceği öne sürülmüştür (6,13–16). Ancak GH üreten adenomlar ile empty sella birlikteliğinin altta yatan mekanizması halen

belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda daha çok ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda birincil amaç olarak akromegali hastalarında empty sella birlikteliğinin sıklığını saptamayı hedefledik. İkincil amaç olarak akromegali hastalarında empty sella birlikteliğinin etyopatogenezini ve klinik yansımasını değerlendirmeye yönelik faktörleri karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKROMEGALİ

Akromegali ismi Yunanca ekstremiteler anlamına gelen "*akron*" ve büyük anlamına gelen "*megas*" kelimelerinden türetilmiştir. Akromegalinin jüvenil formuna, yani hastalığın epifiz füzyonundan önce meydana gelmesine gigantizm denir ve aşırı doğrusal büyüme ile karakterizedir (17).

2.1.1. Tarihçe

Düzensiz somatik büyüme ve orantıya sahip olan akromegali sendromu en eski tarihli kayıtlardan beri hekimlerde merak uyandırmıştır. Dikkat çekici fenotipik ve klinik özelliklerinden ötürü henüz hastalık tanımlanmadığı tarihteki tasvirlere geriye dönük bakıldığında bilim insanları tarafından hastalık varlığına dair fikir yürütülebilmiştir**.** Örneğin antik tarihte uzun boyu, büyük el ayakları, kaba yüz hatları, anormal terleme sorunları olduğundan söz edilen Roma İmparatoru Gaius Iulius Verus Maximinus'un (yaklaşık MS 173-238) ailesel akro-gigantizmin fenotipik özelliklerini gösterdiği ve tedavisiz komplikasyonlarına sahip olduğu öne sürülmüştür. Sikkelerdeki (şekil 1) tasvirlerinde prognatizm seçilebilmektedir (18).



Şekil 1: Roma İmparatoru Gaius Julius Verus Maximinus'un portresi basılı sikke (belirgin kaş, burun ve çene)

resim bu adresten 28.04.2025 tarihinde alınmıştır.
https://imperiumromanum.pl/en/biographies/maximinus-thrax/ (19)

İlk klinik tanımının yapılması ve isminin verilmesi 1886'da Pierre Marie tarafından gerçekleştirilmiştir (20). Daha sonra 1900'de Benda bu sendromun hiperfonksiyone hipofiz adenomlarından kaynaklandığını öne sürmüştür (21). Cushing, Davidoff ve Bailey tarafından akromegalinin klinik ve patolojik özellikleri belgelenip, adenom rezeksiyonundan sonra yumuşak doku belirtilerinin klinik olarak gerilediği gösterilerek desteklenmiştir (22). Evans ve Long ön hipofiz özütleri enjekte edilen sıçanlarda gigantizm özelliklerini gösterdikleri deneyleri ile, bir hipofiz faktörünün somatik büyüme ile ilişkisini doğrulamışlardır (23).

2.1.2. Epidemiyoloji

Nadir bir hastalık olarak kabul edilen akromegalinin, prevalansı 100.000 kişide 2,8 ila 13,7 vaka arasında değişmekte olup, yıllık insidans oranları 100.000 kişide 0,2 ila 1,1 vaka arasında değişmektedir (2). Ancak yapılan güncel çalışmalara göre daha sık olduğu tahmin edilmektedir (3). Her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmekle birlikte, bazı çalışmalarda kadın/erkek oranı 1.3:1 olarak gösterilmiştir. GH salgısının kadınlarda menstrüel siklus ile ilişkili olarak dalgalanması sonucu kadınların klinik açıdan daha yatkın olduğu öne sürülmüştür (24,25).

Erkeklerde ortalama tanı yaşı 40, kadınlarda ise 45'tir (26,27). Akromegali başlangıç yaşı genellikle üçüncü ve beşinci dekat arasındadır (2).

2.1.3. Etiyoloji

Akromegali temel olarak GH'ın fazla ve düzensiz salınmasından kaynaklanır. GH fazlalığı primer olabileceği gibi ektopik, iatrojenik ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) fazlalığına bağlı olarak da gelişebilir (28) (Şekil 2).

Primer GH fazlalığı en sık ön hipofiz bezinin somatotrof GH salgılayan adenomundan kaynaklanır. Bununla en sık ilişkili mutasyon, guanin nükleotid uyarıcı protein geninin alfa alt biriminin aktive edilmesidir (29,30). GNAS genindeki bu somatik mutasyonlar gsp onkogeni olarak da adlandırılırlar ve akromegali hastalarının %40 kadarında saptandığı bildirilmiştir (31). Somatotropik hipofiz adenomları genellikle GH'ı otonom olarak salgılar ve bu da GH ve IGF-1 fazlalığına yol açar (32).

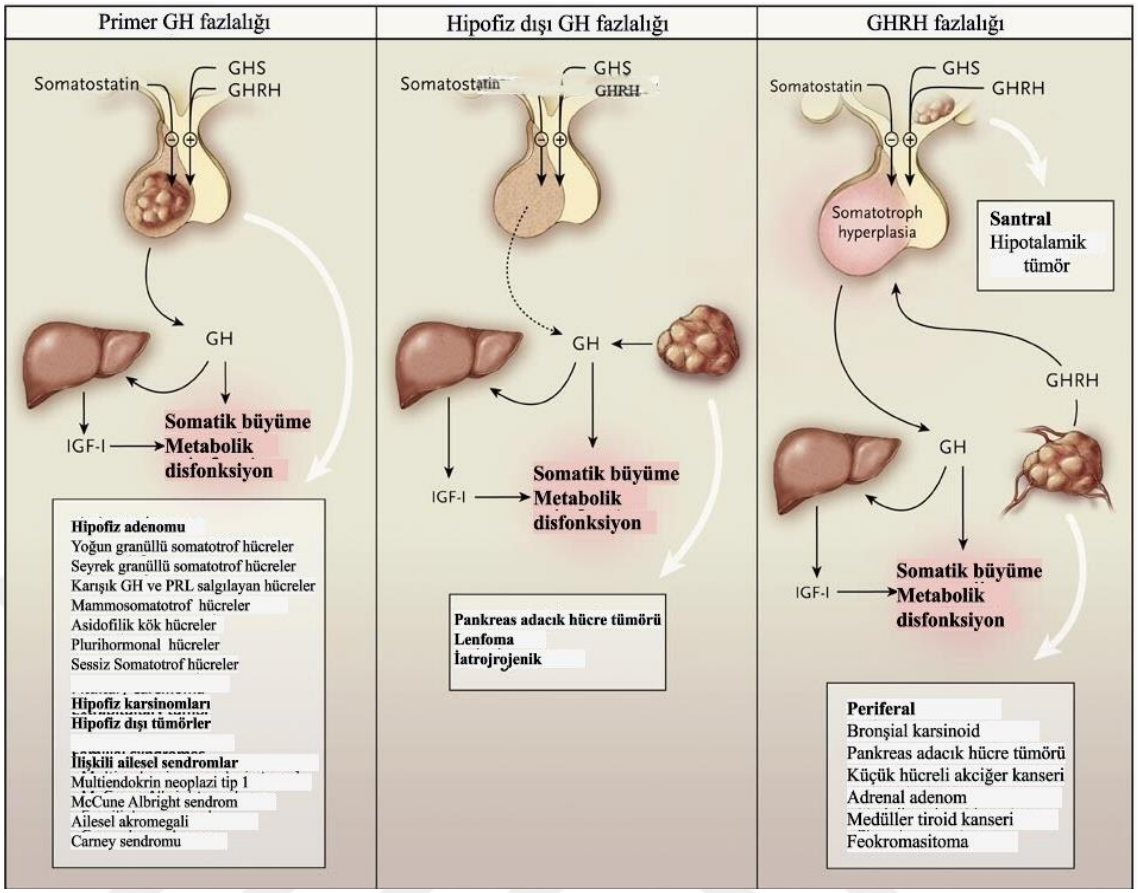
Somatotrof adenomlar genellikle benign tümörlerdir ve histolojik olarak granülasyon özelliklerine göre yoğun granüllü (densely granüler), seyrek granüllü (sparsely granüler) alt tiplerine ayrılırlar. Yoğun granüllü adenomlar, genellikle 50 yaş üstünde ortaya çıkar ve daha selim seyirlidir. Seyrek granüllü adenomlar ise daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve daha agresif seyretmektedir (33,34). Aynı zamanda belirgin hormonal aktivitelerinden kaynaklı daha belirgin fenotip ve semptomlar oluşturması sonucu olarak yoğun granüllü adenomların daha erken, adenom henüz küçükken tanı aldığı; buna karşın seyrek granüllü adenomların çoğunlukla kitle etkisi bulguları ile tanı aldığı öne sürülmüştür. Somatotrof hücrelere benzerliği yoğun granüllü adenomlara göre daha düşük olması sebebiyle seyrek granüllü adenomlarda daha sık tedaviye direnç beklenmektedir (35).

Bunların yanı sıra mammosomatotrof adenomlar, karışık somato-laktotrof hücreli adenomlar, matür PIT1 plurihormonal adenomlar, immatür PIT1 soylu adenomlar, asidofilik kök hücre tümörleri de GH salgılayan adenomlar arasında sınıflandırılır (34,35).

Somatotrof adenomlar genellikle sporadiktir. Bununla birlikte, önemli ailesel sendromlarla birlikte de görülebilir. Bunlar arasında ailevi izole hipofiz adenomu, multipl endokrin neoplazi 1 ve 4, X'e bağlı akrogigantizm, kalıtsal paraganglioma-feokromositoma sendromu, Carney kompleksi ve nörofibromatozis 1 bulunur (30).

Primer GH fazlalığının diğer nedenleri arasında çok nadir olmakla birlikte: GH hücreli karsinomlar, ektopik GH salgılanması (lenfoma ve pankreas adacık hücresi tümörleri gibi diğer tümörler tarafından) ve iatrojenik olarak aşırı miktarda eksojen GH uygulanması yer alır (36–39).

Akromegali daha nadir olarak GHRH fazlalığıyla ilişkilidir. Ektopik GHRH salgılanması hipofiz somatotroflarından GH sekresyonunu artmasına neden olur (40). GHRH fazlalığı santral ve periferik nedenlerle ilişkili olabilir. Santral nedenler arasında hipotalamik hamartomlar, koristom ve ganglionöroma bulunur. Periferik nedenler arasında adrenal adenom, bronşiyal karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri ve daha nadiren medüller tiroid kanseri veya feokromositoma tarafından GHRH üretilmesi tanımlanmıştır (41).



Şekil 2. Akromegali etiyolojisi (42)

Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 2006'dan çevrilmiştir. GH:Büyüme hormonu, GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, GHS: büyüme hormonu salgılatıcılar

2.1.4. Klinik

Akromegali sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 12 yıldır (25). Tanının gecikmesi, uzun süreli GH maruziyetine bağlı olarak yaşam kalitesinde düşüşe, komorbidite ve mortalitede artışa neden olur ve tedavi başarısını azaltır (43).

2.1.4.1. Tümörün lokal etkisine bağlı belirti ve bulgular

Somatotrof adenomların yaklaşık %70'i makroadenomlardır ve parasellar ve/veya suprasellar bölgelere uzanım gösterebilirler. Hipofiz makroadenomları, normal hipofiz bezinde veya çevreleyen yapılarda lokal kitle etkisi uygulayarak hipopituitarizme, baş ağrısına veya görme bozukluğuna yol açabilir (32).

Baş ağrısı hastaların %60'ında görülmekte olup dura materin gerilmesi, kavernöz sinüs invazyonu ile trigeminal sinir irritasyonu ve GH'ın kendisinin fazla salınmasından kaynaklanabilir (44,45).

Görme bozukluğu optik kiazma basısına bağlı tipik olarak bitemporal hemianopsidir. Optik kiazmaya persistan bası körlüğe kadar gidebilir (17). Ayrıca kavernöz sinüs invazyonu sonucu kraniyal sinirlerin basıya maruz kalmasına bağlı olarak oftalmopleji, pitozis, pupiller anomali gibi bulgular görülebilir (45).

Sıklıkla hipopituitarizm, hiperprolaktinemi (hipofiz sapı basısı veya somatotrop hücrelerden beraber salınım sonucu) görülebilir (45). Bunlar sonucunda erektil disfonksiyon, libido kaybı, menstural düzensizlikler, galaktore, vajinal atrofi eşlik edebilir (46,47).

2.1.4.2. GH/IGF-1 fazlalığının sistemik etkileri

Cilt ve yumuşak doku

Hastaların yaklaşık yarısında hiperhidroz görülür ve %70'inin yağlı ve kalın bir cildi vardır. Cilt kalınlaşması glikozaminoglikan birikimi ve bağ dokusu tarafından artan kolajen üretimi sonucu oluşur. Akrokordonlar (skin tagler) sık görülür ve kolon poliplerinin bir belirteci olabilir. Raynaud fenomeni (%33) ve akromegali hastalığına spesifik olmasa da insülin direnci ile ilişkili olarak akantozis nigrikans görülebilir (17,48).

Makroglossi (dil büyümesi) ve laringeal ve faringeal mukozal dokuların hipertrofisine bağlı olarak hastaların yaklaşık %50'sinde üst hava yolu tıkanıklığı, hipoventilasyon, horlama, uyku apnesi görülebilir ve zor entübasyona yol açar (49,50). Aynı zamanda sesin daha derinden gelmesi ve sonor rezonanstan sorumludur (17).

Kraniyofasiyal değişiklikler ve akral büyüme

Genel olarak yüzde kabalaşma söz konusudur. Hem GH hem de IGF-I'e yanıt olarak periosteal yeni kemik oluşumu uyarılır, özellikle mandibula düzeyinde kemik büyümesinde artışa yol açar (prognatizm); çene kalınlaşması, dişlerin ayrılması, frontal çıkıntı, maloklüzyon ve burun kemiği hipertrofisi, kulaklarda ve dudaklarda büyüme akromegali'de görülen tipik yüz kemik deformiteleridir. Radyografide

kraniyal kubbede ve çıkıntılarda belirginleşme, frontal kemiğin iç tabakasında internal hiperostoz, sella tursika duvarlarının klinoid hipertrofi ile yoğunlaşması görülebilmektedir. Özellikle frontal sinüsler olmak üzere sinüslerin, hipertrofisi de gözlenebilir (17).

Hastaların büyük çoğunluğunda yüzük, ayakkabı numarası değişimine gereksinim duyulacak ölçüde el ve ayaklarda kemik ve yumuşak doku büyümesi görülebilir (17).

Yüzde kabalaşma ve akral büyüme bulguları tanı anında belirgin olmasına rağmen, değişim hızı çok yavaş olduğu için çok az hasta bu semptomlar sebebiyle başvurur (51).

Organomegali

Bu hastalarda büyüme kemik ile sınırlı kalmayıp aynı zamanda özellikle tiroid olmak üzere kalp, karaciğer, dalak, böbrek, akciğer, tükürük bezi, lakrimal bez büyümesi gibi visseral büyüme de gözlenir (52). Tiroid büyümesi diffüz veya multinodüler olabilir (53). Ultrasonografi ile yapılan bir çalışmada, akromegali tanılı hastaların %92'sinde büyümüş bir tiroid bezi saptanmış ve ortalama tiroid boyutu normalin beş katından fazla ölçülmüştür (53). Hipogonadizmi olan erkekler de dahil olmak üzere prostat büyümesi de yaygındır (54).

Kas-iskelet sistemi

Artralji ve miyalji hastaların %30-70'inde görülür. Başta büyük eklemler olmak üzere tüm eklemler etkilenebilir (17). Sinovyal doku ve kıkırdak genişleyerek hipertrofik artropatiye neden olur (55). Eklemlerde şişlik, hipermobilite ve kıkırdak kalınlaşması gözlenebilir (56). Bazı hastalarda osteoartrit özellikleri gelişebilir eklem hareketliliği özellikle omuzlarda hastalığın ileri evrelerinde sınırlanabilir (17).

Fazla miktardaki GH ve IGF-1 kemik turnoverını arttırıp kortikal ve trabeküler kemik yapısında bozulmaya neden olmak suretiyle kemik metabolizmasında önemli bir role sahiptir (45). Akromegalide vertebral fraktür riskinin arttığı gösterilmiştir ve bu durum erkek cinsiyet, hipogonadizm ve aktif akromegali ile ilişkili bulunmuşur (56). Genel olarak, izole akromegali hastalarında lomber omurgada kemik kütlesi

normaldir, ancak ilişkili hipogonadizmi olan hastalarda azalır (57). Uzun süreli formlarda, kemik deformasyonu sonucu, göğüs deformiteleri, üst dorsal kifoz ve kompansatuar lomber hiperlordoz görülebilir (17).

Nöropatiler

Hastaların yaklaşık %64'ünde median nöropatiye bağlı karpal tünel sendromu görülür ve genellikle bilateraldir. Periferik nöropati ise akromegali hastalarının yaklaşık yarısında görülür ve kas güçsüzlüğüne katkıda bulunabilir. Her ikisi de yüksek GH ve IGF1 seviyeleriyle görülen sıvı birikimi ve yumuşak doku değişimlerinden kaynaklanır. Aynı zamanda hastaların %30'unda gelişen eş zamanlı diabetes mellitustan da kaynaklanabilir. Nöropatinin şiddeti ve remisyonu özellikle IGF-1 seviyeleri olmak üzere hastalık kontrol derecesiyle orantılıdır (58–60).

GH-IGF1 fazlalığının metabolik etkileri

Akromegalik hastalarda hiperinsülizm, insülin direnci, vakaların %30'unda diyabet, %35'inde bozulmuş glukoz toleransı ve hipertrigliseridemi görülebilir (52,61). Akromegali, yağ kütlesinde azalma ve yağsız vücut kütlesinde artışla ilişkilidir (62).

Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri görülebilir. Serum fosfat konsantrasyonu genellikle artmıştır (%70), ancak genellikle 5,5 mg/dL'yi geçmez. Hiperfosfateminin, muhtemelen IGF-1 tarafından renal tübüler fosfat reabsorpsiyonunun doğrudan uyarılmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir (63).

Kardiyovasküler komplikasyonlar

Akromegalide mortalite çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (64). Hastaların %50'si koroner arterioskleroz için orta ila yüksek risk altındadır (65). Akromegali hastalarında hipertansiyonun patogenezi, artmış plazma hacmi ve kardiyak output ile ilişkilidir (66). Kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyon ve aritmilerle karakterize olup hem hipertansiyondan hem de akromegalinin kendisinden kaynaklanmaktadır (67,68). Biventriküler kardiyak hipertrofi, yüksek GH seviyelerine yanıt olarak erken dönemde ortaya çıkar ve genç akromegali hastalarının %20'sinde ve uzun süreli akromegali hastalarında hipertansiyonun varlığından bağımsız olarak

%90'ını kadarında bulunur (65). Ayrıca valvülopatiler (özellikle aort ve mitral yetmezlik), kalp yetmezliği de görülmektedir (45).

Neoplastik komplikasyonlar

Tiroid kanseri genel popülasyondaki oranlardan daha yüksek görülmekte olup bu ilişkinin artmış GH/IGF-1 seviyelerinden mi yoksa tedavi eden endokrinologlar tarafından daha iyi tespit edilmesinden mi kaynaklandığı belirsizdir (69).

Kolon polibi sıklığı normal popülasyona göre artmıştır (45). Tümörogenezde IGF-1'in epitel üzerindeki proliferasyonu uyarıcı etkisi ve yine IGF-1 etkisi sonucu peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör (PPAR)'ünün kolon epitelinde ekspresyonunun azalması sorumlu tutulmaktadır (70).

Akromegali hastalarında tiroid kanseri açısından normal popülasyondan farklı rutin bir tarama önerilmezken, tarama zamanı ve sıklığı arasında fikir birliği olmasa da daha sık ve erken kolonoskopi taraması önerilmektedir (44,71).

Psikolojik etkiler

Depresyon, anksiyete ve duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere psikopatolojiler, akromegali hastalarında yaygındır. Akromegali hastalarının yaklaşık %30'unda depresyon ve 3'te 2'sinde anksiyete saptanmıştır. Her iki durum da genç hastalarda daha yaygın ve şiddetli olma eğilimindedir. Beden algısı bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu, ağrı ve yaşam kalitesinin düşmesi, akromegalideki psikopatolojinin önemli nedenleri olabilir (72).

2.1.5. Tanı

Akral büyüme ve tipik orofasiyal değişiklikler gibi akromegalinin klasik semptom, bulgu ve komorbiditeleri olan bireylerde, özellikle bunlar uyku apnesi veya ventriküler hipertrofi gibi açıklanamayan sistemik bulgularla birlikte ortaya çıkarsa veya yeni saptanan hipofiz kitlelerinde bu bireyler akromegali açısından değerlendirilmelidir (43).

Akromegalinin tipik belirtilerini göstermeseler de uyku apnesi, kontrolsüz diyabet, karpal tünel sendromu, kolon polipleri, hipertansiyon eşlik eden kalp

yetmezliği gibi durumlardan birkaçına bir arada sahip olan bireylerin veya obezite olmaksızın prognatizmi veya uyku apnesi veya yeni başlayan şiddetli horlaması bulunan kişilerin de akromegali açısından taranması önerilmektedir. Ancak akromegali nadir görülen bir hastalık olduğundan hastanın tipik klinik bulguları olmaksızın izole uyku apnesi, kontrolsüz diyabet, artropati veya karpal tünel sendromu olan hastaların taranmasını önerilmemektedir (44).

Akromegali tanı ve taramasında ilk basamak IGF-1 olmalıdır. IGF-1'in yaşa göre belirlenen aralığının üst sınırının 1.3 katının üstünde olması tanıyı doğrular. Normal aralıkta IGF-1 tanıdan uzaklaştırır. Şüpheli sonuçları olan hastalar için, IGF-I ölçümleri aynı doğrulanmış test kullanılarak tekrarlanabilir ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ek olarak yararlı olabilir. Gecelik açlıktan sonra ölçülen rastgele GH prognozu belirlemek açısından yararlı olsa da tanı için gerekli değildir (43).

OGTT yapılacaksa açlık sonrası 75 gr glukoz verilmeli ve 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçülen en düşük GH değerleri (nadir GH) değerlendirilmelidir. Sağlıklı bireylerde GH'ın vücut kitle indeksinden (VKİ) etkileneceği göz önünde bulundurularak VKİ <25 kg/m ^{2} için VKİ bazlı GH nadir değerlerinin <0,4 µg/L ve VKİ ≥ 25 kg/m ^{2} için <0,2 µg/L olduğu düşünülebilir (43,73). Buna karşılık, akromegali hastaları oral glikoz uygulamasından sonra serum GH düzeylerini baskılamayı başaramazlar. Bu testin optimum tanısal kesme noktası tartışma konusu olmuştur (44,74). Günümüzde kullanılan bazı GH immünoassaylerinin daha sınırlı doğruluğu dikkate alınarak, akromegali tanısında rutin klinik kullanım için dip seviye GH düzeyleri için biraz daha yüksek bir tanısal kesme noktası (1 µg/L) önerilmiştir (44). Buna karşılık akromegali hastalarının %85'inde oral glukoz sonrası ölçülen GH değerleri 2 ng/ml üzerinde saptanmıştır (75).

GH aksı üzerindeki etkilerinin önlenmesi için OGTT'den 4 hafta önce oral östrojen tedavisinin kesilmesi önerilir. OGTT, bozulmuş glikoz toleransı veya tip 2 diabetes mellituslu hastalarda güvenle yapılabilir. Ancak, kontrolsüz diyabetli hastalarda, hem rastgele hem de OGTT sonrası GH düzeyleri dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. OGTT sırasında bazal ve 120. dakika glikoz düzeylerinin ölçümü, glikoz homeostazındaki bozuklukların saptanması açısından yararlıdır (43). Klinik pratikte diyabetik hastalarda OGTT testi yerine yüksek kan şekeri ile eş zamanlı GH

düzeyi kullanılması önerilmektedir (71). Somatostatin reseptör analogları (SSA) ve antidiyabetiklerin de testi etkileyebileceği unutulmamalıdır (76).

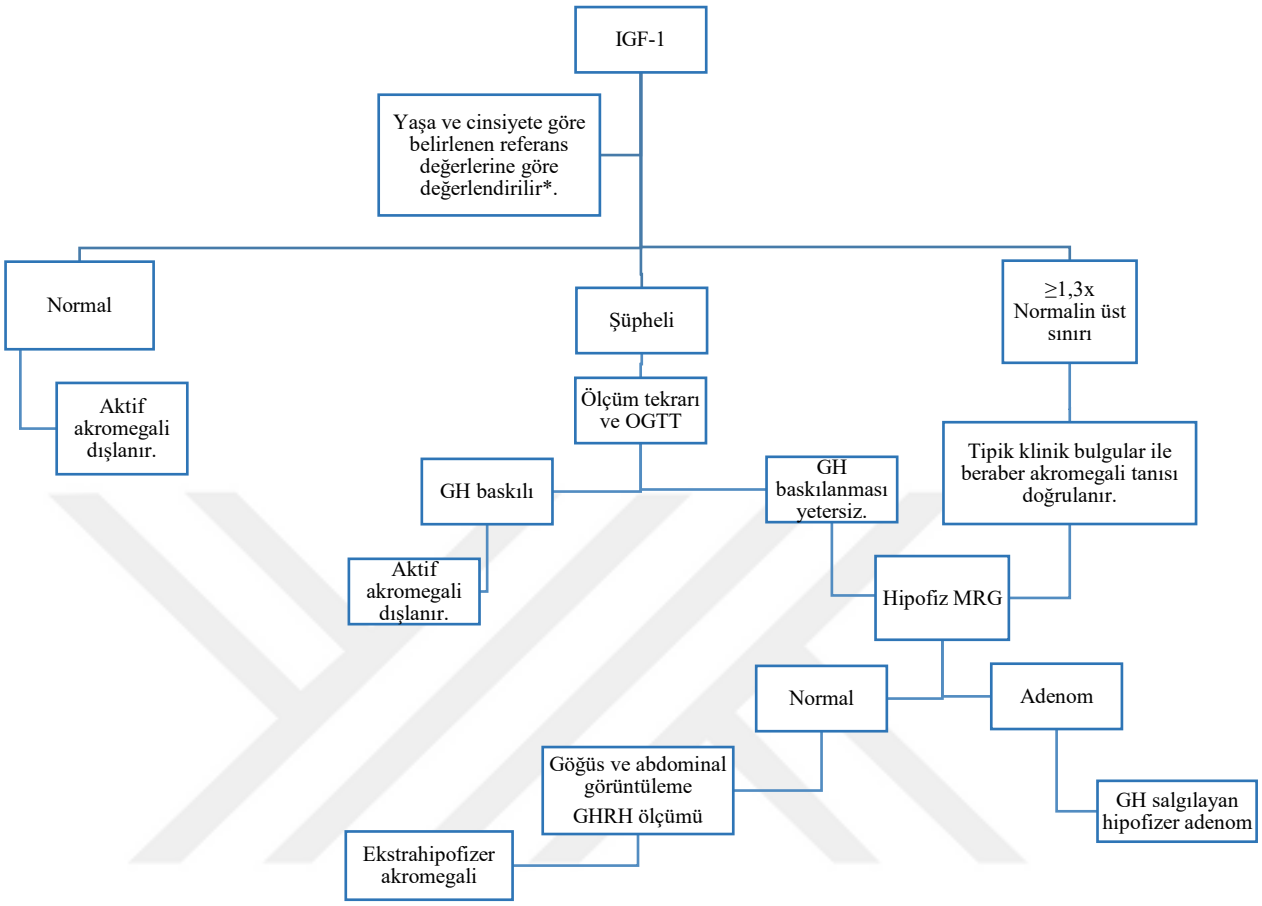
IGF-1 bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) salgılanması da IGF-1 gibi GH'ye bağlı olduğundan, serum IGFBP-3 konsantrasyonları akromegali hastalarında yüksektir ancak tanısal değeri yoktur (77).

Biyokimyasal test sonuçlarına göre akromegali tanısı doğrulandıktan sonra ikinci aşama GH fazlalığının etiyolojisinin belirlenmesidir. Etiyolojide en sık sebep GH salgılayan pitüiter adenom olması sebebiyle pitüiter değerlendirmeye yönelik olarak bu hastalara gadolinyum destekli hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek kaliteli, yüksek çözünürlüklü cihazlar kullanılarak yapılmalıdır. Raporlamada, adenomun lokalizasyonu, boyutu, değiştirilmiş Knosp derecesine göre çevredeki yapılara invazyonuna ilişkin bilgiler yer almalıdır (43). Hipofiz MRG'de 2 mm çapına kadar olan kitleler saptanabilmekteyken yapılan çalışmalar da somatotrof adenomların yaklaşık %75'inin makroadenom (çap ≥ 1 cm) olduğunu gösterilmiştir (78). MRG için kontrendikasyonları olan hastalarda bilgisayarlı tomografi incelemesi (özellikle sellaya dikkat edilerek) yapılabilir (79). Optik kiazmaya uzanan adenom varlığında mutlaka görme alanı değerlendirilmelidir (71).

Hipofiz MRG'de belirgin bir tümörü olmayan nadir akromegali hastaları arasında, serum GHRH düzeyleri ve göğüs ve karın bölgesinin kesitsel görüntülenmesi ektopik bir kaynağı tespit etmede yardımcı olabilir (40,80).

Sonraki aşamada GH fazlalığının etiyolojisinin belirlenmesine ek olarak, akromegali hastaları hipofiz disfonksiyonu, osteoporoz risk faktörleri, kolon polipleri ve diğer eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirilmelidir (81). Aynı zamanda diğer hipofizer hormonlar, diyabet ve lipit profili açısından değerlendirilmelidir (44).

Aşağıda şekil 3'te akromegalide tanı algoritması özetlenmiştir.



Şekil 3. Akromegali tanısı algoritması.

*Normatif popülasyon yeterice büyük ise ergenlikten sonraki dönemde cinsiyete göre sınıflandırma gerekmeyebilir. IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1; OGTT: Oral glukoz tolerans testi; GH: Büyüme hormonu; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; BT: Bilgisayarlı tomografi; GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon.Bu şekil Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission 2023'e göre düzenlenmiştir (43).

2.1.6. Tedavi

Tedavide morbidite ve mortalite riskinin azaltılması, semptom ve bulguların hafifletilmesi, bası bulgularının ortadan kaldırılması, eşlik eden hastalıkların yönetimi amaçlanmaktadır. GH <1µg/L ve IGF-1'in yaşa göre belirlenen normalin üst sınırının (ULN) 1.2-1.3 kat altına düşürülmesi hedeflenir (43,71). Aynı zamanda medikal tedavi ile izlenen hastalarda GH eksikliğini engellemek amacıyla Serum IGF-I düzeyini yaşa bağlı referans aralığının orta ila üst yarısında tutmak, daha düşük seviyelere indirmemek önerilmektedir (82).

Akromegali hastalarında tedavi seçenekleri arasında hipofiz cerrahisi, medikal tedavi ve radyoterapi yer alır. Çoğu hastada cerrahi ilk seçenektir (44,83). Görme kaybı gibi ciddi bası etkisi bulguları olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekmektedir (71). Kardiyomiyopati, uyku apnesi, kontrolsüz diyabet, ciddi hipertansiyon gibi komorbiditeleri olan hastalarda perioperatif riskleri azaltmak amacıyla ameliyat öncesinde medikal tedavi tercih edilebilir (32,71).

2.1.6.1. Cerrahi Tedavi

Hipofiz cerrahisi deneyimli cerrahlar tarafından endoskop veya cerrahi mikroskop aracılığıyla transsfenoidal olarak gerçekleştirilir (84). Suprasellar uzantıya sahip adenomlar, girişime elverişsiz parasellar sinüsler ve internal veya eksternal karotid arter anevrizmalarında kraniotomi tercih edilebilir (85).

Cerrahi başarıyı arttıran faktörler arasında daha küçük tümör boyutu, düşük GH/IGF-1 seviyeleri ve kavernöz sinüs gibi çevre yapıların invazyonunun olmaması yer alır (85).

Kavernöz sinüslere invaze olan, klivusa veya duraya uzanan hipofiz adenomlarında tam rezeksiyonun sağlanamaması nedeniyle bu hastalarda transsfenoidal cerrahiden sonra endokrin remisyona ulaşma olasılıkları önemli ölçüde düşüktür ve genellikle ek tedaviye ihtiyaç duyulur (86,87). Ancak bu hastalarda, subtotal tümör rezeksiyonu (debulking), tümörün somatostatin reseptör ligandı (SRL) tedavisine verdiği yanıtı iyileştirmesi sebebiyle önerilmektedir (88).

Hastalar ameliyat sonrasında uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) veya tam tersine diabetes insipidus geliştirebilirler. Eşlik eden uyku apnesi olan hastalarda, yüksek burun basınçları sonucu pnömosefali ve enfeksiyon riskini azaltmak için ameliyattan sonra bir süre devamlı pozitif havayolu pasıncı (CPAP) cihazlarının kullanılmaması önerilir (85). Diğer perioperatif komplikasyonlar arasında; serebrospinal sıvı kaçağı, tümör yatağından kanama, epistaksis, rinore, menenjit, serebrovasküler olay (SVO) ve anterior hipofiz yetmezliği sayılabilir (85,89).

Klinik düzelme ameliyattan sonra günler içerisinde başlar. Postoperatif remisyonun değerlendirilmesinde en uygun zaman 3. ay kabul edilir. Ancak IGF-1'in postoperatif 1.yıla kadar stabilleşmesinin devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Serum GH'ın <1µg/L olması hastalığın kontrol altında olduğunu gösterirken GH< 0,4 µg/L'in altında olması ise "cerrahi remisyon" olarak kabul edilir (71). GH> 1µg/L olan hastalarda OGTT önerilir (44). Cerrahi alanın kontrolü ve rezidü tümör açısından değerlendirme amacıyla hipofiz MR görüntüleme yağ ve jel köpük dolgusunun emilmesi bu kadar uzun sürebileceğinden en erken 3 ay sonra yapılmalıdır (85).

2.1.6.2. Medikal Tedavi

Kitle etkisi olmayan, cerrahi müdahale ile iyileşme olasılığı düşük veya cerrahiyi reddeden hastalarda primer medikal tedavi tercih edilebilir (32). Mevcut medikal tedavi seçenekleri arasında somatostatin reseptör ligandları (octreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri (kabergolin) ve GH reseptör antagonisti (pegvisomant) yer alır (71,90).

2.1.6.2.1. Somatostatin Reseptör Ligandları (SRL)

Sentetik somatostatin analoglarıdır (SSA), somatotrop adenom hücreleri üzerindeki somatostatin reseptörlerine bağlanarak GH salgılanmasını baskılarlar. Aynı zamanda GH'ın hepatositlere bağlanmasını azaltarak ve karaciğerden IGF-1 üretimini azaltarak GH etkisini engeller (91).

Uzun etkili SSA'ları oktreotid LAR (Uzun Etkili Salınım Formülasyonu), lanreotide Autogel ve pasireotid'tir (92). Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için, tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra, bir sonraki enjeksiyondan hemen önce GH ve IGF-1 ölçümleri yapılmalıdır (71). Tedavi hedefi rastgele GH düzeyi <2ng/mL ve IGF-1 düzeylerinin yaşa göre normal aralığa gelmesidir (28).

Somatostatin analogları genellikle iyi tolere edilirler. Bildirilen yan etkiler arasında ishal, kusma, karın ağrısı, safra çamuru veya safra taşı oluşumu, hiperglisemiye yol açan glikoz homeostaz bozukluğu (pasireotid ile daha belirgin) yer almaktadır (93).

2.1.6.2.2. GH Reseptör Antagonisti (Pegvisomant)

Pegvisomant reseptör düzeyinde endojen büyüme hormonunu bloke ederek IGF-1 seviyelerini düşürürken GH hipersekresyonu devam eder (94). Bu sebeple tedaviye yanıtı izlemekte biyokimyasal belirteç olarak IGF-1 tek başına kullanılır. İlacın antiproliferatif etkisi olmadığı için tümör boyutunu etkilemez.

Bu ilaca bağlı yan etkiler arasında ishal ve mide bulantısı bulunur; ayrıca anormal karaciğer fonksiyon testleri, enfeksiyonlar ve ağrıya da neden olabilir (95). Bu sebeple karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) her altı ayda bir ölçülmeli ve üç kattan fazla yükselirse ilaç kesilmelidir (96). Dikkat çekici olarak, pegvisomant glikoz homeostazı üzerinde faydalı bir etkiye sahiptir ve insülin duyarlılığını iyileştirebilir (95).

2.1.6.2.3. Dopamin Reseptör Agonistleri

Hipofiz bezindeki dopamin 2 reseptörleri (D2R) üzerinde etki ederler. Somatostatin analoglarından daha az etkilidirler ve genellikle yardımcı olarak kullanılırlar. Akromegali ile birlikte hiperprolaktinemisi olan hastalarda daha etkilidirler (97). Ancak yapılan çalışmalarda normoprolaktinemili hastalarda dahi etkili olduğu gösterilmiştir (98). Kabergolin, GH seviyelerini düşürmede bromokriptinden daha etkilidir (97). Sonuç olarak; düşük maaliyet ve oral kullanım kolaylığı da olan kabergolin, özellikle postoperatif dönemde, hafif veya orta düzeyde GH ve IGF-I (<1,5 de ULN) yükselmelerinin hala gözlendiği durumlarda, kalıcı akromegali için alternatif bir tıbbi yaklaşım olabilir (99).

Bu ilaçlara bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı, karın ağrısı, kabızlık, nadiren baş dönmesi, baş ağrısı, nasal konjesyon ve ortostatik hipotansiyondur. Çok nadir olmakla birlikte dürtü kontrol bozukluğuna yol açabilir. Kabergolin kullanımına bağlı kalp kapak hastalıkları da görülebilir ancak haftada 2 mg'dan düşük dozlarda görülmesi beklenmemektedir. Bu nedenle düzenli EKO takipleri önerilmemektedir (71).

2.1.6.3. Radyoterapi

Radyoterapi, medikal tedavinin hastalığı kontrol etmede etkisiz olduğu, ameliyattan sonra tekrarlamanın olduğu ve yine medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda düşünülür (100).

Eskiden geleneksel fraksiyone radyoterapi uygulanırken günümüzde daha çok stereotaktik radyoterapi tercih edilir (101). Geleneksel fraksiyonlu radyoterapi genellikle 5 ila 6 hafta süreyle küçük günlük dozlarda verilir. Remisyon 10 yıla kadar sürebilir. Stereotaktik radyocerrahi, tek bir yüksek doz radyasyondur. Rezidü adenoma yüksek doz radyasyonu yönlendirir ve yakındaki sağlıklı beyin dokularına yönelik riski en aza indirir. Bu tekniği kullanmak için adenomun optik sinir veya kiazmaya >5 milimetre mesafede olması gerekir. Remisyon oranı, 2 ila 5 yıl boyunca medikal tedavi yapılmaması durumunda %17 ila %50 arasında değişir (100).

Radyoterapi sonrasında 5–10 yıl içerisinde hastaların %50'sinden fazlasında hipopituitarizm gelişebileceğinden hastalar yaşam boyu bu açıdan yakın takip edilmelidir. Daha nadir olarak radyasyon nekrozu, kraniyal sinir hasarı, sekonder beyin tümörleri ve kognitif fonksiyonlarda azalma gelişebilir. Ayrıca konvansiyonel radyoterapi sonrası akromegali hastalarında serebrovasküler hastalık riski de artmaktadır (71).

2.2. GH (BÜYÜME HORMONU) ve IGF-1 (İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ)

GH metabolizma üzerinde çok sayıda etki gösterir ve doku büyümesini doğrudan veya dolaylı olarak destekler; dolaylı GH etkileri, polipeptid hedef hormonu olan IGF-1 aracılığıyla olur. IGF-1 GH uyarımı sonucu hepatositler (%80) ve kas ve kemik hücreleri gibi hücreler tarafından salgılanır ve endokrin veya parakrin bir şekilde etki eder (82).

Sağlıklı bireylerde GH, çoğunlukla yavaş dalga uykusu (NREM) veya egzersiz sırasında olmak üzere epizodik olarak salgılanır. Ön hipofiz somatotrof hücreleri tarafından pulsatil şeklinde GH salgılanması, normalde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) uyarımı ve somatostatin inhibisyonu dahil olmak üzere hipotalamik peptitler tarafından uygulanan ikili kontrol altındadır. Başlıca gastrik fundus

tarafından salgılanan ancak hipotalamustan da eksprese edilen bir doğal büyüme hormonu salgılatıcısı (GHS) olan ghrelin de GH salgılanmasının uyarılmasına katkı sağlar**.** GH salgılanması, aynı zamanda dolaşımdaki IGF-1 tarafından negatif feed back kontrolü altındadır (102). GH salgılanması, çoğunlukla yaş, cinsiyet, belirli besinler, nörotransmitterler, egzersiz ve stres tarafından etkilenir. Artan VKİ ve obezite GH salgılanmasını zayıflatırken, yetersiz beslenme ve uzun süreli açlık, yüksek GH atım frekansı ve genliğine neden olur (103).

IGF-I seviyeleri, karaciğer başta olmak üzere periferik dokudaki GH etkisini yansıtırken, GH seviyeleri somatotrof adenom salgılama aktivitesini yansıtır (43). Dolaşımdaki GH'nin aksine, serum IGF-1 düzeyleri 24 saatlik bir zaman aralığında sabittir ve GH etkisinin doğru bir ölçüsü olarak hizmet eder (102). Serum IGF-1 düzeylerinin yetişkinlikte ilerleyen yaşla birlikte azaldığı düşünüldüğünde, farklı yaş gruplarındaki hastalar için referans aralıklarının dikkatlice belirlenmesi kritik öneme sahiptir (82). Normatif popülasyon yeterince büyükse ergenlikten sonra cinsiyete göre sınıflandırılmış referans aralıklarına gerek duyulmayabilir. VKİ normal IGF-I aralıklarını etkileyebilir. Yüksek VKİ'li hastaların yaş gruplarına göre daha düşük IGF-I seviyeleri vardır (43). Serum IGF-1 düzeyleri normalde ergenlik döneminde ve gebelikte yükselir. Öte yandan, serum IGF-1 düzeyleri, ileri karaciğer veya böbrek hastalığı, şiddetli hipotiroidizm, yetersiz beslenme, anoreksi ve zayıf kontrol edilen diyabet mellitusu olanlar veya oral östrojen alan kadınlar dahil olmak üzere GH etkisine direnç gösteren akromegali hastalarında azalabilir (104). Östrojen, hepatositlerde sitokin sinyalizasyonu 2'nin (SOC2) baskılayıcısını indükler ve böylece GH aracılı sinyalizasyonu ve IGF-1 salgılanmasını azaltır (105).

2.3. HİPOFİZ VE SELLAR BÖLGE ANATOMİSİ

Sella tursika, sfenoid kemiğin intrakraniyal yüzünde bulunan ve hipofiz glandını barındıran eyer şeklindeki çukura verilen isimdir. Orta kraniyal fossada yer alır ve önde anterior klinoid proçes ve tuberkulum sella, arkada ise dorsum sella ile sınırlanır. Sella tursika'daki hipofiz fossa olarak bilinen bir girinti, hipofiz bezini barındırır (106,107).

Sella tursika içerisinde yerleşim gösteren hipofiz bezinin superior komşuluğunda diafragma sella, suprasellar sistern, optik kiazma ve hipotalamus bulunurken lateral komşuluğunda kavernöz sinüsler, internal karotis arterler yer alır. Hipofiz bezi ile kavernöz sinüs arasında ince bir katman olan meningeal dura yer alır. Bu sebeple hipofiz adenomları kolaylıkla kavernöz sinüse invaze olabilir. Kavernöz sinüs içerisinde 3,4,6. kraniyal sinir ve 5. kraniyal sinirin oftalmik ve maksiller dalları bulunur (108). Fonksiyonel ve embriyolojik orijin açısından birbirinden farklı olmak üzere, hipofizer glandın ön lobu (adenohipofiz) ve arka lobu (nörohipofiz) bulunur (106). Kadınlarda daha yüksek olmakla birlikte adenohipofiz yüksekliği 5-9 mm arasında değişir. Adenohipofiz yüksekliği yaş, cinsiyet ve hormonal değişikliklerden etkilenir. Hormonal açıdan aktif olunan puberte ve gebelik gibi dönemlerde adenohipofiz yüksekliği 10-12 mm'ye çıkabilir. Menopoz döneminde yükseklik artışı görülür ve bu dönemlerde üst konturunda bombeleşme görülmesi beklenen bir bulgudur. İlerleyen yaşlarda ise yükseklik azalır. Ek olarak idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, pituiter apopleksi ve radyoterapi gibi durumlarda adenohipofiz yüksekliğinde azalma görülebilir (108).

2.4. HİPOFİZ ADENOMLARININ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMESİ

Hipofiz adenomları çoğunlukla rastlantısal olarak saptanır. Hipofiz bezi tümörleri primer santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %16,8'ini oluşturur (109).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması ve multiplanar görüntüleme yapılabilmesi sayesinde hipofiz lezyonlarının görüntülenmesinde altın standart görüntüleme yöntemi olmuştur. Adenohipofiz T1A serilerde gri cevher ile izointens, nörohipofiz hiperintens izlenir (110). Bilgisayarlı tomografi (BT) MRG'nin kontrendike olduğu durumlarda ve operasyon öncesi kemik yapıyı değerlendirmek amaçlı kullanılabilir ancak hipofiz adenomları çoğunlukla izodens izlenmeleri nedeniyle küçük lezyonların normal parankimden ayırt edilmesi güçtür (110).

Hipofiz damarlarında kan-beyin bariyeri bulunmadığından BT ve MRG tetkiklerinde verilen intravenöz kontrast madde hipofiz bezi ve infundibulumda boyanmaya neden olur. Sellar lezyonlarda normal hipofiz dokusunu patolojik dokudan

daha net ayırabilmek amacıyla hemen daima intravenöz kontrast madde kullanılır (106). Kontrast madde kullanımında nefrojenik sistemik fibrozis ve beyinde gadolinyum birikimine yol açabilmesi nedeniyle gadolinyum dozunun 0,05 mmol/kg'a indirilmesi önerilmektedir (111).

En büyük çapları 1 cm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 1 cm'den büyük olanlar makroadenom, olarak sınıflandırılır (110). Büyüme hormonu salgılayan adenomların çoğunluğunda lezyon saptandığında çapı 1 cm'nin üstüne çıkmıştır (108). Büyüme hormonu salgılayan adenomlar en sık adenohipofizin lateralinde yerleşim gösterirler ve T2A serilerde genellikle hipointens izlenir (108).

2.5. EMPTY SELLA (BOŞ SELLA-ES)

Empty sella (ES), esas olarak subaraknoid boşluğun intrasellar herniasyonu nedeniyle sella tursikanın kısmen veya tamamen serebrospinal sıvı (BOS) ile dolması ve hipofiz bezinin sıkıştırılması sonucu oluşan anatomik bir durumdur (4,5). Bu durum genellikle hipofiz bezinin değişken derecede düzleşmesiyle ilişkilidir (112). Bu yapısal patolojinin endokrin bozukluk, oftalmolojik ve/veya nörolojik semptomlarla birleşimine empty sella sendromu (ESS) denir (7).

Hipofiz bezi ve adenomun sella tursikanın %50'sinden azını doldurması empty sella olarak değerlendirilir (6). Hipofiz bezi yüksekliğinin ≤ 2 mm olması ve sella tursikanın %50'den fazlasının BOS ile dolu olması tam empty sella olarak tanımlanırken; hipofiz bezinin yüksekliğinin> 2 mm ancak toplam sellar derinliğin dörtte üçünden daha az olması ve sella tursikanın %50'den azının BOS ile dolu olması parsiyel empty sella olarak tanımlanmıştır (4,11).

Empty sellanın, toplumda insidansı %2-7 olarak belirtilmiştir (8,9). Ancak güncel çalışmalarda ES insidansının nörogörüntüleme söz konusu olduğunda yaklaşık %12'ye, klinik uygulamada %35'e ulaşabileceği bildirilmiştir (10). Erişkinlerde, ES en sık yaşlı, obez, hipertansif, multipar kadınlarda görülür (5,113,114).

Empty sella, primer ve sekonder empty sella olarak sınıflandırılır. Primer empty sella (PES), idiyopatik bir hastalık olarak kabul edilir, çoğunlukla intrakraniyal

basınç artışı ve/veya diafragma sella defekti ile ilişkilendirilir (7,112). Primer ES, endokrin disfonksiyon ile de ilişkili olabilir (4).

Hastaların %84'ünde bazal BOS basıncı yüksek bulunmuştur ve muhtemelen bozulmuş BOS emilimini yansıtmaktadır (115). Artan intrakraniyal basınç subaraknoid boşluğun herniasyonuna ve hipofiz bezinin sıkışmasına neden olabilir. Bu patogenez serebral tümörlerde veya idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda (IIH) gözlemlenmiştir (5). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalardaki ES yaygınlığı %70-94'e ulaşabilir olarak bildirilmiştir (7,10). Hem empty sella hem de idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun (IIH, eski adıyla psödotümör serebri veya iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon) belirgin bir kadın predominansı göstermesi dikkat çekicidir (6,116,117). PES obezite ve ayrıca hipertansiyonla güçlü bir şekilde ilişki içindedir. Morbid obezite kaynaklı hiperkapni kronik BOS basınç yükselmesine neden olabilir (115).

Konjenital diafragma sella defekti, suprasellar diafragma yetersizliği ve diafragma sellanın kendi anatomisi gereği santralde ince olması, hipofizer stalk etrafında bir açıklığı bulunması da primer ES patogenezinde önemli kabul edilir ve vakaların %22-77'sinde gösterilmiştir (8,108,115,118). Gebelik, hipofiz bezinin ağırlığının ve hacminin belirgin şekilde artmasıyla ilişkilidir; Doğumdan sonra hipoplazik diyafram sella durumunda hipofiz büzülmesi, sella içindeki subaraknoid boşluğun herniasyonunu destekleyebilir (115).

Sekonder empty sella ise başka bir neden sonucu hipofiz bezine doğrudan verilen hasar ile, bezin sellar boşlukta kapladığı alanın küçülmesi ile ilişkilendirilir. En yaygın etiyolojiler arasında: iatrojenik nedenler (hipofiz tümörlerinin medikal, cerrahi veya radyoterapi ile tedavisi), adenomların spontan nekrozu (hemoraji ve iskemi), hipofiz bezi apopleksisi, kraniyoserebral travmalar, otoimmün hipofizit, enfeksiyon, konjenital hipofiz apoplazisi, hemoraji, Sheehan sendromu yer alır (5,12,112,119,120).

Empty sella, vakaların çoğunda, herhangi bir klinik çıkarımı olmayan yalnızca nöroradyolojik bir bulgudur. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi gibi semptomlar ve kraniyal sinir defekti gibi nörolojik bulgular

da görülebilir (4,112). Empty sella olgularında %30-52 oranında hipopituarizm eşlik eder (9,113). Çeşitli derecelerde hipopitüarizm empty sellalı bireylerde sık görülmekle birlikte tam ES'li olgularda parsiyel ES'li olgulara göre çok daha sık gözlendiği bildirilmiştir, bu da hipopitüarizmin kalan hipofiz dokusu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (114).

İzole bir empty sella bulgusu tedavi gerektirmezken, Empty sella sendromu (ESS) hipopituarizm veya intrakraniyal hipertansiyon varlığında farmakolojik veya cerrahi müdahaleler gerektirebilir (119).

2.6. AKROMEGALİ VE EMPTY SELLA İLİŞKİSİ

Empty sella (ES) fenomeni, akromegali hastalarında topluma göre daha sık görülmektedir (15,121). Perioperatif ve postoperatif BOS sızıntısı riskini arttırması sebebiyle dikkate alınması gereken bir durumdur (15,113,121). Cerrahi öncesi mevcut anatomik yapının değerlendirilmesi ve ES'li vakalarda BOS sızıntısını önlemeye yönelik sellar duranın klivusa yakın insizyonu gibi cerrahi teknikler uygulanması önerilmektedir (6).

Akromegali ile ES'in patofizyolojik bağlantısı halen belirsizdir (14). ES ve akromegali beraberliği olan hastalarda en yaygın hipotez hipofiz ve hipofiz adenomunun enfarktüsü olup birçok çalışmada ES nedeni olarak gösterilmiştir (15,122–125).

Diğer hipotezler, adenomun aşağı doğru büyümesini, sellanın genişlemesini ve sella tabanının sıkışma yoluyla yeniden şekillenmesini veya yüksek GH ve IGF-1 seviyelerinin kemik üzerindeki doğrudan etkisini belirtir (6,14). GH'ın kemik hücreleri üzerindeki doğrudan etkisinin, mutlaka artmış IGF üretimi yoluyla değil, daha çok lokal IGF bağlayıcı proteinleri ve dolayısıyla IGF biyoyararlanımını kontrol etmek yoluyla olduğu ve sistemik etkilerinden farklı olabileceği unutulmamalıdır (126). Bu, akromegali hastalarındaki sellar taban ve klivus değişiklikleriyle ilişkili olabilir (6,126).

Serebral tümörlerin beraberinde görülebilen intrakraniyal basınç artışı (5) akromegali adenomları için de düşünülebilir.

Ayrıca bazı akromegali kliniği gösteren ES'li vakalarda hipofizer veya ektopik adenoma rastlanamaması da farklı hipotezlerle açıklanmıştır. Özellikle bazı akromegali hastalarında kısmi bir hipofiz apopleksisinin ES'e yol açabileceği öne sürülmüştür (122,127). Bu hipotez, ameliyatta şüpheli bir hipofiz adenomunun bulunmadığı bazı vakaları ve ayrıca hastalığın biyokimyasal kanıtı olmadan akromegaliyi düşündüren somatik değişiklik vakalarını da açıklayabilir (128). Bu konuda bir diğer hipotez ise oldukça küçük olması ve sellaya gömülü olması sebebiyle görüntüleme saptanamayan mikroadenom varlığıdır (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif, gözlemsel ve kesitsel olarak dizayn edilmiştir.

Bu çalışmada; 2014-2025 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları veya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, akromegali tanısı konularak takibe alınan 18 yaş ve üzeri 265 hastanın verisi retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 77'si operasyon öncesi hipofiz MR görüntülerine ulaşılamadığı için, 112'si hastane veri giriş sistemindeki verilerinin eksik olması nedeniyle, 4'ü henüz tanı sürecinde olup tetkiklerinin tamamlanmaması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. 18 yaş altı hastalar, gebe hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya hastane veri sisteminde yeterli verisine ulaşılabilen, preoperatif hipofiz MR görüntüleri mevcut olan toplam 72 akromegali hastası dahil edildi.

Akromegali tanısı güncel klavuzlara dayanılarak (14. Akromegali Mutabakat Konferansı) (43) konuldu. Akral büyüme ve tipik orofasiyal değişiklikler gibi akromegalinin klasik belirti, semptom ve komorbiditeleri olan bireylerde ve insidental hipofiz adenomu saptanan bireylerde serum IGF-1> 1,3x (yaşa ve cinsiyete göre normalin üst sınırı (ULN)) ve/veya OGTT sırasında en düşük saptanan GH değerinin (nadir GH) >1 μg/L olması ile tanı konuldu. Tanı konulduktan sonra etiyolojiyi belirlemeye yönelik dinamik kontrastlı hipofiz MR çekildi. IGF-1'in yaşa göre normal aralığa ulaşması ve/veya GH <1 μg/L olması remisyon kabul edildi. Cerrahi tedavi alan hastalar postoperatif 3. ay ve 1. yılda kür açısından değerlendirildi. Yapılan kontrollerinde cerrahi kür sağlanamayacağı öngörülen hastalara medikal tedavi desteği başlandı. Daha sonrasında hastalar nüks açısından takibe alındı.

Çalışmada hastaların tanı anında, medikal tedavi ile izlem altında ve postoperatif dönemde ES sıklıkları değerlendirildi. Hastalar ES varlığına göre laboratuvar değerleri, adenom boyutu, lokalizasyonu, invazyonu, eşlik eden ek hastalıklar, başvuru semptomu-süresi, medikal tedavi, cerrahi kür başarısı-süresi, patolojik alt grupları yönünden karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda preoperatif dönemde IGF-1, GH, prolaktin, TSH, kortizol, ACTH, HbA1c, glukoz, OGTT ile GH baskılama testi, hastalık aktivitesi yönünden fosfor ve kalsiyum laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Remisyon ve nüks açısından postoperatif 3.ay,1. yıl ve yıllık IGF-1, GH takipleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Hastaların tanı anı, medikal tedavi altında ve postoperatif hipofiz MR görüntüleri değerlendirildi. Akromegali hastaları mevcut eşlik eden ek hastalıklar, akromegaliye yönelik medikal tedavi yönünden de değerlendirildi. Hipotiroidi değerlendirmesine tiroidektomili 5 hasta alınmadı. Çalışmanın retrrospektif olması sebebiyle tanı anında semptom ve semptom süresine ulaşılabilen 48 hasta bu yönden ayrı olarak değerlendirildi. 11 hasta inoperatif olması, cerrahiyi reddetmesi sebebiyle cerrahi tedavi olmadı, medikal tedavi ile izlenmekte. 4 hastanın ise operasyonu planlanmış olup henüz gerçekleşmediği için postoperatif değerlendirmeye alınmadı. Cerrahi müdahale olan hastaların hastane otomasyon sisteminde kayıtlı patoloji raporlarına ve poliklinik notlarına göre adenomların patolojik tanıları somatotrof adenomlar (seyrek/yoğun granüllü), mammosomatotrof adenomlar, karışık somato-laktotrof hücreli adenomlar, matür PIT1 plurihormonal adenomlar, immatür PIT1 soylu adenomlar ve asidofilik kök hücre tümörleri olarak belirlendi. Aynı zamanda Ki-67 indeksleri ve p53 boyanmaları da karşılaştırıldı. Cerrahi tedavi alan 2 hastanın patoloji raporuna ulaşılamadı.

3.1. MANYETİK REZONANS PROTOKOLÜ

Tüm hastalara konvansiyonel sekanslar ile sellar bölgeye yönelik preoperatif MR incelemesi yapıldı. Tüm MR görüntüleri 1,5 Tesla (1.5 T Magnetom Espree: Siemens, Almanya), 8 kanallı kafa koil ile elde edildi. Elde edilen görüntüleme sekansları şunlardı: sagittal spin eko (SE) T1 ağırlıklı (TR: 536 ms, TE: 12 ms, FA: 150, kesit kalınlığı: 2 mm, kesit aralığı: mm, FOV: 150 cm, NEX: 2), koronal FSE T2 ağırlıklı (TR: 3000 ms, TE: 78 ms, FA: 150, kesit kalınlığı: 2 mm, kesit aralığı: mm, FOV: 150 cm, NEX: 3) sekanslar kullanıldı. İntravenöz gadolinyum DTPA (Magnavist, Bayer, Leverkusen, Almanya; 0.1 mmol/kg dozunda) enjeksiyonundan sonra 20-30 saniye aralıklarla sagittal ve dinamik koronal gradyent eko (GE) 3D T1

ağırlıklı görüntüler (TR: 452 ms, TE: 11 ms, FA: 150, kesit kalınlığı: 2 mm, kesit aralığı: mm, FOV: 150 cm, NEX: 3) görüntüler elde edildi.

3.2. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME DEĞERLENDİRME

En büyük çapları 1 cm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 1 cm'den büyük olanlar makroadenom, olarak değerlendirildi (110). Adenomlar transvers çap, kraniyokaudal çap, lokalizasyon ve invazyon yönünden değerlendirildi. Lokalizasyon olarak: hipofizin tamamını dolduran, santral yerleşimli, orta hattın solunda, orta hattın sağında, posterior yerleşimli ve inferior yerleşimli olarak gruplandırıldı. İnvazyon öncelikle var-yok olarak değerlendirilip sonrasında: optik kiazmaya bası, sfenoid sinüs, klivus ve kavernöz sinüse invazyon ayrı olarak değerlendirildi. Kavernöz sinüse invazyon ise internal karotid artere (İCA) invazyon durumuna göre: invazyon yok, bilateral, sağ ve sol olarak gruplandırıldı. İCA invazyon dereceleri ise 0º-90º, 91º-180º, 181º-270º ve 270º-360º olarak kategorize edildi.

Midsagital T1 ağırlıklı görüntülemede hipofiz bezi ve adenomun sella tursikanın %50'sinden azını doldurması empty sella olarak değerlendirildi (6). Hipofiz bezi yüksekliğinin ≤ 2 mm olması ve sella tursikanın %50'den fazlasının BOS ile dolu olması tam empty sella olarak tanımlanırken; hipofiz bezinin yüksekliğinin> 2 mm ancak toplam sellar derinliğin dörtte üçünden daha az olması ve sella tursikanın %50'den azının BOS ile dolu olması parsiyel empty sella olarak değerlendirildi (4,11).

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Somatomedin-C (IGF-1), dış laboratuvara gönderilerek IDS-Isys cihazında (Sn: B300B1417, Menşei: Fransa) CLIA yöntemi ile çalışıldı. IGF-1 için minimum ölçülebilir değer 10 ng/ml idi. Çalışmalar arası varyasyon katsayısı değeri (CV) ise <%3'idi. TSH, GH, prolaktin, kortizol dış laboratuvarda DXI 800 immunuassay analizörü cihazında (Beckman Coulter, sn:610369, Menşei: Nanjing, Çin) CLIA yöntemiyle çalışıldı. GH için minimum ölçülebilir değer 0,002 ng/ml idi. GH'ın çalışmalar arası CV değeri yaklaşık <0,007 ng/mL'de ≤ %14,5, yaklaşık 0,007 ve 0,07 ng/mL'de ≤ %3,3 ve 0,07 ng/ml'den büyük değerlerde <%3,7 idi. ACTH, yine dış laboratuvarda İmmulite 2000 XPI cihazında (Siemens, sn:M5382) katı fazlı, iki noktalı sıralı kemiluminesan immunometrik analiz ile çalışıldı. HbA1c düzeyleri dış

laboratuvara gönderilerek HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemi ile ADAMS HA-8180V cihazında (Sn:12006013, menşei: Arkray, Kyoto, Japonya) ölçüldü. Glukoz, kalsiyum, fosfor kendi laboratuvarımızda Beckman coulter AU5800 cihazında (Menşei: Japonya) çalışıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tanımlayıcı istatistikler olarak normal dağılan sürekli veriler için ortalama, standart sapma (SS), normal dağılmayan sürekli veriler için ortanca, en küçük ve en büyük değerleri; kategorik veriler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplanmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testine bakılarak karar verilmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırmalarda; kategorik veriler için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Ancak bazı çapraz tabloların hücrelerinde beklenen değerlerin %20'sinden fazlasının 5'in altında olması nedeniyle (ve/veya bazı hücrelerde beklenen değer <1), ki-kare testinin varsayımları tam olarak sağlanamamıştır. Bu nedenle ilgili karşılaştırmalarda Fisher'ın kesin testi tercih edilmiştir, sonuçlar bu durum göz önünde bulundurularak yorumlanmıştır. Sürekli verilerin normal dağılmadığı tespit edildiği gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağıldığı gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi kullanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında, 0,05'in altında bulunan p değeri anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Versiyon 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08/04/2025 tarihli ve 2966 numaralı onayıyla gerçekleştirildi (Ek1-2).

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 72 akromegali hastası dahil edildi. Katılımcıların %55,6'sı kadın (n=40) ve %44,4'ü erkekti (n=32). Tanı anındaki ortalama yaş 45±13 yıl, çalışmaya alındıkları sıradaki ortalama yaş ise 52±14 yıl olarak saptandı. Tüm grubun ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 29,42±3,05 idi.

Tablo 1'de çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri verilmiştir.

Tablo 1. Demografik bilgiler

		Sayı (Yüzde)	Ortalama ±SS
Cinsiyet	Kadın	40 (%55,6)	
	Erkek	32 (%44,4)	
Yaş (Yıl)	Akromegali tanı yaşı		45±13
	Çalışmaya alındığı yaş		52±14
VKİ (kg/m²)			29,42±3,05

VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart Sapma

Çalışma kapsamında, hastaların tanı anındaki, medikal tedavi ile izlem sürecindeki, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası dönemlerdeki empty sella (ES) sıklıkları değerlendirilmiştir.

Cerrahi öncesi dönemde, hastaların toplamda %15,28'inde (n=11) ES saptandı. Bunların 2 si tam ES, 9'u parsiyel ES idi. Cerrahi öncesi dönemde %84 hastada (n=61) ES bulgusu saptanmadı.

Tanı anında, 6 hastada parsiyel ES (%8,33), 1 hastada tam ES (%1,39) olmak üzere toplamda 7 hastada (%9,72) ES saptanmıştır. Tanı anında ES bulgusu olmayan hasta sayısı 65 (%90,28) olarak saptanmıştır.

Tanı anında empty sellası olmayan ancak medikal tedavi süresince ES gelişen hastalar değerlendirildiğinde; toplamda 17 hasta primer medikal tedavi/preoperatif tedavi almış olup 3 hastada (%17,65) parsiyel ES, 1 hastada (%5,88) ise tam ES olmak üzere toplamda 4 (%23,53) hastada ES geliştiği izlenmiştir. Medikal tedavi altında ES gelişen hastalardan 2'sinin daha önce adenom varlığı kanıtı olup, ES saptanan MRG'lerinde ve sonraki takiplerinde kitle izlenmemektedir.

Cerrahi sonrası dönemde ise ES bulgusu olmayan hasta sayısı 25 (%48,1) olarak saptandı. Parsiyel ES 15 hastada (%28,8), tam ES ise 12 hastada (%23,1) saptandı. Bu evrede toplam 52 hasta incelenmiştir.

Cerrahi öncesi ve sonrası dönemde, tanı anı ve medikal tedavi altında saptanan empty sella sıklığına dair bulgular tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akromegali hastalarında empty sella sıklığının tanı anı, medikal izlem, cerrahi öncesi ve sonrası döneme göre değerlendirilmesi

		Sayı (Yüzde)
Tanı anında ES sıklığı	ES yok	65 (%90,28)
	Parsiyel ES	6 (%8,33)
	Tam ES	1 (%1,39)
Medikal tedavi altında ES sıklığı	Primer medikal tedavi/preopereatif medikal tedavi alan hasta sayısı	17
	Parsiyel ES	3 (17,65)
	Tam ES	1 (%5,88)
Cerrahi öncesi ES	ES yok	61 (%84,72)
	Parsiyel ES	9 (%12,5)
	Tam ES	2 (%2,78)
Cerrahi sonrası ES sıklığı	ES yok	25 (%48,1)
	Parsiyel ES	15 (%28,8)
	Tam ES	12 (%23,1)

ES: Empty sella

Empty sella varlığına göre demografik bulgulara yapılan alt grup analizlerinde, ES bulunan hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 57±12 yıl iken, ES bulunmayanlarda bu değer 43±12 yıl idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001). Benzer şekilde, çalışmaya alındıkları yaş da ES olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (ES+: 65±15, ES-: 50±12; p<0,001). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,325). VKİ değerleri ES olmayan grupta 29,18±3 iken, ES olan grupta 30,97±3,10 olarak hesaplandı; bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,103). Bulgular tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Empty Sella'ya göre demografik bilgiler

		ES yok		ES var		p değeri
		Sayı (Yüzde)	Ortalama ±SS	Sayı (Yüzde)	Ortalama ±SS	
Cinsiyet	Kadın	32 (%52,5)		8 (%72,7)		0,325
	Erkek	29 (%47,5)		3 (%27,3)		
Yaş (Yıl)	Akromegali tanı yaşı		43±12		57±12	**<0,001**
	Çalışmaya alındığı yaş		50±12		65±15	**<0,001**
VKİ (kg/m²)			29,18±3		30,97±3,10	0,103

**Anlamlı olan p değerleri koyu renkli olarak gösterilmiştir. ES: Empty Sella, SS: Standart sapma VKİ: Vücut kitle indeksi*

Çalışmaya dâhil edilen tüm akromegali hastalarının biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin dağılımı incelendiğinde, IGF-1 düzeylerinin ortalama 679,44 ± 258,09 ng/ml (medyan: 643,3; min-maks: 272–1465) olduğu saptanmıştır. Ortalama GH düzeyi 17,188 ± 23,86 µg/L (medyan: 10,1; min-maks: 1,52–140) iken, GH0 ve GH60 düzeyleri sırasıyla ortalama 16,96 ± 25,76 ve 17,09 ± 22,07 µg/L olarak belirlenmiştir. En düşük GH düzeyi ise ortalama 13,26 ± 19,81 µg/L'dir. Hastaların ortalama prolaktin düzeyi 37,36 ± 103,54 µg/L, kortizol düzeyi 11,559 ± 3,84 µg/dL, ACTH düzeyi 35,06 ± 25,36 pg/ml ve TSH düzeyi 1,425 ± 1,041 µIU/ml olarak saptanmıştır. Ortalama HbA1c değeri 6,4 ± 1,8, glukoz düzeyi 119 ± 52 mg/dl, kalsiyum düzeyi 9,52 ± 0,48 mg/dl ve fosfor düzeyi ise 4,15 ± 0,76 mg/dl olarak bulunmuştur. Bulgular detaylı olarak tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Akromegali hastalarında laboratuvar bulguları

	Medyan (Min-Maks)	Ortalama ±SS
IGF-1 (ng/ml)	643,3(272-1465)	679,441 (±258,094)
GH (ng/mg, µg/L)	10,1 (1,52-140)	17,188 (±23,862)
GH 0.dk (ng/mg=µg/L)	6,76 (1,21-138)	16,96 (±25,76)
GH 60.dk (ng/mg=µg/L)	7,57 (1,03-109)	17,09 (±22,07)
En düsük GH (ng/mg=µg/L)	5,595 (0,92-108)	13,260 (±19,81)
Prolaktin(ng/ml=µg/L)	11,18 (0,39-773)	37,36 (±103,54)
Kortizol (µg/dl)	11,31 (4,47-21,30)	11,559 (±3,84)
ACTH (pg/ml=ng/L)	30,105 (4,1-182)	35,062 (±25,36)
TSH (uIU/mL)	1,12 (0,11-4,73)	1,425 (±1,041)
HbA1c (%)	6,0 (4,9-15,1)	6,4 (±1,8)
Glukoz (mg/dl)	106 (80-381)	119 (±52)
Kalsiyum (mg/dl)	9,55 (8,63-11,43)	9,52 (±0,48)
Fosfor (mg/dl)	4,02 (2,9-6,52)	4,15 (±0,76)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, GH: Büyüme hormonu, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin, Min: minimum, Maks: Maksimum, SS:Standart sapma

Empty sella varlığına göre yapılan alt grup analizlerinde, IGF-1 düzeyleri, ES olmayan hastalarda (703,716 ± 258,24 ng/ml) ES bulunan hastalara göre (533,79 ±

214,51 ng/ml) daha yüksek saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p = 0,053).

GH, GH0, GH60 ve en düşük GH düzeyleri empty sella varlığına göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Benzer şekilde prolaktin, kortizol, ACTH, TSH, HbA1c, glukoz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri de empty sella varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p > 0,05). Bulgular tablo 5'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 5. Akromegali hastalarında laboratuvar bulgularının empty sella ile ilişkisi

	ES yok		ES var		
	Medyan (min-maks)	Ortalama (±SS)	Medyan (min-maks)	Ortalama (±SS)	p değeri
IGF-1 (ng/ml)	673,7 (272-1465)	703,716 (±258,243)	445 (343-941,6)	533,79 (±214,506)	0,053
GH (ng/mg=µg/L)	9,59 (1,52-140)	17,776 (±25,468)	11,45 (1,83-28,8)	13,597 (±9,379)	0,667
GH0. Dk (ng/mg=µg/L)	7,36 (1,21-138)	17,86 (±27,32)	5,86 (1,62-30,3)	11,21 (±11,91)	0,657
GH 60.dk (ng/mg=µg/L)	7,11 (1,03-109)	17,55 (±23,43)	12,62 (1,18-36,4)	14,64 (±13,92)	0,968
En düsük GH (ng/mg=µg/L)	5,265 (0,92-108)	13,542 (±21,049)	10,45 (0,993-27,9)	11,566 (±10,618)	1
Prolaktin (ng/ml=µg/L)	11,37 (0,39-773)	40,46 (±112,28)	10,95 (1,2-48,6)	20,42 (±16,84)	0,874
Kortizol (µg/dl)	11,420 (5,46-20,49)	11,465 (±3,655)	10,52 (4,47-21,3)	12,081 (±4,919)	0,628
ACTH (pg/ml=ng/L)	30,0 (4,1-182)	35,447 (±26,489)	32,2 (13,9-76)	32,931 (±18,718)	0,938
TSH (uIU/mL)	1 (0,11-4,4)	1,35 (±0,997)	1,52 (0,349-4,73)	1,844 (1,226)	0,15
HbA1c (%)	5,9 (4,9-15,1)	6,4 (±1,9)	6,3 (5,5-9,9)	6,5 (±1,2)	0,894
Glukoz (mg/dl)	104 (80-381)	119 (±55)	112 (86-217)	120 (±36)	0,506
Kalsium (mg/dl)	9,56 (8,63-11,43)	9,54 (±0,49)	9,44 (8,64-10,3)	9,41 (±0,43)	0,41
Fosfor (mg/dl)	4,03 (2,9-6,52)	4,16 (±0,76)	4 (3,06-5,60)	4,08 (±0,75)	0,724

ES: Empty sela, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, GH: Büyüme hormonu, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin, Min: minimum, Maks: Maksimum, SS:Standart sapma

OGTT ile GH baskılama testinde nadir GH saptanan ölçüm dakikaları kendi aralarında kıyaslandığında 30. ve 120.dakikalarda nadir GH saptanan hasta sayısı diğer dakikalarda nadir GH saptanan hastalara kıyasla istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001, p<0,001). Tablo 6'da detaylar gösterilmiştir.

Tablo 6. Akromegali hastalarında nadir GH ölçülen zamanın karşılaştırması

Nadir GH ölçülen dakika	Total	t	p değeri
0.dk	6	8,48	<0,001
30. dk	11	4,78	<0,001
60.dk	2	1,09	0,28
90.dk	2	-2,59	0,014
120.dk	16	-6,28	<0,001

GH: Büyüme hormonu

Tablo 7'de Empty sella varlığına göre nadir GH ölçülen dakikaların sıklığı belirtilmiştir.

Tablo 7. Akromegali hastalarında empty sella varlığına göre nadir GH saptanan zamanlar

Nadir GH ölçülen dakika	Total	ES yok [Sayı (yüzde)]	ES var [Sayı (yüzde)]
0.dk	6	5 (%16,1)	1 (%16,7)
30. dk	11	9 (%29)	2 (%33,3)
60.dk	2	2 (%6,5)	0 (%0)
90.dk	2	2 (%6,5)	0 (%0)
120.dk	16	13 (%41,9)	3 (%50)

GH: Büyüme hormonu, ES: Empty sella

Çalışmaya dâhil edilen hastaların eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde, en sık gözlenen komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%47,2), diabetes mellitus (%48,6), OSAS (%12,5), hipotiroidi (%6), adrenokortikal yetmezlik (%4,2), hipogonadizm (%2,8) olarak saptanmıştır. Diğer eşlik eden hastalıklar (%40,3) arasında: kronik obstriktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, hipertrofik kardiyomiyopati, tiroid foliküler neoplazi, tiroid papiller ca, multinodüler guatr, prediyabet, gestasyonel diyabetes mellitus, hiperlipidemi, karpal tünel sendromu, osteoporoz, anklozan spondilit, romatoid artrit, kondrosarkom, migren, serebral anevrizma, bipolar bozukluk, alzheimer, nörojenik mesane ve meme kanseri yer almaktaydı.

Empty sella (ES) varlığına göre yapılan alt grup analizlerinde:

Hipertansiyon, empty sella olmayan grupta 29 hastada (%47,5), empty sella olan grupta ise 5 hastada (%45,5) gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,898$). Diabetes mellitus, ES olmayan hastaların %47,5'inde (n=29), ES olan hastaların %54,5'inde (n=6) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,669$). OSAS, ES olmayan hastaların %11,6'sında (n=5), ES olan hastaların ise %20'sinde (n=1) mevcuttur. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0,503$).

Hipotiroidi, yalnızca ES olmayan grupta (%6,9) tespit edilmiştir; ES olan grupta hipotiroidi vakası gözlenmemiştir ($p = 1,00$). Adrenokortikal yetmezlik %4,2 (n=3) hastada tespit edilmiştir; bunların tamamı ES olmayan grupta yer almaktadır. ES olan grupta bu duruma rastlanmamıştır ($p=1,00$). Hipogonadizm, yalnızca ES olmayan hastalarda %3,3'ünde (n=2) saptanmıştır. ES olan grupta hipogonadizm bildirilmemiştir ($p = 1,00$).

Diğer ek hastalıklar, ES olmayan grupta 25 hastada (%41,0), ES olan grupta ise 4 hastada (%36,4) izlenmiştir. Fark anlamlı saptanmadı ($p = 1,00$).

Tüm bu veriler ışığında, çalışmada değerlendirilen eşlik eden hastalıkların empty sella varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği belirlenmiştir ($p > 0,05$). Elde edilen bulgulara tablo 8'de yer verilmiştir.

Tablo 8. Akromegali hastalarında ES varlığına göre ek hastalıkların karşılaştırılması

Ek hastalık		Tüm hastalar [Sayı (Yüzde)]	ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	p değeri
Hipertansiyon	Var	34 (%47,2)	29 (%47,5)	5 (%45,5)	0,898
	Yok	38 (52,8)	32 (%52,5)	6 (54,5)	
Diyabetes mellitus	Var	35 (%48,6)	29 (%47,5)	6 (54, D5)	0,669
	Yok	37 (%51,4)	32 (%52,5)	5 (%45,5)	
OSAS	Var	6 (%12,5)	5 (%11,6)	1 (%20)	0,503
	Yok	42 (%87,5)	38 (%88,4)	4 (%80)	
Hipotiroidi	Var	4 (%6)	4 (%6,9)	0 (%0)	1
	Yok	63 (%94)	54 (93,1)	9 (%100)	
Adrenokortikal yetmezlik	Var	3 (%4,2)	3 (%4,9)	0 (%0)	1
	Yok	69 (%95,8)	58 (%95,1)	11 (%100)	
Hipogonadizm	Var	2 (%2,8)	2 (%3,3)	0 (%0)	1
	Yok	70 (%97,2)	59 (%96,7)	11 (%100)	
Ek diğer hastalıklar	Var	29 (%40,3)	25 (%41,0)	4 (%36,4)	1
	Yok	43 (%59,7)	36 (%59,1)	7 (63,6)	

ES: Empty sella, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Çalışma kapsamında yer alan akromegali hastalarının semptomatik durumları değerlendirildiğinde, en sık bildirilen semptomlar arasında akral büyüme ve kraniyofasiyal değişiklikler (%75) ile baş ağrısı (%39,6) yer almaktadır. Hastaların %29,3'ü başka semptomlar bildirmiştir. Diğer semptomlar arasında: bulanık görme, çift görme, terleme, artralji, horlama, bel ağrısı yer almaktaydı.

Empty sella (ES) varlığına göre yapılan alt grup analizleri şu şekildedir:

Baş ağrısı, empty sella olmayan hastaların %41,9'unda (n=18), ES olan hastaların ise yalnızca %20'sinde (n=1) bildirilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p = 0,635). Akral büyüme ve kraniyofasiyal değişiklikler, ES olmayan grupta %74,4 (n=32), empty sella olan grupta %80 (n=4) oranında gözlenmiş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 1,00). Diğer semptomlar, ES olmayan grupta %33,3 (n=14), ES olan grupta ise %50 (n=3) oranında bildirilmiştir (p = 0,651). Tüm semptomlar açısından yapılan karşılaştırmalarda, empty sella varlığı ile semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (> 0,05).

Tüm hastalarda semptom süresi medyan 12 ay (min: 0 – maks: 312) olarak gözlenmiştir. ES olmayan hastalarda semptom süresi medyan 12 ay (min: 1 – maks: 312) iken, ES olan hastalarda bu süre medyan 10 ay (min: 0 – maks: 48) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,088).

Elde edilen bulgular tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Akromegali hastalarında semptomların ES varlığına göre karşılaştırılması

Semptom		Tüm hastalar [Sayı (Yüzde)]	ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	p değeri
Baş ağrısı	Var	19 (%39,6)	18 (%41,9)	1 (%20)	0,635
	Yok	29 (%60,4)	25 (%58,1)	4 (%80)	
Akral büyüme ve kraniyofasiyal değişiklik	Var	36 (%75)	32 (%74,4)	4 (%80)	1
	Yok	12 (%25)	11 (%25,6)	1 (%20)	
Diğer semptom	Var	17 (29,3)	14 (%33,3)	3 (%50)	0,651
	Yok	31(%70,7)	28 (%66,7)	3 (%50)	
		Tüm hastalar (medyan, min-maks)	ES yok (medyan, min-maks)	ES var (medyan, min-maks)	p değeri
Semptom süre (ay)		12 (0-312)	12 (1-312)	10 (0-48)	0,088

ES: Empty sella

Çalışmada yer alan hastaların %80,6'sında makroadenom, %19,4'ünde mikroadenom saptanmıştır. Empty sella (ES) varlığı, adenom boyutlarıyla ilişkili bulunmamıştır (*p*=0,438). Adenom uzama yönelimi açısından, lezyonların %47,2'sinde (n=34) transvers çap daha uzun saptanırken, %47,2'sinde (n=34) kraniyokaudal çap uzun saptandı. Adenomların %5,6'sında ise (n=4) kraniyokaudal çap ve transvers çap eşit uzunlukta saptandı. ES olan ve olmayan gruplar arasında bu açıdan anlamlı bir fark izlenmedi (*p*=0,111).

Adenom yerleşimi, ES varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu (p=0,004). Yapılan posthoc analizde hipofizi tama yakın dolduran lezyonlar ve posteriora yerleşen lezyonların anlamlılığı oluşturduğu görüldü. Hipofizi tama yakın dolduran lezyonlar sadece ES olmayan hastalarda görüldü (ES yok: %37,7; ES var: %0).

Adenomun boyutu, yönelimi ve lokalizasyonuna ilişkin bulgular detaylı olarak tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Adenomun boyutu, yönelimi ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi

		Tüm hastalar [Sayı (Yüzde)]	ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	p değeri
Adenom boyutu	Mikroadenom	14 (%19,4)	11 (%18)	3 (%27,3)	0,438
	Makroadenom	58 (%80,6)	50 (%82)	8 (%72,7)	
Kraniyokaudal uzama yönelimi	Eşit	4 (%5,6)	2 (%3,3)	2 (%18,2)	0,111
	Transvers çap >	34 (%47,2)	28 (%45,9)	6 (%54,5)	
	Kraniyokaudal çap>	34 (%47,2)	31 (%50,8)	3 (%27,3)	
Adenom lokalizasyonu	Hipofizi tama yakın dolduran	23 (%31,9)	23 (%37,7)	0 (%0)	**0,004***
	Santral yerleşimli	3 (%4,2)	2 (%3,3)	1 (%9,1)	
	Sol lob yerleşimli	18 (%25)	16 (%26,2)	2 (%18,2)	
	Sağ lob yerleşimli	21 (%29,2)	17 (%27,9)	4 (%36,4)	
	Posterior yerleşimli	5 (%6,9)	2 (%3,3)	3 (%27,3)	
	İnferior yerleşimli	2 (%2,8)	1 (%1,6)	1 (%9,1)	

Anlamlı olan p değerleri koyu renkli gösterilmiştir. ES: Empty sella,
**12 hücrenin 9'unda <5 değer olması sebebiyle gücü düşüktür.*

Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar çıkarıldığında empty sella (ES) varlığına göre yapılan karşılaştırmada; adenom yerleşimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Bulgular tablo 11'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 11. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar hariç tutularak adenomun lokalizasyonu ile ES varlığının karşılaştırılması

		Tüm hastalar [Sayı (Yüzde)]	ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	p değeri
Adenom lokalizasyonu	Santral yerleşimli	3 (%6,1)	2 (%5,3)	1 (%9,1)	0,105
	Sol lob yerleşimli	18 (%36,7)	16 (%42,1)	2 (%18,2)	
	Sağ lob yerleşimli	21 (%42,9)	17 (%44,7)	4 (%36,4)	
	Posterior yerleşim	5 (%10,2)	2 (%5,3)	3 (%27,3)	
	İnferior yerleşim	2 (%4,1)	1 (%2,6)	1(%9,1)	

ES: Empty sella

Empty sella (ES) varlığına göre adenom boyutları incelendiğinde, kraniyokaudal çapın ES olmayan grupta medyan değeri 11 mm (min-maks:3-35), ES olan grupta medyan:9mm (min-maks:2-19) bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,246). Buna karşılık, transvers çap ES olan hastalarda anlamlı şekilde daha küçük saptandı (p=0,029). ES olmayan grupta medyan değeri 13 mm (min-maks: 2-45), ES olan grupta medyan 12 mm (min-maks:4–15) saptandı.

Bulgular tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Adenomların kraniyokaudal ve transvers çap uzunluklarının ES varlığına göre değerlendirilmesi

	Es yok	Es var	
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	p değeri
Kraniyokaudal çap (mm)	11 (3-35)	9 (2-19)	0,246
Transvers çap (mm)	13 (2-45)	12 (4-15)	**0,029**

Anlamlı olan p değerleri koyu renkli gösterilmiştir. ES: Empty sella Min:minimum, Maks: maksimum

Tüm hastaların %55,6'sında (n=40) invazyon saptanırken, invazyon oranı ES olan ve olmayan hastalar arasında benzerdi (*p*=1). Sfenoid sinüs invazyonu, hastaların %22,2'sinde(n=16) mevcuttu ve ES varlığıyla ilişkili bulunmadı (*p*=1). Optik sinir invazyonu, %18,1 (n=13) oranında saptandı ancak ES varlığıyla anlamlı ilişkisi yoktu (*p*=0,196). Klivus invazyonu sadece 2 hastada görüldü (%2,8), anlamlı saptanmadı (*p*=0,284).

Kavernöz sinüs invazyonu, tüm hastaların %47,2'sinde (n=34) görüldü; ES varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (*p*=0,228). İnternal karotid arter (ICA) invazyonu, hastaların %37,5'inde (n=27) izlendi. İCA'ya invazyon açısı dağılımı 0-90º (n=2, %2,8), 91–180º (n=18, %25), 181–270º (n=4, %5,6) ve 271–360º (n=3, %4,2) şeklinde bulundu. ICA invazyonunun varlığı ve derecesi ES varlığıyla anlamlı farklılık göstermedi (*p*=0,802).

Bu bulgular sonucunda, invazyon varlığı ve invazyon bölgeleri açısından empty sella ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Bulgular detaylı olarak tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. İnvazyon varlığı ve invazyon bölgelerinin ES varlığına göre değerlendirilmesi

		Tüm hastalar [Sayı (Yüzde)]	ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	p değeri
İnvazyon	Var	40 (%55,6)	34 (%55,7)	6 (%54,5)	1
	Yok	32 (%44,4)	27 (%44,3)	5 (%45,5)	
Sfenoid sinüs invazyonu	Var	16 (%22,2)	14 (%23)	2 (%18,2)	1
	Yok	56 (%77,8)	47 (%77)	9 (%81,8)	
Optik sinir invazyonu	Var	13 (%18,1)	13 (%21,3)	0 (%0)	0,196
	Yok	59 (%81,9)	48 (%78,7)	11(%100)	
Klivus invazyonu	Var	2 (%2,8)	1 (%1,6)	1 (%9,1)	0,284
	Yok	70 (%97,2)	60 (%98,4)	10 (%90,9)	
Kavernöz sinüs invazyonu	Yok	38 (%52,8)	31 (%50,8)	7 (%63,6)	0,228
	Sadece kavernöz sinüs	7 (%9,7)	6 (%9,8)	1 (%9,1)	
	Bilateral ICA	7 (%9,7)	7 (%11,5)	0 (%0)	
	Sol ICA	11 (%15,3)	11 (%18,0)	0 (%0)	
	Sağ ICA	9 (%12,5)	6 (%9,8)	3 (%27,3)	
ICA invazyonu	Yok	45 (%62,5)	37 (%60,7)	8 (%72,7)	0,802
	0-90º	2 (%2,8)	2 (%3,3)	0 (%0)	
	91-180º	18 (%25)	16 (%26,2)	2 (%18,2)	
	181-270º	4 (%5,6)	3 (%4,9)	1 (%9,1)	
	271-360º	3 (%4,2)	3 (%4,9)	0 (%0)	

ICA: İnternal karotid arter ES: Empty Sella

Preoperatif dönemde çalışmaya dâhil edilen hastaların %15,3'ü (n=11) okreotid, %11,1'i (n=8) lanreotid, %9,7'si (n=7) kabergolin ve %4,2'si (n=3) pegvisomant tedavisi almıştır. Lanreotid, oktreotid, kabergolin ve pegvisomant kullanımı açısından ES gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Bulgular tablo 14'te detaylı olarak yer almaktadır.

Tablo 14. Medikal tedavi ile ES ilişkisi

Tedavi		Tüm hastalar [Sayı (Yüzde)]	ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	P değeri
oktreotid	Var	11 (%15,3)	8 (%13,1)	3 (%27,3)	0,356
	Yok	61 (%84,7)	53(%86,9)	8 (%72,7)	
Lanreotid	Var	8 (%11,1)	5 (%8,2)	3 (%27,3)	0,098
	Yok	64 (%88,9)	56 (%91,8)	8 (%72,7)	
Kabergolin	Var	7 (%9,7)	5 (%8,2)	2 (%18,2)	0,289
	Yok	65 (%90,3)	56 (%91,8)	9 (%81,8)	
Pegvisomant	Var	3 (%4,2)	2 (%3,3)	1 (%9,1)	0,397
	Yok	69 (%95,8)	59 (%96,7)	10 (%90,9)	

ES: Empty Sella

ES'i olmayan hastaların %66'sı (n=33) cerrahi olarak kür sağlarken, %34'ü (n=17) cerrahi sonrası ek medikal tedaviye ihtiyaç duydu. ES'li grupta ise %25 (n=1) ek medikal tedavi ihtiyacı oldu. Empty sella (ES) varlığı ile cerrahi kür oranları (p=1) ve medikal tedavi gereksinimi (p=1) arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Cerrahi sonrası kür sağlanan hastaların tamamı ES var grubunda 3. ayda (%100) kür sağlarken, ES olmayan grupta %90,9'u 3. ayda, %9,1'i ise 1. yılda kür sağladı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1). Nüks, yalnızca ES olmayan hastalarda izlendi (n=12; %25,5), ES olan grupta nüks izlenmedi (p=0,561). Nüks gelişen hastalarda medyan nüks süresi 2 yıl (1–5 yıl) olarak belirlendi. Bulgular tablo 15'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 15. Cerrahi tedavi alan hastaların cerrahi kür zamanı, cerrahi sonrası ek medikal tedavi gereksinimi ve nüks açısından ES varlığına göre değerlendirilmesi

		ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	P değeri [Sayı (Yüzde)]
Cerrahi kür	Evet	33 (%66)	3 (%75)	1
	Ek medikal tedavi gereksinimi	17 (%34)	1 (%25)	
Cerrahi kür zamanı	Postop 3.ay	30 (%90,9)	3 (%100)	1
	Postop 1.yıl	3 (%9,1)	0	
Nüks	Var	12 (%25,5)	0	0,561
	Yok	35 (%74,5)	4 (%100)	
		ES yok [medyan (min-maks)]	Es var [medyan (min-maks)]	
	Nüks süre(yıl)	2 (1-5)	-	-

ES: Empty sella

Cerrahi tedavi alan hastaların patolojilerinin %56,4'ü (n=31) somatotrof dense granüllü adenom ve somatotrof sparsely granüllü adenom (%25,5) alt tipinde idi. Somatotrof dense granüllü adenomlar ES olmayan grupta %56,9, ES olan grupta %50 oranında izlendi. Empty sella (ES) varlığı ile tümör alt tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,339). Plurihumoral adenom yalnızca bir hastada görüldü ve bu hasta ES var grubundaydı. Miks granüllü adenom %3,6 (n=2) sıklıkla görülmüş olup her ikisi de ES olmayan grupta idi. Miks granüllü adenomların 1'i

sparsley, 1'i dense granüllü alt tipteydi. 2si de ES olmayan grupta olmak üzere totalde %3,6 mammosomatotrof adenom, %1,8 oranında (n=1, yalnızca ES yok olan grupta) immatür PIT-1 kökenli adenom saptandı.

P53 boyanması, hastaların %13,2'sinde pozitifti ve tüm P53+ olgular ES olmayan grupta yer aldı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1). Ki-67 proliferasyon indeksi, ES olmayan grupta medyan 2 (1–12), ES olan grupta ise medyan 1,5 (1–1,5) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,128). Bulgular tablo 16'da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 16. Cerrahi olan hastalarda patolojik sonuçların ES varlığı ile ilişkisi

Patoloji grup	Toplam [Sayı (Yüzde)]	ES yok [Sayı (Yüzde)]	ES var [Sayı (Yüzde)]	P değeri
Somatotrof sparsely granüllü	14 (%25,5)	13 (%25,5)	1 (%25)	0,339
Somatotrof dense granüllü	31 (%56,4)	29 (%56,9)	2 (%50)	
Mammosomatotrof	2 (%3,6)	2 (%3,9)	0 (%0)	
İmmatür PIT-1 kökenli	1 (%1,8)	1 (%2)	0 (%0)	
Miks granüllü	2 (%3,6)	2 (%4)	0 (%0)	
PIT-1 kökenli Plurihumoral	1 (%1,8)	0 (%0)	1 (%25)	
Belirtilmemiş	4 (%7,3)	4 (%7,8)	0 (%0)	
Boyanma				
P53+	5 (%13,2)	5 (14,3)	0 (%0)	1
P53-	33 (%86,8)	30 (%85,7)	3 (%100)	
		ES yok [medyan (min-maks)]	ES var [medyan (min-maks)]	
Ki-67 %		2 (1-12)	1,5 (1-1,5)	0,128

ES: Empty sella,, PIT-1: hipofiz transkripsiyon faktörü 1

4.1. BULGULAR ÖZET

1) Çalışmamızda akromegali tanılı 72 hastada (40 kadın,32 erkek) preoperatif dönemde incelenen görüntülerde ES sıklığı %15,28 (2 tam ES, 9 parsiyel ES) olarak saptandı. Tanı anında %9,72 (6 parsiyel ES, 1 tam ES) hastada ES saptanırken, medikal tedavi altında %23,53 hastada ES (17 hastada 3 parsiyel ES, 1tam ES) gelişti. Postoperatif dönemde ise %51,9 (15 parsiyel ES, 12 tam ES) hastada ES mevcuttu.

2) ES'li hastalarda tanı ve güncel yaşı, ES'siz hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

3) IGF-1 düzeyi ES olmayan hastalarda ES olanlara göre daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,053$). Diğer laboratuvar değerlerinde (GH, GH 0.dk, GH60.dk, en düşük GH, prolaktin, kortizol, ACTH, TSH, HbA1c, kalsiyum,fosfor) ES varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). OGTT ile GH baskılama testinde nadir GH ölçülen dakikalardan 30. ve 120. dakikalarda anlamlı olarak daha sık saptanmış bulundu ($p<0,05$).

4) ES'li ve ES'siz hastalar arasında semptom, semptom süresi ve ek hastalıklar yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

5) Adenomun radyolojik değerlendirmesinde ES'li grupta transvers çap anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Makroadenom/ mikroadenom veya uzama yönelimi (eşit çap, transvers çap uzun, kraniyokaudal çap uzun) açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

6) Adenom lokalizasyonu yönünden anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$), bu anlamlılığın hipofizi tama yakın dolduran lezyonlar ve posteriora yerleşen lezyonlardan kaynaklandığı görüldü. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar yalnızca ES olmayan grupta gözlendi. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar çıkarıldıktan sonra yapılan analizde ES'li grup ve ES'siz grup arasında anlamlı fark saptanmadı. ES'li ve ES'siz grup arasında invazyon yönünden anlamlı fark saptanmadı.

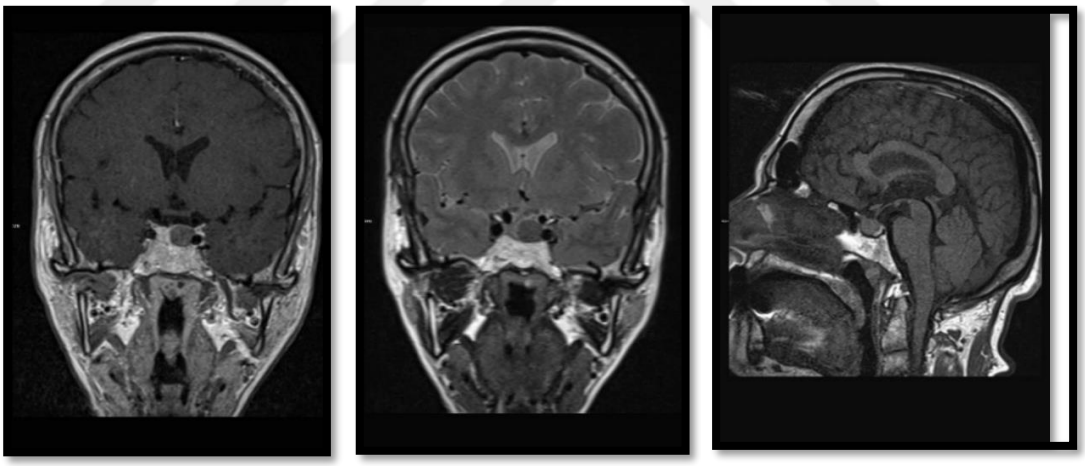
7) Primer ve preoperatif medikal tedavi yönünden yapılan incelemelerde; hastalarda lanreotid, oktreotid, kabergolin ve pegvisomant kullanımı açısından ES gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

8) Cerrahi tedavi olan hastalarda cerrahi kür, ek medikal tedavi desteği ihtiyacı, kür zamanı ve nüks açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Yine cerrahi tedavi olan hastalarda patoloji alt tipine, Ki-67 indeksine ve p53 boyanmaya göre de anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

4.2. ÖRNEK OLGU GÖRÜNTÜLERİ

4.2.1. Olgu 1: 19 numaralı hasta: 67 yaş /kadın, ek hastalık yok,

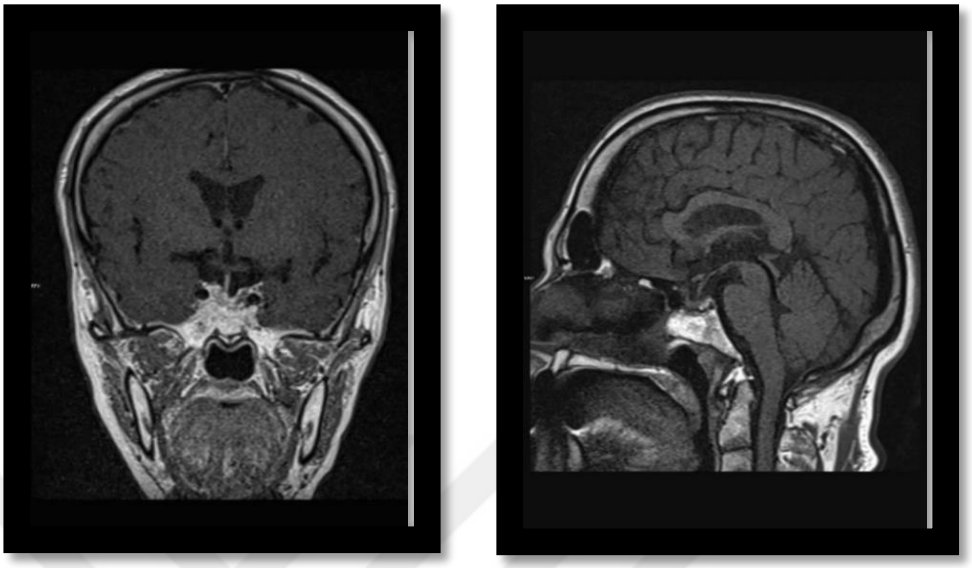
Şekil 4' te Olgu 1'e ait Hipofiz MRG'de hipofizde orta hattın solunda, 11x13 mm, solda kavernöz sinüse invazyon gösteren, İCA'yı 180º saran, hipointens lezyon bulunmaktadır. ES yok.



A) Coronal kesit T1A **B)** Coronal kesit T1A **C)** Sagital kesit

Şekil 4. Olgu 1'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü

Şekil 5'te aynı hastaya ait postoperatif hipofiz MR'da empty sella görüntüsü yer almaktadır.

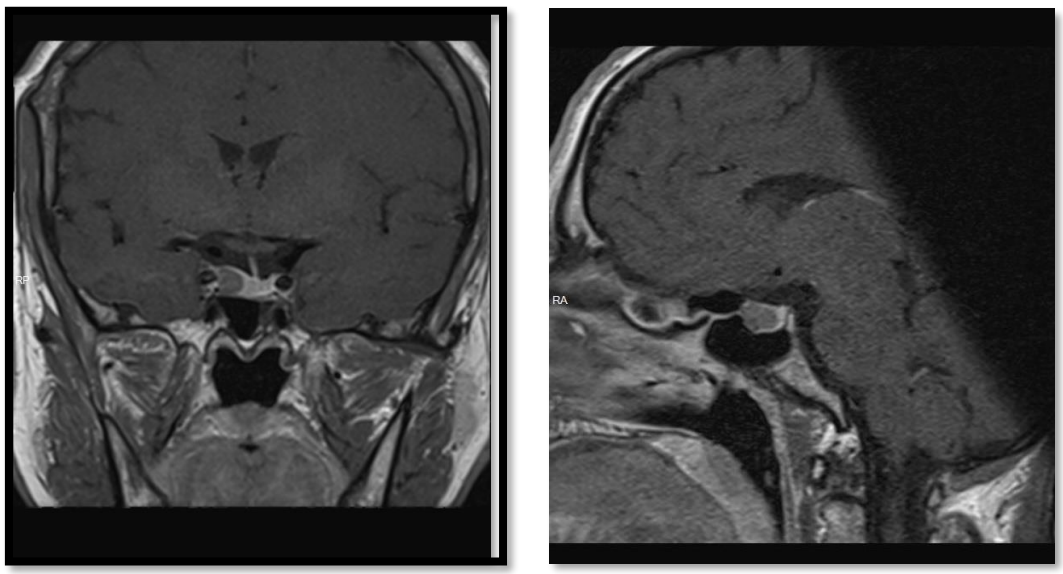


A) Coronal kesit **B)** Sagital kesit

Şekil 5. Olgu 1'e ait postoperatif Hipofiz MR görüntüsü

4.2.2. Olgu 2: 72 numaralı hasta: 47 yaş kadın, ek hastalık: HT, DM, RA

Şekil 6'da olgu 2 ye ait hipofiz MRG'de orta hattın sağında 8x8 mm boyutunda, sağ kavernöz sinüsü kısmen oblitere eden hipointens lezyon görülmektir. ES yok

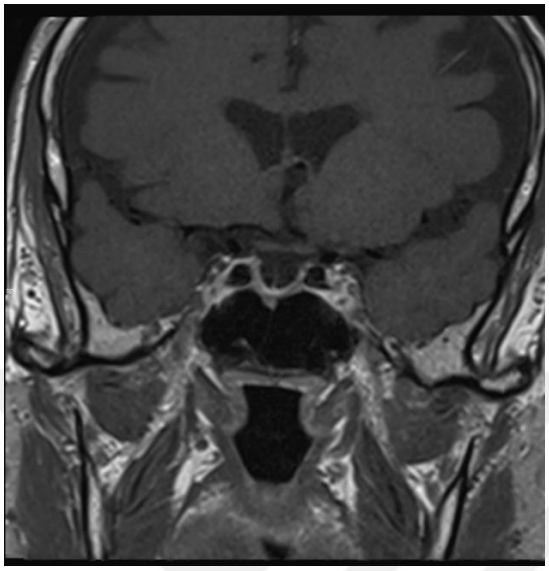


A) Coronal kesit **B)** Sagital kesit

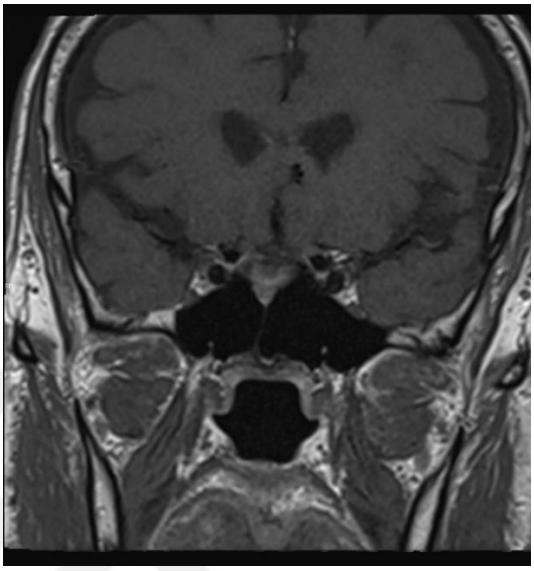
Şekil 6. Olgu 2'ye ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü

4.2.3. Olgu 3: 14 numaralı hasta: 66 yaş, erkek, ek hastalık: DM, BPH

Şekil 7'de olgu 3'e ait hipofiz MR görüntülemede hipofiz inferiorda sfenoid sinüse protrüde, 6x12 mm hipointens lezyon, tam ES+ görülmektedir.



A) Coronal kesit empty sella



B) Coronal kesit lezyon

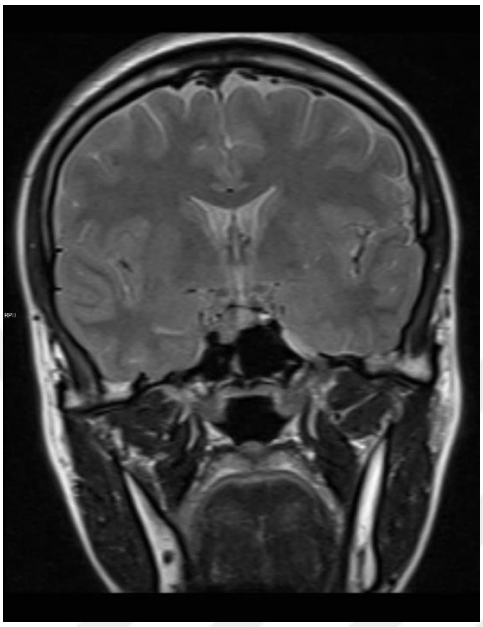


C) Sagital kesit,lezyon ve es görünümü

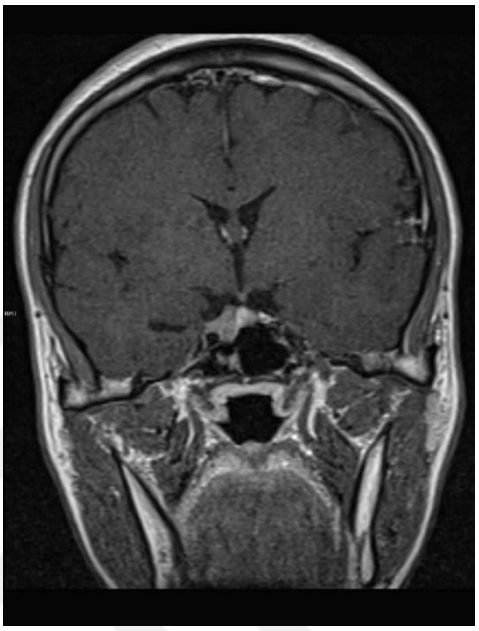
Şekil 7. Olgu 3'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü

4.2.4. Olgu 4: 23 numaralı hasta: 44 yaş, kadın ek hastalık: yok

Şekil 8'de olgu 4'e ait hipofiz MR incelemesinde hipofizde orta hattın sağında 8x14 mm boyutunda, sağda kavernöz sinüse invaze, internal karotis arteri 270 derece saran lezyon ve parsiyel empty sella görünmektedir.



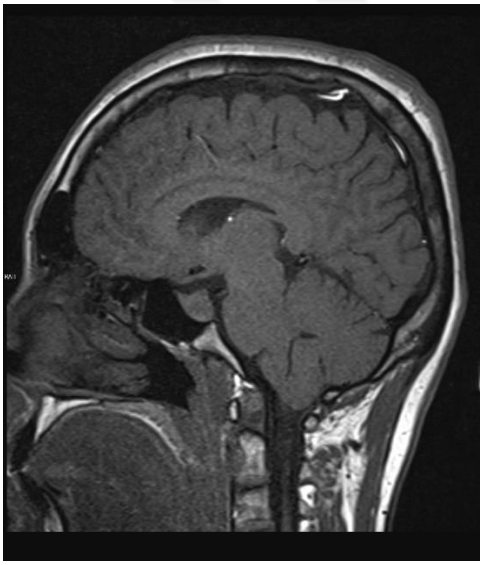
A) Coronal kesit T2



B) Coronal kesit



C) Sagital kesit ES

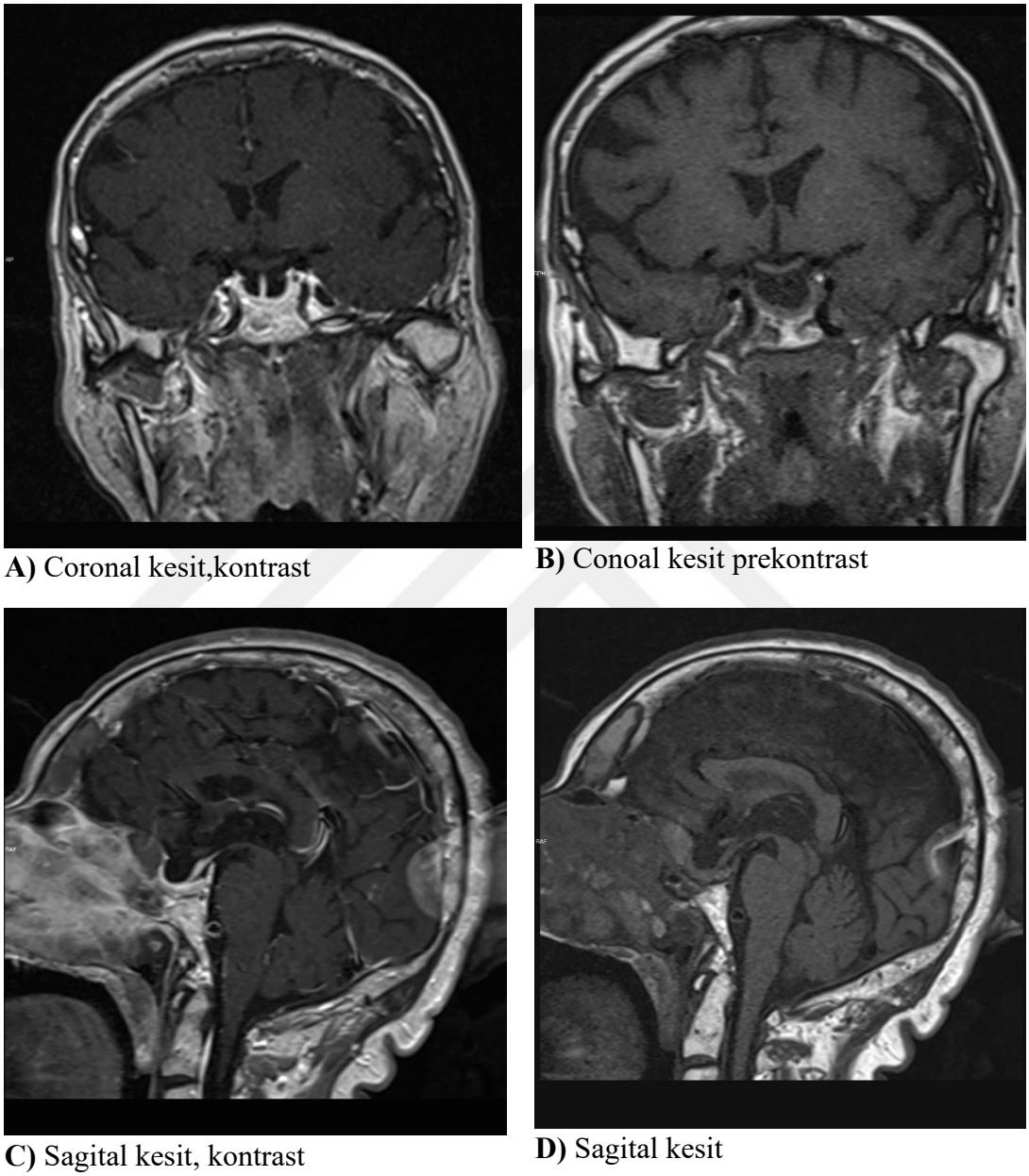


D) Sagital kesit lezyon

Şekil 8. Olgu 4'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü

4.2.5. Olgu 5: 33 numaralı hasta, 94 yaş, kadın, ek hastalıklar: DM, HT

Şekil 9'da 5.olguya ait hipofiz MR görüntüsünde parsiyel empty sella gözlenmektedir. Adenom görünmemektedir.



A) Coronal kesit,kontrast

B) Conoal kesit prekontrast

C) Sagital kesit, kontrast

D) Sagital kesit

Şekil 9. Olgu 5'e ait preoperatif Hipofiz MR görüntüsü

5. TARTIŞMA

Akromegali ile empty sella birlikteliği klinik pratikte henüz iyi bilinen bir ilişki değildir. Literatürde daha çok vaka raporu olmak üzere bu birlikteliğe ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Akromegali ve empty sella birlikteliğinin akromegali hastalığının prognozuna yönelik olumlu ve olumsuz etkileri ve bu birlikteliğin altında yatan mekanizmalar ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Ancak çalışmalarda akromegali hastalarında empty sella varlığında hipofiz cerrahisi sırasında sellar bölgenin anatomik değişimi ve adenomun lokalizasyonu sebebiyle artmış perioperatif ve postoperatif BOS sızıntısı riski bildirilmiş, preoperatif dönemde mutlaka sellar anatominin değerlendirilmesi ve buna yönelik cerrahi teknik kullanılması önerilmiştir (6,15,113,121).

Bu çalışmada akromegali hastalarında ES gelişimi ve bunun demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik ve tedaviye yanıtla olan ilişkisi detaylı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda akromegali tanılı 72 hasta değerlendirilmiş olup incelenen preoperatif görüntülerde 2' si tam ES, 9'u parsiyel ES olmak üzere toplamda 11 hastada (%15,28) ES saptanmıştır. Bunların 6'sı parsiyel 1'i tam ES olmak üzere 7'si tanı anında saptanmış, 4'ü ise medikal tedavi altında izlemde iken gelişmiştir. Cerrahi sonrası ES sıklığı ise %51,9 olarak saptanmıştır.

Empty sellanın toplumda insidansı %2-7 olarak bilinmektedir (8,9). Ancak güncel çalışmalarda normal popülasyonda ES insidansının yaklaşık %12'ye ulaşabileceği bildirilmiştir (10). Yeni tanılı akromegali ve ES birlikteliği üzerine daha önce yapılan çalışmalarda sıklık: %14,1(16), %15,4 (15), %18,6 (13), %22 (14), %23 (129) olarak bildirilmiştir. Yalnızca GH+ mikroadenomlar dahil edilen bir başka çalışmada ise oran %20,2 bulunmuştur (6). Bjerre ise 2-13 yıl süreyle tedavisiz izlenen 23 hastada 11 ES saptamış olup bu oran oldukça yüksektir (122). Çalışmamızda elde ettiğimiz oran literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olup bu sonuçlara dayanarak akromegali ile ES birlikteliğinin nadir olmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda ES'li hastalarda akromegali tanı yaşı ve güncel yaşı ES'siz hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun geç tanı alma ve uzun

süre anormal GH maruziyeti ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak tedavisiz semptom süresine yönelik anlamlı fark saptamadık. Fakat çalışmanın retrospektif olmasından ötürü kısıtlı sayıda hastanın semptom anamnezine ulaşmış olmamız ve beyanın subjektif olmasından dolayı çalışmamız bu konuda kısıtlıdır.

Literatürde ulaşabildiğimiz akromegalide ES birlikteliğinde yaşı kıyaslayan diğer çalışmalardan Sasagawa ve arkadaşları ile Urhan ve arkadaşlarının çalışmalarında da ES'li hastalarda yaş ortalaması yine daha yüksektir ancak anlamlı fark bulunmamıştır (13,15). Sharifi ve arkadaşlarının 23 somaototrof adenom+ ES birlikteliği olan vakalarında ise ortalama tanı yaşı 46 olarak bildirilmiştir, ES'siz hastalarla kıyaslama yapılmamıştır (16).

Empty sella'ya yönelik yapılan çalışmalarda ise yaşlı hastalarda daha sık gözlendiği öne sürülmüş olup Guitelman'ın primer empty sellalı 175 hastadan oluşan çalışmasında ES tanı yaşı ortalama 48,2 ± 14 olarak bildirilirken, Zuhur ve arkadaşlarının ES üzerine yaptığı başka bir çalışmada ise ortalama yaş 49.9 ± 14.5 bildirilmiştir (114,117).

Tedavisiz semptom süresine yönelik bir çalışmaya ise rastlamadık. Bjerre'nin 2-13 yıl süreyle tedavisiz izlenen hastalarda yaptığı çalışmada (hastalardan 10'u 4 yıldan uzun süre önce yalnızca 3 ay, 1'i ise >3 ay bromokriptin tedavisi almış) 23 hastada 11 ES gelişmiş olduğu gösterilmiş olup bu yüksek oran hipotezimizi desteklemektedir (122). XIV. Akromegali Mütabakat konferansında da uzun süre GH maruziyeti ve tanıda gecikmenin yaşam kalitesinin azalmasıyla birlikte komorbidite ve mortalite risklerinin artmasına yol açacağı ve tedavi başarısının azalmasına ve ek tedaviye olan ihtiyacın artmasına neden olabileceği öne sürülmüştür (43). Bu literatürler ve çalışmamız ışığında empty sella gelişiminin de uzun süre anormal GH ve kitle etkisi maruziyetine bağlı bir komorbidite olabileceğini düşünmekteyiz.

Medikal tedavi süresince %23,53 ES geliştiği izlenmiştir. Bu oran oldukça yüksek olup medikal tedavinin ES gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda medikal tedavi ile kontrol sağlanamadığında uzun süre olan GH maruziyetinin de bir yansıması olabilir. Ancak çalışmamızdaki hastalarımızın merkezimizdeki tetkiklerinde semptom ve laboratuvar tetkikleri çoğunlukla kontrol

altındaydı. Aynı zamanda çalışmamızda tedavi öncesi semptom ve semptom süresi bilgisine ulaşabildiğimiz hastalarda yapılan istatistiksel analizde tedavisiz semptom süresi ile ES gelişimi arasında korelasyon bulunmamıştır. Medikal tedavi altında ES gelişen iki hastamızın görüntüleme takiplerinde adenomun zamanla regrese olduğu güncel görüntülemelerde görüntülenemediği gözlenmiştir. Bu sebeple bu oranın ön planda medikal tedavinin kendisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda primer ve preoperatif medikal tedavi yönünden yapılan incelemelerde; lanreotid, oktreotid, kabergolin ve pegvisomant kullanımı açısından ES gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak örneklem büyüklüğünün küçük olması sebebiyle çalışmamız bu konuda kısıtlıdır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Hasta grubunun nadir olması ve çok az sayıda hastada primer/preoperatif medikal tedavi seçilmesi sebebiyle kümülatif doz ve tedavi süresi açısından istatistiksel olarak inceleme yapılamadı.

Literatürde medikal tedavi yönünden ulaşabildiğimiz çalışmalar çok kısıtlı olup çoğunlukla vaka raporu şeklindedir. Somatostatin analoglarının kullanımında ES gelişimini bildiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Cozzi ve arkadaşlarının yaptığı primer medikal tedavi olarak ocreotide-LAR alan 67 hastayı kapsayan bir çalışmada adenom hacmi başlangıç IGF-1 ve GH seviyeleri ile korele ölçüde %82 oranında küçülmüş, ortalama 48 aylık takipte 3 hastanın adenomu kaybolmuş, 5 hastada empty sella gelişmiş olduğu bildirilmiştir (130). Lanreotid ile ES gelişimi için ise litereratürde yalnızca bir vaka raporuna ulaşılabilmiş olup, Auriemma ve arkadaşlarının sunduğu bu vaka raporunda; akromegali tanılı, makroadenomlu 61 yaş kadın hastada başlanan 120mg/28 günlük lanreotid tedavisinden 3 ay sonra IGF-1 tamamen normal aralığa dönmüş, 6.ayda yapılan görüntülemelerde adenoma rastlanmamış olup, sekonder empty sella gelişimi izlenmiş olduğu sunulmuştur (131). Somatostatin analogları ile ilgili diğer çalışmalar çoğunlukla antiproliferatif etkinliği ile adenom küçültücü etkisi ve hipofiz apopleksisine neden olabilmeleri üzerinedir. Colao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada %75,5 akromegali hastasında, 12 aylık primer somatostatin analog tedavisinden sonra %25 veya daha fazla tümör küçülmesi saptanmış, tümör küçülmesinin en iyi öngörücüsünün tedavi sonrası IGF-I

olduğu öne sürülmüş (132). Melmed ve arkadaşlarının yaptığı 14 çalışmadan (n=424) oluşan derleme makalesinde ise akromegali için birincil SRL tedavisi alan hastaların %36,6'sının tümör boyutunda önemli bir azalma yaşadığını tümör boyutundaki değişikliğin ise ortalama yüzde %19,4 azaldığını bildirildi (133). Ancak bu çalışmalar ES gelişimi yönünden değerlendirilmemiştir. Literatürde lanreotid tedavisi altında hipofiz apopleksisi gerçekleşen 5 vaka bildirilmiştir (134,135). Literatürde akromegali hastalarında kabergolin tedavisi sırasında empty sella gelişimi üzerine vaka bildirimine rastlanmadı. Prolaktinoma tedavisinde kabergolin kullanımının komplikasyonları üzerine olan bir çalışmada empty sella gelişen 1 vaka bildirilmiştir (136). Kabergolinin adenom küçültücü etkisine dair çalışmalardan; Sandret ve arkadaşlarının akromegalide kabergolin tedavisi üzerine yaptığı bir meta-analizde vakaların üçte birinde tümör küçülmesi bildirilmiştir (137). Abs ve arkadaşlarının akromegali hastalarında kabergolin tedavisi üzerine yaptığı bir başka çalışmada ise MRG takibi yapılan 21 hastanın 13'ünde tümör küçülmesi gösterilmiş olup, GH-PRL ko-sekresyonu olan 5 adenomda ise yarıdan fazla azalma olduğu bildirilmiştir (138). GH+ adenomlarda kabergolin tedavisi sırasında hipofiz apopleksisi üzerine vaka bildirimine veya çalışmaya rastlanmadı ancak, prolaktinoma'nın kabergolin ile tedavisi sırasında hipofiz apopleksisi gelişimi üzerine bildirilmiş vakalar bulunmaktadır (139–142). Dopamin agonistleri ile 4-22 yıl tedavi edilen makroprolaktinoma hastaları (n=115) ile yapılan bir çalışmada, 21 hastada asemptomatik hemorajik değişiklik, 2 sinin boyutunda büyüme, 101 hastada tümör boyutunda küçülme ve 29 (%25) hastada empty sella bildirilmiş, ancak kabergolin-bromokriptin ayrımı yapılmamıştır (143). Pegvisomantın GH + adenoma yönelik doğrudan antiproliferatif etkisi olmaması sebebiyle tümör küçültücü etkisi beklenmemektedir (95,144). Pegvisomantın empty sella veya hipofiz apopleksisi ile birlikteliğine dair vaka bildirimine de rastlanılmadı.

Bu çalışmalara dayanarak medikal tedavi sırasında ES gelişiminin, somatostatin analogları ve dopamin agonistlerinin adenom küçültücü etkisine sekonder veya hipofiz apopleksisini tetikleyebilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda adenom boyutlarının radyolojik değerlendirmesinde ES'li grupta transvers çap anlamlı olarak daha düşük bulundu, bu da ES oluşumunun daha küçük, özellikle transvers çapı daha kısa lezyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kraniyokaudal çap veya uzama yönelimi (eşit çap, transvers çap uzun, kraniyokaudal çap uzun) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Makroadenom/mikroadenom yönünden anlamlı fark saptanmasa da ES'li hastalarda mikroadenom daha yüksek oranda gözlendi. Urhan ve arkadaşlarının çalışmasında da ES olan hastalarda adenom boyutu daha küçük olmasına karşın istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (13). Sasagawa ve arkadaşları, akromegalili hastalar ile yaptığı bir çalışmada ES'li hastalarda adenom çapının istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğunu bildirilmiş, adenomların yarısının infrasellar bölgeye uzanım gösterdiğini bildirmiştir (15). Jadresic ve arkadaşlarının 128 akromegali hastasının görüntülerini değerlendirdiği bir çalışmada da adenomların %27'sinde düzensiz ve ön-aşağı uzanım gösterdiği, bu uzanım paterninin ES'li hasta grubunun ise yaklaşık yarısını oluşturduğu saptanmıştır. Suprasellar uzanım ise hastaların %27'sinde bildirilmiştir (129). Bier ve arkadaşlarının çalışmasında ise GH salgılayan adenomların çoğunlukla aşağı uzanım eğiliminde olduğu, lateral uzanımın az olduğu bildirilmiş. Bu büyüme eğiliminin ES oluşumunda etkili olduğu öne sürülmüştür. Aşağı büyüme paterninin GH yüksekliği ile ters orantılı olduğu saptanmış ancak IGF-1 düzeyi ile korelasyon bulunamamıştır (14). Potorac ve arkadaşlarının çalışmasında da GH salgılayan adenomlar %45,8 aşağı doğru uzama eğilimi gösterdiği, bunun erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır (145). Zada ve Hagiwara'nın farklı çalışmalarında ise GH üreten adenomların infrasellar genişleme eğiliminde olduğu saptanmış, ancak ES gelişimi ile ilgili analiz yapılmamıştır (146,147).

GH üreten adenomların aşağı doğru büyüme eğilimi altında yatan mekanizma tam netleştirilmemiş olup Ebner ve arkadaşları, GH salgılayan adenomlarda interkarotis mesafenin lateral uzamayı önlediğini öne sürmüştür (148). Liu ve Bier tarafından GH salgılayan adenomların bu aşağı büyüme eğiliminin ES gelişmesinde etkisinin mekanizması için ise parakrin etki ve adenomun sellaya doğrudan uzanımı öne sürülmüştür (6,14). Çeşitli çalışmalarda parakrin etki hipotezi ES'li hastalarda çoğunlukla sellar tabanın genişlemiş olması IGF-1'in sellar genişlemeye neden olduğu, akromegali hastalarında sellar kemik yapısının daha ince olduğu öne sürülerek

desteklenmiştir (6,14,129). Literatürdeki GH salgılayan adenomların kraniyokaudal uzama eğilimi ve ES gelişimine katkısını gösteren bu çalışmalara karşın bizim çalışmamızda kraniyokaudal çap ve kraniyokaudal uzama eğilimi yönünden anlamlı fark saptanmadı. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda ES+ hastalarda transvers çapın daha kısa olmasını, çalışmamızda anlamlı fark çıkmasa da ES pozitif hastalarda mikroadenomun daha yüksek oranda görünmesine dayanarak daha küçük adenom büyüklüğünü yansıttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda adenom lokalizasyonu yönünden anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$), bu anlamlılığın hipofizi tama yakın dolduran lezyonlar ve posteriora yerleşen lezyonlardan kaynaklandığı görüldü. Ancak hasta sayısının kısıtlı olması ve adenom lokalizasyonu kategorilerinin fazla olması sonucu istatistiksel anlamda hücre başına düşen değerlerin az olması sebebiyle bu istatistiğin gücü zayıftır. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar yalnızca ES olmayan grupta gözlendi. Hipofizi tama yakın dolduran adenomlar empty sellanın tanımı gereği (6) ES kabul edilemeyeceğinden ES sıklığı analizinde değerlendirmek tartışmalıdır. Bu sebeple hipofizi tama yakın dolduran adenomlar grubu çıkarıldıktan sonra tekrar yapılan analizde ES'li grup ve ES'siz grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ES'li ve ES'siz grup arasında invazyon yönünden de anlamlı fark bulunamamıştır.

ES'e neden olan GH salgılayan adenomlar ile ilgili literatürde empty sella ile birlikteliği bulunan GH+ adenomların lokalizasyonu ve invazyonu yönünden sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada empty sella birlikteliği olan adenomların sıklıkla posteriorda, sellar tabana ve klivusa yakın yerleştiği öne sürülmüştür(6). Potorac ve arkadaşlarının 252 akromegali hastasıyla yaptıkları çalışmada mikroadenomlarda kavernöz sinüs ve optik sinire uzanım anlamlı olarak daha az saptanmıştır (145). Sharifi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23 ES+ somatotrof adenom vakasından 6'sında sfenoid sinüs ve klivusa invazyon bildirilmiştir (16). Çalışmamızda ES'li ve ES'siz hastalarda invazyon oranı hemen hemen eşitken, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klivusa invazyon oranı ES'li hastalarda daha sık olup, optik sinir invazyonu ise ES'li hastalarımızda gözlenmemiştir. Bu durum güncel literatürle benzerdir. Bu bulgular da adenomun lokalizasyonu yönelimi ve invazyonu

ile ilişkili olarak sellar bölgeye yaklaştıkça parakrin etki ile empty sellaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

Liu ve arkadaşları da 69 GH+ mikroadenom ile yaptığı çalışmasında 14 ES vakasınn 12'sinde sellar genişleme olması, vakalarının hiçbirinde apopleksi bulgusu olmaması ve mikroadenomlarda ve fonksiyonel adenomlarda apopleksinin daha nadir gözlenmesine (149) dayanarak GH+ mikroadenomlardaki ES birlikteliğininin parakrin etkiden kaynaklandığını öne sürmüştür (6). Osella ve Mnif Feki'nin sunduğu ektopik GHRH salımına bağlı somatotrof hiperplazisi ve empty sella birlikteliğini gösteren ve bunlara genişlemiş sellanın eşlik ettiği vaka raporları da bu hipotezi destekler niteliktedir (150,151). Sellar bölgede kitle olmaması ile ES'in etiyolojisnde en sık öne sürülen hipotezlerden intrakraniyal basınç artışı ve hipofiz apopleksisi (7,10,112,115,119) bu vakalarda düşünülmemiştir. Bjerre insidental saptanan ES'lerde hipofizer adenom eşlik etmeyen vakalarda sellar mesafenin normal olmasına dayanarak parakrin etki ile sellar kemik üzerine etkisi hipotezini destekler (12). Yine literatürde parakrin etkiyi destekleyen bir diğer hipotez ise MRG'de tespit edilemeyecek kadar küçük adenom varlığıdır, Sasagawa ve arkadaşlarının çalışmasında görüntülemede ES bulunup adenom gözlenmeyen ancak cerrahi olarak bulunan adenomlar bildirilmiştir (15). Ancak bizim çalışmamızda tanı anında ES olup, adenom varlığı kanıtı olmayan vaka bulunmamaktadır.

Çalışmamızda belirgin hipofiz enfarktüs düşündüren öyküsü olan hasta bulunmamaktadır. Ancak tedavi altında iken ES gelişen ve adenomu kaybolan iki hastamız mevcuttur. Her iki hastanın da semptom anamnezine ulaşılamamış olması sebebiyle bu konuda yorumumuz kısıtlıdır ancak ön planda adenomun medikal tedaviye bağlı olarak kontrol altında küçüldüğünü düşünmekteyiz ancak bu durum medikal tedaviye bağlı veya adenomun kendisinden kaynaklı hipofiz apopleksisi sonucu da meydana gelmiş olabilir.

Literatürde hipofiz apopleksisi üzerine yapılan çalışmalarda çoğunlukla fonksiyonel mikroadenomlarda daha nadir beklendiği üzerinde durulmuştur. Veldhuis ve Hammond derleme çalışmasında nonfonksiyone makroadenomlarda apoleksinin daha sık gözlendiği, fonksiyonel mikroadenomlarda daha nadir gözlendiğini öne sürmüştür (152). Möller-Goede'nin 396 hipofiz adenomu ile yaptığı çalışmada 42

hipofiz apopleksisi saptanmış, bunların hepsi makroadenom olarak bildirilmiş.32'si nonfonksiyonel, 10'u ise hormon aktif adenomlarda saptanmıştır. Aynı zamanda antitrombotik tedavinin de yatkınlığı artırdığı saptamış (149). Bier ve arkadaşlarının 158 akromegali (47 mikroadenom,112 makroadenom) ve 200 kontrol gruplu çalışmasında ES vakalarının sadece birinde apopleksi düşündüren öyküsü olduğu bildirilmiş, ES gelişiminde adenomun aşağı doğru büyüme eğiliminin etkili olduğu savunulmuştur (14). Liu ve arkadaşlarının 69 GH+ mikroadenom hastasında ES sıklığı araştırılması yönünden yaptıkları çalışmada vakaların hiçbirinde apopleksi düşündüren semptom olmadığını bildirmiş, mikroadenomlarda apopleksinin nadir olmasını da öne sürerek çalışma grubundaki mikroadenomlardaki ES oluşumunun apopleksi kaynaklı olmadığını, muhtemel parakrin etkiden kaynaklı olduğunu savunmuştur (6). Bjerre ve arkadaşları ise tedavisiz izlenen 2-13 yıl süreyle takipli 23 hastanın 8'inde hipofiz enfarktüsü düşündüren öykü olduğunu ve bunların 6'sında ES saptandığını bildirmiş, Çalışmaya alınan hastalardan 11'inde kısa süreli bromokriptin tedavisi öyküsü olduğunu (10'u 4 yıldan önce ,3 aydan kısa süre ile,1'i 3 aydan uzun süre), bu hastalardan da 6'sında hipofiz enfarktüs semptomu olup, 5'inde ES saptandığını bildirmiştir (122). Çalışmamızda kitlesi regrese olarak kaybolan ES'li hastalarımızın adenomları birinin mikroadenomken diğerinin makroadenomdu. Her ikisi de primer medikal tedavi altındaydı. Bu durumun medikal tedavinin kendisinden kaynaklanabileceğini veya medikal tedavinin apopleksiyi tetikleyebileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde ES'li akromegali hastalarda laboratuvar parametreleri üzerine sınırlı çalışma bulunmaktadır. Urhan ve arkadaşlarının 102 akromegali hastasında yaptıkları çalışmada ES'li hastalarda prolaktin ve nadir GH anlamlı olarak düşük bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da IGF-1 ES'li hastalarda daha yüksek saptanmış (13). Buna karşın Sharifi ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık eş zamanlı hormonal bozukluk prolaktin yüksekliği olarak bildirilmiş (16). Bizim çalışmamızda ise ES olmayan hastalarda IGF-1 düzeyinde anlamlı olmayan yükseklik bulundu. Benzer şekilde ES'li hastalarda prolaktin ve GH da daha düşük ortalamada gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. OGTT ile GH değerlerinin ölçümü hastalığın tanısında rutin olmaması, şüphe halinde önerilmesi (43) ve çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle sınırlı sayıda hastanın tedavi öncesi OGTT

testi değerlendirilebildi. Değerlendirmeye alınan 37 hastada nadir GH değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Diğer hormon değerleri ise gruplar arasında benzerdi**.** Literatürde ve çalışmamızdaki bu farklı sonuçlar akromegalinin nadir hastalık olması, çalışmalara dahil edilebilen hasta sayısının sınırlı olması sebebiyle çalışmaların kısıtlı olmasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz. Daha geniş kapsamlı hasta grubu ile belki de çok merkezli yapılacak çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Akromegalide kalsiyum ve fosfor hastalık aktivitesi ile ilişkili gösterilmiştir (153). Çalışmamızda hastalık aktivitesi hakkında fikir vereceğini düşünerek kalsiyum ve fosfor düzeylerini de karşılaştırdık, ancak gruplar arasında anlamlı fark saptamadık.

Literatürde empty sellaya yönelik çalışmalarda sıklıkla hipopituarizm bildirilmiştir. Guitelman ve arkadaşlarının 175 ES hastasını kapsayan çalışmasında %28 sıklıkla hipopituarizm bildirilirken, Zuhur ve arkadaşları tarafından parsiyel ES ve tam ES'leri ayırarak yapılan çalışmasında ise tam ES'lerde bu oranın daha da yüksek olduğu (tam ES'te hipopituarizm: %67,4 iken parsiyel ES: %14,9) gösterilmiştir (114). Urhan ve arkadaşlarının çalışmasında ise akromegalili hastalarda hipopituarizm ile ilgili olarak ES'li ve ES'siz grupta anlamlı fark saptanmamış. Bizim çalışmamızda hipogonadizm yönünden FSH, LH, estradiol ve testesteron seviyeleri premenepozal-postmenepozal, menstüral dönemden ve yaştan etkilenmesi sebebiyle istatistiksel olarak değerlendirilmedi. Takiplerimizde hasta bazlı değerlendirme ile hipogonadizm tanısı konulan hastaları karşılaştırdık ancak anlamlı fark bulmadık. Kortizol ve TSH seviyeleri de her iki grup arasında benzer olarak saptadık. Yine klinik takibimizde hasta bazlı değerlendirme ile adrenokortikal yetmezlik ve hipotiroidi tanısı alan hastaları inceledik, ancak ES'li ve ES'siz gruplar arasında farklılık saptamadık. Değerlendirmeyi yanlış yönlendirebileceği için tiroidektomili 5 hastayı değerlendirmeden hariç tuttuk. Empty sellada hipopituarizm oldukça yüksek oranda görülmekteyken akromegalide fark gözlenmemesi dikkat çekici olup, bu durum akromegalide ES gelişiminin altta yatan mekanizması ile ilgili olabilir. Aynı zamanda bu durum çalışmamızdaki ES'lerin çoğunluğunun parsiyel ES olması ile de ilişkili olabilir. Bu konuyu aydınlatmak üzere daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Aynı zamanda başta hipofizin tamamını kaplayan makroadenomlar olmak üzere adenomlar

empty sella oluşumuna sebep vermese dahi hipofiz dokusunu baskılayıp inceltebileceğinden ES'e benzer sonuçlar yaratabileceğini, ES'li ve ES'siz hastalar arasında hipopituarizm yönünden anlamlı farklılık bulunmamasının bundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Hipofiz ve adenomun sellar boşluğun %50'den azını doldurması olan empty sella tanımının (6) haricinde, empty sella olmadan hipofiz dokusunun incelmesi ile ilgili yeni tanımlama ve çalışmalar yapılabilir.

Guitelman ve arkadaşları ES'li hastalarda %59 sıklıkla baş ağrısı olduğunu bildirmişler (117). Sharifi somatotrof adenomlu 23 ES hastasının 6'sının baş ağrısı tariflediğini bildirmiş (16), Zuhur ve arkadaşları ise parsiyel ES'li hastaların %47si, tam ES'li hastaların%35'inin baş ağrısı ile hastaneye başvurduğunu bildirmiş (114). Çalışmamızda empty selladada sık görülen bir bulgu olan baş ağrısı başta olmak üzere semptomları da karşılaştırdık, ancak gruplar arası fark saptamadık. Ancak çalışmanın retrospektif olması, hastaların tamamının anamnezine ulaşılamaması ve semptomların subjektif olması bu konuda yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

PES'in hipertansiyonla güçlü bir şekilde ilişki içinde olması, hiperkapni kronik BOS basıncı yükselmesine neden olabilmesi ve OSAS'ın intrakraniyal basınç artışına sebep olabilmesi (115,154) açısından hipertansiyon ve OSAS'ın ES gelişimi üzerine etkili olabileceğini düşündük ancak çalışmamızda OSAS ve HT dahil hiçbir ek hastalıkla ilişki bulunmadı.

Giustina ve arkadaşlarının çalışmasında ES'li hastaların %84'ünde bazal BOS basıncı yüksek bulunmuştur, bu çalışmada akromegali değerlendirilmemiştir (115). Makroadenomların da kitle etkisiyle intrakraniyal basıncı arttırabileceğini düşünüyoruz ancak çalışmanın retrospektif olması, buna yönelik göz dibi muayenelerinin rutinimizde olmaması, görüntülemelerin intrakraniyal basıncı da değerlendirmeyi kapsayacak nitelikte olmaması sebebiyle tarafımızca intrakraniyal basınç artışı değerlendirilememiştir.

Empty sellaya yönelik çalışmalar kadınlarda ve obezlerde daha sık olduğu yönündedir (114,117,128). Liu ve arkadaşlarının akromegalili hastalarda yaptığı çalışmasında da kadınlarda daha sık ES bulunmuş, bu durumun da kadın predominansı gösteren intrakranial basınç artışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (6). Buna

karşın bizim çalışmamızda akromegali hastalarında cinsiyet bakımından ES'li ve ES'siz grup arasında fark saptanmadı. Benzer şekilde Urhan ve arkadaşlarının çalışmasında da fark saptanmamıştır (13).

Çalışmamızda VKİ genel popülasyona göre akromegali hastalarında artmış olup ES'li ve ES'siz gruplar arasında fark saptanmadı. Benzer şekilde Urhan ve arkadaşlarının çalışmasında da VKİ ortalaması yüksek olup, gruplar arası fark saptanmamış (13).

Zhang ve arkadaşlarının akromegali hastalarında postoperatif remisyonu değerlendirdikleri çalışmalarında 3.ayda remisyon oranı ES'li hastalarda %36,4 iken, ES'siz hastalarda %60,7, 1.yılda remisyon oranı ise ES'li hastalarda %54 iken ES'siz hastalarda %72 saptanmıştır. Her iki durumda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ES varlığı 3.ayda remisyon için düşürücü bağımsız risk faktörü olarak sunulmuştur (155). Sasagawa ve arkadaşlarının çalışmasında ise 3.ayda remisyon oranı değerlendirilmiş ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (15). Urhan ve arkadaşlarının çalışmasında da remisyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (13). Mehta ve arkadaşları ise Cushing hastalığında empty sella varlığında, tam ES'te daha fazla olmak üzere cerrahi başarısızlık ve tekrarlama oranın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11).

Bizim çalışmamızda ise postoperatif remisyon, ek medikal tedavi ihtiyacı ve nüks yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. ES'li hastaların sadece 4'ü cerrahi tedavi almış olup 3'ünde 3.ay da kür sağlanmış, 1'inde medikal tedavi desteği gerekmiş, hastaların hiçbirinde nüks gerçekleşmemiştir. Bu konuda ES'in cerrahi başarıyı ve kür başarısını düşüreceği hipoteziyle çelişmekteyiz ancak cerrahi tedavi uygulanan ES'li sadece 4 hasta olmasından kaynaklı olarak değerlendirme çok güçlü değildir.

Yoğun granüllü adenomlar, daha selim seyirli bildirilirken, seyrek granüllü adenomlar ise daha agresif seyirli olarak bildirilmiştir (33,34). Çalışmamızda adenomun agresif özellikleri ile ES gelişimi üzerine yorum yapabilmek adına adenomun patoloji alt tipine göre yaptığımız karşılaştırmada ES ilişkisinde anlamlı fark bulmadık ancak bu konuda akromegalinin nadir bir hastalık olması ve patoloji alt gruplarının çok çeşitli olması sebepli kategori başına düşen veri sayısının düşük

olmasından dolayı Urhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya (13) benzer şekilde çalışmamız kısıtlıdır, bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızın patolojilerinde Ki-67 indekslerini ve p53 boyanma özelliklerini de inceledik ancak anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde Ki-67 ve p53 ile ES gelişimi ile ilgili çalışmaya rastlamadık ancak Halefoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ki-67 ile artmış maksimum tümör çapı ilişkili bulunurken, p53'ün ise anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (156).

Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı ise çalışma grubumuzun nadir bir grup olması, uzun yıllardır kliniğimizde takip edilmelerine rağmen operasyon tarihi çok eski olan hastalarımızın preoperatif hipofiz MR görüntülerinin kaydının silinmesidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda akromegali tanılı hastalarda incelenen preoperatif görüntülerde empty sella sıklığı %15,28 olarak saptanmış olup bu birlikteliğin nadir olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda medikal tedavi altında gelişen empty sella oranı ise %23,53 saptanmıştır. Çalışmamızda empty sella birlikteliği olan hastalar daha geç yaşta akromegali tanısı almıştır. Bu durumun tanı gecikmesi ve uzun süre anormal GH maruziyeti ilgili olabileceğini ve komorbidite sayılabileceğini düşünmekteyiz. Empty sella varlığının akromegali prognozu üzerine herhangi olumlu veya olumsuz etkisi bulunmamıştır. Akromegali ve empty sella birlikteliğinin altında yatan mekanizmalar ve empty sella varlığının akromegali hastalığının prognozu üzerine etkisi halen belirsizliğini korumakta olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Ilie I, Korbonits M. Clinical Features of Acromegaly. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2016; 212–222. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.95964-6.
2. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1): 4–9. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x.
3. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Incidence of Benign and Malignant Tumors in Patients With Acromegaly Is Increased: A Nationwide Population-based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; https://doi.org/10.1210/clinem/dgab560.
4. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary Empty Sella. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9): 5471–5477. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0288.
5. Lenz AM, Root AW. Empty sella syndrome. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2012;9(4): 710–715.
6. Liu W, Zhou H, Neidert MC, Schmid C, Bernays RL, Ni M, et al. Growth hormone secreting pituitary microadenomas and empty sella – An under-recognized association? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014;126: 18–23. https://doi.org/10.1016/J.CLINEURO.2014.08.012.
7. Rice-Canetto TE, Carroll P, Reier L, Siddiqi J. Asymptomatic Empty Sella: A Literature Review and Suggestions for Evaluation in Clinical Practice. *Cureus*. 2024; https://doi.org/10.7759/cureus.75965.
8. Kaufman B, Chamberlin WB. The Ubiquitous 'Empty' Sella Turcica. *Acta Radiologica. Diagnosis*. 1972;13(P1): 413–425. https://doi.org/10.1177/02841851720130P147.
9. Auer MK, Stieg MR, Crispin A, Sievers C, Stalla GK, Kopczak A. Primary Empty Sella Syndrome and the Prevalence of Hormonal Dysregulation. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2018; https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0099.

10. Padovano Sorrentino F, Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Pontecorvi A, De Marinis L. Empty sella syndrome: an update. *Pituitary*. 2025;28(1): 13. https://doi.org/10.1007/s11102-024-01475-z.
11. Mehta GU, Bakhtian KD, Oldfield EH. Effect of primary empty sella syndrome on pituitary surgery for Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121(3): 518–526. https://doi.org/10.3171/2014.3.JNS132012.
12. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*. 1990;130: 1–25.
13. Urhan E, Hacioglu A, Okcesiz I, Karaca Z, Kara CS, Unluhizarci K. The coexistence of newly diagnosed acromegaly with primary empty sella: More frequent than expected? *Growth Hormone and IGF Research*. 2023;68. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101521.
14. Bier G, Hempel JM, Grimm F, Ernemann U, Bender B, Honegger J. Quantification of specific growth patterns and frequency of the empty sella phenomenon in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *European Journal of Radiology*. 2018;104: 79–86. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.05.009.
15. Sasagawa Y, Hayashi Y, Tachibana O, Oishi M, Fukui I, Iizuka H, et al. Clinical characteristics of acromegalic patients with empty sella and their outcomes following transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2017;20(4): 403–408. https://doi.org/10.1007/s11102-017-0798-6.
16. Sharifi G, Mohammadi E, Paraandavaji E, Tavangar SM, Dabbagh Ohadi MA, Jafari A, et al. Empty sella in somatotropic pituitary adenomas; a series of 23 cases. *Frontiers in Surgery*. 2024;11. https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1350032.
17. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3(1): 17. https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-17.
18. Armocida E, Bianucci R, Varotto E, de Herder WW, Galassi FM. Hereditary acromegalic gigantism in the family of Roman Emperor Maximinus Thrax. *Medical Hypotheses*. 2020;136: 109525. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109525.

19. *Bibliographies of romans emperors, Maximunus Thrax*. imperiumromanum.pl. https://imperiumromanum.pl/en/biographies/maximinus-thrax/ [Accessed 28th April 2025].
20. Marrie P. On two cases of acromegaly: marked hypertrophy of the upper and lower limbs and the head. *Rev Med*. 1886;6: 297–333.
21. Benda C. Beitrage zur normalen und pathologischen histologie der menschlichen hypophysis cerebri. *Beitrage zur normalen und pathologischen histologie der menschlichen hypophysis cerebri. Klin Wochenschr*. 1900;52: 1205–1210.
22. Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly: with remarks on the function of the hypophysis. *Annals of Surgery*. 1909;50(6): 1002–1017.
23. Evans HM, Long JA. The effect of the anterior lobe of the pituitary administered intra-peritoneally upon growth, maturity and oestrus cycle of the rat. *Anat Rev.* 1921; 21–62.
24. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly : An epidemiological study,. *Endocrinological Investigation*. 1993;16: 181–187.
25. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews*. 2004;25(1): 102–152. https://doi.org/10.1210/er.2002-0022.
26. Matyjaszek-Matuszek B, Obel E, Lewicki M, Kowalczyk-Bołtuć J, Smoleń A. Prevalence of neoplasms in patients with acromegaly – the need for a national registry. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018;25(3): 559–561. https://doi.org/10.26444/aaem/85652.
27. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical Cardiology*. 2018;41(3): 419–425. https://doi.org/10.1002/clc.22867.
28. Adigun OO, Nguyen M, Fox TJ, Anastasopoulou C. *Acromegaly*. StatPearls [Internet]. https://b151d261525caba499e7105a46a9e7576082513d.vetisonline.com/books/NBK431086/ [Accessed 18th April 2025].

29. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature*. 1987;330(6148): 566–568. https://doi.org/10.1038/330566a0.
30. Bogusławska A, Korbonits M. Genetics of Acromegaly and Gigantism. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7): 1377. https://doi.org/10.3390/jcm10071377.
31. Xekouki P, Azevedo M, Stratakis CA. Anterior pituitary adenomas: inherited syndromes, novel genes and molecular pathways. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2010;5(5): 697–709. https://doi.org/10.1586/eem.10.47.
32. Ershadinia N, Tritos NA. *Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update*. Mayo Clinic Proceedings. 2022. p. 333–346. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007.
33. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A structural and functional acromegaly classification. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(1): 122–131. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2468.
34. Melmed S. Acromegaly. In: Robertson RP (ed.) *DeGroot's Endocrinology*. 8th ed. 2022. p. 81–98.
35. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2022;33(1): 6–26. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7.
36. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF, et al. Pituitary carcinoma, a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1997;79(4): 804–812. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:4<804::AID-CNCR18>3.0.CO;2-3.
37. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5): 555–574. https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.010.

38. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M, et al. Acromegaly Caused by Secretion of Growth Hormone by a Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(25): 1871–1876. https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422504.
39. Karges B, Pfäffle R, Boehm BO, Karges W. Acromegaly Induced by Growth Hormone Replacement Therapy. *Hormone Research in Paediatrics*. 2004;61(4): 165–169. https://doi.org/10.1159/000076007.
40. Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A, et al. Somatotroph Hyperplasia, Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *Journal of Clinical Investigation*. 1982;70(5): 965–977. https://doi.org/10.1172/JCI110708.
41. Melmed S. Acromegaly. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(14): 966–977. https://doi.org/10.1056/NEJM199004053221405.
42. Melmed S. *Medical Progress Acromegaly*. 2006. www.nejm.org
43. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2023;27(1): 7–22. https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1.
44. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. *Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014. p. 3933–3951. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700.
45. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1): 22–32. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8.
46. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: An update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(4): E937–E946. https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096.

47. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual Irregularity in Women with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(8): 2731–2735. https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5858.
48. Dermatovenerol A, Akoglu G, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B. *ACTA DERMATOVENEROLOGICA CROATICA ACTA DERMATOVENEROLOGICA CROATICA Cutaneous Findings in Patients with Acromegaly*. Croat. 2013.
49. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(11): 3189–3202. https://doi.org/10.1172/JCI39375.
50. Rosenow F, Reuter S, Deuß U, Szelies B, Hilgers R, Winkelmann W, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clinical Endocrinology*. 1996;45(5): 563–569. https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.00852.x.
51. Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov E V, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(11): 804–826. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00244-3.
52. Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology*. 2004; 439–446. https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439.
53. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clinical Endocrinology*. 1997;46(5): 545–549. https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1680985.x.
54. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spiezia S, Cerbone G, Marinò V, et al. Prostatic Hyperplasia: An Unknown Feature of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3): 775–779. https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4645.

55. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JWA, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after Long-Term Remission for Acromegaly: Persisting Joint-Related Complaints Cause Reduced Quality of Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5): 2731–2739. https://doi.org/10.1210/jc.2004-2297.
56. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone Turnover, Bone Mineral Density, and Fracture Risk in Acromegaly: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2): 384–394. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2937.
57. Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Giannatempo GM, Frusciante V, Villella M, et al. Skeletal Involvement in Female Acromegalic Subjects: The Effects of Growth Hormone Excess in Amenorrheal and Menstruating Patients. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(10): 1729–1736. https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.10.1729.
58. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JAH, et al. The Pathology of Median Neuropathy in Acromegaly. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133(3): 197–201. https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-3-200008010-00011.
59. Dinn JJ, Dinn EI. Natural history of acromegalic peripheral neuropathy. *The Quarterly journal of medicine*. 1985;57(224): 833–842.
60. Resmini E, Tagliafico A, Nizzo R, Bianchi F, Minuto F, Derchi L, et al. Ultrasound of peripheral nerves in acromegaly: changes at 1-year follow-up. *Clinical Endocrinology*. 2009;71(2): 220–225. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03468.x.
61. Wass JAH, Cudworth AG, Bottazzo GF, Woodrow JC, Besser GM. An Assessment Of Glucose Intolerance In Acromegaly And Its Response To Medıcal Treatment. *Clinical Endocrinology*. 1980;12(1): 53–59. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb03132.x.
62. Katznelson L. Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary*. 2009;12(2): 136–142. https://doi.org/10.1007/s11102-008-0104-8.

63. Quigley R, Baum M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;88(2): 368–374. https://doi.org/10.1172/JCI115312.
64. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *The Quarterly journal of medicine*. 1993;86(5): 293–299.
65. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Morte AM Della, et al. Impact of Patient's Age and Disease Duration on Cardiac Performance in Acromegaly: A Radionuclide Angiography Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(5): 1518–1523. https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5674.
66. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau PJ, Birman P, et al. Cardiovascular Effects of the Somatostatin Analog Octreotide in Acromegaly. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113(12): 921–925. https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-921.
67. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical Endocrinology*. 1994;41(1): 95–102. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x.
68. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac Involvement in Acromegaly: Specific Myocardiopathy or Consequence of Systemic Hypertension? [1]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(4): 1047–1053. https://doi.org/10.1210/jcem.82.4.3876.
69. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer in Patients with Acromegaly – Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS ONE*. 2014;9(2): e88787. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787.
70. Kasuki L, Maia B, Gadelha MR. *Acromegaly and Colorectal Neoplasm: An Update*. Frontiers in Endocrinology. 2022. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924952.

71. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. *Akromegali, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*. türkiye endokrin ve metabolizma derneği; 2022. www.temd.org.tr
72. Pivonello R, Neggers SJCMM, Imran SA. Psychopathology in Acromegaly—Real and Perceived. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(10): 2470–2474. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad237.
73. Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, et al. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *European Journal of Endocrinology*. 2019;181(1): 55–67. https://doi.org/10.1530/EJE-19-0139.
74. Ribeiro-Oliveira A, Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(1): 17–22. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0744.
75. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and Glucose-Suppressed GH Levels Less Than 1 μg/L in Newly Diagnosed Acromegaly. *Pituitary*. 2003;6(4): 175–180. https://doi.org/10.1023/B:PITU.0000023424.72021.e2.
76. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and Glucose-Suppressed GH Levels Less Than 1 μg/L in Newly Diagnosed Acromegaly. *Pituitary*. 2003;6(4): 175–180. https://doi.org/10.1023/B:PITU.0000023424.72021.e2.
77. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5): 1509–1517. https://doi.org/10.1210/jc.2008-2421.
78. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary Magnetic Resonance Imaging for Sellar and Parasellar Masses: Ten-Year Experience in 2598 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6): 1633–1641. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0168.

79. Lonser RR, Kindzelski BA, Mehta GU, Jane JA, Oldfield EH. Acromegaly without Imaging Evidence of Pituitary Adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9): 4192–4196. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0570.

80. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly Due to Secretion of Growth Hormone by an Ectopic Pancreatic Islet-Cell Tumor. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(1): 9–17. https://doi.org/10.1056/NEJM198501033120103.

81. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3): 294–302. https://doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x.

82. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26): 2551–2562. https://doi.org/10.1056/NEJMra1817346.

83. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020;21(4): 667–678. https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z.

84. Chen CJ, Ironside N, Pomeraniec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochirurgica*. 2017;159(11): 2193–2207. https://doi.org/10.1007/s00701-017-3318-6.

85. Marquez Y, Tuchman A, Zada G. Surgery and Radiosurgery for Acromegaly: A Review of Indications, Operative Techniques, Outcomes, and Complications. *International Journal of Endocrinology*. 2012;2012: 1–7. https://doi.org/10.1155/2012/386401.

86. Coopmans EC, Postma MR, Wolters TLC, van Meyel SWF, Netea-Maier R, van Beek AP, et al. Predictors for Remission after Transsphenoidal Surgery in Acromegaly: A Dutch Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(6): 1783–1792. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab069.

87. Agrawal N, Ioachimescu AG. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary*. 2020;23(5): 582–594. https://doi.org/10.1007/s11102-020-01063-x.
88. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, Bonert V, Buchfelder M, Cappabianca P, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(6): 668–675. https://doi.org/10.1007/s11102-017-0832-8.
89. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1): 76–83. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0765-7.
90. Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp HJ, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature. *Pharmacological Reviews*. 2018;70(4): 763–835. https://doi.org/10.1124/pr.117.015388.
91. Gariani K, Meyer P, Philippe J. Implications of Somatostatin Analogues in the Treatment of Acromegaly. *European Endocrinology*. 2010;9(2): 132. https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.02.132.
92. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly – Diagnosis and Clinical Management. *QJM*. 2016; hcw004. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw004.
93. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5): 1682. https://doi.org/10.3390/ijms21051682.
94. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *European Journal of Endocrinology*. 2021;185(4): 525–538. https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239.
95. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(6): 577–589. https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1.

96. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3): 1588–1593. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1967.
97. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(2): 374–378. https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4556.
98. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(5): 1327–1335. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443.
99. Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly: Pros. *Endocrine*. 2014;46(2): 215–219. https://doi.org/10.1007/s12020-014-0206-1.
100. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of Gamma Knife Radiosurgery in 82 Patients with Acromegaly: Correlation with Initial Hypersecretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8): 4483–4488. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0311.
101. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1): 154–168. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0783-5.
102. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human*. *Endocrine Reviews*. 1998;19(6): 717–797. https://doi.org/10.1210/edrv.19.6.0353.
103. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *Journal of Clinical Investigation*. 1988;81(4): 968–975. https://doi.org/10.1172/JCI113450.
104. Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1): 33–45. https://doi.org/10.1007/s11102-017-0792-z.

105. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Sjogren K, Watts CKW, Low TH, et al. *Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2*. www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.0337600100
106. Cila A. Hipofiz Adenomlarında Radyoloji. *Türk Nörosirurji Dergisi*. 2006;Cilt: 16, Sayi: 2,(2): 80–83.
107. Iskra T, Stachera B, Możdżeń K, Murawska A, Ostrowski P, Bonczar M, et al. Morphology of the Sella Turcica: A Meta-Analysis Based on the Results of 18,364 Patients. *Brain Sciences*. 2023;13(8): 1208. https://doi.org/10.3390/brainsci13081208.
108. Hatipoglu G. Hipofiz Adenomlarinin Goruntulenmesi. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2022;10(2): 183–197. https://doi.org/10.5152/trs.2022.221865.
109. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019;21(Supplement_5): v1–v100. https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150.
110. Kirsch CFE. Imaging of Sella and Parasellar Region. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2021;31(4): 541–552. https://doi.org/10.1016/j.nic.2021.05.010.
111. Kucharczyk W, Loevner LA. Diseases of the Sella Turcica and Parasellar Region. In: 2024. p. 3–11. https://doi.org/10.1007/978-3-031-50675-8_1.
112. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, De Marinis L. Empty sella syndrome: Multiple endocrine disorders. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021;181: 29–40. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00003-8.
113. Neelon FA, Goree JA, Lebovitz HE. The primary empty sella: clinical and radiographic characteristics and endocrine function. *Medicine*. 1973;52(1): 73–92.
114. Zuhur SS, Kuzu I, Ozturk FY, Uysal E, Altuntas Y. Anterior pituitary hormone deficiency in subjects with total and partial primary empty sella: Do all cases need endocrinological evaluation? *Turkish Neurosurgery*. 2014;24(3): 374–379. https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8671-13.0.

115. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavo S, Crillo S, et al. Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J. Endocrinol. Invest*. 2010;33: 343. https://doi.org/10.3275/6885.
116. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Garrity JA, Kurland LT. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Mayo Clinic Proceedings*. 1994;69(2): 169–180. https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61045-3.
117. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M, Chervin A, Katz D, Miragaya K, et al. *Primary empty sella (PES): A review of 175 cases*. Pituitary. 2013. p. 270–274. https://doi.org/10.1007/s11102-012-0416-6.
118. Sage M, Blumbergs PC. Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation. *Australas Radiol* . 2000;44: 341–348.
119. Lundholm MD, Yogi-Morren D. *A Comprehensive Review of Empty Sella and Empty Sella Syndrome*. Endocrine Practice. 2024. p. 497–502. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.03.004.
120. Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K, Yokokawa N, Ichikawa K, Ishhihara M, et al. Antipituitary Antibodies in Patients With the Primary Empty Sella Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(4): 633–638. https://doi.org/10.1210/jcem-67-4-633.
121. Manavela MP, Goodall CM, Katz SB, Moncet D, Bruno OD. The association of Cushing's disease and primary empty sella turcica. *Pituitary*. 2001;4(3): 145–151. https://doi.org/10.1023/A:1015310806063.
122. Bjerre P, Lindholm J, Videb^k H. *The Spontaneous Course of Pituitary Adenomas and Occurrence of an Empty Sella in Untreated Acromegaly**. 1986.
123. Molitch ME, Hieshima GB, Marcovitz S, Jackson A N IMD, Wolpert DS. *Coexıstıng Prımary Empty Sella Syndrome and Acromegaly*. Clinical Endocrinology. 1977.
124. Jellinek EH. EMPTY SELLA SYNDROME AND PITUITARY APOPLEXY. *The Lancet*. 1988;331(8593): 1053. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91869-7.
125. Hekimsoy Z, Yünten N, Sivrioglu S. Coexisting acromegaly and primary empty sella syndrome. *Neuro endocrinology letters*. 2004;25(4): 307–309.

126. Schmid C, Schlapfer I, Peter M, Boni-Schnetzler M, Schwander J, Zapf J, et al. Growth hormone and parathyroid hormone stimulate IGFBP-3 in rat osteoblasts. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1994;267(2): E226–E233. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1994.267.2.E226.
127. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *Journal of Neurosurgery*. 1981;55(2): 187–193. https://doi.org/10.3171/jns.1981.55.2.0187.
128. Gallardo' E, Schachter' D, Caceres E, Becker' P, Colint E, Martinezt C, et al. *The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances*. Clinical Endocrinology. 1992.
129. Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *The Quarterly journal of medicine*. 1982;51(202): 189–204. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067716.
130. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(4): 1397–1403. https://doi.org/10.1210/jc.2005-2347.
131. Auriemma RS, Galdiero M, Grasso LFS, Vitale P, Cozzolino A, Lombardi G, et al. Complete disappearance of a GH-secreting pituitary macroadenoma in a patient with acromegaly: Effect of treatment with lanreotide Autogel and consequence of treatment withdrawal. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(5): 993–999. https://doi.org/10.1530/EJE-09-0769.
132. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: A prospective study in 99 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(6): 2112–2118. https://doi.org/10.1210/jc.2005-2110.

133. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A Critical Analysis of Pituitary Tumor Shrinkage during Primary Medical Therapy in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7): 4405–4410. https://doi.org/10.1210/jc.2004-2466.
134. Shiraishi K, Akai T, Tomita T, Hayashi R, Minamisaka T, Kuroda S. Pituitary apoplexy in endocrinologically silent adenoma during somatostatin analog administration for pancreatic neuroendocrine tumor: A case report. *Neuropathology*. 2024;44(3): 247–251. https://doi.org/10.1111/neup.12959.
135. Bakiri F, Herrera J, Riestra M, Perrichot O, Pertierra J, Bruno OD, et al. *Pituitary apoplexy after somatostatin analogue administration: Coincidental or causative?*. Clinical Endocrinology. 2014. p. 471–473. https://doi.org/10.1111/cen.12339.
136. Astaf'eva LI, Kadashev BA, Kutin MA, Kalinin PL. Complications of treatment of prolactinoma by dopamine agonists. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko*. 2011;75(2): 41–50; discussion 50.
137. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5): 1327–1335. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443.
138. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(2): 374–378. https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4556.
139. Chng E, Dalan R. Pituitary apoplexy associated with cabergoline therapy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013;20(12): 1637–1643. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.02.027.
140. Balarini Lima GA, Machado E de O, dos Santos Silva CM, Filho PN, Gadelha MR. Pituitary apoplexy during treatment of cystic macroprolactinomas with cabergoline. *Pituitary*. 2008;11(3): 287–292. https://doi.org/10.1007/s11102-007-0046-6.

141. Ghadirian H, Shirani M, Ghazi-Mirsaeed S, Mohebi S, Alimohamadi M. Pituitary apoplexy during treatment of prolactinoma with cabergoline. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2018;13(01): 93–95. https://doi.org/10.4103/1793-5482.181130.
142. Aydin B, Aksu O, Asci H, Kayan M, Korkmaz H. A Rare Cause of Pituitary Apoplexy: Cabergoline Therapy. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2018;14(1): 113–116. https://doi.org/10.4183/aeb.2018.113.
143. Eroukhmanoff J, Tejedor I, Potorac I, Cuny T, Bonneville JF, Dufour H, et al. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(3): 323–328. https://doi.org/10.1530/EJE-16-0897.
144. Tritos NA, Biller BMK. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1): 129–135. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0753-y.
145. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocrine-Related Cancer*. 2015;22(2): 169–177. https://doi.org/10.1530/ERC-14-0305.
146. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of Growth Hormone–producing and Non–Growth Hormone–producing Pituitary Adenomas: Imaging Characteristics and Pathologic Correlation. *Radiology*. 2003;228(2): 533–538. https://doi.org/10.1148/radiol.2282020695.
147. Zada G, Lin N, Laws ER. Patterns of extrasellar extension in growth hormone-secreting and nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgical Focus*. 2010;29(4): 1–5. https://doi.org/10.3171/2010.7.FOCUS10155.
148. Ebner FH, Kuerschner V, Dietz K, Bueltmann E, Naegele T, Honegger J. Reduced intercarotid artery distance in acromegaly: pathophysiologic considerations and implications for transsphenoidal surgery. *Surgical Neurology*. 2009;72(5): 456–460. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2009.07.006.

149. Möller-Goede DL, Brändle M, Landau K, Bernays RL, Schmid C. Pituitary apoplexy: Re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(1): 37–43. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0651.
150. Osella G, Orlandi F, Caraci P, Ventura M, Deandreis D, Papotti M, et al. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003;26(2): 163–169. https://doi.org/10.1007/BF03345146.
151. Mnif Feki M, Mnif F, Kamoun M, Charfi N, Rekik N, Ben Naceur B, et al. Ectopic secretion of GHRH by a pancreatic neuroendocrine tumor associated with an empty sella. *Annales d'Endocrinologie*. 2011;72(6): 522–525. https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.06.002.
152. Veldhuis JD, Hammond JM. Endocrine Function after Spontaneous Infarction of the Human Pituitary: Report, Review, and Reappraisal*. *Endocrine Reviews*. 1980;1(1): 100–107. https://doi.org/10.1210/edrv-1-1-100.
153. Sawicka-Gutaj N, Derwich-Rudowicz A, Biczysko A, Turchyn S, Ziółkowska P, Ziemnicka K, et al. Serum Phosphorus and Calcium as Biomarkers of Disease Status in Acromegaly. *Biomedicines*. 2023;11(12): 3278. https://doi.org/10.3390/biomedicines11123278.
154. TTD çalışma grubu. OSAS'ın Sonuçları. *Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu*. 2012; 33–35.
155. Zhang S, Chen J, Yao S, Akter F, Wang Z, Hu B, et al. Predictors of postoperative biochemical remission in lower Knosp grade growth hormone-secreting pituitary adenomas: a large single center study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022;46(3): 465–476. https://doi.org/10.1007/s40618-022-01873-9.
156. Halefoğlu MA, Tanık C, Karabina M. Clinical Significance of Ki-67 Proliferation Index and p53 Gene Expression in the Evaluation of Hormone Profiles, Invasiveness and Pre- and Post-operative Assessment of Pituitary Macroadenomas. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2021;41(1): 22–35. https://doi.org/10.5336/medsci.2020-79897.