

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AKROMEGALİ HASTALARIMIZIN  
RETROSPEKTİF DÖKÜMANTASYONU VE  
TEDAVİ SONUÇLARIMIZ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zeynep ÖZDEMİR KOŞAR**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

**Prof. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA**

**MALATYA - 2014**

## TEŞEKKÜR

Tezimin şekillenme aşamasından bitiş aşamasına kadar her aşamasında her türlü yardımı, yakın desteği, sabrı, güler yüzü için değerli hocam Prof. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA'ya, ihtisas sürem boyunca her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN' a, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma, uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, en zor zamanlarımda desteğini, sevgi ve şefkatini bir an olsun esirgemeyen, sonsuz hak ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim değerli ailem, annem, babam ve kardeşlerime, annesinin ders çalışmasına sabır gösteren ve bir tebessümüyle bana tüm sıkıntılarımı unutturan canım kızım Beril KOŞAR' a, desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan eşim Uzm. Dr. Yaşar KOŞAR' A, sonsuz teşekkür, sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Dr. Zeynep ÖZDEMİR KOŞAR

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR .....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etyoloji .....	3
2.2. Tanı .....	5
2.3. Akromegalinin Klinik Özellikleri.....	7
2.3.1. Akral Büyüme .....	7
2.3.2. Adenomun Bası Belirtileri .....	8
2.3.3. Romatolojik Değişiklikler.....	8
2.3.4. Deri ve Yumuşak Doku Değişiklikleri .....	9
2.3.5. Nörolojik ve Nöromusküler Etkiler.....	9
2.3.6. Kardiyovasküler Etkiler .....	9
2.3.7. Hiperlipidemi .....	10
2.3.8. Tiroid Disfonksiyonu.....	10
2.3.9. Akromegali ve Diyabet.....	10
2.3.10. Seksüel Disfonksiyon .....	10
2.3.11. Gastrointestinal Belirtiler.....	10
2.3.12. Kanser .....	10
2.3.13. Renal Etkiler ve Elektrolit Dengesi.....	11
2.3.14. Uyku Apne Sendromu .....	11
2.3.15. Akromegalide Mental Değişiklikler .....	11
2.4. Akromegalinin Cerrahi Tedavisi .....	11
2.5. Akromegalinin Medikal Tedavisi .....	13
2.5.1. Dopamin Agonistleri ve Somatostatin Analogları .....	13
2.5.2 Somatostatin Analogları .....	14
2.5.3. Büyüme Hormonu Reseptör Antagonistleri.....	17

2.6. Akromegali Tedavisinde Radyoterapi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri .....	21
3.2. Tedavi Sonuçlarını Değerlendirme Kriterleri.....	21
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	22
4. BULGULAR .....	23
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. ÖZET .....	43
8. SUMMARY .....	45
KAYNAKLAR .....	47

## TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Akromegali Etyolojisi .....	3
<b>Tablo 2.2.</b> Akromegalinin Birlikte Görüldüğü Hereditör Sendromlar .....	4
<b>Tablo 2.3.</b> Carney Kompleksinin Ana Özellikleri .....	5
<b>Tablo 4.1.</b> Cinsiyete Göre Olguların Demografik Özellikleri ve Kan Basıncı Değerleri .....	23
<b>Tablo 4.2.</b> Tedavi öncesi ve tedavi altında olguların hormon ve biyokimya değerleri .....	24
<b>Tablo 4.3.</b> Olguların Glisemik Değerleri.....	25
<b>Tablo 4.4.</b> Olguların ilk Semptomlarının Sınıflandırılması.....	26
<b>Tablo 4.5.</b> Hastalarda Görülen Fiziksel Değişimlerin Sınıflandırılması.....	26
<b>Tablo 4.6.</b> Hastaların Batın ve Tiroid USG Sonuçları .....	27
<b>Tablo 4.7.</b> Olguların Ekokardiyografi Bulguları ve Ejeksiyon Fraksiyonlarının Sınıflandırılması .....	28
<b>Tablo 4.8.</b> Birinci ve İkinci Cerrahide Kullanılan Yöntemler .....	28
<b>Tablo 4.9.</b> Olgulara Verilen Medikal Tedavilerin Dağılımı .....	29
<b>Tablo 4.10.</b> Olguların Operasyon Öncesi Tanı Anında ve Tedavi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Bulguları .....	29
<b>Tablo 4.11.</b> IGF-1' deki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimlerin İncelenmesi ...	30
<b>Tablo 4.12.</b> IGF-1' in Tedavi Öncesi ve Sonrasında Cinsiyete Göre Değişimi...	30
<b>Tablo 4.13.</b> Mikro ve Makroadenomu Olan Olguların Postoperatif Rezidü Açısından Değerlendirilmesi.....	31
<b>Tablo 4.14.</b> Tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 Değerlerinin Rezidü Olan ve Olmayan Gruptaki Değişimi .....	31
<b>Tablo 4.15.</b> Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Aldığı Medikal Tedavilerin Postoperatif Rezidüyle Olan İlişkileri.....	32
<b>Tablo 4.16.</b> Cerrahi Yöntem ve Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Postoperatif Rezidünün Değerlendirilmesi.....	33
<b>Şekil 4.1.</b> Cerrahi Yapılan Hastaların Dağılımı.....	34

## KISALTMALAR

BH	: Büyüme Hormonu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- 1
BHR	: Büyüme Hormonu Reseptörü
BHRH	: Büyüme Hormonu Releasing Hormon
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
CK	: Carney Kompleksi
CS	: Carney Sendromu
AA	: Ailevi Akromegali
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
IGFBP-3	: IGF Bağlayıcı Protein 3
ALS	: Acid Labile Subunit
MRI	: Magnetik Rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EMG	: Elektromyografi
EKO	: Ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
TG	: Trigliserid
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Apo B	: Apoprotein B
DM	: Diyabetes Mellitus
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
PTH	: Parathormon
OAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
LAR	: Long acting Repetable
NS	: Nonsense Correlation
Sk	: Subkutan

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, uzun süre aşırı büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınması sonucu gelişen bir hastalıktır. Tanı yaşı ortalama 40-45'dir (1). İnsidans senede ortalama milyonda 3-4 yeni vaka olarak hesaplanmıştır (2). Hastalık kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (2). Başlama yaşı genellikle ortalama olarak 32-34; tanı konma yaşı ise ortalama 43 olarak bulunmuştur. Ortalama tanı süresi 7-10 yıldır (3).

Akromegalinin klinik görünümü klasik olarak frontal belirginleşme, kaba yüz görünümü, kalın dudaklar, geniş burun köprüsü, geniş yerleşimli dişler, dışa çıkık çene yapısı, büyük el ve ayaklar şeklindedir. Akromegali genellikle sporadik olarak büyüme hormonu salgılayan hipofizer kaynaklı adenomlardan (somatostatinoma) kaynaklanır (1).

Akromegali tanısı için tam bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görme alanı muayenesi ve sellanın magnetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmesi yapılır. Hastalarda tanı genellikle semptomların başlamasından yıllar sonra konmaktadır. Bu nedenle akromegali tanısı alan ve tedavi planlanan her hastada ön hipofiz hormonları ve komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Biyokimyasal değerlendirmede, bazal BH ve IGF-1 tayini yapılır ve 75 gr oral glukoz yükleme testi (OGTT) ile BH'nun baskılanıp baskılanmayacağı değerlendirilmesi gerekir. Normal bireylerde BH, OGTT'ye yanıt olarak azalırken, akromegaliklerde 1 ng/ml'in altına inmemesi akromegali tanısında artık altın standart olarak kabul görmektedir. 75 gr glukoz kullanılarak yapılan OGTT'ye cevap olarak bazal, 30, 60, 90 ve 120 dk.'larda ölçülen BH seviyelerinden en düşük referans değer ile karşılaştırılmaktadır. Eğer bu sonuç referans değerinin altında ise akromegali teşhisi ekarte edilirken, üstüneyse aktif hastalık lehine yorumlanmaktadır (5). IGF-1 akromegali tanısında kullanılan önemli bir biyokimyasal parametredir (6).

Halen olguların çoğunda transsfenoidal cerrahi ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (7). Cerrahi tedavi tümör etkisini, vital yapılara basıyı, başağrısını acilen

düzeltilmede etkili bir tedavi olmanın yanı sıra kür şansı veren tek tedavi yöntemidir (7). Cerrahinin başarısı tümör büyüklüğü ve yaygınlığı, preoperatif BH düzeyi, cerrahi yetenek ve deneyime bağlıdır. Masif tümörlerde uygulandığında çok nadir olarak endike olan kraniotomi uygulandığında cerrahinin mortalite ve morbiditesi yükselir (8).

Medikal tedavide dopamin agonistleri, büyüme hormonu reseptör antagonistleri ve somatostatin analogları kullanılır. Somatostatin analogları akromegalinin medikal tedavisinde 10 yıldan fazladır kullanılmakta olan en önemli ilaçlardır. Oktreotid ve lanreotid klinik kullanımı mevcut olan somatostatin analoglarıdır (9,10).

Akromegali tedavisinde cerrahi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol için kullanılacak bir diğer tedavi yöntemi de radyoterapidir (11). Konvansiyonel ve stereotaktik radyoterapi bu amaçla kullanılmaktadır (12). Stereotaktik radyoterapi yöntemleri arasında gammaknife, proton ışın radyocerrahisi, doğrusal hızlandırıcılardan foton radyasyonunun kullanıldığı X-knife (LINAC temelli radyocerrahi) ve tedavi sırasında bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yardımıyla elde edilen gerçek zamanlı görüntüler rehberliğinde radyasyonun bir robot kol yardımıyla stereotaktik olarak verildiği Cyberknife sayılabilir (13-14).

Bizim çalışmamızda amacımız 2009-2014 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran akromegali hastalarının retrospektif dökümantasyonu yapmak, tedavi yöntemlerini incelemek, remisyon sağlayabildik mi görmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Etyoloji

Akromegali en sık BH salgılayan hipofiz adenomundan kaynaklanmaktadır. Nadir olarak ta BH-salgılatan hormon (BH-RH)'un hipotalamustan aşırı salınımı sonucu görülür. Karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanserlerinden ektopik olarak BH-RH ve BH salgılanabilir (Tablo 2.1) (1) . Birçok herediter sendromla birlikte olabilir (Tablo 2.2) (15). Hastaların serumunda BH sürekli yüksek düzeyde izlenir. Bazı hastalarda her ne kadar tümör çıkarılsa da OGTT'ye BH yanıtı 1 ng/ml' nin altında seyretse bile BH salımında bozulmaya bağlı IGF-1 düzeyinin yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir.

Somatostatinomalar köken olarak monoklonaldır ve patogenezinde izlenen en sık mutasyon gsp aktivasyon mutasyonudur (3). Bu mutasyon %40 oranında izlenmektedir. Akromegali patogenezi ile ilgili diğer muhtemel genler pRb, p27/KIP1, PTTG ve MEN1'den farklı olarak kromozom 11q13 bölgesinde yerleşmiş olan tümör süpresör geni mutasyonudur (4). Akromegali Carney Kompleksinin (CK) bir parçası olabilir. CK'de birçok organ tutulabilmektedir. Tanı konması için 2 veya daha fazla bulgunun bulunması gerekmektedir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.1.** Akromegali Etyolojisi

<b>Sıklık Tipi</b>
Hipofiz adenomu (%98): Somatotrof adenoma (Sık ve seyrek granüllü), mammasomatotrof adenoma, asidofil stem hücreli ve pluri hormonal adenoma (BH, PRL, TSH)
Hipofizer karsinom
Ektopik BHRH salınımı
- İntrakranyal: Hipotalamik hamartom gangliositoma
- Ekstrakranyal: Karsinoid tümör (pankreas, bronş, gastrointestinal sistem)
Ektopik BH salınımı
- İntrakranyal : Somatotrofinoma (embriyolojik kalıntıdan)
- Ekstrakranyal : Pankreas, meme ve akciğer tümörü

**Tablo 2.2.** Akromegalinin Birlikte Görüldüğü Herediter Sendromlar

<b>Sendrom Genetik Özellikler</b>
Mc-Cune Albright Gs alfa geni aktive edici mutasyonu
- Poliostik fibröz displazi - Hiperpigmente lekeler - Puberte prekoks - Akromegali - Cushing Sendromu
Multiple Endokrin neoplazi (MEN) Tip 1 - 11q13'de MEN-1 geninin inaktivasyonu
- Otozomal dominant - Primer hiperparatiroidi - Hipofiz adenomu - Pankreasın endokrin tümörleri
Familyal akromegali - 11q13'de heterozigositinin kaybı
- Otozomal dominant
Carney kompleksi ve MEN-1 olmadan ailede en az iki kişi Carney sendromu - 2p16 ile ilişkili genler
- Otozomal dominant - Noktasal mukokutanöz pigmentasyon - Ciltte, kardiyak ve memede miksuma - Hipofiz adenomu (genellikle BH) - Primer pigmente nodüler adenokortikal hastalık (ACTH'ya bağlı)

**Tablo 2.3.** Carney Kompleksinin Ana Özellikleri

1. Pigmente nodüller
2. Kardiyak miksuma
3. Deri miksoması
4. Lentiginoz
5. Çok sayıda mavi nevus
6. Meme duktal adenom
7. Testis tümörleri
8. Over kistleri
9. Akromegali
10. Tiroid tümörü
11. Melanotik swanom
12. Osteokondromiksom

Somatotrop adenomun ailevi olarak görülmesi oldukça nadir görünen bir durumdur. Bu ya multiple endokrin neoplazi tip 1 (Wermer sendromu) (MEN1) ya da CK'nin bir parçası olarak karşımıza çıkar. Bunların dışında izole ailevi akromegali (AA) olarak da izlenebilir (16-18). AA tanısı için, ailede 2 veya daha fazla bireyin akromegali tanısı almış olması ve MEN1 veya CK tanısı almamış olmaları yeterlidir. AA tanısı alan hastalara izole vakalara göre daha genç yaşta rastlanır, daha hızlı seyirlidir ve adenom saptandığında daha büyüktür. AA otozomal dominant geçiş gösterir (19,20).

## **2.2. Tanı**

Akromegali tanısı tam bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu amaçla hastalık aktivitesini değerlendirmek için genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görme alanı muayenesi ve sellanın MRI veya BT ile değerlendirilmesi yapılır. Hastalarda tanı genellikle semptomların başlamasından yıllar sonra konmaktadır. Bu nedenle akromegali tanısı alan ve tedavi planlanan her hastada ön hipofiz hormonları ve komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Biyokimyasal değerlendirme de, bazal BH ve IGF-1 tayini yapılır ve 75 gr oral glukoz yükleme testi (OGTT) ile BH'nun baskılanıp baskılanmayacağını değerlendirilmesi gerekir. 2 saat

boyunca 75 gr OGTT sırasında BH ölçümleri yapılır. İlave olarak, artmış BH düzeyleri ile ortaya çıkan klinik değişiklikler ve IGF-I değerlendirilmelidir. Her ne kadar BH düzeyleri hastalık aktivitesini anlamamıza yardımcı olsa da, çoğu zaman hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez. Bu nedenle tanının doğru konabilmesi için açık klinik bulguların yanında, hem BH hem de IGF-1 için doğru referans değerlerine de sahip olmalıyız. Akromegali tanısı için bazal BH tayini önemlidir ancak pulsatil salınım gösteren bir hormon olması ve BH'un fiziksel, psikolojik ve gıda gibi faktörlerden etkilenmesi nedeni ile tek bir BH ölçümü günlük salınım paterni hakkında yeterli bilgi vermez. Bu nedenle BH fazlalığının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan test OGTT'dir. Normal bireylerde BH, OGTT'ye yanıt olarak azalırken, akromegaliklerde bu baskılanmanın olmaması veya yetersiz olması akromegali tanısında artık altın standart olarak kabul görmektedir. 75 gr glukoz kullanılarak yapılan OGTT'ye cevap olarak bazal, 30, 60, 90 ve 120 dk. larda ölçülen BH seviyelerinden en düşük referans değer ile karşılaştırılmaktadır. Eğer bu sonuç referans değerinin altında ise akromegali teşhisi ekarte edilirken, üstüneyse aktif hastalık lehine yorumlanmaktadır. Hem tanı konması hem de tedavinin yeterliliğinin belirlenmesinde OGTT sonrası en düşük BH serum düzeyinin tayini önemlidir. (21,22). OGTT'ye BH yanıtı testinde 30 dk.' da bir bakılan BH değerlerinin değerlendirilmesi esas alınırken yapılan bir çalışma da sadece 120. dk.' da bakılmasının da güvenilir olduğunu göstermiştir (5). Karaciğer sirozu, puberte, anoreksiya nevroza, obezite, malnutrisyon ve insüline bağlı diyabet gibi birçok sebep oral glukoz yükleme testine BH yanıtını değiştirebileceği için değerlendirmenin IGF-1 ile birlikte yapılması daha uygundur (23). IGF-1 akromegali tanısında kullanılan önemli bir biyokimyasal parametredir. IGF-1 ve BH arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (6,24). Aktif akromegali tanısı BH düzeyi ve OGTT'ye BH yanıtı normal olsa bile yaş ve cinsiyet ile düzeltilmiş IGF-1 düzeyi yüksek olması halinde konabilir (25). IGF-1, IGF binding protein-3 (IGFBP-3) ve acid-labile subunit (ALS) için ana düzenleyici BH ise de, bu peptidlerin karaciğerden üretimini besinler, insülin, seks steroidleri, tiroid hormonları ve sitokinler indükleyebilir. Total IGF-1, IGFBP-3 ve ALS' ye göre en yüksek sensitiviteye (%100) sahiptir (26). Daha sonra ALS (%89), IGFBP-3 (%27) hatalı negatiflik ile takip etmektedir (26). Yükleme testi sonrası BH düzeyi remisyon ile uyumlu olsada, IGF-1 düzeyleri bazı hastalarda yüksek seyrebilmektedir (25). Hipofiz bezi bu hastalarda magnetik rezonans görüntülemesi

ile incelenmelidir. BH üretimi geç adolosaan dönemde, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan, kontrolsüz diyabeti, malnutrisyon veya anoreksisi olan, gebe olan ve östrojen tedavisi alan hastalarda baskılanamayabilir. BH'nun en düşük değerinin tayini ile birlikte IGF-1 düzeyinin beraber tayini biyokimyasal tanının konması için birbirini tamamlar. Geç adolosaan dönemde çekilen kontrastlı hipofiz MRI, aşırı BH kaynağının tayini için kullanılan en hassas görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme yöntemi ile 2 mm'den büyük adenomlar, optik sinir devamlılığı, tümör boyutu ve tümörün invaziv olup olmadığı da görüntülenebilmektedir (27).

### **2.3. Akromegalinin Klinik Özellikleri**

Büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in hormonal etkisi ve tümörün kitle etkisi akromegali kliniğinden sorumludur (28). Somatik etkisi ile BH artışı kemik, kırık, bağ dokusu, mukozal yüzeyleri içeren birçok epitel dokunun, ve deri gibi çeşitli dokuların üzerindeki etkiye bağlıdır. Artan IGF-1 anabolik etkisi ile doku büyümesine neden olur. Visseral organlar büyür, kas kitlesi ve yumuşak doku kitlesi artar, ve aynı zamanda bağ dokusu fibroblast üretiminin uyarılmasıyla kalınlaşır. BH'nun IGF-1'den bağımsız lipolitik, antinatriüretik, ve insülin karşıtı etkisi gibi etkileri de vardır. Azalan yağ kitlesi lipolitik etkinin sonucudur. Sodyum tutucu ve insülin karşıtı özelliğinden dolayı BH, total vücut sodyum ve sıvısında artışa sebep olarak yumuşak doku şişliğine ve hipertansiyon (HT)'un gelişimine yol açar (29,30). Özellikle makrodenomu ( $\geq 10$  mm) olanlarda baş ağrısı, kranial sinir basısına bağlı belirtiler, en sık bitemporal hemianopsi olmak üzere görme alanı defektleri sık görülür. Hipofiz tümörünün kavernoöz sinüse uzanımı nadiren de olsa göz etrafındaki vasküler dokuları etkilemesine ve proptozise neden olabilir. Kalp, karaciğer, dalak, dil, tükürük bezleri, tiroit, genellikle büyümüştür (31).

#### **2.3.1. Akral Büyüme**

Karakteristik bulguları ellerde, ayaklarda, burun, dil ve dudaklarda büyümedir. Cilt altı dokusundaki değişiklikler sonucunda ellerdeki şişlikler meydana gelir. Bunların dışında ayakkabı numarasında, yüzük, şapka, eldiven numarasında artışlar, dental maloklüzyon, mandibüler büyüme, prognatizm, ve frontal belirginleşme kafatası büyümesine bağlı görülen bulgulardır. Öne çıkık çene, dişlerin maloklüzyonu diş hekimleri tarafından fark edilebilir (30).

## **2.3.2. Adenomun Bası Belirtileri**

### **2.3.2.1. Baş Ağrısı**

Baş ağrısı hastaların yaklaşık %60'ında başlangıç belirtisi olarak görülmekle birlikte akromegali için karakteristiktir. Medikal tedavide yaygın kullanılan octreotid baş ağrısını hızlı bir şekilde tedavi etmektedir. Octreotidin somatostatin reseptörleri aracılığıyla direk analjezik etki göstermesinin bu etkiye sebep olduğu düşünülmektedir (32).

### **2.3.2.2. Görme Bozuklukları**

Hipofiz tümörleri suprasellar yayılımı ile optik kiazmayı etkileyebilir. Skotomlu veya skotomsuz bitemporal hemianopsi tipik olarak görülen görme alanı defektidir. Tutulum sıklıkla bir gözde başlar, tümör büyümesine bağlı olarak her iki görme alanını da etkileyebilir. Ayrıca optik atrofi, pupiller defekt de görülebilir (30).

### **2.3.2.3. Galaktore**

Tümörün prolaktin salgılaması ya da hipofizer tümörün hipofiz sapına basısı sonucu bir bası belirtisi olarak oluşabilir (28).

### **2.3.2.4. Kranial Sinir Tutulumu**

Okülomatör, troklear ve trigeminal sinirin oftalmik ve maksiler dalları ile nervus abducens etkilenmesi ile pupiler anomaliler, oftalmopleji, pitozis, parestezi ve reflekslerde azalma, trigeminal ağrı olabilir (30).

### **2.3.2.5. Panhipopituitarizm**

Tümörün hipofizin hormon salgılayan diğer kısımlarına basısı ile meydana gelebilir (28).

## **2.3.3. Romatolojik Değişiklikler**

Hastaların %70'inde artropati görülebilir. Hastaların çoğunda eklem şişliği, hipermobile ve kıkırdakta kalınlaşma, eklem sertleşmesine veya deformiteye yol açar. Artropati osteoartrit bozuklukla başlar, kıkırdak ve eklem şiddetli dejenerasyonu ile sonuçlanır. Hastalığın tedavisi ile yapısal değişiklikler düzelmez ancak semptomlarda ve eklem işlevlerinde rahatlama olur (33). Artralji olguların yaklaşık %70'inde görülür

(34). BH ve IGF-1'in kırıkta doku ve kemik üzerine uyarıcı etkisine bağı olarak ağrı oluşur (35).

#### **2.3.4. Deri ve Yumuşak Doku Değişiklikleri**

Hastaların %70'inde hiperhidrozis ve kötü kokulu, yağlı cilt görülebilir. Çok sayıda deri eklentileri (skin tags) ve deride kalınlaşma görülebilir (36). Akne vulgarisin yağ bezlerinin artmasına bağı olduğu düşünülür ve akromegalinin tedavisi ile düzelir. İnsülin direncinin bir göstergesi olan akantozis nigrikans görülebilir. Vücut kıllarında kabalaşma, yüzde kırışıklık, nazolabial oluklarda ve topukta kalınlaşma olabilir (37). Bağı dokusu içinde kollajen üretiminde ve glikozaminoglikan depolanmasında meydana gelen artıştan dolayıdır (30). Vokal kord kalınlaşmasına bağı kalın-boğuk ses, dilde büyüme, karpal tünel sendromu yumuşak doku değişiklikleri arasında sayılabilir (39).

#### **2.3.5. Nörolojik ve Nöromusküler Etkiler**

Karpal tünel sendromu hastaların yaklaşık %50' sinde görülür, muhtemel sebebi de nöral büyüme ve el bileğindeki doku kalınlaşmasıdır. Ekstremitte paretezileri %50 oranında bildirilmiştir (40) ve bu olguların yaklaşık %6'sında karpal tünel sendromu vardır (36). Elektromyografide (EMG) miyopati ile uyumlu değişiklikler ve kas kitlesi artmasına rağmen kuvvetsizlik vardır (33).

#### **2.3.6. Kardiyovasküler Etkiler**

Kardiyak fonksiyonlardaki bozulma akromegalide mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Akromegalide artan BH ve IGF-1 myokardiyal hipertrofi ve fibrozisi uyarır. Sol ventrikül hipertrofisi de sıklıkla diyastolik, daha nadiren de sistolik disfonksiyona neden olur (41). Sıklıkla konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Sistolik disfonksiyon (kardiyomiyopati) veya izole diastolik disfonksiyona bağı kalp yetmezliği sık görülmektedir. Eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı nedeniyle bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın yüksek olması beklenir. Koroner arter hastalığı önemli bir mortalite nedenidir (42).

### **2.3.7. Hiperlipidemi**

Aktif akromegalide apolipoprotein A1, lipoprotein (a) ve serum trigliserid (TG) düzeyleri yüksektir. Serum total kolesterol düzeylerinin arttığını, normal olduğunu ve düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (43). LDL normal olabilmesine rağmen artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan küçük/yoğun LDL, total LDL'nin hakim kısmını oluşturmaktadır (44).

### **2.3.8. Tiroid Disfonksiyonu**

Akromegali hastalarında tiroid hastalıklarına en sık olarakta nontoksik guatr' a rastlanır. Guatr ve nodül oluşumunda serum IGF-I düzeyleri, TSH düzeyleri veya akromegalinin süresi önemli yer tutar (45).

### **2.3.9. Akromegali ve Diyabet**

Akromegalide insülin rezistansı, hastaların %60'ında bozulmuş glikoz toleransı ve %25'inde tip 2 diyabetes mellitus (DM) oluşmasına yol açar (29,46).

### **2.3.10. Seksüel Disfonksiyon**

Mikroadenomlarda muhtemelen hiperprolaktinemiye bağlı olarak, makroadenomlarda ise daha çok tümörün kitle etkisine bağlı hipogonadizm görülebilir (47). Hastalığın getirdiği strese bağlı olabileceği düşünülen libido kaybı da sık görülmektedir. Prostat muayenesi önemlidir çünkü genç hastalarda bile prostat büyümesi görülebilir (48).

### **2.3.11. Gastrointestinal Belirtiler**

Safra kesesi taşı %16-27 arasında bulunmaktadır (49). Akromegalin hem kendisi hem somatostatin analogu tedavisinin safra kesesi taşına yol açabildiği gösterilmiştir (50).

### **2.3.12. Kanser**

Akromegali ile ilişkili gastrointestinal, beyin, deri, göğüs, kemik, timus, paratiroid ve hematolojik sistem malignitelerinin olabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (29,51,52). Bazı büyük çaplı çalışmalarda da akromegalide kanser insidansının artmadığını gösterilmiştir (53). Akromegali ile premalign kolon lezyonları



ve kolon kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu sebeple özellikle tanı esnasında tüm akromegalik hastalara kolonoskopi yapılması önerilmektedir (54).

### **2.3.13. Renal Etkiler ve Elektrolit Dengesi**

Akromegalide sıvı elektrolit dengesi sıklıkla bozulur, elektrolitlerden de özellikle kalsiyum, fosfor, sodyum etkilenir. 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeyi, BH'un 1 $\alpha$  hidroksilazı aktive etmesiyle artar. Bu artış sonucunda barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu artarak hiperkalsiüriye meydana gelir. BH/IGF-1 kemik yapımı ve yıkımını uyarır ve kanda kalsiyum ve fosfor değerleri artar bu da vakaların %10'unda görülen böbrek taşı için bir risk oluşturur (55,56). Oktreotit ile akromegalinin tedavisi parathormon seviyesinde artışa yol açarken, cerrahi tedavi parathormon düzeyinde bir değişikliğe yol açmaz. Primer hiperparatiroidizm ile akromegali birlikte ise multipl endokrin neoplazi tip 1 akla gelmelidir (57).

### **2.3.14. Uyku Apne Sendromu**

Obstrüktif tipte uyku apne sendromu (OAS) akromegalide sık görülür (58).

### **2.3.15. Akromegalide Mental Değişiklikler**

Depresyon ve yorgunluk akromegalili hastalarda sık görülmektedir. Özellikle bu hastalarda motivasyon kaybı olduğu yapılan çalışmalar sonucu gösterilmiştir (59).

## **2.4. Akromegalinin Cerrahi Tedavisi**

Akromegali tedavisinin amacı tümör kitlesini ortadan kaldırmak, rekürrensi önlemek, hastalığın kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik komplikasyonlarını düzeltmektir. IGF-1 düzeyini cinsiyet ve yaş için normal sınırlara düşürmek ve oral glukoz yüklemesiyle serum BH konsantrasyonunu 1  $\mu$ g/l'in altına çekmekte biyokimyasal hedeflerimizdir (50). Maalesef uygulanan cerrahi, radyoterapi ve medikal tedaviler, BH ve IGF-1 salgısını düşürmede, hipofiz tümörünün kitle etkisini kontrol altına almada ve morbiditeyi düşürmede tek başına yetersiz kalabilmektedir (7,8). Olguların çoğunda transsfenoidal cerrahi ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (7,60). Santral vital yapıları etkileme potansiyeli bulunan büyük tümörlerin bu etkilerin ortadan kaldırılması hastalık tedavisinde önemli bir hedeftir. Cerrahi tedavi tümör

etkisini, vital yapılara basıyı, baş ağrısını acilen düzeltmede etkili bir tedavi olmanın yanı sıra kür şansı veren tek tedavi yöntemidir. Ancak hastaların büyük kısmında sadece cerrahi ile remisyona veya kür sağlanamaz. Belirgin kitle etkisi ile gelen (görme kaybı, çift görme gibi) hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir (61). Tümör hacmini küçülten cerrahi özellikle tümörün suprasellar büyümesi ve optik kiazmanın kompresyonu ile görme alanı kaybı riski yüksekse primer tedavi olarak seçilmelidir (62). Radyoterapi ve farmakolojik tedavinin başarısı tümör yükünü azaltan cerrahi uygulanması ile arttırabilir (60,63,64). Akromegalinin ciddi komplikasyonlarının kontrolünü sağlamak için cerrahi tedavi öncesinde somatostatin analogları ile medikal tedavi uygulanabilmektedir (7,60). Özellikle invazif olmayan bazı tümörlerde iyi sonuçlar alınabilmektedir (64). Tümör büyüklüğü ve yaygınlığı, cerrahi yetenek ve deneyim, preoperatif BH düzeyi, cerrahinin başarısını önemli ölçüde etkiler (7). Cerrahi öncesi bazal büyüme hormonu düzeyi 45 ng/mL'den az olan olgularda ve mikroadenomlarda daha iyi sonuçlar alınmaktadır (60,61). Cerrahiye bağlı mortalite, görme bozukluğu, menenjit %2'den daha az olarak görülür. Sıklığı daha çok cerrahin deneyimine bağlı olan ve daha yüksek oranda görülen hipopituitarizm %5-20, diyabetes insipidus %2-8 ve serobrospinal sıvı sızıntısı %2 oranında bildirilmiştir (65). Deneyimsiz cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda komplikasyon oranı 3-4 kat artar (8). Rekürrenslerin çoğu tam çıkarılamayan tümör dokusuna bağlı olsada, %10'a varan bir kısmı da tekrarlar (61).

Remisyon oranları mikroadenom ve makroadenomlar arasında farklılık göstermektedir ve en iyi merkezlerde mikroadenomlar için %80-90 iken makroadenomlarda %50'e düşmektedir (66). Daha önce 100'den fazla ve yılda 20'den fazla hipofiz cerrahisi yapan cerrah deneyimli olarak kabul edilmektedir (60). Remisyon oranları hipofiz cerrahisi konusunda deneyimli olmayan bir cerrah tarafından yapıldığında ciddi olarak azalmaktadır (67).

Transsfenoidal yol akromegalinin cerrahisinde en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntem ile belirgin suprasellar yayılımı olan tümörler bile çıkarılabilir. Kraniotomi masif tümörlerde çok nadir olarak endike olan bir yöntemdir ve uygulandığında cerrahinin mortalite ve morbiditesi yükselir (8).

## 2.5. Akromegalinin Medikal Tedavisi

### 2.5.1. Dopamin Agonistleri ve Somatostatin Analogları

Santral sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunan dopamin reseptörlerinin D1 ve D2 olmak üzere iki alt tipi vardır ve bunlardan D2 alt tipinin hipofizer fonksiyonlara aracılık ettiği bilinmektedir (68). Sağlıklı erişkinlerde dopamin agonistleri BH sekresyonunu artırırken (69) bazı akromegalili hastalarda hipofizde D2 reseptörlerine bağlanarak, açıkça bilinmeyen bir mekanizma ile paradoksik olarak BH sekresyonunu suprese etmektedir. Dopamin agonistlerine klinik ve biyokimyasal cevap değişkenlik göstermektedir. BH ile birlikte prolaktin sekrete eden tümörlerde cevabın daha iyi olduğu bilinmektedir (70). Bromokriptin akromegali tedavisinde ilk kullanılan nonselektif dopamin agonistidir. Akromegalili hastalarda BH ve IGF-1 de düşme sağlayabilmek için 20mg/ gün den fazla -80 mg'a kadar yüksek dozlar verilmektedir (71). BH ve IGF-1 düzeyleri yüksek olsa da çoğu hastada terleme azalması, yumuşak doku şişliğinde azalma, halsizlik ve baş ağrısında düzelme ve tümör kitlesinde minimal bir küçülme görülmektedir (72).

Etki süresi daha uzun olan, daha potent bir dopamin agonisti olan cabergolin' de bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Cabergolin de D2-selektif agonisttir (68,73). Bromokriptine göre daha iyi tolere edilir ve daha etkilidir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada cabergolin tedavisi ile BH salgılayan tümörlü olguların %35'inde, BH ile birlikte prolaktin de salgılayan tümörlü olguların ise %50'sinde IGF-1 düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür. Yine bu çalışmada olguların yarısında tümör boyutunda %20-50' lere varan küçülme görülmüştür. Çoğu hastada 1-1.75 mg/ hafta dozu yararlı olurken, dirençli olgularda 3,5 mg/ hafta doza kadar yapılan artışlar ek bir fayda sağlamamıştır (74).

Quinagolid' de cabergolin gibi yeni dopamin agonistlerinden biridir. Bu ajanla tedavinin denendiği bir çalışmada hastaların %44'ünde BH ve IGF-1 konsantrasyonlarının normale döndüğü görülmüştür. Etkinliğinin, cabergolin ve uzun etkili bromokriptinden daha fazla olduğu saptanmıştır (73). Dopamin agonistleriyle tümör boyutunda küçülmeyle ilgili yeterli veri yoktur. Bazı çalışmalarda %30'lara varan küçülmeler bildirilmekle birlikte bunların çoğunun BH ile birlikte prolaktin sekrete eden tümörler olduğu (72), sadece BH salgılayan adenomlarda çok etkili olmadığı ifade

edilmektedir (74,75). Dopamin agonistlerinin yan etkileri siktir. Baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, burun tıkanıklığı, depresyon, konstipasyon ve parmaklarda vazospazm görülebilir. Postural hipotansiyon en ciddi yan etkisidir ve kademeli doz artırımı yapılmalıdır. Önceden var olan psikoz alevlenebileceğinden, tedavi altında psikoz belirti ve bulguları ortaya çıkabileceğinden riskli olgularda dikkatle kullanılmalıdır. Cabergolin D2 reseptörlerine selektif etkisi nedeniyle bromokriptine göre daha az yan etkiye neden olmaktadır (71,72).

### **2.5.2 Somatostatin Analogları**

Somatostatin analogları akromegalinin medikal tedavisinde en önemli ilaçlardır. Oktreotid ve lanreotid klinik kullanım için mevcut olan somatostatin analoglarıdır (9,10). Hipofizde BH ve Tiroid stimulan hormon (TSH) salınımının inhibisyonu, santral sinir sisteminde nörotransmitter ve nöromodülatör, gastrointestinal sistem ve pankreasta regülatuar hormon olarak çeşitli görevleri vardır (10,76,77). BH salgılayan tümör kitlesi üzerinde in vitro inhibitör etkisi de görüldüğünden, akromegali tedavisinde kullanılmak üzere analogları geliştirilmiştir. Akromegali tedavisinde doğal somatostatine göre büyüme hormonunu daha iyi baskılamaları ve yarı ömürlerinin uzun oluşları nedeniyle daha avantajlıdır. Biyolojik etkilerini gösterebilmek için Tip 1'den 5'e kadar 5 ayrı somatostatin reseptörünü aktive ederler, bu reseptörler sinyal yolları, doku dağılımları ve somatostatin analoglarının bağlanması açısından farklılık gösteren G proteinine bağlı reseptörlerdir. (76,77). Analogların BH' unu daha spesifik olarak baskılar (10,78). Oktreotid doğal somatostatine karşılaştırıldığında insülin salınımını 1,3 kat BH sekresyonunu 45 kat daha fazla inhibe etmektedir (72). BH salgılayan hipofizer tümörlerde reseptörlerden subtip 2 ve 5 baskındır. Hem oktreotid hem lanreotid, reseptör subtiplerinden 2 ve 5 daha fazla affinite göstermektedir. BH salgılayan adenomların bir kısmında reseptör subtip 2 ve 5'in ekspresyonunda değişkenlik nedeniyle somatostatin analogları ile tedaviye direnç görülmektedir (10,78).

Oktreotid ilk kullanıma giren somatostatin analogu olup, ciltaltı enjeksiyonla veya sürekli ciltaltı pompa infüzyonuyla uygulanır. 3 kere 50 mcg ile total 1500- 2000 mcg arasında ciltaltı enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (69,72,78,79). Tedavi sonuçları uzun salımlı intramusküler enjektabl oktreotid mikrosferleri, 1-2 haftalık enjeksiyonlar

halinde uygulanan lanreotid SR ve ciltaltı aylık enjeksiyonlar halinde uygulanabilen lanreotid otojelin kullanıma girmesiyle iyileşmiştir (79).

10-30 mg oktreotid içeren mikrosferlerden oluşan oktreotid LAR (Long Acting Repeating), uzun süre etki gösteren bir preparattır. Ancak 2-3 enjeksiyondan sonra oktreotid düzeyleri kararlı duruma gelmektedir. Genellikle 20 mg ile başlanır, BH ve IGF-1 düzeylerine göre 10 mg'a inilebilir veya 30-40 mg'a çıkılabilir. Aylık uygulanması önerilmekle birlikte, hastaların bazılarında BH ve IGF-1 supresyonunun 6-8 haftaya kadar uzayabileceği ve doz aralığının 4 haftadan daha fazla olabileceği bildirilmektedir (10,79,80).

Lanreotidin yavaş salınımlı formu ise lanreotid SR olup, 30-60 mg ilaç içeren polimerler halinde bulunur. 10-14 gün boyunca BH' unu baskıladığı için 10-14 günde bir tekrarlanmalıdır. Lanreotid otojel' de lanreotidin diğer bir depo formudur. Cilt altı derin enjeksiyon şeklinde uygulanır, 60-90-120 mg dozunda hazır enjektörlere önceden doldurulmuş halde bulunmaktadır. Terapötik düzeylere ulaşabilmek için en az 1 ay beklenmelidir. Lanreotid SR ile benzer etkinliğe sahiptir (10,79).

Tedavi ile remisyon oranı bir metaanalizde, oktreotid LAR ile, lanreotid SR'a göre hafif yüksek olduğu bulunmuştur (%65'e karşı %50). Reseptör selektivitesi ve etki mekanizması benzer olduğu için, farklılığın hasta seçiminden kaynaklanabileceği ifade edilmekte (68,69,10,81), birbirlerine üstünlüklerinin gösterilebilmesi için prospektif kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir (82). Daha çok küratif olmayan cerrahi sonrasında kullanılan somatostatin analogları, primer tedavi amacıyla da önerilmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmaları değerlendiren bir derlemede, bir çalışma dışında, olgulara tedavi başlandıktan sonra tümör büyümesinin durduğu saptanmıştır. Tedavi kesildiğinde de 6 ay içinde tekrar tümör büyümesi olmuştur. Bununla birlikte, çeşitli araştırmacılar cerrahi veya radyoterapi öncesinde kullanıldığında %50'ye varan tümör küçülmesi saptamışlardır. Tedavi öncesindeki tümör boyutu, küçülmenin önemli bir belirteci olarak ifade edilmiştir. Tümör küçülmesinin klinik yararları; bası bulgularını iyileştirmesi, hastanın tümör küçüldüğü için memnun olması ve tümör içi kanama riskini azaltabilmesidir (83).

Somatostatin analoglarının preoperatif olarak 3-6 ay uygulandığı çalışmalarda, postoperatif hastanede kalışın azaldığı ve biyokimyasal kontrolün iyileştiği görülmüştür (72). Somatostatin analoglarının adenom boyutunu küçültücü etkisi genel olarak olguların %30'unda görülmekle birlikte bu küçülme, %20-50 civarında olmaktadır (10).

Cerrahi iyi sınırlı mikroadenomlar için şüphesiz ilk basamak tedavi yöntemidir ancak bazı seçilmiş olgularda somatostatin analoglarıyla primer tedavi uygun olabilir. Bunlar, anestezi riski yüksek olan olgular, kardiyovasküler veya pulmoner komplikasyonları olanlar, cerrahi ile kür olasılığı düşük olan ve optik kiazmaya bası yapmayan olgular ile cerrahiye reddeden olgulardır (83). Tamamının çıkarılması mümkün olmayan makroadenomlarda bile sonradan uygulanacak olan somatostatin analog tedavisinin etkinliğini artırdığı için tümörü küçültmeye yönelik cerrahi girişimin yapılabileceği bildirilmektedir (84).

Somatostatin analogları tümör küçülmesi ve biyokimyasal kontrolün dışında semptomların düzelmesinde de çok etkilidirler. Altı aylık tedavi sırasında olguların %75'inden fazlasında baş ağrısı, terleme kaybolmaktadır, genel iyilik halinde artış olmaktadır (85). Kan basıncı, kalp hızı, sol ventrikül duvar kalınlığı anlamlı olarak azalmaktadır. Tedaviyle uyku apnesi ve eklem fonksiyonlarında iyileşme olmaktadır (10,72).

Somatostatin analogları genellikle iyi tolere edilen, güvenilir ajanlar olmakla birlikte bazı yan etkileri vardır. En sık gastrointestinal yan etkiler görülür. Bulantı, abdominal rahatsızlık, diyarenin çoğu geçicidir. Sıklıkla tedavinin ilk yılında görülen yeni safra taşları %15 olguda ortaya çıkabilmektedir. Yalnızca semptomu olan hastaların incelenmesi önerilmektedir. Bunların dışında görülen yan etkiler injeksiyon yerinde ağrı %24 (%4-31), B12 vitamini eksikliği, glukoz metabolizmasında bozukluk (hipoglisemi %2, hiperglisemi %7-15), hipotiroidizm %2, sinüs bradikardisi, %3-6 oranında geçici saç dökülmesidir. Yan etkiler tedaviye engel teşkil etmez, bazı çalışmalarda tedaviyi bırakma oranı, %3-5 olarak bildirilmiştir (10,73).

Pasireotid (SOM 230) birçok çalışma ile güvenliği ispatlanmış bir multireseptör hedefli somatostatin analogudur. Bu yeni multiligand ürün, somatostatin reseptör subtiplerinden 1, 2, 3 ve 5'e etki etmektedir. Oktreotide göre subtip 1 ve 5'e 30-40 kat,

subtip 3'e 5 kat, subtip 2'ye ise 0.4 kat afinite göstermektedir. Oktreotide dirençli olgularda BH düzeylerini baskılayabilmektedir (83,86,87,88).

### **2.5.3. Büyüme Hormonu Reseptör Antagonistleri**

BH 22 kDa ağırlığında, 191 amino asid içeren bir polipeptitir. 4 alfa helixten ve iki disülfid bağından oluşur. Ön hipofiz bezinde bulunan somatotropik hücrelerinden salınır. Büyümenin regülasyonu yanı sıra nitrojen retansiyonu, süt üretimi, diyabetojenik etki ve lipolizis gibi birçok biyolojik etkisi vardır. BH bu metabolik etkilerini insülin benzeri peptid ailesinden olan IGF-1 üzerinden yapar. BH reseptörünün extrasellüler kısmına bağlanır ve BH sinyal iletimini başlatır (89). BH BHR' ne bağlanınca fonksiyonel olarak dimerizasyon olur ve ikincil sinyal yolağı ile IGF-1 üretimi ve sekresyonu başlar. Pegvisomant BHR'nü bloke etmek amacıyla geliştirilmiş büyüme hormonu reseptör (BHR) antagonisti grubunun tek üyesidir (90). Aktif akromegali tanılı 112 hastanın katıldığı çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 12 hafta plasebo veya üç farklı dozda (10, 15 veya 20 mg) subkutan (sk) pegvisomant tedavisi verilmiştir. Bu çalışma boyunca hastaların baş ağrısı, halsizlik, artralji, yumuşak doku şişliği gibi semptomları ve serum IGF-1 ve BH konsantrasyonları birlikte değerlendirilmiştir. Doz bağımlı semptomların pegvisomant grubunda iyileştiği gözlenmiştir. Tüm tedavi gruplarında serum IGF-1 düzeyleri azalmış ve çalışmanın sonunda en yüksek doz pegvisomant alan grupta %82 hastanın IGF-1 düzeyleri normal konsantrasyona ulaştığı saptanmıştır (91).

Pegvisomant tedavisinin uzun dönem güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır. 152 hastanın katıldığı çalışmada serum IGF-1 düzeyleri normal seviyeye gelinceye kadar veya maksimum doz olan 40 mg/gün/sk pegvisomant dozuna titre edilmiştir. Çalışmanın sonucunda IGF-1 düzeyleri %97 hastada normale ulaşmıştır (92). Pegvisomant' in dozu cins, vücut ağırlığı, radyoterapi uygulanması ve bazal BH/ IGF-1 oranına göre değişmektedir. Diğer medikal tedavi seçeneklerini Pegvisomant ile direkt karşılaştıran çalışma yoktur (93). Diğer medikal tedaviler ile başarısız olan hastalara pegvisomant verilmiş ve serum IGF-1 düzeylerinin normal seviyelere ulaşmada diğer tedavi seçeneklerine göre üstün bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (94,95). Akromegalinin pegvisomant ile tedavisi sonucunda insülin rezistansında, kortizol ve lipid metabolizmasında düzelme saptanmıştır (96,97). HbA1c ve glukoz seviyelerinde

de okreotid-LAR tedavisinin pegvisomant ile değiştirilmesi sonucunda anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır (98). Pegvisomant ve somatostatin analoglarının birlikte kullanımının diyabetik olmayan akromegali hastalarında glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (99).

BH eksikliği olan erişkinlerde yüksek olan total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve apoprotein B (Apo B) BH tedavisi ile düşmektedir. Pegvisomant tedavisi ile BH tedavisinde olan değişikliklerin tam tersi değişiklikler olmaktadır. Aktif akromegalili hastalarda düşük olan total kolesterol ve LDL seviyeleri pegvisomant tedavisi ile yükselerek normal popülasyon değerlerine ulaşmaktadır (43). Uzun dönem pegvisomant kullanımı diastolik ve sistolik fonksiyonları düzenleyerek, kardiyak hipertirofiyi azaltarak akromegalik kardiyomyopatiyi önlemektedir (100).

BH seviyelerinde artış uzun dönem pegvisomant tedavisi sırasında görülmüştür (92). Pegvisomant ile BH' nun yüksek oranda homoloji göstermesinden dolayı serum BH düzeylerinde ölçüm hatasına bağlı artışa olmuş olabilir. Hipofizdeki tümör çapının artışı ile BH artışı ilişkili değildir. Van der Lely (92) tarafından yapılan ve 131 hastanın katıldığı bir çalışmada pegvisomant tedavisi alan hastalar tedavi öncesi sonrası aynı radyolog tarafından değerlendirilmiş ve bir yılın sonunda tümör hacminde artış saptamamıştır. Sadece 2 hastada tümör hacminin büyüdüğü fakat bu hastaların transsfenoidal cerrahi öncesi optik kiazmaya bası yapan makroadenomlarının olduğu ve tedavi öncesi radyoterapi almadıkları saptanmıştır. Özellikle tedavi öncesi radyoterapi almayan hastaların tümör büyümesi açısından yakın takibi önerilmektedir (92-101).

Pegvisomant tolerabilitesi yüksek ve güvenli bir ilaçtır. Pegvisomant tedavisi alan hastalarda sınırlı sayıda yan etki bildirilmiştir. %10 hastada uygulama yerinde reaksiyon görülmektedir. %1 hastadan daha azında karaciğer enzim yüksekliği görülmekte ve pegvisomant tedavisi kesildikten sonra normal seviyelere dönmektedir. Tedavi alan hastaların ilk 3 ay karaciğer fonksiyon testlerinin takibi yapılmalıdır (102).

Pegvisomant hipofizer BH salınımına ve BH aktivitesine etkisi yoktur. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek için BH düzeyi kullanılamaz, pegvisomant tedavisinin hedefi serum IGF-1 düzeylerini referans düzeylerine indirmektir. Pegvisomant tedavisi alan hastalar IGF-1 düzeyleri ile takip edilmelidir. Pegvisomant



ve somatostatin kombine kullanımı daha efektif ve rasyonel bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir (103).

## **2.6. Akromegali Tedavisinde Radyoterapi**

Cerrahi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol için akromegalide kullanılacak bir diğer tedavi yöntemi de radyoterapidir (11). Hipofiz adenomlarının tedavisinde ilk defa 1909 yılında kullanılan radyoterapi, şiddetli baş ağrıları, ciddi görme sorunları ve hipogonadizmi olan genç bir akromegalik kıza uygulanmış, baş ağrıları ve görme sorunlarında iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Radyoterapi uygulanırken amaç, tümör üzerine gönderilen iyonize radyasyon ile hücreleri harap edip büyümesini durdurmak, mümkün olduğunca çevre normal dokuları radyasyon etkisinden korumaktır (104). Konvansiyonel radyoterapide, en az üç farklı yönden birbirini çaprazlayan ışınlar hastanın başının bir maske yardımıyla hareket etmesi engellendikten sonra, ortada hipofiz tümörünü hedef alacak şekilde gönderilmektedir (13). Uygulanan bir başka yöntem de hem hedef çevresindeki normal dokuyu korumak hem de klinik etkinliğini arttırmak için verilecek toplam dozun günlük seanslara bölünerek daha uzun bir sürede verilmesidir (12-104). Fraksiyone konvansiyonel radyoterapi hipofize günde 1.5-2 Gy dozlarda toplam olarak 45-50 Gy doz olacak şekilde, beş-altı hafta süreyle, haftada dört-beş gün uygulanmaktadır (104). Stereotaktik radyocerrahi ise 1970'lerden sonra uygulamaya girmiş olan daha yeni bir radyoterapi metodudur. Stereotaktik radyocerrahi, tüm tümör sınırlarını içerecek şekilde, hipofiz adenomunun üç boyutlu şekline uygun olarak referansa göre belirlenen koordinatlara gönderilen radyoterapi ışınları ile uygulanmaktadır (12). Bunlar arasında gamma knife, proton ışın radyocerrahisi, doğrusal hızlandırıcılardan foton radyasyonun kullanıldığı X-knife (LINAC temelli radyocerrahi) ve tedavi sırasında bilgisayarlı tomografi veya MRI yardımıyla elde edilen gerçek zamanlı görüntüler rehberliğinde radyasyonun bir robot kol yardımıyla streotaktik olarak verildiği Cyberknife sayılabilir (13-14).

Radyocerrahi yöntemlerinden tüm dünyada yaygın olarak kullanılan gamma knife, bir yarı-kürenin etrafına yerleştirilmiş yüksek enerji radyasyon kaynağından, kolimator miğfer yardımıyla odaklanan merkezdeki hedefe yarı-kürenin çapı boyunca

gamma ışınları göndererek stereotaktik radyocerrahi uygulanmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir (105).

Radyoterapi ile akromegalik 361 hastanın 6 ay–5,4 yıllık süreyle izlendiği toplam 19 çalışmada BH düzeyleri 136 hastada (%38) normal düzeylere inmiş, 85 hastada da BH düzeylerinin başlangıç değerlerine göre azaldığı bildirilmiştir. Tedavi sonrası yanıt ortalama 3-24 ay arasında değişmiştir (105). Konvansiyonel radyoterapi alan hastalar çoğunlukla tedaviyi iyi tolere eder ve tedavi sonrası normal hayatlarını devam ettirebilirler. Görme bozukluğu radyoterapinin nadir görülen ama önemli komplikasyonlarından birisidir. Ancak bu komplikasyon toplam dozun 50 Gy ve üzerinde olduğu vakalarda görülmüştür (14). Bunun dışında hipotalamo-hipofizer aksta hastanın yaşına, uygulanan günlük ve toplam radyasyon dozuna, öncesinde hipofiz ameliyatı yapılmış olmasına ve işlemde ne kadar sonra aksın değerlendirildiğine bağlı olarak hipotalamo-hipofizer hormon eksiklikleri görülebilir (14,105,106).

İyonize radyasyona maruziyet malign transformasyonu arttırmaktadır. Hipofizer radyoterapi sonrası yeni intrakranial tümör gelişim riski ile ilgili endişeler bulunmaktadır (13). Minniti ve ark. (107) da radyoterapiden sonra 20. yılda sekonder intrakranial tümör gelişim kümülatif riskini %2,4 olarak saptamışlardır. Önceki yıllarda radyoterapi sonrası 4. yıla kadar %1-2 oranında görmenin etkilenmesi söz konusu iken modern radyoterapi planlaması sonrası çok nadir olarak optik kiazma ve sinir etkilenmektedir (12-14).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniği tarafından 2009-2014 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 44 akromegali hastasının retrospektif dökümantasyonunu yapmayı, tanı ve tedavi yöntemlerini incelemeyi amaçlamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların bir kısmı dış merkezde tanı almış, bir kısmının tanısı kliniğimizce konulmuştur. Yine hastaların bir kısmının cerrahi işlemleri dış merkezde yapılmışken bir kısmının cerrahileri merkezimiz beyin cerrahi kliniğince yapılmıştır.

Çalışmamıza dış merkezde ya da merkezimizde akromegali tanısı almış, tedavisi dış merkezde ya da kliniğimizce başlanmış, takiplerini kliniğimizde yaptıran hastalar alındı.

Aktif akromegali tanısı; 75 gr şeker yüklemesi ile yapılan oral glukoz tolerans testinde BH düzeylerinin en düşük seviyesinin 1 ng/dl' nin altına inmemesi veya BH düzeylerinde paradoksal artış, IGF-1'in yaş ve cinse göre normal değerlerin üzerinde olması, klinik ve radyolojik bulguların beraberliği ile konuldu.

Akromegali hastalarımızın retrospektif olarak dosyaları tarandı. Tanı öncesi semptomları, tanısının nasıl konduğu, biyokimyasal ve hormon değerleri, radyolojik görüntüleme yöntemleri, cerrahi tedavi, medikal tedavi ve radyoterapi yöntemleri, remisyon durumları incelendi.

#### **3.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

Düzenli takiplerini kliniğimizde yaptırmayan hastalar verilerindeki eksiklikler nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.2. Tedavi Sonuçlarını Değerlendirme Kriterleri**

Akromegalinin biyokimyasal olarak remisyonunda olduğundan söz edebilmek için OGTT ile BH'un en düşük değerinin <1 ng/ml olacak şekilde baskılanması ve IGF-I düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal sınırlar içinde bulunması kabul edildi. Yükleme testi sonrası BH düzeyi remisyon ile uyumlu olsada, IGF-1 düzeyleri bazı hastalarda

yüksek seyredilmektedir (17). Bu nedenle hastalara hipofizin magnetik rezonans görüntülemesi yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel Analiz verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 17.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkene ilişkin veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ile sunuldu. Bazı veriler sayı ve yüzde ile açıklandı. Bazı değişkenlerin normal dağılım gösterdiği ( $p>0.05$ ), bazı değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı ( $p<0.05$ ). İstatistiksel değerlendirmede Paired-T test, Unpaired-T test, Mann-Whitney test, Fisher's Exact test kullanıldı.  $p<0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya kliniğimize 2009-2014 yılları arasında başvurup, akromegali tanısı ile izlenen 28 kadın (%63,63), 16 erkek (%36,36) olmak üzere 44 hasta alındı, medeni durumları incelendiğinde 35 (%79,5) hastanın evli, 9 (%20,5) hastanın bekar olduğu görüldü. Bu hastaların tanı anındaki yaş ortalaması kadınlarda  $40\pm 10,8$  yıl, erkeklerde  $37\pm 14,7$  yıl, çalışmaya alındığı andaki yaş ortalaması kadınlarda  $47,3\pm 9,9$  yıl, erkeklerde  $44,3\pm 13,4$  yıl olarak saptandı. Boy ve kilo yönünden kadınlar ve erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ), diğer parametrelerde kadınlar ve erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Cinsiyete Göre Olguların Demografik Özellikleri ve Kan Basıncı Değerleri

Değişkenler	Kadın	Erkek	p
Tanı anındaki yaş (yıl)	$40\pm 10,8$	$37\pm 14,7$	NS
Şu anki yaş (yıl)	$47,3\pm 9,9$	$44,3\pm 13,4$	NS
Boy (cm)	$162,5\pm 4,5$	$175,5\pm 11,6$	0,0001
Kilo (kg)	$75\pm 9,4$	$89\pm 13,7$	0,0001
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$28\pm 4,1$	$28,6\pm 2,8$	NS
Sistolik tansiyon (mmHg)	$140\pm 19,7$	$127,5\pm 19,7$	NS
Diyastolik tansiyon (mmHg)	$80\pm 14,3$	$85\pm 11,9$	NS

Hastaların tedavi öncesi IGF-1 değerleri kadınlarda  $777\pm 344,4$  ng/ml, erkeklerde  $801,5\pm 264,4$  ng/ml, 75 gr OGTT ' de en yüksek BH değeri kadınlarda  $21\pm 12,2$  ng/ml, erkeklerde  $22,1\pm 13,8$  ng/ml, tedavi altında IGF-1 değerleri kadınlarda  $221\pm 196,4$  ng/ml, erkeklerde  $316,5\pm 228,5$  ng/ml olarak ölçüldü. Çalışmaya alındıkları andaki hormon ve biyokimyasal değerlerine bakıldı. Sadece HDL kolesterol ve sT4 değerinde kadınlar ve erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Tedavi öncesi ve tedavi altında olguların hormon ve biyokimya değerleri

Değişkenler	Kadın	Erkek	p
Tedavi öncesi			
IGF-1 (ng/ml)	777±344,4	801,5±264,4	NS
BH* (ng/ml)	21±12,2	22,1±13,8	NS
Tedavi sonrası			
IGF-1 (ng/ml)	221±196,4	316,5±228,5	NS
TSH (µIU/ml)	0,9±0,7	1,2±0,6	NS
sT4 (ng/ml)	0,9±0,2	1,1±0,3	0,024
PTH (pg/ml)	74±26,7	58,0±30,8	NS
Prolaktin (ng/ml)	7,4±7,8	5,2±5,4	NS
Kortizol (µg/dl)	8,9±36,3	7,9±4,6	NS
Total kolesterol (mg/dL)	200,5±50,6	180±27,2	NS
LDL (mg/dL)	124,5±50,6	106±24,5	NS
HDL (mg/dL)	45,5±20,4	35,5±14,1	0,027
Trigliserid (mg/dL)	123,5±88,1	132,5±60,7	NS

\*OGTT' de en yüksek BH değeri alınmıştır.

Olguların glisemik durumları değerlendirildi. 9 (%20,5) hastada bozulmuş açlık glukozu, 17 (%38,6) hastada bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Kan şekeri regülasyonu ileri derecede bozuk olan HbA1C' si 9 ve üzeri olan 3 (%6,8) hasta tespit edildi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Olguların Glisemik Değerleri

Değişkenler	n	%
Açlık kan şekeri (mg/dL)		
100' un altında	31	70,5
100-125 arası	9	20,5
126 ve üzeri	4	9,1
Tokluk kan şekeri (mg/dL)		
140'ın altında	21	47,7
140-199 arası	17	38,6
200 ve üzeri	6	13,6
HbA1c (%)		
6,5' in altında	32	72,7
6-5-8,9 arası	9	20,5
9 ve üzeri	3	6,8
Aşikar diyabet	12	27,3
Bozulmuş açlık glukozu+ bozulmuş glukoz toleransı	16	38,6

Hastaların tanı konulmadan önceki ilk semptomları sorgulandı ve en sık fiziksel değişikliklerle ve baş ağrısıyla kliniğe başvurdıkları belirlendi (Tablo 4.4). En sık fiziksel semptom ise ellerde ve ayaklarda büyüme/ şişme olarak belirtildi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4.** Olguların ilk Semptomlarının Sınıflandırılması

Değişkenler	n	%
Fiziksel değişiklikler	16	36,4
Baş ağrısı	14	31,8
Solunum şikayetleri	3	6,8
Galaktore	3	6,8
Görme problemleri	3	6,8
Adet düzensizliği	2	4,5
Metabolik değişiklikler	2	4,5
Cinsel fonksiyon bozukluğu	1	2,3
Toplam	44	100

**Tablo 4.5.** Hastalarda Görülen Fiziksel Değişimlerin Sınıflandırılması

Değişkenler	n	%
El, ayakta büyüme/ şişme	27	61,4
Yüzde kabalaşma, burunda büyüme	9	20,5
El, ayakta büyüme/ şişme+Yüzde kabalaşma, burunda büyüme	7	15,9
Boy uzaması	1	2,3
Toplam	44	100

Hastaların çalışmaya dahil edildiğinde batın ultrasonografileri (USG) ve tiroid ultrasonografileri yapıldı. En sık karşılaşılan bulguların hepatomegali sonrasında safra kesesi taşı ve çamuru olduğu görüldü. Tiroid ultrasonografisi neticesinde de hastaların büyük kısmında multinodüler guatr olduğu görüldü. Kolonoskopileri yaptırılmak istendi, 20 (%45,5) hasta kolonoskopi yaptırmayı reddetti. 6 (%13,6) hastada kolon polibi saptandı. 1 (%2,3) hastanın akromegali tanısından 5 yıl sonra kolon kanseri tanısıyla opere olduğu öğrenildi (Tablo 4.6).



**Tablo 4.6.** Hastaların Batın ve Tiroid USG Sonuçları

Batın USG	Sayı	%
Normal	15	34,1
Hepatomegali	12	27,3
Safra kesesi taşı ve çamuru	10	22,7
Hepatosplenomegali	4	9,1
Hepatosplenomegali + safra kesesi taşı ve çamuru	2	4,5
Splenomegali + safra kesesi taşı ve çamuru	1	2,3
Tiroid USG		
Normal	18	40,9
Multinodüler guatr	22	50,0
Tek solid nodül	4	9,1
Kolonoskopi		
Normal	17	38,6
Kolon polibi	6	13,6
Kolon kanseri	1	2,3
Yaptırmayı reddediyor	20	45,5

Hastaların transtorasik ekokardiyografileri (EKO) yapıldı, ejeksiyon fraksiyonlarına (EF) bakıldı. En sık EKO bulgusunun sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğu görüldü. 39 (%88,6) hastanın EF' si %50 ve üzerinde bulundu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Olguların Ekokardiyografi Bulguları ve Ejeksiyon Fraksiyonlarının Sınıflandırılması

Ekokardiyografi	n	%
Normal	11	24,9
Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu	17	38,5
Minimal MY + minimal TY	7	15,9
Sol ventrikül hipertrofisi	4	9,4
Minimal MY	3	6,8
Pulmoner hipertansiyon	2	4,5
Ejeksiyon fraksiyonu %		
30' un altında	2	4,5
30-50 arası	3	6,8
50' nin üstünde	39	88,6

Tanı sonrası uygulanan cerrahi yöntemlere bakıldığında 44 hastadan 4 ' ünün cerrahiye kabul etmeyip sadece medikal tedavi ile izlendiği, 35 hastaya transsfenoidal cerrahi, 5 hastaya da transkranyal cerrahi yapıldığı görüldü. Bu hastalardan 12 tanesi de remisyona girmemeleri nedeniyle ikinci cerrahiye alındı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Birinci ve İkinci Cerrahide Kullanılan Yöntemler

	Transsfenoidal		Transkranyal	
	n	%	n	%
1.Cerrahi	35	79,5	5	11,4
2.Cerrahi	9	20,5	3	6,8

Hastalara en sık olarak somatostatin analoglarıyla tedavi verildi, bunu somatostatin analogu tedavisi ile birlikte verilen dopamin agonistleri izledi. 7 hastaya da preoperatif dönemde somatostatin analogu olan octreotid tedavisi verildi (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Olgulara Verilen Medikal Tedavilerin Dağılımı

Tedavi	Almamış		Almış	
	n	%	n	%
Preoperatif somatostatin analogu	37	84,1	7	15,9
Postoperatif somatostatin analogu	11	25	33	75
Postoperatif dopamin agonisti	27	61,4	17	38,6

Hastalarda tanı anında ve uygulanan tedaviler sonrasında (medikal, cerrahi veya radyoterapi) çekilen magnetik rezonans görüntüleme bulguları incelendi. En sık adenom türünün makroadenom olduğu ve tedavi sonrası magnetik rezonans görüntülerinde hastaların büyük çoğunluğunun rezidü adenomu olduğu görüldü (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Olguların Operasyon Öncesi Tanı Anında ve Tedavi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Bulguları

Preoperatif MRI	n	%
Mikroadenom	11	25
Makroadenom	33	75
Postoperatif MRI		
Rezidü yok	15	34,1
1 cm' nin altında rezidü	13	29,5
1 cm' nin üstünde rezidü	16	36,4

Operasyon öncesi ve uygulanan cerrahi, radyoterapi ve medikal tedaviler sonrasında IGF' in değişimi incelenmiş tüm gruplardaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** IGF-1’deki Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimlerin İncelenmesi

Değişkenler	n	Tedavi öncesi IGF-1 ng/ ml	Tedavi sonrası IGF-1 ng/ ml	p
Preoperatif MRI				
Mikroadenom	10	598,7±252,2	184,4±76,9	0,001
Makroadenom	27	837,1±318,9	378,0±227,4	0,0001
Postoperatif MRI				
Rezidü yok	14	757,1±347,4	224,3±135,8	0,0001
Rezidü var	23	782,1±305,7	387,3±233,6	0,0001

Cinsiyete göre IGF-1’ in değişimi (tedavi öncesi ve sonrasında) de istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,5$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** IGF-1’ in Tedavi Öncesi ve Sonrasında Cinsiyete Göre Değişimi

	n	Tedavi öncesi IGF-1 ng/ml	Tedavi sonrası IGF-1 ng/ml	p
Kadın	25	758,9±344,4	302,1±199,1	0,0001
Erkek	12	801,2±264,4	374,7±248,2	0,0001

Başlangıçta mikroadenomu olan 11 hastanın 9’unda postoperatif rezidü kalmamışken, 2’sinde rezidü kalmıştır ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Makroadenomu olan 33 hastanın 6 ‘sında postoperatif rezidü yokken, 27’sinde postoperatif rezidü kalmıştır ve bu oran’ da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Mikro ve Makroadenomu Olan Olguların Postoperatif Rezidü Açısından Değerlendirilmesi

Preoperatif MRI	Postoperatif Rezidü yok Sayı %	Postoperatif rezidü var				p*
		1 cm' nin altında		1 cm' nin üstünde		
		Sayı	%	Sayı	%	
Mikroadenom	9 81,8	1	9,1	1	9,1	0,0001
Makroadenom	6 18,2	12	36,4	15	45,5)	0,0001

\*İstatistiksel değerlendirme rezidü yok, rezidü var olarak yapılmıştır.

Tanı anında bakılan IGF-1 değerleri ve hastaların tedavi altında bakılan IGF-1 değerleri rezidü olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Ancak rezidüsü olmayan grupta tedavi öncesi ile sonrası arasındaki IGF-1 düşüşü ve rezidüsü olan grupta tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 arasındaki düşüşü istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.14) .

**Tablo 4.14.** Tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 Değerlerinin Rezidü Olan ve Olmayan Gruptaki Değişimi

	Postoperatif rezidü		p
	Rezidü yok ng/ml	Rezidü var ng/ml	
Tedavi öncesi IGF-1	757,1±347,4	782,1±305,7	NS
Tedavi altında IGF-1	245,4±154,3	350,4±223,2	NS
p	0,0001	0,0001	

Hastalara preoperatif ve postoperatif dönemde verilen medikal tedavilerin postoperatif rezidüyle olan ilişkisi incelendi. Preoperatif dönemde verilen somatostatin analogu tedavisinin postoperatif rezidüye ve remisyona etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p>0,05$ ), postoperatif dönemde verilen somatostatin analogu ve dopamin

agonisti tedavisinin (prolaktinden bağımsız) postoperatif rezidüye ve remisyona etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.15).

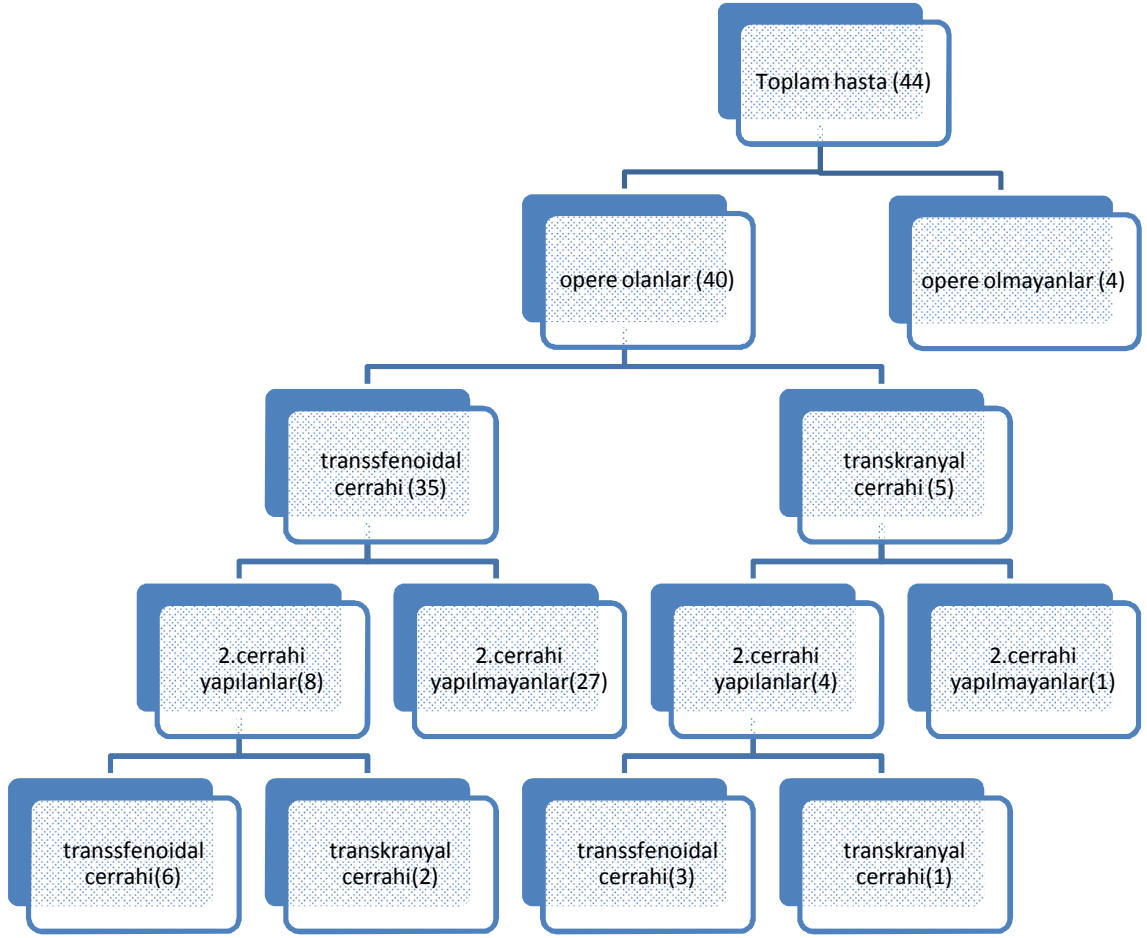
**Tablo 4.15.** Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Aldığı Medikal Tedavilerin Postoperatif Rezidüyle Olan İlişkileri

	Post op. rezidü				p
	Rezidü yok		Rezidü var		
Preoperatif somatostatin analogu	n	%	n	%	
Almamış	14	37,8	23	62,2	NS
Almış	1	14,3	6	85,7	NS
Postoperatif somatostatin analogu					
Almamış	10	90,9	1	9,1	NS
Almış	5	15,2	28	84,8	0,0001
Postoperatif dopamin agonisti					
Almamış	15	55,6	12	44,4	NS
Almış	0	0	17	100	0,0001

Hastaların 1. ve 2. cerrahi sonrası hipofiz MRI' ları çekilmiş ve postoperatif rezidü açısından değerlendirilmeleri yapılmıştır. Transsfenoidal cerrahi ile 15 hastada postoperatif rezidü yokken, 9 hastada 1 cm' nin altında rezidü ve 11 hastada 1 cm' nin üzerinde rezidü kalmıştır. Radyoterapi alan 15 hastanın da 3'unda rezidü yokken, 12 hastada postoperatif rezidü olduğu görülmüştür (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Cerrahi Yöntem ve Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Postoperatif Rezidünün Değerlendirilmesi

	Post op. rezidü					
	Rezidü yok		1 cm' in altında rezidü		1 cm' nin üstünde rezidü	
1.cerrahi	n	%	n	%	n	%
Cerrahi yapılmamış	0	0	1	25	3	75
Transsfenoidal	15	42,9	9	25,7	11	31,4
Transkranyal	0	0	3	60	2	40
2.Cerrahi						
Cerrahi yapılmamış	13	40,6	9	28,1	10	31,3
Transsfenoidal	2	22,2	3	33,3	4	44,4
Transkranyal	0	0	1	33,3	2	66,7
Radyoterapi						
Almamış	12	41,4	11	37,9	6	20,7
Gammaknife	1	11,1	0	0	8	88,9
Konvansiyonel	2	33,3	2	33,3	2	33,3



Şekil 4.1. Cerrahi Yapılan Hastaların Dağılımı



## 5. TARTIŞMA

Akromegali, uzun süre aşırı BH ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) salınması sonucu gelişen bir hastalıktır (1). Hastalık aktivitesini değerlendirmek için klinik, genel ve spesifik hormonal değerlendirmeyi de içeren biyokimyasal doğrulama, görme alanı muayenesi ve sellanın magnetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi yapılır. Biyokimyasal değerlendirmede, bazal BH ve IGF-1 tayini yapılır ve 75 gr oral glukoz yükleme testi ile BH'nun baskılanıp baskılanmayacağını değerlendirilmesi gerekir. Normal bireylerde BH, OGTT'ye yanıt olarak azalırken, akromegaliklerde bu baskılanmanın olmaması veya yetersiz olması akromegali tanısında artık altın standart olarak kabul görmektedir (5).

Biz İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde takip edilen akromegali hastalarının retrospektif dökümantasyonunu yaptık, tedavi yöntemlerini ve remisyon durumlarını inceledik.

Bu çalışmaya kliniğimizde akromegali tanısı ile izlenen 28 kadın (%63,63), 16 erkek (%36,36) olmak üzere 44 hasta alındı. Aydın ve arkadaşları (108) 2013 yılında 120 akromegali hastasıyla yaptığı çalışmada hastaların %45'inin erkek, %55'inin kadın olduğunu ve tanı anındaki yaş ortalamasının  $41,7 \pm 10,5$  olduğunu bildirdiler. Biz de benzer şekilde tanı anında yaş ortalamasını kadınlarda  $40 \pm 10,8$  yıl, erkeklerde  $37 \pm 14,7$  yıl olduğunu saptadık.

Almalki ve arkadaşları (109) 130 hasta ile retrospektif bir çalışma yapmış ve en sık hastaneye başvuru şikayetinin akral büyüme, yüzde kabalaşma ve baş ağrısı olduğunu görmüşlerdir. En yaygın eşlik eden komorbiditenin ise hipertansiyon (%31,5) olduğunu bildirilmişlerdir. Bizim olgularımızın hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde %36,4'ünün fiziksel değişiklikler ile (en sık el ayaklarda büyüme/ şişme, yüzde kabalaşma), %31,8'inin ise baş ağrısı şikayeti ile başvurduğunu gördük. Kadınlarda sistolik kan basıncı ortalama 140 mmHg, erkeklerde 127,5 mmHg, diastolik kan basıncı ise kadınlarda ortalama 80 mmHg, erkeklerde 85 mmHg ölçüldü. Benzer şekilde hastalarımızın %31,8'inde akromegaliye eşlik eden hipertansiyon olduğunu gördük. Hastalarımızın başvuru zamanındaki fiziksel şikayetlerin ve hemodinamik bulguların evrensel literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Ciresi ve arkadaşları (110) 2013 yılında yaptıkları çalışmada kadınlarda BMI'yi  $25,80 \pm 3,59$   $\text{kg/m}^2$ , erkeklerde  $25,54 \pm 3,43$   $\text{kg/m}^2$  olarak bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda da kadınlarda BMI  $28 \pm 4,1$   $\text{kg/m}^2$ , erkeklerde  $28,6 \pm 2,8$   $\text{kg/m}^2$  olmak üzere benzer şekilde kilolu “overweight” idi.

BH salgılayan adenomların büyük çoğunluğu makroadenom olarak karşımıza çıkmaktadır. Yarman ve Sertkaya Çıkım (111) ise 2002 yılında 53 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmada hastalarının %96' sında makroadenom, %2' sinde mikroadenom olduğunu görmüşlerdir. Brzna ve arkadaşları (112)' da 2012 yılında 54 hasta ile bir çalışma yapmış ve hastalarının %92' sinde makroadenom, %8' inde mikroadenom olduğunu saptamıştır. Bizim sonuçlarımız ise diğer iki çalışmaya nazaran nisbeten farklı olup makroadenom sıklığı %75, mikroadenom sıklığı ise %25' dir. Bunda etken kraniyal görüntüleme sıklığının ya da hastalık hakkındaki farkındalığın artmış olması olabilir.

Akromegali hastalarının hormon profilleri ve lipid düzeyleri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ciresi ve arkadaşları (110) 2013 yılında kadın hastaların %35,3' ünün ve erkek hastaların %31,2' sinin trigliserid yüksekliği olduğunu, kadınların %62' sinin ve erkeklerin %17,2' sinin HDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğunu görmüşlerdir. Biz de olgularımızda takiplerimiz esnasında bakılan trigliserid düzeyinin kadınlarda  $123,5 \pm 88,1$ , erkeklerde  $132,5 \pm 60,7$   $\text{mg/dl}$ , HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda  $45,5 \pm 20,4$ , erkeklerde ise  $35,5 \pm 14,1$   $\text{mg/dl}$  olduğunu gördük. Çok şiddetli olmasa da bu dislipidemik tablo akromegalik hastaların büyük çoğunluğunda, kaçınılmaz gibi görünmektedir.

Primer hiperparatiroidi ve akromegali birlikteliği sık karşımıza çıkmaktadır. Somatostatin analogu tedavisinin parathormon seviyesini artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Fredstorp ve arkadaşları (57) somatostatin analogu tedavisi altında hastalarının parathormon seviyelerinin bazal parathormon seviyelerine göre arttığını bildirmiştir. Bizim olgularımızda parathormon seviyesi kadınlarda ortalama 74  $\text{pg/ml}$ , erkeklerde 58  $\text{pg/ml}$ ' dir. Hastalarımızın hiç birinde MEN-1 tanısı koymadık. Gerek bu açıdan gerekse sporadik primer hiperparatiroidi açısından parathormon yüksekliği tespit edilmemiştir.

Oktreotid tedavisi altında prolaktin düzeyi hastalarımızda kadınlarda ortalama 7,4 ng/dl, erkeklerde ise 5,2 mg/dl'dir, ancak bu değerler kabergolin tedavisi alan olguları da kapsamaktadır. Yarman ve Sertkaya Çıkım (111) olgularında prolaktin düzeyini 38 ng/dl olarak bildirmişlerdir. Literatüre göre görece düşük olan prolaktin düzeyi her iki medikasyona bağlı gibi görünmektedir.

Organomegali akromegalinin bir parçası olarak sık karşılaşılan ve çoğu komorbitten sorumlu olan durumdur. Hastalarımızın yapılan batın USG'leri sonucunda %27,3'ünde hepatomegali ve %22,7'sinde safra kesesi taşı ve çamuru olduğu görüldü. Attanasio ve arkadaşları da (113) 459 hastayla yapmış oldukları çalışmada hastaların %8,3'ünde tanı esnasında, %35' inde de somatostatin analogu tedavisi altında safra kesesi taşı geliştiğini bildirmişlerdir. Gerek akromegali hastalığının kendisinin gerekse somatostatin analogu tedavisinin safra kesesi taşı gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bizim grubumuzda batın ultrasonografileri tedavi altında iken yapıldığı için bu ayrımı yapamadık.

Akromegali hastalarında eşlik eden tiroid bozuklukları sık görülmektedir. Reverter ve arkadaşları (114) 123 akromegali hastasının tiroid USG' lerini yaptırmış ve hastaların %64,6'sında nodüler tiroid hastalığı olduğunu görmüşlerdir. Bizde olgularımızın tiroid USG' lerinde %59,1' inde nodüler tiroid hastalığı olduğunu gördük. Bu bilgileri ışığında akromegali hastalığının nodüler tiroid hastalığı için bir risk faktörü olduğundan söz edebiliriz. Her ne kadar bu çalışma kapsamında olmasa da; bu olgularda nodüllerden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsileri benign karakterde bulunmuş, hiçbir hastamızda tiroid malignitesine rastlanmamıştır.

Kardiyak hastalıklar akromegali hastalığında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Grasso ve Colao (115) ekokardiyografi neticesinde en sık sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diastolik bozukluklukları görüldüğünü bildirmişlerdir. Biz de olgularımızın ekokardiyografi sonuçlarında en sık sol ventrikül diastolik disfonksiyonu (%38,5) olduğunu gördük. Akromegalide artan BH ve IGF-1 myokardiyal hipertrofi ve fibrozisi uyarır. Sol ventrikül hipertrofisi de sıklıkla diastolik, daha nadiren de sistolik disfonksiyona neden olur (41). Biz de görülen sol ventrikül diastolik disfonksiyonu da bu mekanizma ile açıklanabilir.

Akromegali ile premalign kolon lezyonları ve kolon kanseri arasında güçlü bir birliktelik olduğu birçok yayında vurgulanmıştır. Yarman ve Sertkaya Çıkım (111) kendi hastalarında kolon polibi sıklığını %17,4 olarak, Baldys ve arkadaşları (116) ise kolon polibi sıklığını %13, kolon kanseri sıklığını %2 olarak bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımızda da benzer şekilde kolon polibi sıklığının %13,6, kolon kanseri sıklığının %2,3 olduğu görülmüştür. Akromegali ile premalign kolon lezyonları ve kolon kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu sebeple özellikle tanı esnasında tüm akromegalik hastalara kolonoskopi yapılması önerilmektedir (54).

Gerek akromegalinin kendisi gerekse tedavide kullanılan somatostatin analogları diyabetojendir. Couture ve arkadaşları (117) 42 hastayla yaptığı bir çalışmada somatostatin analogu tedavisi sonrası hastaların %60' ında herhangi bir değişiklik görmezken, %24'ünde aşikar diyabet geliştiğini ve %17'sinin de glukoz regülasyonunun bozulduğu görmüşlerdir. Yarman ve Sertkaya Çıkım (111) ise 53 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmada hastalarının %29,6' sında karbonhidrat intoleransı ve %18,9'unda aşikar diyabet olduğunu görmüşlerdir. Olgularımızın tanı öncesi karbonhidrat metabolizma durumları bilinmiyordu. Tedavi altında bizde benzer şekilde hastalarımızın % 27,3'ünde aşikar diyabet, %38,6' sında bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu olduğunu gördük. Hasta grubumuzun sadece üçünde başlangıçta, somatostatin analogundan bağımsız, diyabet olduğunu tespit ettik. Diğer tüm olgular medikal tedavi altında iken tespit edilen karbonhidrat metabolizma bozukluğu olarak görülmektedir. Bunu sadece somatostatin etkisine bağlamak doğru olmayacaktır. Çünkü bu olguların tanı anındaki IGF-1 değer ortalaması 720.1 ng/ml olup yüksektir. Bu nedenle süreç akromegalinin diyabetojen etkisiyle de açıklanmalıdır.

IGF-1 düzeyi ve 75 gr OGTT sonrası bakılan BH değerleri akromegali tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Olgularımızda tanı anında bakılan IGF-1 değerleri kadınlarda ortalama 777 ng/ml ve erkeklerde 801,5 ng/ml, 75 gr OGTT ' de en yüksek BH değerinin kadınlarda 21 ng/ml ve erkeklerde ise 22,1 ng/ml olarak bulduk. Hastaların tedavi altında bakılan prolaktin değerleri kadınlarda ortalama 18,2 ng/ml ve erkeklerde 8,7 ng/ml ' dir. Yarman ve Sertkaya Çıkım (111) bazal BH düzeyini 36,7 ng/ml (OGTT ile nonsuprese), serum IGF-1 seviyelerini ortalama 601 ng/ml ve prolaktin seviyelerini de ortalama 38 ng/ml olarak bulmuşlardır. Her ne kadar OGTT ile süpresyon altında bakılan BH kitlenin sekresyon potansiyeli için kabaca fikir verse de;

adenomların boyutsal olarak farklı olması ortalama BH düzeyinin daha düşük olmasına neden oluyor olabilir. Öte yandan bize göre; düşük BH seviyelerine rağmen, oldukça yüksek olan IGF-1 değerlerimiz, takip ve tanıda bazal BH düzeyinin yeteri kadar güvenli olmadığını bir kez daha kanıtlamaktadır.

Olguların çoğunda transsfenoidal cerrahi ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (7). Cerrahi tedavi tümör etkisini, vital yapılara basıyı, başağrısını acilen düzeltmede etkili bir tedavi olmanın yanı sıra kür şansı veren tek tedavi yöntemidir (7). Olgularımızda tanı sonrası uygulanan cerrahi yöntemlere bakıldığında 44 hastadan 4' ünün cerrahiye kabul etmeyip sadece medikal tedavi ile izlendiği, 35 hastaya transsfenoidal cerrahi yapıldığı, 5 hastaya da transkranyal cerrahi yapıldığı görüldü. Bu hastalardan 12 tanesinin remisyona girmemeleri nedeniyle ikinci kez cerrahiye alındığı görüldü. Transsfenoidal cerrahi ile 15 (% 42,9) hastada postoperatif rezidü yokken, 9 (%25,7) hastada 1 cm'nin altında rezidü ve 11 (%31,4) hastada 1 cm' nin üzerinde rezidü kalmıştır. Torales ve arkadaşlarının (118) 114 (%86'sı makroadenom, %16' sı mikroadenom) transsfenoidal cerrahi yapılan akromegali hastası ile yaptığı çalışmada ise transsfenoidal cerrahi yapılan olguların %85,7' sinde remisyon elde edilmiştir.

Literatüde akromegali hastalarında remisyon oranları mikroadenom ve makroadenom olmasına göre farklılık göstermektedir. Jane ve arkadaşları (119) transsfenoidal cerrahi yapılan 60 hasta ile yaptığı bir çalışmada mikroadenomu olanların %100'ünün, makroadenomu olanların ise %61'inin remisyona ulaştığı sonucuna varmışlardır. Sala ve arkadaşlarının (120) 2014 yılında yapmış olduğu bir çalışmada transsfenoidal cerrahi ile kür oranı mikroadenomu olanlarda %75 iken, makroadenomu olanlarda 48% olarak bulunmuştur. Demirci ve arkadaşlarının (121) 2007 yılında 28 akromegali hastasıyla yaptığı çalışmada hastaların %32'sinde (8 hasta) mikroadenom, %68'inde (17 hasta) makroadenom saptanmış, operasyon sonrası nüks-rezidü olan 9 hastanın 2 (%22,2)'sinin mikroadenom, 7 tanesinin (%77,8) makroadenom olduğu görülmüştür. Ertürk ve arkadaşlarının (122) 30 akromegali hastası ile yapmış olduğu bir çalışmada (2003) bizim sonuçlarımıza benzer şekilde operasyon öncesi mikroadenomu olan hastalardaki kür oranı %63, makroadenomu olan hastalardaki kür oranı %15 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada birinci operasyon sonrası kür oranı %33 iken, ikinci operasyonda kür oranı %16'dır ve

aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Olgularımızda da başlangıçta mikroadenomu olan 11 hastanın 9 (%81,8)'unda postoperatif rezidü kalmamışken, 2 (%18,2)'sinde rezidü kalmıştır. Makroadenomu olan 33 hastanın 6 (%18,2)'sında postoperatif rezidü yokken, 27 (%81,8)'sinde postoperatif rezidü kalmıştır. Literatüre benzer şekilde mikroadenomlu olgulardaki kür oranı ile makroadenomlu olgulardaki kür oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Makroadenomlarımızda kür oranı yaklaşık %20, makroadenomlarımızda da yaklaşık %80 olup, dünya literatüründeki değişen oranlara benzer şekildedir. Bu değişkenlik kitlenin özellikleri ve cerrahi ekibin deneyimi ile ilişkili görünmektedir.

Akromegali tedavisinde preoperatif ve postoperatif dönemde verilen medikal tedavilerle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Pita-Gutierrez ve arkadaşları (123) yaptığı bir çalışmada BH salgılayan tümörlerde verilen preoperatif octreotid tedavisinin cerrahi sonuçları ve remisyonu olumlu etkilediğini bulmuşlardır. Zhang ve arkadaşlarının (124) yapmış olduğu bir çalışmada preoperatif dönemde somatostatin analoglarıyla tedavinin kısa dönemde biyokimyasal remisyona faydası olmuşken, çalışmamıza benzer şekilde uzun dönem takiplerde preoperatif dönemde somatostatin analogu tedavisi alanlarla almayanlar arasında biyokimyasal remisyon açısından fark olmadığı görülmüştür. Monteros ve arkadaşlarının (125) 2014 yılında adjuvan octreotid tedavisinin remisyona katkısıyla ilgili yaptığı bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde BH salgılayan tümörlerin transsfenoidal cerrahisi sonrası başlanan octreotid tedavisinin remisyona olumlu etkide bulunduğu görülmüştür. Giustina ve arkadaşlarının (126) akromegali hastalarında octreotid tedavisinin adenom boyutunda yaptığı değişikliği incelediği bir çalışmada octreotid tedavisi ile adenom boyutunda %66 oranında küçülme olduğu görülmüştür. Suda ve arkadaşları (127) octreotid dirençli 10 akromegali hastasının tedavisine 0,25-2 mg/hafta dozunda kabergolin eklemiş, IGF-1 değerinin tedavi öncesine göre %20 oranında azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmüşlerdir. Diez ve arkadaşlarının (128) somatostatin analogu tedavisine eklenen kabergolin tedavisinin prolaktinden bağımsız olarak IGF-1 değerinde anlamlı düşüş yaptığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda preoperatif dönemde verilen somatostatin analogu tedavisinin remisyona olan etkisinin olumlu olmadığını, postoperatif dönemde verilen somatostatin analogu ve somatostatin analogu

tedavisine prolaktin düzeyinden bağımsız olarak ilave edilen dopamin agonisti tedavisinin ise remisyonu olumlu etkilediğini gördük.

Akromegali tedavisinde cerrahi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol için kullanılacak bir diğer tedavi yöntemi de radyoterapidir (11). Bu amaçla konvansiyonel ve stereotaktik radyocerrahi (gamma knife, proton ışın radyocerrahisi, x-knife, cyberknife) kullanılır (12-14). Ertürk ve arkadaşlarının (122) postoperatif kür olmayan hastalarda uygulanan radyoterapi ile hastaların %36' sında kür elde ettiklerini bildirmişlerdir. Lee ve arkadaşlarının (129) 2014 yılında yapmış olduğu bir çalışmada stereotaktik radyoterapi yapılan hastaların %65,4' nün remisyona ulaştığı görülmüştür. Jezkova ve arkadaşları (130) 2006 yılında yaptığı bir çalışmada akromegali nedeniyle gamma knife uygulanan hastaların ortalama 53,7 aylık prospektif takiplerinde, %50 hastada ortalama 42 ayda BH<2.5 µg/L, 54 ayda IGF-1 normal sınırlara indiğini bildirmişler, tüm hastalarda tümör büyümesi durmuş ve %62.3'ünde de tümör küçülmüştür. Bizim çalışmamızda radyoterapi alan 15 hastanın sadece 3 tanesinde remisyon sağlanmıştır. Radyoterapinin remisyona katkısı fazla gibi görünmese de bu durum olgu sayısının az olmasına bağlanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya 2009-2014 yılları arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran 44 akromegali hastası alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Radyolojik görüntüleme sonuçları, cerrahi, medikal ve radyoterapi yöntemleri etkinlik açısından değerlendirildi.

Çalışmamız sonucunda akromegali hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü, tanı yaşının kadın, erkek arasındaki farkının anlamlı olmadığı, en sık fiziksel değişikliklerle doktora başvurdıkları ve bunun da en sık el ve ayaklarda büyüme/şişme olduğu görüldü. Batın ve tiroid USG' leri yapılan hastalarda en sık bulgunun hepatomegali ve multinodüler guatr olduğu görüldü. Bakılan ekokardiyografi sonucunda hastaların çoğunun ejeksiyon fraksiyonlarının %50 ve üzerinde olduğu, en sık bulgunun da sol ventrükül diyastolik disfonksiyonu olduğu görüldü.

Preoperatif hipofiz magnetik rezonans görüntülerinde en sık adenom türünün makroadenom olduğu, mikroadenomların tedavi sonrası %81,8'inde rezidü adenom yokken, makroadenomların ancak %18,2'sinde rezidü adenom olmadığı görüldü. Mikroadenomlu olgulardaki kür oranı ile makroadenomlu olgulardaki kür oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Akromegali tedavisinde diğer çalışmalara benzer şekilde transsfenoidal cerrahinin en sık kullanılan tedavi yöntemi olduğu, medikal tedavide postoperatif dönemde başlanan somatostatin analogu ve dirençli vakalarda somatostatin analogu tedavisine eklenen dopamin agonisti tedavisinin kür oranını artırdığı, radyoterapinin remisyonu olumlu etkilemediği görülmüştür. Preoperatif dönemde uygulanan somatostatin analogu tedavisi ise çalışmamızda etkin görünmemektedir. Remisyon oranlarını artırmak için yeni medikal tedavi ajanlarına ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 7. ÖZET

### **Giriş ve Amaç**

Çalışmamızda amacımız 2009-2014 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran akromegali hastalarının retrospektif dökümantasyonu yapmak, tanı ve tedavi yöntemlerini incelemek, remisyon sağlayabildik mi görmektir.

### **Gereç ve Yöntem**

Çalışmamıza dış merkezde yada merkezimizde akromegali tanısı almış, tedavisi dış merkezde ya da kliniğimizde başlanmış, takiplerini kliniğimizde yaptıran toplam 44 akromegali hastası alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulgularına bakıldı. Hastalarda kullanılan cerrahi, medikal ve radyoterapi yöntemleri ve remisyon oranları incelendi.

### **Bulgular**

Akromegali hastalarımızın 28'i (%63,3) kadın, 16'sı (%36,36) erkek hastalardan oluşuyordu. Tanı anındaki yaş ortalaması kadınlarda  $40 \pm 10,8$  yıl, erkeklerde  $37 \pm 14,7$  yıl, çalışmaya alındığı andaki yaş ortalaması kadınlarda  $47,3 \pm 9,9$  yıl, erkeklerde  $44,3 \pm 13,4$  yıl olarak saptandı. En sık karşılaştığımız yakınma yumuşak doku büyümesi/ şişmesi (el, ayaklarda büyüme/ şişme) idi. Hastalarımızda ılımlı bir dislipidemi ve karbonhidrat metabolizma bozukluğu vardı. Hepatomegali ve safra kesesi taşına sık rastlandı ve en sık görülen tiroid lezyonunun multinodüler guatr olduğu görüldü. Hipertansiyon ve ekokardiyografik olarak saptanan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu yaygın bozukluklar arasındaydı. 11 (%25) hastanın mikroadenomu, 33 (%75) hastanın makroadenomu olduğu görüldü. Mikroadenomu olan hastaların %81,8'inde remisyon elde edilmişken makroadenomu olanlarda oran %18,2 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarda cerrahi yöntemler incelendi, 35 (%79,5) hastaya ilk cerrahide transsfenoidal cerrahi, 5 (%11,3) hastaya da transkranyal cerrahi yapıldığı, 4 (%9,2) hastanın cerrahiyi kabul etmediği görüldü. Hastalara preoperatif ve postoperatif dönemde verilen medikal tedavilerin postoperatif

rezidüyle ve remisyona olan ilişkisi incelenmiş olup 7 (%15,9) hastaya preoperatif somatostatin analogu tedavisi, 33 (%75) hastaya postoperatif somatostatin analogu tedavisi, 17 (%38,6) hastaya da somatostatin analogu tedavisine ek olarak dopamin agonisti tedavisi verildiği görüldü. Preoperatif dönemde verilen somatostatin analogu tedavisinin postoperatif rezidü ve remisyonu olumlu etkilediği görülmemişken, postoperatif dönemde verilen somatostatin analogu ve dirençli vakalarda somatostatin analogu tedavisine eklenen dopamin agonisti tedavisinin (prolaktinden bağımsız) remisyonu olumlu etkilediği görülmüştür. Gammaknife radyoterapinin ise remisyonu olumlu etkilemediği görülmüştür.

### **Sonuç**

Sonuç olarak akromegali hastalarımızda en sık transsfenoidal cerrahi yapılmış, postoperatif dönemde somatostatin analogu dirençli vakalarda da somatostatin analogu tedavisiyle kombine dopamin agonisti tedavisi verilmiştir. En sık uyguladığımız radyoterapi yöntemi gammaknife radyoterapidir. Remisyon oranlarını artırmak için yeni medikal tedavi ajanlarına ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akromegali, Somatostatin Analogu, Dopamin Agonisti, Transsfenoidal Cerrahi, Radyoterapi

## 8. SUMMARY

### **Aim**

We aimed to document the data of acromegalic patients in means of their demographic data, symptoms, treatment modalities, complications and remission who were followed in our Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic of Inonu University Medical Faculty, between 2009-2014.

### **Materials and methods**

Forty four acromegalic patients were enrolled. Patients' s files were scanned retrospectively. Demographic characteristics, clinical and laboratory findings with radiological imagings were viewed. Treatment modalities and their results with remission rates were evaluated.

### **Results**

The group was consisted of 28 (63.3%) female and 16 (36.36%) male patients. The mean age at time of diagnosis was  $40\pm 10.8$  years for women and  $37\pm 14.7$  for men. The real time mean age was  $47.3\pm 9.9$  years for women,  $44.3\pm 13.4$  years for men. Swollen soft tissue in means of physical findings was the most common compliance. Mild to moderate dyslipidemia and abnormal carbohydrate metabolism was defined. Hepatomegaly and gall bladder stones were common. Multinodulary goiter was the predominant thyroid lesion. Hypertension with echocardiographic left ventricular diastolic dysfunction was the other common disorders. Eleven patients had microadenomas and 33 patients had macroadenomas. Remission rate was 18.2% in patients with macroadenomas and 81.8% with microadenomas with a statistical significancy. Transsphenoidal surgery was performed to 35 patients (79.5%), and transcranial to 5 (11.3%) whreas 4 (9.2%) patients refused any surgical procedure. Seven (15.9%) patients were treated with somatostatin analogues preoperatively. Thirty three (75%) patients were treated with somatostatin analogues postoperatively. Dopamine agonists were added to somatostatin treatment in 17 patients (38.6%). As expected; postoperative additional somatostatin treatment was found to have a positive effect on remission, while in difficult cases -ignoring the values of prolactinemia-

adding dopamine agonists were found to be superior on remission. Our remission rates were not very successful either with gammaknife radiosurgery or conventional radiotherapy.

### **Conclusion**

Somatostatin analogue therapy with addition to transsphenoidal surgery is the most frequent treatment modality for acromegaly in our patients. Especially for treatment resistant cases somatostatin analogue therapy in combination with a dopamine agonist therapy was found to be effective. Gammaknife surgery was the most frequent additional treatment modality. It is clear that new studies and new medical treatment agents are needed to increase the rate of remission.

**Key words:** Acromegaly, somatostatin analogue, dopamine agonist, transsphenoidal surgery, radiotherapy

## KAYNAKLAR

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558.
2. Acromegaly: Epidemiology, etiology and classification in: Acromegaly and its management In: Haris AG. Lipp\_Raven NY: 1996. p.17.
3. Levy A, Stafford L. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2003;24:94-127.
4. Donangelo I, Gadelha M. Bases moleculares dos adenomas hipofisários com ênfase nos somatotropinomas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48:464-79.
5. Minuto F, Resmino E, Boschetti M, et al. Assesment of disease activity in acromegaly in by means of single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion with the IGF system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:138-44.
6. Barkan AL. Biochemical markers of acromegaly: GH vs IGF-1. *Growth Horm IGF Res* 2004;14 suppl A: S97-100.
7. Bonadonna S, Doga M, Gola M, Mazziotti G, Giustina A. Diagnosis and treatment of acromegaly and its complications: Consensus guidelines. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11 Suppl):43-7.
8. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054-8.
9. Lambert SW, Van Der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl. J. Med* 1996;334:246-54.
10. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-8.
11. Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, eds. *Diagnosis and management of pituitary tumours*. 1st ed. New Jersey Humana Press; 2001. p.91-154.
12. Prasad D. Clinical results of conformal radiotherapy and radiosurgery for pituitary adenoma. *Neurosurg Clin N Am* 2006;17:129-41.
13. Gittoes NJL. Pituitary radiotherapy: current contraversies. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:407-13.

14. Petrovich Z, Jozsef G, Yu C, Apuzzo MLJ. Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumours. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:147-66.
15. Turner HZ. Clinical features, investigation and complications of acromegaly in: *Handbook of acromegaly*. In: J Wass ed. Bioscientifica 2001. p.19.
16. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:270-83.
17. Brandi ML, Marks SJ, Aurbach GD, et al. Familial multiple endocrine neoplasia type 1: A new look in pathophysiology. *Endocr Rev* 1987;8:391-405.
18. Jones MK, Evans PJ, Jones IR, et al. Familial acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20:355-8
19. Daly AF, Petrossians P, Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2005;28:67-9.
20. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3316-23.
21. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
22. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054-8.
23. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988;81:968-75.
24. Barreca A, Ciccarelli E, Minuto F, Bruzzi P, Giordano G, Camanni F. Insulin-like growth factor I and daily growth hormone profile in the assessment of active acromegaly. *Acta Endocrinol* 1989;120:629-35.
25. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucosesuppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003;6:175-80.
26. Arosio M, Garrone S, Bruzzi P, Faglia G, Minuto F, Barreca A. Diagnostic value of acid labile subunit (ALS) in acromegaly. Evaluation in comparison with insulin like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins (IGFBP -1,-2, -and -3, ). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1091-8.

27. Gönen S, Delibaş O. Akromegalinin Tanı ve Ayırıcı Tanısı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(37):29-33
28. Baumann G. Growth hormone and its disorders. In: *Principles and Practices of Endocrinology and Metabolism*, In: Becker KL, ed. 3rd ed. Lipincott Williams & Wilkins; 2001. p.129-45.
29. Melmed S. Unwanted effects of growth hormone excess in the adult. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:369-74.
30. Harris AG. Clinical Features of Acromegaly. In: *Acromegaly and its Management*. In: Harris AG ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996. p.24-37.
31. 23. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: *William Textbook of Endocrinology*. In: Larson PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS eds. Saunders 10th ed. Philadelphia: 2003. p.177- 279.
32. Williams G, Ball J, Lawson R, et al. Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumors. *BMJ* 1987;295:247-8.
33. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 1988;28:515-24.
34. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Steil J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust NZ J Med* 1988;18:28-35.
35. Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, et al. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocrine Rev* 1987;8:426-38.
36. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.
37. Matsuoka LY, Wortsman J, Kupchella CE, et al. Histochemical characterization of the cutaneous involvement of acromegaly. *Arch Intern Med* 1982;142:1820-3.
38. Verde GG, Santi I, Chiodini P, et al. Serum type III procollagen propeptide levels in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1406-10.
39. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol (oxf)* 1987;26:481-512.
40. Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P, Redelmeier D, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly: clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994;73:233-40

41. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Ikiz AO, Itil O, Badak O, Baris N, Cömlekçi A. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *Int Heart J.* 2012;53(5):299-305.
42. Sacca AL, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine Rev* 1994;15:555-72.
43. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Traiener PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:303-11.
44. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis* 1997;129:59-65.
45. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: Results of an Italian multicentric study. *J Endocrinol Invest* 2001;25:240-5
46. Melmed S. Acromegaly. *NEJM* 1990;322:966-77.
47. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986;62:1173-9.
48. Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Prostatic hyperplasia: An unknown feature of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:775-9.
49. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The pituitary study group. *Clin Endocrinol* 1998;49:441-5.
50. Pines A, Rozen P, Ron E, Gilat T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol* 1985;80:266-9.
51. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-4.
52. Montini M, Gianola D, Pagani MD, et al. Cholelithiasis and acromegaly: Therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 1994;40:401-6.
53. Catnach SM, Anderson JV, Fairclough PD, et al. Effect of octreotide on gall Stone prevalence and gall bladder motility in acromegaly. *Gut* 1993;34:270-3.



54. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary*. doi 10.1007/s11102-014-0586-5
55. Bijlsma JWJ, Nortier JWR, Duurrsma SA, Croughs RJM, Bosch R, Thijssen JHH. Changes in bone metabolism during treatment of acromegaly. *Acta Endocrinol* 1983;104:153-9.
56. Aloia J, Powell D, Mendizibal E, Roginsky M. Parathyroid function in acromegaly. *Horm Res* 1975;6:145-9.
57. Fredstorp L, Pernow Y, Werner S. The short and long-term effects of octreotide on calcium homeostasis in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39(3):331-6.
58. Rosenow F, Reuters S, Szelies B, et al. Sleep apnea in acromegaly- prevalence, pathogenesis and therapy. *La Presse Medicale* 1994;23:1203-8.
59. Sablowski N, Pawlik K, Lüdecke DK, Hermann HD. Aspects of personality change in patients with pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1986;83:8-11.
60. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract* 2004;10:213-25.
61. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;14;355:2558-73.
62. Burt MG, Ho KK. Newer options in the management of acromegaly. *Intern Med J* 2006;36:437-44.
63. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005;152:61-6.
64. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:85-92.
65. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict
66. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res* 2003;13:S144-51.
67. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JRE, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all

- types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol* 1998;49:653-7.
68. Burt MG, Ho KKY. Newer options in the management of acromegaly. *Internal Medicine Journal* 2006;36:437-44.
  69. Vance ML, Laws ER. Role of Medical Therapy in the Management of acromegaly. *Neurosurgery* 2005;56:877-85.
  70. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Hormone & IGF Research* 2003;13:(Suppl 1)141-54.
  71. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamin agonists. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am* 1992;21:713-35.
  72. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polnsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.177-279.
  73. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:518-23
  74. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-8.
  75. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT. Cabergolin therapy of growth hormone & growth hormone/ prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2004;7:21-5.
  76. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrine Reviews* 1995;16:427-42.
  77. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocrine Reviews* 2003;24:389-427.
  78. Reubi JC, Landolt AM. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:844-50.
  79. Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM, Roelfsema F. Current pharmacotherapy for acromegaly: A review. *Expert Opinion* 2005;6:2393-405.
  80. Melmed S. Acromegaly. In: DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.411-28.

81. Freda PU, Katznelson L, van der Lely A J, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. *Journal of Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4465-73.
82. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2005;153:737-40.
83. Melmed S, Sternberg R, Cook D, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4405-10.
84. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormone -secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;83:3034-40.
85. Ezzat S, Synder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomize multicenter study. *Ann Intern Med* 1992;117:711-8. 1577-85.
86. Ma P, Wang Y, Van Der Hoek J. Pharmacokineticpharmacodynamic comparison of a novel multiligand somatostatin analog, SOM230, with octreotide in patients with acromegaly. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:69-80.
87. Kleinberg DL. Primary therapy for acromegaly with somatostatin analogs and discussion of novel peptide analogs. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2005;6:29-37.
88. Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, Schopohl J, Serri O, Katznelson L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of pasireotide LAR in patients with acromegaly: A randomized, multicenter, open-label, phase I study. *J Clin Pharmacol*. 2014 May 7. doi: 10.1002/jcph.326.
89. Kopchick JJ, Okada S. Growth hormone receptor antagonists: discovery and potential uses. *Growth Horm IGF Res* 2001;11 Suppl A: p. S103-9.
90. Clark R, Olson K, Fuh G, et al. Long-acting growth hormones produced by conjugation with polyethylene glycol. *J Biol Chem* 1996;271:21969-77.
91. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171-7.

92. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754-9.
93. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:190-5.
94. Katznelson L. Pegvisomant for the treatment of acromegaly: translation of clinical trials into clinical practice. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:514-5.
95. Parkinson C, Scarlett JA, Trainer PJ. Pegvisomant in the treatment of acromegaly. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:1303-14.
96. Trainer PJ, Drake WM, Perry LA, Taylor NF, Besser GM, Manson JP. Modulation of cortisol metabolism by the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2989-92.
97. Lindberg-Larsen R, Moller N, Schmitz O, et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1724-8.
98. Drake WM, Rowles SV, Roberts M, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 521-7.
99. De Marinis L, Bianchi A, Fusco A, et al. Long-term effects of the combination of pegvisomant with somatostatin analogs (SSA) on glucose homeostasis in non-diabetic patients with active acromegaly partially resistant to SSA. *Pituitary*, 2007.
100. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:476-82.
101. Frohman LA, Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary* 2007;10(3):283-9.
102. Sebastian J. C. M. M. Neggers, Maarten O. van Aken, Joop A. M. J. L. Janssen, Richard A. Feelders, Wouter W. de Herder et al. Long-Term Efficacy and Safety

- of Combined Treatment of Somatostatin Analogs and Pegvisomant in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4598-601.
103. Dr. Tefvik Demir, Dr. Abdurrahman Çömlekçi. Büyüme Hormonu Reseptör Antagonistleri, Endokrinoloji BD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
104. Nick P. Radiotherapy for pituitary and hypothalamic tumours, in [www.endotext.org](http://www.endotext.org) website, 2002, mdtext.com inc, S.DARTMOUTH,MA.
105. Brada M, Ajithkumar TV, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2004;61:531-43.
106. 105. Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 1993;38:571-8.
107. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:800-4
108. Aydin K, Cinar N, Dagdelen S, Erbas T. Diagnosis of acromegaly: role of the internist and the other medical professionals. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):e25-6. doi: 10.1016
109. Almalki MH, Chesover AD, Johnson MD, Wilkins GE, Maguire JA, Ur E. Characterization of management and outcomes of patients with acromegaly in Vancouver over 30 years. *Clin Invest Med.* 2012;35(1):E27-33.
110. Ciresi A, Amato M. C, Pivonello R, Nazzari E, Grasso L. F, Minuto F, et al. The Metabolic Profile in Active Acromegaly is Gender-Specific. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):E51–E59
111. Yarman S, Sertkaya-Cikim A. Evaluation of 53 patients with acromegaly: A retrospective study. *Med Bll. İstanbul* 2002, 35:2
112. Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB, Gultelkin HS, Cook D, Fleseriu M. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naïve to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? *Pituitary.* 2012;15(4):562-70.
113. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(8):704-10.

114. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjós M et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One*. 2014, 15;9(8):e104174
115. Grasso LFS, Colao A. Left ventricular synchronicity in acromegaly. *Endocrine* (2013) 44:1–2
116. Bałdys-Waligórska A, Krzentowska A, Gołkowski F, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol*. 2010;61(1):29-34.
117. Couture E, Bongard V, Maiza JC, Bennet A, Caron P. Glucose status in patients with acromegaly receiving primary treatment with the somatostatin analog lanreotide. *Pituitary*. 2012;15(4):518-25.
118. Torales J, Halperin I, Hanzu F, Mora M, Alobid I, De Notaris M et al. Endoscopic endonasal surgery for pituitary tumors. Results in a series of 121 patients operated at the same center and by the same neurosurgeon. *Endocrinol Nutr*. 2014 pii: S1575-0922(14)00131-4.
119. Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2732-40.
120. Sala E, Ferrante E, Locatelli M, Rampini P, Mantovani G, Giavoli C et al. Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: experience of the last three decades. *Hormones (Athens)*. 2014;13(1):95-103.
121. Demirci H, Daysal G, Kan E, Karakoç A, Baloş F, Yetkin İ ve ark. Akromegalide deneyimler, *Gazi Tıp Dergisi / Gazi Medical Journal*, 2007: Cilt 18: Sayı 3: 104-109
122. Ertürk E, Tuncel E, Kıyıcı S, Ersoy C, Duran C, İmamoğlu Ş. Akromegali hastalarındaki tedavi sonuçlarımız. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 29 (3) 39-45, 2003 39
123. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S et al. Place of Preoperative Treatment of Acromegaly with Somatostatin Analog on Surgical Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61523.

124. Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev.* 2014 pii: S0387-7604(14)00116-8.
125. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Octreotide LAR treatment of acromegaly in "real life": long-term outcome at a tertiary care center. doi 10.1007/s11102-014-0570-0
126. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411.
127. Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J.* 2013;60(4):507-15.
128. Díez JJ, Iglesias P. Optimization of the medical treatment for acromegaly. *Med Clin (Barc).* 2013;140(8):360-5
129. Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1273-81
130. Jezkova J, Marek J, Hana V, et al. Gammaknife radiosurgery for acromegaly-long term experience. *Clin Endocrinol* 2006;64:588-95.