



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



DİRENÇLİ AKROMEGALİ TEDAVİSİNDE KABERGOLİNİN YERİ

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cem FİDAN

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Pınar Kadioğlu**

İSTANBUL – 2019

TEŞEKKÜR

*Tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam
Sayın Prof. Dr. Pınar Kadioğlu'na,*

*Uzmanlık eğitimim süresince başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.
Dr. Fuat Hulusi Demirelli olmak üzere deęerli hocalarıma,*

*Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Özlem Haliloęlu'na, Uzm. Dr.
Hande Mefkure zkaya Bektař'a ve endokrin polikliniği çalışanlarına,*

Beraber alışığım asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman yanımda olan, hak ve emekleri asla ödenemeyecek anneme ve babama,

Sonsuz sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KLİNİK.....	3
2.2 TANI.....	5
2.3 TEDAVİ.....	6
2.3.1 Somatostatin Analogları	6
2.3.2 GH Reseptör Antagonisti.....	7
2.3.3 Dopamin Agonistleri.....	7
3. YÖNTEM	9
3.1 Çalışmadan Dışlama Kriterleri	10
3.2 İstatiksel Analiz	10
4. BULGULAR.....	11
5. TARTIŞMA	17
6. ÖZET	23
7. ABSTRACT.....	24
KAYNAKÇA.....	26

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Hasta grubunun özellikleri	11
Tablo 2: Kabergoline cevablı olan ve olmayan hastaların, toplam hastalık süresi ve takip süresi yönünden değerlendirilmesi	12
Tablo 3: Kabergolin cevablı olan ve olmayan hastaların preop, postop, kabergolin öncesi-sonrası ve son ölçümde GH seviyeleri yönünden değerlendirilmesi	12
Tablo 4: Kabergolin cevablı olan ve olmayan hastaların preop, postop ve son hipofiz görüntülemesinde tm boyutu yönünden değerlendirilmesi	13
Tablo 5: Kabergolin cevablı olan ve olmayan gruptaki hastaların preop, postop, son ölçümde IGF-1 seviyeleri açısından değerlendirilmesi	14
Tablo 6: Kabergolin cevablı olan ve olmayan gruptaki hastaların Sella MR bulgularının ve görme alanı etkilenmesi açısından değerlendirilmesi	14
Tablo 7: Kabergolin cevablı olan ve olmayan gruptaki hastaların patolojik özelliklerinin değerlendirilmesi	15
Tablo 8: Kabergolin cevablı olan hastalarda korelasyon gösteren parametrelerin değerlendirilmesi	16

KISALTMALAR

IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
GH	: Büyüme Hormonu
PRL	: Prolaktin
SSA	: Somatostatin Analöü
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Preop	: Operasyon Öncesi
Postop	: Operasyon Sonrası
MR	: Magnetik Rezonans
CLIA	: One-Step Sandwich Chemiluminescence Immunoassay
AUC	: Area Under the Curve
ROC:	: Receiver Operating Characteristic
Tm	: Tümör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. Yeterli tedavi edilmediği takdirde erken ölüm ve ciddi komorbiditeyle ilişkilidir. (1).

Akromegalide tedavi hedefleri; serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralığa getirilmesi, hipofiz adenom boyutunun kontrol altına alınması ve kitle etkilerini azaltmak ve diabetes mellitus gibi geri dönüşümlü metabolik anormallikleri ve semptomları düzeltmektir. (2) Cerrahi, radyoterapi ve medikal tedaviler ile bu hedeflere ulaşma hedeflenir. (1)

Akromegali hastalarında artmış growth hormon (GH) ve IGF-1 seviyelerinin neden olduğu metabolik ve kardiyak komplikasyonlar tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Akromegalide primer tedavi yöntemi transsfenoidal adenomektomi olup, medikal tedavi, en sık başarısız cerrahi sonrası kalıcı veya tekrarlayan akromegali için ikinci tedavi olarak kullanılmaktadır.

Akromegalinin medikal tedavisinde bir seçenek olan dopamin agonistleri genellikle somatostatin anaologlarına (SSA) dirençli akromegali hastalarında tek başına ve kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Bu kategoride kabergolin, akromegalinin adjuvan tedavisi için en etkili dopamin agonistidir ve en çok tercih edilen ilaçtır. Somatostatin analogları ve pegvisomant ile karşılaştırıldığında, kabergolin; düşük maliyeti, oral kullanım kolaylığı ve daha iyi hasta uyumu için sıklıkla uzun ömürlü medikal tedavi gerektiren akromegalik hastalarda uygun bir seçenek olarak göze çarpmaktadır. Akromegali hastalarında kabergolinin etkinliği ile ilgili bir çok klinik çalışmalar yapılmıştır.

R. Abs ve ark. yaptığı ve çalışmaya 64 akromegali hastasının katıldığı kabergolin ile yapılan ilk çok merkezli, prospektif ve açık etiketli bir çalışmada, kabergoline karşı çok ciddi bir yan etki gözlenmedi. Başlangıç prolaktin (PRL) seviyelerine göre 2 gruba ayrılarak yapılan çalışmada kabergolin tedavisine yanıtın, ilk grupta yani GH ve prolaktin salgılayan adenomu olan hastalarda daha fazla olduğu

gözlemlendi fakat yanıtın, başlangıç GH (>20 µg/L) ve IGF-I (>750 µg/L) değerleri yüksek olan hastalarda daha düşük olduğu dikkati çekti. Hipofiz görüntülemesi ile takibe alınan dört mikroadenom ve 17 makroadenomlu toplam 21 olguda; bir mikroadenomda ve 12 makroadenomda tümör (tm) boyutlarında %50'den az, 5 olguda %50'den fazla azalma sağlandı ve yine GH / PRL ko-sekresyonlu tümörlerde daha iyi bir yanıt gözlemlendi. (3)

Sandret ve ark. 2009'a kadar yayınlanmış Akromegalide kabergolin tedavisinin incelendiği çalışmaları 4 veritabanında gözden geçirerek toplamda 237 hasta içeren 15 çalışma tespit ettiler. 2011 yılında yayınlanan bu metaanalizde Sandret ve ark. kabergolinin hem tek başına hem de Somatostatin analogları ile kombinasyonundaki etkinliğini araştırdılar. 10 çalışmada toplamda verilere ulaşılabilen 150 hastada tek ajan olarak kullanılan kabergolin tedavisiyle 1/3 hastada normal IGF-1 değerlerine ulaştığı ileri sürüldü. Bu etkinin başlangıç IGF değerleriyle anlamlı olarak ilişkisinin yanı sıra; kabergolin dozuna, tedavi süresine veya başlangıç prolaktin seviyeleriyle de ilişki eğiliminde olduğu ileri sürüldü. Ortalama GH seviyelerinde ki anlamlı düşüşün; başlangıç GH seviyeleriyle, kabergolin dozuyla ve tedavi süresiyle ilişkili olduğu öne sürüldü. 5 çalışmada ve toplamda 77 hastada ise Somatostatin analogları monoterapisine kısmi yanıtı hastalara kabergolin tedavisi eklenmesi gözden geçirildi. Hastaların %52 sinde normal IGF-1 değerlerine ulaşıldığı gözlemlendi. Bu etkinin IGF-1 seviyelerine bağlı olduğu öne sürüldü fakat kabergolin dozuna, tedavi süresine veya başlangıç prolaktin seviyelerine bağlı değildi. Ortalama GH seviyelerinde gözlenen anlamlı düşüşün başlangıç GH konsantrasyonları ile korele olduğu öne sürüldü fakat tedavi süresine veya yaşa bağlı değildi. (4)

Bu çalışmada akromegali tanılı hastaların tedavilerine kabergolin eklenmesi sonrası hastalık seyirinde gözlenen etkiler hakkında bilgi elde edilecektir. Elde edilen verilerle, kabergolinin akromegali hastalarında kullanılabilir olduğu durumlar, hastalık üzerine etkinliği, etkinliğinin arttığı sonuçların tespiti hedeflenmektedir..

2. GENEL BİLGİLER

Akromegali, büyüme hormonu aşırı salgısı ile karakterize yeterli tedavi edilmediği takdirde erken ölüm ve ciddi komorbiditeler ile ilişkili nadir bir hastalıktır. Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, halsizlik, aşırı terlemeden yakınırırlar. (5) Diğer yakınmalar ise direkt tümör boyutunun etkisiyle basıya bağlı oluşan baş ağrısı, görme bozuklukları gibi semptomlardır.

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomları, hipofiz tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu tümörlerin %75-80'ini makroadenomlar oluşturur. (6) Akromegali ortalama tanı yaşı 40–47 arasında değişmekte, prevalansı milyonda 28-137, insidansı ise 2–11 olgu/yıl olarak bildirilmektedir. Her iki cinste eşit oranda görülmektedir. Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli bir hastalık olması nedeniyle erişkinlerde hastalık semptomlarının başlamasında tanıya kadar geçen ortalama süre yaklaşık 12 yıldır. (7)

Akromegaliye, çoğunlukla (>%95) hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden çıkan bir adenomdan salınan aşırı GH salınımı neden olur. (8) Çok nadir bir kısmı hipofiz dışı GH veya GHRH salgılayan bir lezyona bağlıdır. (9) GH salgılayan tümörlerin bir kısmı mikst tiptedir ve PRL salgıladıkları görülmüştür. Bazen ilaveten ACTH, Glikoprotein hormon alfa subünit veya TSH sekrete eden karışık plurihormonal tümörlerle de karşılaşılır. (10)

2.1 KLİNİK

Akromegalide adenomun boyutu, invazyon derecesi, hastalığın süresi, başlangıç GH ve IGF-1 düzeyleri klinik tabloyu etkiler. Akromegali, GH aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun basısına bağlı kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2–4 kat kadar arttığı bilinmektedir. GH düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda, akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal populasyonun oranlarına kadar

azaldığı gösterilmiştir. IGF1 değerlerinin de normale indirilmesi mortalite riskini azaltmaktadır.

Akromegalik hastalarda GH aşırılığının oluşturduğu metabolik etkilerden klinikte en dikkat çeken özellikler akral büyüme ve yüzde kabalaşmadır. Kemik ve kıkırdak dokudaki değişiklikler önce yüz ve kafatasını etkiler. Alt çenede uzama, burunda ve dilde büyüme, maksillada büyüme nedeniyle oluşan malokluzyona bağlı dişler arasındaki mesafenin açılması görülebilir. Akromegalide synovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Semptomatik karpal tünel sendromu siktir.

Akromegalik hastalarda adenomun oluşturduğu lokal basıya bağlı baş ağrısına, optik kiazma basısı olursa görme alanında daralma ve kranial sinirlere bası halinde kranial sinir paralizisi görülebilir. Özellikle makroadenomların oluşturduğu lokal bası, diğer hipofiz hormonlarının salgılanmasında azalmaya yol açabilir.

Akromegali ile ilişkili hipofiz tümörleri çoğu zaman iyi huylu olmasına rağmen artmış GH ve IGF-1 seviyeleri nedeniyle metabolik ve klinik olarak; kardiyovasküler, solunumsal, endokrin ve metabolik morbiditeye yol açmaktadır. (8) En önemli metabolik ve klinik sonuçlar kardiyovasküler sistem üzerinde görülmektedir. Akromegalik hastaların bir kısmında tanı sırasında veya hastalığın seyrinde hipertansiyon, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı görülmektedir. GH fazlalığının sebep olduğu insülin direnci nedeniyle bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus görülebilir. Başlangıçta volüm yüklenmesi ve vasküler değişiklikler nedeniyle oluşan hiperkinetik kardiyak sendrom tedavisiz hastaların son dönemlerinde dilate kardiyomyopatiye ve sistolik kalp yetmezliğine neden olur.

Akromegalik hastalarda vokal kordlar ve hipofarenksteki yumuşak doku değişiklikleri nedeniyle seste kalınlaşma ve uyku apne sendromu görülebilir. Uyku apne sendromu hastalarda kardiyak disritmiler için de bir predispozan faktördür. Akromegalide görülen solunum yolu hastalıklarının en tipik tablosu uyku-apne sendromu olup son yıllarda akromegalide klinik spektrumunun bir parçası olarak tanımlanmaktadır.

Nodüler guatr gelişimi akromegalik hastalarda artmıştır, hasta serilerinde tiroid kanser görülme sıklığının arttığı görülmüştür. Ayrıca hastalarda hiperplastik kolon adenomları, kolorektal polip ve kolon kanser sıklığının da arttığı gösterilmiştir.

2.2 TANI

Akromegali tanısı genellikle tipik yüz bulguları ve akral büyüme ile akla gelir. Akromegalide sık görülen aşırı terleme, eklem ağrıları, halsizlik, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, horlama ve ellerde uyuşma gibi non-spesifik yakınmalarla başvuran hastalarda genellikle tanı gecikmektedir. Akromegalinin biyokimyasal tanısı geleneksel olarak GH hipersekresyonunun ve buna bağlı olarak artmış IGF-I düzeylerinin kanıtlarına dayanır. Bununla birlikte, GH sekresyonunun epizodik niteliği, gün boyunca oldukça değişken GH konsantrasyonlarına neden olur. (11) Tipik klinik bulgular varlığında veya tanıdan şüphelenildiğinde biyokimyasal olarak ilk yapılması gereken IGF-1 düzeylerinin ölçümüdür. Ayrıca akromegali açısından tipik olmayan bazı klinik durumların (uyku apne sendromu, hiperhidroz, hipertansiyon, karpal tünel sendromu, artrit) birlikteliğinde de IGF-1 ölçümü önerilmektedir. (13) Yaşa ve cinsiyete göre normal bir IGF-1 değeri akromegali tanısını etkili bir şekilde dışlar. (13) 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ile glukoz ve GH değerlerinin 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülmesi sonucunda serum GH düzeyinin $<1 \mu\text{g/L}$ altına baskılanmadığının tespiti ile tanının doğrulanması önerilmiştir. (12) Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ayrıca cerrahi tedaviden sonra GH sekresyonunun kontrolünü belirlemek için altın bir standarttır, ancak somatostatin analogları ile tıbbi tedavi alan hastalarda biyokimyasal kontrolün değerlendirilmesinde faydalı görünmemektedir. Bu hastalarda hem bazal hem de glikoz sonrası GH düzeyleri serum IGF-1 konsantrasyonları ile oldukça uyumsuz bulunmuştur. (13) Klinik bulgular ile birlikte GH ve IGF-1 değerleri akromegaliyi desteklediğinde aşırı GH salgısının nedenini belirlemek için hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır. Bunun nedeni vakaların %95'inden fazlasında nedenin hipofizde somatotrop bir adenomun varlığıdır. Hipofiz görüntülemesi ile adenomun boyutu ve invazyon derecesi de tespit edilir. Adenom boyutunun bu ayırım önemlidir, çünkü mikroadenomların makroadenomlardan cerrahi olarak çıkarılmaya uygun olma olasılığı daha yüksektir. (14)

2.3 TEDAVİ

Akromegalik hastalarda cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneğidir. (15) Cerrahi iyi hastalık kontrolü sağlanamadığında veya cerrahi müdahalenin kontrendike olduğu yada mümkün olmadığı durumlarda hastalara radyoterapi veya medikal tedavi önerilir.

Radyoterapi ile GH ve IGF-1 düzeylerinde azalmanın yanı sıra tümör boyutunda da küçülme tespit edilirken, etkinliğinin ortaya çıkması yıllar aldığından genelde ameliyat ve medikal tedavi yanıtı olmayan hastalarda tercih edilir.

Günümüzde akromegalinin tedavisinde kullanılabilen üç ilaç sınıfı vardır: SSA'lar, dopamin agonistleri (DA'lar) ve bir GH reseptör antagonisti (GHRA). Somatostatin analogları ve dopamin agonistleri, hipofiz tümörlerinden salgılanan GH'ı inhibe etmek için kullanılırken, GH-reseptör antagonisti olan pegvisomant, periferik GH reseptörlerinde GH aktivitesini bloke eder. Medikal tedavi, en sık başarısız cerrahi sonrası kalıcı veya tekrarlayan akromegali için ikinci tedavi olarak kullanılmaktadır. (15) Bazı durumlarda, özellikle de invaziv tümörler için primer tedavi olarak medikal tedavi savunulmaktadır.

2.3.1 Somatostatin Analogları

Bu ajanlar cerrahi sonrası hastalık aktivasyonu devam eden hastalarda ilk sırada tercih edilen medikal tedavi ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda primer tedavi seçeneğidir. (16) Bu ilaçlar hipofiz bezindeki tümörde bulunan somatostatin reseptörlerine bağlanarak GH salınımını güçlü bir şekilde baskılar. Bu grupta oktreotid ve lanreotid akromegali tedavisinde kullanılan potent ve uzun yarı ömürlü somatostatin analoglarıdır. Biyokimyasal kontrolün sağlanmasında ve adenom boyutunun küçülmesinde etkinlik gösterirler. Bazı adenomlarda SSTR 5 ekspresyonunun dominansı nedeniyle bu tedavilere direnç gelişebilir. Bu durumda ikinci kuşak somatostatin analogu pasireotid düşünülebilir.

2.3.2 GH Reseptör Antagonisti

Pegvisomant, GH'nin GH reseptörüne bağlanmasını engelleyen GH reseptör antagonistidir. GH'nin periferdeki etkisini bloke eder ve hepatik IGF-1 sentezini azaltır. Etkinliğinin izlemi için IGF-1 seviyeleri takip edilir. GH seviyelerinde ve adenom boyutunda artışa neden olabilir.

2.3.3 Dopamin Agonistleri

Dopamin Agonistlerinin çoğu ergottan elde edilmiştir ve hiperprolaktinemi ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Fizyolojik olarak Dopamin GH sekresyonunu uyarır fakat 1974'de Chiodini ve arkadaşları Dopamin agonistlerinin (L-dopa) paradoksal olarak GH salgısını baskıladığını göstermişlerdir. L-dopaya karşı gelişen bu yanıtın hipotalamik seviyede etki gösteren uyaranlar (glukoz, insülin) ile korelasyonun olmaması ilacın doğrudan hipofiz bezinde etki ettiğini göstermiştir. (17) 1982 yılında Bresson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ; cerrahi öncesi klinik, radyolojik ve biyolojik kriterler ile akromegali tanısı konulan hipofiz adenomlu hastaların patoloji materyallerinde immunohistokimya ile PRL pozitifliği olmayan, saf GH salgılayan adenomlar üzerinde in vitro ortamda yapılan çalışmada bu adenomların dopamin bağlanma bölgeleri olduğu tespit edilmiştir. (18)

Bromokriptin tarihsel anlamda özellikle GH-PRL salgılayan hipofiz adenomlu akromegali hastalarından ilk kullanılan dopamin agonistidir. (19) Fakat akromegali hastalarında, yetersiz biyokimyasal yanıt, çoklu günlük uygulamaları ve gerekli olan yüksek dozlarda intolerans nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır. (20) Uzun süreli etki süresine sahip olan dopamin agonisti olan kabergoline, akromegalinin adjuvan tedavisi için en etkili dopamin agonistidir ve bu nedenle bu kategoride en çok tercih edilen ilaçtır. (21) Sadece prolaktinomali hastalarda değil, diğer hipofiz adenomlu hastalarda da bromokriptin'den daha etkili ve daha iyi tolere edildiği bilinmektedir. (22) Kabergolin, somatostatin analoglarına dirençli hastalarda tek başına veya ek tedavi olarak kullanılabilir. Somatostatin analogu ve kabergolin ile kombine tedavi, somatostatin analoglarına dirençli olan akromegali hastalarında etkili bir ikinci basamak tedavi seçeneğidir. Somatostatin analogları ve pegvisomant ile karşılaştırıldığında, kabergolin; düşük maliyeti, oral kullanım kolaylığı ve daha iyi hasta uyumu için sıklıkla

uzun ömürlü medikal tedavi gerektiren akromegalik hastalarda çekici bir seçenek olarak göze çarpmaktadır. (23)



3. YÖNTEM

2001-2018 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı Polikliniğinde akromegali tanısı ile takipli olan; takip süresi boyunca tedavisine kabergolin eklenmiş ve takiplerine düzenli devam eden 135 hastanın dosyaları incelendi.

GH ve IGF-1 düzeyleri, Liaison otoanalizöründe (DiaSorin, Saluggia, İtalya) one-step sandwich chemiluminescence immunoassay (CLIA) kullanılarak değerlendirildi. Akromegali hastalarının yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 düzeylerine sahip olması ve OGTT ile GH'ın 1 ng/ml'den az olması durumunda hastalık remisyonunda kabul edildi.

Hastalar, kabergoline cevaplı olan ve olmayan hasta olarak 2 gruba ayrıldı. Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş IGF-1 değerinin normal aralıklarda olması ve rastgele ölçülen GH seviyesinin < 1 ng/ml altında olması remisyon kriteri olarak kabul edildi. Hastaların; yaş, cinsiyet, toplam hastalık süresi, takip süresi, operasyon öncesi-operasyon sonrası (preop-postop), kabergolin öncesi-sonrası ve son kontrolde GH, IGF-1 seviyeleri, preop-postop ve son Sella MR görüntülemesinde ölçülen adenom boyutu, adenomun; kavernoöz sinüs invazyonu, sfenoid sinüs invazyonu, optik kiazma invazyonu, suprasellar uzanımı, MR T2 hiperintensitesi, Ki67 ve p53 yüzdesi, PRL pozitifliği, fibröz cisim, pleomorfizm, seyrek granül ve fibrozis durumu bulguları kaydedilmiştir.

Takiplerinde pegvisomant tedavisi eklenen hastalar remisyonunda olmayan hasta grubunda değerlendirildi. Kabergolinin kesildiği durumlarda ölçülen GH ve IGF-1 değerleri kabergolin sonrası GH ve IGF-1 olarak belirtildi.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygunluk verilmesinin ardından veriler geriye dönük toplanmaya başlandı.

3.1 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Düzenli takiplerini kliniğimizde yaptırmayan hastalar verilerindeki eksiklikler nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir

3.2 İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 21.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Sonuçlar medyan ve çeyrekler arası aralık [IQR] olarak sunuldu. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin hesaplanmasında Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Tedaviye yanıtı belirleyen faktörleri saptamak için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Regresyon modeline tek değişkenli analizlerde tedavi yanıtı ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanan parametreler eklendi. Tedavi yanıtını öngören en yüksek tanısal AUC (Area Under the Curve) ve özgüllük ve duyarlılığa sahip nicel parametrelerin eşik değerlerini hesaplamak için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 135 akromegali tanılı hastanın 81'i (%60) kadın, 54'ü (%40) erkekti. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 40.5 ± 12.0 yıl olarak bulundu. Hastaların toplam hastalık süresi, takip süresi, cinsiyete göre preop GH, IGF-1 seviyesi ve cinsiyete göre preop tm boyutu dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta grubunun özellikleri

		<u>Medyan</u>	<u>[IQR]</u>
Preop IGF-1 (ng/ml)	Kadın	737,5	555,5-881,0
	Erkek	1021,0	706,0-1250,0
Preop GH (ng/ml)	Kadın	10,0	4,8-27,1
	Erkek	22,8	8,9-40,0
Preop Tm Boyutu (mm)	Kadın	20,0	12,0-26,0
	Erkek	21,0	12,8-28,5

Çalışmamızda 135 hastanın 84'ünde (%62,2) yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 seviyeleri elde edildi.

Kabergoline cevap olan grup, cevap olmayan grup ile; tanı anında yaş, toplam hastalık süresi, takip süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) Kabergolin cevaplı olan grup, olmayan grup ile; cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında kadın hastalarda kabergoline cevap oranının erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. ($p: 0,000$) (Tablo 2)

Tablo 2: Kabergoline cevaplı olan ve olmayan hastaların, toplam hastalık süresi ve takip süresi yönünden değerlendirilmesi

	<u>Cevap Var</u>		<u>Cevap Yok</u>		p
	<u>Medyan</u>	<u>[IQR]</u>	<u>Medyan</u>	<u>[IQR]</u>	
Toplam Hastalık Süre/Ay	110,0	84,0-150,0	102,0	72,0-135,0	0,203 ^m
Takip süre/ay	91,5	61,5-118,2	83,0	54,0-104,0	0,205 ^m

^m Mann-whitney

Kabergoline cevap olan grup ile olmayan grup; preop-postop ve kabergolin öncesi GH seviyesi yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$) Kabergolin cevabı olan grup kabergolin cevapsız gruba; kabergolin sonrası GH seviyesi yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. ($p: 0,012$) Kabergolin cevabı olan grupta kabergolin sonrası GH seviyesinin kabergolin öncesi GH seviyesine göre anlamlı düşüş gösterdiği tespit edildi. ($p: 0,003$) Her iki grupta da son kontrolde ölçülen GH seviyesinin kabergolin öncesi GH seviyesine göre anlamlı düşüş gösterdiği tespit edildi. (sırasıyla; $p: 0,000$, $p: 0,007$) Yine her iki grupta son kontrolde ölçülen GH seviyesinin preop GH seviyesine göre anlamlı düşüş gösterdiği saptandı. (sırasıyla; $p: 0,000$, $p: 0,001$) (Tablo 3)

Tablo 3: Kabergolin cevabı olan ve olmayan hastaların preop, postop, kabergolin öncesi-sonrası ve son ölçümde GH seviyeleri yönünden değerlendirilmesi

<u>GH (ng/ml)</u>	<u>Cevap Var</u>		<u>Cevap Yok</u>		p
	<u>Medyan</u>	<u>[IQR]</u>	<u>Medyan</u>	<u>[IQR]</u>	
Preop	11,3	6,5-31,2	15,8	8,9-40,0	0,183 ^m
Postop	5,2	2,2-11,0	4,4	2,3-10,2	0,772 ^m
<i>Preop Döneme Göre Değişim p</i>	0,000^w		0,000^w		
Son Ölçüm	1,0	0,5-2,0	1,6	0,9-3,5	0,023^m
<i>Preop Döneme Göre Değişim p</i>	0,000^w		0,001^w		
Kabergolin Öncesi	1,9	0,9-3,4	3,3	1,2-6,0	0,076 ^m
Kabergolin Sonrası	1,1	0,4-1,7	2,5	1,4-14,1	0,012^m
<i>Kabergolin Öncesi-Sonrası Değişim p</i>	0,003^w		0,091 ^w		
<i>Kabergolin Öncesi- Son Ölçüm</i>	0,000^w		0,007^w		

^m Mann-whitney / ^w Wilcoxon

Kabergolin cevabı olan grupta preop tümör boyutu kabergolin cevabı olmayan gruptan anlamlı olarak daha küçük bulundu. (p: 0.011) Kabergolin cevabı olan ve olmayan gruplar arasında son ölçüm tümör boyutu ve postop tümör boyutu yönünden anlamlı fark saptanmadı. (p > 0.05) Her iki grupta da postop dönemde ve son Sella MR'da ölçülen tümör boyutunda preop döneme göre anlamlı düşüş saptandı. (sırasıyla; p: 0,000, p: 0,000) Yine her iki grupta Son Sella MR'da ölçülen tümör boyutunda postop 3. Aydaki tümör boyutuna göre anlamlı düşüş saptandı. (sırasıyla; p: 0,000, p: 0,004) (Tablo 4)

Tablo 4: Kabergolin cevabı olan ve olmayan hastaların preop, postop ve son hipofiz görüntülemesinde tm boyutu yönünden değerlendirilmesi

<i>Tümör Boyutu (mm)</i>	<u>Cevap Var</u>		<u>Cevap Yok</u>		p
	<u>Medyan</u>	<u>[IQR]</u>	<u>Medyan</u>	<u>[IQR]</u>	
Preop	17,0	11,0-4,5	24,5	13,7-30,0	0,011 ^m
Postop 3. Ay	10,0	4,9-18,0	15,0	10,0-20,0	0,086 ^m
<i>Preop Döneme Göre Değişim p</i>		0,000 ^w		0,000 ^w	
Son MR	2,8	0,0-10,0	9,6	0,0-15,0	0,010 ^m
<i>Preop Döneme Göre Değişim p</i>		0,000 ^w		0,000 ^w	
<i>Postop Döneme Göre Değişim p</i>		0,000 ^w		0,004 ^w	

m Mann-whitney / w Wilcoxon

Kabergolin cevabı olan ve olmayan gruplar arasında preop IGF-1 seviyesi yönünden anlamlı fark saptanmadı. (p > 0.05) Kabergolin cevabı olan grupta postop ve kabergolin öncesi IGF-1 seviyesi kabergolin cevabı olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. (sırasıyla; p: 0,017, p: 0,000) Her iki grupta da postop ve son kontrolde ölçülen IGF-1 seviyesinde preop döneme göre, son kontrolde ölçülen IGF-1 seviyesinde kabergolin öncesi IGF-1 seviyesine göre anlamlı düşüş saptandı. (p: 0,000) Yine her iki grupta kabergolin sonrası IGF-1 seviyesinde kabergolin öncesi IGF-1 seviyesine göre anlamlı düşüş saptandı. (sırasıyla p: 0,019, p: 0,003) (Tablo 5)

Tablo 5: Kabergolin cevabı olan ve olmayan gruptaki hastaların preop, postop, son ölçümde IGF-1 seviyeleri açısından değerlendirilmesi

	Cevap Var		Cevap Yok		p
	Medyan	[IQR]	Medyan	[IQR]	
IGF-1 (ng/ml)					
Preop	766,5	627,8-927,8	849,0	678,5-1171,5	0,116 ^m
Postop	478,0	340,0-712,0	849,0	414,0-825,5	0,017 ^m
<i>Preop Döneme Göre Değişim p</i>		0,000 ^w		0,000 ^w	
Son Ölçüm	170,0	133,0-202,0	273,0	210,6-415,5	0,000 ^m
<i>Preop Döneme Göre Değişim p</i>		0,000 ^w		0,000 ^w	
Kabergolin Öncesi	318,0	236,0-423,0	497,5	360,7-700,5	0,000 ^m
Kabergolin Sonrası	179,0	135,0-230,0	263,0	208,0-357,0	0,055 ^m
<i>Kabergolin Öncesi-Sonrası Değişim p</i>		0,019 ^w		0,003 ^w	
<i>Kabergolin Öncesi- Son Ölçüm</i>		0,000 ^w		0,000 ^w	

m Mann-whitney / w Wilcoxon

Kabergoline olan cevapta; Sella MR T2 Hiperintensitesi, kavernöz invazyonu, sfenoid invazyonu, optik kiazma invazyonu, suprasellar uzanım yönünden anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$) (Tablo 6)

Tablo 6: Kabergolin cevabı olan ve olmayan gruptaki hastaların Sella MR bulgularının ve görme alanı etkilenmesi açısından değerlendirilmesi

	Cevap Var		Cevap Yok		P
	n-%	n-%	n-%	n-%	
MR T2 Hiperinsensite	7	46,7	8	53,3	0,182 ^{x²}
Kav. INV	31	66,0	16	34,0	0,603 ^{x²}
Sfen. INV	28	52,8	25	47,2	0,920 ^{x²}
Op. Chia. INV.	25	72,1	18	27,9	0,885 ^{x²}
Suprasellar Uzanım	15	55,6	12	44,4	0,983 ^{x²}
	37	54,5	31	45,6	
	18	56,2	14	43,8	
	35	54,7	29	45,3	
	26	55,3	21	44,7	
	27	55,1	22	44,9	

^{x²} Ki-kare

Kabergolin cevabı olan ve olmayan grup; Ki67 yüzdesi ve p53 yüzdesi yönünden karşılaştırıldığında anlamlı (sırasıyla p: 0,538, p: 0,527) fark saptanmadı.

Adenom patolojisinde fibröz cisim varlığının, kabergolin cevabı olan hastalarda kabergolin cevabı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi. (p: 0,016) Kabergolin cevabı olan ve olmayan grupta; seyrek granül, pleomorfizm ve fibrozis yönünden anlamlı fark saptanmadı. (p > 0.05) (Tablo 7)

Tablo 7: Kabergolin cevabı olan ve olmayan gruptaki hastaların patolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

		<u>Cevap Var</u>		<u>Cevap Yok</u>		<u>p</u>
		<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	
PRL Pozitifliği	Var	17	63,0	10	37,0	0,660 ^{X²}
	Yok	43	58,0	31	42,0	
Sparse Granül	Var	7	54,0	6	46,0	0,680 ^{X²}
	Yok	39	60,0	26	40,0	
Fibröz Cisim	Var	17	45,0	21	55,0	0,016 ^{X²}
	Yok	28	72,0	11	28,0	
Pleomorfizm	Var	42	57,0	32	43,0	0,637 ^{X²}
	Yok	4	67,0	2	33,0	
Fibrozis	Var	10	42,0	14	58,0	0,065 ^{X²}
	Yok	34	64,0	19	36,0	

X² Ki-kare

Kabergoline cevap olan hastalarda postop IGF-1 seviyesi, kabergolin öncesi IGF-1 seviyesi, preop Tm boyutu, cinsiyet ve fibröz cisim varlığı yönünden anlamlı korelasyon saptandı. (sırasıyla; p: 0,016, p: 0,000, p: 0,010, p: 0,000, p: 0,016) (Tablo 8)

Tablo 8: Kabergolin cevabı olan hastalarda korelasyon gösteren parametrelerin değerlendirilmesi

	Kabergolin Cevabı Olan Grup	
	p	r
Postop IGF-1	0,016	0,239
Kabergolin Öncesi IGF-1	0,000	0,447
Preop Tm Boyutu	0,010	0,253
Cins	0,000	0,362
Fibröz Cisim	0,016	-0,274

Tek değişkenli analizlerde tedavi yanıtı ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanan operasyon öncesi tümör boyutu, cinsiyet, fibröz cisim varlığı, operasyon sonrası IGF-1 düzeyi kullanılarak oluşturulan regresyon modeli vakaların % 77,8'ini doğru olarak sınıfladı (p: 0,7). Tedavi yanıtını bağımsız olarak öngören faktörler cinsiyet (p=0,018) ve fibröz cisim varlığı (p: 0,048) olarak belirlendi. Erkek cinsiyet [OR:0,225 (%95CI:0,065-0,777)] ve fibröz cisim varlığı [OR: 3,436 (%95CI:1,011-11,677)] yetersiz tedavi yanıtı ile ilişki idi.

ROC eğrisi yapıldığında tedavi yanıtını en yüksek duyarlılık (%85,7) ve özgüllükle (%68,4) öngören eşik GH değeri 1,32 ng/ml AUC:0,827 (%95CI:0,651-1,000)] olarak saptandı (p: 0,012). Tedavi yanıtını en yüksek duyarlılık (%81,8) ve özgüllükle (%68,4) öngören eşik IGF-1 değeri 195 ng/ml [AUC:0,713 (%95CI:0,513-0,913)] olarak saptandı (p: 0,05).

5. TARTIŞMA

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada SSA kullanan 135 hastanın 84'ünde (%62,2) kabergolin eklenmesi ile remisyon sağlandı. Özellikle kadınlarda, postop IGF-1 seviyesi düşük, preop tm boyutu küçük olan, hipofiz adenomu patolojisinde fibröz cisim olmayan hastalarda tedaviye kabergolin eklenmesi remisyona girme ihtimalini anlamlı olarak arttırdığı tespit edildi. Kabergoline cevapta postop IGF-1 seviyesi, kabergolin öncesi IGF-1 seviyesi, preop tm boyutu, cinsiyet ve fibröz cisim yokluğu yönünden pozitif yönde kolerasyon saptandı.

Somatostatin analogları akromegali tedavisinde cerrahi yapılamayan veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda ve cerrahi sonrası yeterli biyokimyasal yanıt sağlanamayan hastalarda ilk sıra medikal tedavi olarak yerini korumaktadır. Nitekim 2014 yılında 4464 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde hastaların %55'inde normal IGF-1 seviyelerini elde ettiği bildirilmiştir. (24) SSA ile yeterli biyokimyasal yanıt sağlanamadığı durumlarda hastanın klinik durumuna göre ikinci bir cerrahi yaklaşım, radyoterapi veya SSA ile kombine medikal tedavileri önerilmiştir. Prospektif yapılan ve 35 hastanın dahil edildiği bir çalışmada SSA+kabergolin kombinasyon tedavisi ile 19 (%54) hastada IGF-1 normalleşmesi saptandığı raporlandı. (25) Akromegali hastalarında kabergolinin etkinliğini değerlendiren bu çalışmalardan 15'ini içeren ve 2011'de yayınlanan bir metanalizde sadece SSA tedavisine dirençli olan hastalarda kabergolin etkinliğini değerlendiren 5 çalışmada toplam 77 hastanın 40'ında (%52) normal IGF-1 değerlerinin elde edildiği raporlanmıştır. (4) Biz çalışmamızda akromegali tanısı ile takipli, kabergolin tedavisi almış veya halen almakta olan 135 hastanın 84'ünde (%62,2) remisyon sağlandığını tespit ettik.

Literatürde daha genç yaştaki akromegali hastalarının, daha büyük adenom boyutuna sahip oldukları ve tedaviye daha düşük bir GH ve IGF-1 yanıtları olduğuna dair veriler sunulmuştur. (26,27) Seul Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, primer tedavide somatostatin analogu, bromokriptin ve kabergolin kullanımı şeklinde 3 kola bölünen toplamda 89 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaşın ve tedavi süresinin tedaviye yanıtla bir ilişkisi olmadığı yönünde raporlandı. (28) Bizim çalışmamızda

önceki çalışmaları desteklemektedir. Daha genç hastalarda; preop tm boyutu, preop GH ve IGF-1 seviyeleri yaşlı hastalara göre daha yüksekti. Ayrıca tedaviye yanıtta bağımsız olarak genç hastaların son durumda ölçülen IGF-1 değerleri yaşlı hastalara kıyasla daha yüksek bulundu. Fakat tanı anındaki yaş ve toplam hastalık süresinin kabergoline cevabı olan ve olmayan hastalarda anlamlı fark göstermediğini saptadık.

Retrospektif, çok merkezli bir çalışmada cinsiyetin akromegalinin biyokimyasal parametrelerini bağımsız olarak etkilediği öne sürülmüştür. (29) 276 akromegali hastasının dahil edildiği bir retrospektif çalışmada; cinsiyetin, tek başına kullanılan dopamin agonistleri ve somatostatin analogları tedavisiyle gözlenen GH ve IGF-1 yanıtına etkisi olmadığı bildirilmişti. Bu çalışmada değerlendirilen hastalardan 72'si daha önce cerrahi ve radyoterapi görmüştü ve ayrıca dopamin agonisti grubunda bromokriptin kullanım oranı (%68,4) kabergolinden fazlaydı. SSA+Dopamin agonisti kombine tedavisi alan hastalar analizlere alınmamıştı. (30) Biz çalışmamızda özellikle kadın hastalarda remisyon oranlarının erkeklerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Önceki bahsettiğimiz çalışmayla karşılaştırdığımızda bizim hastalarımızın hepsine bromokriptinden daha etkili olduğu bilinen kabergolin tedavisi verilmişti. En önemlisi de çalışmamız kombine bir tedavinin sonucunu yansıtmaktadır. Bir diğer yönden ise kadın hastaların yüksek remisyon oranı; erkeklere kıyasla daha yaşlı olmasıyla, preop tm boyutlarının daha küçük ve postop IGF-1 seviyelerinin daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir.

Kabergolinin SSA ile kombine tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda tedavi öncesi GH ve IGF-1 seviyelerinin tedaviye yanıtı arasında anlamlı bir ilişki olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir. 64 hastanın katıldığı bir prospektif çalışmada, başlangıç IGF-1 seviyesinin 750 µg/L nin altında olması durumunda hastaların %53'ünde IGF-1 seviyesinin 300 µg/L'nin altına indirilmesi iyi yanıt kabul edildi ve tedaviye yanıtta en iyi öngördürücü parametre olarak yorumlandı. (3) Başka bir prospektif çalışmada, SSA tedavisine kısmen yanıtı 50 hastaya kabergolin verilmesi sonrası yanıt veren ve yanıt vermeyen gruplar karşılaştırıldığında, kombine tedaviye yanıt veren grupta başlangıç GH seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. (31) Diğer bir prospektif çalışmada da tek değişkenli analizde kombine tedavi öncesi serum GH seviyesinin hormonal normalleşmede kombine tedavi öncesi IGF-1 seviyesi ile en iyi belirleyiciler olduğu öne sürüldü. (25) Sandret ve arkadaşlarının

yayınladığı metaanalizde de kabergolin etkinliğinin başlangıç IGF-1 seviyesine bağlı olduğu gösterilmiş ve IGF-1 normalizasyonu açısından kabergolin etkinliğini en iyi tahmin eden faktörün başlangıçtaki IGF-1 seviyesi olduğu yorumu yapılmıştır. (4) Seul Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, primer tedavide; somatostatin analogu, bromokriptin ve kabergolin kullanımı şeklinde 3 kola bölünen toplamda 89 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tedavi öncesi GH ve IGF-1 seviyelerinin bu tedavilere yanıtı etkilemediği şeklinde veriler sunuldu. (28) Çalışmamızda ise preop-postop ve kabergolin başlandığı durumda bakılan GH seviyeleri ile preop dönemde bakılan başlangıç IGF-1 seviyelerinin kabergoline cevaplı olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermediğini saptadık. Fakat postop ve kabergolin tedavisi öncesi bakılan IGF-1 seviyeleri iki grup arasında karşılaştırıldığında kabergolin cevabı olan grupta IGF-1 seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Diğer yandan hem kabergolin ile cevap sağlanan grupta hem de kabergoline cevap vermeyen grupta preop ve kabergolin öncesi bakılan GH ve IGF-1 seviyelerinde tedavi ile anlamlı bir düşüş olduğunu saptadık. Özellikle hastalarımızın bir kısmındaki preop veri eksikliği, beklenen başlangıç IGF-1 seviyesinin tedavi ile olan ilişkisinin çalışmamızda tespit edilememesine sebep olmuş olabilir. Diğer yandan değerlendirildiğinde ise tek başına SSA veya SSA+kabergolin kombine tedavisiyle akromegali hastalarında GH ve IGF-1 seviyelerinin düşürülmesiyle, biyokimyasal parametreler ile ilişkili morbidite ve mortalite riskinin azaltılabileceği yorumunu yapabiliriz.

Akromegali hastalarında daha büyük hipofiz adenomlarının daha genç hastalarda olduğu, çevre dokulara daha fazla invazyon gösterdiği ve tedaviye daha az yanıtı olduğu bildirilmiştir. (32) Tedaviye yanıtın tümör boyutundaki küçülmeye etkisi ele alınmış ve tümör boyutundaki küçülme GH ve IGF-1 seviyelerinin kontrolüyle ilişkilendirilmiştir. (33) Bir metaanalizde dopamin agonistlerinin tümör boyutunda küçülmeye sınırlı bir etkisinin olduğu bildirmiştir. 15 çalışmanın sistematik olarak incelendiği başka bir metaanalizde, primer SSA tedavisi ile tümördeki küçülme derecesi değerlendirilmiş ve çalışmaların 14'ünden elde edilen sonuçlarda, hastaların %36.6'sının, tümör boyutunda anlamlı (%10 ile %45) bir azalma olduğu gösterilmiştir. (34) 99 hasta üzerinden somatostatin analoglarıyla yapılan prospektif bir çalışmada, tümör boyutlarındaki küçülme yaş, tedavi süresi, başlangıç GH seviyesi ile korele

bulundu ve IGF-1 düşüş yüzdesinin tedavi sonrası tümör hacminin en iyi belirleyicisi olduğu belirtildi. (33) Çalışmamız da önceki bu verileri desteklemektedir. Preop ölçülen tümör boyutu kabergoline cevaplı hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ve son Sella MR kontrolünde ölçülen tümör boyutunun hem preop dönemde hem de postop 3. ayda ölçülen tümör boyutuna göre her iki grupta da anlamlı düşüş gösterdiğini saptadık. Adenom boyutu başlangıç GH ve IGF-1 seviyeleri ile korele saptandı ve daha genç hastalar daha büyük adenom boyutlarına sahipti. Fakat bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar kombine medikal tedavi alıyorlardı ve bir kısmı da öncesinde cerrahi tedavi görmüştü. Ayrıca kabergolin tedavisi başlanmasından önce tümör boyutlarını da değerlendirmedik. Bu nedenle tümör boyutlarındaki bu anlamlı küçülmeyi kabergolin tedavisine veya tek başına diğer tedavi modalitelerine bağlamayız. Fakat kombine tedavinin remisyon olsun yada olmasın tümör boyutunda küçülmeye etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Hipofiz adenomunun patolojik ve histolojik özellikleri tedaviye yanıtta yol gösterici olabilmektedir. Hipofiz adenomlarının yaklaşık yarısı (%45) saf GH salgılayan adenomlardır diğer yarısını plurihormonal adenomlar (%55) oluşturur. (35) GH salgılayan adenomlar yoğun yada seyrek granüller içerirler (36) Seyrek granüllü adenomlar daha az salgı granülü içerirler ve GH ile immunboyanmaları zayıftır. Genel olarak bu adenomlar çevre dokulara invaze olma, suprasellar uzanım gösterme olasılıkları yüksek olduğundan agresif seyirlidir (37) ve farmakolojik tedavilere daha az yanıtlı olduğu gösterilmiştir. (38) Fibröz cisimler seyrek granüllü adenomların tipik bir özelliğidir. (36)

GH salgılayan adenomların yarısı aynı zamanda PRL de salgılayabilir. (39) 57 akromegali tanılı hastanın transsfenoidal cerrahi sonuçlarını değerlendirmek için yapılan retrospektif bir çalışmada en düşük remisyon oranlarının mikst GH-PRL sekrete eden adenomlarda olduğu belirtilmiştir. (40) GH-PRL kosekrete eden adenomların belki de bu özelliği nedeniyle medikal tedaviye yanıtla olan ilişkisini değerlendirilen çalışmalar yapılmış ve farklı veriler sunulmuştur. Bir kısım çalışmanın verileri GH-PRL kosekrete eden adenomların tedaviye yanıt ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı (41,42,43,44) yönüyle, 34 hastanın katıldığı dopamin agonistleri (bromokriptin, kinagolid, kabergolin) ile yapılan bir çalışmada GH-PRL kosekrete eden adenomların tedaviye yanıt ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bildirildi. (26) 64 hastanın dahil edildiği

prospektif başka bir çalışmada ise GH-PRL kosekrete eden adenomların kabergoline terapötik yanıtı öngörmede önemli bir faktör olduğunu belirtildi. (45)

Adenomlardan eksprese edilen Ki-67, insan tümörlerinde invazivlik ve prognoz ile ilişkili proliferasyon aktivitesinin bir göstergesidir. 68 akromegali hastasında Ki67 indeksinin prognoz ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmada; 40 hastaya postop medikal tedavi gereksinimi olduğu ve somatostatin analoglarıyla tedavi edilen bu hastalarda hastalık aktivitesinin kontrol altında olduğu grupta daha düşük Ki67 indeksi olduğu belirtilmiş ve GH salgılayan hipofiz adenomlarında Ki67 değerlendirilmesi önerilmiştir. (46) Ki67 ve p53 seviyelerinin GH salgılayan adenomlarda uzun vadeli sonuçlarını değerlendiren başka bir çalışmada, Ki67 indeksinin postop rezidü tümörü olan ve biyokimyasal (özellikle IGF-1) nüks olan hastalarda, p53 ekspresyon seviyelerinin ise radyolojik nüks saptanan hastalarda daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Yüksek Ki67 indeksi olan hastalarda adenomun çevre dokulara invaze olma olasılığı daha yüksek bulunmuştu (47)

Biz ise çalışmamızda adenomun çevre yapılarla olan ilişkisinin ve fibröz cisim varlığı haricinde diğer immunohistokimyasal özelliklerin (PRL pozitifliği, seyrek granül, fibrozis, pleomorfizm, Ki67 indeksi, p53 ekspresyonu) kabergolin cevabı üzerine etkileri açısından anlamlı bir ilişkisi olmadığını saptadık. Ki67 indeksinin tanı anındaki yaş ile ters yönlü bir korelasyon içinde olduğunu ve geçirilen cerrahi sayısı, son Sella MR'daki tm boyutu ve p53 ekspresyon yüzdesi ile pozitif yönde bir korelasyon içinde olduğunu saptadık. Bu durum daha önceki çalışmaları desteklemektedir.

Sella MR görüntüleme ile adenomun T2 sekansındaki yoğunluğu akromegali hastalarında tedaviye yanıtta bir öngördürücü olabilir. Kanıtlanmış hipofiz adenomu olan 174 hastayı içeren retrosektif bir çalışmada, GH salgılayan adenomların diğer adenomlara göre T2 hipointensin daha sık olduğu ve yoğun granüllü adenomların tamamının T2 hipointens olduğu belirtilmiştir. (48) T2 hipointensite gösteren adenomların somatostatin analoglarına daha iyi hormonal yanıt verdiği bildirilmiştir. (49) Çalışmamızda ise T2 hiperintensitesini değerlendirdik ve kabergolin cevabı olan ve olmayan hastalarda anlamlı bir ilişkisinin olmadığını saptadık.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, kabergolinin ucuz olması ve kullanım kolaylığı sebepleri ile özellikle akromegalili kadın, SSA ile tam remisyon sağlanamamış, sella MR görüntülerinde küçük hipofiz adenomu olan ve patolojilerinde özellikle fibröz cisim saptanmayan hastalarda tedaviye eklenmesinin faydalı ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır.



6. ÖZET

AMAÇ: Somatostatin analoglarına dirençli akromegali hastalarında kabergolin etkinliğini ve bu etkinliği etkileyen parametreleri incelemektir.

YÖNTEM: İstanbul Üniversite-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji Diabet ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde 2001-2018 yılları arasında akromegali tanısıyla takipli somatostatin analoglarına dirençli olup tedaviye kabergolin eklenen 135 hastanın dosyaları geriye dönük incelendi. Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş IGF-1 değerinin normal aralıklarda olması ve GH < 1 ng/ml olması remisyon kriteri kabul edildi. Kabergoline cevabı olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılan hastalar; yaş, cinsiyet, toplam hastalık süresi, takip süresi, başlangıç ve takiplerindeki GH, IGF-1 seviyeleri, adenom boyutu ve adenomun Sella MR görüntüleme ve patolojik özellikleri yönünden değerlendirildi.

BULGULAR: 135 hastanın 84'ünde (%62,2) SSA tedavisine kabergolin eklenmesi ile remisyon sağlandı. Kabergoline cevap olan hastalarda postop ve kabergolin öncesi IGF-1 seviyeleri anlamlı (sırasıyla; p:0,017 p:0,000) olarak daha düşük saptandı. Preop Tm boyutu kabergolin yanıtı grupta anlamlı (p:0,011) olarak daha küçük saptandı. Kadın hastalarda kabergoline cevap oranının erkeklere göre anlamlı (p:0,000) olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Fibröz cisim varlığının, kabergolin cevabı olan hastalarda anlamlı (p:0,016) olarak daha az olduğu tespit edildi. Kabergolin cevabı olan ve olmayan grup; Ki67 ve p53 yüzdesi, Sella MR T2 Hiperintensitesi, kavernoöz ve sfenoid sinüs invazyonu, optik kiazma invazyonu, suprasellar uzanım yönünden anlamlı (p> 0,05) fark saptanmadı.

SONUÇ: Kabergolinin ucuz olması ve kullanım kolaylığı sebepleri ile özellikle akromegalili kadın, SSA ile tam remisyon sağlanamamış, sella MR görüntülerinde küçük hipofiz adenomu olan ve patolojilerinde özellikle fibröz cisim saptanmayan hastalarda tedaviye eklenmesinin önerilebileceği sonucuna varıldı.

7. ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze effectiveness and the parameters affecting effectiveness of cabergoline in somatostatine analog resistant acromegaly patients

METHOD: 135 somatostatine analog resistant patients who had cabergoline added to their treatment and who were followed in Istanbul University- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical School Department of Endocrinology Metabolism and Diabetes between 2001-2018 were retrospectively analyzed. Normal levels of IGF-1 which were adjusted according to age and gender and GH level under <1 ng/ml were accepted as a criteria of remission. Patients were divided into cabergoline responsive and non-responsive groups and were assessed according to age, gender, total duration of the illness, total duration of the follow up, preop-postop, before and after cabergoline treatment, current adenoma size in sellar MRI, cavernous-sphenoid sinus and optic chiasm invasion of the adenoma, suprasellar extension, T2 hyperintensity in MRI, Ki67 and p53 percentage, positivity of PRL, fibrous body, pleomorphism, sparse granules and fibrosis.

RESULTS: Remission was achieved in 84 of 135 patients (%62,2) with cabergoline added to the SSA treatment. Response rates to cabergoline treatment were significantly greater ($p:0,000$) in females patients compared with male patients. Cabergoline responsive group had significantly smaller tumor size ($p<0,05$) and lower levels of IGF-1 ($P<0.05$) both postoperatively and before cabergoline treatment. T2 hyperintensity of sellar MRI, cavernous invasion, sphenoid invasion, optic chiasm invasion and suprasellar extension were not significantly different in each group ($p>0,05$). No significant difference was found in Ki67 and p53 percentages in each group ($p: 0,538$ $p: 0,527$ respectively). Presence of fibrous body in pathological examination of adenoma was significantly lower ($p<0,05$) in cabergoline responsive group compared with the non responsive group. Significant correlation was found in cabergoline responsive group in terms of postoperative IGF-1 levels, IGF-1 levels before cabergoline treatment, preoperative tumor size, gender and fibrous body ($p<0,05$).

CONCLUSION: Due to ease of usage and low economical burden cabergoline can be added to the treatment of female acromegaly patients who could not achieve remission with SSA and who have small hypophyseal adenoma in sellar MRI and without fibrous body in pathological examination.



KAYNAKÇA

1. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J; Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 555–574, 2009
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*; 119: 3189-3202, 2009
3. R. Abs, J. Verhelst, D. Maiter, K. Van Acker, F. Nobels, J.L. Coolens, C. Mahler, A. Beckers, Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 374–378, 1998
4. L. Sandret, P. Maison, P. Chanson, Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1327–1335, 2011
5. Laurence Katznelson, MD; John L. D. Atkinson, MD; American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly *Endocr Pract.* Jul-Aug;17: 636-46, 2011
6. Ribeiro-Oliveira Jr A, Barkan A. The changing face of acromegaly—advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 8: 605–611, 2012
7. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*; 25: 102-152, 2005
8. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*; 355: 2558-2573, 2006
9. Katznelson L. Drug Insight: primary medical therapy of acromegaly. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 2: 109-17, 2006
10. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A.B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M.L. Vance, K. Ho, A. Giustina, Guidelines for acromegaly management: an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 1509–1517, 200

11. Hartman, M. L. et al. Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 1375–1384, 1990
12. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 99: 3933-3951, 2014
13. Carmichel JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assesment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 94: 523-527, 2009
14. Ben-Shlomo, A. & Melmed, S. Acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 37, 101–122, 2008
15. Bush, Z.M. and M.L. Vance, Management of acromegaly: is there a role for primary medical therapy? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 9: p. 83-94, 2008
16. Giustina, A. et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 243–248, 2014
17. Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Cremascoli G, Silvestrini F, Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 200-206, 1974
18. Bression D, Brandi AM, Nousbaum A, Le Dafniet M, Racadot J, Peillon F, Evidence of dopamine receptors in human growth hormone (GH)-secreting adenomas with concomitant study of dopamine inhibition of GH secretion in a perfusion system. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 589–593, 1982
19. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 21: 713–735, 1992
20. Wass JA, Thorner MO, Morris DV, et al. Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Br Med J.* Apr 2;1: 875–878, 1977

21. Pivonello R, Ferone D, Lombardi G, et al. Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol*.156: S14–S15, 2007
22. Ludovica F. S. Grasso, Renata S. Auriemma, Rosario Pivonello & Annamaria Colao Somatostatin analogs, cabergoline and pegvisomant: comparing the efficacy of medical treatment for acromegaly, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, DOI: 10.1080/17446651.2016.1222899, 2016
23. Marazuela M, Cabergoline treatment in acromegaly: *pros Endocrine* 46: 215-219, 2014
24. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1825–1833, 2014
25. Jallad RS, Bronstein MD Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide. *Neuroendocrinology* 90: 82–92, 2009
26. Lundin P, Eden Engstrom B, Karlsson FA & Burman P. Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR. *American Journal of Neuroradiology* 18 765–772, 1997
27. van der Lely AJ, Harris AG & Lamberts SW. The sensitivity of growth hormone secretion to medical treatment in acromegalic patients: influence of age and sex. *Clinical Endocrinology* 37 181–185, 1992
28. S. Young Lee, J. Hee Kim, J. Hyun Lee, Y. Hwuy Kim, H. Jin Cha, S. Wan Kim, et al. The efficacy of medical treatment in patients with acromegaly in clinical practice *Endocrinol J*, 65 pp. 33-41, 2017
29. Colao A, Amato G, Pedroncelli AM, Baldelli R, Grottoli S, Gasco V, Petretta M, Carella C, Pagani G, Tambura G, Lombardi G Gender and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 25: 532-538, 2002

30. Sherlock, M., et al. Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94: 1255-1263, 2009
31. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary* 14: 148-156, 2011
32. Bando H, Sano T, Ohshima T, Zhang CY, Yamasaki R, Matsumoto K & Saito S. Differences in pathological findings and growth hormone responses in patients with growth hormone- producing pituitary adenoma. *Endocrinology Japan* 39 355–363, 1992
33. Colao A, Pivonello R, Auriemma R, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogues in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 2112-8, 2006
34. Melmed S, Sternberg R, Cook D, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J ClinEndocrinol Metab.* 90: 4405-4410, 2005
35. Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas in 242 acromegaly patients: classification according to hormone production and cytokeratin distribution. *ISRN Endocrinol*: 723432, 2013
36. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, Teramoto A, Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochemistry and Cell Biology* 130 495-507 doi:10.1007/s00418-008-0472-1, 2008
37. G.M. Besser, P. Burman, A.F. Daly, Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 153, 187–193, 2005

38. Ezzat S, Kontogeorgos G, Redelmeier DA, Horvath E, Harris AG & Kovacs K. In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide. *European Journal of Endocrinology* 133 686–690, 1995
39. Lopes MB. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. *Neurosurgical focus*. 29: p. E2, 2010
40. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER Jr: Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4072–4077, 2001
41. Sherlock M, Fernandez-Rodriguez E, Alonso AA, Reulen RC, Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Bates A, Stewart PM Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1255–1263, 2009
42. Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. *Eur J Endocrinol* 159: 541–545, 2008
43. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 6: 209–215, 2004
44. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary* 14: 148-156, 2011
45. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 518–23, 1997
46. Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2746-50, 2008

47. Alimohamadi M, Ownagh V, Mahouzi L, et al. The impact of immunohistochemical markers of Ki-67 and p53 on the long-term outcome of growth hormone-secreting pituitary adenomas: A cohort study. *Asian J Neurosurg.* 9: 130–136, doi: 10.4103/1793-5482.142732, indexed in Pubmed: 25685203, 2014
48. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology.* 228: 533–538, 2002
49. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, Marti C, Halperin I, Webb SM Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4973–4978, 2010