



**T.C.**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda GÜÇER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Esen AKBAY**

**MERSİN-2016**



**T.C.**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda GÜÇER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Esen AKBAY**

**MERSİN-2016**

## TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki geliŐimime katkılarından dolayı baŐta tez danıŐmanım Prof. Dr. Esen AKBAY' a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Ahmet Alper KIYKIM nezdinde tüm hocalarıma ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Erdem AKBAY'a teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Eda GÜÇER



# İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	12
Hipotalamus-Hipofiz	12
Büyüme Hormonu ve IGF-1	13
Akromegali	15
-Tanım	15
-Epidemiyoloji	16
-Patogenez	16
-Etyoloji	16
-Klinik Bulgular	18
-Tanı	21
-Tedavi	21
GEREÇ VE YÖNTEM	27
BULGULAR	30
TARTIŞMA	40
KAYNAKLAR	51
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ	62
KISALTMA LİSTESİ	63

## ÖZET

**Amaç:** Akromegali ilerleyici, dış görünüş değişikliklerinin olduğu, sistemik komorbiditelerin eşlik ettiği nadir görülen bir hastalıktır. Bizim bu çalışmadaki amacımız 2003-2016 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran akromegali hastalarının retrospektif dökümantasyonunu yapmak, tanı ve tedavi yöntemlerini incelemek, remisyon durumlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 59 akromegali hastası alındı. Bu hastalarda incelediğimiz başlıca parametreler; yaş, cinsiyet, hormonal değişiklikler, komorbid hastalıklar, cerrahi, radyoterapi, medikal tedavi öyküsü, bu tedavilerin etkinliği, yan etkileri ve hastalığın remisyon durumudur.

**Bulgular:** Hastalarımızın 22'si (%37,3) erkek , 37'si (%62,7) kadın olup tanı anındaki yaş ortalaması  $49,1 \pm 13,1$  (18-76) idi. Tanı anında hastalarımızın %85,4'ünde makroadenom, %14,6'sında mikroadenom mevcuttu. Primer tedavi olarak hastaların %81,4'ü cerrahi, %18,6'sı medikal tedavi almıştı. Primer tedavi sonrası hastaların %88'ine ek tedavi verilmişti. Güncel tedavilerinde hastaların %45,8'i somatostatin analogu+kabergolin kombine tedavisi, %41,7'si sadece somatostatin analogu, %10,4'ü somatostatin+pegvisomant, %2,1'i ise somatostatin+kabergolin+pegvisomant tedavisi almaktaydı. Toplamda 17 hastaya radyoterapi uygulandığı, bunun 3'ünün konvansiyonel radyoterapi, 14'ünün gama-knife RT olduğu saptandı. Günümüz kriterlerine göre hastalarımızın %65'i remisyondaydı. Tedavi ile hastaların IGF-1, GH ve PRL düzeylerinde anlamlı azalma olduğu saptandı. Tedavi öncesi hastaların %25,4'ünde DM, %22,8'inde HT olduğu, 2 hastada ekokardiyografik patoloji, 2 hastada da kolon polipi olduğu saptandı. Takip döneminde 48 hastanın 18'inde (%37,5) kolelitiazis olduğu, bu 18 hastanın 17'sinin somatostatin analogu kullandığı saptandı.

**Sonuç:** Sonuç olarak akromegali hastalarımızın tedavi sonuçları irdelendiğinde toplam remisyon oranının %65 olduğu saptanmıştır. Güncel tedavileri incelendiğinde hastaların önemli bir kısmının medikal tedaviye devam ettiği,

cerrahi remisyon oranlarının literatüre göre oldukça düşük olduğu görülmüştür. Ancak güncel olarak hastaların yarısında tümör rezidüsünün kalmadığı saptanmıştır. Tedaviler sırasında total hipopituitarizm görölme sıklığının başlangıç sıklığına göre değişmediği, DM görölme sıklığının ve somatostatin kullanan hastalarda kese taşı görölme sıklığının belirgin arttığı görülmüştür. Hastaların daha erken tanısına, hipofiz cerrahisinde tecrübe kazanmış cerrahlara, yeni medikal tedavilere ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Akromegali, cerrahi, somatostatin analogu, dopamin agonisti, GH reseptör antagonisti, radyoterapi, DM, HT, KVH, kolon patolojisi, kolelitiazis



## ABSTRACT

**Objective:** Acromegaly is a progressive rare disease that contains external appearance changes and systemic comorbidities. Our aim of this study was retrospective documentation of acromegaly patients who admitted to Mersin University Faculty of Medicine, Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic between years of 2003 and 2016 including diagnosis, treatment and state of remissions.

**Materials and Methods:** A total of 59 acromegaly patients were included in our study. The main parameters that we studied in these patients; age, gender, hormonal changes, comorbid illnesses, surgery, radiotherapy, medical treatment history, the effectiveness of treatment, side effects, and state of remission of the disease.

**Results:** 22 of our patients (37.3%) were male, 37 patients (62.7%) were female and the average age at diagnosis was  $13.1 \pm 49.1$  (18-76). Macroadenoma ratio of our patients at the time of diagnosis was 85.4%, microadenoma was 14.6%. Primary treatment was surgery at 81.4% of patients, 18.6% of patients had received medical treatment. After primary treatment, 88% of patients were given additional treatment. According to current treatments, somatostatin analogues + cabergoline combined treatment ratio, only somatostatin analogue treatment ratio, somatostatin + pegvisomant treatment ratio, somatostatin + cabergoline + pegvisomant treatment ratio was 45.8 %, 41.7 %, 10.4 %, 2.1 % of patients, respectively. Total 17 of patients received radiotherapy, 3 patients have conventional radiotherapy, 14 patients were identified as gamma-knife RT. According to current criterias %65 of patients were at remission. As a result of treatment significant reduction were found at levels of IGF-1, GH and PRL. 25.4% of patients had DM before treatment, 22.8% of patients had HT, echocardiographic abnormalities were found in 2 patients and 2 patients had colon polyps. During follow-up, 18 of 48 patients (37.5%) had cholelithiasis that revealed that 17 of these 18 patients had history of somatostatin analogues treatment.

**Conclusion:** As a result, 65% of our patients had remission. When current treatments were analyzed, the most of patients have continued to medical treatment, but surgical remission rates were quite low compared to the literature. However, it has determined that half of the patients not having tumors residues currently. The prevalence of hypopituitarism during the treatment has not different from initial frequency, increase of DM incidence and increase of pouch stones were seen in patients treated with somatostatin analogues were seen significantly high. There is a need for earlier diagnosis of patients, more surgeons gained experience in pituitary surgery, new medical treatments and advanced studies.

**Keywords:** Acromegaly, surgery, somatostatin analogues, dopamine agonist, GH receptor antagonist, radiation therapy, diabetes mellitus, hypertension, CVD, colon pathology, cholelithiasis





## GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu(GH) salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır<sup>1</sup>. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyreder<sup>2</sup>. Tanı yaşı ortalama 40-45'dir<sup>3</sup> Hastalık kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir<sup>4</sup>. Semptomların başlamasından tanı anına kadar geçen süre ortalama 7-10 yıl sürmektedir. Akromegalinin %98 sebebi hipofizer GH salgılayan adenomlardır<sup>3</sup>. Akromegalide klinik belirti ve bulgular hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, akromegaliye neden olan tümörün boyutu ve olası bası etkisi, tanıdaki gecikme, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya GH ile birlikte diğer bazı hormonların aşırı salgılanmasına göre farklılıklar gösterir<sup>5</sup>. Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ayakkabı numarasında artış veya yüzük boyutunda genişleme gibi semptomları olan ekstremitelerde büyüme şikayeti ile başvururlar. Diğer başvuru sebepleri ise direkt tümör boyutundan kaynaklanan baş ağrısı, görme bozuklukları gibi bası semptomlarıdır<sup>1</sup>. Eşlik eden hastalıklar ise kardiyovasküler hastalıklar, uyku apne sendromu, tip 2 diyabet, artropatiler ve malignitelerdir. Hipertansiyon akromegalik hastaların %30'unda görülür. Tedavisiz kalan hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde aşırı kalp yetmezliği görülebilir. GH ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir. Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmakta ve hastaların %30'unda tespit edilmektedir. Retrospektif bazı çalışmalarda ise kolon kanseri görülme riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>1</sup>.

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır<sup>1</sup>. Rastgele bakılan GH'nin 0,4 ng/ml'nin altında olması ile yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 değerleri akromegali tanısını dışlar. Bu değerlerin herhangi birinde yükseklik olması halinde, 75 gram oral glukoz yükledikten sonra 30 dakika aralıklarla 5 kez GH düzeyi ölçülür. Glukoz tolerans testinde 1 ng/ml'nin altına düşen GH değeri tanıyı dışlar; tedavi altında olan hastalar için de tedavi etkinliğinin iyi bir göstergesidir<sup>6</sup>. Biyokimyasal ve

linik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hastalığın kaynağını gösterme amacıyla hipofiz manyetik rezonans ile görüntüleme (MRG) yapılmalıdır<sup>1</sup>.

Akromegali tedavisinde cerrahi tedavi, medikal tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç yöntem mevcuttur. Çoğu vakada ilk seçenek cerrahi tedavidir<sup>1</sup>. Cerrahi tedavi ile kontrol altına alınamayan vakalarda medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanır<sup>7</sup>. Cerrahinin etkinliği; tümörün boyutu, büyüme paterni, operasyon öncesi GH seviyeleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır, ancak en önemli etken cerrahi ekip deneyimidir. Transsfenoidal ve transkranial olmak üzere iki çeşit cerrahi rezeksiyon şekli vardır. Tümör rezeksiyonu ve ameliyat sonrası komplikasyonlar değerlendirildiğinde denge daha iyi olduğu için %90'dan fazla transsfenoidal yöntem tercih edilir. Kraniyotomi özellikle orta ve posterior fossaya doğru büyüyen dev tümörlerde uygulanır. Deneyimli bir cerrah ile mikroadenomlarda %66-90 arasında remisyon elde edilirken, makroadenomlarda cerrahi ile remisyon oranı %40-50 arasındadır, ekstrasellar uzanım ve karotid sinüs invazyonu var ise bu oran daha da düşer<sup>8</sup>.

Medikal tedavi, cerrahi ile kür sağlanamayan hastalarda diğer seçenektir. Ancak cerrahi riski yüksek ve cerrahiden fayda göremeyecek hastalara primer tedavi olarak da tercih edilebilir. Günümüzde akromegali tedavisinde üç sınıf ilaç kullanılmaktadır. Bunlar dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid) ve GH reseptör antagonisti (pegvisomant)' dir<sup>9</sup>. Cerrahi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda, rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol için akromegalide kullanılacak bir diğer tedavi yöntemi ise radyoterapidir<sup>10</sup>. Radyoterapi ile GH ve IGF-1 düzeylerinde azalmanın yanı sıra tümör boyutunda da küçülme tespit edilir; fakat etkinliğinin ortaya çıkması 1-2 yılı bulabildiği için genelde ameliyat ve medikal tedaviye yanıtı olmayan hastalarda tercih edilir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 10-20 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife, proton beam, Linac ve stereotaktik gibi sistemler diğer radyoterapi yöntemleridir<sup>34</sup>.

Biz bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne 2003-2016 tarihleri arasında başvurarak akromegali tanısı alan ve takibe alınan hastaların anamnezleri, demografik verileri, geliş, takip ve güncel biyokimya (açlık kan şekeri, HbA1c, lipid profili, ALT/AST, kreatinin, hemogram) ve hormon değerleri (IGF-1, GH, T4, TSH, kortizol, FSH, E2, testosteron, PRL, OGTT-GH testi, varsa ACTH uyarı testi), hipofiz MR görüntüleri ve raporları, ekokardiyografi ve kolonoskopi raporları, EKG raporları, uygulanan tedavi yöntemleri ve hastalık seyirlerini inceleyerek retrospektif dökümantasyonunu sağlamayı amaçladık.



# GENEL BİLGİLER

## HİPOTALAMUS-HİPOFİZ:

Hipotalamus; talamusun altında, 3. ventrikülün taban ve yan duvarlarına yerleşmiş çekirdek topluluklarından oluşmuştur. Önden; optik kiasma, preoptik alan ve lamina terminalis, arkadan; mamiller cisim, üstten; talamus ve subtalamus ile sınırlıdır, altta; infundibulum ile hipofize bağlıdır. Hipotalamus endokrin, otonomik ve davranışsal cevapları kontrol etmekte olup hipotalamik hormonlar ön hipofiz hormonlarının sentezini ve sekresyonunu düzenler. Hipotalamustan salınıp hipofizi etkileyen hormonlar; vazopresin, oksitosin, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH), somatostatin, vazoaktif intestinal peptid, prolaktin salgılatıcı peptid ve ghrelinidir. TRH; prolaktin (PRL) ve tiroid stimulan hormon (TSH) için ve bazı durumlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu (GH) için salgılatıcı faktördür. GnRH; folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) için salgılatıcı hormondur. Somatostatin; GH, TSH ve birçok hipofiz harici hormon için de baskılayıcıdır. PRL'nin temel inhibitörü olan dopamin ayrıca TSH, gonadotropinler ve bazı durumlarda GH salınımını da inhibe eder. CRH ve vazopresin, ACTH salınımını regüle etmede birlikte hareket eder. GHRH, GH salınımını sağlar<sup>11-14</sup>.

Hipofiz bezi; anterior lob, posterior lob ve artık bir intermediate lobdan oluşur. Sfenoid kemik üstündeki sella tursikada yerleşmiştir ve üstten dural diafragma sella ile sınırlıdır. Hipofiz sapı ile hipotalamusun median eminensine bağlanır. Optik kiazma hipofizer sapın anteriorunda yerleşmiştir, diafragma sellanın üstündedir. Posterior hipofiz, nörohipofizyal hormonlar olan oksitosin ve vazopresin salgılar. Anterior hipofizde 5 farklı hormon salgılayan 5 ayrı hücre tipi vardır. Kortikotrof hücreler, ACTH içeren proopiomelanokortin sentezler. Somatotroflar, GH sentezler. Tirotroflar, ortak alfa-subunit ve spesifik TSH beta-subunit sentezler. Gonadotroflar, FSH ve LH'nin alfa ve beta subunitlerini sentezler. Laktotroflar, PRL sentezler<sup>11-14</sup>.

## **BÜYÜME HORMONU (GH) ve İNSÜLİN-BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (IGF-1):**

GH molekülü, 191 aminoasitten oluşan tek zincirli polipeptid bir hormondur ve somatotrof hücrelerde sentezlenir, depolanır ve bu hücrelerden pulsatil bir şekilde salgılanır. GH salgılayan somatotroflar tüm pitüiter hücrelerin yaklaşık % 35-45'ini oluşturmaktadır. Prolaktin ve GH ekspresyonu gösteren mammosomatotroflar her iki hormonu da salgılamaktadır<sup>15</sup>. Somatotrof hücre, GH sekresyonuna aracılık eden GH salgılatıcı hormon (GHRH) ve GH sekretogogları için spesifik reseptörleri ve somatostatin (SST) (somatotropin release-inhibiting factor [SRIF]) reseptörlerinden subtip 2 ve 5'i eksprese eder<sup>16,17</sup>.

Hipotalamik GHRH ve SRIF bağımsız dalgalar şeklinde salgılanır ve diğer GH sekretogogları ile birlikte pulsatil GH salgılanmasını düzenler. GHRH, selektif olarak GH gen transkripsiyonunu ve hormon salgılanmasını indükler<sup>18</sup>. SRIF, bazal ve GHRH tarafından uyarılmış GH puls amplitudlarını ve frekanslarını baskılar, GH biyosentezi üzerine bir etkisi yoktur. GHRH, somatotrof mitotik aktivitesinin bir belirleyicisidir<sup>19</sup>.

Uyku, egzersiz, fiziksel stres GH seviyelerini artırır<sup>13</sup>. Kronik malnütrisyon ve uzamış açlıkta GH puls frekansı ve amplitudu artar. Obezite, bazal ve uyarılmış GH sekresyonunu azaltır. İnsüline bağlı hipoglisemi GH'yı uyarırken, hiperglisemi GH sekresyonunu inhibe eder. Ancak kronik hiperglisemi, düşük GH düzeyleri ile ilişkili değildir; kötü kontrollü diyabetes mellitusta (DM) bazal ve egzersizle indüklenen GH düzeylerinde artış olur. Santral glukoreseptörler, mutlak glukoz düzeylerinden ziyade glukoz dalgalanmalarını algılamaktadır. Yüksek proteinli gıdalar ve intravenöz amino asit infüzyonları (lösin ve arjinin gibi) GH sekresyonunu uyarmaktadır. Serum serbest yağ asitlerinde artış; arjinin, uyku, l-dopa ve egzersizin GH salgısı üzerindeki etkilerini küntleştirir<sup>14,19-21</sup>.

GH, büyüme ve metabolik fonksiyonlara aracılık eder. GH bir periferik reseptör aracılığı ile intrasellüler sinyali ve JAK/STAT(Janus kinaz/signal

transducer and activator of transcription) yolağını içeren fosforilasyon kaskadını başlatır<sup>22</sup>. Karaciğer bol miktarda GH reseptörü içerirken kas ve yağ dokusu gibi periferik dokular ılımlı miktarda GH reseptörü ihtiva eder<sup>23</sup>.

GH'nin anabolik etkileri IGF peptidleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. GH, IGF aktivitesinden bağımsız olarak da etki gösterebilmektedir<sup>19,24</sup>. GH'nin etkilerinden hangilerinin IGF aracılığıyla gerçekleştiği, hangilerinin IGF'den bağımsız olduğu tam olarak bilinmemektedir. GH'nin IGF'den bağımsız etki gösterdiği potansiyel dokular ve etkiler başlıca şu şekildedir: (1) Epifizde epifizyel büyümenin uyarılması, (2) Kemikte osteoklast diferansiyasyonu ve etkinliğinin uyarılması, osteoblast etkinliğinin uyarılması ve endokondral kemik oluşumu ile kemik kitlesi artışı, (3) Yağ dokusunda akut insülin benzeri etkiler, takiben lipoliz artışı, lipoprotein lipaz inhibisyonu, hormona duyarlı lipazın uyarılması, glukoz transportunun azalması, lipogenezin azalması, (4) Kas dokusunda aminoasit transportunun artırılması, nitrojen retansiyonunda artış, yağsız doku artışı ve enerji tüketiminde artış<sup>19,25,26</sup>. GH'nin akut geçici insülin benzeri etkileri gösterilmiş olmasına rağmen, kronik GH maruziyeti karaciğer ve periferik bölgelerde glukoz kullanımında azalma, lipolizde artış gibi güçlü anti-insülin etkiler göstermektedir. Endojen GH konsantrasyonları, insülinin etkilerini antagonize etmektedir. Oral glukoz alımından 3-5 saat sonra GH sekresyonu artar; GH pikinden yaklaşık 2 saat sonra hiperinsülinemi ortaya çıkar<sup>19</sup>. GH anaboliktir ve idrar nitrojen retansiyonu, plazma üre düzeylerinde azalma, kas kitlesinde artmaya neden olur. GH yağ mobilizasyonunu artırır, yağ depolanmasını azaltır, ve hormona-duyarlı lipazı aktive ederek trigliseritin serbest yağ asitlerine ve gliserole hidrolizini (lipoliz) artırır, yağ asiti re-esterifikasyonunu azaltır. GH eksikliği olan erişkinlere GH replasmanı yapılması vücut yağını, adiposit boyutunu ve lipid içeriğini azaltır. GH böbrekte yıkıldığı için, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda GH düzeyleri yüksektir ve bu hastalarda glukoz yüklemesine cevap olarak paradoksik bir GH artışı olur<sup>19</sup>.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) genel olarak lokal etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyararak, insan proinsülinine benzeyen küçük polipeptidlerdir. IGF'ler (ya da somatomedinler), kısmen GH'a bağımlı olan ve GH'nin birçok anabolik ve mitojenik etkilerine aracılık eden bir peptid ailesidir<sup>19</sup>.

IGF'ler, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, hücre dışı matriks ekspresyonu, kemotaksis veneovaskülarizasyon gibi çeşitli hücrel süreçlerde temel bir rol oynamaktadır.<sup>27</sup> IGF, aminoasit düzeyinde % 60 homolog olan IGF-1 (70 aminoasit) ve IGF-1I (67 aminoasit) şeklinde bulunur ve insülin ile % 50 homoloji göstermektedir. Bu yapısal benzerlik, IGF'lerin insülin reseptörüne ve insülinin IGF-1 reseptörüne (IGF-1R) bağlanabilmesini açıklamaktadır. IGF peptidlerinin birkaç varyantı da bulunmaktadır. insülin benzeri etkilerin çoğu IGF-1'e atfedilmektedir ve glukoz oksidasyonu dışında glukoz alımı, glikoliz, glikojen sentezi gibi etkileri kapsar<sup>19,28</sup>.

IGF-1 düzeyleri, IGF-1I'ye göre daha fazla GH-bağımlıdır ve GH'nin sekretuar paternlerindeki küçük değişiklikleri daha iyi yansıtır. Ancak serum IGF-1 düzeyleri yaş, cinsel gelişim ve beslenme durumundan etkilenmektedir. Bu açıdan, yaşa-bağlı normal değerlerin oluşturulması önemli, ancak sorunlu bir durumdur. Serum IGF-1I düzeylerinin değerlendirilmesinde yaş önemli bir faktör olmamasına rağmen, GH bağımlılığının düşük olması sınırlayıcıdır<sup>19</sup>.

IGF-1 ve IGF-1I'nin etkileri, transmembran tirozin kinaz reseptörler ailesinin bir üyesi olan IGF-1R aracılığıyla gerçekleşmektedir. IGF-1'in bu reseptöre afinitesi IGFII'den 2-15 kat daha fazladır<sup>28</sup>.

## **AKROMEGALİ**

### **Tanım:**

Akromegali Yunanca "akros"(yüksek) ve "megalos"(büyük) kelimelerinden orijin alan, GH'nin aşırı sekresyonu ve buna bağlı olarak IGF-1'in aşırı üretiminden meydana gelen, organ ve dokuların aşırı ve orantısız büyümesi ile karakterize, nadir görülen kronik bir hastalıktır. Bu durum çocuklarda epifiz plaklarının henüz kapanmamış olması nedeni ile akromegaliden ziyade gigantizm olarak görülmektedir<sup>2</sup>. Adenom boyutu 10 mm'nin altında ise mikroadenom, 10 mm ve üzerinde ise makroadenom olarak adlandırılır. Adenomların %70'inden fazlası tanı anında makroadenomdur.

## **Epidemiyoloji:**

Akromegali insidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyredir<sup>2</sup>. Pitüiter tümörler en sık rastlanan intrakraniyal neoplazmlardır. Bu tümörlerin prevalansı otopsi serilerinde %5-20 arasında rapor edilmiştir<sup>29,30</sup>. Akromegali tüm ırklarda görülebilir. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmektedir<sup>4</sup>. Tanı anında yaş ortalaması 40-45 olmakla birlikte her yaşta ortaya çıkabilen bir durumdur<sup>3</sup>.

## **Patogenez:**

Somatotrop adenomun gelişiminde kromozomal instabilite, epigenetik değişimler ve somatik mutasyonlar gibi genetik faktörler rol oynar<sup>31</sup>. GNAS, pitüiter hücrelerde bulunan, kromozom 20q13'de yerleşmiş, G protein sentezinde rolü olan bir gendir. Somatotrop tümörlerin %40'ında GNAS mutasyonu gösterilmiştir<sup>32</sup>. Bu mutasyon, adenil siklaz aktivitesini uyararak tümör onkogenezinde rol oynar. Akromegali hastalarının %3-5'inde aril-hidrokarbon reseptör aracılı protein (AIP) gen mutasyonları bulunmuştur<sup>33</sup>. Bu oran ailesel akromegali hastalarında %40-50'ye yükselir<sup>34</sup>.

## **Etyoloji:**

Akromegalilerin %98'inin nedeni hipofizer GH salgılayan adenomlardır. Nadir olarak da GHRH'ın hipotalamustan aşırı salınımı sonucu görülür. GH salgılayan hipofiz adenomları genellikle tek başına GH veya GH ve Prolaktini (PRL) birlikte salgılayan hücrelerden oluşur. Nadiren tümör mammosomatotrof hücrelerden, aşırı agresif GH ve PRL salgılayan asidofilik kök hücrelerden, GH ve diğer birçok hormonu (PRL, tiotropin, kortikotropin, gonadotropinler) birlikte salgılayan plurihormonal hücrelerden oluşur. GH salgılayan metastatik hipofiz karsinomu çok nadirdir<sup>2</sup>. Karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer kanserlerinden ektopik olarak GHRH ve GH salgılanabilir<sup>3</sup>. Birçok herediter sendromla birlikte olabilir<sup>35</sup>.(Tablo 1)



**Tablo 1. Akromegaliye neden olan çeşitli klinik sendromlar\***

<b>ARTMIŞ GH SEKRESYONU</b>	<b>HİPOFİZ DIŞI GH SEKRESYON ARTIŞI</b>	<b>GHRH FAZLALIĞI</b>
<b>HİPOFİZER</b>	Pankreas adacık hücre tümörü Lenfoma İyatrojenik	<b>SANTRAL</b> Hipotalamik hamartom Koristoma Ganglionöroma
1.Yoğun veya seyrek granüllü GH adenomu		
2.Karışık GH ya da PRL adenomu		
3.Mammosomatotrop adenom		
4.Plurihormonal adenom		
5.GH hücre karsinomu,metastaz		
<b>FAMİLİAL SENDROMLAR</b>		<b>PERİFERİK</b> Bronşial karsinoid Pankreas adacık hücre tümörü Küçük hücreli akciğer kanseri Adrenal adenom Medüller tiroid karsinomu Feokromasitoma
1.MEN Tip 1		
2.McCune-Albright sendromu		
3.Familial Akromegali		
4.Carney Kompleksi		

\* 3 numaralı referanstan uyarlanmıştır.GH:Growth hormon, GHRH: Growth hormon salgılatıcı hormon, PRL:Prolaktin, MEN:Multipl endokrin neoplazi

## Klinik Bulgular:

Akromegalide klinik belirti ve bulgular (Tablo 2), hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, akromegaliye neden olan tümörün boyutu ve olası bası etkisi, tanıdaki gecikme, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya GH ile birlikte diğer bazı hormonların aşırı salgılanmasına göre farklılıklar gösterir<sup>5</sup>. Klinik bulguların gelişimi yavaştır. Hastalığın ilk belirtileri eklem ağrıları, hiperhidrozis, ellerde uyuşma, ağrı gibi non-spesifik olarak algılanan belirtiler olduğundan genellikle akromegali tanısı gecikmektedir. Belirtilerin gelişimiyle tanı konulması genellikle hastalık başladıktan 7-10 yıl kadar gecikmeyle olmaktadır<sup>3</sup>.

GH artışının etkisiyle kıkırdak, kemik, bağ dokusu ve deri gibi çeşitli dokularda uyarılma meydana gelir. IGF-1'in anabolik etkisiyle visseral dokularda büyüme meydana gelirken kas ve yumuşak doku kitlesi artar ve fibroblast üretimine bağlı olarak bağ dokusu kalınlaşır. GH'in IGF-1'den bağımsız etkileri olan anti-insülin, lipolitik ve antinatriüretik etkileri nedeni ile yağ kitlesinde azalma olur ve total vücut sodyumunda ve sıvısında artma sonucunda hipertansiyona eğilim artar ve yumuşak doku şişliği meydana gelir<sup>36</sup>. Fiziksel görünümdeki değişiklik başvuru esnasında hastaların %98'inde mevcutken<sup>37</sup>, bu nedenle sağlık merkezine başvuran hastaların oranı sadece %13'tür<sup>38</sup>. Büyümüş eller, burun, dil ve dudaklar karakteristik bulgulardır. Kafatasındaki aşırı büyümeye bağlı dental maloklüzyon, prognatizm, mandibüler büyüme ve frontal belirginleşme hastalığın bulgularıdır. Adenomun bası etkisi nedeniyle oluşan baş ağrısı, başvuru esnasında hastaların %60'ında gözlenmektedir. Adenomun bası etkisi nedeni ile oluşan görme bozukluğu ise skotomlu veya skotomsuz bitemporal hemianopsi şeklindedir. Yine tümör basısına bağlı semptomlardan olan kranial sinir tutulumları içinde oftalmopleji, ptosis, pupiller anomaliler olabileceği gibi hipofizin hormon salgılayan diğer bölgelerine bası sonucu panhipopituitarizm görülebilir. Galaktore, tümörün prolaktin salgılaması sonucu olabileceği gibi tümörün stalka basısı sonucu da oluşabilir. Kıkırdak ve periartiküler fibröz dokuda kalınlaşma sonucu hastaların yaklaşık %70'inde büyük eklemlerde artropati görülür<sup>39</sup>. Eklemlerde şişme, ağrı, eklem aralığının daralmasına bağlı olarak hareket kısıtlılığı görülür. Semptomatik karpal tünel

sendromu sıktır. Sinir ileti çalışmalarında akromegalik hastaların buyk çoğunluğunda subklinik sinir ileti anormallikleri saptanmıştır.

Akromegali tedavi edilmediği takdirde kardiyovasküler, serebrovasküler, respiratuar hastalıklara ve malignitelere bağlı artmış morbidite ve mortaliteyle sonuçlanmaktadır. Akromegalik hastaların %20-50'sinde hipertansiyon meydana gelmektedir. Büyüme hormonunun indüklediği insülin rezistansına bağlı bozulmuş glukoz toleransı akromegalik hastaların %16-46'sında, farklı yayınlarda aşıkar diyabet vakaların %19-56 oranında bulunmuştur . Akromegalik hastaların %25'inde ölüm nedeni solunum yolu hastalıklarıdır. Akromegalide görülen solunum yolu hastalıklarınının en tipik tablosu uyku-apne sendromu olup son 15 yılda akromegali klinik spektrumunun bir parçası olarak tanımlanmaktadır<sup>3</sup>.

Akromegalide mortalite ve kanser insidansını araştırmak için Orme ve ark. tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada İngiltere'de 1362 hasta 19,3 yıl izlenmiş ve yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında yaşam süresi beklenenin altında olup ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar olarak bulunmuştur. Akromegali ile mortalite arasındaki ilişki GH seviyelerine bağlanmıştır. Tedavi sonrası GH seviyeleri 2,5 ng/ml altında olan hastaların tüm mortalite oranı genel popülasyonla benzer bulunmuştur. GH seviyesinin tedaviye rağmen yüksek olmasının ise kolon kanseri başta olmak üzere tüm malign hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı total mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir<sup>40</sup>.

**Tablo 2. Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular\***

<b>Lokal tümör etkisi</b>	<b>Visseromegali</b>
Hipofizde genişleme	Tiroid bezi
Görme alanı defekti	Tükrük bezi
Kranial sinir felci	Karaciğer
Başağrısı	Dalak
<b>Kas iskelet sistemi</b>	Böbrek
Akral büyüme	Prostat
Deri kalınlığında artış	<b>Endokrin ve metabolik</b>
Yumuşak doku hiperplazisi	Üreme sistemi
Gigantizm	Menstruel
Prognatizm	bozukluklar
Çene maloklüzyonu	Galaktore
Artralji,artrit	Azalmış
Karpal tünel sendromu	libido,impotans
Akroparestezi	MEN Tip 1
Proksimal miyopati	Hiperparatiroidizm
Frontal kemik hipertrofisi	Pankreas adacık
<b>Cilt</b>	hücre tümörü
Hiperhidrozis	Bozulmuş glukoz
Yağlı cilt	toleransı
Cilt katlantıları	İnsülin direnci
<b>Gastrointestinal sistem</b>	Diyabetes mellitus
kolon polibi	Hipertrigliseridemi
safra taşı(tedavi ile)	Hiperkalsiüri
<b>Kardiyovasküler sistem</b>	Vit d3 düzeylerinde
Sol ventrikül hipertrofisi	artış
Asimetrik septal hipertrofi	Düşük renin düzeyi
Kardiyomiyopati	Artmış aldosteron
Hipertansiyon	düzeyi
Konjestif kalp yetmezliği	<b>Tiroid</b>
<b>Pulmoner sistem</b>	Nodüler guatr
Uyku bozuklukları	Düşük tiroksin
Uyku apnesi	bağlayıcı globulin
Narkolepsi	düzeyi
Restriktif patoloji(kifoskolyoz nedeniyle)	<b>Malignansi</b>
	Kolon kanseri
	Tiroid kanseri
	Meme kanseri

\* (3) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

## **Tanı:**

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar değerlendirilerek konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 düzeyi normalliği hastanın akromegali olmadığını gösteren kuvvetli bir kanıttır<sup>1</sup>. Rastgele bakılan GH'nin 0,4 ng/ml'nin altında olması ile yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 değerleri akromegali tanısını dışlar . Bu değerlerin herhangi birisi yüksekse, 75 gram oral glukoz yükledikten sonra 30 dakika aralıklarla 5 kez GH düzeyleri ölçülür(OGTT). Glukoz tolerans testinde 1 ng/ml'nin altına düşen GH değeri tanıyı dışlar;tedavi altında olan hastalar için de tedavi etkinliğinin iyi bir göstergesidir<sup>6</sup>. Ancak bazı durumlarda glukoz tolerans testi ile GH suprese edilse bile IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek bulunabilir. Bu durumda akromegali varlığını belirlemek için hipofiz bezi görüntülenmelidir<sup>3</sup>. OGTT sırasında GH supresyonunun olmaması sadece akromegali için spesifik değildir. Karaciğer ve böbrek hastalıkları, kontrolsüz diyabet, malnütrisyon, anoreksiya nervosa, gebelik, östrojen kullanımı GH'nin suprese edilememesine yol açar. Biyokimyasal ve klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman GH kaynağını göstermek için hipofiz manyetik rezonans ile görüntüleme (MRG) yapılmalıdır<sup>1</sup>.

## **Tedavi:**

Akromegalide tedavi hedefleri ;

1. Serum IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde tutulması,
2. GH düzeylerinin glukoz yüklemesi sonrası <1,0 ng/ml altında tutulması,
3. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı ve optik sinir basısı gibi),
- 4.Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması,
5. Doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve DM gibi metabolik bozuklukların gerilemesi,

## 6. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi<sup>1</sup>.

Akromegali tedavisinde cerrahi tedavi, medikal tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç yöntem mevcuttur. Çoğu vakada ilk seçenek cerrahi tedavidir<sup>1</sup>. Cerrahi tedavi ile kontrol altına alınamayan vakalarda medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanır<sup>7</sup>.

### 1.Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyon, akromegali hastalarının büyük çoğunluğu için ilk tedavi seçeneğidir. Cerrahinin etkinliği; tümörün boyutu, büyüme paterni, operasyon öncesi GH seviyeleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır; ancak en önemli etken cerrahi ekip deneyimidir. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir. Kardiyomiyopati, ciddi hipertansiyon, kontrolsüz diyabet ve solunum yolu problemleri nedeni ile anestezi riski taşıyan hastalar cerrahi tedavi için uygun durumda olmayabilirler. Cerrahi tedavi için uygun olmayan bu hastalarda ise ilk olarak medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavinin uygulanmasını takiben anestezi ve cerrahi riskleri azalan ve cerrahi girişim için uygun hale gelen bu hastalara cerrahi tedavi planlanır<sup>1</sup>.

Transsfenoidal ve transkraniyal olmak üzere iki çeşit cerrahi rezeksiyon şekli vardır. Tümör rezeksiyonu ile ameliyat sonrası komplikasyonlar arasındaki denge daha iyi olduğu için vakaların %90'ından fazlasında transsfenoidal yöntem tercih edilir. Kraniotomi özellikle orta ve posterior fossaya doğru büyüyen dev tümörlerde uygulanır. Deneyimli bir cerrah ile mikroadenomlarda %66-90 arasında remisyon elde edilirken, makroadenomlarda cerrahi ile remisyon oranı %40-50 arasındadır; ekstrasellar uzanım ve karotid sinüs invazyonu var ise bu oran daha da düşer<sup>8</sup>. Cerrahi operasyondan 3 ay sonra rezidüel tümör varlığını değerlendirmek için hipofiz MRG istenir. Cerrahi rezeksiyondan 3 ay sonra OGTT ile bakılan GH seviyeleri ve yaşa ve cinsiyete göre bakılan IGF-1 seviyeleri yüksek ise hastalık biyokimyasal olarak aktiftir; bu nedenle reoperasyon, adjuvan ilaç tedavisi veya radyoterapi seçeneklerinden birisi planlanır<sup>8</sup>. Cerrahi sonrası hipopitüitarizm, genellikle ömür boyu hormon replasmanı gerektiren bir komplikasyondur ve hastaların yaklaşık %

20'sinde ortaya çıkar. Kalıcı diyabetes insipidus, beyin omurilik sıvısı kaçağı, kanama ve menenjit hastaların % 10'unda görülebilir. Lokal komplikasyonların büyüklüğü ve prevalansı, tümörün boyutuna, invazifliğine ve cerrahın tecrübesine bağlıdır. Biyokimyasal ya da anatomik rekürrens ya da postoperatif tümör persistansı; adenomatöz dokunun yetersiz rezeksiyonu, cerrahi olarak ulaşılamayan kavernoöz sinüs dokusu ya da fonksiyonel tümör dokusunun dura içine yuvalanması nedeni ile ortaya çıkabilir<sup>41</sup>.

## **2. Medikal Tedavi**

Medikal tedavi cerrahi tedavi ile kür sağlanamayan hastalarda yardımcı tedavi olarak tercih edilir. Ancak, cerrahi riski yüksek ve cerrahiden fayda görmeyecek hastalara primer tedavi olarak verilebilir. Günümüzde akromegali tedavisinde üç sınıf ilaç kullanılmaktadır. Bunlar dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid) ve GH reseptör antagonisti (pegvisomant) dir<sup>9</sup>.

### **2.1. Somatostatin reseptör ligantları (SRL)**

Somatostatin analogları günümüzde akromegali tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ajanlar somatostatin reseptörüne (SSTR2 ve SSTR5) bağlanarak GH salınımını baskırlar. Somatostatin analogları cerrahi sonrası kür sağlanamayan hastaların %50-70'inde GH ile IGF-1 düzeylerini düşürürler ve yaklaşık %30 hastada IGF-1 düzeyini normal düzeylere indirirler<sup>42</sup>. Oktreotid, baskın olarak somatostatin reseptör (SSTR) 2 ve 5'e bağlanan ve GH sekresyonunu, doğal SST'den 45 kez daha güçlü inhibe eden bir SSTR analogudur. Enzimatik yıkıma karşı rölatif olarak dirençli olması, in vivo yarı ömrünün uzun olması, rebound GH hipersekresyonuna neden olmaması nedeni ile akromegalide uzun süreli kullanım için avantajlıdır. Mikroadenomlarda GH ve IGF-1'i baskılama başarısı, makroadenomlardan daha yüksektir. Oktreotid ile dopamin agonisti kombinasyonu etkinliği arttırabilir. Uzun etkili somatostatin analog formülasyonları kullanışlıdır, hasta uyumunu arttırır ve uzun süreli

biyokimyasal kontrol sağlar. Oktreotidin uzun etkili preparatları ile % 60–75 hastada GH'da 2–2,5 ng/ml'ye kadar baskılanma ve IGF-1'de normalizasyon sağlanabilmektedir. Lanreotid, bir başka uzun etkili depo preparattır<sup>41</sup>. SSTR analogları ile tedavi sırasında tümör boyutlarında nadiren büyüme olur. Primer SRL tedavisi ile % 37 ile % 52 hastada anlamlı tümör küçülmesi bildirilmiştir<sup>41,43,44</sup>. Preoperatif SRL tedavisi ile daha iyi biyokimyasal kontrol sağlanabileceği ve hospitalizasyon süresinin kısalabileceği bildirilmiştir<sup>45</sup>. SRL'ler genellikle iyi tolere edilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler baskındır ve sık dışkılama, bulantı, gaz şikayetleri ve hafif malabsorbsiyona neden olabilir. Oktreotid safra kesesi kontraktilesini azaltır, boşalmayı geciktirir ve safra çamuru oluşumuna yol açabilir. Kolesistit nadiren bildirilmiştir<sup>41</sup>.

## 2.2.Dopamin agonistleri

Hastaların bir kısmında, dopamin GH sekresyonunu azalttığı için bromokriptin ve kabergolin gibi D<sub>2</sub> reseptör agonistleri akromegalide primer tedavi ya da adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Hiperprolaktinemili ve minimal GH yüksekliği olan hastalar, dopamin agonisti tedavisinden en çok yararlanabilecek hastalardır<sup>41</sup>. Bromokriptin ancak 20 mg/gün'e kadarki dozlarda GH düzeylerini düşürebilmektedir. Yüksek dozda dahi GH ve IGF-1 baskılanması, hastaların % 10-15'inde mümkün olmaktadır. Tümör küçültme oranı minimaldir, ancak çoğu hasta semptomatik olarak yarar görmektedir. Bromokriptinin yan etkileri, özellikle yüksek dozlar gerektiği için belirgindir. Gastrointestinal bozukluklar, geçici bulantı ve kusma, baş ağrısı, geçici postural hipotansiyon, baş dönmesi, burun tıkanıklığı en yaygın yan etkiler arasındadır<sup>41</sup>. Kabergolin; uzun etkili bir dopamin agonistidir, prolaktin hipersekresyonunu baskılamada ve prolaktinmayı küçültmede oldukça etkilidir. GH'ı baskıladığını bildiren çalışmalar vardır. Yan etkileri arasında gastrointestinal semptomlar, baş dönmesi, baş ağrısı ve duygudurum bozuklukları bulunur<sup>41</sup>.



### 2.3.Büyüme hormonu reseptör antagonistleri

Bir GH reseptör antagonisti olan pegvisomant; GH reseptörüne bağlanarak postreseptör sinyalizasyon kaskadının aktifleşmesini engeller ve IGF-1 sentezini bloke eder. Pegvisomant'ın günlük 20 mg'lık enjeksiyonu hastaların % 90'ından fazlasında IGF-1 düzeylerini normalleştirir, birçok semptom ve bulguda iyileşme sağlar. İlaç özellikle SRL tedavisine dirençli hastalarda yararlı olabilir. SRL tedavisi kesilip pegvisomant tedavisi başlandıktan sonra tümör büyümesi yönünden dikkatli monitorizasyon gerekir. SRL tedavisi ile tümör küçülmesi olup GH ya da IGF-1 düşüşü yetersiz olan hastalar, SRL ve pegvisomant kombinasyonu için en uygun hastalardır<sup>41</sup>.

### 3.Radyoterapi

Cerrahi tedavi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol için kullanılacak bir diğer tedavi yöntemi radyoterapidir<sup>10</sup>. 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<sup>46</sup>. 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<sup>47,48</sup>. Fraksiyone konvansiyonel radyoterapi hipofize günde 1.5-2.0 Gy dozlarda toplam olarak 45-50 Gy doz olacak şekilde, beş-altı hafta süreyle, haftada dört-beş gün uygulanmaktadır<sup>48</sup>. Fraksiyone konvansiyonel radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 10-20 yıla kadar uzayabilir<sup>34</sup>. 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<sup>47</sup>. Bunlar arasında gamma knife, proton ışın radyocerrahisi, doğrusal hızlandırıcılardan foton radyasyonun kullanıldığı X-knife (LINAC temelli radyocerrahi) ve tedavi sırasında bilgisayarlı tomografi veya MRG yardımıyla elde edilen gerçek

zamanlı görüntüler rehberliğinde radyasyonun bir robot kol yardımıyla stereotaktik olarak verildiği cyberknife sayılabilir<sup>46,49</sup>. Radyocerrahi yöntemlerinden tüm dünyada yaygın olarak kullanılan gamma knife, bir yarı-kürenin etrafına yerleştirilmiş yüksek enerji radyasyon kaynağından, kolimator miğfer yardımıyla odaklanan merkezdeki hedefe yarıkürenin çapı boyunca gamma ışınları göndererek stereotaktik radyocerrahi uygulanmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir<sup>50</sup>. Stereotaktik yöntemlerin kullanılması için rezidü adenom ile optik sinir veya kiazma arasındaki mesafenin 3 mm'den daha fazla olması gerekir<sup>1</sup>.

Görme bozukluğu radyoterapinin nadir görülen ama önemli komplikasyonlarından birisidir. Ancak bu komplikasyon toplam dozun 50 Gy ve üzerinde olduğu vakalarda görülmüştür<sup>49</sup>. 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<sup>49-51</sup>. İyonize radyasyona maruziyet malign transformasyonu arttırmaktadır. Hipofizer radyoterapi sonrası yeni intrakranial tümör gelişim riski ile ilgili endişeler bulunmaktadır<sup>46</sup>. Uzun süreli takipte konvansiyonel radyasyon tedavisi alan hastaların hemen tamamında hipopituitarizm gelişmektedir. Gamma knife radyocerrahi yöntemi ile hastalara tek doz uygulama yapılır. Daha hızlı hormon kontrolü sağlar fakat bu hastaların %30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiği gösterilmiştir. Radyoterapi sonrasında daha nadir olarak görme kaybı, sekonder malign tümör ve radyasyon nekrozu gelişebilir<sup>1</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2003-2016 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD Polikliniğinde akromegali tanısı ile takip ve tedavisi yapılan 59 hastanın verileri geriye yönelik değerlendirilmiştir.

Hastaların klinik izlem, laboratuvar, radyolojik görüntüleme verilerine hastanemiz hasta kayıt sisteminden ve Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Poliklinik hasta kayıt formlarından ulaşılmıştır. Gerekli hastalara telefon ile ulaşılarak son muayeneleri yapılmış, dosya kaydına girmemiş verileri öğrenilmiş ve tüm veriler oluşturulan Excel tablosuna kaydedilmiştir.

Akromegali tanısı IGF-1 değerlerinin yaş ve cinsiyete göre belirlenen normal aralıktan yüksek olması ve 75 gr OGTT de GH düzeyinin 1 ng/ml'nin altına düşmemesi kriteri ile doğrulama yapılarak konmuştur. Diğer hipofiz fonksiyonları ilk tanı ve takip muayenelerinde ölçülen bazal ve gerekirse uyarılmış kortizol, serbest T4 ve TSH, PRL, kadında E2, erkekte total testosteron ve gonadotropin düzeyleri ile standart tanı kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların tanı, cerrahi sonrası genellikle 3. ay, tedavi değişimi gerektiren muayenelerindeki (klinik ve biyokimyasal kontrolün bozulduğu) ve son hipofiz magnetik rezonans görüntülemesinde ölçülen adenom boyutları veya bulguları kaydedilmiştir. Hipofiz magnetik rezonans görüntülemesi ile 10 mm den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm den büyük olanlar makroadenom olarak kabul edilmiştir.

Hastalar akromegali ile birlikte olabilen diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeler için aşağıdaki şekilde gözden geçirilmiştir.

Diyabetes mellitus; öykü, antidiyabetik ilaç kullanımı, tanı anındaki açlık kan şekeri, OGTT sonuçları, takip muayenelerinde ölçülen açlık kan şekeri, HbA1c sonuçları ile değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler durumlar; geçirilmiş myokard infarktüsü, anjina pectoris sorgulaması, kan basıncı ölçümleri, EKG

değerlendirmesi, ekokardiyografi bulguları, pozitif koroner anjiyografi, periferik arter hastalığı ve serobrovasküler hastalık öyküsü ile değerlendirilmiştir.

Tanı sırasında ve genellikle 5 yıllık takiplerde uygulanan kolonoskopi ve gereken hastalarda yapılmış kolon biyopsi sonuçları kaydedilmiştir.

Hastaların çoğunun cerrahi tedavileri dış merkezlerde yapılmıştır. Cerrahi sonrası rezidü kitlesi olan hastalarda medikal tedavinin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği hastalarda verilen radyoterapi/stereotaktik radyoterapiler yine dış merkezlerde yapılmıştır.

Hastaların aldığı cerrahi, radyoterapi ve somatostatin analogları, dopamin agonisti (kabergolin) ve pegvisomantı içeren medikal tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

Tez çalışmasına başlanmadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 354 no'lu 26.11.2015 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

#### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

Yeterli takip verisi bulunmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

#### **Biyokimyasal Hastalık Kontrol (remisyon) Kriterleri**

Biyokimyasal hastalık kontrolü GH ve IGF-1 değerlerinin ikisi birden kullanılarak veya tek belirteci ölçülen hastalarda yalnızca GH/IGF-1 kullanılarak değerlendirilmiştir. Kontrol için IGF-1 düzeyi yaş ve cinsiyet için normal aralık içinde ve/veya rastgele büyüme hormon düzeyinin 1 ng/ml düzeyinin altında olması kriterleri kabul edilmiştir.

#### **İstatistiksel Yöntem**

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v16.0 programı kullanıldı. Hastaya ve hastalığa ilişkin parametrelerin ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum gibi özellikleri için tanımlayıcı analizler yapıldı. Bağımsız gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Student-t testi veya Mann-Whitney U, çoklu grupların karşılaştırılmasında Oneway ANOVA ile post hoc testler veya Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Bağımlı gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Paired t test analizi yapıldı. Kategorik

verilerin karşılaştırılmasında Crosstab'lar kullanılarak Chi-Square testleri yapıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerini belirlemek için Pearson korelasyon analizi, kategorik verilerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemek için Kendall's tau-b analizleri yapıldı. Sonuçların anlamlılığının değerlendirilmesinde  $p < 0.05$  değeri kullanıldı.



## BULGULAR

Çalışmaya alınan 59 akromegali hastasının 22'si (%37,3) erkek, 37'si (%62,7) kadındı. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $49,1 \pm 13,1$  (18-76) yılı. Yaş ortalaması kadınlarda  $51,6 \pm 14,1$ , erkeklerde  $44,9 \pm 10,2$  yıl olarak bulundu. Hastaların ortalama takip süresi  $10,6 \pm 7,11$  yıl olarak saptandı.

Adenomların %85,4'ü (41/48) makroadenom, %14,6'ı (7/48) mikroadenomdu. Makroadenomlarda IGF-1 ortalamaları  $1008,19 \pm 392,520$  ng/ml, mikroadenomlarda  $621,57 \pm 121,98$  ng/ml olarak bulundu (P=0.014). Ancak bazal IGF-1 değerleri ile adenom boyutları arasında korelasyon yoktu. Tanı anında ortalama Prolaktin değeri  $44,89 \pm 84,85$  ng/ml (0,75-433) olarak saptandı. Mikroadenomu olan hastalarda ortalama prolaktin değeri  $14,13 \pm 8,25$  ng/ml iken makroadenomu olan hastalarda bu değer  $50,94 \pm 15,78$  ng/ml di (p=0,126). (Tablo 3)

**Tablo 3. Tanı anında hastaların klinik özellikleri**

	Ortalama $\pm$ SD	p
Yaş	$49,1 \pm 13,1$	
Erkek, n=22(%37,3)	$44,9 \pm 10,2$	NS
Kadın, n=37(%62,7)	$51,6 \pm 14,1$	
Takip süresi	$10,6 \pm 7,11$	
Adenom boyutu (mm)	$20,59 \pm 9,6$	
IGF-1 değeri (ng/ml)	$949,86 \pm 389,79$	
Mikroadenom	$621,57 \pm 121,98$	P=0.014
Makroadenom	$1008,19 \pm 392,520$	
GH değeri (ng/ml)	$35,04 \pm 35,86$	
Mikroadenom	$11,64 \pm 8,29$	NS
Makroadenom	$40,04 \pm 37,14$	
PRL (ng/ml)	$44,89 \pm 84,85$	
Mikroadenom	$14,13 \pm 8,25$	NS
Makroadenom	$50,94 \pm 15,78$	

Hastaların tanı anındaki ve çalışmaya alındığı dönemde en son (güncel) IGF-1, GH ve Prolaktin ortalamaları karşılaştırıldığında tedavi sonrası üç hormon düzeyinde de anlamlı olarak azalma olduğu bulundu (Tablo 4).

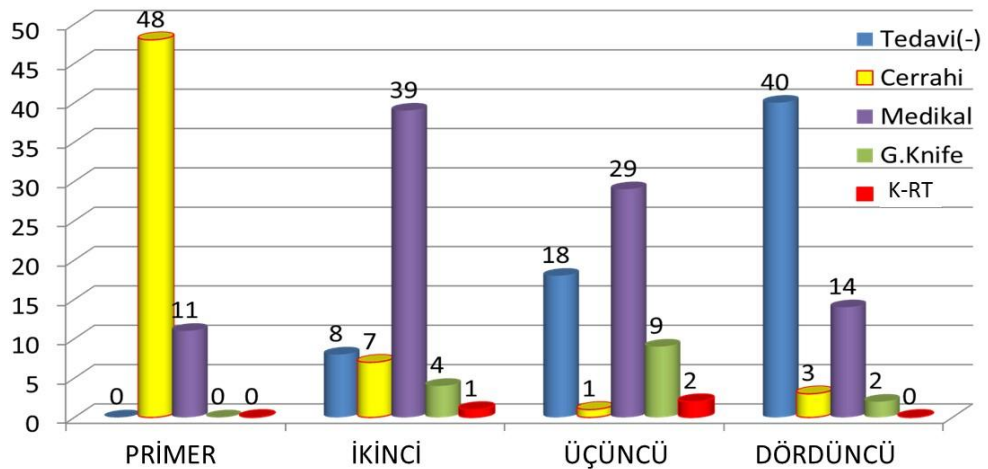
**Tablo 4. IGF-1, GH ve Prolaktin düzeyi değişimleri**

	Tanı anında	Güncel	P
<b>IGF-1</b>	949.86 ± 389.79	310.08 ± 259.46	0.000
<b>GH*</b>	35.04 ± 35.86	1.90 ± 2.4	0.000
<b>Prolaktin</b>	44.89 ± 84.85	5.23 ± 4.5	0.005

\* pegvisomant alan hastalar dahil edilmedi

Hastaların aldıkları tedaviler ve bu tedaviler sırasında oluşan nüksler, remisyon ve rezidü durumu değerlendirildi. Şekil 1’de tedavi aşamalarında tedavi tiplerinin dağılımı grafik olarak verilmiştir. Primer tedavi olarak hastaların 48 i (%81.4) cerrahi, 11’i (%18.6) medikal tedavi almıştır. Primer tedavi sonrası hastaların 52’si (%88) ek tedavi almıştır. Tedavilerin 39’u (%76) medikal, 7’si (%14) cerrahi, 5’i (%10) radyoterapidir. Takiplerde hastaların ek tedavi ihtiyaçları giderek azalmıştır.

**Şekil 1. Tedavi aşamalarında tedavi tiplerinin dağılımı**



Hastaların güncel tedavileri incelendiğinde halen 48 hastanın (%81.4) medikal tedavi aldığı saptanmıştır. Medikal tedavilerin dökümü ve güncel IGF-1 değerleri Tablo 5’de verilmiştir. Post-hoc analizde medikal tedavi türleri arasında IGF-1 ortalamaları bakımından fark saptanmamıştır (tüm karşılaştırmalarda  $p>0.05$ ).

**Tablo 5. Güncel medikal tedavilerin ve IGF-1 ortalamalarının dökümü**

	%	Güncel IGF-1 ortalamaları	p
<b>somatostatin analogu</b>	<b>44</b>	211,111±99,66	NS
<b>somatostatin+kabergolin</b>	<b>44</b>	245,25±125,17	
<b>somatostatin+pegvisomant</b>	<b>10</b>	340,909±262,53	
<b>somatostatin+kabergolin+pegvisomant</b>	<b>2</b>	350,7±339,65	

Uygulanan tedaviler sonrasında hastalık remisyonu (biyokimyasal hastalık kontrolü) GH ve IGF-1 değerlerinin ikisi birden kullanılarak veya tek belirteci ölçülen hastalarda yalnızca GH/IGF-1 kullanılarak değerlendirilmiştir. Medikal tedavi alan hastalarda sadece somatostatin analogu tedavisi ile %35.4 oranında IGF-1 remisyonu sağlanmışken, tedaviye kabergolin ve/veya pegvisomant ilave edildiğinde ek %32 oranında remisyon sağlanmış ve medikal tedavi ile güncel remisyon oranı %67 ‘ye ulaşmıştır.

Hastaların tüm tedavileri kapsayan (cerrahi, medikal, RT) IGF-1, GH ve IGF-1+GH remisyon oranları Tablo 6’da gösterilmiştir. Buna göre IGF-1 düzeyine göre %65 hastada remisyon sağlanmıştır.



**Tablo 6. Remisyon oranları**

	%	N
IGF-1 düzeyine göre	<b>64.9</b>	37/57
GH düzeyine göre	<b>52.8</b>	28/53
GH ve IGF-1 düzeyine göre	<b>47.2</b>	25/53

Adenom boyutlarının tedavi sonrası tanı anına göre anlamlı olarak azaldığı, %50 hastada rezidü kalmadığı saptanmıştır. Rezidü kalma oranı bazal adenom büyüklüğüne göre değişmemektedir ( $p>0.05$ ) ve bazal adenom büyüklüğüne bağlı olmaksızın rezidü kitlesinin yaklaşık yarısı  $\geq 10$  mm, yarısı  $<10$  mm boyuttadır. Adenom boyutlarının tedavi öncesi ve sonrası özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Adenomların tanı anında ve güncel durumu**

	Tanı anında	Güncel	p
<b>Adenom boyutu (mm)</b>	20.59 $\pm$ 9.6	6.34 $\pm$ 7.7	0.000
<b>Rezidü yok</b>		%50 (26/52)	
<b>*Mikroadenom/ rezidü</b>	%14.6 (7/48)	%21.2 (11/26)	
<b>**Makroadenom/rezidü</b>	%85.4 (41/48)	%28.8 (15/26)	

\*Tanı anında mikroadenom ve güncel olarak 10 mm altında rezidü

\*\*Tanı anında makroadenom ve güncel olarak 10 mm üstünde rezidü

Rezidü varlığı ve boyutu ile tedavi sonrası IGF-1 düzeyindeki azalma oranları arasındaki ilişki Tablo 8’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre rezidü olmayan grup ile  $\geq 10$  mm rezidü kitlesi kalan grubun IGF-1 değişim yüzdesi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p: 0.048$ ).  $\geq 10$  mm rezidü kitlesi kalan grubun IGF-1 değerleri rezidü kalmayan gruba göre daha az düşmüştü.

**Tablo 8. IGF-1 azalma oranı ile rezidü ilişkisi**

	<b>IGF-1 azalma oranı</b>	<b>p (post-hoc)</b>
<b>Rezidü kitlesi kalmayan I</b>	%71,94 ( $\pm$ 13,0)	I - II : NS
<b>&lt;10 mm rezidü kitlesi kalan II</b>	%72,00 ( $\pm$ 12,63)	I - III : 0.048
<b><math>\geq</math>10 mm rezidü kitlesi kalan III</b>	%54,49 ( $\pm$ 29,72)	II - III : NS

Halen sadece somatostatin tedavisi alan hastaların %43 de rezidü kalmadığı, %43 de <10 mm rezidü kaldığı saptanmıştır.  $\geq$ 10 mm rezidü kalan hastaların oranı %14 dür.

Hastaların aldıkları tedaviler ve bu tedaviler sırasında oluşan nüksler, remisyon ve rezidü tablo 9'da hasta bazında döküm olarak verilmiştir.

**Tablo 9. Hastaların tedavi aşamaları ve nüks sayısı, rezidü ve remisyon durumları**

Birincil Tedavi 0.Tedavi (-) 1.Cerrahi 2.Medikal 3.G.Knife 4.KRT	İkincil Tedavi	Üçüncül Tedavi	Dördüncül Tedavi	Toplam Tedavi sayısı	Nüks durum 1:var 2.yok	Nüks sayısı	Bazal Adenom boyut 1: mikro 2: makro	Son Adenom boyut 0: yok 1: <10 mm 2: ≥ 10 mm	Rezidü 0: rezidüe(-) 1:rezidüe(+)	Remisyon 1:remisyon
1	2	2	0	3	1	2	2	2	1	0
1	2	2	0	3	1	2	2	2	1	0
1	3	2		3	1	2	2	0	0	1
1	2	2	2	4	1	3	2	0	0	0
1	3	2	2	4	1	3	2	2	1	0
1	2	2	0	3	1	2	2	0	0	0
1	4	2	2	4	1	3	2	2	1	
1	2	2	2	4	1	3	2	0	0	1
1	2	2	2	4	1	3		0	0	0
1	2	3	2	4	1	3		2	1	0
1	2	2	3	4	1	3	2	2	1	0
1	2	2	0	3	1	2	2	1	1	0
1	3	2	2	4	1	3	2	0	0	0
1	2	3	2	4	1	3	2	2	1	0
1	2	3	1	4	1	3	2	1	1	0
1	2	4	1	4	1	3	2	2	1	1
1	1	3	2	4	1	3	2	0	0	1
2	1	2	0	3	1	2	1	0	0	1
1	2	2	0	3	1	2		0	0	0
2	1	2	0	3	1	2	2	1	1	1
1	2	4	2	4	1	3		0	0	0
1	2	0	0	2	1	1	2	0	0	0
1	2	2	3	4	1	3	2	1	1	0
1	3	2	0	3	1	2		0	0	1
2	1	2	0	3	1	2	2			0
1	2	2	0	3	1	2	2	1	1	0
1	2	3	2	4	1	3	2	0	0	0
1	2	3	2	4	1	3	2	0	0	0
1	2	0	0	2	1	1	2	0	0	1
1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
2	1	2	0	3	1	2	2	1	1	1
1	2	2	0	3	1	2	2	2	1	0
1	2	2	0	3	1	2				0
1	2	0	0	2	0	1	2	0	0	1
2	0	0	0	1	0	0	2	1	1	0
2	1	0	0	2	1	1	2	0	0	1
1	2	2	0	3	1	2		0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	2	2	1	1
1	2	2	0	3	1	2	2			0
2	0	0	0	1	0	0	2	1	1	1
2	0	0	0	1	0	0	1	1	1	
1	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
1	2	0	0	1	1	1		0	0	0
1	2	3	2	4	1	3	1	2	1	1
1	2	0	0	2	1	1	2	0	0	1
1	2	3	2	4	1	3	2	2	1	1
1	2	2	0	3	1	2	2	0	0	1
2	1	2	0	3	1	2	1	0	0	0
1	2	0	0	2	1	1	2			0
1	2	2	0	3	1	2	2	1	1	1
1	2	1	0	3	1	2	2	2	1	1
1	2	0	0	2	1	1	1	0	0	1
1	2	2	0	3	1	2	2	1	1	0
1	2	2	0	3	1	2	2	2	1	1
1	2	0	0	2	1	1	2	2	1	
1	2	0	0	2	1	1		2	1	
1	2	0	0	2	1	1	2	0	0	
1	0	0	0	1	0	0				
1	2	3	1	4	1	3				
2	0	0	0	1	0	0	1			1

Akromegali tanı anı ile cerrahi ve radyoterapi sonrasında hastaların hipogonadizm, adrenokortikal yetmezlik, hipotiroidizm ve toplam hipopituitarizm oranları Tablo 10'da karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. Bu tablo verilerine göre cerrahi ve radyoterapi sonrası hipotiroidizm görülme oranları tanı anına göre değişmemiştir. Ancak hipogonadizm görülme sıklığı tanı anına göre RT sonrası azalmış, adrenokortikal yetmezlik görülme sıklığı ise cerrahi sonrası artmıştır.

**Tablo 10. Bazal hormonal durumun tedaviler sonrası değişim oranları**

	TANI ANINDA I		CERRAHİ SONRASI II		RT SONRASI III		P
	%	n	%	n	%	N	
Hipogonadizm	<b>33.9</b>	20/59	<b>18.9</b>	10/53	<b>11.8</b>	2/17	I-II : NS I-III : <0.05 II-III : NS
A. yetmezlik	<b>0</b>	0/59	<b>15.1</b>	8/53	<b>5.9</b>	1/17	I-II : <0.01 I-III : NS II-III : NS
Hipotiroidizm	<b>11.9</b>	7/59	<b>18.9</b>	10/53	<b>17.6</b>	3/17	I-II : NS I-III : NS II-III : NS
<b>Toplam hipopituitarizm</b>	<b>45,7</b>	27/59	<b>52.8</b>	28/53	<b>35.2</b>	6/17	I-II : NS I-III : NS II-III : NS
Hiperprolaktinemi	<b>38.3</b>	18/47	0		0		

Tedavi öncesi, cerrahi ve radyoterapi sonrası hipogonadizmi, hipotiroidisi, adrenokortikal yetmezliği, hiperprolaktinemisi olan ve olmayan hastaların IGF-1 ortalamaları Tablo 11'de verilmiştir. Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası IGF-1 ortalamaları farklı değildir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11. Tanı anında ve tedaviler sonrası hormonal duruma göre IGF-1 ortalamaları**

		<b>b-IGF-1</b>	<b>son-IGF-1</b>	<b>p</b>
<b>Bazal hipogonadizm</b>	-	966,94±384,35		NS
	+	911,13±412,8		
<b>Cerrahi sonrası hipogonadizm</b>	-		340,585±293,5	NS
	+		270,960±121,5	
<b>RTsonrası hipogonadizm</b>	-		351,471±383,92	NS
	+		170,0±67,88	
<b>Bazal a.yetmezlik</b>	-	949,86±389,86		-
	+	-		
<b>Cerrahi sonrası a. yetmezlik</b>	-		332,02±285,86	NS
	+		294,94±125,97	
<b>RT sonrası a. yetmezlik</b>	-		342,573±371,55	NS
	+		122,0	
<b>Bazal hipotiroidi</b>	-	938,86±400,87		NS
	+	1028,67±316,6		
<b>Cerrahi sonrası hipotiroidi</b>	-		338,976±291,16	NS
	+		270,73±115,71	
<b>RT sonrası hipotiroidi</b>	-		335,508±399,87	NS
	+		299,667±168,02	

Tedavi öncesi ve sonrası bazı komorbid durumların görülme oranları ve karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir. Ayrıca tedavi sonrası DM artışının rezidü ve remisyon ile ilişkisi Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası bazı komorbid hastalıkların oranları**

	TANI ANINDA		SON DURUM		p
	%	n	%	n	
<b>Diyabetes Mellitus</b>	<b>25,4</b>	15/59	<b>44,1</b>	26/59	0.001
<b>Hipertansiyon</b>	<b>22,8</b>	13/57	<b>38,6</b>	22/57	NS
<b>Kardiyovasküler hastalık</b>	<b>1,8</b>	1/55	<b>5,5</b>	3/55	NS
<b>Patolojik EKO</b>	<b>3,8</b>	2/53	<b>12,7</b>	7/55	NS
<b>Kolon patolojisi</b>	<b>6,5</b>	2/31	<b>9,7</b>	3/31	NS

Tablo 12'de görüldüğü gibi hastaların çalışmaya alındığı dönemdeki (güncel) DM görülme oranının tanı anındaki oranlara göre anlamlı olarak arttığı görülmektedir. Bununla birlikte Tablo 13 değerlendirildiğinde; tanı anında ve güncel DM olanlarla olmayanlar arasında rezidü ve remisyon oranları yönünden anlamlı bir fark olmadığı bulundu. Bu tabloda rezidü ve remisyon olan hastalar incelendiğinde rezidünün artışı ve remisyonun azalmasının güncel diyabet görülme sıklığının anlamlı olmasa da yine de arttırdığı gözlemlendi.

**Tablo 13. Diyabetes mellitus ile rezidü ve IGF-1 remisyonu ilişkisi**

DM (0=yok,1=var)		0	1	p
		Rezidü %		
Rezidü (n:26)	Tanı anında DM	%51.3 (20/39)	%46.2 (6/13)	NS
	Güncel DM	%44.8 (13/29)	%56.5 (13/23)	
IGF-1 remisyonu (n:37)	Tanı anında DM	%65.1 (28/43)	%64.3 (9/14)	NS
	Güncel DM	%71.9 (23/32)	%56.0 (14/25)	

Hipertansiyon, patolojik eko bulguları, kardiyovasküler hastalık ve kolon patolojileri gibi komorbid durumların sıklığının ise tanı anı ve tedavi sonrası dönemde değişmediği saptandı (Tablo 12).

Tedavi öncesi saptanan 2, tedavi sonrası saptanan 7 patolojik eko sonucu sol ventrikül hipertrofisi idi. Tedavi öncesi görülen 2 kolon patolojisi ve tedavi sonrası görülen 3 kolon patolojisi de kolon polipi idi.

Takip döneminde yakınması olan 48 hastanın 18'inde (%37.5) kolelitiazis saptanmıştır. Bu 18 hastanın 17'si nin (%94.5) somatostatin analogu kullandığı belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Akromegali, uzun süre aşırı miktarda GH ve IGF-1 salınması sonucu gelişen, nadir görülen bir hastalıktır.<sup>3</sup> İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyredir.<sup>2</sup> Tanı yaşı ortalama 40-45'dir.<sup>3</sup> Hastalık kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir.<sup>4</sup> Semptomların başlamasından tanı anına kadar geçen süre ortalama 7-10 yıldır. Akromegalinin %98 sebebi hipofizer GH salgılayan adenomlardır.<sup>3</sup> Akromegalide klinik belirti ve bulgular, hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, akromegaliye neden olan tümörün boyutu ve olası bası etkisi, tanıdaki gecikme, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya GH ile birlikte diğer bazı hormonların aşırı salgılanmasına göre farklılıklar gösterir.<sup>5</sup> Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır.<sup>1</sup> Rastgele bakılan GH<0,4 ng/ml ve yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 akromegali tanısını dışlatır. Bu değerlerin herhangi birinde yükseklik olması halinde, 75 gram oral glukoz yükledikten sonra 30 dakika aralarla 2 saat süreyle GH düzeyi ölçülür. Glukoz tolerans testinde 1 ng/ml'nin altına düşen GH değeri tanıyı dışlatır ve tedavi altında olan hastalar için de tedavi etkinliğinin iyi bir göstergesidir.<sup>6</sup> Normal bireylerde GH, oral glukoz yüklenmesine yanıt olarak azalırken, akromegali hastalarında bu baskılanmanın olmaması veya yetersiz olması akromegali tanısında artık altın standart olarak kabul görmektedir.<sup>52</sup> Biyokimyasal ve klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman GH kaynağını gösterme amacıyla hipofiz manyetik rezonans ile görüntüleme (MRG) yapılmalıdır.<sup>1</sup>

Biz çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne 2003-2016 tarihleri arasında başvurarak akromegali tanısı alan ve takibe alınan 59 hastanın retrospektif dökümantasyonunu yaptık, tedavi yöntemlerini ve remisyon durumlarını inceledik. Hastalarımızın %37'si erkek, %62'si kadın ve tanı anındaki yaş ortalaması 49'du. Yaş ortalaması kadınlarda 52, erkeklerde 45 olarak bulundu. Aydın ve arkadaşlarının 2013 yılında 120 akromegali hastasıyla



yaptığı çalışmada hastaların %45 'inin erkek, %55'inin kadın olduğunu ve tanı anındaki yaş ortalamasının 42 olduğunu bildirdiler.<sup>53</sup> Lopez Gavilanez ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı 48 hastalık bir çalışmada hastalarının %35'i erkek ve %65'i kadındı ve tanı anındaki yaş ortalaması 47 idi.<sup>54</sup> Cordero ve Barkan'ın bir derlemesinde de akromegalili hastalarda ırk, cinsiyet veya etnik grup açısından belirgin bir fark olmadığı belirtilmiştir.<sup>55</sup> Bununla birlikte İspanya'da yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar kadın hakimiyetini vurgulamaktadır.<sup>56</sup> Holdaway ve Rajasoorya'nın derlemesinde akromegali hastaların ortalama başvuru yaşınının 44 olduğu belirtilmiştir.<sup>57</sup> Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile ilgili bulgular literatür verileri ile uyumluydu.

Akromegali tanısında IGF-1 düzeyi önemli bir yer tutmaktadır.Yarı ömrünün 18-20 saat gibi uzun olması ve düzeyinin gün boyu stabil kalması nedeniyle ideal bir tarama testidir. Ayrıca ortalama IGF-1 düzeyi ortalama GH düzeyleri ve akromegali klinik bulguları ile korelasyon gösterir.<sup>58</sup> Olgularımızda tanı anındaki bazal IGF-1 değerleri en az 368 ng/ml, en fazla 2100 ng/ml olmak üzere ortalama 950 ng/ml olarak saptandı. IGF-1 düzeyleri mikroadenomu olan hastalarda (ortalamala 622 ng/dl), makroadenomu olan hastalardan (ortalama 1008 ng/dl) anlamlı olarak düşüktü. Ancak adenom boyutu ile IGF-1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Ayrıca GH ve IGF-1 düzeyleri arasında bir korelasyon olmasına rağmen GH düzeyleri ortalamaları -mikroadenomlu hastalarda daha düşük olma eğiliminde olsa da- mikro ve makroadenomlu hastalarda istatikselsel olarak farklı değildi. Yarman ve Sertkaya Çıkım yaptıkları çalışmada serum IGF-1 seviyelerini ortalama 601 ng/ml ve prolaktin seviyelerini de ortalama 38 ng/ml olarak bulmuşlardır.<sup>59</sup> Demir ve arkadaşlarının 2012 yılında 180 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise makroadenomu olan 129 hastanın IGF-1 düzeylerini ortalama 1000 µg/L (323-3900 µg/L), mikroadenomu olan 51 hastanın IGF-1 düzeylerini ortalama 983 µg/L (150-4500 µg/L) olarak saptamışlardır.<sup>60</sup>

Akromegalili hastalarda tümör boyutu ile plazma GH düzeyi arasındaki korelasyon hastadan hastaya değişir. Ayrıca GH ve IGF-1 arasında ilişki olmasına rağmen bu doğrusal değildir. Çünkü GH belli bir eşik düzeyi geçtikten sonra GH reseptörleri sature olur ve bu eşğin hastadan hastaya değiştiği

düşünülmektedir. Çalışmamızda makroadenomlu hastalarda IGF-1 düzeyinin mikroadenomlu hastalardan daha yüksek olmasına rağmen IGF-1 ile tümör boyutu arasında korelasyon olmamasının sebebi IGF-1 düzeyini belirleyen faktörün sadece tümör boyutu olmadığını göstermektedir. Burada belirleyici faktörlerden biri tümörün histopatolojik alt tipi olabilir. Örneğin Schwyzer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yoğun granüllü tümörlerde periferik GH düzeyinin seyrek granüllü tümörlere göre daha yüksek olduğunu yine IGF1 düzeylerinin de anlamlı olmasa da benzer eğilimde olduğunu göstermişlerdir.<sup>61</sup>

GH salgılayan adenomlu hastaların yaklaşık %30 unda galaktoreli veya galaktoresiz PRL düzeyleri yükselebilir. Hiperprolaktineminin bir nedeni adenomun hipofiz sapına baskı yaparak prolaktin inhibe edici faktör dopaminin ön hipofize geçişinin engellemesidir. Bu durum sap etkisi olarak adlandırılır. Diğer bir neden ise GH salgılayan adenom subtiplerinin GH ile birlikte PRL de salgılamasıdır.<sup>62</sup> Hastalarımızın tanı anında prolaktin düzeyleri ortalama 44,7 ng/ml olarak saptandı. Mikroadenomu olan hastalarda prolaktin düzeyleri ortalama 14,13 ng/ml iken makroadenomu olan hastalardaki prolaktin değerleri ortalama 50,9 ng/ml olarak bulundu. Ortalamalar istatistiksel olarak farklı değildi. Hastaların %38'inde tanı anında hiperprolaktinemi vardı. Bu literatür verileri ile uyumlu bir yüzdeydi. Uygulanan tedaviler sonrası hiç bir hastada prolaktin yüksekliği devam etmiyordu.

Akromegali hastalarının büyük çoğunluğu makroadenom olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>41,63</sup> Yarman ve Sertkaya Çıkım ise 2002 yılında 53 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmada hastalarının %96' sında makroadenom, %2'sinde mikroadenom olduğunu görmüşlerdir.<sup>59</sup> Brzna ve arkadaşları da 2012 yılında 54 hasta ile bir çalışma yapmış ve hastalarının %92'sinde makroadenom, %8'inde mikroadenom olduğunu saptamıştır.<sup>64</sup> Swearingen ve arkadaşlarının yaptıkları 162 hastayı içeren retrospektif çalışmada 129 hastanın %80'inde tanı anında makroadenom mevcuttu.<sup>65</sup> Nuhoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %79'unda makroadenom mevcuttu.<sup>66</sup> Bizim çalışmamızda ise makroadenom sıklığı %85,4, mikroadenom sıklığı ise %14,6'dır. Çalışmalarda görüldüğü üzere tanı anında makroadenomu olan hasta sayısı mikroadenomu olan hasta sayısından oldukça fazla olarak saptanmıştır. Bu durum akromegali hastalığının başlamasıyla

semptom verip tanı koyulmasına kadar geçen sürenin ortalama 7-10 yıl gibi uzun bir süre olması ile açıklanabilir.

Büyüme hormonu salgılayan adenomların tedavisinde çoğu vakada ilk seçenek cerrahi tedavidir.<sup>1</sup> Cerrahi ile kontrol altına alınamayan vakalarda medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanır.<sup>7</sup> Bizim çalışmamızda primer tedavi olarak hastaların %81,4 ü cerrahi, %18,6 ı medikal tedavi almıştır. Primer tedavi olarak cerrahinin seçilmemesinin nedeni hasta tercihi veya birlikte cerrahiye engel oluşturacak komorbiditelerin olmasıdır. Primer cerrahi tedavi sonrası 4 hastada (%8.5) remisyon sağlanmıştır. Literatürde ise cerrahi sonrası remisyon oranı mikroadenomlarda %60-80, makroadenomlarda %50-60 olarak bildirilmiştir.<sup>67</sup> Geniş bir seride ise cerrahi tedavi uygulanan hastaların %40-70 inde GH ve IGF-1 normalizasyonu olduğu bildirilmiştir.<sup>68</sup> Bu hastalarda tümör çapı artması ve sella dışına taşma ile dev adenomlarda hiçbir hastada remisyonun sağlanamadığı da gösterilmiştir. Cerrahi tedavinin başarısı mikroadenomda, invazyon göstermeyen makroadenomda, cerrahi öncesi GH düzeyinin düşük olduğu kişilerde ve deneyimi oldukça iyi olan beyin cerrahları ile artar. Hastalarımızın ilk cerrahi sonrası remisyon oranı literatür verilerine göre oldukça düşüktür. Bunun bir nedeni cerrahilerin tek bir merkezde değil hastaların seçimine göre cerrahi deneyimi farklı değişik merkezlerde yapılmış olması olabilir. Diğer bir neden ise olguların çoğunun makroadenom olmasıdır. Ayrıca cerrahi sonrası 7 hasta takibe devam etmemiştir. Yine poliklinik izlemine alınan hastaların bir kısmı cerrahi tedavilerini başka merkezlerde aldıktan sonra sekonder tedavileri için poliklinik takibimize girdikleri için cerrahi remisyon oranının düşük görülmesine neden olabilirler.

Hastalarımızın 52'si (%88) ek tedavi almıştır, bu orana cerrahi tedavi yapılmayan hastalar da dahildir. Takipler esnasında ek tedavi ihtiyacı giderek azalmıştır. Hastaların güncel tedavileri incelendiğinde 48 hastanın (%81.4) halen medikal tedavi aldığı saptanmıştır. Bu hastaların %44'ü sadece somatostatin analogu, %44'ü somatostatin analogu+kabergolin, %10'u somatostatin analogu+pegvisomant ve %2'si somatostatin analogu+kabergolin+pegvisomant kullanmaktadır. Bu tedaviler ile ulaşılan IGF-1 ortalamaları benzer düzeydedir ve tedavi türüne bakılmaksızın IGF-1

düzeyine göre güncel olarak %65 hastada remisyon sağlanmıştır. Cerrahi tedavi sonrası ikincil olarak somatostatin analogu (uzun etkili lanreotid ve oktreotidi içeren) kullanan hastalarda IGF-1 düzeyine göre toplam remisyon oranı güncel olarak %35.4 olarak saptanmıştır. Colao ve arkadaşlarının yayınladıkları 36 hastalık serilerinde 24 ay boyunca octreotid LAR tedavisi ile takip edilmiş, çalışma sonunda %69 hastada istenilen GH (<2 ng/ml), %61 hastada normal IGF-1 düzeyleri elde edilmiştir. Hastaların 17 'sinde tumor boyutlarında küçülme saptanmıştır.<sup>69</sup> Cozzi ve arkadaşlarının daha geniş vaka serisine sahip çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada 51 hastada primer, 59 hastada adjuvan tedavi olarak octreotid LAR kullanılmıştır. Dört yıl sonunda %72 hastada GH hipersekresyonunda baskılanma (<2 ng/ml), %75 hastada IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır.<sup>70</sup> Murray ve Melmed ise somatostatin analoglarıyla yapılmış en geniş çalışmaları içeren analizlerinde lanreotid ve oktreotidin akromegalili hastalarda semptom ve biyokimyasal kontrolü sağlamada eşit olarak etkili olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmalarda IGF-1 kontrol oranlarının %31-75 arasında değiştiği belirtilmiştir.<sup>71</sup> Sadece somatostatin analogu tedavisi ile kullanılan ajana bakılmaksızın ulaştığımız IGF-1 remisyon oranları düşük olsa da literatür verileri ile uyumludur.

Akromegali hastalığında medikal tedavi seçeneklerinden bir diğeri dopamin agonisti olan kabergolindir. Ancak yüksek dozda kullanıldığı halde hastaların ancak %20-40 kadarında IGF-1 normalizasyonu sağladığı bu yüzden etkinliğinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>72,73</sup> Suda ve arkadaşları octreotid dirençli 10 akromegali hastasının tedavisine 0,25-2 mg/hafta dozunda kabergolin eklemiş, IGF-1 değerinin tedavi öncesine göre %20 oranında azaldığını ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmüşlerdir.<sup>74</sup> Diez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise somatostatin analogu tedavisine eklenen kabergolin tedavisinin prolaktinden bağımsız olarak IGF-1 değerinde anlamlı düşüş yaptığı gösterilmiştir.<sup>75</sup>

Akromegali hastalığında medikal tedavi seçeneklerinden en yenisi GH reseptör antagonisti olan pegvisomanttır. Bu ilaç periferik GH reseptörlerini bloke ettiğinden etkisi tümör karakteristiklerinden bağımsızdır. Pegvisomant

dolaşımdaki GH seviyelerini düşürmediğinden tedaviyi izlemede GH seviyeleri yararlı değildir. Bu yüzden tedavide amaç IGF-1 seviyelerinin normalizasyonudur. Birçok çalışma pegvisomantın akromegali tedavisinde en etkin ilaç olduğunu ve uzun dönem etkinliğini göstermiştir. İlk yapılan çalışmalarda hastaların %90-95'inde IGF-1 normalizasyonu sağlanabilmiştir, fakat 1288 hasta ile yapılan başka bir çalışmada IGF-1 kontrolü %63 hastada sağlanabilmiştir.<sup>76</sup> Çalışmamızda sadece somatostatin analogları ile IGF-1 remisyonu sağlanamayan hastalarda tedaviye kabergolin ve/veya pegvisomant eklenmesi ile remisyon oranı yaklaşık %32 artmıştır. Medikal tedavi ile güncel remisyon oranı %67 'ye ulaşmıştır.

Akromegali tedavisinin amacı tümör kitlesini ortadan kaldırmak ve/veya tümör büyümesini engellemektir. Böylece GH ve IGF-1 değerlerinin normalizasyonu sağlanır. Bizim çalışmamızda adenom boyutların tedavi sonrası tanı anına göre anlamlı olarak azaldığı, %50 hastada rezidü kalmadığı saptanmıştır. Rezidü kalma oranının bazal adenom büyüklüğüne bağlı olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca rezidü varlığı ve boyutu ile tüm tedaviler sonrasındaki IGF-1 düzeyindeki azalma oranlarına bakılmıştır. Buna göre rezidü olmayan gruba  $\geq 10$  mm rezidü kitlesi kalan grubun IGF-1 değişim yüzdesi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.  $\geq 10$  mm rezidü kitlesi kalan grubun IGF-1 değerlerinin rezidü kalmayan gruba göre daha az düştüğü saptandı. Schwyzer ve arkadaşları da GH düzeylerindeki azalmanın cerrahi ile çıkarılan tümör volümü ile yakın korelasyonu olduğunu göstermişlerdir.<sup>61</sup> Hastalarımızda halen sadece somatostatin tedavisi alanların %43'ünde rezidü kalmadığı, %43'ünde  $< 10$  mm rezidü kaldığı saptanmıştır.  $\geq 10$  mm rezidü kalan hastaların oranı %14 dür. Somatostatin analogu tedavisi ile hastaların büyük bir kısmında anlamlı tümör boyutu azalması sağlanır. Bu azalma tedavi uzadıkça progressif olarak devam eder. Ek olarak bazı hastalarda preoperatif somatostatin tedavisi yararlı olabilmektedir. Tedavi sırasında IGF-1 düzeyinde azalma oranı tümör volüm küçülmesinin en iyi belirleyicisidir. Buna rağmen tümör volüm azalması biyokimyasal kontrol derecesi ile her zaman korele değildir. Küçük bir grup hastada biyokimyasal kontrol sağlanmasa da somatostatin analogları ile anlamlı volüm küçülmesi sağlanabilir.<sup>77</sup> Colao ve arkadaşları akromegali hastalarında 5

yıl somatostatin analog tedavisinin primer tedavi olarak kullanımının biokimyasal, metabolik parametreler ve tümör küçülmesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında remisyon kriteri olarak GH<2,5 ng/ml ve IGF-1 normalizasyonu olarak kabul etmişler. Bu çalışmada hastaların hepsinde GH kontrolü ve %97,8 inde IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır. 2005 yılında yayınlanan bu çalışmaya 45 akromegali hastası alınmış, 28'i octreotid LAR ve 17 si lanreotid ile tedavi edilmiş. Ortalama %80 hastada tümör küçülmesi elde edilmiş. Tedavi ile hipertansiyon, aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve diastolik disfonksiyon, hipertrigliseridemi prevelansında belirgin düzelme sağlanmış. Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus prevelansında bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.<sup>78</sup>

Akromegali tanısı koyulması esnasında, cerrahi ya da radyoterapi sonrası birçok komplikasyon izlenmektedir. Operasyon sonrası karşılaşılabilen önemli komplikasyonlardan biri izole veya mikst hipopitüitarizmdir. Yapılan çalışmalarda hipopitüitarizm oranı % 2-5 arasında bildirilmektedir.<sup>79,80</sup> Ancak hasta ikinci kez operasyona alınıyorsa oranların % 50'lere çıktığı görülmektedir.<sup>81</sup> E. Ertürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci operasyon sonrası saptanan hipopitüitarizm oranı % 10 (3/30), ikinci operasyon sonrası ise bu oran % 83 (5/6) olarak saptanmıştır. Cerrahi ile kür sağlanamayan ve radyoterapi uygulanan hastalarında bakılan hipopitüitarizm oranı ise %18 olarak saptanmıştır.<sup>82</sup> Bizim çalışmamızda ise tanı anında 59 hastanın 20'sinde hipogonadizm, 7'sinde hipotiroidizm olmak üzere toplamda 27 hastada (%45,7) hipopitüitarizm olduğu saptandı. Cerrahi yapılan 53 hastanın 10'unda hipogonadizm, 8'inde adrenal yetmezlik, 28'inde hipotiroidizm olmak üzere toplamda 28 hastada (%52,8) hipopitüitarizm geliştiği saptandı. Carvalho ve arkadaşları ise 6988 hastayı kapsayan metaanalizlerinde cerrahi sonrası toplam hipopitüitarizm oranını %12,8 olarak bildirmişlerdir.<sup>83</sup> Bizim hastalarımızda ise bu oran oldukça yüksektir.

Akromegalili hastalarda cerrahi sonrası rezidüel hastalık kaldığında medikal tedaviden önce veya cerrahi sonrası medikal tedavi ile parsiyel biyokimyasal cevap alınmış hastalarda adjuvan radyoterapi düşünülebilir. Uygulanan radyoterapiler stereotaktik radyocerrahi veya konvansiyonel

fraksiyone radyoterapidir. Uygunluk ve teknik avantajlar nedeniyle stereotaktik radyocerrahi daha fazla tercih edilen bir yöntemdir. RT' nin en önemli kısıtlaması 5-10 yıldan sonra %50 oranında gelişebilecek hipopituitarizmdir.<sup>84</sup> Bizim radyoterapi uygulanan 17 hastamızın 2'sinde hipogonadizm, 1'inde adrenal yetmezlik, 3'ünde hipotiroidizm olmak üzere toplamda 6'sında (%35,2) hipopituitarizm geliştiği saptandı. Bu verilere göre tanı anına göre cerrahi ve radyoterapi sonrası hipotiroidizm görülme oranları değişmemiştir. Fakat hipogonadizm görülme sıklığı tanı anına göre RT sonrası, anlamlı olmasada cerrahi sonrası azalmıştır. Adrenal yetmezlik görülme sıklığı ise cerrahi sonrası artmıştır. Ancak tanı anında ve tedaviler sonrası hormonal duruma göre IGF-1 ortalamaları farklı değildir.

Akromegali hastalığı tedavi öncesi ve sonrası bazı komorbid hastalıklar eşlik etmektedir. Bunlar başlıca DM, HT, KVH ve kolon patolojileri olarak sıralanabilir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın sahada lojistik iş-birliği ile gerçekleştirilen, Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan, 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nın saha araştırmasına göre ülkemiz erişkin toplumunda diyabet sıklığı %13,7 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmaya alınan 59 akromegali hastasının %25,4 tanı anında DM mevcuttu. Bu bulgu ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışması ile kıyaslandığında akromegali hastalarında diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı oranının normal topluma göre çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastaların takipleri esnasında bu oran %44,1'e yükseldi. Akromegali hastalarımızın %65'inin yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 düzeyine gelmesine rağmen DM görülme oranının artmasının tek nedeninin akromegali olmadığı, yaş ve eklenen ek patolojiler gibi başka sebeplerin de DM oranını arttırdığı düşünülmektedir. Somatostatin analogları sadece GH salgılanmasını inhibe etmez, insülin salgılanmasını da bozar. Bu nedenle bu ajanları alan akromegalili hastalarda %15 oranında hiperglisemi gelişebilir.<sup>85</sup> Diyabet sıklığının artışının diğer bir nedeni de hastaların çoğunda kullanılan somatostatin analogları olabilir. Yarman ve Sertkaya Çıkım ise 53 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmada hastalarının %29,6' sında karbonhidrat intoleransı ve %18,9'unda aşikar diyabet olduğunu görmüşlerdir.<sup>59</sup>

Yeni tanı almış yetmiş iki akromegali hastasıyla yapılan bir çalışmada DM %27,8 olarak bulunmuştur.<sup>86</sup> Görüldüğü üzere hastalarımızdaki diyabet gelişim oranı literatür bilgileri ile uyumludur. Akromegalide insülin rezistansı; karaciğer, yağ dokusu ve kaslarda gelişir, böylece endojen glukoz üretimi artmakta aynı zamanda kaslarda glukozun kullanımının azalmasıyla hiperglisemi görülmektedir. Ayrıca, büyüme hormonu postreseptör düzeyde glukoz transporter ve insülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu da azaltmaktadır.<sup>87,88</sup>

Kardiyovasküler hastalıklar akromegalide mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Tanı anında kardiyak hastalığı bulunan hastaların genellikle tamamı on beş yıl içinde kaybedilir.<sup>89</sup> Kardiyak komplikasyonlar; aterosklerotik hastalıkları hızlandırabilecek hipertansiyon, erken ve ileri evrelerde diyastolik fonksiyon azalması ve daha ileri evrelerde dilate kardiyomiyopatiyle birlikte ileri konjestif kalp yetmezliğini içerir.<sup>90,91</sup> 1219 olguluk İspanyol Akromegali kayıt çalışmasında, 56 ölüm mevcuttu ve en sık neden kardiyovasküler ölümdü.<sup>92</sup> Akromegalide koroner arter hastalığı insidansı %3-37 arasında bildirilmiş ve koroner arter hastalığına bağlı mortalite 3.3 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>93</sup> Akromegalide HT'un gerçek prevalansı net değildir. Farklı klinik serilerde %18-60 arasında değiştiği, ortalama %35 olduğu bildirilmiştir. İki geniş seride HT prevalansı %30 olarak ölçülmüştür.<sup>94</sup> Sonuçlardaki değişkenlik, hasta seçimindeki farklılıklara ya da klinik ölçüm sırasında kan basıncı değerlerini etkileyen teknik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir. Kırk akromegali hastasında HT prevalansının yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) tekniği ile araştırıldığı bir çalışmada; klinik ölçüm tekniği ile prevalans %42,5, ABPM tekniği ile %17,5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tanı anında hastaların %22,9'unda hipertansiyon mevcutken takipleri esnasında bu oran %38,6 olmuştur.. Aynı zamanda tanı anında %1,8 kardiyovasküler hastalık görülmekteyken takipleri esnasında bu oran %5,5 olmuştur. Ancak istatistiksel olarak bu artışlar anlamlı değildir. Burada anlamlı olmasa da hipertansiyon sıklığının artışındaki tek etkenin akromegali olmadığı, ilerleyen yaşla birlikte bu hastalıkların görülme sıklığının artmış olmasının da payı olduğu düşünülmektedir.



Akromegali hastalığı seyri esnasında kolon polipi ve buna bağlı olarak kolon kanseri sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tanı anında kolonoskopi yaptırmayı kabul eden hastaların %6,5'inde kolon patolojisi izlenmekteyken takipleri esnasında bu oran %9,7 olarak saptandı. Hastalarımızda kolon patolojisi olarak kolon polipi saptandı. Kolon kanseri tanısı alan hastamız olmadı. Yarman ve Sertkaya Çıkım<sup>59</sup> kendi hastalarında kolon polipi sıklığını %17,4 olarak, Balıys ve arkadaşları<sup>95</sup> ise kolon polipi sıklığını %13, kolon kanseri sıklığını %2 olarak bildirmişlerdir. Akromegali ile premalign kolon lezyonları ve kolon kanseri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu sebeple tanı alan tüm hastalara kolonoskopi yapılması önerilmektedir.<sup>96</sup> Bizim hastalarımızdaki farklılık hastaların tanı anında ve takipleri esnasında kolonoskopi yaptırmak istememeleri nedeniyle sayının az olması ile açıklanabilir.

Akromegali hastalarının takipleri esnasında safra taşı oluşumuna rastlanmaktadır. Somatostatin analogları safra kesesi kontraktilesini azaltmaktadır, boşalmasını geciktirmektedir ve hastaların %25' inde ultrasonografi ile gösterilebilen safra çamuru formasyonu oluşturmaktadır. Aşkar kolesistit çok nadirdir. Safra çamuru ve safra taşı insidansı coğrafik olarak değişmektedir. Özellikle Çin, Avustralya, İngiltere'de yüksek oranda görülmektedir.<sup>97</sup> Ayuk ve arkadaşları 22 akromegali hastasında somatostatin analog tedavisinin uzun dönem etkilerini araştırmışlar, 5 hastada safra taşı saptamışlardır.<sup>98</sup> Bizim çalışmamızda takip döneminde 18 hastada safra taşı saptandı. Bu 18 hastanın 17'sinin (%94,5) somatostatin analogu kullandığı belirlendi.

Sonuç olarak akromegali hastalarımızın tedavi sonuçları irdelendiğinde toplam remisyon oranının %65 olduğu saptanmıştır. Güncel tedavileri incelendiğinde hastaların önemli bir kısmının medikal tedaviye devam ettiği, cerrahi remisyon oranlarının literatüre göre oldukça düşük olduğu görülmüştür. Ancak güncel olarak hastaların yarısında tümör rezidüsünün kalmadığı saptanmıştır. Tedaviler sırasında total hipopituitarizm görülme sıklığının başlangıç sıklığına göre değişmediği, DM görülme sıklığının ve somatostatin

kullanan hastalarda kese taşı görölme sıklığıının belirgin arttığı görölmüştür. Hastaların daha erken tanısına, hipofiz cerrahisinde tecrübe kazanmış cerrahlara, yeni medikal tedavilere ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## KAYNAKLAR

- 1- TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Akromegali. Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, genişletilmiş ve güncellenmiş 8. Baskı, 9-16, 2015
- 2-Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin N Am, 37:101, 2008
- 3-Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355:2558.
- 4-Acromegaly: Epidemiology, etiology and classification in: Acromegaly and its management In: Haris AG. Lipp\_Raven NY: 1996. p.17.
- 5-Lugo G, Pena L, Cordido F. Int J Endocrinol. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly, Epub ahead of print, 2012
- 6-Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of Acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab, 85:526, 2000
- 7-Minniti G, Scaringi C, Maurizi R. Radiation techniques for acromegaly. Radiation Oncology, 6:1, 2011
- 8-Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Arechiga N, Mercado M. Acromegaly: Role of Surgery in the Therapeutic Armamentarium. Int J Endocrinol, Epub ahead of print, 2012
- 9-Guidelines for Acromegaly Management: An Update J Clin Endocrinol Metab, 94:1509, 2009
- 10-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.

11-Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 928-935

12-Walker SE, Allen SH. Prolactin and autoimmune disease. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4: 379-385

13-Vigas M, Nemeth S. Alpha adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man. *Metabolism* 1977; 26: 399-402

14-Ho KY, Johnson ML, Veldhuis JD. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988; 81: 968-975

15-Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. *Williams Textbook of Endocrinology* (Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, ed). Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier. 857-880, 2008.

16-Shimon I, Taylor JE, Dong JZ, et al: Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation. *J Clin Invest* 99:789-798, 1997.

17-Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* 100: 2386-2392, 1997.

18-Barinaga M, Yamamoto G, Rivier C, Vale W, Evans R, Rosenfeld MG. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature* 306: 84-85, 1983.

19-Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complications of Diabetes Mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology*

(Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, ed). Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier. 1432-1442, 2008.

20-Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V, Filetti S, Branca S, Polosa P. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. *Diabetes* 25: 167-172, 1976.

21-Casanueva FF, Dieguez C: Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 20: 317-363, 1999.

22-Carter SU, Schwartz J, Smith LS. Molecular mechanism of growth hormone action. *Annu Rev Physiol* 1996;58: 187-207

23-Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos PA. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12: 814-821

24-Daughaday WH, Rotwein P: Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 10: 68-91, 1989.

25-Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, Tsalikian E, Schneider V, Karam JH, Forsham PH. Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism. Studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *J Clin Invest* 57: 875-884, 1976.

26-Carrel AL, Allen DB: Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 12: 163-172, 2000.

27-Clemmons DR, Maile LA. Interaction between insulin-like growth factor-I receptor and alphaVbeta3 integrin linked signaling pathways: cellular responses to changes in multiple signaling inputs. *Mol Endocrinol* 19: 1-11, 2005.

28-Wilkinson-Berka J, Wraight C, Werther G. The role of growth hormone, insulin-like growth factor and somatostatin in diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 13:3307-3317, 2006.

29-Burrows GN WG, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in unselected autopsy series. *New England Journal of Medicine* 1981, 304:156-158.

30-Molitch ME, Russell EJ: The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 1990, 112(12):925-931.

31-Melmed S: Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003, 112(11):1603-1618.

32-Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L: GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989, 340(6236):692-696.

33-Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, Chahal HS, Igreja SC, Jordan S, Rowe J *et al*: The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(6):2390-2401.

34-Daly AF, Vanbellinhen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, Murat A, Emy P, Gimenez-Roqueplo AP, Tamburrano G *et al*: Aryl hydrocarbon receptor- interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(5):1891-1896.

35-Turner HZ. Clinical features, investigation and complications of acromegaly in: Handbook of acromegaly. In: J Wass ed. Bioscientifica 2001. p.19.

36-Melmed S. Unwanted effects of growth hormone excess in the adult. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996 Jun;9 Suppl 3:369-74.

37-Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992 Sep;21(3):597-614.

38-Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):101-22, viii.

39-Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Stiel J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust N Z J Med*. 1988 Feb;18(1):28-35.

40-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*, 83: 2730, 1998

41-Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. *Williams Textbook of Endocrinology*(Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, ed). Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier. 209-225, 2008.

42-Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D: Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(8):4465-4473.

43-Bevan JS. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1856-1863, 2005 .

44-Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4405-4410, 2005.

45-Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitiis E, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3308-3314, 1997.

46-Gitton NJL. Pituitary radiotherapy: current controversies. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:407-13

47-Prasad D. Clinical results of conformal radiotherapy and radiosurgery for pituitary adenoma. *Neurosurg Clin N Am* 2006;17:129-41.

48-Nick P. Radiotherapy for pituitary and hypothalamic tumours, in [www.endotext.org](http://www.endotext.org) website, 2002, mdtext.com inc, S.DARTMOUTH,MA.

49-Petrovich Z, Jozsef G, Yu C, Apuzzo MLJ. Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumours. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:147-66.

50-Brada M, Ajithkumar TV, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2004;61:531-43.

51-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.

52-Minuto F, Resmino E, Boschetti M, et al. Assessment 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.

53-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



54-López Gavilanez E, Guerrero Franco K, Solórzano Zambrano N, Navarro Chávez M, López Estrella C, Vaca Burbano L, Marriott Díaz E. *Endocrinol Nutr.* 2016 May; S1575-0922(16)30040-7

55-Cordero RA, Barkan AL. Current diagnosis of acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008 Mar;9(1):13-9

56- Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993;16(3):181–7.

57-Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):29-41. Review. PubMed PMID: 11081170

58-Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *Clin Endocrinol Metab* 1988;67(1):69–73

59-Yarman S, Sertkaya-Cikim A. Evaluation of 53 patients with acromegaly: A retrospective study. *Med Bll. İstanbul* 2002, 35:2

60-Demir O , Gedik V , CorapCioGlu D, Emral R et al. Improvement in Remission Rates of the First Operation in Acromegalic Patients: Turkish Neurosurgery 2012, Vol: 22, No: 5, 645-650

61-Schwyzler L, Starke RM, Jane JA Jr, Oldfield EH. Percent reduction of growth hormone levels correlates closely with percent resected tumor volume in acromegaly. *J Neurosurg.* 2015 Apr;122(4):798-802)

62-Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM.* 2016 Feb 12).

63-Gardner DG, Dolores S. Greenspan's basic and clinical endocrinology (edisyon 8) 2009.S.149

64-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.

65-Swearingen B, Barker FG. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 80(10): 3419-3426

66-Nuhoğlu I, Koçak M. Acromegaly in the eastern black sea region of Turkey: a description of 42 patients. *Endocrine Abstracts* 2009; 20: 616

67-Castinetti F, Morange I, Dubois N, et al. Does firstline surgery still have its place in the treatment of acromegaly? *Ann Endocrinol*. 2009;70:107-112.)

68-Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R (2005) The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 152(3):379–387. )

69-Colao A, Ferone D. Long term effects of depot long acting somatostatin analog octreotid on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2779-2786

70-Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G. Four year treatment with octreotid long acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3090-3098

71. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):2957-68. doi: 10.1210/jc.2008-0027. Epub 2008 May 13.

72-Abs R, Verhelst J, Maiter D, Nobels F, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-378

73-Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 516-521

74-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.

75-Díez JJ, Iglesias P. Optimization of the medical treatment for acromegaly. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(8):360-5

76-ÜNLÜTÜRK, Uğur, and Tomris ERBAŞ. "Akromegali Tedavi Hedefleri, Tedavi Seçimi ve Takibi." *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*9.1 (2016): 43-48.

77- Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2016

78- Colao A, Reneta S. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin like growth factor 1 levels, tumor shrinkage and cardiovascular disease:a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10): 3746-3756

79-Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas:initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3409-10.

80-Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3409-10.

81-Abe T, Ludecke DK. Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly. *Neurosurgery* 1998;42(5):1013-21

82-ERTÜRK, Erdinç, et al. "Akromegali Hastalarındaki Tedavi Sonuçlarımız."Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 29.3 (2003): 39-45.

83- Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. Pituitary. 2015

84- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA;Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):3933-51.

85- Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. Drugs. 2009 Nov 12;69(16):2207-26

86-Hekimsoy Z, Özmen B. Acromegali. Turk J Endocrinol Metabol 2003;7:69-75.

87-Chen YL, Wei CP, Lee CC, Chang TC. Diabetic ketoacidosis in a patient with acromegaly. J Formos Med Assoc 2007;106:788-791.

88-Smith TR, Elmendorf JS, David TS. Growth hormone-induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS-1, GLUT-1, and GLUT-4. Am J Physiol 1997;272:1071-1080.

89-Absoch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomasinitial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3411-3418.

90-Colao A, Marzullo P, Ferone D, et al. Cardiovascular effects of depot longacting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3132-3140.

91-Colao A, Vitale G, Pivonello R, et al. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004;15:93- 101.

92-Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439-446.

93-Sacca AL, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine Rev* 1994;15:555-572.

94-Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:481-512.

95-Baldys-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.

96-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

97-Gillis JC, Noble S, Goa KL. Octreotid long acting release(LAR): a review of its pharmacological properties and therapeutic use in management of acromegaly. *Drugs* 1997; 53: 681-69

98-Ayuk J, Susan E, Stewart PM, Sheppard MC. Long term safety and efficacy of depot long acting somatostatin analogs for treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4142-4146

## TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Akromegaliye yol açan çeşitli klinik sendromlar	17
<b>Tablo 2:</b> Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular	20
<b>Tablo 3:</b> Tanı anında hastaların klinik özellikleri	30
<b>Tablo 4:</b> IGF-1, GH ve Prolaktin düzeyi değişimleri	31
<b>Tablo 5:</b> Güncel medikal tedavilerin ve IGF-1 ortalamalarının dökümü	32
<b>Tablo 6:</b> Remisyon oranları	33
<b>Tablo 7:</b> Adenomların tanı anında ve güncel durumu	33
<b>Tablo 8:</b> IGF-1 azalma oranı ile rezidü ilişkisi	34
<b>Tablo 9:</b> Hastaların tedavi aşamaları ve nüks sayısı, rezidü ve remisyon durumları	35
<b>Tablo 10:</b> Bazal hormonal durumun tedaviler sonrası değişim oranları	36
<b>Tablo 11:</b> Tanı anında ve tedaviler sonrası hormonal duruma göre IGF-1 ortalamaları	37
<b>Tablo 12:</b> Tedavi öncesi ve sonrası bazı komorbid hastalıkların oranları	38
<b>Tablo 13:</b> Diyabetes mellitus ile rezidü ve IGF-1 remisyonu ilişkisi	39
<b>Şekil 1:</b> Tedavi aşamalarında tedavi tiplerinin dağılımı	31

## KISALTMA LİSTESİ

- ABPM:** Ambulatuvar kan basıncı ölçümü  
**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon  
**AIP:** Aril-hidrokarbon reseptör aracılı protein  
**CRH:** Kortikotropin releasing hormon  
**DM:** Diyabetes mellitus  
**E2:** Östrodiol  
**EKG:** Elektrokardiyogram  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**FSH:** Folikül stimulan hormon  
**GH:** Growth hormon  
**GHRH:** Growth hormon releasing hormon  
**GnRH:** Gonadotropin releasing hormon  
**GNAS:** Guanine nucleotide binding protein, alfa stimulating  
**HT:** Hipertansiyon  
**IGF-1:** Insulin-like growth factor-1  
**KVH:** Kardiyovasküler hastalık  
**LH:** Luteinizan hormon  
**MRG:** Magnetic rezonans görüntüleme  
**OGTT:** Oral glukoz tolerans testi  
**PRL:** Prolaktin  
**SST:** Somatostatin  
**SRIF:** Somatotropin release inhibiting factor  
**T4:** Tiroksin  
**TSH:** Tirotropin stimulan hormon  
**TRH:** Tirotropin releasing hormon