

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

**AKROMEGALİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ
ŞEKLİ İLE HAYAT KALİTESİNİN DEĞİŞİMİ VE
TEDAVİ MEMNUNİYETİ**

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Kepiçoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pınar Kadioğlu

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

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

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Teoman Soysal ve görev yapan saygıdeğer hocalarıma,

Değerli katkılarından dolayı Uz. Dr. Hakan Yavuzer'e

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğ sorumlu hemşiresi Kaniye Karababa ve diğer polikliniğ çalışanlarına,

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, hayatımı güzelleştirmek için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili eşim Nurcan Kepiçoğlu'na ;

En sıkıntılı anlarımda bile varlığı ile hayatımı aydınlatan, bir gülüşü ile bana tarihi imkansıız mutluluk ve huzur veren oğlum Kerem'e;

Sonsuz Teşekkür Ederim...

Dr. Hasan Kepiçoğlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	v
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Tanımı	1
1.2. Tarihçesi	1
1.3. Epidemiyoloji	1
1.4. Patogenezi	2
1.5. Klinik bulgular	3
1.6. Tanı	6
1.7. Tedavi	6
1.8. Cerrahi tedavi	8
1.9. Medikal tedavi	8
1.10. Radyoterapi	10
2. AMAÇ	12
3. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	20
6. ÖZET	24
7. ABSTRACT	25
8. KAYNAKLAR	26

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AcroQoL	: Akromegali yaşam kalitesi soru anketi
BDÖ	: Beck depresyon ölçeği
CKR	: Cyber knife radyocerrahi
CAA	: Çeyrekler arası aralık
FSH	: Folikul stimule edici hormon
GH	: Growth hormon
GHRH	: Growth hormon serbestleştirici hormon
GKR	: Gamma knife radyocerrahi
Gy	: Gray
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
LH	: Luteizan hormon
MEN-1	: Multipl endokrin neoplazi tip 1
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PRL	: Prolaktin
RT	: Radyoterapi
SD	: Standart deviasyon
SSA	: Somatostatin analogu
SSRA	: Somatostatin reseptör antagonisti
TL	: Türk Lirası
TSH	: Tiroid sitümülan hormon
TSQM	: İlaç tedavisi memnuniyet anketi

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. Akromegaliye yol açan çeşitli klinik sendromlar*	3
Tablo 2. Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular	5
Tablo 3. Hastaların eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve medeni hali	15
Tablo 4. Hastaların radyoterapi özellikleri	16
Tablo 5. Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların yaşam kalitesi değerlendirmeleri	16
Tablo 6. Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların depresyon durumlarının değerlendirmesi.....	17
Tablo 7. Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant'ın; TSQM etkinlik, yan etki, kullanım kolaylığı ve genel memnuniyet açısından karşılaştırılması	17
Tablo 8. İlaç tedavisi memnuniyetinin tedavi ve hastalık süresi, yaşam kalitesi ve depresyon düzeyi ile ilişkisi.....	18

ŞEKİLLER

Şekil 1. Akromegali Hastalarında Tedavi Algoritmi	7
---	---

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Tanımı

Akromegali, erişkinde aşırı miktarda büyüme hormonu salgılanması sonucunda ortaya çıkan, tipik somatik bozuklukların ve sistemik tutulumun görüldüğü nadir bir hastalıktır. Ergenlik öncesinde ortaya çıkışı nadirdir ve bu durumda hastalığa jigantizm adı verilir (1).

1.2. Tarihçesi

Tarihte ilk kez 1864 yılında, İtalya Modena Anatomi Müzesinin koleksiyonuna İtalyan anatomist Verga tarafından eklenen bir hasta profilinde, hastada prospektasia, kardiyak aritmi ve osteoartropati olduğu belirtilmiştir (2,6). Hastanın postmortem incelemesinde hipofiz bezinin büyümüş olduğu belirlenmekle birlikte mevcut tablo prematür menapoza ait bulgular olarak değerlendirilmiştir. Ardından 1881 yılında yine benzer morfolojik belirtileri olan İtalyan aktör Ghirlenzoni'nin otopsi incelemesinde hipertrofik hipofiz bezi saptanmış fakat hastadaki bulgular primer kemik hastalığı olarak kabul edilmiştir (3,6). Beş yıl sonra 1886 yılında ünlü Fransız Nörolog Pierre Marie iki vakada akromegali kliniğini ilişkilendirmiştir (4,6). Yunanca kelime acros; ekstremite, megas;büyük kelimelerinin birleşmesi ile oluşan akromegali terimi tarihte ilk kez 1886 yılında ünlü Fransız nörolog Pierre Marie tarafından kullanılmıştır (7). Harvey Cushing tarafından 1909 yılında parsiyel hipofizektomi sonrası akromegali belirtilerinin gerilediği gösterildikten sonra hastalığın hipofiz bezi kaynaklı olduğu tamamen kabul edilmiştir (5,6). Salmon ve Daughaday'ın Growth Hormon (GH)'un periferik dokulardaki etkisini gösteren karaciğer kaynaklı bir serum faktörünü tespit etmesi somatomedin hipotezinin temelini oluşturmuştur (8). İnsülin benzeri Growth Faktör-1 (IGF-1)'in periferik dokularda başarıyla gösterilmesi, hayvanlarda GH verilince IGF-1'in lokal ekspresyonun sağlanması, GH'un periferik etkisinin IGF-1 aracılığıyla gerçekleştiği fikrini doğrulamıştır (9).

1.3. Epidemiyoloji

Akromegali insidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyredir (1). Akromegali tüm ırklarda görülebilir. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmektedir. Genellikle 30-60 yaş arasında ortaya çıkmakla birlikte her yaşta

ortaya çıkabilen bir durumdur. Sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve genellikle başlangıcından 4 ila 10 yıl sonra tanı konulur.

1.4. Patogenezi

Akromegalilerin %98'inden hipofizer GH salgılayan adenomlar sorumludur ve neredeyse tamamı iyi huyludur. Adenom boyutu bir santimin altındakiler mikroadenom, bir santimin üzerindeki ise makroadenom olarak adlandırılmakta olup adenomların %70'inden fazlası tanı anında makroadenomdur. GH salgılayan hipofiz adenomları genellikle tek başına GH veya mikst GH ve Prolaktin (PRL) birlikte salgılayan hücrelerden oluşur. Nadiren tümör mammosomatotrof hücrelerden, aşırı agresif GH ve PRL salgılayan asidofilik kök hücrelerden, GH ve diğer birçok hormonu (PRL, tirotropin, kortikotropin, gonadotropinler) birlikte salgılayan plurihormonal hücrelerden oluşur. GH salgılayan metastatik hipofiz karsinomu çok nadirdir. GH yüksekliği ile seyreden ailesel sendromlar Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1), McCune Albriht sendromu ve Carney kompleksini içerir. İzole ailesel akromegalide kromozom 11q13 te heterozigot kayıp söz konusudur. Diğer nadir rastlanan GH yüksekliği ile seyreden durumlar ise hipofiz dışı pankreatik islet cell tümörleri, santral (hipotalamik hamartom, koristom, ganglionörom) yada periferik (nöroendokrin tümörler) Growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH) aşırı salgılanması sonucunda ortaya çıkar (1).

Tablo 1. Akromegaliye yol açan çeşitli klinik sendromlar*

Artmış GH sekresyonu	Hipofiz dışı GH sekresyonu artışı	GHRH fazlalığı
Hipofizer 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	Pankreas adacık hücre tümörü Lenfoma İyatrogenik	Santral 1.Hipotalamik hamartom 2.Koristoma 3.Ganglionöroma
Familial Sendromlar 1.MEN Tip 1 2.McCune-Albright Sendromu 3.Familyal Akromegali 4.Carney Kompleksi		Periferik Bronşial karsinoid Pankreatik adacık hücre tümörü Küçük hücreli akciğer kanseri Adrenal adenom Medüller tiroid karsinomu Feokromasitoma

* (11) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

GH:Growth hormon, GHRH: Growth hormon salgılatıcı hormon, PRL:Prolaktin, MEN:Multipl endokrin neoplazi

1.5. 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 (10). Klinik bulguların gelişimi yavaştır, belirtilerin gelişimiyle tanı konulması genellikle hastalık başladıktan 7-10 yıl kadar gecikmeyle olmaktadır (11). Adenomun oluşturduğu lokal bası semptomları baş ağrısına, optik kiazma basısı olursa görme alanında daralmaya ve kranial sinirlerde paraliye neden olabilir. Özellikle makroadenomların oluşturduğu lokal bası, diğer hipofiz hormonlarının salgılanmasında azalmaya yol açabilir.

Hastalığın ilk belirtileri eklem ağrıları, hiperhidrozis, ellerde uyuşma ağrı gibi non-spesifik olarak algılanan belirtiler olduğundan genellikle akromegali tanısı gecikmektedir. Hastalığın adını tanımlayan el ve ayaklarda büyümeyle birlikte yumuşak doku proliferasyonu ve yüzde kabalaşma daha sonra belirgin hale gelmektedir. Tanı anında hastaların hemen hemen hepsinde akrall büyüme ve yumuşak doku değişiklikleri mevcuttur. Kemik ve kıkırdak dokudaki değişiklikler önce yüz ve kafatasını etkiler. Kalvaryumda kalınlaşma, frontal sinüsün büyümesi, supraorbital bölgenin belirginleşmesine neden olur. Burun ve dudaklar büyür. Mandibulada aşağı ve öne doğru büyüme prognatizme, maksillada büyüme çene malokluziyonuna, dişlerin arasının açılmasına, seyrekleşmesine neden olur. Yumuşak doku büyümesi klasik akromegali yüzünün oluşmasına katkıda bulunur. Ayakkabı ve yüzük numarasının büyümesi tanıda önemli göstergelerdir. Artralji ve miyalji hastaların %70'inde meydana gelmektedir. Kıkırdak ve periartiküler fibröz dokuda kalınlaşma sonucu hastaların yaklaşık %70'inde büyük eklemlerde artropati görülür. Eklemlerde şişme, ağrı, eklem aralığının daralmasına bağlı olarak hareket kısıtlılığı görülür. Semptomatik karpal tünel sendromu sıktır. Sinir ileti çalışmalarında akromegalik hastaların büyük 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 aşikar diyabet vakalarının %19-56 oranında bulunmuştur. Akromegalik hastaların %25'inde ölüm nedeni solunum yolu hastalıklarıdır. Akromegalide görülen solunum yolu hastalıklarının en tipik tablosu uyku-apne olup son 15 yılda akromegali klinik spektrumunun bir parçası olarak tanımlanmaktadır (11). 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 bulunmuş, GH seviyesinin tedaviye rağmen yüksek olması ise tüm malign hastalıklar, kardiyovasküler

hastalıklar, kolon kanserine bağlı mortalite ve total mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir (33).

Tablo 2. Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular

Lokal tümör etkisi	Viseromegali
Hipofizde genişleme	Dil
Görme alanı defekti	Tiroid bezi
Kranial sinir felci	Tükürük bezleri
Baş ağrısı	Karaciğer
Kas iskelet sistemi	Dalak
Akral büyüme	Böbrek
Deri kalınlığında artış	Prostat
Yumuşak doku hiperplazisi	Endokrin ve metabolik sistem
Gigantizm	Üreme sistemi
Prognatizm	Menstruel bozukluklar
Çene maloklüzyonu	Galaktore
Artralji, artrit	Azalmış libido, impotans
Karpal tünel sendromu	MEN Tip 1
Akroparestezi	Hiperparatiroidizm
Proksimal miyopati	Pankreas adacık hücre tümörü
Frontal kemik hipertrofisi	Karbonhidrat metabolizması
Cilt	Bozulmuş glukoz toleransı
Hiperhidrozis	İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
Yağlı cilt	Diabetes mellitus
Cilt katlantıları	Lipid
Gastrointestinal sistem	Hipertrigliseridemi
Kolon polipi	Mineral
Safra taşı (tedavi ile)	Hiperkalsiüri
Kardiyovasküler sistem	25 hidroksi Vitamin D3 düzeylerinde artış
Sol ventrikül hipertrofisi	Elektrolit
Asimetrik septal hipertrofi	Düşük renin düzeyi
Kardiyomiyopati	Artmış aldosteron düzeyi
Hipertansiyon	Tiroid
Konjestif kalp yetmezliği	Nodüler guatr
Pulmoner sistem	Düşük tiroksin bağlayıcı globulin düzeyi
Uyku bozuklukları	Malignansi
Uyku apnesi (santral ve obstruktif)	Kolon kanseri
Narkolepsi	Tiroid kanseri
Kifoskoloz nedeniyle restriktif tipte	Meme kanseri
Kısıtlanma	

* (11) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

1.6. Tanı

Hastalar genellikle akromegali kliniği ile başvururlar. Hastalığın tanısı biyokimyasal olarak GH'un otonom sekresyonunun gösterilmesi ile konur. Rastgele bakılan $GH < 0,4$ ng/ml ve yaşa ve cinsiyete göre normal sınırlarda IGF-1 akromegali tanısını dışlatır. Bu değerlerin herhangi birisi yüksekse, 75 gram oral glukoz yükledikten sonra oral glukoz tolerans testi (OGTT), 30 dakika aralarla 2 saat süreyle GH düzeyi ölçülür. Glukoz tolerans testinde 1 ng/ml'nin altına düşen GH değeri tanıyı dışlatır ve aynı zamanda tedavi altında olan hastalar için de tedavi etkinliğinin iyi bir göstergesidir (12). 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 (13). OGTT sırasında GH supresyonunun olmaması sadece akromegali için spesifik değildir. Karaciğer ve böbrek hastalıkları, kontrolsüz diyabet, malnütrisyon, anoreksiya nervosa, gebelik, östrojen kullanımı GH'un suprese edilememesine yol açar. Biyokimyasal ve klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman GH kaynağını göstermek için görüntüleme hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılmalıdır (14).

1.7. Tedavi

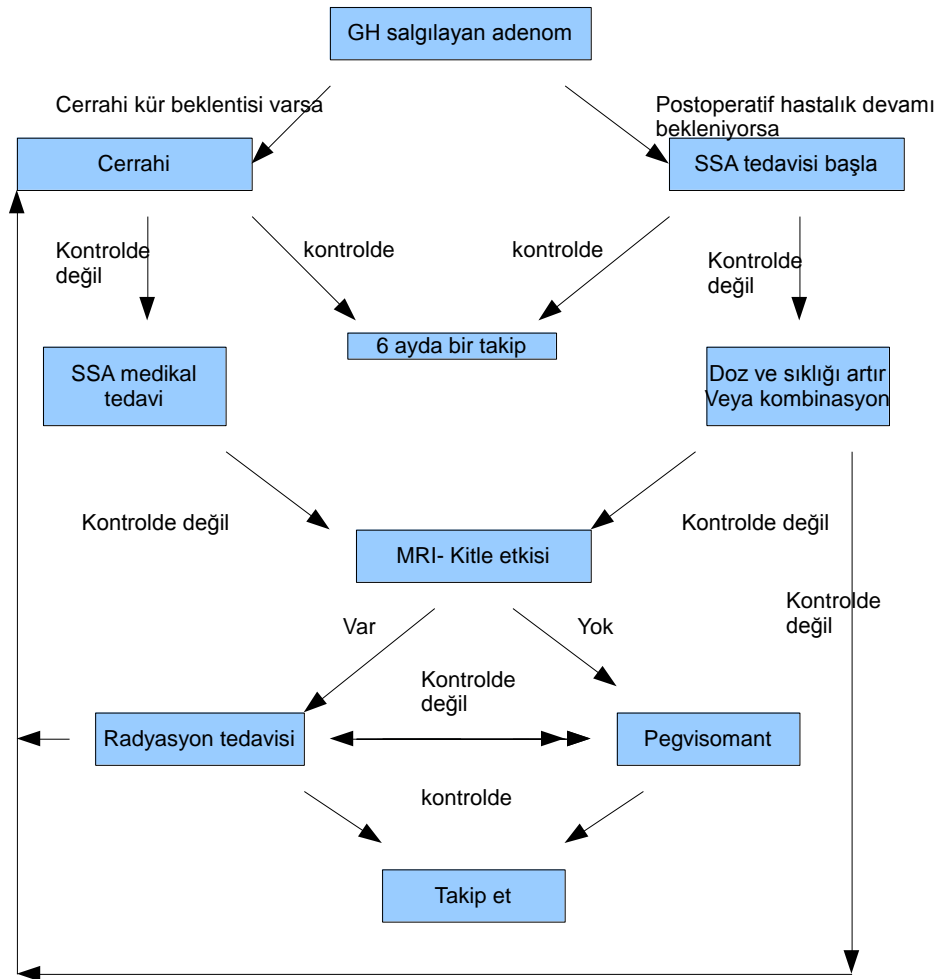
Akromegali tedavisinde cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç yöntem mevcuttur. Çoğu vakada ilk seçenek cerrahi tedavidir (14). Cerrahi ile kontrol altına alınamayan vakalarda medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanır (21).

Çeşitli retrospektif çalışmalar, tedavi edilmeyen akromegali hastalarının, benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında ölüm oranlarının 2-3 kat arttığını göstermektedir. Klinisyenler akromegali hastalarının mortalite oranlarını normal seviyelere çekebilmek için rastgele ölçülen GH seviyesinin $< 2,5$ ng/ml, genellikle < 1 ng/ml ve yaşa ve cinsiyete göre normal IGF-1 seviyelerini hedeflemelidirler (27). 1965 ile 2008 yılları arasındaki akromegali nedeniyle olan ölüm oranları ve ölüm sebeplerini inceleyen bir metaanaliz çalışmasında, tedaviyi takiben rastgele ölçülen GH seviyeleri $> 2,5$ ng/ml olan hastaların standardize edilmiş ölüm oranı 1,9 kat, GH seviyeleri $< 2,5$ ng/ml olan grupta ise 1,1 kat artmış olarak bulunmuştur. Benzer şekilde tedaviyi takiben bakılan serum IGF-1 düzeyleri yaşa ve

cinsiyete göre normal olan hastalarda standardize ölüm oranı 1,1 kat artmış iken, IGF-1 düzeyi yüksek hastalarda standardize ölüm oranınının 2,5 kat arttığı gösterilmiştir (27).

Tedavi Hedefleri: (14)

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normale gelmesi
2. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin ortadan kaldırılması
3. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması
4. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
5. Hipofiz adenomunun rekürrensünün önlenmesi



Şekil 1. Akromegali Hastalarında Tedavi Algoritmi (22)

1.8. 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 (14).

Transsfenoidal ve transkranyal olarak iki çeşit cerrahi rezeksiyon şekli vardır. Tümör rezeksiyonu ve ameliyat sonrası komplikasyonlar arasındaki denge daha iyi olduğu için %90'dan fazla 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 (19). Cerrahi operasyondan 3 ay sonra rezidüel tümör varlığını değerlendirmek için hipofiz MRG istenir. Cerrahi rezeksiyondan 3 ay sonra bakılan IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek ise ve OGTT ile bakılan GH seviyeleri yüksek ise hastalık biyokimyasal olarak aktiftir bu nedenle reoperasyon, adjuvan ilaç tedavisi veya radyoterapi seçeneklerinden birisi planlanır (19).

1.9. Medikal tedavi

Akromegali hastalığında ilk tedavi seçeneği cerrahidir fakat mikroadenomu olan hastaların %20'sinde, makroadenomu olan hastaların %40-60'ında cerrahi ile kür sağlanamaz ve adjuvan ilaç tedavi gerekir (23).

Günümüzde akromegali tedavisinde üç sınıf ilaç vardır, bunlar dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid) ve somatostatin reseptör antagonisti (pegvisomant) dir (22).

Dopamin agonistleri önceleri laktasyonu durdurmak amacıyla kullanılmıştır, son 30 yıldır ise parkinson hastalığı ve hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılmaktadır. İlk

olarak 1974 yılında akromegali hastalarında GH sekresyonunu baskıladığı gösterilmiş ve bu in vitro çalışmalarla doğrulanmıştır (24, 25). Kabergolin, bromokriptine göre daha etkili ve tolere edilebilir olduğu için akromegali tedavisinde denenmiştir, ancak somatostatin analogu (SSA) olan octreotid ve lanreotid ile IGF-1 değerlerinin %42-68 oranında normale dönmesi nedeniyle gölgede kalmıştır (26). Sandret ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları bir metaanalize göre 9 çalışmada tek başına kabergolin alan 149 hastanın 51 inde (%34) normal IGF-1 değerlerine ulaşılmıştır. Beş çalışmada ise sürekli SSA aldığı halde IGF-1 düzeyi normale dönmeyen hastalara kabergolin eklenmiş ve 40 hastada (%52) normal IGF-1 seviyeleri elde edilmiş. Ayrıca IGF-1 düzeylerindeki azalmanın bazal IGF-1 seviyeleri ile ilişkili olduğu, kabergolin dozu, tedavi süresi veya bazal prolaktin konsantrasyonu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu metaanaliz göstermektedir ki tek başına kabergolin alan akromegali hastalarının üçte birinde normal IGF-1 düzeylerine ulaşılır. SSA kullandığı halde kontrol edilemeyen akromegali hastalarına kabergolin eklendiğinde hastaların %50'sinde normal IGF-1 değerlerine ulaşılır, bu etki normoprolaktinemili hastalarda dahi olur (23).

SSA, GH ve IGF-1 aşırı salgılanmasının kontrolünde ve tümör boyutlarının küçülmesinde etkilidir. Uzun vadeli çalışmalar göstermektedir ki SSA alan hastaların %70 inde GH seviyeleri 2,5 ng/ml nin altına iner ve IGF-1 seviyeleri normale döner. Sık görülen yan etkileri ise tedavinin ilk birkaç ayı içinde görülen karında şişkinlik ve kramplardır. Multipl safra taşları ve safra çamuru da sık görülür ancak nadiren kolesistite yol açar. Az sayıda vakada ise akut pankreatite neden olmuştur (22).

SSA'nın kullanımının en uygun olduğu durumlar şunlardır(22):

-Cerrahi ile kür olasılığı düşük olan geniş, ekstrasellar yayımlı ama bası bulguları olmayan tümörlerde birinci basamak tedavi olarak kullanılır.

-Başarısız cerrahiden sonra biyokimyasal kontrol amacı ile kullanılır.

-Cerrahiden önce, acil cerrahiye engelleyen veya komplike hale getirebilecek ciddi komorbiditeleri iyileştirmek için kullanılır.

-Radyoterapi etkisi ortaya çıkana kadar geçen birkaç yıllık süre içinde hastalığı kontrol altında tutabilmek için kullanılır.

Akromegali tedavisinde kullanılan somatostatin reseptör antagonisti (SSRA) tek ajan pegvisomant'tır. Diğer tedavi şekilleri ile maksimal tedaviye rağmen ısrarla yüksek

seyreden IGF-1 düzeyleri mevcut ise, tek başına veya SSA'na ilave olarak kullanılır. Pegvisomant'ın akromegalide çok etkili olduğu ve biyokimyasal hastalık kontrolünü sağlamak için SSA ile birlikte kullanılan hastalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (22). Pegvisomant'ın güvenlik sorunu ise karaciğer enzim yükselmesi ve tümörde büyümedir. Tümörde büyüme oranı %2 dir (29). Karaciğer enzim yüksekliği ise %25 hastada görülür ve doz değişikliğinden bağımsız olarak geçicidir (30, 31).

1.10.Radyoterapi

Günümüzde akromegali hastalığında radyoterapi (RT), ameliyat sonrası dönemde ilaçsız veya ilaç tedavisine rağmen hastalığı aktif olan hastalara önerilmektedir (21). Konvansiyonel RT 5-7 hafta boyunca toplamda 40-50 cGy olacak şekilde verilir. Çok merkezli ve retrospektif olarak konvansiyonel RT almış 884 akromegali hastasında yapılan bir çalışmada 20 yıl içinde bazal GH seviyelerinin kademeli olarak azaldığı görülmüş. GH seviyesinin <2,5 ng/ml'nin altına düşme oranları 2 yılda %22, 10 yılda %60, 20 yılda %77 olarak bulunmuş. Konvansiyonel RT'den 10 yıl sonra hastaların %27'sinde Tiroid situmulan hormon (TSH), % 18'inde Luteinizan hormon/folikül situmulan hormon (LH/FSH), %15'inde Adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği geliştiği saptanmış (1). Yayınlanmış çalışmaların çoğunda konvansiyonel RT'den 10-15 yıl sonra vakaların %85-95'inde tümör büyüme kontrolü ve %80'inde GH seviyelerinin 5 ng/ml'nin altında kalması sağlanır. Etkinliğine rağmen gerekliliği ve RT'nin muhtemel toksisitesi konusunda endişeler bulunmaktadır ve kullanımı tartışma konusu olmaya devam etmektedir (21).

Gamma bıçağı kullanılarak yapılan sterotaktik radyocerrahi, tek tümör odaklı RT olanağı sunar. Gamma kufe radyocerrahi (GKR) uygulanan 96 akromegali hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %50'sinde 54 ay sonunda IGF-1 değeri normal seviyelere inmiş ve 66 ay sonunda OGTT ile bakılan GH seviyeleri 1 ng/ml'nin altına indiği saptanmış. Hastaları tümünde tümör büyümesi durmuş, %62'sinde ise tümör boyutunda küçülme olduğu gözlenmiş. Hipopituitarizm ise hastaların %26'sında ve sadece 15 Gy ve üzerinde ışın alan hastalarda görülmüştür (1, 28).

Cyberknife radyocerrahi (CKR), hareketli robotik kol vasıtası ile ışınların hassas ve doğrusal bir şekilde tümör bölgesine uygulandığı nispeten yeni bir RT şeklidir. GKR'den farklı olarak lokal anestezi altında metal çerçeve ile kafanın sabitlenmemesi

bu yöntemin temel avantajıdır (21). Yapılan bir çalışmada CKR uygulanan 9 aktif akromegali hastası ortalama 25,4 ay takip edilmiş, 4 vakada (%44,4) tam biyokimyasal remisyon elde edilmiş, 1 vakada ek olarak SSA tedavisine devam edilerek remisyon sağlanmıştır. Vakaların 2'sinde hipogonadizm, 1 tanesinde de panhipopituitarizm olmak üzere toplam 3 vakada (%33) hipofizer yetersizlik görülmüştür (32).

2. AMAÇ

Bu çalışmada akromegali tanısı almış ve medikal tedavi altında olan hastalarda medikal tedavi şeklinin, depresyon varlığı, yaşam kalitesi ve tedavi memnuniyeti üzerindeki etkilerini belirlemeyi hedefledik.

3. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniği'nde akromegali tanısı ile takip edilen, medikal tedavi olarak en az 6 ay somatostatin analogu ve en az 2 ay somatostatin reseptör antagonisti kullanan hastalar alındı. Tedavisiz olarak izlenen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma için, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Kesitsel olarak yapılan bu çalışmada Nisan 2012 ile Nisan 2013 tarihleri arasında kontrole gelen hastalara, tedavi memnuniyetini değerlendirmek amacıyla İlaç Tedavisi Memnuniyet Anketi (TSQM), depresyon durumunu değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve yaşam kalitesini değerlendirmek için Akromegali Yaşam Kalitesi Soru Anketi (AcroQoL) yapıldı.

Ayrıca hastaların dosyalarından geriye dönük olarak yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hali, gelir düzeyi, eşlik eden hastalıkları, hastalık süreleri, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre, aldıkları tedaviler (medikal, cerrahi ve radyoterapi), ilk tanı ve tedavi sırasında en son bakılan GH ve IGF-1 değerleri ve remisyon durumları belirlendi. Hastalık remisyon kriteri olarak, medikal tedavi altında rastgele ölçülen GH değerinin 1 ng/ml'nin altında ve IGF-1 değerinin yaş ve cinsiyete göre normal sınırlarda olması baz alındı (20). Demografik özelliklerin dağılımı hasta bazında, ölçek karşılaştırmaları ise ilaç bazında değerlendirildi.

TSQM (versiyon 1.4); hastaların tedaviye yönelik algılamalarını değerlendiren bir ölçektir. Dört alt bölümden ve toplam 14 sorudan oluşmaktadır, "3 soru" tedavi etkinliğini, "5 soru" yan etkileri, "3 soru" kullanım kolaylığını ve "3 soru" genel memnuniyeti sorgular. Her alt bölümdeki puanların toplamı ilgili formüle konularak memnuniyet oranı yüzde olarak hesaplanır. En iyi skor %100, en kötü skor %0'dır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (18).

BDÖ; duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyon bileşenlerini ölçmek amacıyla geliştirilen 21 maddeden oluşan, Türk toplumu için geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış öz bildirim ölçeğidir (15). İki madde duyguları, onbir madde bilişsel fonksiyonları, iki madde davranışları, beş madde bedensel belirtileri, bir madde kişiler arası ilişkileri

değerlendirmemizi sağlar. Her soruya 0, 1, 2, 3 olmak üzere puan verilir ve 0 ile 63 arasında değişen skorlar elde edilir. 0-9 puan hiç yok/minimal düzeyde depresif belirtiler, 10-18 hafif düzeyde depresif belirtiler, 19-29 orta düzeyde depresif belirtiler, 30-63 şiddetli düzeyde depresif belirtiler olarak değerlendirilir (16).

AcroQoL; akromegali hastalarının rutin takibinde ve klinik çalışmalarda kullanılmak üzere Webb SM ve ark. tarafından 2002 yılında geliştirilmiş, hastalığa özgü ilk hayat kalitesi anketidir (36). İlk önce İspanyolca hazırlanan bu anket daha sonra İspanyol AcroQoL çalışma grubu tarafından Türkçe de dahil olmak üzere 11 ayrı dile çevrilmiştir. 2006 yılında yine Webb SM ve ark. tarafından AcroQoL anketinin geçerlilik çalışması yapılmıştır (17,35). Toplam 22 sorudan oluşan ankette 8 soru fizyolojik durumu, 14 soru psikolojik durumu (görünümle ilişkili 7 soru, kişisel ilişkilerle ilgili 7 soru) sorgular. Cevaplar 1-5 arasında puanlandırılır. Toplam puan "a" yerine yazılarak $[(a-22) / (110-22)] \times 100$ formülü ile hayat kalitesi yüzde olarak hesaplanır. En iyi skor 110 (%100), en kötü skor 22 (%0) dir (17, 34,36).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. İki niceliksel verinin karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Parametrelerin iki grup için karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ $p < 0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya kliniğimizde akromegali tanısı ile izlenen 81 kadın (% 60,9), 52 erkek (% 39,1) olmak üzere toplam 133 akromegalik hasta alındı. Tüm hastaların yaş ortalaması $47\pm 11,48$ SD yıl idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. Hastaların eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve medeni hali

		Hasta Sayısı (n=133)	%
Eğitim Düzeyi	Yok	24	18,0
	İlkokul	51	38,3
	Ortaokul	17	12,8
	Lise	20	15,0
	Üniversite	21	15,8
Gelir Düzeyi	1000 TL ve altı	46	34,6
	1000 - 5000 TL	79	59,4
	5000 TL ve üstü	8	6,0
Medeni Hali	Evli	102	76,7
	Bekar	18	13,5
	Dul	13	9,8

TL:Türk lirası

Toplam 133 hastanın 26'sı iki ilacı birlikte kullandığı için ayrı ayrı değerlendirildi. Bu çerçevede 133 hastada 159 ilaç değerlendirmesi yapıldı. Olguların 102'si (% 64,2) oktreotid, 29'u (% 18,2) pegvisomant, 28'i (% 17,6) lanreotid kullanmaktaydı.

Çalışma yapıldığı sırada hastaların %63,2'si remisyondaydı. Hastaların %70,7'si hiç radyoterapi almamıştı ve %77,4'ünde hipopituitarizm yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların radyoterapi özellikleri

Radyoterapi Durumu	Hasta Sayısı (n=133)	%
Hiç RT almayanlar	94	70,7
Konvansiyonel RT alanlar	8	6,0
Konvansiyonel RT ve GKR alanlar	2	1,5
GKR alanlar	26	19,5
GKR iki kez alanlar	1	0,8
CKR alanlar	2	1,5

RT:Radyoterapi, GKR:Gamma knife radyocerrahi, CKR:Cyber knife radyocerrahi

Tüm hastaların AcroQoL puanı ortalaması $62,68 \pm 19,32$ bulundu. Hastaların kullandıkları ilaçlarla yaşam kaliteleri arasındaki ilişki incelendiğinde oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların AcroQoL puanları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,76$) (Tablo 5).

Tablo 5. Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların yaşam kalitesi değerlendirmeleri

	Oktreotid Ortanca(ÇAA)	Lanreotid Ortanca(ÇAA)	Pegvisomant Ortanca(ÇAA)	P
Yaşam Kalitesi Puanı (AcroQoL puanı)	66(47-78)	63(47,5-71)	64(51,5-78)	0,76

Tüm hastaların Beck Depresyon puanı ortalaması $13,48 \pm 8,54$ bulundu. Hastaların Beck Depresyon puanına göre dağılımı incelendiğinde 48'inde (%36,1) depresyon yok yada minimal, 49'unda (%36,8) hafif düzeyde, 29'unda (%21,8) orta düzeyde ve 7'sinde (%5,3) şiddetli düzeyde depresif belirtiler olduğu görüldü. Hastaların kullandıkları ilaçlarla depresyon durumları arasındaki ilişki incelendiğinde oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların Beck Depresyon puanları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,12$) (Tablo 6).

Tablo 6. Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların depresyon durumlarının değerlendirilmesi.

	Oktreotid	Lanreotid	Pegvisomant	P
	Ortanca(ÇAA)	Ortanca(ÇAA)	Ortanca(ÇAA)	
Beck Depresyon Puanı	12 (5-18)	16,5 (9,2-22,8)	12 (7,5-18)	0,12

Hastaların kullandıkları ilaçlarla tedavi memnuniyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde, pegvisomant tedavisi alan hastaların TSQM kullanım kolaylığı puanı, oktreotid ve lanreotid tedavisi alan hastalardan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,007$). TSQM etkinlik, yan etki ve genel memnuniyet açısından ise üç ilaç grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant'ın; TSQM etkinlik, yan etki, kullanım kolaylığı ve genel memnuniyet açısından karşılaştırılması

TSQM alt ölçekleri	Oktreotid	Lanreotid	Pegvisomant	P
	Ortanca(ÇAA)	Ortanca(ÇAA)	Ortanca(ÇAA)	
Etkinlik	66 (53,8-83)	66 (61-77)	66 (24,5-77)	0,18
Yan Etki	100 (75-100)	93,5 (62-100)	100 (68,5-100)	0,36
Kullanım Kolaylığı	72 (61-83)	72 (66-86,5)	66 (41-74,5)	0,007*
Genel Memnuniyet	71 (57-86,5)	71 (58,8-85)	57 (38,5-85)	0,08

Hastaların ilaç tedavisi memnuniyetlerini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, hastalık süresi ve tedavi süresi uzadıkça TSQM etkinlik puanının arttığı (sırasıyla $p=0,01$, $0,01$), yan etki ve kullanım kolaylığı memnuniyetinin ise bu durumdan etkilenmediği tespit edildi. TSQM genel memnuniyet puanının ise hastalık süresinden etkilenmediği fakat tedavi süresi uzadıkça arttığı saptandı ($p=0,02$).

Akromegali hastalarının yaşam kalitesi (AcroQoL) puanı arttıkça TSQM etkinlik, yan etki, kullanım kolaylığı ve genel memnuniyet puanının arttığı (sırasıyla $p=0,02$; $0,002$; $0,01$; $0,03$); Beck Depresyon puanı arttıkça, TSQM etkinlik, yan etki, kullanım

kolaylığı ve genel memnuniyet puanının azaldığı görüldü (sırasıyla p=0,001; 0,004; 0,004; 0,003) (Tablo 8).

Tablo 8. İlaç tedavisi memnuniyetinin tedavi ve hastalık süresi, yaşam kalitesi ve depresyon düzeyi ile ilişkisi

		TSQM Etkinlik (n=159)	TSQM Yan Etki (n=159)	TSQM Kullanım Kolaylığı (n=159)	TSQM Genel Memnuniyet (n=159)
Tedavi süresi	r	0,2	-0,05	0,02	0,18
	p	0,01	0,5	0,8	0,02
Hastalık süresi	r	0,19	-0,07	-0,06	0,12
	p	0,01	0,37	0,49	0,13
AcroQoL	r	0,18	0,25	0,2	0,17
	p	0,02	0,002	0,01	0,03
BDÖ	r	-0,27	-0,23	-0,23	-0,24
	p	0,001	0,004	0,004	0,003

TSQM: İlaç tedavisi memnuniyet anketi, AcroQoL: Akromegali yaşam kalitesi puanı, BDÖ: Beck depresyon ölçeği

Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim düzeyi, gelir durumu, semptom ile tanı arasında geçen süre, cerrahi operasyon sayısı, RT özellikleri, akromegaliye eşlik eden ek hastalıklarının olup olmaması, hipopituitarizm olup olmaması, tanı sırasında ve en son bakılan GH ve IGF-1 düzeyleri ve hastalığın remisyon durumu ile TSQM etkinlik, yan etki, kullanım kolaylığı ve genel memnuniyet arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Hastaların yaşam kalitesi ile depresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde güçlü bir negatif korelasyon saptandı ($r = -0,67$, $p < 0,001$).

Hastaların yaşam kalitesi ile radyoterapi durumları arasındaki ilişki incelendiğinde hiç radyoterapi almayan veya gamma kufe radyocerrahi alan hastaların yaşam kalitesinin, konvansiyonel radyoterapi alan hastalardan anlamlı olarak artmış olduğu görüldü ($p = 0,03$).

En son bakılan IGF-1 değerleri ile akromegali hastalarının yaşam kalitesi (AcroQoL) puanı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r=0,17$, $p=0,05$). Hastalığı kontrol altında olmayan hastaların en son bakılan IGF-1 değeri ile Beck Depresyon puanı arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r= -0,19$, $p=0,03$). En son bakılan GH değeriyle yaşam kalitesi ve depresyon düzeyi arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık kontrolü ile Beck Depresyon puanı arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p=0,12$), hastalığı kontrol altında olanların AcroQoL puanı [ortanca=60(43-76.75)] olmayanlardan [ortanca=68(54-84)] daha yüksek bulundu ($p=0,01$).

Hastaların depresyon düzeyleri ile radyoterapi durumları arasındaki ilişki her ne kadar anlamlı bulunmasa da ($p=0,13$), konvansiyonel radyoterapi almış hastaların Beck Depresyon puanı [ortanca=20,5(9,2-29,2)], gamma knife radyocerrahi almış [ortanca=14(8,5-20)] ve hiç radyoterapi almamış [ortanca=12(5-19)] hastalardan daha yüksekti.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, gelir düzeyi, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süresi, hastalık süresi, tedavi süresi, cerrahi operasyon varlığı veya yokluğu, hipopituitarizm durumu ve en son bakılan GH düzeyleri ile yaşam kalitesi ve depresyon düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Bunun yanında eğitim düzeyinin yaşam kalitesiyle pozitif ($r=0,31$, $p<0,001$), depresyon düzeyiyle ise negatif ($r=-0,28$, $p=0,001$) yönde ilişkisi saptandı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, akromegali hastalarında yaşam kalitesinin azaldığı, depresyon düzeyinin arttığı, tedavideki ilaç seçiminin yaşam kalitesi ve depresyon düzeyini etkilemediği, hastaların yaşam kalitesi arttıkça ve depresyon düzeyleri azaldıkça tedaviden memnuniyetlerinin arttığı tespit edildi. Medikal tedavi şekillerinden pegvisomant'ın sadece kullanım kolaylığı bakımından memnuniyeti olumsuz etkilediği, etkinlik, yan etki ve genel memnuniyet bakımından oktreotid ve lanreotid ile arasında fark olmadığı saptandı.

Literatürde akromegali hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için yapılmış pek çok çalışma vardır. Çelik ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, akromegali tanısı ile izlenen 57 kadın hastanın yaşam kalitesi değerlendirilmiş; AcroQoL puanı kontrollü ve kontrolsüz akromegali hastalarında sırasıyla 45,5 ve 47,7 bulunmuştur (37). T'Sjoen ve ark.'ı tarafından akromegali tanılı 291 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tüm hastaların ortalama AcroQoL puanı 67,1 bulunmuş; kontrollü ve kontrolsüz hastalar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (39). Rowles ve ark.'nın akromegali tanılı 80 hastada yaptıkları çalışmada ortalama AcroQoL puanı 57,3 bulunmuş; bunun biyokimyasal hastalık kontrolünden etkilenmediği gösterilmiştir (41). Yapılan başka bir çalışmada 6 aylık medikal tedavi öncesi ve sonrası bakılan AcroQoL puanı ortalamasının 56'dan 66'ya yükseldiği gösterilmiş fakat GH ve IGF-1 değerlerinden etkilenmediği, akromegali tanılı hastaların tümünde yaşam kalitesinin bozulduğu fakat tedavi ile hastalık kontrolünden bağımsız olarak yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (40). Cerit E.T.'nin akromegali tanılı 63 hastanın yaşam kalitesini araştırmak için yaptığı iç hastalıkları uzmanlık tezinde hastaların AcroQoL yaşam kalitesi anketi puanı ortalama 58,6 bulunmuş, biyokimyasal olarak remisyonunda olan hastalar ile remisyonunda olmayan, RT alan ve almayan, cerrahi operasyon öyküsü olan ve olmayan hastaların AcroQoL puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ayrıca somatostatin analogu alan hastaların AcroQoL puanı (ortalama=61,9) almayanlardan (ortalama=53,7) yüksek bulunmuş, ancak anlamlı fark saptanmamıştır (42).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların AcroQoL puanı ortalaması 62,68 bulunarak hastaların yaşam kalitesinin azaldığı görüldü. Eğitim seviyesi arttıkça yaşam kalitesinin iyileştiği fakat yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir düzeyi, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, hastalık süresi, tedavi süresi, cerrahi operasyon

varlığı veya yokluğu, hipopituitarizm durumu ve en son bakılan GH düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki olmadığı, konvansiyonel RT almış hastaların yaşam kalitesinin ise hiç RT almamış veya GKR almış hastalardan daha kötü olduğu saptandı.

Ayrıca çalışmamızda yaşam kalitesinin hastalık kontrolü ile korele olmadığı ve IGF-1 düzeyi arttıkça yaşam kalitesinin arttığı saptandı. Bu durum, akromegali hastalarının yaşam kalitesinin sadece biyokimyasal hastalık kontrolüne bağlı olmadığını, eğitim düzeyiyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Neggers ve ark.'ı tarafından yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada uzun dönem somatostatin analogu alan 20 akromegalik hastaya ardışık iki dönemde arada 4 hafta arınma süresi olacak şekilde 16 hafta boyunca haftada bir kez pegvisomant 40 mg veya plasebo verilmiş, tedavinin başında ve sonunda AcroQoL ile hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve pegvisomant eklenen hastalarda tedavi sonunda IGF-1 değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen yaşam kalitesinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (38). Bizim çalışmamızda ise hastaların tamamı medikal tedavi almakta idi ve medikal tedavi şekli ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların AcroQoL puanları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Akromegali, neden olduğu fiziksel değişiklikler ve ek hastalıklar nedeniyle hastaların yaşam kalitelerini bozduğu gibi psikolojik durumlarını da olumsuz etkilemektedir. Literatürde akromegali hastalarının psikolojik durumlarını ölçen çalışmalar az sayıdadır. Çelik ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada akromegali tanısı ile izlenen 57 kadın hasta ile aynı özellikleri taşıyan 46 sağlıklı kadın karşılaştırılmıştır. Akromegali grubunda Beck Depresyon puanı (kontrol altındakilerde ortalama=18, kontrolsüzlerde ortalama=17,5) sağlam gruptan (ortalama Beck Depresyon puanı=9) anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak hastalığı kontrol altında olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (43). Çağlar ve ark.'nın yeni tanı konulmuş ve aktif hastalığı olan toplam 23 hastada yaptıkları çalışmada Beck Depresyon puanı ortalama 16 bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde tüm hastaların Beck Depresyon puanı ortalaması 13,4 saptandı. Bu değer Beck depresyon ölçeğine göre yorumlandığında hafif düzeyde depresif belirtilere denk gelmektedir. Ayrıntılı olarak incelediğimizde ise hastalarımızın 48'inde (%36,1) depresyonu yok yada minimal depresif belirtiler, 49'unda (%36,8)

hafif düzeyde, 29'unda (%21.8) orta düzeyde ve 7'sinde (%5,3) şiddetli düzeyde depresif belirtiler olduğu görüldü. Tedavi altındaki akromegali hastalarının çoğunda (%63,9) hafif düzey ve üzerinde depresyon saptanması nedeniyle bu hasta grubunun tedavi izleminde depresyon düzeyinin tespiti ve tedavisi göz ardı edilmemelidir.

Literatürde akromegali hastalarının depresyon düzeyi ile ilaç tedavileri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda oktreotid, lanreotid ve pegvisomant tedavisi alan hastaların depresyon düzeyleri karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı fark saptanmadı. Medikal tedavi şeklinin depresyon düzeyi üzerine etkili olmadığı görülsede bu konuda daha fazla hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çelik ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada yaşam kalitesi ile depresyon düzeyi arasında güçlü bir negatif korelasyon bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların hayat kaliteleri arttıkça depresyon düzeylerinin azaldığı gösterildi.

Literatürde akromegali hastalarının depresyon düzeylerini, yaşam kalitesi ve hastalık kontrolü dışındaki faktörlerle karşılaştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızda eğitim seviyesi arttıkça depresyon düzeyinin azaldığı; yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir düzeyi, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, hastalık süresi, tedavi süresi, cerrahi operasyon varlığı veya yokluğu, hastalık kontrolü, hipopituitarizm ve en son bakılan GH düzeyleri ile depresyon düzeyleri arasında ilişki olmadığı saptandı. Her ne kadar istatistiki olarak anlamlı olmasa da konvansiyonel RT almış hastaların depresyon düzeyinin hiç RT almamış veya GKR almış hastalardan yüksek olduğu görüldü.

Çelik ve ark.'nın yaptığı çalışmada akromegali hastalarındaki depresyon düzeyi ile hastalık kontrolü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (43). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde depresyon düzeyinin hastalık kontrolünden etkilenmediği, IGF-1 düzeyi arttıkça depresyon düzeyinin azaldığı saptandı. Bu durum akromegali hastalarının depresyon düzeylerinin sadece biyokimyasal hastalık kontrolüne bağlı olmadığını, hastanın eğitim düzeyiyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Literatürde akromegali hastalığında kullanılan ilaçları, tedavi memnuniyeti açısından karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda TSQM anketi kullanılarak oktreotid, lanreotid ve pegvisomantın tedavi memnuniyetine etkisi değerlendirildi, ilaç etkinlik, yan etki ve genel memnuniyet açısından bu üç ilaç

arasında anlamlı fark saptanmazken, ilaç kullanım kolaylığı memnuniyeti ise pegvisomant kullanan hastalarda düşük bulundu. Bunun nedeninin oktreotid ve lanreotid'in 28 günde bir intramusküler olarak eğitilmiş hemşireler tarafından uygulanırken, pegvisomantın ise hergün subkutan olarak hastanın kendisi tarafından uygulanması ve hastaların çoklu ilaç kullanımını ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Ayrıca, çalışmamızda hastalık süresi ve tedavi süresi uzadıkça ilaç etkinlik memnuniyetinin arttığı, yan etki ve kullanım kolaylığı memnuniyetinin ise bu durumdan etkilenmediği tespit edildi. İlaç tedavisi genel memnuniyetinin ise hastalık süresinden etkilenmediği fakat tedavi süresi uzadıkça arttığı saptandı. Hastalığı kontrol altında olan ve olmayan gruplar arasında tedavi memnuniyeti açısından fark bulunmaması, hastaların hastalığına ve tedavi şekline adaptasyonu ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların yaşam kalitesi arttıkça ve depresyon düzeyi azaldıkça ilaç tedavisinden memnuniyetlerinin arttığı gösterildi. Yine çalışmamızda ilaç tedavisi memnuniyetinin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, gelir düzeyi, eşlik eden hastalıklar, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre, cerrahi operasyon, radyoterapi, hipopituitarizm, ilk tanı ve tedavi sırasında en son bakılan GH ve IGF-1 değerleri ve hastalık kontrolünden etkilenmediği tespit edildi .

Akromegali gibi çeşitli metabolik bozukluklar yanında yaptığı fiziksel değişiklikler nedeniyle hastaların yaşam kalitesini ve vücut algılarını bozan bir hastalığın tedavi memnuniyeti açısından da değerlendirilmesi bir eksiği giderecektir. Bu çalışma, tedavi sürecinde kullanılan çeşitli tedavi yöntemlerinin, hastalığa ve hastaya ait özelliklerin hastanın tedavi memnuniyetine, yaşam kalitesine ve depresyon düzeyi üzerine etkisini göstermektedir ve bu çalışmanın hekimlerin tedavi seçimine ve hasta uyumunun artırılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

6. ÖZET

Amaç: Medikal tedavi altında olan akromegalik hastalarda tedavi şeklinin, depresyon varlığı, yaşam kalitesi ve tedavi memnuniyeti üzerindeki etkilerini belirlemeyi hedefledik.

Hasta seçimi ve yöntem: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji polikliniğinde akromegali tanılı, en az 6 ay somatostatin analogu ve/veya en az 2 ay somatostatin reseptör antagonisti kullanan 133 hasta (81 kadın, 52 erkek yaş ortalaması 47 ± 11.48 SD yıl) alındı. Tedavi memnuniyetini değerlendirmek amacıyla İlaç Tedavisi Memnuniyet Anketi (TSQM), depresyon düzeyini değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve yaşam kalitesini değerlendirmek için Akromegali Yaşam Kalitesi Anketi (AcroQoL) yapıldı.

Dosyalarından geriye dönük demografik bilgiler, ilk tanı sırasında ve tedavi sırasında en son bakılan GH ve IGF-1 değerleri ve remisyon durumları belirlendi.

Bulgular: AcroQoL puanı ortalaması $62,68 \pm 19,32$ bulundu. Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların AcroQoL puanları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,77$). Hastaların BDÖ puanı ortalaması $13,48 \pm 8,54$ bulundu.

Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant kullanan hastaların BDÖ puanları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,12$). Oktreotid, lanreotid ve pegvisomant arasında etkinlik, yan etki ve genel memnuniyet açısından anlamlı fark bulunmazken, pegvisomantın kullanımına ilişkin memnuniyet anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,007$). AcroQoL puanı arttıkça TSQM etkinlik, yan etki, kullanım kolaylığı ve genel memnuniyetin anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla $p=0,02$; $0,002$; $0,01$; $0,034$). BDÖ puanı arttıkça, TSQM etkinlik, yan etki, kullanım kolaylığı ve genel memnuniyetin anlamlı olarak azaldığı saptandı (sırasıyla $p=0,001$; $0,004$; $0,004$; $0,003$). Eğitim düzeyinin AcroQoL puanıyla pozitif ($r=0,31$, $p<0,001$), BDÖ puanıyla negatif ($r=-0,28$, $p=0,001$) yönde anlamlı ilişkisi saptandı.

Sonuç: Yaşam kalitesinin azaldığı, depresyon düzeyinin arttığı, ilaç tipinin bunda etkili olmadığı, pegvisomantın kullanım kolaylığı memnuniyetini azalttığı saptandı.

7. ABSTRACT

Objective: Our aim was to determine the effect of medical treatment modalities on depression, quality of life and treatment satisfaction in acromegaly patients .

Patient selection and methods: 133 patients (81 women, mean age 52 men. 47th SD \pm 11.48 years) presented in our clinic and followed-up with a diagnosis of acromegaly, using somatostatin receptor antagonist for at least 2 months and somatostatin analogue for at least 6 months, were included. To evaluate treatment satisfaction Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), to determine the level of depression Beck Depression Inventory (BDI) and to assess the quality of life Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) were used.

Clinical records and demographic data, growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels at time of diagnosis and at the last visit were evaluated retrospectively.

Results: The mean AcroQoL score was 62.68 ± 19.32 . There was no statistically significant difference between the scores of AcroQoL in patients using octreotide, lanreotide, and pegvisomant ($p = 0.77$). The mean BDI was 13.48 ± 8.54 . There was no statistically significant difference between the scores of BDI in patients using octreotide, lanreotide, and pegvisomant ($p = 0.12$). There was no statistically significant difference in terms of efficacy, side effects and overall satisfaction between octreotide, lanreotide and pegvisomant but the ease of usage of pegvisomant was statistically significantly lower than the other drugs ($p = 0.007$). As the AcroQoL score increases, the rates of efficacy, side effects, ease of use and overall satisfaction score in TSQM increased significantly ($p = 0.02, 0.002, 0.01, 0.034$). As the BDI score increases, the rates of efficacy, side effects, ease of use and overall satisfaction scores in TSQM decreased significantly ($p = 0.001, 0.004, 0.004, 0.003$). The level of education positively correlated with the AcroQoL score and negatively correlated with the BDI score ($r = 0.31, p < 0.001$).

Conclusion: In acromegaly, quality of life decreased, depression rates increased independently from the type of medication. Ease of use pegvisomant was found to be low.

8. KAYNAKLAR

1. Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37:101, 2008
2. Verga A. A singular case of prospectasia. *Bernasconi Ged Rendiconti del Reale Istituto Lombardo di Scienze e Lettere*, 1:110
3. Lane JA, Laws ER, Wass J. History of acromegaly. *Handbook of acromegaly*. Bristol, UK:Bioscientifica:1,2001
4. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie. *Rev Med*, 6:297,1886
5. Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg*, 50:1002,1909
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews*, 25:102, 2004
7. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3:17,2008.
8. Salmon W, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med*, 49:825, 1957
9. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis. *Endocr Rev*, 22:53, 2001
10. Lugo G, Pena L, Cordido F. *Int J Endocrinol*. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly, Epub ahead of print, 2012
11. Melmed S. Medical Progress: Acromegaly. *N Engl J Med*, 355:2558, 2006
12. 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
13. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*, 355:2558, 2006
14. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Akromegali. Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, genişletilmiş ve güncelletirilmiş 5. Baskı, 18, 2011
15. Teğın B. Depresyonda bilişsel süreçler, Beck modeline göre bir inceleme. *Psikoloji Dergisi*, 6:116, 1987
16. Sorias O. Psikiyatrik derecelendirme ölçekleri. Güleç C, Köroğlu E (editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1. Cilt. Ankara, 81, 1998

17. Webb SM, Badia X, Surinach NL; Spanish AcroQoL study group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcoQoL: a 6 month prospective study. *Eur J Endocrinol*, 155:269, 2006
18. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2:12, 2004
19. 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
20. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95:3141, 2010
21. Minniti G, Scaringi C, Maurizi R. Radiation techniques for acromegaly. *Radiation Oncology*, 6:1, 2011
22. Guidelines for Acromegaly Management: An Update *J Clin Endocrinol Metab*, 94:1509, 2009
23. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 96:1327, 2011
24. Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Cremascoli G, Silvestrini F. Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 38:200, 1974
25. Spada A, Sartorio A, Bassetti M, Pezzo G, Giannattasio G. In vitro effect of dopamine on growth hormone (GH) release from human GH-secreting pituitary adenomas., *J Clin Endocrinol Metab*, 55:734, 1982
26. Freda PU, Katznelson L, Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:4465, 2005
27. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 159: 89, 2008

28. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, et al. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 21:693, 1992
29. Frohman LA, Bonert V, Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary*, 10:283, 2007
30. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:190, 2007
31. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B, Strasburger CJ. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol*, 156:75, 2007
32. Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, Chang SD, Harsh GR, Adler JR, Soltys SG, Gibbs IC, Remedios L, Katznelson L. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary*, 10:19, 2007
33. 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
34. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*, 2:13, 2004
35. Deyneli O, Yavuz D, Gozu H, Aydin H, Bicer D, Topcuoglu V, Akalin SN. Evaluation of quality of life in turkish patients with acromegaly. *Proc of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society, Philadelphia*, 3 (abstract), 2003
36. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, Lucas T, Páramo C, Picó A, Lucas A, Halperin I, Obiols G, Astorga R. Acromegaly quality of life questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties, *Clinical Endocrinology*, 57:251, 2002
37. Çelik Ö, Kadioğlu P. Quality of Life in Female Patients with Acromegaly. *J Endocrinol Invest*, Epub ahead of print, 2012
38. Neggers SJCMM, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JAMJL, Badia X, Webb SM and van der Lely AJ. Quality of Life in

- Acromegalic Patients during Long-Term Somatostatin Analog Treatment with and without Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*, 93:3853, 2008
39. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian Registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 157:411, 2007
 40. Webb SM, Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology*, 83:224, 2006
 41. Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM and Trainer PJ. Quality of Life (QOL) in Patients with Acromegaly Is Severely Impaired: Use of a Novel Measure of QOL: Acromegaly Quality of Life Questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:3337, 2005
 42. Cerit ET. Akromegali Hastalarında IGF-1 ile Glukoz Sonrası Büyüme Hormonu Düzeyleri Arasındaki Diskordans ve AcroQoL Anketinin Biyokimyasal Remisyon Durumu ile İlişkisinin Araştırılması, Ankara Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2009
 43. Celik O, Hatipoglu E, Akhan SE, Uludag S, Kadioglu P. Acromegaly is associated with higher frequency of female sexual dysfunction: experience of a single center. *Endocr J*, Epub ahead of print, 2013
 44. Caglar E, Hatipoglu E, Niyazoglu M, Celik O, Tuncer M, Kadioglu P. Acromegaly is not associated with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Neuro Endocrinol Lett*, 34:71, 2013