

## AKROMEĞALİDE DENEYİMLER

Hüseyin DEMİRCİ<sup>1</sup>, Gülhan DAYSAL<sup>2</sup>, Erdal KAN<sup>1</sup>, Ayhan KARAKOÇ<sup>1</sup>, Füsün Törüner BALOŞ<sup>1</sup>, İlhan YETKİN<sup>1</sup>, Göksun AYVAZ<sup>1</sup>, Nuri ÇAKIR<sup>1</sup>, Necdet ÇEVİKER<sup>3</sup>, Metin ARSLAN<sup>1</sup>

**Amaç:** Merkezimizde yedi yıllık dönemde izlenen 28 akromegali hastasını retrospektif olarak inceledik ve vakaların klinik, laboratuvar bulgularını ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Akromegali tanısı, klinik yakınma ve bulgular ile birlikte, bazal büyüme hormonu, IGF-1 ve OGTT'de glukoz-büyüme hormonu cevabı ile konulmuştu. Kür kriteri olarak, postoperatif üçüncü ayda serum büyüme hormonu seviyesinin, bazal veya OGTT'de 1 ng/mL'nin altına inmesi kullanıldı.

**Bulgular:** Yirmi sekiz hastanın 18'i primer vaka, 10'u farklı dış merkezlerde opere edilen nöks-rezidü vakaydı. %32'sinde mikroadenom, %68'inde makroadenom vardı. Hastaların başlıca şikayeti el-ayak büyümesi (%64.2) idi. İlk operasyonla total kür oranı %18.2 olarak saptandı. Mikroadenomda kür oranı %20, makroadenomda ise %16.7 idi. İkinci operasyon ile %66.7 kür sağlandığı görüldü. Reoperasyon sonrası kalıcı hipopituitarizm oranı %50 idi. Gamma-knife + somatostatin analogu alan hastalardan bir tanesinin (%20) tedavinin ikinci yılında bazal ve OGTT sırasında büyüme hormonu düzeyi 1 ng/mL'nin altında iken; iki yıllık yalnız oktreotid tedavisi ile altı hastanın (%60) bazal ve OGTT sırasında büyüme hormonu düzeyleri 1 ng/mL'nin altındaydı.

**Sonuç:** Cerrahi tedavinin başarısında cerrahın tecrübesi kadar, vakaların özellikleri ve kür kriteri olarak alınan büyüme hormonu değeri de belirleyici olmaktadır. Cerrahi sonrası kür elde edilemeyen akromegali hastalarında, adjuvan somatostatin analogu tedavisinin reoperasyon kadar başarılı olduğu ve ciddi yan etkileri olmaması nedeniyle tercih sebebi olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akromegali, hipofiz cerrahisi, oktreotid, gamma-knife.

### EXPERIENCES IN ACROMEGALY

**Purpose:** We examined retrospectively 28 acromegalic patients who were seen over the previous seven-year period and aimed to evaluate their laboratory clinical findings and post-treatment results.

**Methods:** Acromegaly is diagnosed by specific clinical findings and laboratory tests such as increased serum levels of GH, IGF-1, and glucose-GH suppression level in OGTT. Serum GH level measuring less than 1 ng/mL three months after the operation was the criterion of cure in our study.

**Results:** The total cure rate was 18.2% after the first operation. The cure rate was 20% in microadenoma while it was 16.7% in macroadenoma. After the second operation the cure rate was 66.7%. Permanent hypopituitarism risk after reoperation was 50%. There was only one patient (20%) whose GH level was below 1 ng/mL among the patients who received both gamma-knife and somatostatin analogue treatment, whereas there were six patients (60%) in the group receiving octreotide treatment for two years.

**Conclusion:** The success rate of surgery is determined by the experience of the surgeon as well as properties of the patient and initial GH level. In acromegaly patients in whom a complete cure could not be achieved after the first operation, adjuvant octreotide therapy is as successful as reoperation and can be the treatment of choice because of its less serious side effects compared to surgery.

**Key Words:** Acromegaly, pituitary surgery, octreotide, gamma-knife.

## GİRİŞ

Akromegali, büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) seviyelerinin yükselmesiyle karakterize bir sendromdur.<sup>1</sup> Akromegali tanısında (BH), IGF-1 düzeyi ve oral glukoz tolerans testinde (OGTT) glukoz (BH) yanıtı kullanılır. OGTT sırasında (BH) düzeyi 1 ng/mL'nin altına düşmeyenlere akromegali tanısı konur.<sup>2,3</sup> Akromegali tedavisinde cerrahi, somatostatin analogları, (BH)reseptör antagonistleri, dopamin agonistleri ve radyoterapi (RT) kullanılmaktadır.<sup>4</sup> Son yıllarda gamma-knife tedavisi de sıkça kullanılmaktadır.<sup>5</sup>

Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı hipofiz konseyinde yedi yıllık dönemde değerlendirilen 28 akromegali hastasını retrospektif olarak inceledik ve bu vakaların klinik, laboratuvar bulgularını ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Tedavi başarı oranlarını etkileyen faktörleri bulmaya çalıştık. Sonuçlarımızı literatürdeki sonuçlarla karşılaştırarak, farklılıkların sebebini tartışmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1999-2006 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı haftalık hipofiz konseyinde değerlendirilen 78 hipofiz hastasını inceledik. Bunlardan 28 tanesi (%35.8) akromegali hastasıydı ve bu hastaların hastane kayıtları ayrıca incelendi. Gerekli olgularda telefonla ulaşılarak son durumları, laboratuvar sonuçları, tedavi rejimleri ve takipleri hakkında bilgi sağlandı. Dosyalarında yeterli laboratuvar ve takip bilgisi bulunmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Akromegali tanısı, klinik yakınma ve bulgular ile birlikte, bazal (BH), IGF-1 ve OGTT'de glukoz-(BH) cevabı ile konulmuştu. Büyüme hormonu, IRMA (GH IRMA DSL-1900) yöntemiyle çalışılmıştı ve referans aralığı 0.1-7.2 ng/mL idi. IGF-1, IRMA (IGF-1 with extraction DSL-5600) yöntemiyle çalışılmıştı. Referans aralığı 101-303 ng/mL idi.

OGTT'de 12 saatlik açlığı takiben hastalara 75 gr glukoz içirilmiş, 0-30-60-90-120. dakikalarda (BH) ve kan şekeri bakılmıştı. OGTT sırasında (BH) düzeyi 1 ng/mL'nin altına düşmeyenler akromegali olarak kabul edildi. Operasyon sonrası kür kriteri olarak da, postoperatif üçüncü ayda serum (BH) seviyesinin, bazal veya OGTT'de 1 ng/mL'nin altına inmesi kullanıldı.<sup>2,3,6</sup>

Boyutu 1 cm'nin altında olan adenomlar mikroadenom, 1cm'nin üstünde olanlar ise makroadenom olarak kabul edildi. Tümör boyutunun tespiti için manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve modifiye edilmiş Hardy sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflamaya göre derece I sella içine sınırlı mikroadenom, derece II sella içine sınırlı makroadenom, derece III sella tabanında destrüksiyon gös-

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

teren makroadenom, derece IV sella tabanında diffüz destrüksiyon gösteren makroadenom, derece V beyin omurilik sıvısı veya kan yoluyla uzak yayılım gösteren makroadenom olarak tanımlanmıştır.<sup>7</sup>

Hipopituitarizm tanısı tiroid hormonlarının, gonad hormonlarının, adrenal korteks hormonlarının ve prolaktinin bazal şartlarda ölçülmesi ve gereğinde de dinamik testlerin (insülin hipoglisemi testi gibi) yapılması ile konulmuştur.

İstatistiksel değerlendirmelerde en düşük serum (BH) ölçümü kullanıldı. İstatistiksel analiz, SPSS 11.5 paket programı ile student T test, Mann Whitney-U test ve chi-squared testleri uygun şekilde kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama değer±standart sapma olarak verildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Yirmi sekiz akromegali hastasının yaş ortalaması 42.8±9.6 yıl, 15'i erkek (%53.5), 13'ü kadın (%46.4) hastaydı. Erkeklerin yaş ortalaması 41.53±9.12 yıl, kadınların yaş ortalaması ise 44.38±10.36 yıl idi. Hastaların 18'i primer vaka, 10'u farklı dış merkezlerde opere edilen nüks-rezidü vakaydı. Hastaların %32'sinde (8 hasta) mikroadenom, %68'inde (17 hasta) makroadenom saptadık. Üç hastanın operasyon öncesi adenom boyutu bulunamadı. Hastalarımızın ortalama tümör boyutu 15.51±7.77 mm idi. Hastaların genel özellikleri tablo

**Tablo 1:** Hastaların genel özellikleri.

Hasta sayısı (n)	28
Kadın (n) (%)	13 (46.4)
Erkek (n) (%)	15 (53.6)
Yaş (yıl)	42.85±9.64
Büyüme hormonu (ng/mL)	10.85±12.67
IGF-1 (ng/mL)	802.58±314.96
Adenom boyutu (mm)	15.51±7.77
Semptom süresi (ay)	138.12±117.58

1'de görülmektedir. Hastaların başlıca şikayetleri ise, el-ayak büyümesi (%64.2) ve baş ağrısı (%25) idi (tablo 2).

Konseyde tartışılan 28 hastanın 20 tanesine operasyon önerilmişti. Ancak hastaların dört tanesi operasyonu kabul

**Tablo 2:** Klinik bulgular.

Klinik Bulgular	Sıklık (%) (n)
Uçlarda büyüme	64.2 (18)
Baş ağrısı	25 (7)
Aşikar diyabet	21.4 (6)
Terleme artışı	20.8 (6)
Görme bozukluğu	20.8 (6)
Kilo artışı	12.5 (4)
Parestezi	8.3 (2)
Bozulmuş glukoz toleransı	7.1 (2)
Artropati	4 (1)
Adet düzensizliği	4 (1)
Poliüri	4 (1)
Polidipsi	4 (1)

etmemişti. Sekiz hastaya ise operasyon önerilmemişti. Operasyon olmayan toplam 12 hastadan, dört tanesine gamma-knife + okteotid, birine gamma-knife + lanreotid, altı tanesine sadece okteotid verilirken; operasyonu kabul etmeyen bir hasta ise herhangi bir tedavi almadan takipten çıkmıştı. Operasyonu kabul eden 16 primer akromegali hastasının tamamı transnazal-transsfenoidal (TN-TS) olarak opere edilmişti. Hardy sınıflamasına göre, opere olan 16 hastadan beş tanesinde (%31.2) derece I, üç tanesinde (%18.7) derece II, ikisinde (%12.5) derece III, altı tanesinde (%37.5) derece IV adenom vardı.

Operasyon olan 16 hastanın biri (%6.25) operasyon sonrası birinci ayını doldurmadan status epileptikus nedeniyle exitus olmuştu. Bu hasta makroadenomu (invaziv) ve ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bir hastaydı. İlk operasyon sonrası hastaların üç tanesinde (%18.75) kalıcı hipopituitarizm gelişirken, ikisinde (%12.5) geçici rinorea olmuştu.

Preoperatif adenom boyutları derece I olan üç hasta ve derece IV olan bir hasta postoperatif birinci ay dolmadan takipten çıkmıştı. Bu hastaların kür veya nüks-rezidü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmemişlerdir. Geriye kalan 11 hastanın, beşi (%45.5) mikroadenom, altı tanesi (%54.5) makroadenomdu. Bunların ikisinde (%18.2) ilk operasyonla kür sağlandığı saptandı. Takibi yapılabilen mikroadenomlu hastalarda kür oranı %20; makroadenomlu hastalarda ise %16.7 idi. Postoperatif üç-altı ay sonra çekilen hipofiz MR değerlendirmelerine göre, adenom boyutunda yaklaşık %64'lük bir azalma vardı. Bu azalma istatistiksel olarak da anlamlı idi (p=0.011).

Kür olan bu hastaların tamamı kadın olup ortalama yaş 43.00±1.41 yıl idi. Operasyon öncesi ortalama (BH) düzeyleri 14.10±6.92 ng/mL, IGF-1 570.75±52.67 ng/mL, semptom süresi 12 ay ve adenom boyutu 11.25±5.30 mm idi. Bu hastaların birinde makroadenom, diğerinde ise mikroadenom vardı. Bu vakalardan ilki 44 yaşında olup; adenom boyutu 15x8x7 mm (Hardy evrelemesine göre derece III), preoperatif (BH) düzeyi 9.2 ng/mL, IGF-1 düzeyi 533.5 ng/mL idi. Diğer vaka 42 yaşında, adenom boyutu 7.5x5.5 mm (Hardy evrelemesine göre derece I), preoperatif (BH) düzeyi 9.1 ng/mL ve IGF-1 düzeyi 633.5 ng/mL idi.

Operasyon sonrası nüks-rezidü olan dokuz hastanın ikisi (%22.2) mikroadenom, yedi tanesi (%77.8) makroadenomdu. Bu hastaların dört tanesi derece IV, biri derece III, üçü derece II, biri derece I olan hastaydı. Bu hastaların operasyon öncesi adenom boyutlarının ortalaması 18.12±8.44 mm, (BH) düzeyi 16.33±14.53 ng/mL, IGF-1 838.54±498.73 ng/mL, semptom süresi 150.00±93.33 ay ve yaş ortalamaları 41.88±12.20 yıl olup; altı hasta erkek, üç tanesi kadındı. İlk operasyonla kür sağlanan ve sağlanmayan hastaların tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması ve istatistiksel ilişkileri tablo-3'de gösterilmiştir.

Merkezimizde opere olup, rezidü-nüks gelişen dokuz hastanın dört tanesine ikinci kez operasyon uygulanmıştı. Reoperasyonların birisi kraniyotomi, diğerleri TN-TS yol ile yapılmıştı. İkinci defa opere olan hastalardan biri yine erken dönemde takipten çıkmıştı. Bu nedenle kür oranını belirleme-

**Tablo 3:** İlk operasyon sonrası kür olan ve olmayan olguların preoperatif özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kür olan hastalar (n=2)	Nüks-rezidü olan hastalar (n=9)	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	2/0	6/3	
Yaş (yıl)	43.00±1.41	41.88±12.20	0.1
Semptom süresi (ay)	12.00±0.00	150.00±93.33	0.221
Büyüme hormonu (ng/mL)	14.10±6.92	16.33±14.53	0.794
IGF-1 (ng/mL)	570.75±52.67	838.54±498.73	0.439
Adenom boyutu (mm)	11.25±5.30	18.12±8.44	0.237

de değerlendirmeye alınmadı. İki hastada (%66.7) ikinci operasyon ile kür sağlandığı görüldü. Reoperasyon sonrası kalıcı hipopituitarizm oranı %50 idi. İkinci operasyon sonrası kür olmayan bir hastaya RT verilmişti.

Operasyonu kabul etmeyen üçü primer (daha önce hiç tedavi almamış ya da sadece farmakoterapi görmüş hastalar), ikisi başka merkezlerde opere olup nüks-rezidü gelişen toplam beş hastaya gamma-knife+somatostatin analogu (dört hasta gamma-knife+oktrotid, bir hasta gamma-knife+lanreotid) tedavisi verilmişti. Bu hastaların yaş ortalaması 47.6±2.19 yıl, üçü kadın, ikisi erkek cinsiyette olup, büyüme 36.1±0.14 ng/mL, IGF-1 889.5±23.33 ng/mL ve adenom boyutu 11.4±4.97 mm idi. Ortalama tedavi süresi de 10.2±7.98 ay olarak bulundu. Bu hastalardan bir tanesinin, (%20) tedavinin ikinci yılında, bazal ve OGTT sırasında (BH) düzeyi 1 ng/mL'nin altındaydı. Adenom boyutlarında ise %12.3'lük bir azalma mevcuttu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.18). Kür kriteri olarak 2 ng/mL alındığında da aynı sürede kür oranının değişmediği (%20) görüldü. Bu hastaların hiçbirinde hipopituitarizm gelişmemiştir.

Tamamı gerek dış merkezlerde, gerekse de kendi merkezimizde ilk operasyon sonrası nüks-rezidü gelişmiş 11 hastaya ise sadece somatostatin analogları (10 hastaya oktrotid, bir hastaya lanreotid) ile tedavi verilmişti. Lanreotid sadece bir hastada kullanıldığından istatistiksel değerlendirmelerde bu hasta değerlendirme dışında tutuldu. Bu hastaların yaş ortalaması 43.9±10.66 yıl, beş tanesi kadın, beş tanesi erkek, (BH) 5.16±3.15 ng/mL, IGF-1 893.28±411.99 ng/mL ve adenom boyutu 19.0±8.17 mm idi. Ortalama tedavi süreleri 66.9±29.87 ay, ortalama kullanılan doz ise 20.0±10.0 mg/ay idi. İki yıllık oktrotid tedavisi ile altı hastanın (%60) bazal ve OGTT sırasında (BH) düzeyleri 1 ng/mL'nin altındaydı. Ade-

nom boyutlarında ise yaklaşık %36'lık bir azalma mevcuttu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.018). Kür kriteri olarak 2 ng/mL alındığında, aynı sürede, kür oranı yine %60 olarak bulundu. Yan etkileri nedeni ile hiçbir hasta bu tedaviyi bırakmazken; iki hastada (%20) kolelitiazis gelişmişti ve bu hastalar takiplerinde kolesistektomi geçirmişlerdi. Oktrotid tedavisi ile 24. ayda kür olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi özellikleri ve istatistiksel ilişkileri tablo-4'de verilmiştir.

#### TARTIŞMA

Akromegali uçlarda büyüme, terleme artışı, artralji ve parestezi ile kendini gösteren endokrinolojik bir hastalıktır. Bu hastalıkta hipertansiyon, kardiyomiyopati, respiratuar ve metabolik bozukluklar gibi sistemik komplikasyonlar da görülebilir.<sup>1</sup> Bizim hastalarımızda en sık görülen semptom el ve ayaklarda büyüme (%64.2) ve baş ağrısıydı (%25). Hekimsoy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da bizimkine benzer şekilde en sık semptom akrall büyüme (%71.42) olarak bulunmuştur.<sup>8</sup>

İki vakamızda (%7.1) bozulmuş glukoz toleransı (IGT), altı vakamızda (%21,4) Diabetes Mellitus (DM) vardı. Literatürde akromegali hastalarında IGT ve DM sıklığı ile ilgili farklı oranlar mevcuttur. IGT %50 ve DM %10-30 arasında bildirilmektedir. Yetmiş iki yeni tanı akromegali hastasında yapılan bir çalışmada IGT %18.1 ve DM %27.8 olarak bulunmuştur.<sup>1</sup> Görüldüğü üzere hastalarımızdaki diyabet gelişim oranı literatür ile uyumludur.

Akromegalinin tedavi seçenekleri adenomun cerrahi rezeksiyonu, medikal tedavi, konvansiyonel ya da stereotaksik RT'dir. Tedavinin amaçları (BH) sekresyonunu normale döndürmek, IGF-1 düzeylerini yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış

**Tablo 4:** Oktrotid tedavisinin ikinci yılında kür olan ve olmayan olguların tedavi öncesi özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kür Olanlar (n=6)	Kür Olmayanlar (n=4)	p
Cins (Kadın/Erkek)	2/4	3/1	0.22
Yaş (yıl)	43.83±12.2	44.0±9.62	0.51
Semptom süresi (ay)	88.0±111.49	48.0±16.97	0.76
Büyüme hormonu (ng/mL)	5.1±3.21	6.13±4.14	0.56
IGF-1 (ng/mL)	1003.75±479.32	672.35±114.05	0.35
Adenom boyutu (mm)	19.5±8.98	18.0±7.93	0.69

normal aralığa indirmek, hastalığın semptom ve bulgularını düzeltmek, komplikasyonları en aza indirmek, tümör büyümesini kontrol etmek, ön hipofiz fonksiyonlarını korumak ve tümör rekürrensini önlemektir.<sup>1,4</sup> Bizim hastalarımızın da, 16'sına (%57.1) ilk tedavi olarak hipofizer cerrahi uygulanmıştır. Nüks-rezidü gelişmesi veya operasyonu kabul etmeme gibi nedenlerle 11 hastaya (%39.3) tek başına somatostatin analogu, beş tanesine (%17.9) somatostatin analogu + gamma-knife kombinasyonu uygulanmış; bir hasta (%3.6) ise hiçbir tedaviyi kabul etmeden takipten çıkmıştı. Dört hastada ise (%14.3), nüks-rezidü nedeniyle reoperasyon uygulanmıştı.

Akromegalinin tedavisinde halen, hipofizer cerrahi öncelikle tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Ancak cerrahi tedavi, başarı olasılığı çok yüksek bir tedavi yöntemi değildir. Cerrahi metod olarak da, kraniotomiye göre komplikasyon riskinin çok daha az olması nedeniyle transnazal-transsfenoidal girişim tercih edilmektedir. Bizim vakalarımızda da ilk operasyonun tamamı (%100) bu yolla yapılmışken; reoperasyonların da %75'inde uygulanmıştır.

Cerrahinin başarı oranını etkileyen en önemli kriterler adenomun büyüklüğü, operasyon öncesi (BH), IGF-1 düzeyleri, kavernoöz sinüs transformasyonunun varlığı ve cerrahin deneyimidir.<sup>9-13</sup>

Literatürde cerrahi ile başarı oranı, mikroadenomlarda %39-91, makroadenomlarda ise %12-70 arasında bildirilmiştir. Totalde de başarı oranları %18-76 arasında değişmektedir.<sup>14</sup> Ancak cerrahi girişim sonrası kür oranları, çalışmalarda değişik kür kriterleri kullanılarak değerlendirildiği için, bu yayınları homojen olarak karşılaştırmak pek doğru değildir. Primer transsfenoidal cerrahi uygulanan 506 hastalık bir seride noninvaziv adenomlarda remisyon oranı %72 invaziv tümörlerde ise % 21.6 olarak bildirilmiştir.<sup>4</sup> Özdemir ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (BH) düzeyi 5 ng/mL'nin altına düşenler kür kabul edilmiş, kür oranı %75 bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmadaki derece IV adenomu olan hasta oranı %7.8'dir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda ise opere olan hastaların %37.5'inde derece IV hipofiz adenomu mevcuttu ve kür kriteri olarak (BH) 5 ng/mL'nin altına düşmesini aldığımızda; kür oranımız %72.7 olacaktır. Ertürk ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise kür oranı %33 bulunmuş; ancak bu çalışmada, postoperatif kür kriteri olarak (BH) düzeyinin 2 ng/mL'nin altına düşmesi kabul edilmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamızda ise, kür kriteri olarak, bazal ve OGTT sırasında (BH) 1 ng/mL'nin altına düşmesi alınmış olup, ilk operasyonla kür oranı mikroadenomlularda %20, makroadenomlularda ise %16.7 bulunmuştur. Total kür oranımız ise %18.2'dir. Kür kriteri olarak (BH) 2 ng/mL'nin altına düşmesini aldığımızda ise, bu oran %45.5'e çıkmaktadır. Görüldüğü gibi aynı kür kriterleri alındığında, memleketimizde yapılan çalışmalarda kür oranları birbirine oldukça yakındır.

Uzun yıllar akromegali tedavisinde kür kriteri olarak serum bazal (BH) düzeylerinin 5-10 ng/mL'nin altında olması kabul edilmiştir. Fakat uzun dönem survi çalışmalarında bu değerlere sahip hastaların mortalite hızlarının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>16</sup> Bates ve ark.'nın yap-

tığı çalışmada, (BH) düzeyleri 2 ng/mL'nin altında olan hastalarda, morbidite ve mortalitenin aynı yaş grubundaki normal popülasyondan farklı olmadığı saptanmış; yapılan bazı çalışmalar da bu sonucu desteklemiştir.<sup>17,18</sup> Bundan sonraki pek çok çalışmada da bu değer kür kriteri olarak kullanılmıştır. 2000'li yılların başında Akromegali Tedavi Çalışma Toplantısı'nda alınan konsensus kararı olarak; akromegalide, tanı ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesinde, 75 gr OGTT sırasında (BH) değerinin 1 ng/mL'nin altına inmesinin değerlendirmede alınması tavsiye edilmiştir.<sup>2,3</sup> Ronchi ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi, postoperatif uzun dönem mortalite çalışmaları da bunu desteklemiştir.<sup>6</sup> Nisan 2003'de Büyüme Hormonu Araştırma ve Hipofiz Derneği'nin akromegali hastalarında uzun dönem izlem ve biyokimyasal değerlendirmenin günümüzdeki durumunu değerlendirme ve konsensus toplantısında; akromegalinin tanı ve tedavisinde biyokimyasal kür kriteri olarak OGTT'deki supresyonun cut-off değerinin belirlenmesinde bir konsensus olmadığı görülmüştür.<sup>19</sup> Daha hassas ölçüm metotları ile, uzun süreli ve geniş serilerde yapılacak araştırmalar neticesinde, kür olarak kabul edilebilecek (BH) düzeyleri belirlenmelidir.

Bizim hastalarımızda operasyon sonrası kür oranı literatürde bildirilenin biraz altındadır (tablo-5). Kür oranımızın düşük olmasının nedenleri, kür kabul etme kriterlerindeki ve hastaların adenom boyutlarındaki farklılık olabilir. Ayrıca operasyonların sadece hipofiz cerrahisi ile ilgilenen ve aynı beyin cerrahi tarafından yapılmamış olması da başarıımızdaki düşüklüğün sebebi olabilir diye düşünmekteyiz. Başarı oranı bizim gibi düşük olan çalışmalarda da operasyonların değişik cerrahlar tarafından yapıldığı görülmektedir.<sup>10</sup> Oysa başarı oranı yüksek merkezlerden bildirilen sonuçlar incelendiğinde; bu merkezlerde, operasyonların tek cerrah tarafından yapıldığı görülmektedir.<sup>9,11,12</sup> Bu çalışma ile hipofiz cerrahisinin deneyimli cerrahlar tarafından yapılmasının önemi bir kez daha gösterilmiştir.

Cerrahi tedavi ile kür sağlanmadığında, RT, gamma-knife ve tek başına veya bu tedavilerle birlikte somatostatin analogları ile medikal tedavi gerekmektedir. RT'nin küratif etkinliği genellikle geç (iki-beş yıl içinde) olmakta ve yüksek oranda hipopituitarizm görülmektedir. Bu sebeplerden ve merkezimizde iki yılı aşkındır gamma-knife ünitesinin de hizmet vermesinden dolayı, sadece bir hastaya (%3.6), reoperasyon sonrası kür olmadığı için RT verilmiştir.

Gamma-knife tedavisi ise, konvansiyonel RT'ye göre (BH) düzeylerini daha çabuk düşürmekte ve daha az hipopituitarizme neden olmaktadır. Çalışmamızda, toplam beş hastaya gamma-knife+somatostatin analogu verilmişti. Bu hastalardan bir tanesinin (%20) tedavinin ikinci yılında bazal ve OGTT sırasında (BH) düzeyi 1 ng/mL'nin altındaydı. Adenom boyutlarında ise %12.3'lük bir azalma mevcuttu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.18). Bu hastaların hiçbirinde, takip süresi içerisinde, hipopituitarizm gelişmemişti. Ancak tedavinin etkinliği konusunda şu ana kadar olan tecrübeler henüz yeterli olmayıp, küratif etkinliğinin değerlendirilmesi için çok daha fazla dataya ihtiyaç vardır.<sup>20</sup>

**Tablo 5:** Akromegalide hipofizer cerrahinin kür oranları.

	Kür kriteri (ng/mL)	Vaka sayısı (mikro/ makroadenom)	Mikroadenom kür (%)	Makroadenom kür (%)	Total kür (%)
Lissett <sup>10</sup>	OGTT ile ortalama BH<2	73 (18/51)	39	12	18
Fahlbusch <sup>25</sup>	Bazal BH<5	396 (105/291)	83	70	73
Swearingen <sup>28</sup>	OGTT ile BH<2 Normal IGF-1	162 (33/129)	91	48	57
Abosch <sup>9</sup>	Ortalama BH<5	254	-	-	76
Ahmed <sup>30</sup>	Ortalama BH<2	139 (79/60)	91	46	67
Gittoes <sup>12</sup>	Bazal BH<2 OGTT ile BH<0.8	66 (22/44)	86	52	64
Erturk <sup>14</sup>	Bazal BH<2 OGTT ile BH<2	30 (11/19)	63	15	33
Demirci ve ark.	Bazal BH<1 OGTT ile BH<1	11 (5/6)	20	16.7	18.2
Demirci ve ark.	Bazal BH<2 OGTT ile BH<2	11 (5/6)	60	33.3	45.5

(BH: Büyüme Hormonu)

Uzun etkili somatostatin analogları günümüzde genellikle, cerrahi tedavi sonrası kür sağlanamayanlarda kullanılmakta; hastalarda %69-72 oranında (BH) değerlerini düşürmekte, adenom boyutlarında küçülme ve semptomlarda düzelme sağlamaktadır.<sup>21-23</sup> Hatta son yapılan çalışmalar neticesinde, bu tedavinin primer tedavi olarak kullanımı da gündeme gelmiştir.<sup>21,22</sup> Ayrıca, geçici bulantı, şişkinlik, şeklindeki gastrointestinal şikayetler (%8) ve kolelitiazis (%18-26) gibi yan etkileri bulunan somatostatin analogları, RT ya da cerrahi sonrası görülen hipopituitarizm ve optik sinir hasarı gibi çok daha ciddi istenmeyen komplikasyonlarla karşılaştırıldığında, daha güvenilir ve etkili bir tedavi aracı olarak bildirilmektedir.<sup>22,24</sup> Colao ve ark.'nın 2001 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 15'i primer, 21'i postoperatif rezidü kitlesi bulunan 36 hasta, 24 ay boyunca bir uzun etkili somatostatin analogu olan octreotid-LAR ile tedavi edilmiş ve çalışma sonunda hastaların %69.4'ünde (BH) düzeylerinin 2 ng/mL' nin altına indiği saptanmıştır.<sup>21</sup> Cozzi ve ark.'ı 51 hastada primer, 59 hastada ise adjuvan tedavi olarak octreotid-LAR (20-40 mg/ay) kullanmışlar ve hastaların %72'sinde (BH) düzeylerinin 2 ng/mL' nin altına indiğini saptamışlardır.<sup>26</sup> Ertürk ve ark.'ı cerrahi ile kür elde edemedikleri 13 hastada octreotide-LAR kullanmışlar; %61 hastada GH düzeylerinin 2 ng/mL' nin altına indiğini bulmuşlar ve hastaların %25'inde ise tedaviye bağlı kolelitiazis saptamışlardır.<sup>14</sup> Çalışmamızda ilk operasyon sonrası nüks-rezidü gelişmiş 11 hastaya tek başına uzun etkili somatostatin analogları kullanılmıştı. İki yıllık oktreotid tedavisi ile altı hastanın (%60) bazal ve OGTT sırasındaki GH düzeyleri 1 ng/mL' nin altındaydı. Adenom boyutlarında ise yaklaşık %36'lık bir azalma mevcuttu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.018). Yan etkileri nedeni ile hiçbir hasta bu tedaviyi bırakmazken; iki hastada (%20) kolelitiazis gelişmişti.

Çalışmamızda, birinci operasyondan sonra nüks gelişen ve reoperasyon uygulanan dört hastada kür oranı %66.7 bulundu. Bu oran literatürde bildirilenin üstündedir. Ancak hasta sayısının azlığı bunda rol oynuyor olabilir. Farklı çalışmalarda reoperasyon başarısı %8-31 arasında bildirilmiştir.<sup>11,25,26</sup> Abe ve Ludecke'nin çalışmasında da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde reoperasyonda %57'lik bir kür oranı bildirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar yüksek başarı oranlarında cerrah deneyiminin yanında, intraoperatif (BH) ölçümünün yararı üzerinde durmaktadırlar.<sup>27</sup>

Hipofiz cerrahisi sonrası görülebilen en önemli komplikasyonlardan birisi olan hipopituitarizm, %2-5 oranında bildirilmektedir.<sup>9,28</sup> Fakat reoperasyon sonrası bu oran %50'lere kadar çıkabilmektedir.<sup>27</sup> Çalışmamızda birinci operasyon sonrası hipopituitarizm oranı %18.75, reoperasyon sonrası ise %50 olarak saptanmıştır. Bu iki oran karşılaştırıldığında, reoperasyon sonrası hipopituitarizm gelişme oranının anlamlı olarak çok daha fazla olduğu görülmektedir (p<0.05). Çalışmamızda birinci ve özellikle de reoperasyon sonrası görülen bu yüksek hipopituitarizm oranlarından, vakaların değişik beyin cerrahları tarafından opere edilmiş olmasının rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; ünitemizde hipofiz cerrahisi akromegali hastalarının tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Cerrahi tedavinin başarısında cerrahın tecrübesi kadar; vakaların özellikleri ve kür kriteri olarak alınan (BH) değeri de belirleyici olmaktadır. Cerrahi sonrası kür elde edilemeyen akromegali hastalarındaki her üç tedavi şekli karşılaştırıldığında, adjuvan somatostatin analogu tedavisinin reoperasyon kadar başarılı olduğu ve ciddi yan etkileri olmaması nedeniyle bu vakalarda tercih sebebi olabileceğini düşünmekteyiz.

## Yazışma Adresi

Uz. Dr. Hüseyin DEMİRCİ,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

Tel: (0312) 202 58 29,

drhdemirci@hotmail.com,

## KAYNAKLAR

1. Taboada GF, van Haute FR, Correa LL, et al. Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 626-640.
2. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
3. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. A for the Acromegaly Treatment Consensus Workshop Participants. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4054-4058.
4. Besser GM, Burman P, Daly F. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 187-193.
5. Jezkova J, Marek J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly--long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64: 588-595.
6. Ronchi CL, Varca V, Giavoli C, et al. Long-term evaluation of postoperative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1377-1382.
7. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol* 1976; 15: 261-273.
8. Hekimsoy Z, Özmen B. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2003; 7: P069.
9. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3409-3410.
10. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, et al. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 653-657.
11. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery* 2001; 48: 1239-1243.
12. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, et al. Outcome of surgery for acromegaly the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM* 1999; 92: 741-745.
13. Clayton RN. How many surgeons to operate on acromegalic patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 557-559.
14. Erturk E, Tuncel E, Kiyici S, et al. Outcome of surgery for acromegaly performed by different surgeons: importance of surgical experience. *Pituitary* 2005; 8: 93-97.
15. Özdemir G, Omay B, Sencer A, ve ark. Akromegalik hastalarda uygulanan cerrahi tedavinin erken dönem sonuçlarının değerlendirilmesi (60 hasta üzerinde retrospektif klinik çalışma) *Endokrinolojide Diyalog* 2004; 3: 120-125.
16. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-2734.
17. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, et al. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *QJM* 1993; 86: 293-299.
18. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
19. Lim EM, Pullan P. Growth Hormone Research Society; Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26: 41-43.
20. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3105-3112.
21. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2779-2786.
22. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3090-3098.
23. Newman CB, Melmed S, George A, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3031-3033.
24. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-1, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4554-4563.
25. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Evidence supporting surgery as treatment of choice for acromegaly. *J Endocrinol* 1997; 155 Suppl 1: S53-55.
26. Long H, Beauregard H, Somma M, et al. Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. *J Neurosurg* 1996; 85: 239-247.
27. Abe T, Ludecke DK. Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly. *Neurosurgery* 1998; 42: 1013-1021.
28. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3409-3410.
29. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 407-413.
30. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 561-567.