

Akromegali Hastalarındaki Tedavi Sonuçlarımız

Erdinç ERTÜRK, Ercan TUNCEL, Sinem KIYICI, Canan ERSOY,
Cevdet DURAN, Şazi İMAMOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

ÖZET

Akromegali tanılı hastaların 10 yıllık süre içinde merkezimizdeki tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Merkezimize başvuran toplam 52 akromegali hastası olmasına karşın klinik izlem bilgilerine ulaşılabilen 30 hasta (E/K: 13/17) çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları 43 ± 10 (28-64) yıl, akromegali tanısı aldıklarındaki yaş ortalamaları 39 ± 9 (26-60) yıl ve ortalama izlem süreleri 42 ± 38 (5-127) ay idi. Kür olma kriteri serum GH seviyesinin bazal veya glukoz yüklemesi sonrası 2 ng/ml altına inmesi olarak kabul edildi. Tanı sonrası tüm hastaların değişik merkezlerde ve değişik cerrahlar tarafından transsfenoidal hipofizektomi operasyonu geçirdiği ve birinci operasyonda % 33 (10/30) oranında kür elde edildiği görüldü. Operasyon öncesi mikroadenomu olan hastalardaki (n=11) kür oranı % 63, makroadenomu olan hastalardaki (n=19) kür oranı % 15 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Postoperatif kür olmayan hastalarda uygulanan radyoterapi sonrası 11 olgunun ancak 4'ünde kür elde edilirken, bunların 2'sinde hipopitüitarizm geliştiği görüldü. Oktreotid-LAR tedavisi uygulanan 12 hastanın sadece 1'inde (% 8) 30 mg/ay dozuna rağmen GH seviyesinin 2 ng/ml altına indirilemediği görüldü. İkinci kez operasyon uygulanan 6 hastanın yalnızca 1 tanesinde (% 16) kür elde edilebilirken, beşinde (%83) operasyona sekonder hipopitüitarizm geliştiği görüldü. Birinci operasyon ile karşılaştırıldığında kür başarısı yönünden anlamlı farklılık saptanmaz iken, hipopitüitarizm gelişme riski anlamlı yüksek bulundu ($p=0.008$).

Sonuç olarak mikroadenomu olan hastalarda transsfenoidal operasyon sonrası kür olasılığı yüksek iken makroadenomlularda bu olasılık çok düşük bulundu. Bizim elde ettiğimiz kür oranlarının yayınlardan daha düşük olmasının nedeni operasyonların tecrübeli sayılabilecek cerrahlar tarafından yapılmamış olmasına bağlandı. İkinci operasyon sonrasında kür elde etme olasılığı çok daha azalırken, komplikasyon görülme olasılığının arttığı görüldü. Makroadenom ve mikroadenomlularda uygulanan oktreotid tedavisinin büyüme hormonu seviyesini güvenli sayılan seviyelere baskıladığı ve operasyona seçenek olabileceği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Oktreotid, Transsfenoidal Cerrahi, Hipopitüitarizm.

Therapeutic Results Of Our Acromegalic Patients

SUMMARY

We aimed to evaluate our therapy results in acromegalic patients for last ten years. Although 52 acromegalic patients admitted to our center, only 30 (M/F: 13/17) patients whose follow-up data were available enrolled into the study. Their mean age was 43 ± 38 (28-64) years, mean age of diagnosis was 39 ± 9 (26-60) years and mean follow-up period was 42 ± 38 (5-127) months. Basal or nadir postglucose GH level less than 2 ng/ml accepted as cure criteria. After diagnosis, all patients operated transsfenoidally in different medical centers by different surgeons and the cure rate of first operation was 33 % (10/30). The cure rates were 63 % and 15 % in patients with microadenomas (n=11) and macroadenomas (n=19) respectively. And the difference was statistically significant ($p<0.05$). Four of 11 patients with unsuccessful surgery were cured with radiotherapy and hypopituitarism occurred in 2 of them. GH levels could not be suppressed below 2 ng/ml even 30 mg/month dose, in only one (8 %) of 11 patients treated with octreotide-LAR. While the cure has established in 1 (16 %) of reoperated 6 cases, postoperative hypopituitarism was observed in 5 (83 %) of them. Although there was no meaningful difference in the cure rates between first and second operation, the risk of hypopituitarism was significantly higher in reoperated patients ($p=0.008$).

In conclusion cure rate probability was found higher in patients with microadenomas after transsfenoidal operation while it was very low in patients with macroadenomas. Our low cure rates could be attributed to the fact that the operations have been performed by inexperienced surgeons. While cure probability decreases after the second operation, complication risk increases. Octreotide therapy, which could be used as an alternative choice to the surgery, revealed high success rates in microadenomas and macroadenomas.

Key Words: Acromegaly, Octreotide, Transsfenoidal Surgery, Hypopituitarism.

Geliş Tarihi: 09.10.2003
Kabul Tarihi: 10.12.2003

Doç. Dr. Erdinç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD Bursa
Tel: 224-442 89 98
Fax: 224-442 80 31
e-mail:ererturk@uludag.edu.tr

Akromegali tedavisinde temel amaç hipofiz adenomunun çıkarılarak lokal etkilerinin ve aynı zamanda büyüme hormonu (GH) hipersekresyonuna bağlı gelişebilecek metabolik komplikasyonların

önlenmesidir. Bu hastalarda GH sekresyonu kontrol edilemediğinde yol açtığı metabolik değişiklikler ile artmış mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Akromegalide kür kriteri olarak çok değişik kriterler kullanılmış ve henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Genel olarak kür olarak kullanılan kriter serum GH seviyesinin 2 ng/ml altına indirilebilmiş olması ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin de yaş ile uyumlu referans değerleri arasına indirilmesidir^{1,2}.

Akromegali hastalarının tedavisinde cerrahi yaklaşım günümüzde halen öncelikle tercih edilmektedir. Kranial girişime göre komplikasyon olasılığının çok daha düşük olması nedeni ile hipofiz cerrahisinde yaygın olarak transsfenoidal girişim kullanılmaktadır. Transsfenoidal cerrahi girişim sonrası akromegali hastalarında kür oranları çeşitli serilerde farklı kür kriterleri kullanılarak yayınlandığından tüm yayınları homojen olarak karşılaştırmak olası değildir. Ancak başarı oranı % 42 ile % 76 arasında değişmektedir^{3,4}. Cerrahi başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisinin hipofiz adenomunun büyüklüğü olduğu bilinmektedir. Mikroadenomlarda başarı olasılığı % 39-91 arasında iken, makroadenomlarda bu oran ancak % 12-70 arasında bildirilmiştir⁵⁻⁸. Cerrahi tedavinin başarı olasılığını etkilediği saptanan diğer faktörler operasyon öncesi GH veya IGF-1 düzeyleri ile kavernoöz sinüs infiltrasyonunun varlığıdır^{4,5,9}. Ancak nadir bir hastalık olan akromegali tedavisinde operasyonu yapan cerrahın deneyiminin de cerrahi başarıda çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir^{5,10,11}.

Cerrahi tedavi ile kür elde edilemediğinde radyoterapi (RT) ve/veya uzun etkili somatostatin analogları ile medikal tedavi gerekmektedir. Radyoterapinin küratif etkinliği genellikle 2-5 yıl içinde ortaya çıkmakta ve beraberinde yüksek olasılıkla hipopitüitarizm gelişmektedir. Gamma-knife tedavisi konvansiyonel radyoterapiye göre GH düzeylerinde daha hızlı bir düşüş sağlamakta ve daha az oranda hipopitüitarizme neden olmakta ise de tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla deneyim gerekmektedir¹². Uzun etkili somatostatin analogları günümüzde akromegalinin medikal tedavisinde çoğunlukla cerrahi sonrası kür elde edilemeyenlerde kullanılmakta, % 69-72 hastada GH değerlerini istenilen düzeylere indirmekte ve semptomatik iyileşme sağlamaktadır^{13,14}.

Bu çalışmamızda son 10 yılda akromegali tanısı konulup opere edildikten sonra kliniğimizde izlenen hastaları inceledik. GH seviyesi güvenli olarak adlandırılan seviyelere indirilebilen hasta sayısını saptayarak transsfenoidal cerrahi girişimin başarı oranlarının hesapladık. Operasyon başarısında operasyon öncesi hangi bulguların önemli olduğunu saptamaya çalıştık. Bu oranları literatürde yayınlanan oranlarla karşılaştırdık ve bizim sonuçlarımızdaki farklılıkların nedenini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği arşivi taranarak yapıldı. 1992-2002 yılları arasında toplam 52 akromegali hastasının operasyon öncesi veya operasyon sonrası başvurduğu saptandı. Tüm bu hastaların hastane kayıtları incelendi, gerekli olan olguların telefon ve adreslerine ulaşmaya çalışılarak son durumları ve laboratuvar bulguları hakkında bilgi edinildi. Dosyasında yeterli

laboratuvar ve izlem verisi olmayan ve kendilerine ulaşılamayan 22 hasta çalışmaya alınmadı. Kendilerine ulaşılabilen ve yeterli klinik bilgi sahibi olunabilen toplam 30 olgu istatistiksel değerlendirmeye alındı (Tablo I). Hastaların yaş ortalaması (yaş aralığı) 43 ± 10 (28-64) yıl, akromegali tanısını aldıkları yaşları ise 39 ± 9 (22-60) yıl idi. Klinik bilgilerine ulaşılabilen 30 hastanın izlem süresi içinde ex olan olgu yoktu. Olguların ortalama izlem süreleri 42 ± 38 (5-127) ay idi.

Tablo I- Hastaların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri.

Özellik	
n	30
Yaş (yıl)	43 ± 10
Tanı yaşı (yıl)	39 ± 9
Büyüme Hormonu (ng/ml)	47 ± 75
Mikroadenom/makroadenom	11 / 19
Diyabetes Mellitus (%)	9 / 30 (30)
Hipertansiyon (%)	7 / 30 (23)
Tirotoksikoz (%)	3 / 30 (10)

Tüm hastaların operasyon öncesi bazal şartlarda serum GH ölçümleri mevcuttu. İki kez ölçülen GH seviyesi 25 ng/ml üzerinde olan hastalar, klinik bulgular ve sella MR da adenom varlığında akromegali tanısı ile tedaviye alındılar. Büyüme hormonu seviyeleri 2-25 ng/ml arasında olan 8 akromegali şüpheli kişide oral glukoz yükleme testi ile GH süpresyonu değerlendirildi. Bu amaçla 10 saatlik açlığı takiben hastalara 100 gram glukoz verilerek 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda GH seviyesine bakıldı. OGTT sırasında GH seviyesi 2 ng/ml altına baskılanamayan hastalar akromegali olarak kabul edildi. Hastanemizde düzenli IGF-1 düzeyi ölçümü yapılmadığından, hastaların çoğunda IGF-1 ölçümü olmadığı görüldü. Operasyon öncesi ancak bazı hastalarda IGF-1 düzeyine bakılabilmiş olması ve farklı laboratuvarlarda incelenmiş olması nedeni ile bu sonuçlar istatistiksel hesaplamalarda kullanılmadı. Operasyon öncesi çekilen sella MR ile tüm hastalarda pitüiter kitle saptandı. Kitle boyutu 1 cm'in üzerinde olanlar makroadenom, küçük olanlar mikroadenom olarak sınıflandırıldı.

Tüm hastaların tanı konduktan sonra 1-12 ay sonra transsfenoidal yolla hipofizektomi operasyonu geçirdikleri görüldü. Hastaların 6'sının başka hastanelerde olmak üzere 24'ünün hastanemizdeki beyin cerrahları tarafından opere edildiği, en çok operasyonu yapmış olan cerrahın 30 olgundan sadece 9 tanesini opere ettiği, diğerlerinin ise 1-6 arasında hasta opere ettiği saptandı.

Operasyon sonrası hastaların kür olma kriteri olarak serum GH seviyesinin bazal veya glukoz yükleme testi sonrası 2 ng/ml altına inmesi kullanıldı. Hipopitüitarizm tanısı tiroid hormonlarının, gonad hormonlarının ve prolaktinin bazal şartlarda ölçülme-

Akromegali Sonuçlarımız

siyle, adrenal korteks hormonlarının ise bazal şartlarda ölçülmesiyle ve gerekirse insülin hipoglisemi testi yapılarak konuldu.

Tüm hastalara postoperatif 3-6 ay sonra sella MR çekildi. Rezidü kitlesi rezeke edilebileceği düşünülen 6 hasta tekrar operasyona alındı. Altı hastadan 2'si kraniotomi ile 4'ü ise tekrar transsfenoidal yolla hipofizektomi operasyonuna alındı. Kür elde edilemeyen hastaların bazılarında konvansiyonel (n=8) ve bazılarında gamma-knife (n=3) olmak üzere radyoterapi uygulandı. Operasyon sonrası kür olmayan olgulardan 13 tanesine oktreotid tedavisi başlandığı görüldü. Oktreotid-LAR tedavisine ayda 10 mg'lık tek doz derin im enjeksiyon ile başlandı. Büyüme hormonu seviyesini 2 ng/ml altına indirmeyi sağlamak amacıyla ile doz artışına gidilerek maksimum olarak ayda bir 30 mg uygulandı. 10 mg dozunda kullanan 2 hastanın serum büyüme hormonu düzeyleri 2 ng/ml üzerinde olmasına karşın ekonomik nedenler ile hastaların doz artışı yapamadıkları ve tedaviye devam edemedikleri anlaşıldı.

Büyüme hormonu ölçümleri chemiluminassay (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA) ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde ölçülen en düşük serum GH seviyesi kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Khi kare testi, Pearson korelasyon analizi ve Students' t-testi kullanıldı.

Bulgular

İlk operasyondan önce çekilen MR ile saptanan adenom boyutlarına göre ayrıldığında 11 hastanın mikroadenomu olduğu, 19 hastanın ise makroadenomu olduğu saptandı. Operasyondan önce yapılan GH ölçümlerinde elde edilen değerler ortalaması 47.3 ± 75.2 ng/ml idi. OGTT ile baskılama testi yapılan 8 hastada GH değerlerinde ortalama % 10 oranında baskılanma sağlanarak 14.9 ± 6.7 ng/ml'den 13.3 ± 7.5 seviyesine indiği görüldü.

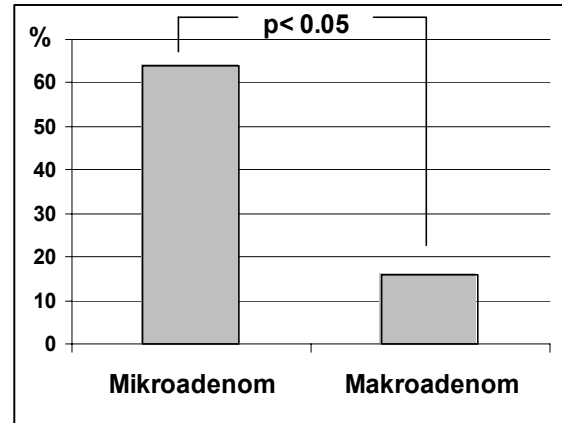
Hastaların 1. operasyonları sonrası yapılan değerlendirmede GH seviyelerinin yaklaşık yarı yarıya indiği görüldü (Tablo II). Hastalardan 10 tanesinin GH seviyesinin bazal şartlarda 2 ng/ml altında olduğu görüldü. Altı hastanın ise ölçülen GH seviyelerinin 25 ng/ml üzerinde kaldığı görüldü. GH seviyesi 2-25 ng/ml arasında olan 5 hastaya OGTT ile baskılama testi uygulandı. Bu hastaların bazal durumda bulunan en düşük GH seviyesi 7.7 ± 2.5 ng/ml iken, OGTT ile % 11 baskılama olduğu ve 6.8 ± 1.8 ng/ml'e kadar düşürülebildiği görüldü. Bu 5 hastanın hiç birinde GH seviyesi 2 ng/ml'nin altına inmedi.

Tablo II- Akromegali hastalarının (n=30) transsfenoidal 1. operasyondan önceki ve sonraki bazı özellikleri

Özellik	Preoperatif	Postoperatif
Büyüme hormonu (ng/ml)	47 ± 75	26 ± 56
OGTT ile büyüme hormonu (ng/ml)	13.3 ± 7.5	6.8 ± 1.8
Hipopitüitarizm	0 / 30	3 / 30
Büyüme hormonu < 2 ng/ml	0 / 30	10 / 30
Makroadenom sayısı	19 / 30	8 / 30

Birinci operasyon sonrası kür olarak kabul edilen hasta sayısı 10 idi. Hastaların operasyon sonrası MR görüntülemeleri değerlendirildiğinde 15 olguda hiçbir kitle görüntüsünün kalmadığı, 7 olguda ise mikroadenom veya operasyon sekeli olarak yorumlanabilecek görüntülerin varlığı saptandı. Geri kalan 8 olguda ise pitüiter kitle görünümü belirgin olarak makroadenom şeklinde sürmekte idi. Operasyon sonrası manyetik görüntüleme ile kitle görülemeyen 15 olgudan 9'unda kür elde edildiği, geri kalan 6 olguda ise kür sağlanmadığı ve diğer tedavi yöntemlerine geçildiği görüldü. Manyetik görüntüleme kulan kitle boyutları 1 cm'den büyük olarak bildirilen 8 olgunun hiçbirinin kür olmadığı anlaşıldı.

Hastaların operasyon öncesi kitle boyutlarına göre kür oranlarını belirlemek amacıyla ile makroadenomu ve mikroadenomu olan hastalar ayırt edilerek sonuçlar tekrar değerlendirildi. Operasyon sonucunda kür olan olgular ele alındığında mikroadenomu olan 11 olgunun 7'sinde kür (% 63) sağlanmış iken, makroadenomu olan 19 olgudan ancak 3'ünde (% 15) kür sağlanabildiği görüldü (Şekil 1). Mikroadenomlu olgulardaki kür oranı ile makroadenomlu olgulardaki kür oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.042$).



Şekil 1.

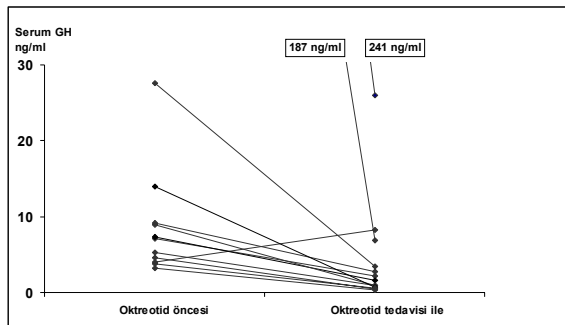
Operasyon sonrası mikroadenomlu ve makroadenomlu olgularda kür oranları

Birinci operasyon sonucu kür sağlanamayan 20 olgudan 6 hastaya reoperasyon uygulandığı ve sadece 1 tanesinde kür sağlanabildiği görüldü. Birinci operasyon ile elde edilen kür oranı % 33 iken ikinci operasyon ile ancak % 16 olguda kür elde edilebildi ($p>0.05$). Hipopitüitarizm görülme oranı açısından değerlendirildiğinde; birinci operasyon sonrasında

hipopitüitarizm oranı % 10 (3/30) iken, 2. operasyon sonrası görülen hipopitüitarizm oranı % 83 (5/6) idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.008$).

Konvansiyonel radyoterapi gören hasta sayısı 8 idi. Konvansiyonel radyoterapi sonrası 3 hastanın sırası ile 34, 32 ve 23. aylarda kür olduğu saptandı. Kür olan bu 3 hastanın radyoterapi sonrası izlem süreleri sırası ile 46, 122 ve 33 ay olup, sadece bir hastada hipopitüitarizm geliştiği görüldü. Kür olmayan diğer 5 hastanın hiç birinde radyoterapiye bağlı hipopitüitarizm gelişmedi. Gamma knife tedavisi gören 3 hastadan 26 ve 7 aydır izlemde olan ikisinde kür elde edilemediği, 24 aydır izlemde olan bir hastada ise 21. ayında kür olduğu saptandı. Gamma knife tedavisi gören hastalardan yalnızca kür olan hastada hipopitüitarizm gelişti.

Oktreotid-LAR tedavisi gören 13 hastanın serum GH düzeyi ortalaması tedavi öncesi 40.2 ± 78.2 ng/ml iken, tedavi sırasında elde edilen en düşük değerlerin ortalaması 4.24 ± 7 ng/ml olarak saptandı (Şekil 2). Tedavi sırasında 8 hastada büyüme hormonu seviyesinin 2 ng/ml altına indirildiği, bu 8 hastanın 3 tanesinin 20 mg, 5 tanesinin de 10 mg dozunda oktreotid-LAR tedavisi kullanmakta olduğu görüldü. Oktreotid tedavisi gören 5 olguda GH seviyesinin 2 ng/ml altına indirilemediği, bu 5 olgudan 2'sinin ekonomik nedenler ile doz artışı yapamayarak tedaviye devam edemediği, 20 mg kullanan 2 hastada doz yükseltilmesi planlandığı görüldü. Sadece bir hastada 30 mg/ay dozunda oktreotid kullanılmasına karşın GH seviyesinin 2 ng/ml altına indirilemediği saptandı.



Şekil 2.

Oktreotid tedavisi ile serum büyüme hormonu seviyesinde elde edilen değişiklikler

Tartışma

Akromegalide hastalık aktivite göstergesi olarak bazal GH seviyesini, gün içinde ölçülen çeşitli GH değerlerinin ortalamasını, glukoz yükleme testi sırasındaki en düşük GH değerini veya test sırasında ölçülen değerlerin ortalamasını veya IGF-1 ölçümünü kullanan çalışmalar vardır^{3,6,15}. Uzun yıllar akromegali tedavisinde biyokimyasal kür kriteri olarak GH seviyelerinin 5-10 ng/ml altına indirilmesi kabul edilmiş; ancak uzun dönemdeki survi çalışmalarında bu düzeylerdeki GH değerleri ile takip edilen

hastalardaki mortalite oranlarının normal popülasyona göre yüksek olduğu görülmüştür¹⁶. 1993 yılında Bates ve ark'nın yaptığı çalışmada GH seviyesi 2 ng/ml seviyesinin altında saptanan hastaların morbidite ve mortalitelerinin yaşlılarından farklı olmadığı gösterilmiştir¹⁷. Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda da bu veriler doğrulanmıştır¹⁸. Yaygın olarak kabul edilen bir kriter olduğundan çalışmamızda da GH seviyesi 2 ng/ml altındaki değerler kür olarak kullanılmıştır. Bu değerlerin aslında "kür" olarak tanımlanmaması gerektiği, kişinin mortalite ve morbiditesinin artmadığı "güvenli" seviyeler olarak adlandırılması gerektiği kabul edilmektedir. Daha hassas ölçümler veya daha geniş serilerde daha uzun süreli yapılan araştırmalarla "kür" olarak kabul edilebilecek seviyeler tespit edilmelidir.

Akromegali hastalarının tedavisinde gerek mikroadenomlarda gerekse makroadenomlarda transsfenoidal hipofizektomi halen genellikle ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Tedavideki temel amaç olan tümörün total çıkarılarak lokal ve sekretuar etkilerinin ortadan kaldırılması cerrahi tedavi ile mümkündür. Ancak cerrahi tedavi, başarı olasılığı çok yüksek bir tedavi yöntemi değildir. Kullanılan biyokimyasal kriterlerinin farklılığı nedeni ile çalışmalardaki cerrahi başarı oranlarını tam olarak karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Akromegali hastalarında cerrahinin başarısını gösteren çalışmalara bakıldığında da verilen oranların çok farklı olduğu görülmektedir (Tablo III). Operasyonların başarısında saptanan bir özellik mikroadenomlu hastalardaki güvenli sonuç elde etme olasılığının makroadenomlulara göre çok daha fazla olmasıdır. Çalışmalar incelendiğinde başarı oranları yüksek bulunan merkezlerdeki operasyonların tek cerrah tarafından yapıldığı görülmektedir^{4,9,10}. Çalışmalarda gözlenen diğer bir özellik de yıllar geçtikçe transsfenoidal operasyonlar sonrasında başarı oranının artmasıdır⁶. Sonuç olarak başarı oranlarında cerrahin tecrübesinin çok önemli olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur.

Bizim olgularımızda operasyon sonrası GH seviyesi güvenli aralığa indirilebilen hasta oranı % 33 olarak bulunmuştur. Yayınlardaki sonuçlara göre değerlendirildiğinde başarı oranının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki hasta gurubunun makroadenom mikroadenom oranı diğer çalışmalardan farklı değildir. Mikroadenomlu ve makroadenomlu hastaları ayırt ederek yaptığımız değerlendirmede de başarı oranları diğer çalışmalardan çok düşüktür. Mikroadenomlu olgularımızdaki başarı oranı % 63 iken, makroadenomlu olgularda bu oran % 15'de kalmıştır. Mikroadenomlarda başarı oranları diğer çalışmalardaki sonuçlar ile kısmen uyumlu olmakla birlikte makroadenomlu olgulardaki başarı oranlarının çok düşük seviyede kaldığı görülmektedir. Makroadenomlu olgulardaki başarı oranlarının % 70 olduğunu bildiren seriler vardır⁸. Bizim serimizde ise başarı oranı % 15'dir. Başarı oranı bizim gibi

Akromegali Sonuçlarımız

oldukça düşük olan Lisset ve ark.'nın çalışması değerlendirildiğinde onlarda da değişik cerrahlar tarafından operasyonların yapıldığı anlaşılmaktadır⁵. Özellikle makroadenomlu olgulardaki başarıda cerrah tecrübesinin çok daha önemli olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda birinci operasyonda güvenli GH seviyesi sağlanamayan 6 hastaya reoperasyon uygulan-

yon sonrası gözlenen hipopitüitarizm oranı ile kıyaslandığında ikinci operasyon sonrası hipopitüitarizm gelişme olasılığının çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda birinci ve özellikle de ikinci operasyon sonrası saptanan hipopitüitarizm oranlarının çok yüksek bulunmasında, olgularımızın farklı cerrahlar tarafından opere edilmiş olmasının rolü olduğu düşünülmektedir.

Tablo III- Akromegali de pituitier cerrahinin başarı oranları

	Kür kriteri ng/ml	n (mikro/ makroadenom)	Mikroadenom başarı (%)	Makroadenom başarı (%)	Total başarı (%)
Davis ve ark. ¹⁵	Basal GH<2 OGTT ile GH<2	175 (90/85)	—	—	52
Lissett ve ark. ⁵	OGTT ile ortalama GH<2	73 (18/ 51)	39	12	18
Fahlbusch ve ark. ⁸	Bazal GH< 5	396 (105/ 291)	83	70	73
Sheaves ve ark. ³	Ortalama GH<2	100 (53/ 47)	61	23	42
Swearingen ve ark. ⁶	OGTT ile GH<2 Normal IGF-1	162 (33/129)	91	48	57
Abosch ve ark. ⁴	Ortalama GH<5	254 (??/?)	—	—	76*
Ahmed ve ark. ⁷	Ortalama GH<2	139 (79/60)	91	46	67
Gittoes ve ark. ¹⁰	Bazal GH<2 OGTT ile GH<0,8	66 (22/44)	86	52	64
Biermasz ve ark. ²⁵	Bazal GH<2 OGTT ile GH <2 Normal IGF-1	59 (??/?)	67	60	61
Shimon ve ark. ⁹	Ortalama GH<2 OGTT ile GH<2 Normal IGF-1	98 (46/52)	84	64	74
Ertürk ve ark.	Bazal GH<2 OGTT ile GH<2	30 (11/19)	63	15	33

* operasyon sonrası kısa dönem sonuçları alınmıştır.

mış olup sadece 1 hastada (% 16) istenilen GH seviyesi elde edilebilmiştir. Birinci operasyonla kıyaslandığında reoperasyon başarısının daha düşük olduğu diğer çalışmalarda da görülmektedir. Farklı çalışmalarda reoperasyon başarısı % 8 ile % 31 arasında bildirilmiştir^{8,9,19}. Genel olarak ikinci operasyon başarısı çok düşük olarak bulunurken nadir olarak Abe ve Lüdeke'nin²⁰ çalışmasında olduğu gibi, % 57 oranında başarı bildiren yayınlar da mevcuttur. Bu çalışmada araştırmacılar yüksek başarı oranlarında cerrah deneyiminin yanı sıra intraoperatif GH ölçümünün kullanılmasının yararı üzerinde durmuşlardır.

Transsfenoidal operasyonlarda karşılaşılabilen önemli komplikasyonlardan biri izole veya mikst hipopitüitarizmdir. Yapılan çalışmalarda hipopitüitarizm oranı % 2-5 arasında bildirilmektedir^{4,6}. Ancak hasta ikinci kez operasyona alınıyorsa oranların % 50'lere çıktığı görülmektedir²⁰. Bizim çalışmamızdaki oranlar ise literatür verilerinden daha yüksektir. Birinci operasyon sonrası saptanan hipopitüitarizm oranı % 10 (3/30), ikinci operasyon sonrası ise bu oran % 83 (5/6) olarak saptanmıştır. Birinci operas-

yon sonrası kür elde edilemeyen olgularda medikal tedavi, radyoterapi ile birlikte veya tek olarak kullanıldı. İzlem süreleri kısa olmakla birlikte radyoterapi uyguladığımız 11 olgunun verilerini incelediğimizde, ancak 4 tanesinde (%36) GH seviyesinin güvenli bulunan düzeye indirilebildiği ve 2'sinde (%18) hipopitüitarizm geliştiği görüldü. Radyoterapi alanların uzun dönem takip edildiği iki çalışmada kür oranları sırası ile beşinci yılın sonunda % 75, % 35, onuncu yılın sonunda %76, %53, onbeşinci yıl sonunda % 87, % 66 olarak verilmiştir^{21,22}.

Medikal tedavi seçenekleri arasında son yıllarda uzun etkili somatostatin analogları yaygın olarak kullanılmaktadır. Oktreotid tedavisi ile sadece biyokimyasal remisyon değil, tümör boyutlarında küçülme elde edilebildiğini de bildiren makalelerin yayınlanmasından sonra bu konuda yapılan çalışmalar artmıştır²³. Hatta son zamanlarda oktreotid tedavisinin primer tedavi olarak kullanımı tartışılmaktadır^{13,14}. Colao ve ark¹³ yayınladıkları 36 hastalık serilerinde 15 de nova, 21 postoperatif rezidü kitlesi bulunan hasta 24

ay boyunca oktreotid-LAR tedavisi ile takip edilmiştir. Çalışma sonunda % 69.4 hastada istenilen GH düzeyleri (<2 ng/ml), % 61.1 hastada normal IGF-1 düzeyleri elde edilmiştir. Primer tedavi olarak oktreotid-LAR alan 15 hastanın 12'sinde, adjuvan tedavi alan ve tümör boyutları açısından incelenen 9 hastanın ise 5'inde tümör boyutlarında küçülme saptanmıştır. Cozzi ve ark.'nın¹⁴ daha geniş vaka serisine sahip olan çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada 51 hasta primer (daha önce hiç tedavi almamış ya da sadece farmakoterapi görmüş hastalar), 59 hasta ise adjuvan (RT ya da cerrahi sonrası) tedavi olarak oktreotid-LAR (20-40 mg/ay) kullanmıştır. İzlem süresinin sonunda % 72 hastada GH sekresyonunda baskılanma (<2 ng/ml), % 75 hastada ise IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır.

Çalışmamızda 13 olgu cerrahi ile kür elde edilemediği için oktreotid-LAR tedavisine alındı. Güvenli sayılabilecek seviye olan 2 ng/ml altına oktreotid tedavisi ile ulaşılabilen hasta sayısı 8 (% 61) idi. İki hastanın doz artışı yapması gerektiği halde tedaviyi kesmek zorunda kaldığı, 2 hastanın ise henüz yapılan doz artışı ile kontrole gelmediği belirlendi. Çalışmamızda oktreotid-LAR uygulanan 13 hastanın sadece birinde (% 7) 30 mg/ay dozuna rağmen GH düzeyinin 2 ng/ml altına indirilemediği görüldü. Tedavi sırasında oktreotid kullanımına bağlı % 25 hastada kolelithiazis gelişimi dışında major bir yan etki gözlenmedi. RT ya da cerrahi sonrası gözlenen hipopitüitarizm, optik sinir hasarı gibi ciddi yan etkilerle kıyaslandığında geçici bulantı, abdominal şişkinlik tarzında yakınmalar (% 8) ile kolelithiazis gelişimi (% 18-26) gibi gastrointestinal yan etkileri bulunan oktreotid oldukça güvenilir ve etkin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır^{14,24}.

Sonuç olarak bu çalışma ile hipofiz operasyonlarının tecrübeli cerrahlar tarafından yapılması gerektiği gerçeğini bir kez daha göstermiş olduk. Özellikle makroadenomu olan akromegali hastalarında cerrahi başarı olasılığının tek bir cerrah tarafından hipofiz ameliyatı yapılmayan merkezimizde çok düşük olduğu görüldü. Literatürde de yayınlandığı gibi. İkinci operasyon ile başarı elde edilme olasılığının çok düşük olduğunu gösterdik. İkinci operasyonun GH hipersekresyonunu kontrol etmek için değil, bazı semptomları varlığında düşünülmesi gerektiği sonucuna vardık.

Akromegali hastalarının ilk operasyonları sonrasında kür elde edilemediğinde uygulanan tedavi maliyetleri çok yüksektir. Yıllık insidansı milyonda 3-4 arasında bildirilen akromegali tedavisinde cerrahi deneyim elde edebilmek için bölgelerde belli merkezlerde operasyonların tek bir cerrah tarafından yapılması gerekmektedir. Aksi takdirde yüksek mortalite ve morbiditeye bağlı olarak yüksek maliyetler ile karşılaşmamız kaçınılmazdır.

Son dönemde akromegali tedavisinde uzun etkili somatostatin analogları sık kullanım alanı bulmuştur. Çalışmamızda da oktreotid-LAR tedavisinin akromegali hastalarındaki etkinliğini gözledik. Henüz operasyon öncesi tedavi seçeneği olmasa bile cerrahi sonrası kür elde edilemeyen pek çok hastada radyoterapi gerekliliğini ortadan kaldırdığı kanaatine vardık.

Kaynaklar

1. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2646-52.
2. Holdaway IM, Rajasoorya CR, Gamble GD, Stewart AW. Long-term treatment outcome in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(4):185-92.
3. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, Grossman AB, Besser GM, Wass JA. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(4):407-13.
4. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3409-10.
5. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JR, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(5):653-7.
6. Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3409-10.
7. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(5):561-7.
8. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Evidence supporting surgery as treatment of choice for acromegaly. *J Endocrinol* 1997;155 Suppl 1:S53-5.
9. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery* 2001;48(6):1239-43.
10. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly--the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM* 1999;92(12):741-5.
11. Clayton RN. How many surgeons to operate on acromegalic patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(5):557-9.
12. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3105-12.
13. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2779-86.
14. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3090-8.

Akromegali Sonuçlarımız

15. Davis DH, Laws ER Jr, Ilstrup DM, Speed JK, Caruso M, Shaw EG, Abboud CF, Scheithauer BW, Root LM, Schleck C. Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1993;79(1):70-5.
16. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2730-4.
17. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86(5):293-9.
18. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2(1):29-41.
19. Long H, Beauregard H, Somma M, Comtois R, Serri O, Hardy J. Surgical outcome after repeated transsphenoidal surgery in acromegaly. *J Neurosurg* 1996;85(2):239-47.
20. Abe T, Ludecke DK. Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly. *Neurosurgery* 1998;42(5):1013-21.
21. Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F. Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(3):321-7.
22. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3779-85.
23. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, Young W, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheeler L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3031-3.
24. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, James RA, McConnell M, Roberts GA, Scanlon MF, Stewart PM, Teasdale E, Turner HE, Wass JA, Wardlaw JM. 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-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4554-63.
25. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4596-602.