

Akromegali

Acromegaly

● Bekir Uçan¹, ● Taner Demirci²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Akromegali aşırı büyüme hormonu (BH) salınımı sonucu ortaya çıkan klinik sendromdur. Akromegalinin en sık nedeni ön hipofizde BH salgılayan adenomdur. Akromegali başlangıcı sinsi ve genellikle yavaş seyirlidir. Hemen hemen tüm hastalarda akrall kemik ve yumuşak dokularda aşırı büyüme mevcuttur. Karakteristik bulgular alt çene çıkıklığı, el ve ayak büyümesidir. Akromegali hastalarında kardiyovasküler hastalık, kolon kanseri, tiroid kanseri ve diğer tümörlerde risk artışı görülmektedir. Ölüm genellikle kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olmaktadır. Akromegalinin temel tedavisi transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi sonrası kür sağlanmazsa uzun etkili somatostatin analogları, kabergolin, pegvisomant gibi medikal tedaviler kullanılır. Medikal tedaviye rağmen BH/IGF-1 veya adenom boyutunda artış olursa reoperasyon veya radyoterapi kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, tanı, tedavi

ABSTRACT

Acromegaly is the clinical syndrome that results from excessive secretion of growth hormone (GH). The most common cause of acromegaly is a GH secreting adenoma of the anterior pituitary. The onset of acromegaly is insidious, and its progression is usually very slow. Acrall osseous and soft tissue overgrowth is present in almost all patients with acromegaly. Prognathism and enlarged hands and feet are characteristic findings. Patients with acromegaly have an increased risk of cardiovascular disease, colon cancer, thyroid cancer, and other tumors. Death is generally caused by cardiovascular diseases. Transsfenoidal surgery is the main treatment option for patients with acromegaly. Medical treatment including long-acting somatostatin analog, cabergoline or pegvisomant is indicated in case of surgical failure. If adenoma size increases or GH/IGF-1 hypersecretion persists despite medical therapy, reoperation or radiotherapy would be treatment options.

Keywords: Acromegaly, diagnosis, treatment

Sorumlu Yazar: Bekir Uçan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: uzm.dr.bekir@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.11.2018 **Kabul Tarihi:** 09.01.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.485584

Cite this article as: Uçan B, Demirci T. Akromegali. J Health Sci Med 2019; 2(2): 62-67.

GİRİŞ

Akromegali büyüme hormonunun (BH) aşırı salınımı ile yavaş gelişen klinik bir hastalıktır. Ergenlik öncesi aşırı BH salgılanmasıyla jigantizm (hipofizer devlik) görülmektedir. Hastalığın başlangıcı ile tanısı arasında geçen süre yaklaşık 12 yıldır. Yıllık insidansı milyonda 6-8 yeni vaka olarak bildirilmiştir. Avrupa'da tahmini prevalansı milyonda 40-70'tir. Tanı alma yaşı ortalama 40 ile 45 arasındadır. Görülme oranı kadın ve erkeklerde benzerdir. Akromegalinin en sık nedeni BH salgılayan ön hipofiz adenomudur. BH salgılayan hipofiz adenomları prolaktinomadan sonra ikinci sıklıkta görülen fonksiyonel hipofiz tümörleridir. Tanı konulduğunda bu adenomlar genellikle >1cm olarak saptanmaktadır. Bu tümörler ön hipofizin lateral kanatlarından kaynaklanır ve %10'undan azı mikroadenom olarak ortaya çıkar. BH salgılayan adenomlar seyrek ve yoğun granüllü histolojik tiplere ayrılır. Bu adenomların %15'i laktotroflar içerir ve BH ile prolaktin birlikte salgılanır. BH salgılayan adenomlarda Gs proteininde somatik bir mutasyon ile aşırı cAMP üretimi olur. Guanin nükleotid stimülatör proteinin alfa subuniti (Gs-alfa) geni'nin aktive edici mutasyonu somatotrof adenomların %40'ında saptanmıştır. Bu aktive edici mutasyonlar adenilsiklaz aktivasyonuna, bu durumda hem hücre bölünmesinde artışa hem de GH üretiminde artışa neden olur. "Pituitary tumor transforming gene" ise tümörlerin çoğunda gözlenmektedir ve genelde invazif gidişi işaret eder. Xq26.3 geninde mikrodüplikasyonlar çocuklarda jigantizm ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyon GPR101 (G protein-coupled receptor 101) proteini ile ilişkilidir ve oluşan jigantizm "X-linked acrogigantism [X-LAG]" olarak tanımlanır. Bu gen mutasyonu erişkin akromegaliye %4 olarak saptanmıştır. Hiperplazi nadir olarak görülür. Familial izole pituitary adenom (FIPA) tümör supresör olarak işlev yapan aril hidrokarbon reseptör protein (AIP) geninde defekt ile karakterizedir. Son dönemlerde tanımlanan X'e bağlı akrojigantizm (X-LAG), ektopik GHRH salınımı (GHRH salgılayan hipotalamik gangliositom, hamartom), BH salgılayan adacık hücreli tümörler, karsinoid tümörler ve akciğer tümörleri nadir Akromegali nedenleridir. Akromegali nadir olarak ailesel akromegali, Carney kompleksi, MEN 1, MEN-4, McCune Albright gibi sendromlar ile birlikte görülebilir (1,2).

Akromegalinin klinik özellikleri, BH ve buna bağlı sekrete edilen karaciğer kaynaklı insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) artışı ile meydana gelmektedir. Bazı hastalarda tümörün direk kitle etkisine bağlı baş ağrısı (%8), görme alanı defektleri (%3), kranial sinir felçleri ve hipofizer yetmezlik gibi klinik durumlar da görülebilir. Görme alanı kaybı genellikle bitemporal hemianopsidir. Hipofizer fonksiyonlardan genelde gonadotropin ile ilişkili

olanlar eksilir. Bu durum kadınlarda oligomenore (%15) ve amenore (%62) gibi menstrüel düzensizlikler ile vajinal kuruluk ve galaktore ile kendini gösterirken erkeklerde ise sakalda azalma, libido azalması, erektil disfonksiyon ve testis volümünde azalmaya neden olur. Akromegaliye BH salınımı artar ve BH'nin dinamik kontrolü bozulur. Salınımın süresi, sıklığı ve amplitüdü artması nedeniyle gün boyu BH yüksekliği meydana gelir. Karakteristik gece piki gözlenmez. Artan BH'ye bağlı IGF-1'in plazma düzeyleri yükselmektedir. IGF-1'e bağlı olarak kemik, kıkırdak, yumuşak doku ve diğer organlarda büyüme olmaktadır. İnsülin direnci ve karbonhidrat intoleransı gibi etkiler ise BH'nin direkt etkisine bağlıdır. Hemen hemen tüm hastalarda kemik ve yumuşak doku aşırı büyümesine bağlı olarak geniş ve çıkık alt çene (makrognati), makroglossi, diş aralıklarının açılması, frontal çıkıntının belirginleşmesi, burun büyümesi, büyük el ve ayaklar ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda hastaların ayakkabı numaraları artmakta ve daha geniş yüzük kullanma ihtiyacı doğmaktadır. Yüzdeki değişiklikler hastaların eski fotoğrafları ile karşılaştırıldığında daha net farkedilebilir. Epifiz kapandıktan sonra hastalık ortaya çıkarsa hastalar kesinlikle uzamaz. Sinovyal doku ve kıkırdağın genişlemesi hipertrofik artropatiye neden olur. Sırt ağrısı ve kifoz sıktır. Kemik ve yumuşak doku bulgularına ek olarak aşırı terleme, ciltte yağlanma, eklem ağrıları, devamlı baş ağrısı, halsizlik, horlama, seste kabalaşma gibi bulgulara da sık rastlanır. Bazen en belirgin semptomlar yorgunluk ve halsizlik olabilir (3).

Akromegali tedavi edilmezse mortalite ve morbiditeye neden olabilen ilerleyici bir hastalıktır. Çok nadir olarak spontan iyileşme de görülebilir. Mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Ancak son dönemlerde tedavide gelişmeler sayesinde ölüm oranları azalmaya başlamıştır. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler hastalıklar görülebilir. Tiroid, karaciğer, kalp, akciğerler ve böbrekler büyür. Olguların %87'sinde MNG ya da diffüz guatr vardır. Genellikle ötiroid ya da subklinik hipertiroidiktirler. Hastaların %4'ünde tiroid kanseri gözlenir. Erkekler hipogonad olsa bile prostat büyümesi sıktır. Kardiyomiyopati aritmi ve diastolik disfonksiyonla karakterizedir. Sistolik disfonksiyon son dönemde izlenir ve hastalığın çok ileri olduğuna işaret edebilir. Kardiyomiyopatinin nedeni hem HT hem de hormon fazlalığıdır. Tedavi ile bir miktar düzelme olabilir. Kalp yetmezliği olguların %3-10'unda izlenir ve olmayanlarla karşılaştırıldığında kardiyak indeks yüksek, EF düşüktür. Aortik (%30) ve mitral (%5) regurjitasyon gibi kapak hastalıkları sıktır. Bununla birlikte aktif akromegali hiperinsülinizm, insülin direnci, %10-15 hastada aşikar diyabet ve %50 oranında bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilidir. Diyabe-

tik ketoasidoz nadirdir. PPAR gen ekspresyonunun azalması ve IGF-1'in epitel hücre üzerine etkileri ile ortaya çıktığı düşünülür. Adenomatöz polip riski %22, divertikül riski %39'dur. Erkek cinsiyet, cildinde >3 skin tag (et ben) olması, >50 yaş ve ailede kolon ca öyküsü prediktif faktörlerdir. Kolon Ca riski 2-14 kat artmıştır. Ayrıca mide, özofagus ve tiroid kanseri ile melanom sıklığı da artmıştır. Tanıda tüm akromegali hastalarına kolonoskopi tavsiye edilir. Takipte >50 yaş grubu için eğer BH/IGF-1 kontrolü tam olarak sağlanamamışsa 3-4 yılda bir takip önerilir. Aksi durumda kolonoskopi için belirlenen kılavuzlara göre hareket edilir. Tümörün büyümesi ile gonadotropin salınımının azalması, eşlik eden hiperprolaktinemi ve aşırı BH salınımının prolaktin-benzeri etkisi nedeniyle erkeklerde %46 kadınlarda yaklaşık %60 oranında hipogonadizm görülmektedir. Uyku apnesi %40-50 oranında izlenir. GH yüksekliğinin ciddiyeti, hastalık süresinin uzunluğu, obezite, ileri yaş ve erkek cinsiyet belirleyici kriterlerdir. Tedavi ile hastaların bazılarında düzelme olur. BH artışına bağlı hiperkalsüriye ikincil olarak %11 oranında böbrek taşı görülmektedir. IGF-1'in renal tübüler fosfat reabsorpsiyonunu artırıcı etkisinden dolayı, düzeyi genelde 5,5mg/dL'yi geçmeyen hipofosfatemi siktir (4).

TANI

El ve ayaklarda büyüme nedeniyle eldiven ve ayakkabı numarası artan, daha geniş yüzük kullanma ihtiyacı doğan, makrognati, diş aralıklarının açılması, frontal çıkıntının belirginleşmesi gibi tipik kaba yüz görünümü olan hastalar akromegali açısından taramalıdır. Tipik fenotipik bulguları olmayan fakat uyku apnesi, kontrolsüz diyabet, karpal tünel sendromu, kolon polipleri, hipertansiyon ile birlikte kalp yetmezliği, artrit ve aşırı terlemesi olan hastalarda da tarama önerilir. Özellikle zayıf bir bireyde yeni başlamış şiddetli horlama durumunda mutlaka akromegali akla gelmelidir

Akromegali genellikle aşikar klinik tabloyla gelir ve bu dönemde bakılan bazal açlık BH düzeyi(normal düzeyi: 1-5 ng/mL) %90'dan fazla hastada > 10 ng/mL olarak saptanmaktadır. Bu aralık 5-50 ng/mL kadar değişebilir. BH'nin kendine özgü bir salınım ritmi ve paterni olması, açlık, egzersiz, stres, uyku, kontrolsüz DM, malnütrisyon, KC ve böbrek hastalığı gibi durumlardan etkilenmesi, gün içinde 0,5-1 ng/mL gibi değerler ile 20-30 ng/mL (uyku öncesi ve/veya ciddi egzersiz sonrası) gibi değerler arasında dalgalanma göstermesi tanıda sadece BH bakmayı kısıtlayan nedenlerdir.

Tanı için en iyi tarama yöntemi IGF-1 bakmaktır. IGF-1 yaş ve cinsiyet persentillerine göre yüksek ise 75 gram oral glukoz tolerans testi ile 30 dakı-

ka arayla 2 saat boyunca radioimmünassay (RIA) yöntemiyle BH bakılarak doğrulama yapılır. Test sonucunda BH 1 ng/mL altına inmez ise akromegali tanısı konulur. 100 gram glukoz ile 60. dakikada BH düzeyi < 1 ng/mL olduğunda da tanı ekarte edilebilir. Eğer büyüme hormonu IRMA (immunoradiometric assay) veya ICA (immunochemiluminometric assay) gibi daha hassas yöntemle ölçülüyorsa cut-off değer 0,4 ng/mL olarak alınması daha doğrudur. Son dönemde kullanılmaya başlayan Süpersensitif BH kitleri ile BH 0,1 ng/mL altına suprese olması beklenir. Malnutrisyon, kronik böbrek yetmezliği, östrojen kullanımı, kötü kontrollü diyabet gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle bu gibi durumlarda eğer hastalıktan şüpheleniliyorsa GH-OGTT testi mutlaka yapılmalıdır. Akromegali tanısında rastgele bakılan BH düzeylerinin önemi yoktur. BH salınımı aralıklı olması ve bazı durumların (böbrek veya karaciğer yetmezliği, malnutrisyon, akut hastalık, östrojen kullanımı, anksiyete, egzersiz, anoreksiya nervoza, tip 1 diyabet) BH artışı yapabilmemesi nedeniyle tek BH ölçümü yeterli olmaz. Testosteron kullanımı, medroksiprogesteron içeren kontraseptiflerin kullanımı da ılımlı IGF-1 yüksekliğine neden olabilir. Bununla birlikte rastgele bakılan BH < 0.4ng/ml ve IGF-1 normal (yaş-cinsiyete göre) ise akromegali tanısını ekarte eder. Klinik olarak akromegali düşünülen ama IGF-1 ile OGTT-GH testi negatif olan hastalarda dinamik testler kullanılır. Bu testler:

TRH stimülasyon testi: 500 mcg TRH ampul kullanılır. Akromegali olan hastaların %50'sinde GH 20-30 dk içinde pik değere yükselirken normal olgularda yükselme izlenmez.

L-Dopa supresyon testi: 500 mg oral L-Dopa kullanılır. TRH testinin tam tersi olarak akromegali hastalarının %50'sinde GH suprese olurken (1 ng/mL) normal olgularda GH yükselir.

IGFBP-3 ne tanıda ne de takipte kullanılması tavsiye edilmez. Akromegalide aynen IGF-1 gibi yükselir ama %25 normal popülasyonda da yüksek bulunabilir. Klinik olarak aktif akromegalide IGF-1 ve BH değerleri genellikle uyumludur. Bazı durumlarda uyumsuzluk olabilir. Bu durumlarda yaşa göre IGF-1 değerleri ile doğrulama yapılır. Bazı çalışmalarda bu tip durumlarda IGFBP'nin de kullanışlı olabileceğini bildirmektedir. BH baskılı iken IGF-1 yüksekliği olması hafif hastalık, erken postoperatif dönem, radyoterapi sonrası ve hipertiroidizmde görülebilir. BH baskılı değilken IGF-1'in normal veya düşük olması ise cerrahi sonrası erken rekürrens, somatostatin analog tedavisi, dopamin agonist ve pegvisomant tedavisi nedeniyle olabilmektedir. Tanının doğrulanmasından sonra nedene yönelik hipofiz MR incelemesi yapılır. Olguların %90'ından fazlasında hipofiz makroadenomu saptanır. Hipofiz MR en sık tercih

edilen yöntemdir. 2 mm gibi küçük çaplı hipofizer lezyonları bile saptayabilir. Bazen mikroadenomlu olgular aynı zamanda “empty sella” ile birlikte görülür. Bu gibi durumda mikroadenom normal hipofiz dokusu içinde ve sella turcica’da lineer tarzda bulunur. Bunun nedeni GH üreten makroadenomun apopleksiye uğraması nedeniyle ani küçülüp empty sellaya neden olması, empty sella nedeniyle yüksek basınca maruz kalmış adenomun hipofiz dokusuyla birlikte itilerek çevre dokulara yapışması olabilir. Bu gibi durumlarda cerrahi öncesi kemik yapıların daha iyi görünmesi ve hipofizer adenomun çevre dokuyla ilişkisinin daha iyi anlaşılması için ilaveten hipofiz BT çekilmelidir. Eğer hipofiz MR görüntülemesi normal ise büyüme hormonu ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) salgılayan hipofiz dışı ektopik tümör odağı akla gelmelidir. Ektopik akromegali çok nadir görülür ve odak genellikle bronşial karsinoid tümördür. Ektopik odak saptamak için önce kranial ve eğer normalse sonra da abdominal ve toraks görüntüleme yapılmalıdır. Ektopik GHRH üretimi tüm akromegali olgularının %0,5’ini oluşturur. Bu hastalıkta kullanılan tek belirteç GHRH’nın kendisidir. Bu olgularda hipofiz boyutu bazen büyümüş olarak saptanabilir. Ancak GHRH ölçümü rutin olarak kullanılmaz. Sadece MR’da kesin sınırlı bir adenom görülmez ya da hipofiz cerrahisi yapıldıktan sonra somatotrof hücre hiperplazisi saptanırsa GHRH ölçümü önerilir. Kliniği şüpheli bazı hastalarda direkt ayak grafisinde topuk kalınlığının 22 mm üstü olması tanıda yardımcı olabilir (5-7).

TEDAVİ

Akromegalide tedavi hedefleri; serum IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde tutulması, BH düzeylerinin glukoz yüklemesi sonrası <1,0 ng/ml altında tutulması, hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı ve optik sinir basısı gibi), hipofiz fonksiyonlarının korunması, doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve DM gibi metabolik bozuklukların gerilemesi ile birlikte mortalite artışını engellemek olarak sıralanabilir. Akromegalide cerrahi, medikal ve radyoterapi olmak üzere üç tedavi yöntemi mevcuttur. Akromegalinin başarılı tedavisi ile kemik değişiklikleri dışında çoğu semptom ve bulgularda gerileme olmaktadır. Akromegali tedavisinde temel tedavi tecrübeli cerrahlar tarafından yapılan transnazal transsfenoidal hipofiz (TN/TS) cerrahisidir. Bu cerrahi yöntemi BH düzeyinde hızlı düşme, yüksek başarı oranı, postoperatif hipofiz yetmezliği oranının az olması ve düşük cerrahi morbiditesi nedeniyle tercih edilmektedir. Mikroadenomlarda ve görme fonksiyonlarında azalma gibi bası semptomları olan makroadenomlarda ilk tedavi seçeneğidir. Optik kiazma ile komşuluğu olan vakalarda da sonrasında

yapılacak olan medikal tedavinin etkinliğini arttırmak amacıyla debulking cerrahi önerilir. Mortalite %1’den azdır. Cerrahi sonrası potansiyel komplikasyonlarından biri en az 1 hormon eksikliğidir (%70’lere varan oranlarda). BOS kaçağı (%2), diabetes insipidus (%2) ve menenjit (%2) görülebilir. Tüm komplikasyonlar makroadenomlarda daha fazladır. Makroadenomlarda cerrahi başarı oranı %40-50 iken mikroadenomlarda %80-90’dır. Yaşlı olmak, tümör boyutunun küçük olması, ameliyat öncesi MR bulgularına göre düşük KNOSP evre skoru, T2 ağırlıklı serilerde hipointensite, preop hafif-ıımlı BH ve IGF-1 yüksekliği cerrahi öncesi remisyonu öngören belirteçlerdir. Bazal BH düzeyi > 50 ng/ml, tümör boyutu >2 cm ve ekstrasellar uzanımı olması cerrahi kür şansını azaltan faktörlerdir. Nüks tümörün çevre hayati dokulara bası yapması veya rezektabl olan intrasellar tümör varlığında tekrar cerrahi yapılabilir. Suprasellar uzanım gösteren büyük tümörlerde nadir olarak kraniotomi yapılmaktadır. Başarılı sonuçların elde edilmesinde başlıca belirleyici, hipofiz cerrahi ve ekibinin tecrübesidir. Deneyimli cerrahların bulunduğu referans merkezlerde operasyonun yapılması uygundur. Bu merkezlerde endokrinoloji, beyin cerrahisi başta olmak üzere multidisipliner yaklaşımı olan bir ekipten oluşmalıdır. Deneyimli bir cerrahın mikro ve makroadenomlar için cerrahi girişim sayısı tartışmalı olmakla birlikte yılda 50 olarak bildirilmektedir. Transsfenoidal cerrahi sonrası IGF-1 düzeyleri normal düzeye ulaşırsa ek tedaviye gerek yoktur. Fakat hastalar nüks açısından düzenli aralıklarla BH ve IGF-1 düzeyleri ile izlenmelidir. Postoperatif erken dönemde hipofizer fonksiyonlar açısından değerlendirilir. Postoperatif değerlendirmede esas olarak 12. Haftada BH ve IGF-1 bakılır. BH > 1 ng/ml ise glukoz ile BH baskılama testi yapılır. Baskılama sonrası en düşük BH değeri >1 ng/mL ise hastalığın devam ettiği yorumu yapılır. Böyle bir durumda uzun etkili somatostatin analogları (SSA) tedavide kullanılabilir. Baskılama testinin somatostatin analoglarıyla tedavi alan hastaların takibi/tedavilerinin değerlendirmesinde yeri yoktur. Eğer IGF-1 normalize olmamışsa, hastada halen rezidüel BH fazlalığı semptomu mevcutsa ve tekrar cerrahi yapılması endikasyonu yoksa medikal tedavi başlanması tavsiye edilir. İlk tedavi seçeneği hem BH düzeylerini azaltan hem de tümör boyutunu küçülten uzun etkili somatostatin analoglarıdır. Eğer uzun etkili somatostatin analogu ile kontrol sağlanamamışsa; eğer klinik iyi ve hormon yüksekliği hafif düzeyde ise tedaviye dopamin agonisti, eğer klinik kötü ve hormon fazlalığı ciddiye tedaviye pegvisomant eklenir. Tümörün cerrahi olarak kür olma ihtimali düşükse veya hasta opere olmak istemiyorsa uzun etkili somatostatin analogları primer tedavide kullanılabilir. Uzun etkili somatostatin analogları (oktreotid LAR, lanreotid otojel, pasireotid LAR)

iyi tolere edilebilir ve olguların %70'inde IGF-1 düzeylerinin normale gelmesini sağlar. SSA'lar ön hipofizden BH sekresyonunun inhibisyonunu, hipotalamik hormon olan Somatotrof salınımı inhibitör faktörü (SRIF) aracılığıyla yaparlar. Somatostatin analogları BH'den hem etkinlik hem de yarı ömür olarak üstündürler. Tümör hücresi yüzeyindeki SS reseptör sayısı ne kadar çoksa o kadar etkilidirler. Bu ilaçlara desensitizasyon gelişmez. Bu ilaçlar bilinmeyen bir mekanizma ile tümör boyutunu küçültürler. Tümör üzerinde antiproliferatif etkileri gösterilmiş ancak apoptotik indeks üzerine etkileri gösterilememiştir. Oktreotid ayda 1 defa 20 mg olarak (derin i.m.) başlanır ve IGF-1 düzeyine göre ihtiyaç olursa önce 30 ve sonra 40 mg'a yükseltilebilir. İlk uygulamadan sonra 2 ay IGF-1 bakılması tavsiye edilmez. Lanreotid 4-6 haftada 1 defa 60 mg başlanır ve 120- 180 mg'a kadar yükseltilebilir. Lanreotid için 120 mg/4hafta ile 180 mg/6hafta arasında etkinlik benzerdir (IGF-1 normalizasyonu ortalama %30). Yan etkiler de benzerdir. Yoğun granüllü tümörler daha küçük, daha fazla BH üretme potansiyeli olan ve tedaviye daha iyi yanıt verme potansiyeli olan tümörlerdir. Oysa seyrek granüllü olanlar daha büyük, daha invaziv, tedaviye yanıtı daha kötü olma eğiliminde olup daha çok kadınlarda ve gençlerde görülür. T2 seride hipointens olan tümörler cerrahiden önce ya da sonra olsun, SS analoglarına daha iyi yanıt verme eğilimindedirler. Özellikle horlama, karpal tünel sendromu ve yumuşak doku şişliği, sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonu, uyku apne gibi klinik durumlarda 1 yıl içinde daha çok iyileşme sağlarlar. SS analogları %30 hastada tümör boyutunda %20-50 arasında küçülme sağlayabilirler. Hastaların 1/3'ünde bulantı, abdominal rahatsızlık, şişkinlik, gevşek dışkılama, yağ malabsorbsiyonu görülebilir. Zamanla bu şikayetler azalır. Tedavi alan hastalarda takip eden ilk 18 ayda %56 oranında asemptomatik safra taşı ya da çamuru gelişir. Ancak rutin USG takibi önerilmemektedir. Semptomatik olduğunda yapılması önerilir. Daha az sıklıkta saç dökülmesi, konstipasyon ve bradikardi olur. İnsülin direncini geçici olarak kısmen yükseltirler ama DM ya da OGTT'de belirgin bozukluk oluşturmazlar. Pasireotid, bir diğer SS analogudur. Etkinlik oktreotidten kısmen fazla gibi görünmektedir ancak belirgin oranda DM (%57)'e neden olmaktadır. Oktreotid'in oral formu da vardır. 2 doz halinde toplam 40 mg/gün başlanır ve 80mg/gün'e yükseltilebilir. FDA onayı henüz almamıştır. Yan etki profili enjeksiyon formları ile benzerdir. Daha çok baş ağrısı kontrolünde ve/veya gebe akromegalide kullanılması önerilmektedir. Pasireotid somatostatin 4 ve 5 reseptör alt tiplerine daha yüksek afinite gösterir ve oktreotidten daha etkindir. Bunlara ek olarak transdermal, transmukozal oktreotid, nazal oktreotid, oktreotid implant, BHRH'yı hedefleyen botuli-

num nörotoksini, BH reseptörünü (mRNA) hedefleyen moleküller gibi yeni tedavi modaliteleri üzerine çalışmalar sürmektedir. IGF-1 düzeyleri normale dönmezse uzun etkili SSA tedavisine ek olarak dopamin agonisti (kabergolin) veya BH reseptör antagonisti (pegvisomant) kullanılabilir. Kabergolin haftada 1-2 mg eklenmesi %30 akromegali hastasında IGF-1 normalleşmesi sağlar. Bu dozdan sonra GH düşürücü etkisi sınırlıdır. Tavsiye edilmez. Kabergolin genellikle tek başına kullanılmaz. Oral olarak kullanılması avantajdır. Etkinliği düşüktür. SSA ile hedef IGF-1 düzeyine yaklaşılan ama tutturulamayan hasta grubunda kullanım endikasyonudur. Bu grup hastaya SSA'ya ilave edilerek kombine edilir. Hiperprolaktinemi varlığı tedaviye yanıtı öngörmede tutarlı değildir. Kabergolin yan etkileri; baş dönmesi, bulantı, zihinsel değişikliklerdir. Daha az sıklıkla nasal konjesyon, kabızlık ve depresyon izlenir. Çok yüksek dozda kullanıldığında kalp kapak hastalığına neden olabilir. Bu endikasyondaki dozlar bu etkiye neden olmaz. Somatostatin ve kabergolin tedavisi etkili olmazsa pegvisomant eklenebilir. Pegvisomant 10-20 mg günlük subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Genellikle ilaca 10 mg/gün s.c enjeksiyon şeklinde başlanır ve 4-6 haftada 1 defa IGF-1 ölçümü yapılarak lüzum görülürse doz 5'er 5'er olmak üzere arttırılarak 30mg/gün'ü aşmayacak şekilde kullanılır. Hastaların %90'ında IGF-1 düzeylerini normalleştirir. Pahalı ve günlük enjeksiyon gerektirmesi kullanımını kısıtlayabilmektedir. Pegvisomant tek başına da tedavide kullanılabilir. Etkisi IGF-1 ve seri MR ölçümleri ile değerlendirilir. Takipte BH kullanılmaz. Bu tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri takip edilmeli ve %2-3 oranında tümör büyümesine neden olduğundan MR inceleme ile takibi yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyonlarının takibi için; ilk 6 ay ayda 1 defa, sonra 4-6 ayda 1 olacak şekilde sürekli KC enzimleri değerlendirilmelidir. Üst sınırın 3 katı aşırsa ilaç kesilmelidir. 1 yılda %90, 3 yılda %56 dolayında IGF-1 kontrolü sağlayabilir. Ayrıca terleme, halsizlik, yüzük boyutunda azalma ve yumuşak doku şişliğinde düzelmeye neden olur. Hastaların %2,5'ünde KC enzimleri üst sınırın 3 katını aşmıştır. İlaç kesilince normale dönmüştür. KC yetmezliği izlenmemiştir. Pegvisomant kullanımı ile 2,1 yıllık takipte hastaların %3'ünde tümörde büyüme izlenmektedir. Eğer bu tedaviler altında BH ve IGF-1 aşırı salınımı devam ediyorsa veya adenom boyutu artıyorsa cerrahi tekrarı veya radyoterapi düşünülmelidir. Eğer medikal tedavi başarısızsa veya tolere edilememişse stereotaktik radyocerrahi tercih edilir. Medikal tedaviye rağmen tümör büyüyorsa, agresif ya da atipik adenom varsa, hasta medikal tedavinin maliyetinden kaçınıyorsa bu tedavi uygulanabilir. Konvansiyonel radyoterapi 4500-5000 cGy dozunda %60-80 hastada başarılı olmakla birlikte 10-15

yıl gibi uzun bir sürede BH normale dönmesi nedeniyle pek kullanılmamaktadır. RT ile BH ve IGF-1 düzeyleri yılda ortalama %20 oranında düşer. Hipofizer yetmezlik büyük oranda görülmektedir. Gama-knife radyocerrahisi ile 2 yıllık remisyon oranı %50-70 olarak bildirilmiştir. Cerrahi ve medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir. Etkisinin gelişmesi yıllar alır. Optik sinire 3 mm'den daha yakın komşuluğu olan tümörlerde optik sinirin 8 Gy gibi zarar verici dozda ışına maruz kalma ihtimali yüzünden stereotaktik radyocerrahi yerine fraksiyone konvansiyonel RT tercih edilir. Bu yöntemde 5-6 hafta boyunca 5 kez/hafta bölünmüş dozlarda ışınlama yapılır. RT sırasında SS analoglarının kesilmesi tavsiye edilir. Takipte IGF-1 normalize olunca medikal tedavi kesilebilir. Takipte ön hipofiz paneli yetmezlik yönünden takip edilmeli ve serebrovasküler olaylar ve kranial sinir patolojileri açısından da uyanık olunmalıdır. Konvansiyonel RT alanlara SVO profilaksisi için ömür boyu düşük doz ASA önerilir (7-9).

TAKİP

Her 3 ayda bir klinik ve IGF-1 düzeyi takip edilmelidir. Takiplerde random GH ya da OGTT-GH testi ek yarar sağlamaz. Endocrine Society random GH<1mcg/L ve normal IGF-1 düzeylerini tedavi hedefleri olarak göstermektedir. Eğer medikal tedavi ile kontrol sağlanmışsa takip aralıkları 6 aya çıkarılabilir. Cerrahiden sonraki 12. hafta ve sonra ilk birkaç yıl, yılda 1 defa MR çekilmelidir. Eğer optik kiazma basısı varsa tümörün her görüntülemeye görme alanı testi de yapılmalıdır. Tam cerrahi rezeksiyondan saatler sonra GH normal değerlere düşer. IGF-1 değeri ise 7-10 gün ile aylar içerisinde normalleşir. Deneyimli cerrah tarafından opere edilmelidir (toplamda en az 100, yılda en az 20 TN/TS cerrahi yapan). Tam rezeksiyondan sonra ilk düzelen bulgular karpal tünel sendromu ve terleme artışıdır. Yumuşak doku şişlikleri-ödemler ve hiperglisemi birkaç gün içinde azalmaya başlar. Yaşam kalitesi düzelir. Artralji, baş ağrısı %70 oranında düzelir. Uyku-apne ve kıkırdak değişiklikleri bazen iyileşebilir ama sıklıkla devam eder. İskelet, eklem ve çene değişiklikleri geri dönmez. GH eksikliği gelişen hastalarda rutin GH tedavisi tavsiye edilmez. Ancak bu hasta grubunda hayat kalitesi düştüğü için tedavi konusu yine de tartışmalıdır (6).

AKROMEGALİ VE GEBELİK

Rezidü tümör kitlesinin görülmediği ve BH/IGF-1 düzeyleri kontrol altına alınana kadar gebelik mümkünse ertelenmelidir. Gebelik öncesi BH ve IGF-1'in mümkün olduğunca sıkı kontrol altına alınması gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon

gelişimi riskini en aza indirebilir. Konsepsiyondan önce somatostatin analogu en az 2 ay, pegvisomant ise 1 ay önce kesilmelidir. Konsepsiyona kadar kısa etkili somatostatin analogu kullanılabilir. Gebelerde plasental kaynaklı BH üretimi vardır. Enzim assayler bunu da ölçer. Normal ve plasental kaynaklı BH'ları IGF-1 düzeylerini artırır. Bu nedenle gebelikte hastalık şiddetini bu hormonların ölçümü ile belirlemek zordur ve tavsiye edilmez. Gebe akromegalide kısa etkili somatostatin analogu kullanılabilir ancak bu sadece kontrol altına alınamayan baş ağrısı ve tümör büyümesi ile sınırlandırılmalıdır. İlaç tedavisinin devamı gestasyonel yaş düşük bebek ile sonuçlanabilir. Olguların çoğunda gebelik olaysız geçmektedir. Major neonatal malformasyon izlenmemektedir. Adenomların çoğunda gebelik süresince büyüme görülmez. Makroadenomu olan gebelerde ilk trimester sonunda ve sonrasında 6 haftada bir görme alanı değerlendirilmelidir. Eğer görme alanı testleri optik kiazmaya bası yapan bir lezyona işaret ederse kontrastsız MR görüntülemesi yapılabilir. Eğer görme bozukluğu kiazmal lezyondan olduğu kanıtlanırsa cerrahi gerekebilir (10).

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355: 2558.
2. Ribeiro-Oliveira A jr, Barkan A. The changing face of acromegaly-advances in diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 605.
3. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2009; 119: 3189.
4. David G. Gardner, Dolores Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Tenth Edition. McGraw-Hill Education; 2017.
5. Yashpal Gogate , Anil Bhansali. Clinical rounds in endocrinology: Volume I—adult endocrinology. Springer, India. 1st ed. 2016.
6. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3933.
7. Shlomo Melmed, Laurence Katznelson. Acromegaly. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Jan 18, 2018.)
8. Biermasz NR. New medical therapies on the horizon: oral octreotide. Pituitary 2017 Feb; 20: 149-53.
9. Maffezzoni F, Formenti AM, Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. Expert Opin Pharmacother 2016 Aug; 17: 1631-42.
10. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4518.