



T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEĞALİ HASTALARINDA KABERGOLİN KULLANIMININ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice TÜLÜCE ATLİM

Antalya, 2023



T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEĞALİ HASTALARINDA KABERGOLİN KULLANIMININ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice TÜLÜCE ATILIM
Tez danışmanı: Doç. Dr. Nusret YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma,

Bilgi birikimi, çalışkanlığı ve bizlere karşı olan sabrını her zaman örnek aldığım tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nusret Yılmaz'a,

Tezimin istatistiksel analizlerini yapmamda bana yardımcı olan Sayın Dr. Başak Göktaş'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında uyum içinde çalıştığım başta Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları araştırma görevlileri olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her koşulda ve kararında yanımda olan sevgili eşim Dr. Fikret Atlım' a ve yaşamım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim hak ve emekleri asla ödenemeyecek olan aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Epidemiyoloji.....	3
2.2.Patofizyoloji.....	3
2.3.Belirti ve Bulgular.....	4
2.3.1.Tümörün Lokal Etkisine Bağlı Belirti ve Bulgular.....	4
2.3.2.Sistemik Bulgular.....	5
2.3.2.a. Akral Büyüme ve Yüz Değişiklikleri.....	5
2.3.2.b. Deri Değişiklikleri.....	6
2.3.2.c. Kemik ve Eklem Bulguları.....	6
2.3.2.d. Nörolojik Bulgular.....	7
2.3.2.e. Respiratuar Bulgular.....	7
2.3.2.f. Kardiyovasküler Bulgular.....	8
2.3.2.g. Metabolik Komplikasyonlar.....	9
2.3.2.h. Neoplaziler.....	9
2.4.Mortalite.....	10
2.5.Tanı.....	10
2.6.Tedavi.....	11
2.6.1.Cerrahi.....	12
2.6.2. Medikal Tedavi.....	13
2.6.2.a. Somatostatin Analogları.....	13
2.6.2.b. Büyüme Hormonu Reseptör Antagonistleri.....	14
2.6.2.c. Dopamin Agonistleri.....	14

2.6.3. Radyoterapi.....	15
2.7.Takip.....	18
3-YÖNTEM.....	19
3.1.Dışlama Kriterleri.....	20
3.2.İstatistiksel Analiz.....	20
4-BULGULAR.....	21
5-TARTIŞMA.....	33
6-SONUÇ.....	39
7-ÖZETLER.....	40
7.1 Türkçe Özet.....	40
7.2 İngilizce Özet (abstract).....	41
8-KAYNAKLAR.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
AIP:	Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein
ANP:	Atrial Natriüretik Peptid
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
GH:	Growth Hormone: Büyüme Hormonu
GNRH:	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HMGA2:	High Mobility Group 2
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
MEN1:	Multipl Endokrin Neoplazi 1
MR:	Manyetik Rezonans
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PPTG:	Pituitary Tumor Transforming Gene
PRKAR1A:	Protein Kinase A Type I-Alpha Regulatory Subunit Gene
PRL:	Prolaktin
PTH:	Paratiroid Hormon
RT:	Radyoterapi
SRS:	Stereotactic Radiosurgery: Sterotaktik Radyocerrahi
TSH:	Tiroid Uyarıcı Hormon
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 4.1.Sosyodemografik özellikler.....	21
Tablo 4.2.Endokrinolojik özellikler.....	21
Tablo 4.3.Radyolojik bulgular ve görme alanı bulguları.....	22
Tablo 4.4.Kabergolin öncesi tedavi.....	23
Tablo 4.5.Patolojik özellikler.....	24
Tablo 4.6.Kabergolin tedavisinin eklenme zamanı.....	24
Tablo 4.7.Kabergolin sonrası seyir.....	25
Tablo 4.8.Kabergolinin tedaviye eklenme sırasına göre başarı oranları.....	26
Tablo 4.9.Hastaların tanı zamanı ve izlem dönemindeki adenom çapları.....	26
Tablo 4.10.Hastaların görme alanı defekti oranları.....	27
Tablo 4.11.Kabergolin ile kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.12.Kabergolin ile kontrol sağlanma durumuna göre laboratuvar değerleri.....	29
Tablo 4.13.Kabergolin ile kontrol sağlanan hastaların hormon düzeylerinin zamanla değişimi.....	31
Tablo 4.14. Kabergolin ile kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların patolojik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	32

ŞEKİLLER

Şekil

Sayfa

Şekil 2.1. Akromegalide tedavi yaklaşımı.....17



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, büyüme hormonunun (Growth Hormone:GH) fazla salgılanması ve dolayısıyla artmış insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aktivitesi nedeniyle oluşan klinik bir sendromdur. İlk bakışta hastalarda özellikle akral bölgelerdeki büyüme ve cilt kalınlaşması dikkati çekse de bu hormonların kardiyovasküler sistem, respiratuar sistem, gastrointestinal sistem, kemik metabolizması ve tiroid gibi birçok doku ve organ üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Son zamanlarda gelişen tanı ve tedavi teknikleri sayesinde akromegalinin mortalite oranlarında daha önceki yıllara oranla bir miktar düşüş yaşanmıştır. Ancak yine de akromegali hastalarında normal popülasyona göre mortalite ve morbidite artmıştır. En önemli mortalite nedeni olarak kardiyovasküler olaylar gösterilmektedir(1).

Akromegali hastalarında tedavi hedefleri; tümör kitlesinden kurtulmak, GH ve IGF-1 düzeylerini normal seviyelere çekmek ve takiplerde normal hipofizer fonksiyonları koruyarak sistemik komplikasyonlardan kaçınmak şeklinde sıralanabilir. Tedavi seçenekleri cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi(RT) şeklinde özetlenebilir(2). Cerrahiye uygun hastalarda öncelikli olarak ilk sıra tedavi olarak transsfenoidal hipofiz cerrahisi önerilmektedir. Ancak cerrahiye elverişli olmayan veya cerrahi sonrası kontrol edilemeyen hastalığı olanlarda medikal tedavinin önemi gün geçtikçe artmaktadır(3). Medikal tedavi seçeneklerini somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid ve pasireotid), büyüme hormonu antagonisti (pegvisomant) ve dopamin agonistleri (kabergolin, bromokriptin) oluşturmaktadır(4).

Kabergolinin monoterapide kullanılması durumunda hastaların üçte birinde, kombinasyon tedavisinde kullanılması durumunda ise hastaların yaklaşık yarısında IGF-1 düzeyini normalize ettiği gösterilmiştir(5). Günümüzde, kabergolin monoterapide özellikle IGF-1 düzeylerinin orta ve hafif yüksek olduğu durumlarında tercih edilir(6). Kabergolin tedavisi kan GH ve IGF-1 düzeylerinde düşmeye yol açmasının yanında oral alınabilen bir ajan olarak öne çıkmaktadır ve hastanın yaşam kalitesi göz önüne alındığında tercih sebebi olabilir. Enjeksiyon gerektirmemesi, düşük maliyette olması ve hiperprolaktinemi ile seyreden

durumlarda GH üzerindeki etkisinin yanında prolaktin (PRL) seviyelerinde de düşmeye yol açması ilacı cazip kılmaktadır(5, 6).

Bu çalışmanın amacı, akromegali hastalarında kabergolin kullanımının hastalığı kontrol altına almadaki etkinliğini araştırmaktır.



2-GENEL BİLGİLER

Akromegali, özellikle yüz ve ekstremiteleri içeren akral vücut bölümlerinde büyüme ve şekil bozuklukları ile giden ve bunların yanında sistemik manifestasyonları da olan bir hastalıktır. Vakaların çoğu bir pituiter adenoma bağlı aşırı GH sekresyonu ile ilişkilidir(7). Hastalık seyrinin kronik olması ve bulguların zamanla oturması nedeniyle çoğu zaman hastalar geç tanı alırlar(8).

2.1.Epidemiyoloji

Akromegali milyonda 30-70 kişiyi etkileyen nadir bir hastalık olarak kabul edilmekteydi(9, 10). Ancak günümüzde tanı ve tedavi tekniklerini gelişmesi ve koruyucu hekimliğin yaygınlaşması ile daha sık teşhis edilebilmektedir. Güncel prevalansın milyonda 400-1000 vaka olduğu tahmin edilmektedir(10-12).

2.2.Patofizyoloji

Akromegalinin en sık nedeni, GH salgısına yol açan benign hipofizer adenomlardır ve bu adenomlar vakaların %95'ini oluşturmaktadır(8). GH salgılayan adenomların çoğu (%60) somatotropik hipofizer adenomlardır. Bu tümörler pür somatotropik olabilecekleri gibi %25 vakada somato-mamotropik yapıya da sahip olabilirler ve GH ile birlikte PRL de salgılayabilirler(7).

Somatotropik adenomların %40' ında G protein alt birimi olan Gs-alfa subunitini aktive edici mutasyonlar saptanmıştır. Gs-alfa subunitinin devamlı aktivasyonu sonucunda artmış adenilat siklaz aktivasyonu ve devamlılık kazanmış GH sekresyonu meydana gelir(13, 14). Yine HMGA2 (High Mobility Group 2) proteinlerinin ve PTTG (Pituitary Tumor Trasnforming Gene) isimli genin artmış ekspresyonunun hipofizer somatotropik adenom oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir(15, 16).

Akromagali %90-95 oranda sporadik olarak ortaya çıksa da, bazı genetik sendromlar ile ilişkili olabilmektedir(17). Bunlardan McCune-Albright Sendromu

(cafe-u-latte lekeleri, puberte prekoks, kemiklerde fibröz displazi) Gs-alfa subunitte aktive edici bir mutasyon ile ilişkilidir ve akromegali ile sık birliktelik gösterir(18). MEN1 (Multipl Endokrin Neoplazi 1) sendromunda nöroendokrin pituiter tümör komponenti olarak akromegaliye rastlanabilir(19).Yine multipl nöroendokrin tümörler, kardiyak miksoma ve kutanöz bulgular ile karakterize olan PRKAR1A (Protein Kinase A Type I-Alpha Regulatory Subunit Gene) gen mutasyonu ile ilişkili olan Carney Kompleksinin bir bileşeni olarak akromegali görülebilir(20). Ailesel özellik gösteren ancak herhangi bir genetik sendromun bileşeni olmayan, akromegali vakaları da tanımlanmış olup bu vakalar familial akromegali olarak adlandırılmaktadırlar. Familial akromegali hastalarının bir kısmının AIP (Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein) geni ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (21).

Akromegali nadir de olsa ektopik gonadotropin salgılatıcı hormon (GNRH) salgılayan tümörlere bağlı olarak görülebilmektedir. Bu tümörler hamartom, gliom, gangliositoma gibi hipotalamik tümörler olabileceği gibi periferik GNRH salımına yol açan pankreatik ya da akciğer karsinoidleri de olabilirler(22).

Literatürde çok az sayıda da olsa vaka bazında GH sekrete eden hipofizer karsinomlar da bildirilmiştir(23).

2.3.Belirti ve Bulgular

2.3.1.Tümörün Lokal Etkisine Bağlı Belirti ve Bulgular

Baş ağrısı, görme kaybı ve diğer hipofizer hormonların salgılanmasında defektler hipofizer bası semptomları olarak değerlendirilir. Baş ağrısı hastaların yaklaşık %60 ını etkiler(17). Baş ağrısının oluşum mekanizmaları arasında; kitlenin sella ekspansiyonu ile dura materi germesi, kavernöz sinüs invazyonu ile trigeminal sinir irritasyonu oluşturması ve direkt olarak GH hipersekresyonu sayılabilir(24). Özellikle büyük ve invaziv kitlesi olan hastalarda optik kiazma basısına bağlı en sık bitemporal hemianopsi gelişse de asimetrik kitlesi olan hastalarda sağ ve sol görme alanları farklı derecelerde etkilenebilir. Uzun süreli bası olan hastalarda kalıcı

görme kayıpları gelişebilir(8). Nadiren çok büyük adenomlara bağlı nöbet, hidrosetali, tek taraflı ekzoftalmus gibi bulgular saptanabilir(8, 25, 26).

Akromegali hastalarında somatomamotropik bir adenom veya hipofizer sap basısı söz konusu ise hiperprolaktinemi görülebilir. Kitle boyutuna bağılı olarak hipofizer hormon eksiklikleri görülebilir(8). Kadınlarda gonadotropin eksikliği nedeniyle oligomenore, amenore, hiperprolaktinemi nedeniyle galaktore görülebilir(27). Erkeklerde erektil disfonksiyon, testiküler atrofi, sakallarda azalma meydana gelebilir(28). Yaşamsal işlevleri olan Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) ve Adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksiklikleri ise gonadotropin eksikliğinden daha nadir görülür(29).

2.3.2.Sistemik Bulgular

2.3.2.a. Akral Büyüme ve Yüz Değişiklikleri

Akromegali hastalarında klasik olarak el ve ayaklarda genişleme, parmaklarda büyüme, cilt ve yumuşak dokuda kalınlaşma dikkati çeker. Hastalar şapka, eldiven ve ayak numaralarının büyüdüğünü, yüzüklerinin parmaklarına uymamaya başladıklarını fark edebilirler. Bu değişimler konnektif dokuda glukozaminoglikan birikmesine bağılı oluşurlar(8, 30). Elmacık kemiklerinde belirginleşme, alında öne çıkma ve genişleme görülür. Mandibular kemiklerde büyümeye bağılı dişlerin aralarında açılmalar ve prognatizm, temporomandibular eklemlerde maloklüzyonlar gelişebilir(31, 32). Makroglossi sık görülür ve obstruktif uyku apne sendromu gelişimine katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmektedir(33). Larinks ve paranazal sinüslerde gelişen yumuşak doku hipertrofisine bağılı olarak sese kalınlaşma görülebilir(8).

2.3.2.b. Deri Değişiklikleri

Hastaların %70'inde cilt yağlıdır ve derideki sebace glandların hipertrofisine bağlı hiperhidrosis görülebilir. Glukozaminoglikan birikimine bağlı deride kalınlaşma meydana gelir ve özellikle katlantı bölgelerinde, ellerin palmar yüzlerinde ve ayak tabanlarında daha belirgindir(30). Yine insülin direncine bağlı akantozis nigrikansa rastlanabilir(30). Skin tagler sık görülür ve kolon polipleri ile sık birliktelik gösterdiğinden kolon poliplerinin varlığına işaret edebilirler(30, 34). Kadınlarda hirsutizm ve hipertrikoz görülebilir(27).

2.3.2.c. Kemik ve Eklem Bulguları

GH ve IGF-1'e cevap olarak hem yumuşak dokuda hem de kemiklerde hipertrofi meydana gelir. Bu değişiklikler akral büyümenin yanında vücudun birçok eklemünde deformiteler ortaya çıkmasına neden olur. Akromeginin meydana getirdiği bu artropati tablosu özellikle yaşlı ve kadın hastalarda daha sıktır. %84'e varan oranlarda ortaya çıkabilir ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Birçok hastada artropatiye bağlı artanjiler görülebilir(35). Radyolojik görüntülemelerde periferik eklemlerde genişleme, entezopati, osteofitler ve eklem aralıklarında genişlemeler saptanabilir(36). Kalça ve diz eklemlerinde ise osteofit formasyonları ve diğer eklemlere oranla daha yüksek oranda eklem aralığında daralma görülebilir(36). Periferik eklemlerin yanı sıra vertebralar da tutulabilir. Dorsal kifoz ve kompensatuvar mekanizma ile lomber lordozda artış görülebilir(23). Kadınlarda östrojen eksikliği yoksa kemik mineral dansitesinde artış olabilir(37). Kemik mineral dansitesinde artış saptanmasına veya normal kemik mineral dansitesi ölçümlerine rağmen akromegali hastalarında vertebral ve kalça kırık riski artmıştır(38).

Çocuk hastalarda henüz epifiz plakları kapanmadan akromegali gelişirse hipofizer gigantizm gelişir(39). Bu çocuklarda anormal boy büyümesi, anormal kilo alımından hemen önce veya eş zamanlı görülür. İnfanıl dönemde makrosefali gelişebilir(40).

2.3.2.d. Nörolojik Bulgular

Akromegali hastalarında tümörün lokal etkilerine bağlı baş ağrısı, görme bozuklukları, hipofizer apopleksi gibi nörolojik tutulumların yanında serebellar tonsiller herniasyon, kranial anevrizma ve sensörinöral işitme kaybı sıklığında artışlar bildirilmiştir(41-43). Karpal tünel sendromu akromegalide sık görülür(23). Karpal tünel sendromunun oluşumunda, yumuşak doku ve sinoviyal doku hipertrofisinin neden olduğu Schwan hücre demiyelinizasyonundan çok, median sinir ödemi daha önemli bir rol oynamaktadır. Bu ödem ultrason ile kolaylıkla saptanabilir(44). Kübital bölgede ulnar sinir tuzaklanmasına bağlı ulnar sinir nöropatileri de görülebilmektedir(45)

2.3.2.e. Respiratuar Bulgular

Makroglossi, prognatizm, laringeal mukoza ve kartilajların hipertrofisi nedeniyle akromegali hastalarında obstruktif tipte uyku apnesi sık görülür ve insidansı %40-50 arasında değişir(46, 47). Obstruktif tipte uyku apnesi kadar sık olmamakla birlikte daha nadiren santral tipte uyku apnesi de görülebilir. Santral uyku apnesinin somatostatin yolaklarındaki respiratuar kontrol mekanizmalarında bir takım değişiklikler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir(46). Uyku apnesi oluşumdaki prediktif faktörler; yüksek GH düzeyleri, hastalığın süresi, obezite, ileri yaş ve erkek cinsiyet olarak sayılabilir(48). Tedavi ile hastalık kontrol altına alınıp GH değerlerinin normalizasyonunun sağlanması ile tüm hastalarda olmasa da bir kısım hastada apne-hipopne indekslerinde düzelme gözlenmiştir(47-49). Akromegali tedavisi ile uyku apneleri düzelme göstermeyen hastalar için spesifik tedavi gerekir.

Kifoskolyoz ve diğer muskuloskeletal anomaliler akromegali hastalarında hipoventilasyon gelişimine katkıda bulunur(50). Yine, daha önce bahsedilen yumuşak doku hipertrofisi nedeniyle zor entübasyon sıklığı arttığı için hastalar cerrahi girişimler öncesinde dikkatli değerlendirilmelidir(51).

2.3.2.f. Kardiyovasküler Bulgular

Akromegalinin kardiyovasküler komplikasyonları; hipertansiyon , eşlik eden sol ventrikül hipertrofisi ve spesifik kardiyomiyopati olarak sınıflandırılabilir(52).

Akromegali hastaları arasında hipertansiyon prevalansı %18-60 arasında değişmekte olup hastalık süresi ile ilişkili değildir(53-56). Bu hastalarda hipertansiyon normal popülasyona göre daha erken ortaya çıkma eğilimindedir ve aile öyküsü ile ilişkisi daha zayıftır(57). Cerrahi tedavi, medikal tedavi veya RT sonrası kan basıncı kontrolünün mümkün olması; hipertansiyon ile artmış GH ve IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkiye işaret etmektedir(58, 59). Bu ilişkide birkaç mekanizma etkili olabilir. GH, renal sodyum tutulumunu arttırarak intravasküler volümü arttırır(60). IGF-1 ise ANP inhibisyonu yaparak natriürezi azaltır ve böylece GH'nin su ve sodyum tutucu etkisine katkıda bulunur(61). Akromegalinin metabolik etkileri dolayısıyla oluşan insülin direnci ve diyabet gelişimi de hipertansiyonun patogeneze katkıda bulunabilir(62, 63).

Kardiyomiyopati esas olarak sol ventrikülü tutan biventriküler konsantrik kardiyomiyopati şeklinde olur(64). Kardiyomiyopati gelişiminde hastalık süresi kritik rol oynar(65). Histolojik olarak kalp kası içerisinde lenfomononükleer hücre infiltrasyonu, ekstrasvasküler kollajen birikimleri ve intersitisiyel fibrozis görülür(66). Kardiyomiyopati, hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyak risk faktörü olmayan bireylerde de izole olarak gelişebilmekle beraber, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı gelişimini hızlandırır(62, 67, 68). Miyokard tutulumu nedeniyle hastalarda çeşitli aritmiler gözlenebilir(52). Tıpkı hipertansiyonda olduğu gibi kardiyomiyopatide de akromegali tedavisi ile düzelme sağlanabilir(69).

Akromegali hastalarında valvüler hastalık sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Tanı anında hastaların yaklaşık %75 inde valvülopati görülür(70).

GH ve IGF-1'nin metabolik etkileri dolayısı ile lipid metabolizmasında oluşan bir takım anormallikler prematür ateroskleroza zemin hazırlıyor olabilir.(9) Yine akromegalik hastalarda arterlerde intimal kalınlaşma nedeniyle akışa cevap olarak gelişen dilatasyon mekanizmasının bozulduğunu gösteren çalışmalar

mevcuttur. Tüm bunlar endotel disfonksiyonuna yol açarak hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir(71, 72).

Akromegali hastalarında kalp yetmezliğine %3-10 arasında değişen oranlarda rastlanır(73, 74). Başlangıçta kalp yetmezliği, konstrüktif kardiyomiyopatiye sekonder diastolik disfonksiyon nedeniyle gelişen korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği şeklinde olsa da zamanla düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği de gelişir(65)

2.3.2.g. Metabolik Komplikasyonlar

GH ve IGF-1 düzeylerindeki artış karaciğer ve periferik dokularda insülin direncine neden olur. Bu dokularda glukoz alımının azalması hiperglisemi ve diabetes mellitus gelişimine yol açar(51). Bunun yanında akromegali hastalarında özellikle yüksek trigliserid ve lipoprotein-a düzeyleri ile karakterize bir dislipidemi görülebilir(75, 76). Akromegali hastalarında hiperkalsiüri sıklığı artmıştır ve nefrolitiazisten sorumlu olabilir(77).

2.3.2.h. Neoplaziler

Akromegali hastalarında genel kanser insidansının normal popülasyona göre artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(78-82). Bu artış kontrolsüz hastalığı olanlarda daha belirgindir(78). Akromegalinin tüm kanser tiplerinde insidansı arttırmasının yanında, en belirgin olarak kolon kanseri ile olan ilişkisi ortaya koyulmuştur(83, 84). Akromegalide kolon kanseri oluşumundan başlıca iki mekanizma sorumlu tutulur. Bunlardan ilki artmış IGF-1'in direkt aktivitesi nedeniyle epitelyal büyümenin uyarılmasıdır. İkincisi ise PPAR-gamma geninin, yine IGF-1 etkisi ile, kolon epitelinde azalmış ekspresyon göstermesi ve bu nedenle tümör hücrelerinde meydana gelen diferansiyasyon kaybıdır(85).

Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada akromegali hastalarında adenomatöz kolon polipi sıklığında artış olduğu gösterilmiştir(83, 84, 86).Bu

nedenle tanı anında ve akromegalinin kontrol altına alınamadığı hastalarda her 3 yılda bir kolonoskopi ile tarama önerilmektedir(24, 87).

Guatr ve tiroid nodülü oluşumu da akromegali seyri sırasında artmıştır(88). Yapılmış bazı çalışmalar tiroid kanseri sıklığında normal popülasyona göre artışa işaret etmektedir(89). Ancak rutin tiroid ultrasonografisi ile tarama önerilmemektedir(24).

2.4.Mortalite

Akromegali hastalarında mortalite genel popülasyona göre artmıştır ve en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler olaylardır(17). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre erken tanı ve efektif tedavi sayesinde mortalite düşmekte olsa da halen sağlıklı popülasyona göre yüksektir(90).

2.5.Tanı

Akrall büyüme ve tipik yüz özelliklerini gösteren hastalarda akromegaliden şüphelenilmelidir. Şüphe edilen hastalarda ilk olarak IGF-1 düzeyi ölçümü önerilir. Akromegalinin fasial ve diğer tipik bulgularını göstermeyen hastalarda uyku apnesi, tip 2 diyabetes mellitus, karpal tünel sendromu, artit ve hipertansiyon gibi akromegali ile ilişkili olabilecek birkaç durumun aynı anda mevcudiyetinde de IGF-1 düzeyi ölçümü önerilmektedir(24). IGF-1 düzeyleri diurnal varyasyon göstermez, egzersiz ve stresten etkilenmez. Bu nedenle yaş ve cinsiyete göre normal aralıkta olan IGF-1 düzeyleri akromegali tanısını dışlar. IGF-1 düzeyi ölçümü akromegali tanısında ilk basamak test olarak önerilir. GH'nin, gün içinde değişkenlik göstermesi ve çeşitli faktörlerden etkilenmesi nedeni ile random ölçümü önerilmez(24, 91). Yaş ve cinsiyete göre IGF-1 düzeyi yüksek saptanan hastalarda doğrulama testi olarak 75 gr OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi)'ye GH yanıtı değerlendirilmelidir. Glukoz yüklemesi öncesinde ve sonrasındaki 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda GH düzeyleri değerlendirilir. Test sırasında klasik radyoimmünassay yöntemleri ile ölçülen GH düzeyinin <1 µg/L altına

baskılanamamış olması akromegali tanısını koydurur(24). Bununla beraber, yüksek duyarlılığı olan yeni immunoradyometrik veya immunokemiluminesan GH ölçüm metodları kullanılmakta ise 75 gr OGTT sonrası normal bireylerde GH düzeyi 0,3 µg/L'nin altına baskılanır(92). Bu nedenle hassas bir yöntem kullanılıyorsa 0,3 µg/L üzerindeki değerler akromegali tanısını koydurur.

Akromegalinin biyokimyasal tanısının koyulmasından sonra GH sekresyonunun kaynağının belirlenmesi için öncelikle hipofiz MR ile görüntüleme önerilmektedir. MR görüntülemenin kontrendike olduğu ya da kullanılamadığı durumlarda BT de yararlı olabilir. Optik kiazma ile temas içinde olan tümörlerde tanı anında görme alanı değerlendirmesi yapılmalıdır(24). Sellada kitle tespit edilemeyen hastalarda GHRH (Growth hormone-releasing hormone) salınımı da olabileceği akılda tutularak GHRH düzeyleri ölçülmeli, GH veya GHRH salgılayabilen nöroendokrin tümörler açısından toraks ve batin görüntülenmelidir.

Akromegali tanısı alan hastalar diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi ve artit gibi ilişkili olabilecek komorbiditeler açısından da değerlendirilmelidir. Kolon poliplerinin tanı anında kolonoskopi ile taranması önerilmektedir. Palpabl tiroid nodülü varlığında tiroid ultrasonu planlanabilir(24).

2.6.Tedavi

Akromegalide tedavi hedefleri; GH düzeylerini azaltmak, IGF-1 düzeylerini yaşa göre normal aralığa çekmek, akromegali semptomlarını iyileştirmek, kitleye bağlı semptomları azaltarak hipofizer fonksiyonları ve görme alanını korumak, diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi akromegali ile ilişkili komplikasyonların gelişmesini engellemek olarak özetlenebilir(2). Akromegalinin kontrol altında olduğunu söylemek için IGF-1 düzeylerinin normal aralıkta ve GH düzeyinin 1 µg/L'nin altında olması gereklidir(24). Serum GH ve IGF-1 düzeylerinde istenen düzeylere ulaşıldığında akromegalinin karakteristik bulgusu olan akral büyüme ve yumuşak doku deformitelerinde geriye dönüş sağlanır, hiperglisemi ve diabetes mellitus gibi metabolik bozukluklarda iyileşme

sağlanır ve mortalite riski azalır(93). Kemik ve eklem bulguları ise geri dönüşsüzdür ve hastalığın iyi kontrolü ile düzelme göstermez(94).

Akromegalide ilk tedavi seçeneği hastaların çoğunluğu için transsfenoidal cerrahidir. Cerrahinin amacı kitlenin total eksizyonunu sağlamaktır. Komplet eksizyon sağlanamayacak olan, cerrahi prosedüre elverişli olmayan hastalarda ise medikal tedavi ve radyoterapi gündeme gelmektedir. Medikal tedavi seçenekleri somatostatin analogları (SSA), dopamin agonistleri (DA) ve bir GH reseptör antagonisti (GHRA) olan pegvisomanttan oluşmaktadır(24). Akromegali hastalarında tedavi yaklaşımı şekil 1’de özetlenmiştir.

2.6.1.Cerrahi

Transsfenoidal cerrahi, adenom boyutundan bağımsız olarak tüm hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilir. Komplet eksizyonun tam olarak mümkün olmadığı parasellar yayımlı kitlelerde de debulking cerrahisi önerilir. Bu sayede cerrahiye takip eden dönemde yapılacak olan medikal tedavinin başarı şansı arttırılmaktadır(24).

Cerrahi ilişkili mortalite %1’ den az olarak bildirilmiştir. Cerrahinin en önemli komplikasyonu olarak uzun dönemde gelişen hipofizer hormon eksiklikleri gösterilebilir. Postoperatif uzun dönem takipte bir veya daha fazla hormonda eksiklik %70’e varan oranlarda görülebilir(93, 95). Komplikasyon gelişme riskinin en önemli belirleyicisi cerrahın klinik deneyimidir. Deneyimli ellerde operasyon başarısı oldukça yüksek olup, komplikasyonlar daha nadir görülür(96).

Postoperatif dönemde random GH ve IGF-1 değerlerinin 12. haftada ölçülmesi önerilmektedir. GH seviyesi 1 µg/L’ den daha fazla ölçülen hastalara postoperatif dönemde de OGTT yapılarak en düşük GH seviyelerinin belirlenmesi önerilmektedir. Yine postoperatif 12. haftada rezidü tümör araştırılması ve çevre dokuların görüntülenmesi amacıyla MR görüntüleme önerilmektedir. Postoperatif değerlendirmede yaşa göre IGF-1 düzeyleri normal olan, GH<1 µg/L saptanan ve MR görüntülemeye rezidü tümör saptanmayan hastalar remisyonda olarak kabul edilir. Remisyondaki hastalar IGF-1 düzeyi ile takibe alınırlar. Bu hastalarda

ilerleyen dönemde kan hormon seviyelerinin yükselmesi ve klinik şüphe varlığında nüks açısından yeniden MR ile görüntüleme planlanabilir. Postoperatif MR görüntülemede rezektabl ve bası bulgusu oluşturan kitlesi olan hastalar yeniden operasyon açısından değerlendirilmelidirler. Transsfenoidal cerrahi ile remisyon sağlanamayan, re-operasyona uygun olmayan ya da eşlik eden diğer medikal problemleri nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar ise medikal tedavi seçenekleri açısından değerlendirilirler(24).

2.6.2. Medikal Tedavi

Medikal tedavi; cerrahinin yetersiz kalması, operasyonla ilişkili riskler nedeni ile cerrahinin yapılamaması veya hastanın cerrahi girişim istememesi durumunda gündeme gelmelidir. Medikal tedavi seçenekleri şunlardan oluşur: Somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid ve pasireotid), dopamin agonistleri (kabergolin ve bromokriptin) ve GH reseptör antagonisti (pegvisomant). Orta şiddetli hastalık durumlarında medikal tedaviye bir SSA ya da pegvisomant ile başlanması önerilir. Orta dereceli IGF-1 yüksekliği ve GH'a bağlı semptomların olduğu durumlarda ise başlangıç tedavisi olarak kabergolin önerilir(24).

2.6.2.a. Somatostatin Analogları

Oktreotid ve lanreotid GH reseptörlerini güçlü bir şekilde inhibe eden somatostatin analoglarıdır. Bu ilaçlar hem GH reseptörlerini somatostatinin kendisinden daha güçlü baskılarlar hem de yarı ömürleri somatostatinden daha uzundur(97). Bu sayede GH ve IGF-1 normalizasyonu sağlamada efektifler. Tekrarlayan uygulamalar ile bu ilaçlara direnç gelişimi gösterilmemiştir(98). Bu ajanlar henüz mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte adenom boyutunda da küçülme sağlarlar(99). Subkutan yavaş salımlı şekilde uygulanan oktreotid ve lanreotidin hastalığı kontrol altına almadaki etkinlikleri benzerdir(99). Oktreotidin aynı zamanda oral olarak alınabilen bir formu vardır ancak bu form subkutan uygulanan somatostatin analoglarından daha az efektif görünmektedir(100).

Somatostatin analogları genelde iyi tolere edilirler. En sık yan etkileri gastrointestinal intoleranstır. Safra taşı oluşumuna yol açabilirler(101, 102). Safra taşı açısından semptomatik olmayan hastaların rutin USG ile taranması önerilmez. Hasta semptomatik olursa ileri tetkik planlanmalıdır(24). İnsülin salınmasını azaltsalar da glukoz metabolizması üzerinde hiperglisemi yapıcı etkileri çok sınırlıdır(103). Yine akromegali tedavisinde kullanılan diğer bir somatostatin analogu olan pasireotid hastalık kontrolü açısından efektif olsa da diğer ajanlara göre hiperglisemi oranları daha yüksektir(104).

2.6.2.b. Büyüme Hormonu Reseptör Antagonisti

Pegvisomant, subkutan olarak uygulanan bir GH reseptör antagonistidir. GH reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri kapatır. GH'un kendi reseptörüne bağlanmasını engelleyerek periferik etkilerini bloke eder. Pegvisomant GH salınımını değil, periferik etkilerini baskıladığından bazı vakalarda serum GH düzeylerinde artma ve adenom boyutlarında büyüme görülebilir(105). Bu nedenle hastalar mutlaka MR görüntüleme ve IGF-1 düzeyleri ile takip edilmelidir. Aynı zamanda hepatotoksik etkisi nedeniyle-serum karaciğer enzimleri takip edilmelidir. 3 katın üzerindeki yüksekliklerde ilacın kesilmesi düşünülmelidir(24).

2.6.2.c. Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistleri genel olarak ergot türevlerinden elde edilirler. Bu ilaçlar, uzun yıllar boyu yalnızca Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanılmaktaydı(106). Kabergolinin galaktore üzerindeki azaltıcı etkisinin keşfedilmesi ile, hiperprolaktinemi tedavisinde kullanımı ilk defa günümüzden yaklaşık 50 yıl önce önerilmiştir ve bununa beraber, zamanla, kabergolin Parkinson Hastalığı'nın yanında prolaktinoma tedavisinde de yerini almıştır(107). Fizyolojik olarak dopaminin GH sekresyonunu uyardığı bilinmektedir. 1974 yılında, Chiodini ve arkadaşları, dopamin agonistlerinin GH sekresyonunu paradoksal olarak inhibe ettiğini keşfetmişlerdir(108). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, hipofizer

GH sekrete eden adenomlarda dopamin reseptörlerinin bulunduğu anlaşılmıştır(109, 110). İlerleyen yıllarda, bu alanda yapılan çalışmalarda D2 dopamin reseptörlerinin yalnızca pür somatotropik hipofizer adenomlarda değil, aksine hem PRL hem GH sekrete eden adenomlarda da bulunduğu, D2 reseptörlerin somatostatin 5 reseptörleri ile heterodimerize olabileceği ve böylelikle her iki reseptörün agonistinin de GH salınımını baskılamada etkili olduğu gösterilmiştir(111, 112). Bu keşifler neticesinde dopamin agonistleri akromegali tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır(108).

Akromegali tedavisinde, kabergolin ve bromokriptinin her ikisinin de yeri olsa da kabergolin D2 reseptörlerine daha selektiftir. Bu nedenle GH salınımını diğer dopamin agonistlerine göre daha güçlü bloke eder. Etki süresinin uzun olması haftada 1-2 kez uygulanmasına olanak verir(113). Oral yolla uygulanması hastanın tedaviye uyumu açısından kolaylık sağlamaktadır. Tüm bunlar ele alındığında, akromegali tedavisinde diğer dopamin agonistlerinden daha öncelikli olarak tercih edilir(5).

İlımlı bulgular ile seyreden orta dereceli IGF-1 yüksekliğinde ilk tercih kabergolindir. İlk tercih ajanların kontrolü sağlamada yeterli olmadığı durumlarda kabergolin kombinasyon tedavisinde de tercih edilebilir(24). Serum prolaktin seviyesinde de düşüşe yol açtığından GH ile birlikte PRL salınımı da yapan karma tip adenomların tedavisinde etkili bir seçenek olabilir(114).

En sık karşılaşılan yan etkisi mide bulantısı ve baş dönmesidir. Parkinson hastalığında kullanımında çok yüksek dozlarda verildiğinde kalp kapak hastalıkları ve plevral fibrozise yok açabileceği bildirilmiştir(115, 116).

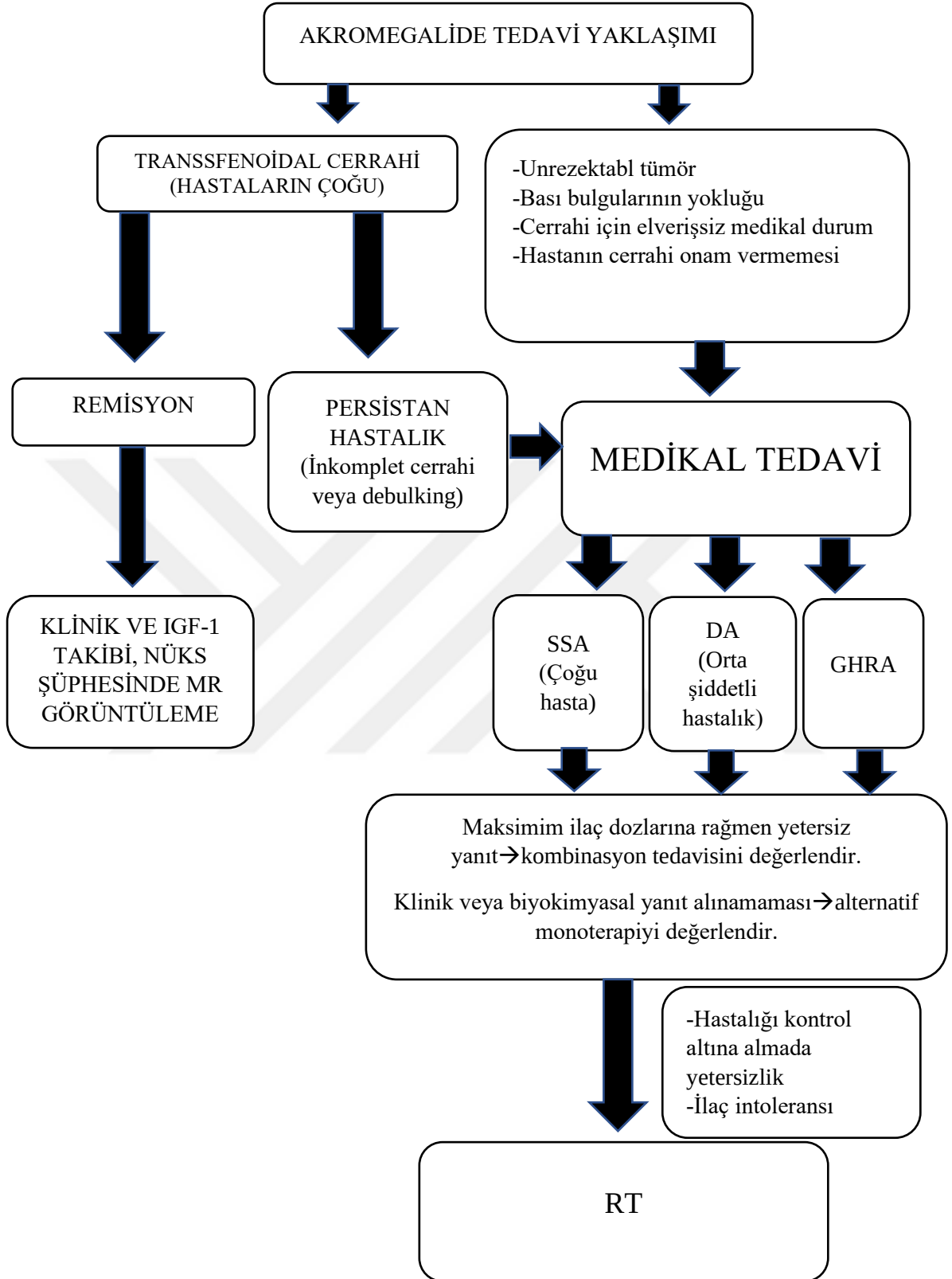
2.6.3. Radyoterapi

RT, akromegali hastalarında hem adenom boyutunu hem de GH ve IGF-1 düzeylerini azaltmada efektif bir tedavi seçeneğidir. Ancak etkisinin yıllar içerisinde başlaması nedeniyle cerrahi ve medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan adenomlarda önerilir(117). Cerrahiye takiben rezidü kitle saptanan hastalarda, medikal tedavinin tolere edilemediği ya da ulaşılır olmadığı veya

medikal tedavi ile hastalık kontrolünün sağlanamadığı durumlarda tercih edilmesi önerilmektedir(24).

RT, klasik olarak uygulanan konvansiyonel RT ve görece yeni olan sterotaktik radyocerrahi olarak iki farklı metod ile uygulanabilir. Konvansiyonel RT, lineer akseleratörler aracılığı ile uygulanır ve hastaya bölünmüş küçük dozlarda radyasyon verilir. Genellikle haftanın 5 günü olacak şekilde toplamda 5-6 hafta boyunca devam edilir. Sterotaktik radyocerrahi (stereotactic radiosurgery:SRS) ise aslında bir cerrahi metod olmamasına rağmen, tek seferde yüksek doz radyasyon verilmesi nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Burada da konvansiyonel metoda benzer olarak lineer akseleratörler kullanılabileceği gibi; daha yaygın olarak gamma knife veya proton terapileri kullanılır. Optik kiazma ile temas halinde olan tümörlerde yüksek doz radyasyon körlüğe sebep olabileceğinden SRS yapılması önerilmez. RT sonrasında serum GH ve IGF-1 seviyeleri kademeli olarak düşüş gösterir ve hedef düzeye ulaşmadaki başarı başlangıçtaki hormon seviyesi ile ters orantı gösterir(118). RT'den 10 yıl sonra normal serum GH ve IGF-1 seviyelerine ulaşma başarısı çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber % 55-70 arasında değişmektedir (119-122). SRS'nin başarısı konvansiyonel RT'ye benzer olmakla birlikte tek uygulama ile sonuca ulaşılabilmesi bu yöntemi cazip kılmaktadır(119, 120).

Radyoterapi sonrasında hipopituitarizm gelişme riski olduğundan GH ve IGF-1 düzeylerinin yanında aralıklı olarak hipofiz hormonlarının takibi de önerilmektedir(24).



Şekil 2.1. Akromegalide tedavi yaklaşımı

2.7.Takip

Akromegali hastaları; diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, osteoartrit, uyku apnesi, tiroid nodülleri ve kolon neoplazileri açısından risk altında olduğundan hastalık takibinde biyokimyasal ve klinik parametrelerin dışında bu açılardan da takip edilmelidir.

Hipertansiyon ve diabetes mellitus saptanan hastalara yaşam tarzı ve diyet değişikliği önerilmeli klinik gereklilik durumunda gecikilmeden medikasyon başlanılmalıdır. Hasta uyku apnesi semptomları açısından sorgulanmalı, efor kapasitesinde düşüklük olan hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Kolon polip sıklığı arttığından tanı anında ve akromegalinin kontrol altına alınamadığı hastalarda her 3 yılda bir kolonoskopi ile tarama önerilmektedir(24, 87). Palpabl tiroid nodülü olan hastalarda tiroid ultrasonografisi önerilmektedir. Rutin ultrasonografik tarama önerilmez(24)

3-YÖNTEM

Ocak 2000-Kasım 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde akromegali tanısı ile takip edilmiş olan ve kabergolin kullanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 17.01.2022, karar numarası: KAEK-905). Çalışma için 92 akromegali hastasının tıbbi verileri incelendi. Kabergolin kullanmayan 16 hasta ile kabergolin kullanan hastalardan verilerine tam olarak ulaşılamayan ve/veya düzenli takibi olmayan 20 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmaya kabergolin kullanmakta olan 56 hasta alındı. Hastaların yaş, tanı yaşı, cinsiyet olmak üzere demografik özellikleri; tanı anında, cerrahi öncesinde, cerrahiden 3 ay sonra, kabergolin öncesinde, kabergolin başlangıcından 3, 6, 12 ay sonra ve son vizitte olmak üzere kan GH, IGF-1, PRL düzeyleri değerlendirildi. Hastalarda hiperprolaktinemi ve diğer hipofiz hormon eksikliklerinin olup olmadığı değerlendirildi. MR raporları T2 hiperintensite, tümör büyüklüğü, kavernoöz sinüs invazyonu, optik kiazma basısı ve suprasellar uzanım yönünden incelendi. Tedavi sürecinde adenom boyutlarının değişimi değerlendirildi. Patoloji raporları P53 pozitifliği, GH ve PRL ile boyanma özellikleri, ki-67 indeksleri açısından incelendi. Hastaların tanı anındaki ve takiplerdeki görme alanı defekti varlığı, kabergolinin kaçınıcı ajan olarak başlandığı, kabergolin öncesi RT veya cerrahi girişim olup olmadığı kaydedildi. Cerrahi işlemin, RT'nin ve önceki medikasyonun başlanmasının üzerinden geçen zamanlar kaydedildi. Kabergolin ile akromegalinin kontrol altına alınıp alınamadığı, kontrol altına alınamadı ise daha sonraki süreçte cerrahi veya RT yapıp yapılmadığı, başka bir ajan eklenip eklenmediği incelendi. Yeni eklenen medikasyon, bu medikasyon ile akromegali kontrolünün sağlanıp sağlanamadığı değerlendirildi. 6 ay boyunca kabergolin kullanımı sonrasında IGF-1 düzeyleri normal düzeye gelen ve GH düzeyleri 1,0 ng/L den düşük olan hastalar kontrol sağlanan hastalar olarak kabul edildi(24). Bu kriterleri sağlamayan ve bu nedenle takip sırasında mevcut tedavilerine başka bir medikasyon eklenme ihtiyacı gelişen hastalar, kullanmakta olduğu diğer bir medikasyonun dozu arttırılmak zorunda kalan hastalar veya cerrahi yapılması ihtiyacı gelişmiş olan hastalar ise kontrol sağlanamayan hastalar olarak kabul edildi. Laboratuvar kitlerinden

kaynaklanan değer değişikliğinin yanıtıcı olmaması adına IGF-1 değerinin yanında, aynı zamanda %IGF-1 değerleri kullanıldı. Bu değer mevcut IGF-1 değeri/IGF-1'in ölçüm anındaki üst limiti formülasyonundan hesaplandı. Kabergolinin; 1. ajan olarak, 2. ajan olarak, 3. ajan olarak eklendiği hastalarda ve tüm hastalarda hastalığı kontrol altına alma oranları incelenerek kabergolinin akromegali tedavisindeki etkinliği değerlendirildi. Kontrol sağlanan ve sağlanmayan hastaların verileri karşılaştırılarak kabergolinin akromegali tedavisindeki etkinliğini etkileyen faktörler incelendi.

3.1.Dışlama Kriterleri

Kontrollerine düzenli aralıklarla gelmeyerek takiplerini yaptırmayan hastalar ve ilaç kullanımı düzensiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2.İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) değerleri ile sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı bağımlı ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Friedman testi ve post-hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki kare testi, Yates düzeltmesi ve Fisher exact test kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4-BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %48,2'si kadın, %51,8'i erkektir. Ortanca yaşları 54(45-64) olarak saptandı. Tanı yaşı 39(32-50), hastalık süresi 12(9-18) yıldır. (Tablo-4.1).

Tablo 4.1. Sosyodemografik özellikler

Değişkenler	
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	27 (48,2)
Erkek (n, %)	29 (51,8)
Yaş (yıl)	54(45-64)
Tanı yaşı (yıl)	39(32-50)
Hastalık süresi (yıl)	12(9-18)

Tablo 4.2'de hastaların tanı anındaki tümör ile ilişkili endokrinolojik özelliklerine ait verileri gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 44'ünün tanı anındaki hormon verilerine ulaşılabildi. Bu hastaların 5'inde (%11,4) hipofizer hormon eksikliği mevcuttu. Tanı anında hiperprolaktinemi olan hastaların oranı %11,4 (n=5) idi. Tanı anında hiperprolaktinemisi olan hastalarda hiperprolaktineminin semptomatik olmasına ilişkin oran ise %20 (n=1) olarak saptandı.

Tablo 4.2. Endokrinolojik özellikler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı öncesi hipofizer hormon eksikliği (n=44)		
Yok	39	88,6
Var	5	11,4
Tanı anı hiperprolaktinemi(n=44)		
Yok	39	88,6
Var	5	11,4
Tanı anı hiperprolaktinemi semptomatik mi? (n=5)		
Hayır	4	80
Evet	1	20

Tablo 4.3'te tanı anındaki radyolojik bulgular ve görme alanı değerlendirilmesine ilişkin veriler verilmiştir. Tanı anında MR görüntüleme-deki tümör boyutuna 45 hastada ulaşılabildi. Bu hastaların %6,7 (n=3)'ünde mikroadenom, %93,3 (n=42)'ünde ise makroadenom mevcut idi. Ulaşılan MR raporlarında 34 hastada kavernöz sinüs invazyonuna, 38 hastada optik kiazma basısı varlığına, 34 hastada suprasellar uzanımına dair veri bulunmaktaydı. Hastalarda kavernöz sinüs invazyonu, optik kiazma basısı ve suprasellar uzanım görülme oranları sırası ile %14,7 (n=5), %23,4 (n=9) ve %17,6 (n=6) idi. 10 hastada tanı anındaki MR raporlarında T2 intensite bilgisi bulunmaktaydı. Buna göre, adenomların hastaların %40 (n=4)'ünde hipointens, geriye kalan %60 (n=6)'ında ise hiperintens görüldüğü saptanmıştır. Tanı anında görme alanı verilerine ulaşılabilen 53 hastanın 7 (%13,2) tanesinde görme alanı defekti mevcut idi.

Tablo 4.3. Radyolojik bulgular ve görme alanı bulguları

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anı MR tümör boyutu (n=45)		
Mikroadenom	3	6,7
Makroadenom	42	93,3
Kavernöz sinüs invazyonu (n=34)		
Yok	29	85,3
Var	5	14,7
Optik kiazma basısı (n=38)		
Yok	29	76,3
Var	9	23,7
Suprasellar uzanım (n=34)		
Yok	28	82,4
Var	6	17,6
T2 intensite (n=10)		
Hipointens	4	40,0
Hiperintens	6	60,0
Tanı anında görme defekti (n=53)		
Yok	46	86,8
Var	7	13,2

Hastaların %87,5'ine (n=49) kabergolin öncesi cerrahi girişim yapılmıştı. Hastaların %21,4'üne (n=12) kabergolin öncesi RT uygulanmıştı. Hastaların %25'ine (n=14) kabergolin birinci tedavi seçeneği olarak verilmişti. Hastaların

%67,9'una (n=38) ikinci, % 7,1 sine (n=4) ise üçüncü ajan olarak eklenmişti. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Kabergolin öncesi tedavi

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kabergolin öncesi cerrahi		
Yok	7	12,5
Var	49	87,5
Kabergolin öncesi RT		
Yok	44	78,6
Var	12	21,4
Kabergolin öncesi medikal tedavi		
Yok	14	25,0
Var	42	75,0
Kabergolin kaçınıcı medikasyon		
1	14	25,0
2	38	67,9
3	4	7,1
Kabergolin öncesi kullanılan medikasyon		
SSA+pegvisomant	4	9,5
SSA	38	90,5

Cerrahi yapılan hastaların patoloji verileri tablo 4.5'te verilmiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmiş olan 18 hastanın 16'sının (%88,9) Ki-67 indeksi 3'ten küçük, 2'sinin (%11,1) Ki-67 indeksi 3'ten büyük veya 3'e eşit olarak saptanmıştır. GH boyaması yapılan 36 hastanın 31'inde (%86,1) GH boyaması pozitif. Prolaktin boyaması yapılmış olan 35 hastanın 27'sinde (%77,1) prolaktin boyaması pozitif. Hem GH hem de prolaktin boyaması yapılan 32 hastanın 22'sinde (%68,7) GH ve prolaktin boyaması bir arada pozitif saptandı. (Tablo 4.5).

Kabergolin tedavisinin eklenme zamanı değerlendirildiğinde; kabergolin tedavisinin cerrahiden 27 ay, önceki medikal tedavi ajanının eklenmesinden 20 ay ve RT'den 24 ay sonra eklendiği saptanmıştır. Hastaların kullandığı kabergolin dozu 1 (0,5-2,0) mg/haftaydı (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Patolojik özellikler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ki-67 indeksi (n=18)		
<3	16	88,9
≥3	2	11,1
p53 (n=8)		
Yok	0	0,0
Var	8	100,0
GH boyanma (n=36)		
Yok	5	13,9
Var	31	86,1
PRL boyanma (n=35)		
Yok	8	22,9
Var	27	77,1
GH ve PRL birlikte boyanma (n=32)		
Var	22	68,7
Yok	10	31,3

Tablo 4.6. Kabergolin tedavisinin eklenme zamanı

Değişkenler	Medyan(IQR)
Cerrahi işlemin üzerinden geçen süre (ay)	27(10-80)
Önceki medikasyonun eklenmesinden sonra geçen süre (ay)	20(7-72)
RT'nin üzerinden geçen süre (ay)	24(4-115)
Kabergolin dozu (mg/hafta)	1 (0,5-2,0)

Tedaviye kabergolin eklenmesinin hastaların %42,9'unda (n=24) hastalığı kontrol altına aldığı saptanmıştır. Kabergolinden sonra ikinci ajan eklenen hastaların oranı %39,3 (n=22) idi. Hastaların %10,7'sinde (n=6) ise kabergolin eklendikten sonraki süreçte önceden almakta oldukları medikasyonun dozunun artırılmış olduğu saptanmıştır. Hastaların 3'ünde (%5,35) hem kabergolinden sonra ikinci ajan eklenmiş hem de daha önce almakta oldukları medikasyonun dozunda artış yapılmıştır. Hastaların %5,3 sinde (n=3) kabergolin sonrası cerrahi uygulanmıştır. Bu 3 hastanın biri kontrol altındaki hasta idi, birinde hem cerrahi

uygulanmış hem de kabergolin yanındaki ilacın dozu arttırılmıştı. Kabergolin ile kontrol sağlanmayıp cerrahi yapılan hastalar hastaların %1,7 (n=1) sini oluşturmaktadır. Kabergolin ile kontrol sağlanamamasına rağmen herhangi bir tedavi değişikliğine gidilmeyen hastaların yüzdesi ise %10,7 (n=6) dir. Kabergolinden sonra yeni ajan eklenmesine veya yanındaki ajanın dozunun arttırılmasına kadar geçen süre 39(32-50) aydı. Kabergolinden sonra en fazla eklenen medikasyon %72,7(n=16) ile pegvisomant olmuştur. SSA'nın tek başına eklenme oranı %22,7(n=5) iken, SSA ve pegvisomant'ın birlikte eklenme oranı %4,5(n=1) 'tir. Kabergolin sonrasındaki süreçte medikal tedavi eklenen 22 hastanın 13'ünde (%59,1) eklenen yeni medikasyon ile hastalık kontrolü sağlanmıştır. Hastaların %5,5'inde kabergolin sonrası cerrahi işlem uygulanmıştır. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kabergolin sonrası seyir

Değişkenler	N	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kabergolin ile medikal kontrol sağlanmış mı?	56		
Hayır		32	57,1
Evet		24	42,9
Kabergolinden sonra ikinci ajan eklenmiş mi?	56		
Hayır		34	60,7
Evet		22	39,3
Kabergolinin yanındaki ajanın dozu arttırılmış mı?	56		
Hayır		50	89,3
Evet		6	10,7
Kabergolinden sonra eklenen medikasyon	22		
SSA+pegvisomant		1	4,5
SSA		5	22,7
Pegvisomant		16	72,7
Kabergolinden sonra eklenen medikasyon ile kontrol sağlanmış mı?	22		
Hayır		9	40,9
Evet		13	59,1
Kabergolin sonrası cerrahi yapılmış mı?	56		
Hayır		53	94,7
Evet		3	5,3

Kabergolinin 14 hastada ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Birinci medikasyon olarak kullanıldığında kabergolin, hastalığı %28,6 (n=4) oranında

kontrol altına almıştır. 38 hastada ikinci medikasyon, 4 hastada ise 3. medikasyon olarak kabergolin kullanılmış ve kabergolinin bu hastalarda hastalığı kontrol altına alma oranları sırası ile %44,7 (n=17) ve %75 (n=4) olarak saptanmıştır. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Kabergolinin tedaviye eklenme sırasına göre başarı oranları

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kabergolin 1. medikasyon olarak eklendikten sonra başarı sağlanmış mı? (n=14)		
Hayır	10	71,4
Evet	4	28,6
Kabergolin 2. medikasyon olarak eklendikten sonra başarı sağlanmış mı (n=38)		
Hayır	21	55,3
Evet	17	44,7
Kabergolin 3. medikasyon olarak eklendikten sonra başarı sağlanmış mı? (n=4)		
Hayır	1	25,0
Evet	3	75,0

Hastaların adenom boyutları tanı anında 18 ± 9 mm, postoperatif dönemde 3.ayda 11 ± 9 mm, kabergolin öncesinde 10 ± 6 mm, kabergolin sonrası 3. ayda 4 ± 7 mm, kabergolin sonrası 6. ayda 5 ± 10 mm, kabergolin sonrası 12. ayda 6 ± 7 mm ve son kontrolde 7 ± 8 mm saptanmıştır. (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların tanı zamanı ve izlem dönemindeki adenom çapları

Değişkenler	Ort $\pm$ SD
Tanı anında MR görüntüleme deki en uzun çap (mm)	18 ± 9
Postop 3.ayda tümörün en uzun çapı (mm)	11 ± 9
Kabergolin öncesi tümörün en uzun çapı (mm)	10 ± 6
Kabergolin sonrası 3.ayda tümörün en uzun çapı (mm)	4 ± 7
Kabergolin sonrası 6.ayda tümörün en uzun çapı (mm)	5 ± 10

Kabergolin sonrası 12.ayda tümörün en uzun çapı (mm)	6±7
Son kontrolde tümörün en uzun çapı (mm)	7±8

Görme alanı defekti sıklığı tanı öncesinde %13,2(n=7), postop 3.ayda %6,0(n=3), kabergolin öncesinde %6,0(n=3), kabergolin sonrası 3.ayda %6,0(n=3), kabergolin sonrası 6.ayda %6,0(n=3), kabergolin sonrası 12.ayda %5,9(n=3) ve son kontrolde %5,8(n=3) olarak saptanmıştır (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Hastaların görme alanı defekti oranları

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anında görme defekti (n=53)		
Yok	46	86,8
Var	7	13,2
Postop 3.ayda görme defekti (n=50)		
Yok	47	94,0
Var	3	6,0
Kabergolin öncesinde görme defekti (n=50)		
Yok	47	94,0
Var	3	6,0
Kabergolin sonrası 3.ayda görme defekti (n=50)		
Yok	47	94,0
Var	3	6,0
Kabergolin sonrası 6.ayda görme defekti (n=50)		
Yok	47	94,0
Var	3	6,0
Kabergolin sonrası 12.ayda görme defekti (n=51)		
Yok	48	94,1
Var	3	5,9
Son kontrolde görme defekti (n=52)		
Yok	49	94,2
Var	3	5,8

Kabergolin ile kontrol sağlanan ve sağlanmayan hastalar arasında cinsiyet dağılımı yaş, tanı yaşı, kabergolin öncesi alınan tedaviler, tanı anındaki prolaktin seviyeleri, hiperprolaktinemiye bağlı semptomlar ve hipofizer hormon eksikliği gibi klinik özellikler arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kontrol sağlanan hastalarda kullanılan kabergolin dozu 0,5(0,5-1)

mg/hafta, kontrol sağlanmayan hastalarda ise 1 (0,5-2) mg/hafta olarak saptandı. İki grubun karşılaşması yapıldığında kullanılan dozlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$). (Tablo 4.11).



Tablo 4.11. Kabergolin ile kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kabergolin ile kontrol sağlanma durumu		p
	Hayır (n=32)	Evet (n=24)	
Cinsiyet (n,%)			0,999*
Kadın	15(46,9)	12(50,0)	
Erkek	17(53,1)	12(50,0)	
Yaş (yıl)	55(46-60)	52(44-65)	0,590 ^u
Tanı yaşı (yıl)	39(32-50)	39(31-49)	0,946 ^u
Tanı öncesi hipofizer hormon eksikliği (n,%)	2(7,4)	3(17,6)	0,359*
Tanı anı hiperprolaktinemi (n,%)	3(11,1)	2(11,8)	0,999*
Tanı anı hiperprolaktinemi semptomu (n,%)	1(3,7)	0(0)	0,999*
Kabergolin öncesi cerrahi (n,%)	27(84,4)	22(91,7)	0,686*
Cerrahiden sonra kabergolin eklenme süresi (ay)	17(10-72)	33(11-83)	0,471 ^u
Kabergolin öncesi RT (n,%)	4(12,9)	8(34,8)	0,114*
RT sonrası kabergolin eklenme süresi (ay)	18(7-92)	24(4-115)	0,849 ^u
Kabergolin dozu (mg/hafta)	1 (0,5-2)	0,5(0,5-1)	0,154 ^u

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact Test, n(%)

^uMann Whitney U test, Medyan (IQR)

Kabergolin ile kontrol sağlanan hastalarda kabergolin öncesindeki IGF-1 değerleri kabergolin ile kontrol sağlanamayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olarak bulunmuştur ($p=0,023$). Bu hastalarda kabergolin sonrasındaki 3, 6, 12. aylarda ve son kontrolde ölçülen IGF-1 değerleri de kontrol sağlanamayan hastaların IGF-1 düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,014$). Benzer şekilde; kabergolin öncesinde, kabergolin sonrasında 3., 6., 12. aylarda ve son kontrolde hesaplanan %IGF değerleri kabergolin ile kontrol altına alınan hastalarda kontrol sağlanamayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,09$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,039$). Tanı anında ölçülen GH düzeyi kabergolin ile kontrol sağlanan hastalarda, sağlanmayanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,26$). Kontrol sağlanan hastaların kabergolin öncesi, kabergolinden önce 3.,6.,12. aylarda ve son kontrolde ölçülen GH değerleri ise kontrol sağlanamayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,007$). Kabergolin ile kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların tanı anında, kabergolin öncesinde, kabergolinden sonra 3., 6.,12. aylarda ve son kontrolde yapılan PRL ölçümlerinde fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,792$; $p=283$; $p=0,559$; $p=601$; $p=0,867$; $p=0,228$). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Kabergolin ile kontrol sağlanma durumuna göre laboratuvar değerleri

Değişkenler, Medyan (IQR)	Kabergolin ile kontrol sağlanma durumu		p^u
	Hayır(n=32)	Evet(n=24)	
IGF-1 (ng/mL)			
Tanı anı IGF-1 (ng/mL)	1031(810-1418)	1108(790-1270)	0,958
Postop 3.ayda IGF-1 (ng/mL)	717(415-1063)	889(347-1046)	0,999
Kabergolin öncesi IGF-1 (ng/mL)	417(332-608)	301(200-489)	0,023
Kabergolin sonrası 3.ayda IGF1 (ng/mL)	341(249-459)	206(132-274)	0,001
Kabergolin sonrası 6.ayda IGF-1 (ng/mL)	330(242-420)	196(139-261)	0,001
Kabergolin sonrası 12.ayda IGF-1 (ng/mL)	367(266-540)	172(137-256)	<0,001
Son kontrolde IGF-1 (ng/mL)	139(120-199)	118(83-134)	0,014

IGF-1%			
Tanı anında IGF-1%	385(245-465)	440(318-453)	0,562
Postop 3.ayda IGF%	256(221-346)	159(141-310)	0,488
Kabergolin öncesi IGF1%	155(124-206)	117(92-141)	0,009
Kabergolin sonrası 3.ayda IGF%	123(94-209)	85(62-104)	0,001
Kabergolin sonrası 6.ayda IGF%	129(90-155)	80(59-94)	<0,001
Kabergolin sonrası 12.ayda IGF1%	136(101-182)	77(58-90)	<0,001
Son kontrolde IGF%	62(49-92)	55(36-62)	0,039
GH (ng/mL)			
Tanı anında GH (ng/mL)	15,28(6,66-22,9)	37,5(18,6-87)	0,026
Postop 3.ayda GH (ng/mL)	3,35(1,69-10,4)	4,96(1,61-10,1)	0,999
Kabergolin öncesi GH (ng/mL)	2,35(1,5-7,96)	0,83(0,51-2,16)	0,002
Kabergolin sonrası 3.ayda GH (ng/mL)	2,43(1-5,7)	0,56(0,36-1,16)	0,001
Kabergolin sonrası 6.ayda GH (ng/mL)	1,46(1,16-2,4)	0,48(0,2-0,83)	<0,001
Kabergolin sonrası 12.ayda GH (ng/mL)	1,71(1,14-2,66)	0,48(0,31-0,8)	<0,001
Son kontrolde GH (ng/mL)	1,37(0,49-2,47)	0,54(0,22-1,06)	0,007
PRL (ng/mL)			
Tanı anında PRL (ng/mL)	17,6(10,2-27)	19,3(12,1-35)	0,792
Postop 3.ayda PRL (ng/mL)	11,9(2,8-26)	6,8(5,4-7,8)	0,283
Kabergolin öncesi PRL (ng/mL)	7,4(2,6-25)	8,5(6,2-14,6)	0,559
Kabergolin sonrası 3.ayda PRL (ng/mL)	0,4(0,2-2,5)	0,7(0,3-6,6)	0,601
Kabergolin sonrası 6.ayda PRL (ng/mL)	0,5(0,2-4,9)	0,7(0,2-2,9)	0,867
Kabergolin sonrası 12.ayda PRL (ng/mL)	0,4(0,2-1,3)	0,7(0,4-2,1)	0,228
Son kontrolde PRL (ng/mL)	0,5(0,2-1,5)	0,4(0,2-4,2)	0,801

^aMann Whitney U test.

Kabergolin ile kontrol altına alınan hastaların IGF-1 ve IGF-1% düzeyleri zaman içerisinde her kontrolde anlamlı olarak azalmaya devam etmiştir (p=0,001 ve p=0,002). GH değerinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır(p=0,054). PRL seviyelerinde istatistiksel olarak azalma saptanmış olup, Bon-Ferroni düzeltmesi

yapıldığında PRL değerlerindeki düşmenin kabergolin öncesi PRL değerleri ile son kontroldeki PRL değerlerindeki anlamlı farklılıktan kaynaklandığı görülmüştür($p=0,024$). (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kabergolin ile kontrol sağlanan hastaların hormon düzeylerinin zamanla değişimi

Değişkenler, <i>Median(IQR)</i>	Kabergolin Öncesi	3.ay	6.ay	12.ay	Son kontrol	p^F
IGF-1 (ng/mL)	377(261- 549)	206(132- 274)	196(139- 261)	172(137- 256)	118(83- 134)	<0,001
IGF-1 %	136(114- 184)	85(62- 104)	80(59- 94)	77(58-90)	55(36-62)	<0,001
GH (ng/mL)	1,78(0,65- 3,50)	0,56(0,36- 1,16)	0,48(0,2- 0,83)	0,48(0,31- 0,8)	0,54(0,22- 1,06)	0,054
PRL (ng/mL)	8,4(5,0- 15,2)	0,7(0,3- 6,6)	0,7(0,2- 2,9)	0,7(0,4- 2,1)	0,4(0,2- 4,2)	0,024

^FFriedman Testi, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi

Kabergolin ile kontrol sağlanan ve sağlanmayan hastalar arasında patolojik ve radyolojik yönden anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Kabergolin ile kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların patolojik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kabergolin ile kontrol sağlanma durumu		p
	Hayır (n=32)	Evet (n=24)	
ki67 indeksi (n=18)			0,477*
<3	8(80)	8(100)	
≥3	2(20)	0(0)	
PRL ile pozitif boyanma(n=27)	16(80)	11(73,3)	0,700*
GH ile pozitif boyanma (n=31)	17(85)	14(87,5)	0,999*
P53 pozitifliği (n=8)	6(100)	2(100)	na*
Tanı anı tümör boyutu (n=45)			na*
Mikrodenom	2(7,7)	1(5,3)	
Makrodenom	24(92,3)	18(94,7)	
T2 intensite (n=10)			0,999*
Hipointens	2(33,3)	2(50)	
Hiperintens	4(66,7)	2(50)	
Suprasellar uzanım (n=6)	2(11,1)	4(25)	0,387*
Optik kiazma basısı (n=9)	4(19)	5(29,4)	0,703*
Kavernöz sinus invazyonu (n=5)	2(10,5)	3(20)	0,634*
Tanı anıda MR görüntülemeadaki en uzun çap (mm)	17(12-24)	16(12-25)	0,877 ^u

*Pearson ki kare test, Fisher Exact Test, n(%)

^uMann Whitney U test, Medyan (IQR)

na=not applicable

5-TARTIŞMA

Çalışmamız akromegali hastalarında tedaviye karbergolin eklenmesi ile %42,9 oranında hastalık kontrolü sağlandığını göstermiştir. Çalışmamızda kabergolinin birinci medikasyon olarak kullanıldığında %28,6 oranında, ikinci medikasyon olarak kullanıldığında %44,7 oranında, üçüncü medikasyon olarak kullanıldığında ise %75 oranında hastalığı kontrol altına aldığı saptanmıştır. Literatürde kabergolinin akromegalideki etkinliği ile ilgili çeşitli kontrol oranları bildirilmiştir. İngilterede yapılan retrospektif bir çalışmada kabergolinin tek başına kullanımı ile %36 oranında hastalık kontrolü sağlandığı bildirilmiştir(123). Yine Bulgaristan’da yapılan bir çalışmada kabergolin monoterapisi ile %44,2 oranında IGF-1 normalizasyonun sağlandığı belirtilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada kabergolin öncesi RT alan hastalarda daha yüksek başarı oranları elde edildiği vurgulanmıştır(124). 2011 yılında yapılan bir metaanalizde; daha önce kabergolinin monoterapide kullanılmış olduğu 9 çalışma analiz edilmiş ve kabergolinin monoterapide kullanımı ile 149 hastanın 48’inde(%34) normal GH seviyelerinin sağlanabildiği görülmüştür(5). Kabergolinin tek başına kullanımı durumunda çalışmamızda elde ettiğimiz başarı oranları mevcut literatürden hafifçe düşüktür.

Mevcut tedaviye kabergolin eklenmesi durumunda başarı oranlarına bakıldığında; 77 hasta ile yapılan bir çalışmada, ikinci ajan olarak eklendiğinde kabergolin ile 40 hastada (%52) IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştır(125).Yapılan bir meta-analizde SSA kullanımına kabergolin eklenmesinin 77 hastanın 40’ında(%52) hastalığı kontrol altına aldığı raporlanmıştır. Bu metaanalizde pegvisomant ile kombine edildiğinde kabergolinin yüksek doz pegvisomant ihtiyacını azalttığı da vurgulanmıştır(6). Türkiye’de yapılan 2020 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada, monoterapi ile kontrol edilememiş hastalıkta ikinci ajan olarak kabergolin eklenmesi durumunda 129 hastanın 75’inde (%58) hastalık kontrolü sağlanmıştır(126). Yine 2016 yılında ülkemizde 50 hasta ile yapılmış olan başka bir çalışmada SSA tedavisine ikinci ajan olarak eklenen kabergolin tedavisi ile 21 hastada(%42) kontrol sağlanmıştır(127). Çalışmamızda kabergolinin ikinci ajan olarak eklendiği durumlarda elde edilen kontrol oranları mevcut literatürü desteklemektedir. Çalışmamızda kabergolinin üçüncü ajan olarak eklenmesi

durumunda, hasta sayısı az olmakla beraber, hastaların %75'inde hastalık kontrolü sağladığı saptanmıştır. Bulgularımız kabergolinin özellikle kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımının başarı şansını arttırdığını göstermektedir.

Çalışmamızda kullanılan kabergolin dozu 1 (0,5-2,0) mg/hafta'dır. Literatürde kabergolinin doz bağımlı etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmış birtakım çalışmalar mevcuttur. Bunlar arasında 1988 yılında 8 hasta ile yapılan bir çalışmada 0,3-0,6 mg/hafta dozunda kabergolin kullanılarak 6 hastanın 3'ünde hastalık kontrolü sağlanmıştır. Kontrol sağlanamayan 3 hastada kabergolin dozunu 1,2 mg/haftaya çıkarmak IGF-1 normalizasyonunu sağlamada etkili olmamıştır(128). 1997 yılında yayımlanan 10 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada ise 3.5 mg/hafta kabergolin kullanımı ile 10 hastanın 7 sinde GH ve IGF-1 düşüşü elde edilmekle birlikte 2 hastada tam biyokimyasal remisyon sağlanmıştır. Haftalık kabergolin dozunun 7 mg/hafta'ya kadar artırılması sonuçları değiştirmemekle birlikte intolerasyonun artmasına neden olmuştur(129).Güncel olarak akromegali hastalarında klasik olarak tedavi başlangıcında önerilen doz haftada 2 kez 0,25-0,50 mg kabergolin kullanımı şeklindedir. IGF-1 düzeylerine göre titre edilmesi önerilir ve ortalama doz 2 mg/hafta'dır(130-132). Sandret ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizdeki çalışmalar değerlendirildiğinde kabergolinin monoterapide kullanılması durumunda etkili ortalama maksimum kabergolin dozu $2,6 \pm 1,5$ mg/hafta; ikinci ajan olarak eklenmesi durumunda etkili ortalama maksimum kabergolin dozu $2,5 \pm 1,1$ mg/hafta olarak raporlanmıştır(5). Ülkemizde yapılan ikinci ajan olarak kabergolin eklenmesi ile hastalık kontrolünün %58 ve %42 oranlarında sağlandığı çalışmalarda, kontrole erişmek için kullanılan ortalama kabergolin dozu sırasıyla $2,75 \pm 0,99$ mg/hafta ve ikinci çalışma için $1,5 \pm 1$ mg/hafta' idi(126, 127). Çalışmamızda 0,5 (0,5-1) mg/hafta gibi daha düşük dozlarda da kabergolin kullanımı hastalığı kontrol almada yeterli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda tanı anında ve kabergolin kullanımı öncesinde daha ılımlı IGF-1 ve IGF-1% yüksekliği olan hastalarda, kabergolin tedavisinin hastalığı kontrol altına almada daha başarılı olduğu görülmüştür. Bu hastalarda kabergolin kullanımı ile IGF ve IGF% hastalık kontrolü sonrasında da azalmaya devam

etmiştir. 2010 yılında Vilar ve arkadaşlarının SSA ile kontrol altına alınamayan hastalığı olan 52 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada kabergolin eklenmesi ile hastaların %40,4' ünde kontrol sağlandığı ve tedavi öncesi daha düşük IGF-1 değerlerinin daha iyi kontrol ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(130). 2011 yılında yapılan literatürdeki 15 çalışmayı içeren metaanalize göre; kabergolinin etkinliği tedavi öncesi düşük IGF-1 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur ve kabergolin öncesindeki IGF-1 seviyesi tedaviye yanıtı belirleyen en önemli parametre olarak belirtilmiştir(5). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da ılımlı IGF-1 yüksekliği olması kabergolin tedavisine daha iyi yanıtla ile ilişkilendirilmiş, kabergoline yanıtlı hastalarda tedavi öncesi %IGF-1 düzeylerinin de daha düşük olduğu raporlanmıştır(126).

Çalışmamızda kabergolin tedavisi başlanmadan önceki GH değerleri daha ılımlı düzeyde yüksek olan hastalarda kabergolinin başarı oranı daha yüksekti. Tanı zamanında GH düzeyleri daha yüksek olan hastalarda da kabergolinin daha başarılı olduğu saptanmıştır. 2009 yılında Sherlock ve arkadaşları tarafından 276 hasta ile yapılan bir çalışmada kabergolinin hastalığı kontrol altına almadaki başarısı, kabergolin öncesi GH değerleri ile ilişkili bulunmamıştır. Söz konusu çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, kabergolin öncesinde ılımlı GH yüksekliği olan hastalarda ve tanı anında daha yüksek GH değerleri olan hastalarda kabergolinin başarısı daha yüksek bulunmuştur (133). Türkiye' de yapılan bir çalışmada da kabergolin öncesi ılımlı GH yüksekliği, kabergoline daha iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur(126).

Kabergolinin hem GH hem de PRL sekrete eden adenomlar üzerine, yalnızca GH sekrete edenlere göre, daha etkili olduğuna dair yayınlar olsa da kabergolin etkisinin PRL seviyesinden veya adenomun PRL ile boyanabilmesinden bağımsız olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur(125, 127, 131, 134, 135). Türkiye'de yapılan bir çalışmada kontrol altına alınabilen ve alınamayan hastalarda PRL ve GH ile immün boyanma paternlerinde belirgin farklılık saptanmamıştır(126). Yine Türkiye' de yapılan başka bir çalışmada da SSA tedavisine kabergolin eklenmesi ile sağlanan %42 lik başarı oranının serum PRL seviyesinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır(127). Bizim çalışmamızda da

kabergoline yanıt ile PRL seviyeleri ve adenomu boyanma özellikleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde, Ki-67 indeksinin akromegali hastalarında daha düşük remisyon oranları ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve kontrol altına alınan hastalığı olanlarda Ki-67 indeksinin daha düşük olduğu bilinmektedir (136). 2014 yılında yapılan bir çalışmada Ki-67 indeksi daha yüksek olan ve p53 pozitifliği gösteren kitlelerin sellar invazyona daha meyilli oldukları, yüksek Ki-67 indeksinin ve p53 pozitifliğinin biyokimyasal ve klinik relapslar ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (137). Bilimsel literatüre bakıldığında Ki-67 indeksi yüksek olmaya meyilli agresif prolaktinomalarda kabergolin, bromokriptinden daha etkili görünmekte, bu nedenle bu hastalarda kabergoline geçiş önerilmektedir(138). 2020 yılında yayımlanmış olan bir makalede, ilk cerrahi materyalinde tespit edilen ki-67 indeksi %8 olan bir prolaktinoma hastasında 0,5-1,5 mg/hafta arasında değişen dozlarda 4 aylık bir kabergolin tedavisi sonrasında rezidü tümörü çıkarmak için yapılan cerrahi sonrasında Ki-67 indeksinin %2 ye gerilemiş olduğu görülmüştür. Bu hastada PRL salgılayan hipofizer tümörde D2 ile pozitif boyanma mevcudiyeti vurgulanmıştır(139). D2 dopamin reseptörlerinin hem PRL hem de GH sekrete eden adenomlarda bulunduğu ve D2 reseptörlerin somatostatin 5 reseptörleri ile heterodimerize olabileceği bilinmektedir(111, 112). Bu açıdan bakıldığında, akromegali hastalarında da Ki-67 indeksi yüksek hastalıkla kabergolin etkinliğini ve kabergolin kullanımı ile Ki-67 indeksinin değişimini araştıran çalışmalara ihtiyaç mevcuttur. Türkiye’de yapılan bir çalışmada Ki-67 indeksi ile SSA ve kabergolin kombinasyon tedavisine iyi cevap arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır(126). Benzer şekilde çalışmamızda da kabergolin ile kontrol altına alınan ve alınamayan hastalarda Ki-67 indeksi ve p53 boyanma açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

MR görüntülemeye T2 hiperintensitesinin düşük oranda cerrahi sonrası remisyon ve yüksek oranda SSA direnci ile ilişkili olabileceğine dair literatürde yayınlar mevcuttur(140-142). Çalışmamızda T2 hiperintensite ve kabergolin direnci arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak çalışmamızda T2 hiperintensitesi değerlendirilmiş hasta sayısı azdı. Mevcut bilimsel literatürde de T2 sekansta

hiperintens adenomu olan hastalarda kabergolin tedavisinin etkinliği ile ilgili yeterli veri yoktur ve geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastalık kontrolünü belirleyen etmenler değerlendirildiğinde, hastalık kontrolü sağlanan ve sağlanamayan hastalarda cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cinsiyet ve akromegali ilişkisi bağlamında bakıldığında literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. 151 hasta ile yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada kadınlarda OGTT öncesinde IGF-1 değerleri daha düşük ölçölmesine rağmen, OGTT sonrasında ölçölen GH seviyeleri daha yüksek olarak raporlanmıştır(143). 101 hasta ile tek merkezli olarak planlanan başka bir çalışmada ise erkeklerde IGF-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur(144). Tedavi yanıtını belirleyen faktörler açısından bakıldığında ,276 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada cinsiyet ile SSA veya dopamin agonistlerine cevap arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(133). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise kabergolin ile kontrol altına alınan hasta grubunda, alınamayanlara göre kadın sayısının daha fazla olduğu görüşmüştür(126).

Çalışmamızda yaş ve tanı yaşı ile hastalık kontrolü arasında ilişki bulunmamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kabergolin tedavisi ile kontrol sağlanan ve sağlanamayan gruplar karşılaştırıldığında bu iki grup arasında tanı yaşı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır(126). Benzer şekilde, çalışmamızda cinsiyet dağılımı ve hastalık kontrolü arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak söz edilen çalışmada hastalığı kontrol olanlarda kadınların sayısının belirgin olarak yüksek olduğu vurgulanmıştır(126).

Çalışmamızda kabergolin öncesindeki tedavi seçimi kabergoline olan yanıt ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak bununla alakalı olarak daha önce yapılan bir çalışmada kabergolin öncesinde radyoterapi almış hastaların kabergoline daha iyi yanıt verdiği görölmüştür(133).

Prolaktinoma hastalarında, kabergolin kullanımı sonrasında adenom küçölmesinin sağlanması ile görme alanında belirgin düzelme sağlanabilmektedir. Kabergolin kullanımı sonrasında akromegali hastalarında görme alanındaki düzelme olabileceğine ilişkin literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda tanı anında görme alanı defekti bulunan 7 hastadan 4 tanesinde

cerrahi sonrası görme alanı düzelse de 3 tanesinde kalıcı görme alanı defekti gelişmiştir. Bu hastalarda kabergolin kullanımı sonrasında görme alanı iyileşmesi sağlanamamıştır.



6-SONUÇ

Akromegalide cerrahi sonrası tedavide ilk tercih olarak SSA'ları önemini korumaktadır. Kabergolin; tek başına veya kombinasyon olarak kullanıldığında bazı hastalarda hastalığı kontrol altına alması, enjeksiyon gerektirmemesi ve ucuz olması nedeni ile akromegali tedavisinde tedavi seçeneklerinden birisidir. Çalışmamızda tedaviye kabergolin eklenmesi ile %42,9 oranında hastalık kontrolü sağlandığı saptanmıştır. Çalışmamızda kabergolinin birinci medikasyon olarak kullanıldığında %28,6 oranında, ikinci medikasyon olarak kullanıldığında %44,7 oranında, üçüncü medikasyon olarak kullanıldığında ise %75 oranında hastalığı kontrol altına aldığı saptanmıştır. Çalışmamız özellikle kabergolin tedavisi öncesinde ılımlı GH ve IGF-1 yüksekliği bulunan hastalarda ve akromegali tanısı sırasında daha belirgin GH yüksekliği olan hastalarda kabergolinin daha etkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak kabergolin; tanı zamanı daha yüksek GH düzeyleri olan hastalarda, kabergolin eklenmeden önceki GH ve IGF düzeyleri daha ılımlı düzeyde yüksek olan hastalarda, özellikle de kombinasyon tedavisi olarak 2. veya 3. ajan şeklinde eklendiğinde, düşük dozlarda bile etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

7-ÖZETLER

7.1. Türkçe Özet

Çalışmamızın amacı, akromegali hastalarında kabergolin kullanımının hastalığı kontrol altına almadaki etkinliğini araştırmaktır.

Çalışmada kabergolin kullanan 56 akromegali hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 6 ay kabergolin kullanımı sonrasında IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1) düzeyleri normal düzeye gelen ve GH (Growth Hormone: Büyüme Hormonu) düzeyleri 1,0 ng/L den düşük olan hastalar kontrol sağlanan hastalar olarak kabul edildi. Bu kriterleri sağlamayan ve bu nedenle takip sırasında mevcut tedavilerine başka bir medikasyon eklenen, kullanmakta olduğu diğer bir medikasyonun dozu artırılan veya cerrahi yapılan hastalar ise kontrol sağlanamayan hastalar olarak kabul edildi. Kontrol sağlanan ve sağlanmayan hastaların verileri karşılaştırıldı.

Kullanılan kabergolin dozu 1 (0,5-2,0) mg/haftaydı. Tedaviye kabergolin eklenmesi ile %42,9 oranında hastalık kontrolü sağlanmıştır. Kabergolin birinci medikasyon olarak kullanıldığında %28,6 oranında, ikinci medikasyon olarak kullanıldığında %44,7 oranında ve üçüncü medikasyon olarak kullanıldığında %75 oranında hastalığı kontrol altına almıştır. Kabergolin ile kontrol sağlanan hastalarda kabergolin öncesindeki IGF-1, IGF-1% ve GH değerleri kabergolin ile kontrol sağlanamayan hastalara oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,009$ ve $p=0,002$). Kabergolin ile kontrol sağlanan hastaların tanı zamanındaki GH değerleri, kabergolin ile kontrol sağlanamayan hastalara oranla, daha yüksek saptanmıştır ($p=0,026$).

Çalışmamız özellikle kabergolin tedavisi öncesinde ılımlı GH ve IGF-1 yüksekliği bulunan hastalarda ve akromegali tanısı sırasında daha belirgin GH yüksekliği olan hastalarda kabergolinin daha etkili olduğunu göstermiştir. Kabergolin akromegali tedavisinde düşük dozlarda da etkili bir tedavi seçeneğidir ve kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımı başarı şansını arttırabilir.

Anahtar Kelimeler: Kabergolin, Akromegali, Hipofiz bezi, IGF-1

7.2. İngilizce Özet (abstract)

We aimed to analyze the effectiveness of cabergoline in acromegaly treatment.

Demographic characteristics, blood hormone levels, characteristics of MR imaging, and the pathology results of 56 patients with cabergoline use were analyzed retrospectively. After 6 months of cabergoline use, patients with normal IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) and GH levels less than 1,0 ng/L are considered as the 'controlled disease' group. Patients who did not meet these criteria with high hormone levels, who needed to add another medication to their current treatment, who needed increased doses of other medications besides cabergoline, or who went through transsphenoidal surgery during follow-up were considered as the 'uncontrolled disease' group. The data of these two groups were compared.

In our study, disease control was achieved at a rate of 42,9% by adding cabergoline to the treatment in patients with acromegaly. Cabergoline normalised the hormone levels %28,6 of the patients when used as first medication, %44,7 when used as second medication, and %75 when used as third medication. The IGF-1 levels, estimated IGF-1% value and GH levels before cabergoline were significantly lower in the controlled disease group compared to uncontrolled disease group (respectively $p=0,023$, $p=0,009$ and $p=0,002$). Cabergolin levels at the time of diagnosis of the patients of the controlled disease group were higher than uncontrolled disease group ($p=0.26$).

Our study showed that cabergoline is more effective especially in patients with moderate GH and IGF-1 elevations before cabergoline treatment and in patients with higher GH levels at the time of diagnosis. Cabergoline may be an effective treatment option when used in patients who have higher GH levels at the time of diagnosis, moderate IGF-1 and GH levels before cabergoline treatment, and especially when used in combination therapy as the second or third agent.

Keywords: Cabergoline, Acromegaly, Pituitary gland, IGF-1

8-KAYNAKLAR

1. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59-71.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189-202.
3. Lim DS, Fleseriu M. The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):136-48.
4. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667-78.
5. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327-35.
6. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121-8.
7. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):20.
8. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1):22-32.
9. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223(4):327-35.
10. Ribeiro-Oliveira A, Jr., Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(10):605-11.
11. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-82.
12. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-75.
13. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature*. 1989;340(6236):692-6.
14. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylyl cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature*. 1987;330(6148):566-8.
15. De Martino I, Visone R, Wierinckx A, Palmieri D, Ferraro A, Cappabianca P, et al. HMGA proteins up-regulate CCNB2 gene in mouse and human pituitary adenomas. *Cancer Res*. 2009;69(5):1844-50.
16. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):761-7.
17. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-73.
18. Vortmeyer AO, Gläsker S, Mehta GU, Abu-Asab MS, Smith JH, Zhuang Z, et al. Somatic GNAS mutation causes widespread and diffuse pituitary disease

- in acromegalic patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2404-13.
19. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):457-65.
 20. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000;26(1):89-92.
 21. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* 2006;312(5777):1228-30.
 22. Gola M, Doga M, Bonadonna S, Mazziotti G, Vescovi PP, Giustina A. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary.* 2006;9(3):221-9.
 23. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):555-74.
 24. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
 25. Castro Cabezas M, Zelissen PM, Jansen GH, Van Gils AP, Koppeschaar HP. Acromegaly: report of two patients with an unusual presentation. *Neth J Med.* 1999;54(4):163-6.
 26. Daita G, Yonemasu Y, Hashizume A. Unilateral exophthalmos caused by an invasive pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 1987;21(5):716-8.
 27. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2731-5.
 28. Raju JA, Shipman KE, Inglis JA, Gama R. Acromegaly Presenting as Erectile Dysfunction: Case Reports and Review of the Literature. *Rev Urol.* 2015;17(4):246-9.
 29. Brue T, Castinetti F, Lundgren F, Koltowska-Häggström M, Petrossians P. Which patients with acromegaly are treated with pegvisomant? An overview of methodology and baseline data in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2009;161 Suppl 1:S11-7.
 30. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol.* 2006;24(4):256-9.
 31. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:17.
 32. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(3):597-614.
 33. Cortet-Rudelli C. [The mouth of patients with acromegaly]. *Presse Med.* 2017;46(9):831-7.
 34. Akoglu G, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B. Cutaneous findings in patients with acromegaly. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013;21(4):224-9.
 35. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(5):587-93.
 36. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, van der Klaauw AA, Pereira AM, Roelfsema F, et al. High prevalence of arthropathy, according to the

- definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):357-65.
37. Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Giannatempo GM, Frusciante V, Vilella M, et al. Skeletal involvement in female acromegalic subjects: the effects of growth hormone excess in amenorrheal and menstruating patients. *J Bone Miner Res*. 1997;12(10):1729-36.
 38. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):384-94.
 39. Rollins BY, Francis LA. Off the Charts: Identifying and Visualizing Body Mass Index Trajectories of Rural, Poor Youth. *J Pediatr*. 2021;228:147-54.e2.
 40. Blumberg DL, Sklar CA, David R, Rothenberg S, Bell J. Acromegaly in an infant. *Pediatrics*. 1989;83(6):998-1002.
 41. Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani M, et al. Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1292-300.
 42. Manara R, Bommarito G, Rizzati S, Briani C, Della Puppa A, Citton V, et al. Herniation of cerebellar tonsils in acromegaly: prevalence, pathogenesis and clinical impact. *Pituitary*. 2013;16(1):122-30.
 43. Carvalho MA, Montenegro Júnior RM, Freitas MR, Vilar L, Mendonça AT, Montenegro RM. Sensorineural hearing loss in acromegalic patients under treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(4):98-102.
 44. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, Bianchi F, Minuto F, Ferone D, et al. Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):905-9.
 45. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, Derchi LE, Minuto F, Giusti M, et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):369-73.
 46. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1991;115(7):527-32.
 47. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):533-40.
 48. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szelies B, Hilgers RD, Winkelmann W, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(5):563-9.
 49. Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brändle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(3):321-9.
 50. Dantas RA, Passos KE, Porto LB, Zakir JC, Reis MC, Naves LA. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(7):550-7.
 51. Capatina C, Wass JA. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T141-60.

52. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1712-8.
53. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95-102.
54. Ohtsuka H, Komiya I, Aizawa T, Yamada T. Hypertension in acromegaly: hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-I production. *Endocr J.* 1995;42(6):781-7.
55. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology.* 2004;151(4):439-46.
56. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667-74.
57. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):470-6.
58. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(3):307-13.
59. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, 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(6):2779-86.
60. Hansen TK, Møller J, Thomsen K, Frandsen E, Dall R, Jørgensen JO, et al. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(6):E1326-32.
61. Møller J, Jørgensen JO, Marqversen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(2):181-6.
62. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):193-9.
63. Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Battista C, Maffei P, Terzolo M, et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(2):189-95.
64. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20(1):46-62.
65. Colao A, Grasso LFS, Di Somma C, Pivonello R. Acromegaly and Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2019;15(3):399-408.
66. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J.* 1980;100(1):41-52.

67. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bonè F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):179-82.
68. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Colao A, et al. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):441-6.
69. Landin-Wilhelmsen K, Tengborn L, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Elevated fibrinogen levels decrease following treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(1):69-74.
70. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3196-201.
71. Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacihasanoglu A, Erdogan T, Kocak M, et al. Impairment in flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in acromegaly. *Med Princ Pract.* 2009;18(3):228-32.
72. Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B, Meriç M, Aral F, Ozbey N, et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract.* 2010;64(1):39-44.
73. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Vujisic B, Petrovic M, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med.* 2002;112(8):610-6.
74. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5308-13.
75. Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary.* 2011;14(3):231-5.
76. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13(4):363-72.
77. Kamenický P, Blanchard A, Gauci C, Salenave S, Letierce A, Lombès M, et al. Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2124-33.
78. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):41-58.
79. Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3):323-7.
80. Cohen O, Schindel B, Homburg R. Uterine leiomyomata--a feature of acromegaly. *Hum Reprod.* 1998;13(7):1945-6.
81. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF, Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673-7.
82. Terzolo M, Reimondo G, Berchialla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, et al. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(9):495-504.
83. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):84-90.

84. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3484-9.
85. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Viacava P, Cecchetti D, et al. Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3938-42.
86. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3223-6.
87. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-17.
88. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid*. 1999;9(8):791-6.
89. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e88787.
90. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):459-69.
91. Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(5):531-7.
92. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3808-16.
93. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3411-8.
94. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2731-9.
95. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg*. 1998;89(3):353-8.
96. Wass JA, Turner HE, Adams CB. The importance of locating a good pituitary surgeon. *Pituitary*. 1999;2(1):51-4.
97. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest*. 1997;100(9):2386-92.
98. Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):90-8.

99. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4405-10.
100. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ, Biermasz N, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1699-708.
101. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med.* 1996;334(4):246-54.
102. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3013-8.
103. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500-8.
104. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9.
105. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1589-97.
106. Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2005;353(10):1021-7.
107. Besser GM, Parke L, Edwards CR, Forsyth IA, McNeilly AS. Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine. *Br Med J.* 1972;3(5828):669-72.
108. Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Cremascoli G, Silvestrini F. Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38(2):200-6.
109. Bression D, Brandi AM, Noursbaum A, Le Dafniet M, Racadot J, Peillon F. Evidence of dopamine receptors in human growth hormone (GH)-secreting adenomas with concomitant study of dopamine inhibition of GH secretion in a perfusion system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(3):589-93.
110. Spada A, Sartorio A, Bassetti M, Pezzo G, Giannattasio G. In vitro effect of dopamine on growth hormone (GH) release from human GH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(4):734-40.
111. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998;78(1):189-225.
112. Rocheville M, Lange DC, Kumar U, Patel SC, Patel RC, Patel YC. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science.* 2000;288(5463):154-7.
113. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, Pacciarini MA, Strolin Benedetti M, Pontiroli AE. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactin-lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(3):841-5.
114. Bronstein MD. Optimizing acromegaly treatment. *Front Horm Res.* 2010;38:174-83.

115. Guptha SH, Promnitz AD. Pleural effusion and thickening due to cabergoline use in a patient with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med.* 2005;16(2):129-31.
116. Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, Limper AH, Oh JK. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(4):371-5.
117. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1992-2003.
118. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1239-45.
119. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2068-71.
120. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. 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.
121. Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(6):717-26.
122. Epaminonda P, Porretti S, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Faglia G, Arosio M. Efficacy of radiotherapy in normalizing serum IGF-I, acid-labile subunit (ALS) and IGFBP-3 levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(2):183-9.
123. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(5):689-99.
124. Vandeve S, Elenkova A, Natchev E, Kirilov G, Tcharaktchiev D, Yaneva M, et al. Treatment outcome results from the Bulgarian Acromegaly Database: adjuvant dopamine agonist therapy is efficient in less than one fifth of non-irradiated patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(1):66-71.
125. Jallad RS, Bronstein MD. Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide. *Neuroendocrinology.* 2009;90(1):82-92.
126. Sahin S, Fidan MC, Korkmaz OP, Durcan E, Ozkaya HM, Kadioglu P. Effectiveness of Cabergoline Treatment in Patients with Acromegaly Uncontrolled with SSAs: Experience of a Single Tertiary Center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(9):644-50.
127. Kizilgul M, Duger H, Nasiroglu NI, Sencar E, Hepsen S, Akhanli P, et al. Efficacy of cabergoline add-on therapy in patients with acromegaly resistance to somatostatin analogs treatment and the review of literature. *Arch Endocrinol Metab.* 2022.
128. Ferrari C, Paracchi A, Romano C, Gerevini G, Boghen M, Barreca A, et al. Long-lasting lowering of serum growth hormone and prolactin levels by single and repetitive cabergoline administration in dopamine-responsive acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29(5):467-76.

129. Jackson SN, Fowler J, Howlett TA. Cabergoline treatment of acromegaly: a preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(6):745-9.
130. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary*. 2011;14(2):148-56.
131. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(2):209-15.
132. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;105(4):e937-e46.
133. Sherlock M, Fernandez-Rodriguez E, Alonso AA, Reulen RC, Ayuk J, Clayton RN, et al. Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1255-63.
134. Gatta B, Hau DH, Catargi B, Roger P, Tabarin A. Re-evaluation of the efficacy of the association of cabergoline to somatostatin analogues in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):477-8.
135. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):374-8.
136. Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2746-50.
137. Alimohamadi M, Ownagh V, Mahouzi L, Ostovar A, Abbassioun K, Amirjmsihidi A. The impact of immunohistochemical markers of Ki-67 and p53 on the long-term outcome of growth hormone-secreting pituitary adenomas: A cohort study. *Asian J Neurosurg*. 2014;9(3):130-6.
138. Valea A, Sandru F, Petca A, Dumitrascu MC, Carsote M, Petca RC, et al. Aggressive prolactinoma (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(1):74.
139. Astafyeva LI, Shishkina LV, Kadashev BA, Kalinin PL, Sidneva JG, Sharipov OI, et al. [Changes in the morphological structure of giant prolactinoma during treatment with cabergoline]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(3):15-21.
140. Lim DST, Fleseriu M. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly: A Review. *Endocr Pract*. 2022;28(3):321-32.
141. Akkaya E, Akgun MY, Sebnem Durmaz E, Aydın S, Mefkure Ozkaya H, Comunoglu N, et al. T2-weighted magnetic resonance imaging as a novel predictor of surgical remission in newly diagnosed pituitary macroadenomas presenting as acromegaly. *J Clin Neurosci*. 2021;90:105-11.
142. Scânteie CL, Leucuța DC, Ghervan C. The therapeutic response of somatotropinomas according to the T2-weighted signal intensity on the MRI. *Med Pharm Rep*. 2021;94(4):425-33.
143. Colao A, Amato G, Pedroncelli AM, Baldelli R, Grottoli S, Gasco V, et al. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(6):532-8.

144. Bogusławska A, Gilis-Januszewska A, Godlewska M, Nowak A, Starzyk J, Hubalewska-Dydejczyk A. Sex and age differences among patients with acromegaly. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(6).

