T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA CGRP (KALSİTONİN İLİŞKİLİ GEN PEPTİD) POZİTİFLİĞİNİN TEDAVİYE YANITININ VE HASTALIK PROGRESYONUNA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sanem ÇİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA CGRP (KALSİTONİN İLİŞKİLİ GEN PEPTİD) POZİTİFLİĞİNİN TEDAVİYE YANITININ VE HASTALIK PROGRESYONUNA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sanem ÇİL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra Şüheda Hatipoğlu

Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Fatih Mert Doğukan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince akademik ve klinik eğitimimde fedakarlıklarını esirgemeyen, tez yazım sürecinde içtenlikle bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, iyi hekim olmamı teşvik eden sevgili hocam Prof. Dr. Esra Şüheda HATİPOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimimin başından itibaren çekinmeden her şeyi sorabildiğim ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Şebnem BURHAN başta olmak üzere, eğitimimiz esnasında bilgi paylaşımlarını esirgemeyen tüm uzmanlarıma,

Asistanlık sürecimde bir aile sıcaklığı içinde geçmesini sağlayan, çalışmaktan keyif aldığım Dr. Fatma Zehra SARIMURAT, Dr. Kübra UĞUR ve Dr. Beyza ARSLANSOY' a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere sevgi dolu ve güven içinde gelmemde en büyük katkıları olan, desteklerini her zaman hissettiğim, varlıklarına şükrettiğim kıymetli annem Reyhan NARİNOĞLU' na ve kıymetli babam Mustafa NARİNOĞLU' na,

Her anıma şahit olan, hayatıma neşe katan, her zaman desteklerini hissettiğim kardeşlerim Kamer Şeyda TOKLAR' a ve Azra Didem NARİNOĞLU' na,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, varlığı ile huzur bulduğum, üzüntümü sevince dönüştüren, zorluklarımı kolaylaştıran, hayat arkadaşım, biricik eşim Mehmet Said ÇİL' e,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sanem ÇİL

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……i

İÇİNDEKİLER……...ii

KISALTMALAR……...vi

TABLO LİSTESİ……..vii

ŞEKİL LİSTESİ……...viii

RESİM LİSTESİ……ix

ÖZET……..x

ABSTRACT……..xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ……...1

2. GENEL BİLGİLER……3

2.1 Akromegali……3

2.1.1 Akromegali Nedir? ……..3

2.1.2 Akromegali Tarihçesi……...3

2.1.3 Epidemiyoloji……...3

2.1.4 Tanı……..4

2.1.4.1 Biyokimyasal Tanı……...4

2.1.4.2 Radyolojik Tanı……5

2.1.4.2.1 Hardy Sınıflaması……5

2.1.4.2.2 Knosp Sınıflaması……5

2.1.4.3 Patogenez ve Genetik……...6

2.1.5 Semptom ve Bulgular……..7

2.1.6 Komplikasyonlar……8

2.1.6.1 Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları……8

2.1.6.2 Cilt Komplikasyonları……..9

2.1.6.3 Nörolojik Komplikasyonlar……..9

2.1.6.4 Kardiyovasküler Komplikasyonlar……..9

2.1.6.5 Metabolik Komplikasyonlar……9

2.1.6.6 Solunum Sistemi Komplikasyonları……..10

2.1.6.7 Onkolojik Komplikasyonlar……..10

2.1.7 Akromegali Tedavi……...10

2.1.7.1 Cerrahi Tedavi……...10

2.1.7.2 Medikal Tedavi……11

2.1.7.2.1 Somatostatin Analogları……11

2.1.7.2.2 GH Antagonisti (Pegvisomant) ……12

2.1.7.2.3 Dopamin Agonistleri……..12

2.1.7.3 Radyoterapi……...12

2.2 Nonfonksiyonel Adenomlar……13

2.2.1 Semptom ve Bulgular……13

2.2.2 Tanı……14

2.2.3 Tedavi……14

2.3 Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) ……..15

2.3.1 CGRP'nin Akromegali'de Rolü: Patofizyolojik ve Klinik Bir Perspektif……..16

3. GEREÇ VE YÖNTEM……17

4. BULGULAR……21

4.1 Akromegali ve NFHA Hastalarının Bulguları……...21

4.1.1 Demografik ve Klinik Özellikler……..21

4.1.1.1 Cinsiyet ve Yaş Dağılımı……..21

4.1.1.2 Başvuru Semptomları ve Tanı Süresi……21

4.1.2 Tümör Boyutu ve Özellikleri……...22

4.1.2.1 KNOSP Sınıflaması……...22

4.1.2.2 HARDY Evreleri……...23

4.1.3 Biyokimyasal Değerler…….……23

4.1.4 Patoloji Değerleri…….25

4.1.4.1 Hormon Boyama……..25

4.1.4.2 Adenom Dokularında Transkripsiyon Faktörleri ve Östrojen Reseptörü……...25

4.1.4.3 Ki67 Proliferasyon İndeksi……...25

4.1.5 Cerrahi Sonuçlar: Rezidü Tümör……...26

4.2 Akromegali Hastalarının CGRP Pozitifliğine Göre Sınıflandırılması……26

4.2.1 CGRP Pozitifliği ve Tümör Tipleri……..26

4.2.2 Demografik ve Klinik Özellikler……..28

4.2.3 Başvuru Semptomları ve Tanı Süresi……...28

4.2.4 Tümör Boyutu ve Özellikleri……...29

4.2.4.1 KNOSP Sınıflamaları……...29

4.2.4.2 HARDY Sınıflaması……29

4.2.5 Akromegali Grubunda Tümör Dokularının CGRP Varlığına Göre İncelenmesi……29

4.2.5.1 Hormon Boyama ve Granülarite……..29

4.2.5.2 Transkripsiyon Faktörleri ve Östrojen Reseptörü……...30

4.2.5.3 Ki67 Proliferasyon İndeksi……...30

4.2.6 Akromegali Grubunda Preoperatif Tümör Özellikleri, Cerrahi Sonuçlar ve Postoperatif Değerlendirmenin CGRP Varlığına Göre Değerlendirilmesi……..31

4.2.7 Cerrahi Sonrası Hipopituitarizm ve İlaç Direnci……...32

4.2.8 Cerrahi Sonrası Remisyon……..32

4.3 Baş Ağrısı ve CGRP Pozitifliği……...34

4.4 Akromegali ve NFHA Hastalarının Demografik ve Tümör Özelliklerinde Baş Ağrısı Değerlendirilmesi……..36

5. TARTIŞMA……..37

6. SONUÇ…….45

7. KAYNAKLAR…….46

8. EKLER……..56

8.1 EK 1- ETİK KURUL ONAYI……56

8.2 EK 2- KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI……57

8.3 EK 3- ÖZGEÇMİŞ……..60

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

CGRP : Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

ER : Östrojen reseptörü

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GH : Büyüme Hormonu

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

LH : Luteinize Edici Hormon

LAR : Uzun Etkili Salınım Formülasyonu

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NFHA : Fonksiyonel Olmayan Hipofiz Adenomu

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

OSAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Pit-1 : Hipofiz-spesifik pozitif transkripsiyon faktörü-1

PRL : Prolaktin

SC : Derialtı Enjeksiyon (Subkutan)

SF-1 : Steroidojenik Faktör-1

SSA : Somatostatin Analogları

SSR2 : Somatostatin Reseptörü 2

SSR5 : Somatostatin Reseptörü 5

TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

VIP : Vazoaktif Bağırsak Peptidi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Biyokimyasal Parametreler ve Hormon Düzeyi Ölçümü İçin Kullanılan Kit, Cihaz ve Yöntemler……19

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri…….24

Tablo 3. CGRP ve Bağımsız Değişkenler ile Yapılan Multiple Regresyon Analizi……...27

Tablo 4. Akromegali Grubunda CGRP Varlığına Göre Patolojik Değerler…….31

Tablo 5. Akromegali Hastalarında Preoperatif Görüntüleme ve Operasyon Sonrası Değerlendirmenin CGRP Varlığına Göre Karşılaştırılması……..33

Tablo 6. CGRP Pozitif ve Negatiflerde Baş Ağrısı ve Ek Hastalıklar…….35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Her iki grupta başlangıçtaki baş ağrısı ve kronik baş ağrısı oranları……22

Şekil 2. Adenom doku gruplarının CGRP varlığına göre karşılaştırılması……27

Şekil 3. Akromegali olgularında postoperatif remisyon oranlarının adenom dokusunda CGRP pozitifliğine göre karşılaştırılması……..…32

Şekil 4. Adenom dokusunda CGRP pozitif ve negatifliğine göre akromegali olgularında kronik baş ağrısı oranları……...34

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Parafin Bloklarının Boyanması……..28

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipofiz adenomları, endokrin sistem üzerinde önemli etkileri olan benign tümörlerdir. Akromegali, hipofizden otonom büyüme hormonu salgılanmasıyla karakterize olup, sistemik komplikasyonların yanı sıra baş ağrısı gibi nörolojik semptomlarla da sıkça ilişkilidir. Güçlü bir vazodilatör ve lokal etkili bir nöropeptid olan CGRP, nörojenik inflamasyon, vasküler regülasyon ve özellikle baş ağrısı olmak üzere ağrı mekanizmalarında rol oynar. Bu çalışmada, akromegali hastalarından elde edilen hipofiz adenom dokularında CGRP varlığı araştırılarak, bu nöropeptidin akromegali hastalarında demografik özellikleri, tümör patogenezi, klinik seyir ve tedavi yanıtı üzerindeki olası etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, hipofiz cerrahisi geçirmiş 30 akromegali ve 19 NFHA hastasına ait tümör dokularında immünohistokimyasal yöntemlerle CGRP varlığı değerlendirildi. Klinik parametreler arasında yaş, cinsiyet, semptom başladığı andan tanı alana kadar geçen süre, tümör boyutu, tümörün infiltrasyon ve invazyon derecesi, postoperatif rezidü tümör varlığı, remisyon durumu ve başvurudaki ve kronik baş ağrısı öyküsü prevalansı incelendi. CGRP pozitifliği ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişkileri belirlemek için istatistiksel analizler yapıldı. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 26.00 programı ile yapıldı. Bir bağımlı değişkenin birden fazla bağımsız değişken tarafından nasıl etkilendiğini analiz etmek gerektiğinde multiple regresyon analizi kullanılmıştır. P değeri 0,05'in altında olan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Akromegali hastalarının yaş ortalaması 43.0 ± 10.8 yıl iken, NFHA hastalarının yaş ortalaması 53.1 ± 11.5 yıl idi. NFHA hastaları semptomları başladıktan tanı alana kadar geçen süre 3 [IQR: 2-7] ay iken, akromegali hastalarında 24.5 [IQR: 21-60] ay idi ($p<0.01$). Tümör en büyük çapları ise, NFHA grubunda 25 [IQR: 20-39] mm iken, akromegali grubunda 16 [IQR: 12-20.25] mm ölçülmüştür ($p<0.01$). HARDY sınıflamasına göre NFHA hastalarının %68.4'ünde tümörlerin ileri evrede olduğu saptanmış ve bu oran akromegali grubuna kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur ($p=0.008$). Patolojik incelemelerde, akromegali hastalarının adenom dokularının %73.3'ünde GH ve prolaktin (PRL) pozitifliği gözlenmişken, NFHA hastalarının hiçbirinde bu hormonların ekspresyonu saptanmamıştır. Akromegali grubunda Pit-1 transkripsiyon faktörleri ekspresyonu %100 oranında gözlenirken, NFHA grubunda hiç bulunmamıştır. NFHA hastalarında ise SF-1 ekspresyonu oldukça yaygındır (%73.7). Cerrahi

sonuçlar değerlendirildiğinde, her iki hasta grubunda da benzer oranlarda cerrahi sonrası rezidü tümör saptanmıştır (p=0.3). Akromegali hastalarında bu oran %27.6 iken, NFHA hastalarında %42.1 olarak belirlenmiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.1).

Akromegali hastalarının %50'sinde CGRP pozitifliği saptanırken, NFHA hastalarında CGRP boyanması gözlenmemiştir (p<0.001). CGRP pozitif hastalarda kronik baş ağrısı oranı %40 iken, CGRP negatif hastalarda bu oran %13 idi (p=0.09). Buna karşın, CGRP pozitifliği ile tümör büyüklüğü, tümör infiltrasyonu ve invazyonu, cerrahi sonrası tümör rezidüsü, medikal tedaviye direnç arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. CGRP pozitif grupta bulunan Ki-67 medyan değeri 1,5 [IQR: 1-2,25], CGRP negatif hasta grubunda 3 [IQR: 1-4] olarak ölçülmüştür (p=0.1). Ancak, CGRP negatif hastaların cerrahi sonrası remisyon oranı %86.7 saptanmıştır (p= 0.09).

Sonuç: Bu çalışma, CGRP'nin varlığı yalnızca akromegali hastalarına ait tümörlerde bulundu. CGRP varlığının, akromegali hastalarında yaş, cinsiyet, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre, GH veya IGF-1 sekresyonu, postoperatif remisyon durumu, tümör büyüklüğü, invazyon ve infiltrasyon özellikleri, patolojik boyanma paternleri, postoperatif rezidü tümör varlığı ve somatostatin analoglarına direnç ile anlamlı bir ilişki göstermediği belirlenmiştir. Bununla birlikte, CGRP negatif dokularda Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksek olma eğiliminde idi. Ancak CGRP negatif grupta postoperatif remisyonun daha fazla olduğu yönünde bir eğilim saptanmıştır. Akromegali grubunda CGRP pozitifliği ile kronik baş ağrısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte, CGRP pozitif hastalarda kronik baş ağrısı oranı yüksek saptanmıştır. CGRP pozitifliğinin baş ağrısının devam etmesiyle ilişkili olabileceği yönünde bir eğilim gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: hipofiz adenomu, akromegali, nonfonksiyonel hipofiz adenomu, CGRP, baş ağrısı

ABSTRACT

Introduction and Objective: Pituitary adenomas are benign tumors that significantly impact the endocrine system. Acromegaly is characterized by autonomous growth hormone secretion from the pituitary and is frequently associated with systemic complications as well as neurological symptoms such as headaches. CGRP, a potent vasodilator and locally acting neuropeptide, plays a role in neurogenic inflammation, vascular regulation, and pain mechanisms, particularly in headaches. This study investigates the presence of CGRP in pituitary adenoma tissues obtained from acromegaly patients and examines its potential effects on demographic characteristics, tumor pathogenesis, clinical course, and treatment response in these patients.

Materials and Methods: In this study, CGRP presence was evaluated using immunohistochemical methods in tumor tissues of 30 acromegaly and 19 NFHA patients who had undergone pituitary surgery. Clinical parameters including age, sex, duration from symptom onset to diagnosis, tumor size, tumor infiltration and invasion grade, postoperative residual tumor presence, remission status, and the prevalence of headache at initial presentation and chronic headache history were analyzed. Statistical analyses were conducted to determine the relationships between CGRP positivity and clinical and pathological characteristics. The statistical analyses were performed using SPSS 26.00. Multiple regression analysis was used to evaluate how a dependent variable was influenced by multiple independent variables. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age of acromegaly patients was 43.0 ± 10.8 years, whereas the mean age of NFHA patients was 53.1 ± 11.5 years. The median time from symptom onset to diagnosis was 3 months [IQR: 2-7] in NFHA patients and 24.5 months [IQR: 21-60] in acromegaly patients ($p<0.01$). The largest tumor diameters were measured as 25 mm [IQR: 20-39] in the NFHA group and 16 mm [IQR: 12-20.25] in the acromegaly group ($p<0.01$). According to the HARDY classification, 68.4% of NFHA patients had advanced-stage tumors, which was significantly higher compared to the acromegaly group ($p=0.008$). Pathological examination revealed GH and prolactin (PRL) positivity in 73.3% of acromegaly adenoma tissues, whereas no expression of these hormones was detected in NFHA patients. Pit-1 transcription factor expression was

observed in 100% of acromegaly cases, whereas it was absent in the NFHA group. Conversely, SF-1 expression was highly prevalent in 73.7% of NFHA patients. Postoperative residual tumor rates were similar between the two groups (p=0.3), with 27.6% in acromegaly and 42.1% in NFHA patients. No significant difference was found between the groups regarding the Ki-67 proliferation index (p=0.1).

CGRP positivity was detected in 50% of acromegaly patients, while no CGRP staining was observed in NFHA patients (p<0.001). The chronic headache rate was 40% in CGRP-positive patients, compared to 13% in CGRP-negative patients (p=0.09). However, CGRP positivity was not found to be significantly associated with tumor size, tumor infiltration and invasion, postoperative residual tumor, or resistance to medical treatment. The median Ki-67 value was 1.5 [IQR: 1-2.25] in the CGRP-positive group and 3 [IQR: 1-4] in the CGRP-negative group (p=0.1). Nevertheless, the postoperative remission rate was 86.7% in CGRP-negative patients (p=0.09).

Conclusion: This study found that CGRP presence was exclusive to tumors in acromegaly patients. CGRP positivity did not show a significant relationship with age, sex, duration from symptom onset to diagnosis, GH or IGF-1 secretion, postoperative remission status, tumor size, invasion and infiltration characteristics, pathological staining patterns, postoperative residual tumor presence, or resistance to somatostatin analogs in acromegaly patients. However, Ki-67 proliferation index tended to be higher in CGRP-negative tissues. Additionally, there was a trend toward higher postoperative remission rates in CGRP-negative patients. Although no significant association was found between CGRP positivity and chronic headache in acromegaly patients, a higher chronic headache rate was observed in CGRP-positive individuals, suggesting a potential relationship between CGRP expression and headache persistence.

Keywords: Pituitary adenoma, acromegaly, nonfunctional pituitary adenoma, CGRP, headach

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz adenomları, hipofiz bezinde gelişen ve genellikle iyi huylu olan tümörlerdir. Bu tümörler, endokrin sistemin işleyişini etkileyerek çeşitli klinik durumlara yol açabilir (1). Fonksiyonel hipofiz adenomları, spesifik hormonların aşırı salınımına neden olurken; nonfonksiyonel hipofiz adenomları (NFHA) hormon üretmez veya minimal hormonal aktivite gösterir (2). Akromegali, büyüme hormonunun (GH) kronik olarak aşırı salınmasıyla ortaya çıkan ve genellikle somatotrop hipofiz adenomlarından kaynaklanan bir durumdur (3). Nonfonksiyonel hipofiz adenomları ise çoğunlukla tümör kitlesinin oluşturduğu basıya bağlı semptomlarla kendini gösterir (4-7).

Son yıllarda, 37 aminoasitli nöropeptid olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), inflamasyon, vasküler regülasyon ve nörolojik bozukluklarla ilişkisi dikkat çekmiştir (8-12). CGRP, merkezi ve periferal sinir sisteminde önemli bir nöropeptid olarak işlev görmektedir (13).

CGRP' nin varlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda anjiogenez, tümör gelişimi ve yara iyileşmelerinde etkili olduğu saptanmıştır (9-12). CGRP varlığı hipofiz tümörlerinde gösterilmiş ve GH salınımı da artırdığı gösterilmiştir (14-16). Tüm bu veriler ışığında CGRP'nin hipofiz tümör gelişimi ile ilgili sorulara neden olmaktadır. Çalışmamızda aydınlatmaya çalıştığımız konularda biri de olası CGRP ve tümör gelişimi ilişkisidir.

CGRP, vazodilatatör etkisi ile migren ve küme tipi baş ağrılarına sebep olabilmektedir (17-22). Akromegalide baş ağrısı, hastaların %55-85' inde görülen bir semptomdur (23-27). Hipofiz tümörleri arasında akromegalide baş ağrısının daha yaygın olduğunu görmekteyiz (28). Akromegali olgularında görülen baş ağrısının tümör boyutu ve kavernöz sinüs invazyonu ile doğrudan ilişkili olmaması bu olgularda ağrı mekanizmasına katkıda bulunacak ek faktörlerin rolünü düşündürmektedir (26,29). Pascual J' nin ve William G. ve ark, yapmış olduğu çalışmalarda CGRP gibi nöropeptidlerin tümörden bağımsız bağ ağrısına katkısı gösterilmiştir (30,31). Bu

durum, akromegalide baş ağrısının CGRP aracılığıyla gelişebileceğini göstermektedir (30,31). Ancak bu çalışmalarda CGRP düzeyleri kanda çalışılmış olup, CGRP' nin ön planda lokal etkili bir nöropeptid olduğu bilinmektedir (12,32,33).

Bu çalışmanın amacı, akromegali hastalarından kaynaklanan fonksiyonel hipofiz adenomları ile nonfonksiyonel hipofiz adenom dokularında CGRP varlığını belirleyerek, dokuları karşılaştırma yolu ile bu nöropeptidin her iki durumda da olası rolünü ortaya koymaktır. Çalışma, CGRP'nin hipofiz tümörlerinin patogenezi, ilerleyişi ve klinik etkileri üzerindeki potansiyel etkilerini anlamayı hedeflemektedir. Bu araştırma, hipofiz adenomlarının tanı ve tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacak yeni bilgiler sunmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 Akromegali nedir?

Akromegali, hipofiz bezindeki somatotrop hücrelerden kaynaklanan GH hipersekresyonunun neden olduğu nadir bir endokrin bozukluktur. Bu hastalık, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) artışına yol açarak yumuşak doku büyümesi, organomegali, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler komplikasyonlar gibi birçok klinik belirti oluşturur. Akromegali tanısı sıklıkla gecikir, çünkü belirtiler yavaş ilerler ve hastalar genellikle tanı konulana kadar hastalıklarının farkında olmazlar (34,35).

2.1.2 Akromegali Tarihçesi

Akromegali ilk kez Fransız nörolog Pierre Marie tarafından keşfedilmiştir. Marie, bu hastalığı karakteristik klinik özellikleriyle ayırt etmiş ve "l'acromegalie" terimini kullanmıştır. Pierre Marie'den önce Hollandalı hekim Johannes Wier, 1567 yılında "Medicarum Observationum" dergisinde gigantizm vakası olarak yayınlamıştır. 1887 yılında Alman hekim Oscar Minkowski, akromegali ile hipofiz bezindeki büyüme arasındaki nedensel ilişkiyi ortaya koymasıyla birlikte GH ve IGF-1 keşfedilmiş, akromegalinin GH hipersekresyonundan kaynaklandığı tespit edilmiştir. 20. yüzyılın başlarında, akromegali tedavisi radyoterapi ve cerrahi yöntemlerle yapılmaya başlanılmış ve 20. yüzyılın sonlarında ise dopamin agonistleri, somatostatin analogları ve GH reseptör blokerleri gibi medikal tedaviler geliştirilmiştir (36).

2.1.3 Epidemiyoloji

Akromegali'nin yıllık insidansı 1 milyon kişide 3-4 vaka olarak bildirilirken, prevalansı 60-70/1.000.000 arasında değişmektedir (34,35).

Ortalama tanı yaşı 40 yıldır, kadın ve erkek eşit olarak etkilenir (37). Sinsi başlangıç ve yavaş seyirli olması nedeniyle, akromegali genellikle başlangıcından dört ila on yıl veya daha fazla süre sonra teşhis edilir (38).

2.1.4 Tanı

Klinik tanı, oral glukoz tolerans testini (OGTT) takiben artan serum GH konsantrasyonu ve IGF-I düzeylerinde artış tespit edilmesiyle biyokimyasal olarak doğrulanır (39). Biyokimyasal olarak doğrulanmasından sonra ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) önermektedir (40).

2.1.4.1 Biyokimyasal

Bazal GH seviyeleri sabah açlık sonrası ölçülür ve akromegali hastalarında genellikle yüksek tespit edilir. GH salgısı gün içinde pulsatil şekilde salgılanır (41). Bazal GH seviyeleri; diyabet, böbrek yetmezliği, stres ve egzersiz gibi durumlarda da yükseldiği görülür, akromegaliye özgü değildir (42,43).

GH' dan farklı olarak, IGF-1 sürekli olarak salgılanır, daha uzun bir yarı ömre sahiptir ve kan seviyeleri stabildir. Bu nedenle IGF-1 seviyesi ölçümü, akromegali şüphesi olan hastalarda önerilen ilk testtir (41). Normal aralıkların altında bulunan IGF-1 seviyesi, akromegali tanısını dışlamaktadır. Yüksek IGF-1 seviyeleri tanı için yeterli olmaktadır. Akromegali cerrahisi sonrası takiplerde bazal GH ve IGF-1 seviyelerinin normalleşmesi, biyokimyasal remisyonun bir göstergesidir ve hastalığın kontrol altında olduğunu belirler. Tedavi kararlarında kılavuzluk eder ve morbidite ile mortaliteyi azaltır (39).

75 gramlık OGTT sonrası GH baskılanmasının olmaması, akromegali tanısı için altın standart testtir. GH seviyesinin OGTT sonrası baskılanmaması, akromegali tanısını destekler. OGTT sonrası ultrasensitif GH testleri kullanılarak 0.4 μg/L'nin altına ve standart testler kullanılarak GH seviyesi 1.0 μg/L'nin altına düşmüyorsa tanı kesinleşir (44,45). OGTT sonrası GH seviyelerindeki anormallikler, diyabet, malnütrisyon veya karaciğer hastalığı gibi diğer durumlarda da görülebilir. Bu nedenle IGF-1 seviyeleri ile birlikte değerlendirilmesi gerekir (42).

2.1.4.2 Radyolojik

Hipofiz adenomlarının tanı ve takibinde MRG, en hassas ve spesifik görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Kontrast madde kullanılarak yapılan MRG incelemeleri, tümörün boyutu, suprasellar veya parasellar bölgelere yayılımı ve kavernöz sinüs invazyonu açısından detaylı bilgi sağlamaktadır (34,35).

2.1.4.2.1 Hardy Sınıflaması

Hardy ve Vezina tarafından tanımlanan sistem, hipofiz adenomlarını sella turcica içindeki büyüme özelliklerine ve çevre yapılara olan invazyon derecelerine göre dört evreye ayırmaktadır (46):

- Evre 0: Adenom, sella turcica içinde sınırlıdır.
- Evre I: Adenom, sellar tabanı hafifçe aşarak genişler.
- Evre II: Suprasellar ekspansiyon belirgin olup, diafragma sellayı aşan büyüme gösterir.
- Evre III: Adenom, suprasellar bölgeye ek olarak parasellar veya retrosellar yapılara invazyon gösterir.
- Evre IV: Tümör, yaygın olarak sellar sınırları aşarak kavernöz sinüs, optik kiazma veya diğer kraniyal yapılara yayılım göstermektedir (46,47).

Hardy sınıflaması, özellikle cerrahi planlamada tümörün lokalizasyonunu ve yayılımını belirlemekte önemli bir rehber olarak kullanılmaktadır.

2.1.4.2.2 Knosp Sınıflaması

Knosp ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu sistem, hipofiz adenomlarının kavernöz sinüs invazyonunu değerlendirmek için geliştirilmiştir (48). Hipofiz adenomu olan hastalarda kavernöz sinüs invazyonunun varlığı, cerrahi başarıyı doğrudan etkileyen faktörlerden biri olup, Knosp sınıflaması bu açıdan oldukça kritik bir

değerlendirme sunmaktadır (49). Knosp skorlama sistemi, internal karotid arter (ICA) ile tümörün ilişkisini temel alarak beş kategoriye ayrılır (48,49):

- Evre 0: Tümör, kavernöz sinüs lateral duvarına temas etmemektedir.
- Evre 1: Tümör, lateral duvara temas etmekte ancak intrakavernöz ICA'nın medyal hattını geçmemektedir.
- Evre 2: Tümör, ICA'nın medyal hattını aşmış ancak ortasını geçmemiştir.
- Evre 3: Tümör, ICA'nın ortasını aşmış ancak lateral sınırına ulaşmamıştır.
- Evre 4: Tümör, ICA'nın lateral sınırını tamamen aşarak kavernöz sinüs içerisine yayılım göstermektedir (49).

Knosp sınıflaması, hipofiz adenomlarının cerrahi rezeke edilebilirliğini ve invazyon derecesini değerlendirmede büyük önem taşımaktadır. Knosp 3 ve 4 seviyelerinde tümör invazyonu, cerrahi eksizyon açısından zorluk teşkil etmekte olup, bu hastalarda ek tedavi seçenekleri (radyocerrahi veya farmakolojik tedavi) gündeme gelebilmektedir (49,50).

Sonuç olarak, Hardy ve Knosp sınıflamaları, hipofiz adenomlarının preoperatif değerlendirilmesi ve cerrahi yönetim açısından klinisyenlere yol gösteren önemli radyolojik kriterlerdir (34,46,49). Knosp sınıflaması özellikle kavernöz sinüs invazyonunu belirlemekte, Hardy sınıflaması ise tümörün genel büyüme paternini değerlendirmede kritik rol oynamaktadır (46,48,49).

2.1.4.3 Patogenez ve Genetik

GH, hipofiz hormonu salgılayan hücrelerin %50'sinden fazlasını oluşturan somatotrop hücrelerde sentezlenir ve depolanır. Akromegalilerin %95'inden fazlasından sorumlu olan bu ön hipofizde GH salgılayan somatotrop hücrelerden kaynaklanan selim monoklonal hipofiz adenomlarıdır (51). Bu tümörlerde bulunan Pit-1 (Hipofiz spesifik pozitif transkripsiyon faktörü-1) transkripsiyonel faktörü, hem GH geninin hem de reseptörlerine ait genlerin aktivitesini düzenleyerek büyüme hormonu salgısının önemli bir genetik düzenleyicisidir (52).

Pür somatotrop hipofiz adenomları, sekratuar granüllerden fakir (seyrek) veya sekratuar granüllerden zengin (yoğun) olarak immünohistokimyasal boyanma özelliği

gösterirler (53). Histolojide seyrek granüllü sitokeratin daha invaziv lezyonları düşündürür. Bu lezyonlar genç hastalarda daha sık görülür ve somatostatin reseptör ligand tedavisine daha az yanıt verir (54).

Vakaların çoğunda akromegali, tamamen GH salgılayan (%60) veya karışık bir hipofiz adenomuyla ilişkilidir. (38). Mikst GH ve PRL birlikte salgılayan hücrelerden oluşan adenomlar olguların %25'ini oluşturmaktadır. Bazı adenomlar her iki hücre tipini içermekte iken diğerleri aşırı GH ve PRL salgılayan asidofilik kök hücrelerden, mammosomatotrop hücrelerden, GH ve diğer birçok hormonu (PRL, tirotropin, kortikotropin, gonadotropinler) birlikte salgılayan plurihormonal hücrelerden oluşmaktadır (53).

Genetik sendromlar (McCune–Albright sendromu, MEN-1, Carney kompleksi, İzole ailesel akromegali), GH salgılayan metastatik hipofiz karsinomu, ektopik hipofiz adenomları, hipofiz dışı santral (hipotalamik hamartom, koristom, ganglionörom) ya da periferik (nöroendokrin, lenfoma, pankreatik hücre tümörleri) tümörler de çok nadir durumlarda aşırı GH salınımına yol açabilmektedir (51).

2.1.5 Semptom ve Bulgular

Genişlemiş el ve ayaklar, genişlemiş ve kalınlaşmış burun, belirgin elmacık kemikleri, alın çıkıntıları, kalın dudaklar ve belirgin yüz çizgileri ana klinik özellikleridir (38). Hastalar genellikle ilk olarak eklem ağrıları ve ayaklarında büyüme şikayetleri ile gelirler (38). Prognatizm, maksiller genişleme, diş ayrılması ve çene maloklüzyonu ile mandibulaların aşırı büyümesine yönelik bir eğilim vardır (38).

Deri kalınlaşması, ciltte yağlanma ve aşırı terleme (hiperhidroz) yaygındır (55). Eklemlerde ağrı ve hareket kısıtlılığı, baş ağrısı, karpal tünel sendromu gibi nörolojik belirtiler de ortaya çıkabilir (38). Ayrıca, dil büyümesi (makroglossi), uyku apnesi, hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik belirtiler de mevcut olabilir (55). Akromegali hastalarında gövde üzerindeki pigmentli deri benleri yaygındır (55). Yine akromegali olgularında gelişen insülin direncine bağlı olarak akantozis nigrikans da görülen cilt bulguları arasındadır (55).

Fizik muayenede, yukarıda belirtilen değişikliklerin yanı sıra, görme alanı kaybı (özellikle bitemporal hemianopsi) hipofiz tümörünün optik kiazmaya baskı yapması nedeniyle saptanabilir (55).

Tüm bu klinik şikayet ve bulgular hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, tümör boyutu, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, diğer ön hipofiz hormonlarının yetmezliği veya eşlik eden diğer hormon bozukluklarına göre farklılıklar gösterebilmektedir (56).

2.1.6 Komplikasyonlar

Hem GH hem de IGF- 1'in sürekli fazlalığı, akral aşırı büyüme, yumuşak doku büyümesi, diabetes mellitus, hipertansiyon, terlemede artışı, osteoartrit, menstrüel bozukluklar, erektil disfonksiyon, şiddetli baş ağrısı, uyku apnesi, solunum ve kalp yetmezliği ve neoplastik bir dizi komorbiditeye yol açmaktadır (56-58). Hastaların yaklaşık %30'unda hipofiz sapı basısı veya GH ve prolaktinin (PRL) birlikte salgılanması nedeniyle hiperprolaktinemi gelişir (56). Hastaların yaklaşık %40'ında normal hipofiz dokusunun kitlesel basısına bağlı olarak hipopituitarizm meydana gelir; hipogonadizm veya sekonder tiroid yetmezliği veya adrenal yetmezlik gelişebilir (56-58). Hastalık kontrol altına alınsa bile bu belirtiler geri dönüşümsüz olabilir (57, 58).

2.1.6.1 Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

Hem GH hem de IGF-1 periosteal kemik oluşumunun üretimini uyarır. IGF-1, nispeten her yerde bulunan insülin benzeri büyüme faktörü-1 Reseptörüne (IGF-1R) bağlanarak somatik büyüme yaratır. Kraniofasiyal bölgede bu durum prognatizm, dişlerin ayrılması, çene kalınlaşması, frontal çıkıntı ve burun kemiği hipertrofisi gibi karakteristik özellikler olarak kendini gösterir (38). Ekstremitelerde kaydedilen değişiklikler yumuşak doku, kıkırdak artışı, aşırı kemik büyümesi ve deformitenin birleşiminden kaynaklanmaktadır. Periferik artraljiler ve miyaljiler de yaygın olarak görülmektedir (38).

2.1.6.2 Cilt komplikasyonları

Ciltte görülen değişiklikler hiperhidrozdan kaynaklanır ve hastalar aşırı terlemeden ve ciltlerinin genel yağlılığından şikayet edebilirler. Ayrıca glikozaminoglikan birikimi ve bağ dokusunun aşırı büyümesi sonucunda cilt genellikle kalınlaşır (55).

2.1.6.3 Nörolojik Komplikasyonlar

Apopleksisi, hipofiz bezinde ani kanama veya enfarktüs ile karakterize, kendiliğinden gelişebilen veya cerrahi, ilaç kullanımı ya da diğer stres faktörleri gibi tetikleyicilerle ortaya çıkabilen nadir ancak ciddi bir komplikasyondur (59-61). Ani başlayan baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipofiz kitlesinin hızlı büyümesine bağlı hormonal yetersizliklerle karakterizedir (59,61).

Baş ağrısı, akromegalide sık görülen bir semptomdur (23-27) ve bazı hastalar kronik migren benzeri baş ağrıları yaşayabilir (62,63). Bu baş ağrıları genellikle akromegali tanısı konulduğu sırada mevcuttur ve hastalığın aktivitesiyle ilişkilidir (62,63). Akromegalide baş ağrıları tanı konulduktan yıllar sonra bile çözülmeden kalabilir ve cerrahi müdahaleler ile hastalığın biyokimyasal kontrolünden sonra dahi devam edebilir (62,64).

Apopleksi ile beraber (65) veya radyoterapi alan hastalarda (66) görülen kraniyal sinir patolojilerine de rastlanmaktadır.

2.1.6.4 Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Akromegali hastalarında hipertansiyon sık görülür. Plazma hacminde artış ve endotel disfonksiyonu hipertansiyon gelişimine önemli derecede katkı sağlar, akromegali hastalarında sık olarak gelişen uyku apnesi ve insülin direnci de bu duruma katkıda bulunmaktadır (67). Miyokardiyal biventriküler hipertrofi doğrudan miyokard üzerindeki GH' dan da meydana gelebilir ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (67).

2.1.6.5 Metabolik Komplikasyonlar

Akromegalide hem insülin direnci hem de diyabet ortaya çıkar. Bunun nedeni, GH fazlasının karaciğer ve periferik dokular düzeyinde insülin direncine neden olmasıdır (68). Fizyolojik olarak GH, trigliseritlerin serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolizini uyarır (68).

2.1.6.6 Solunum Sistemi Komplikasyonları

En sık görülen solunum sistemi komplikasyon uyku apnesidir (55). Akromegalide oluşan makroglossia, damak ve küçük dildeki yumuşak doku büyümesi ve çene değişiklikleri uyku apne gelişimine katkıda bulunmaktadır (55).

2.1.6.7 Onkolojik Komplikasyonlar

Akromegalide artan GH ve IGF-1'in proliferatif etkilerine sekonder artmış malignite oranları belirtilmiştir (55, 69).

2.1.7 Akromegali Tedavi

Birincil tedavi hedefleri, IGF-1 ve büyüme hormonunun normalleştirilmesidir. Tümör küçültülmesi ve neden olduğu kompresyonu düzenlemeyi, semptomların hafifletilmesi, komplikasyonların yönetilmesi, morbiditenin azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ise diğer hedeflerdir (38,57). Tümör hacmi ve yayılımı, görüntüleme çalışmaları ile değerlendirilir. Bu hedeflere ulaşmak için cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi ile çok disiplinli, bütüncül bir yaklaşım gereklidir (57).

2.1.7.1 Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal cerrahi genellikle ilk tedavi yöntemidir (38). Deneyimli bir cerrah ile mikroadenomlarda %66-90 arasında remisyon elde edilirken, makroadenomlarda ise

bu oran %40-50 arasındadır, ekstrasellar uzanım ve karotid sinüs invazyonu olan hastalarda ise başarı oranı düşmektedir (70). Cerrahinin ile biyokimyasal yanıt alınamadığı durumlarda, medikal tedavi ve/veya radyoterapi ile tıbbi tedavi uygulanabilir (38).

2.1.7.2 Medikal Tedavi

Mikroadenomu olan hastaların %20'sinde, makroadenomu olan hastaların %40-60'ında cerrahi ile kür sağlanamamakta ve medikal tedavi gerekmektedir (71). Bunun dışında anestezi riski taşıyıp cerrahi tedavi için uygun durumda olamayan hastalara ilk olarak medikal tedavi uygulanabilir. Bu hastaların tedavi ile anestezi ve cerrahi riskleri azalırsa medikal tedavinin uygulanmasını takiben cerrahi tedavi planlanabilir. Günümüzde akromegali tedavisi somatostatin analoglarını (SSA), GH reseptör antagonistini ve dopamin agonistlerini içermektedir (72).

2.1.7.2.1 Somatostatin Analogları

Somatostatin, sinir sisteminde yaygın olarak dağılır ve GH salınımının inhibisyonu dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyon üzerinde sinirsel kontrol sağlar (72). Etki Mekanizmaları, somatotrop adenom hücreleri üzerindeki somatostatin reseptörlerine [Somatostatin Reseptörü 2 (SSR2) ve Somatostatin Reseptörü 5 (SSR5) alt türleri] bağlanarak GH salgılanmasını baskılamaktır (73).

Birinci nesil somatostatin analogları olan oktreotid ve lanreotid, SSR2'ye yüksek bağlanma affinitesine ve SSR5'e düşük bağlanma affinitesine sahiptir. Uzun etkili SSA formülasyonu ise oktreotid LAR (Uzun Etkili Salınım Formülasyonu), lanreotide Autogel ve pasireotid'tir (72).

Bu ilaçlar, hem antisekretuar hem de antitümoral etkiler göstermektedirler. Hastaların %60-70'inde GH seviyelerini 2 μg/L'nin altına düşürür ve %50-80'inde IGF-1 seviyelerini normalleştirirler. Somatostatin reseptör ligandları, aynı zamanda tümör hacmini hastaların %20-70'inde azaltabilir (73).

Başlangıç tedavi dozları octreotide LAR için ayda 20mg, lanreotide Autogel için ise 90 mg olarak önerilmektedir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için GH ve IGF-

1 ölçümleri, 3–6 aylık tedaviyi takiben, bir sonraki enjeksiyondan hemen önce yapılmalıdır (74).

SSA ile akromegalik hastalarda parestezi, yumuşak doku şişliği, baş ağrısı ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) gibi klinik bulgularında gerileme görülmektedir. Ayrıca tedavi ile kan basıncında, sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve egzersiz kapasitesinde de düzelme gösterilmiştir. SSA ile geçici karın ağrıları, gaz şikayetleri, bulantı ve malabsorptif diyare gibi yan etkileri gözlenebilir. SSA'nın önemli yan etkilerinden biri de safra çamuru ve safra taşı oluşumudur (72, 75).

2.1.7.2.2 GH antagonisti (Pegvisomant)

Somatostatin analoglarına direnç gelişen hastalarda GH reseptör antagonisti olan pegvisomant kullanılmaktadır (38). Pegvisomantın, derialtı (subkutan, sc) olarak 10, 15 veya 20 mg'lık günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir, ancak gün aşırı veya haftalık olarak da uygulanabilir (75).

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için IGF-1 kullanılmaktadır. Hastaların %65 ila %97 arasında IGF-1 üretiminin baskılandığı görülmektedir. Tedavinin nadir bir yan etkisi karaciğer transaminazlarının yükselmesidir (40,76-78).

2.1.7.2.3 Dopamin Agonistleri

Kabergolin, hipofiz bezindeki D2 reseptörlerine bağlanarak antisekretuar ve antitümöral etki ile prolaktin ve GH salınımını baskılamaktadırlar (72, 75). Kabergolin, GH ve IGF-1 düzeylerini hastaların %30- 40'ında azaltabilmektedir (79,80). Kabergolin tedavisi çoğunlukla somatostatin analogları veya pegvisomant ile birlikte kombine edilir. Gastrointestinal sorunlar, nasal konjesyon, yorgunluk, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir (72, 75).

2.1.7.3 Radyoterapi

Yeterli cerrahi tedavi sonrasında GH hipersekresyonu devam eden veya medikal tedaviye dirençli hastalarda adjuvan tedavi olarak radyoterapi gündeme gelmektedir.

Ayrıca agresif adenomu olan hastalarda da tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır (75). Radyasyon, adenom büyümesinin durmasını sağlar ve çoğu adenomda küçülme görülür. Ancak, GH seviyeleri tedaviden sonra yavaşça düştüğünden, eş zamanlı medikal tedavi almayan hastalar tedavinin ilk yıllarında yüksek seviyelerde GH ve IGF-1'e maruz kalabilir (81). Radyoterapinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 10–20 yıla kadar varabilir (75).

Gamma knife, proton beam ve Linac gibi sistemler kullanılarak daha yüksek dozda radyasyon, lokal olarak rezidü adenom üzerine uygulanabilmektedir. Radyoterapi sonrasında 5–10 yıl içerisinde hastaların %50'sinden fazlasında hipopituitarizm geliştiğini görmekteyiz. Radyoterapi alan hastaların, hipopituitarizm gelişimi açısından hipofiz fonksiyonlarının yakın takibi gerekmektedir (75).

2.2 Nonfonksiyonel Adenomlar

Nonfonksiyonel hipofiz adenomları, hipofiz bezinin hormon salgılamayan veya klinik olarak anlamlı bir hormon artışına neden olmayan benign tümörleridir. NFHA'lar genellikle büyük boyutlara (makroadenom >10 mm) ulaştıktan sonra bası etkisiyle baş ağrısı, görme kaybı ve hipopituitarizm gibi semptomlarla kendini gösterir. Genellikle insidental olarak keşfedilir ve otopsi çalışmaları genel popülasyonda bu tümörlerin prevalansının %10-20 arasında değiştiğini öne sürmektedir (82,83).

Bu tümörler hipofiz adenomlarının yaklaşık %25-35'ini oluşturur ve gonadotrop hücrelerden köken alma eğilimindedir (47, 48). Prevalans 7–41.3/100000' dir. En sık 4-8 dekatlarda görülmektedir (75).

2.2.1 Semptom ve bulgular

Hipofiz adenomlarının çoğunda, aşırı hormon salgılanmasından ziyade kitle etkisi belirti ve semptomları ile ortaya çıkar (4-7). Çoğunlukla büyük boyutlara ulaştıklarında çevre dokulara baskı yaparak belirti verir (84).

Ancak son yıllarda, immünohistokimyasal boyamalar aracılığı ile NFHA'ların büyük kısmını gonadotropinomaların [FSH (Folikül uyarıcı hormon) / LH (Luteinize edici hormon) salgılayan hipofiz adenomu] oluşturduğu görülmektedir (75) ancak bu

hormonlar klinik olarak anlamlı bir sekresyon yapmaz.Hipofiz bezinde kitleyi düşündüren klinik semptom veya bulguları olan hastalarda görüntüleme gereklidir. MRG, NFHA'larının büyüklüğünü ve lokalizasyonunu belirlemede en etkili yöntemdir. Hormonal inaktiviteyi doğrulamak için serum hormon düzeyleri değerlendirilir (4-7).

Tümör, optik kiazmaya baskı yaparak bitemporal hemianopsi gibi görme alanı kayıplarına neden olabilir. Baş ağrısı ise adenom çevresindeki dokuların gerilmesine bağlı görülür (84).

2.2.2 Tanı

Endokrin tümörleri için 2017 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması artık hipofiz adenomlarını hipofiz hormonu ve transkripsiyon faktörü profiline göre tanımlamaktadır (85).

Ancak son yıllarda, immünohistokimyasal boyamalar aracılığı ile NFHA'ların büyük kısmını gonadotropinomaların oluşturduğu görülmektedir (75). Steroidojenik Faktör-1 (SF-1), gonadotrop adenomlar için spesifik bir transkripsiyon faktörüdür (86).

Bu adenomlar tümörün çevre yapılarına baskısı ile semptomlara sebep olurlar. Hipofiz bezinde kitleyi düşündüren klinik semptom veya bulgulara sahip hastalarda görüntüleme gereklidir (87). Farklı adenomlar için terapötik yaklaşım önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, doğru tanı çok önemlidir (84).

2.2.3 Tedavi

NFHA'larda birincil tedavi olarak cerrahi tedavi ve gerektiğinde radyoterapi önerilir (88). Transsfenoidal cerrahi birinci basamak tedavidir. Özellikle NFHA'larda, büyüme hızının düşük olması nedeniyle dikkatli bir konservatif takip stratejisi uygulanabilir (83). Her iki durumda da hastaların düzenli olarak klinik ve radyolojik takipleri önem taşır. Cerrahiye dirençli seçili olgularda tümör küçültme veya stabilizasyon amacıyla radyoterapi kullanılır (89,90).

2.3 Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP)

Güçlü bir vazodilatör olan CGRP, ilk kez 1983'te tanımlanan kalsitonin peptit ailesinin 37 amino asitli bir nöropeptit üyesidir (8). CGRP, hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde (CNS) yaygın şekilde bulunur (91). CGRP sık olarak trigeminal gangliondan da salınır (32). Buna ek olarak CGRP'nin lomber spinal, paravertebral sempatik ganglionlar ve hipofizde düşük seviyede bulunduğu tespit edilmiştir (33).

CGRP Nörojenik inflamasyon, vazodilatasyon ve ağrı sinyallerinin iletiminde merkezi bir rol oynar, özellikle vasküler yapıların genişlemesine ve nöroinflamatuvar yanıtların şekillenmesine katkıda bulunur (92). CGRP migreni de tetiklemektedir. Spontan migren atakları sırasında hastaların plazmasında tükürüğünde ve gözyaşı sıvısında CGRP düzeyleri yükseldiği tespit edilmiştir (92-95).

CGRP'nin potent bir vazodilatatör olmasının migren patolojisine katkıda bulunduğu düşünülebilir. Ancak, tüm vazodilatörler migren baş ağrısını tetiklemez. Örneğin, vazoaktif bağırsak peptidi (VIP) vazodilatasyonu indükler ancak migreni indüklemez; bu da CGRP tarafından indüklenen vazodilatasyonun tek başına migrenden sorumlu olmadığını düşündürür (96). CGRP'nin etki alanı geniştir; etkileri mast hücrelerini, kan damarlarını, glial hücreleri, meninkslerdeki trigeminal afferentleri ve trigeminal ganglionlardaki nöral hücre gövdelerini ve satellit glia'yı kapsamaktadır (97).

Geçtiğimiz yıllarda migren semptomlarını tedavi etmek amacıyla CGRP sinyalini bloke edecek farklı moleküller geliştirildi. Bu moleküller CGRP reseptörüne yüksek afiniteye sahiptir ve CGRP'nin ilgili reseptöre bağlanmasını ve sinyal iletimini önler. Çok sayıda klinik çalışma, intravenöz ve oral CGRP reseptör blokerlerinin migren semptomlarını akut olarak hafiflettiğini gösterdi (98). CGRP' ye karşı geliştirilen monoklonal antikorlar, migrenin profilaktik tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (99-103).

2.3.1 CGRP'nin Akromegali'de Rolü: Patofizyolojik ve Klinik Bir Perspektif

CGRP'nin hipofiz adenomlarının patofizyolojisindeki rolü giderek artan bir şekilde ilgi görmektedir. (52,82). CGRP'nin ön hipofiz dokusunda fiberleri tespit

edilmiştir (104) ve GH sekresyonunda etkisi olacağı gösterilmiştir (14-16). CGRP'nin hipotalamus-hipofiz ekseninde vasküler tonusun düzenlenmesinde ve nöroinflamatuvar süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir. CGRP'nin hipofiz adenomu patofizyolojisindeki özgül rolü halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat, akromegali hastalarında vasküler genişleme ile ilişkili etkilerinin tümör büyümesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (105). CGRP'nin vazodilatatör etki ile kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki koruyucu rolü bir diğer etkisidir (106,107). Yine baş ağrısı gibi semptomların da CGRP'nin vazodilatör etkisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (106).

CGRP'nin ön planda lokal etkili bir nöropeptid olduğu bilinmektedir (12,32,33). CGRP'nin bu bağlamda rolü, tümör mikroskopik özellikleri üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir yol sunar.

CGRP'nin varlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda anjiogenez, tümör gelişimi ve yara iyileşmelerinde etkili olduğu saptanmıştır (9-12). Tüm bu veriler ışığında CGRP'nin hipofiz adenomlarındaki nöroinflamatuvar süreçleri tetikleyerek tümör büyüme dinamiklerini etkileyebileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'inde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2024 - Ekim 2024 tarihleri arasında akromegali ve nonfonksiyonel adenom tanıları ile takip edilen toplam 49 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 30'u akromegali, 19'u nonfonksiyonel adenom tanıları olup, tüm veriler prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların Ocak 2021- Ekim 2024 arasında olan parafin blokları incelenmek üzere gönüllü onam formu alınmıştır.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri;

➢ 18 -70 yaş arasında olmak,

➢ Akromegali ve Nonfonksiyonel hipofiz adenomu tanıları almış olmak,

➢ Gönüllü onam formu vermiş olmak.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

➢18 yaş altı veya 70 yaş üstü olmak,

➢ Gönül onam formu vermemiş olmak,

➢Gebe olmak.

Hasta dosyalarından hastaların yaşını, cinsiyetini, semptomlarını, semptom-tanı arasında geçen süreyi ve kronik hastalık öykülerini, operasyondan hemen öncesi ve operasyon sonrası 3. ay ön hipofiz hormonlarının biyokimyasal değerlerini, manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz tümörü boyutu (en büyük çap, mm) ve patoloji raporlarından adenom özellikleri temin edildi.

OGTT sonrası ultrasensitif GH testleri kullanılarak GH seviyesinin 0.4 µg/L'nin altına düşmemesi ve eş zamanlı yaş ve cinsiyete göre yüksek IGF-1düzeylerinin saptanmasıyla akromegali tanısı alan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Cerrahi sonrası takiplerimizin 3. ayda OGTT ile GH seviyelerinin 0.4 µg/L'nin altına düşmesi ve IGF-1 düzeylerinin normalleşmesi remisyon olarak değerlendirildi.

Standart medikal tedavi ile IGF-I seviyelerinin normal aralığa düşmemesi ve/veya rastgele bakılan GH düzeylerinin >1 µg/L'nin üzerinde kalması medikal tedaviye direnç olarak değerlendirildi.

Tümör kaynaklı şikayetler ile kliniğimize başvuran ve hipofiz bezinde adenom saptanan hastalarda bazal hormon değerleri ve gerekli supresyon testleri değerlendirildikten sonra ön hipofiz hormon sekresyonu saptanmayan olgular NFHA olarak değerlendirildi. NFHA olguları kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Bu biyokimyasal parametrelerin ve hormon düzeylerinin çalışılmasında kullanılan kitler, cihazlar ve yöntemler Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1. Biyokimyasal Parametreler ve Hormon Düzeyi Ölçümü İçin Kullanılan Kit, Cihaz ve Yöntemler

	Kit	Cihaz	Yöntem
GH	Elecsys hGH	Roche cobas 8000 c702	Elektrokemilüminesans immünolojik
IGF-1	Elecsys IGF-1	Roche Cobas 8000 e801	Elektrokemilüminesans immünolojik
Prolaktin	Elecsys Prolactin II	Roche cobas 8000 c702	Elektrokemilüminesans immünolojik
ACTH	Elecsys ACTH	Roche cobas 8000 c702	Elektrokemilüminesans immünolojik
Kortizol	Elecsys Cortisol	Roche cobas 8000 c702	Elektrokemilüminesans immünolojik
TSH	Elecsys TSH	Roche cobas 8000 e801	Elektrokemilüminesans immünolojik
FSH	Elecsys FSH	Roche cobas 8000 e801	Elektrokemilüminesans immünolojik
LH	Elecsys LH	Roche cobas 8000 e801	Elektrokemilüminesans immünolojik

GH- Büyüme Hormonu, IGF-1- İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1, ACTH- Adrenokortikotropik Hormon, TSH- Tiroid Uyarıcı Hormon, FSH- Folikül Uyarıcı Hormon, LH- Lüteinizan hormon.

Hastaların operasyondan hemen önce ön hipofiz hormonları olan GH ve IGF-1 bakıldı. Postoperatif 0. ve 12. haftada GH ve IGF-1 düzeyleri tekrar bakıldı. Bununla birlikte hasta dosyalarından eş zamanlı postoperatif ilaç kullanım verileri de dahil edildi.

Hastaların preoperatif MR görüntülerinde tümör en büyük çapı, mm olarak belirlenerek verilere dahil edildi. KNOSP ve HARDY sınıflamaları 0-2 ve 3-4 olmak üzere 2 gruba şeklinde değerlendirildi. Tüm veriler alanında deneyimli tek nöroradyolog tarafından incelendi.

Her iki gruptaki tüm olguların ilk başvurularında baş ağrısı varlığı ile takiplerinde kronik baş ağrısı varlığı hastalara sorularak belirlendi.

Patoloji raporlarından ise hormon boyamaları [GH, büyüme hormonu ve prolaktin birlikteliği (GH+PRL)] östrojen reseptörü (ER), granülarite özellikleri, transkripsiyon

faktörleri (SF-1, Pit-1), ki67 değerleri ve mitoz sayıları elde edildi. Tüm preparatlar hipofiz patolojisinde deneyimli pataloglar tarafından incelendi.

Çalışmamıza katılan vakalara ait parafin bloklardan hazırlanan kesitler üzerinde anti-CGRP immünhistokimyası [poliklonal CGRP antikoru (GeneTex, NA)] 1/100 dilüsyonda uygulandı. İmmünohistokimasal boyamayı, CGRP varlığının pozitifliği ve negatifliği şeklinde Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği'nde deneyimli tek patolog tarafından değerlendirildi.

İstatiksel analiz SPSS 26.00 programı ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma şeklinde belirtilerek, Student-T testi ile, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise ortanca ve çeyrekler açıklığı ile belirtilerek, Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bir bağımlı değişkenin birden fazla bağımsız değişken tarafından nasıl etkilendiğini analiz etmek gerektiğinde multiple regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Yapmış olduğumuz prospektif çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (İÜC tarih ve sayı: 08.11.2023- E96317027-514.10 - 232777960). Çalışmamız Eğitim Planlama Kurulu tarafından 18.07.2024 tarihinde onaylandı. Araştırmamız Helsinki Bildirgesi'ne tamamen uygun olarak yürütülmüştür.

4. BULGULAR

4.1. Akromegali ve NFHA hastalarının bulguları

Bu prospektif çalışmada, hipofiz adenomları nedeniyle opere olmuş ve takiplerine devam edilen 30 akromegali ve 19 NFHA olmak üzere toplam 49 hasta ve adenomlarına ait doku preparatları değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif tümör özellikleri ve preoperatif GH, IGF-1 düzeylerine ait detaylar Tablo 2'de sunulmuştur.

4.1.1 Demografik ve Klinik Özellikler

4.1.1.1 Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

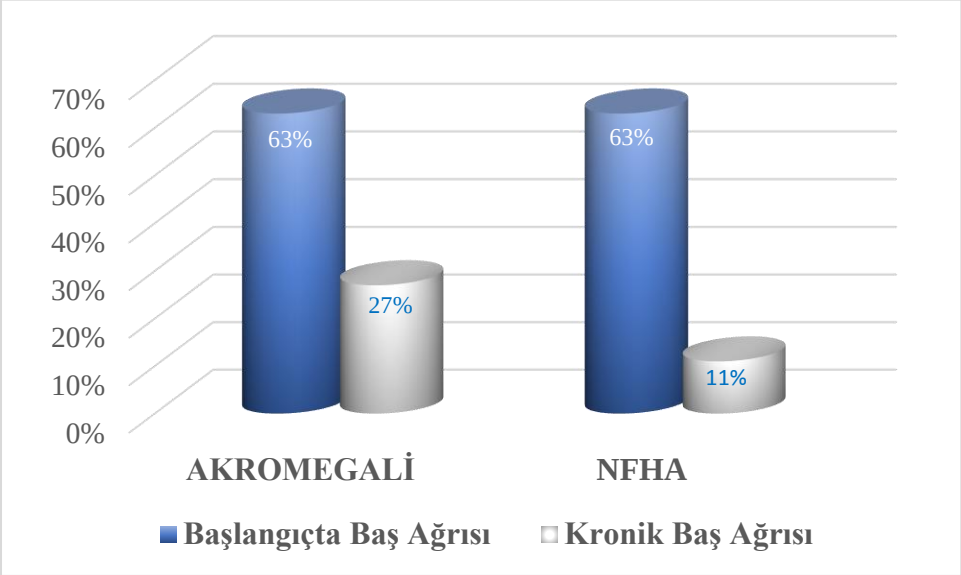
Akromegali hastalarının %60'ı (n=18) kadın, %40'ı (n=12) erkek iken; NFHA grubunda %47.4'ü (n=9) kadın ve %52.6'sı (n=10) erkek idi. Cinsiyet dağılımı açısından akromegali ve NFA grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.2).

Yaş açısından değerlendirildiğinde, akromegali hastalarının yaş ortalaması 42.1 ± 9.6 yıl, NFHA hastalarının ise 53.1 ± 11.5 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup NFHA hastalarının akromegali hastalarına kıyasla belirgin şekilde daha ileri yaşta tanı aldığı gösterilmiştir (p=0.001).

4.1.1.2 Başvuru Semptomları ve Tanı Süresi

Çalışmaya katılan bireylerin başvuru semptomları incelendiğinde, baş ağrısının hem akromegali (%63.3, n=19) hem de NFHA (%63.2, n=12) gruplarında benzer oranlarda görüldüğü saptanmıştır (p=0.9). Bununla birlikte tedavi sonrası takipte NFHA hastalarının %10.5'inde (n=2) kronik baş ağrısı var iken, akromegali hastalarında ise %26.7'sinde (n=8) görülmektedir (Şekil 1). İstatiksel olarak anlamlı olmasa da kronik baş ağrılarında belirgin olarak azalma mevcuttur. (p=0.2). Tüm grupta ilk başvuru sırasındaki baş ağrısı kliniği adenom boyutu, infiltrasyonu veya invazyon ile ilişkili değildi (sırasıyla p=0.1, p=0.9 ve p=0.2).

Şekil 1. Her iki grupta başlangıçtaki baş ağrısı ve kronik baş ağrısı oranları



Başvuru semptomlarının başlangıcından tanıya kadar geçen süre değerlendirildiğinde, akromegali grubunda medyan tanı süresi 24.5 [IQR: 21-60] ay, NFHA grubunda ise 3 [IQR: 2-7] ay olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve NFHA hastalarının tanısının akromegaliye kıyasla çok daha kısa sürede konduğunu göstermektedir ($p<0.05$).

4.1.2 Tümör Boyutu ve Özellikleri

Preoperatif tümör çapları açısından akromegali ve NFHA hastaları karşılaştırıldığında, NFHA grubunda belirgin şekilde daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0.01$).

- Akromegali grubunda medyan tümör boyutu: 16 [IQR: 12-20.25] mm,
- NFHA grubunda medyan tümör boyutu: 25 [IQR: 20-39] mm.

Bu bulgular, NFHA'ların akromegaliye kıyasla genellikle daha büyük boyutlarda tespit edildiğini göstermektedir.

4.1.2.1 KNOSP Sınıflandırması

KNOSP evrelerine göre tümörlerin dağılımı incelendiğinde, NFA hastalarında KNOSP evre 3-4 oranı %38.8 (n=7), akromegali grubunda ise %40.0 (n=12) olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.8).

4.1.2.2 HARDY Evreleri

Hardy sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede, Hardy evre 3-4 tümör oranı akromegali grubunda %30.0 (n=10), NFA grubunda %68.4 (n=13) olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olup (p=0.008), NFA tümörlerinin daha invaziv ve yayılmacı özellikler taşıdığını göstermektedir.

4.1.3 Biyokimyasal Değerler

Akromegali hastalarında, preoperatif GH seviyelerinin medyan değeri 5.46 [IQR:3.3-11.1] ng/mL olarak ölçülmüştür. Buna karşılık, NFHA hastalarında GH seviyeleri belirgin şekilde daha düşük bulunmuş, medyan GH seviyesi 0.128 [IQR: 0.09- 0.15] ng/mL olarak ölçülmüştür ($p< 0.01$).

IGF-1 seviyeleri incelendiğinde, akromegali hastalarında IGF-1 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda medyan IGF-1 değeri 582 [IQR: 435.5-873] ng/mL idi. NFHA hastalarında ise preoperatif IGF-1 düzeyi önemli ölçüde daha düşük bulunmuş olup, medyan IGF-1 değeri 60.05 [IQR: 36.92- 107.75] ng/mL olarak belirlenmiştir ($p< 0.01$).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

	Akromegali (n=30)	**NFHA (n=19)**	**p**
Yaş (yıl)	43.0 ± 10.8	53.1 ± 11.5	0.001*
Kadın/Erkek (n, %)	18/12 (%60/40)	9/10 (%47/53)	0.4
Semptom-Tanı Süresi (ay)	24 [21-60]	3 [2-7]	< 0.001*
Baş Ağrısı (n, %)	19 (%63)	12(%63)	0.9
Tümör Boyutu (mm)	16 [12-20.3]	25 [20-39]	< 0.001*
KNOSP (0-2, 3-4)	18/12 (%60/40)	12/7 (%63/37)	0.8
HARDY (0-2, 3-4)	21/10 (%63/32)	%68.4 (n=13)	p=0.008
GH¶ (ng/mL)	5 [3.3-10.4]	0.1 [0.09-0.1]	< 0.001*
IGF-1¶ (µg/L)	582 [435.5 -873]	60.1 [36.9 -106.8]	*<0.001**

¶Sonuçlar medyan ve çeyreklik aralık olarak sunulmuştur [IQR]

*İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri

n=Sayı, %=Frekans, NFHA-Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomu, GH- Büyüme Hormonu, IGF-1- İnsülin benzeri Faktör-1

4.1.4 Patoloji Değerleri

4.1.4.1 Hormon Boyama

Akromegali hastalarına ait adenom dokularının %26.7'si (n=8) sadece GH ile boyanırken, %73.3'ü (n=22) GH ile birlikte prolaktin PRL ile de boyanmakta idi. NFHA grubunda ise GH veya prolaktin (PRL) pozitifliği tespit edilmemiştir ($p<0.001$).

NFHA dokularından elde edilen örneklerin %68.4'ünde (n=13) folikül stimülan hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) ile boyanma mevcuttu. Sadece FSH ekspresyonu gösteren tümörler ise %21.1 (n=4) oranında tespit edilmiştir. NFHA hastalarının %10.5'inde (n=2) ise hiçbir hormon boyaması saptanmamıştır. Akromegali hastalarından alınan adenom doku örneklerinde ne FSH ne de LH ile boyama mevcuttu ($p<0.001$).

4.1.4.2 Adenom Dokularında Trasnkripsiyon Faktörleri ve Östrojen Reseptörü

Hipofiz bezindeki somatotrop, laktotrop ve tirotrop hücrelerin farklılaşmasında rol oynayan Pit-1 transkripsiyon faktörü akromegali hastaların doku örneklerinde %100 (n=30) oranında eksprese edilmekte idi. Buna karşılık NFHA grubunda Pit-1 ekspresyonu hiç gözlenmemiştir ($p<0.001$).

Gonadotrop hücrelerin belirteci olan Steroidojenik faktör-1 (SF-1), NFHA grubunda %73.7 (n=14) oranında eksprese edilmekte idi. Akromegali hastalarında SF-1 pozitifliği sadece %10 (n=3) oranında saptandı ($p<0.001$).

ER ekspresyonu, NFHA grubunda %84.2 (n=16) , akromegali grubunda %33.3 (n=10) idi ($p=0.001$).

4.1.4.3 Ki67 Proliferasyon İndeksi

Tümör hücrelerinin proliferasyon potansiyelini gösteren Ki-67 proliferasyon indeksi akromegali grubundaki tümörlerde 2 [IQR: 1-3], NFHA grubundaki tümörlerde 3 [IQR: 1-5] olarak belirlenmiştir ($p=0.1$).

4.1.5 Cerrahi Sonuçlar: Rezidü Tümör

Akromegali hastalarının %27.6'sında (n=8) cerrahi sonrası rezidü tümör kalırken, NFHA hastalarının %42.1'inde (n=8) rezidü tümör kalmıştı (p=0.3).

4.2 Akromegali hastalarının CGRP pozitifliğine göre sınıflandırılması

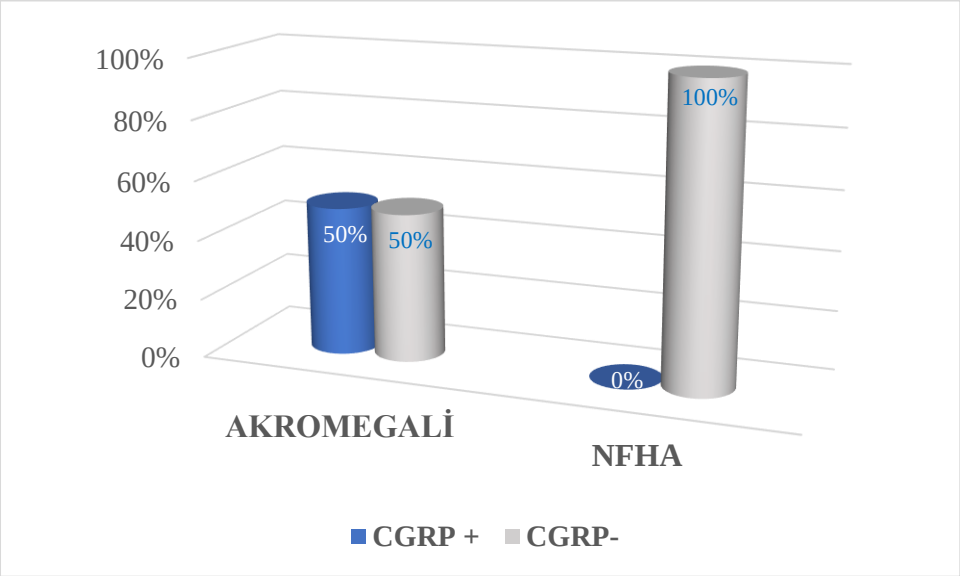
Akromegali tanısı almış olan 30 hasta adenom dokularının CGRP ile boyanma durumuna göre iki gruba ayrıldı: CGRP pozitif (n=15) ve CGRP negatif (n=15). Bu iki grup demografik özellikler, klinik parametreler, tümör özellikleri, cerrahi sonrası sonuçlar, patoloji sonuçları, postoperatif remisyon durumu ve medikal tedavi direnci açısından karşılaştırıldı.

4.2.1 CGRP Pozitifliği ve Tümör Tipleri

Akromegali hastalarından alınan adenom doku örneklerinin %50'sinde immünohistokimyasal boyama ile CGRP saptanırken, NFHA dokularının hiçbirinde (%0) CGRP boyaması izlenmemiştir ($p<0.001$) (Şekil 2). CGRP pozitifliği saptanan bir hastanın hemotoksilen eozin boyamış resmi ile ve daha sonrasında anti-CGRP immünhistokimyası [poliklonal CGRP antikoru (GeneTex, NA)] 1/100 dilüsyonda boyanmış resmi Resim 1'de gösterilmiştir.

Akromegali grubu ile NFA dokuları arasındaki CGRP pozitiflik farkının, bu iki grup arasında anlamlı olarak farklı saptanan diğer değişkenlerden (yaş, semptom-tanı arası süre, bazal GH ve IGF-1, tümör boyutu, dokuda SF-1, Pit-1 ve ER pozitifliği) etkilenip etkilenmediğini saptamak amacıyla multiple regresyon analizi uygulandı. Regresyon analizinin sonucuna göre dokulardaki CGRP pozitifliğinin bu değişkenlerden hiç biri ile ilişkili olmadığı saptandı (Tablo 3).

Şekil 2. Adenom doku gruplarının CGRP varlığına göre karşılaştırılması

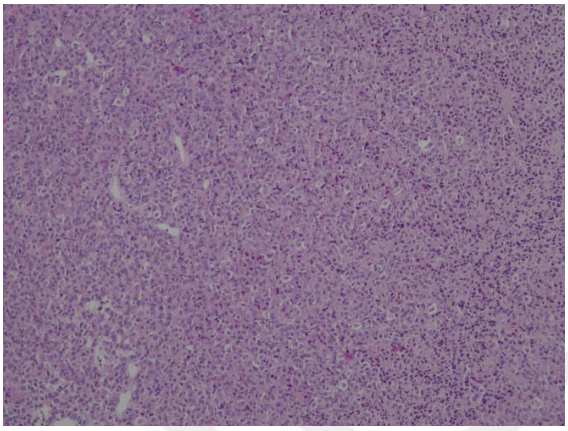


Tablo 3. CGRP ve Bağımsız Değişkenler ile Yapılan Multiple Regresyon Analizi

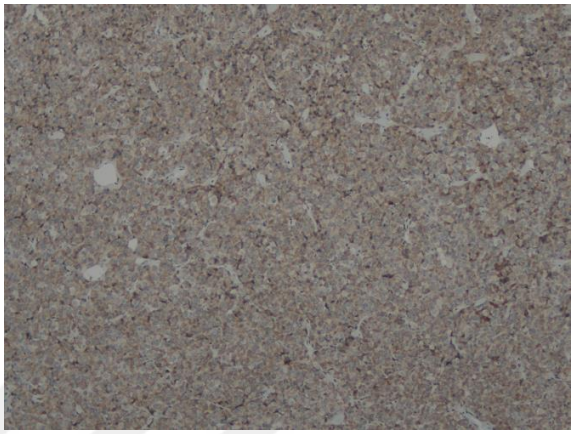
	p
Yaş	0.3
Semptom-Tanı Süresi	0.3
Tümör Boyutu	0.8
Preoperatif GH	0.7
Preoperatif IGF-1	0.4
SF-1	0.9
Pit-1	0.9
ER	0.3
	R^2: 0.6, ANOVA: 0.001

GH- Büyüme Hormonu, IGF-1- İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, SF-1- Steroidojenik faktör-1, Pit-1- , ER: Östrojen Reseptörü

Resim 1. Parafin Bloklarının Boyanması



Hemotoksilen Eozin ile Boyama



Anti-CGRP immünhistokimyası ile Boyama

4.2.2 Demografik ve Klinik Özellikler

Akromegali grubunda hem CGRP pozitif ve hem de CGRP negatif hastalarının %60'ı (n=9) kadın, %40'ı (n=6) erkek idi (p=1). CGRP pozitif (n=15) hastaların yaş ortalaması 44.3 ± 9.1 yıl iken, CGRP negatif (n=15) hastaların yaşı 40 ± 9.9 yıl idi (p=0.2).

4.2.3 Başvuru Semptomları ve Tanı Süresi

Akromegali grubunda CGRP pozitif (%66.7, n=10) ve negatif (%58.8, n=10) hastalar arasında ilk başvuruları sırasında baş ağrısı şikâyeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.6). Kronik baş ağrısı olanlarda CGRP pozitifliği fazla olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (%40, p=0.09). CGRP negatiflerde ise kronik baş ağrısı varlığı %13 (n=2) olarak bulunmuştur.

CGRP negatif hastalarda semptom başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre 36 [IQR: 12-60] ay iken, CGRP pozitif hastalarda bu süre 24 [IQR: 24-72] ay olarak bulunmuştur. CGRP ekspresyonunun semptom tanı arasında geçen süre üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır (p=0.9).

4.2.4 Tümör Boyutu ve Özellikleri

CGRP negatif hastalarda tümör medyan boyutu 16 [IQR: 12-20] mm iken, CGRP pozitif hastalarda 16 [IQR: 12-21] mm olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=1).

4.2.4.1 KNOSP sınıflamaları

KNOSP sınıflandırmasına göre tümör invazyonu değerlendirildiğinde, CGRP pozitif hastaların %40'ında (n=10) KNOSP evre 3-4 tümörler bulunurken, CGRP negatif hastalarda da bu oran yine %40 (n=10) olarak hesaplanmıştır (p=1).

4.2.4.2 HARDY sınıflaması

HARDY sınıflandırması açısından CGRP pozitif hastaların %67'si (n=10) Hardy 0-2, %33'ü (n=5) HARDY 3-4 evresinde bulunurken, CGRP negatif hastalarda bu oranlar sırasıyla %73 (n=11) ve %27 (n=4) olarak hesaplanmıştır (p=1).

4.2.5 Akromegali Grubunda Tümör Dokularının CGRP varlığına göre İncelenmesi

Doku örneklerinin patolojik değerlendirme sonuçları Tablo 4. de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

4.2.5.1 Hormon Boyama ve Granülarite

Her iki grupta GH pozitifliği %26.7 (n=4) oranında bulunmuştur. GH ve PRL birlikte boyanması ise, CGRP pozitif ve negatif gruplarda eşit olup %73.3 (n=11) olarak belirlenmiştir (p=1.0).

Bu bulgular, CGRP pozitifliğinin GH veya PRL ekspresyonu ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir.

Tümör dokuları granül yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde, CGRP pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Seyrek granüllü tümörler, CGRP pozitif hastalarda %86.7 (n=13), negatif hastalarda %80 (n=12) iken, yoğun granüllü tümörler ise CGRP pozitif hastalarda %13.3 (n=2), negatif hastalarda %20 (n=3) olarak görülmektedir (p=0.6).

4.2.5.2 Transkripsiyon Faktörleri ve Östrojen Reseptörü

CGRP pozitifliği saptanan tümör dokularında Pit-1 ile birlikte SF-1 boyama eğilimi gözlemlenmiştir (%20 vs %0, p=0.07). Bu durum, CGRP pozitif tümörlerin plurihormonal veya immatür bir fenotipe sahip olabileceğini düşündürmektedir.

CGRP pozitif ve negatif gruplar arasında ER ekspresyonu açısından fark bulunmamıştır (p=0.4).

4.2.5.3 Ki67 Proliferasyon İndeksi

CGRP pozitif grupta bulunan Ki-67 medyan değeri 1,5 [IQR: 1-2,25], CGRP negatif hasta grubunda 3 [IQR: 1-4] olarak ölçülmüştür (p=0.1).

Tablo 4. Akromegali grubunda CGRP varlığına göre patolojik değerler

	CGRP + (n=15)	CGRP (-) (n=15)	p
Boyama (GH/ GH+PRL)	4/11 ((27/73%)	4/11 (27/73%)	1
Granülarite (seyrek/yoğun)	13/2 (87/13%)	12/3 (80/20%)	0.6
ER (n,%)	11 (73%)	9 (60%)	0.4
SF- 1 (n,%)	3 (20%)	0 (0%)	0.07
Ki67 (n,%)	3 [1-4]	1.5 [1-2.25]	0.1

¶Sonuçlar medyan ve çeyreklik aralık olarak sunulmuştur [IQR]

*İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri

NFHA-Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomu, GH- Büyüme Hormonu, IGF-1- İnsülin benzeri Faktör-1

4.2.6 Akromegali Grubunda Preoperatif Tümör Özellikleri, Cerrahi Sonuçlar Ve Postoperatif Değerlendirmenin CGRP Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Akromegali hasta grubunda preoperatif tümör özellikleri, cerrahi sonuçlar ve postoperatif değerlendirmeler Tablo 5'te detaylı olarak belirtilmiştir.

CGRP pozitif ve negatif gruplarda hastaların takipleri süresince ihtiyaç duyulan TSS cerrahi sayıları benzerdi (medyan: 1.0, p=1)

Cerrahi sonrası rezidü oranı açısından CGRP pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.2).

4.2.7 Cerrahi Sonrası Hipopituitarizm ve İlaç Direnci

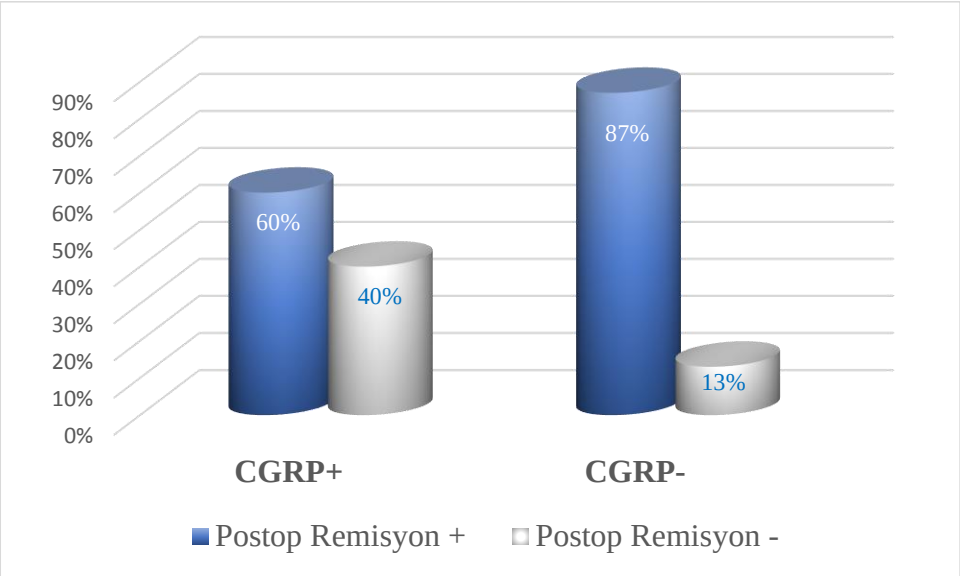
Cerrahi sonrası hipopituitarizm gelişimi açısından değerlendirildiğinde, CGRP pozitif hastaların %20'sinde hipofizit görülmüş, %80'inde hipofizit gelişmemiştir. CGRP negatif hastalar için de aynı oranlar bulunmuştur (p=1.0). Hipopituitarizm gelişen hastaların 3'ünde kortizol, tiroid ve gonadotropik hormon yetmezliği görülürken, 2'sinde kortizol ve gonadal yetmezlik saptanmış olup 1 hastada sadece kortizol yetmezliği görülmektedir.

Medikal tedaviye direnç incelendiğinde CGRP pozitif hastaların %71'inde ilaç direnci saptanırken, %29'unda ilaç tedavisine yanıt alınmıştır. CGRP negatif hastalarda ise %67'sinde ilaç direnci tespit edilmiştir ve %33'ü tedaviye yanıt vermiştir (p=0.9).

4.2.8 Cerrahi Sonrası Remisyon

CGRP pozitif hastaların %60'ında, CGRP negatif hastaların ise %86.7'sinde cerrahi remisyon mevcut idi (p=0.09) (Şekil 3).

Şekil 3. Akromegali olgularında postoperatif remisyon oranlarının adenom dokusunda CGRP pozitifliğine göre karşılaştırılması



Tablo 5. Akromegali Hastalarında Preoperatif Görüntüleme ve Operasyon Sonrası Değerlendirmenin CGRP Varlığına göre Karşılaştırılması

	CGRP (+) (n=15)	**CGRP (-) (n=15)**	**p**
Tümör Boyutu¶ (mm)	16 [12-20]	16 [12-21]	1
KNOSP (0-2, 3-4)	9/6 (%60/40)	9/6 (%60/40)	1
HARDY (0-2, 3-4)	10/5 (%67/33)	11/4 (%73/27)	1
Rezidü (n,%)	11 (73%)	10 (71%)	0.9
Remisyon (n,%)	9 (40%)	13(87%)	0.09
Hipopituitarizm (n,%)	3 (%20)	3 (%20)	1
İlaç Direnci (n,%)	5 (71%)	2 (67%)	0.9
Total Operasyon Sayısı¶	1 [1-1]	1 [1-1]	1

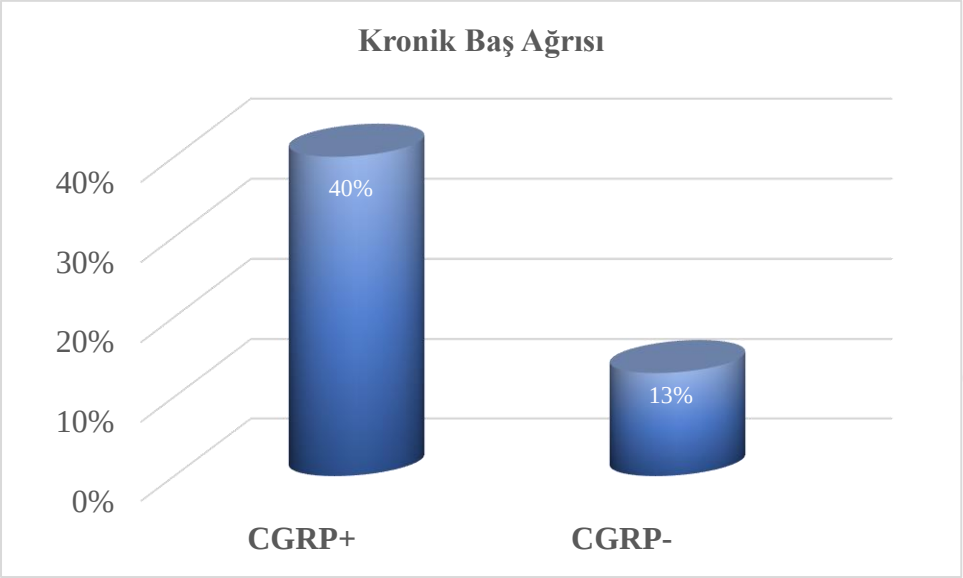
¶Sonuçlar medyan ve çeyreklik aralık olarak sunulmuştur [IQR]

*İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri

4.3 Baş ağrısı ve CGRP pozitifliği

Başvuruda baş ağrısı olan hastaların %42'sinde baş ağrısı kronik hale gelmiştir (p=0.001). CGRP pozitif olan hastalarda kronik baş ağrısı olma eğilimi daha yüksek olma eğilimindedir (%40, p=0.09) (Şekil 4). (Tablo 6)

Şekil 4. Adenom dokusunda CGRP pozitif ve negatifliğine göre akromegali olgularında kronik baş ağrısı oranları



Tablo 6. CGRP pozitif ve negatiflerde baş ağrısı ve ek hastalıklar

	CGRP (+) (n=15)	**CGRP (-) (n=15)**	**p**
Yaş¶ (yıl)	44.3 ± 9.1	40 ± 9.9	0.2
Kadın/Erkek (n, %)	9/6 (60/40%)	9/6 (60/40%)	1
Semptom-Tanı Süresi ¶ (ay)	24 [24-72]	36 [12-60]	0.9
Başlangıçta Baş Ağrısı (n,%)	9(60%)	10 (67)	0.7
Güncel Baş Ağrısı (n,%)	6/(40%)	2 (13%)	0.09
Diyabet (n,%)	3 (20%)	6 (40%)	0.2
Hipertansiyon (n,%)	2 (13%)	4 (27%)	0.4
OSAS (n,%)	3 (20%)	1 (7%)	0.3

¶Sonuçlar medyan ve çeyreklik aralık olarak sunulmuştur [IQR]
*İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri
OSAS- Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

4.4 Akromegali ve NFHA Hastalarında Baş Ağrısı ile Demografik Özellikler ve Tümör Özellikleri Arasındaki İlişki

Tüm grupta (Akromegali+NFHA) başlangıçta baş ağrısı olan ve olmayanlar arasında cinsiyet, preoperatif tümör boyutu, tümörün infiltrasyon ve invazyon derecesi, semptom başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ve hipopituitarizm açısından fark belirlenmedi (Sırasıyla p=0.5, p= 0.1, p= 0.9, p=0.2, p=0.8 ve p=0.9).

Yine tüm grupta kronik baş ağrısı devam edenler ile etmeyenler arasında cinsiyet, preoperatif tümör boyutu, tümörün infiltrasyon ve invazyon derecesi, semptom başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ve hipopituitarizm açısından fark belirlenmedi (Sırasıyla p=0.7, p= 0.7, p= 0.3, p=0.9, p=0.5 ve p=0.6).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, akromegali hastalarında CGRP pozitifliğinin tümör biyolojisi, hastalık seyri ve tedaviye yanıt üzerindeki etkilerini inceledik. Elde ettiğimiz veriler, CGRP pozitifliğinin tümör boyutu, invazyon derecesi ve cerrahi sonrası rezidü tümör oranı ile anlamlı bir ilişki göstermediğini ortaya koymuştur. Ancak, CGRP pozitif hastaların kronik baş ağrısı yaşama eğilimlerinin daha yüksek olması Pascual J ve arkadaşları ve William G. ve arkadaşları, bu nöropeptidin ağrı mekanizmalarındaki rolünü destekler niteliktedir (30,31). CGRP'nin vazodilatatör etkisinin migren ve küme tipi baş ağrılarında önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir (17-22), ve akromegali hastalarında sık görülen baş ağrılarının bu mekanizma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca, CGRP ekspresyonu ile hipofiz adenomlarının transkripsiyon faktörleri arasında belirgin bir ilişki olmamakla birlikte, CGRP pozitif tümörlerde SF-1 boyanma eğiliminin olması, bazı tümör alt tiplerinde CGRP'nin farklı biyolojik roller üstlenebileceğini düşündürmektedir (86). CGRP'nin hipotalamus-hipofiz ekseninde vasküler tonusun düzenlenmesi ve nöroinflamatuvar süreçlerde rol aldığı bilinmektedir (104, 105), bu da tümör gelişimi ve progresyonu ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

CGRP pozitifliği ve postoperatif remisyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, CGRP negatif hastaların cerrahi sonrası remisyon oranlarının daha yüksek olması ($p=0.09$), CGRP'nin biyokimyasal kontrolü zorlaştırıcı bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, CGRP'nin hipofiz tümörlerinde kesin rolünü anlamak için daha geniş kapsamlı ve uzun süreli takip çalışmaları gerekmektedir. CGRP'nin tümör progresyonu, anjiogenez ve hipofiz tümör patofizyolojisi üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde mevcut olan bilgiler (9-12) dikkate alındığında, gelecekte bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), 37 amino asitten oluşan güçlü bir vazodilatör nöropeptid olup, merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur (8, 91). Özellikle trigeminal gangliondan salınan CGRP, nörojenik inflamasyon,

vasküler genişleme ve ağrı sinyallerinin iletiminde kritik bir rol oynar (32, 92). CGRP'nin en iyi bilinen etkilerinden biri migren patofizyolojisindeki rolüdür; yapılan çalışmalar, migren atağı sırasında plazma, tükürük ve gözyaşı sıvısında CGRP seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir (92-95). Bunun sonucunda, CGRP reseptör antagonistleri ve CGRP'ye yönelik monoklonal antikorlar, migrenin akut ve profilaktik tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve FDA tarafından onaylanmıştır (98-103).

Hipofiz adenomları bağlamında CGRP'nin rolü ise daha az araştırılmış olmakla birlikte, yapılan bazı çalışmalar CGRP'nin hipotalamus-hipofiz ekseninde vasküler tonusun düzenlenmesi ve nöroinflamatuvar süreçlerde etkili olabileceğini ortaya koymuştur (104,105). CGRP'nin hipofiz dokusunda varlığı gösterilmiş ve büyüme hormonu (GH) sekresyonunda etkili olduğu saptanmıştır (14-16). Ayrıca, CGRP'nin anjiogenez ve tümör progresyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (9-12). Bu veriler, CGRP'nin hipofiz adenomlarının biyolojik davranışında ve özellikle akromegali hastalarında baş ağrısı patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (23-27,29-31).

CGRP'nin lokal olarak etkili bir nöropeptid olduğu bilinmektedir (12,32,33), dolayısıyla hipofiz tümörlerinde CGRP düzeylerinin değerlendirilmesi, tümör mikroskobik özellikleri ve hastalık seyri açısından önemli bilgiler sunabilir. Ancak, CGRP'nin hipofiz adenomlarının gelişimi, büyümesi ve klinik seyrindeki kesin rolünü anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ön hipofiz hücrelerinin CGRP' yi hem sentezlediği hem depoladığı bilinmektedir (14). Ayrıca, hipofiz ön lobunda arka ve orta loblardan farklı olarak CGRP liflerinin yaygın olduğu saptanmıştır (104). Fahim ve ark yapmış olduğu in vitro BİR çalışmada ise CGRP'nin sıçan ve insan hipofiz tümör hücrelerinde GH salgılanmasını önemli ölçüde uyardığı görülmektedir (15). Bu da CGRP'nin ön hipofiz hücrelerinde bir fonksiyonu olabileceğini düşündürtmektedir.

Çalışmamızda, akromegali hastalarının %50'sinde CGRP pozitifliği gözlenirken, NFHA grubunda ise hiç CGRP pozitifliği gözlenmemiştir ($p<0.001$). Bu gözlem, CGRP'nin özellikle GH hipersekresyonuna sahip somatotrop hücrelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde hipofizde CGRP varlığını gösteren önceki çalışmalar normal hipofiz dokusundan yapılmıştır. Somatotrop tümörler gibi otonom

yetenek kazanan bir tümörde CGRP ekspresyonu azalıyor olabilir. Adenom dokusu gibi otonomi kazanan dokularda bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada somatotrop dokuların yarısında CGRP bulunsa da CGRP varlığı eş zamanlı GH veya IGF-1 sekresyonu ile ilişkili değildi. Sonuç olarak CGRP, normal hipofiz dokusunda GH hipersekresyonu ile ilişkili olabilir ancak tümör dokusundan kaynaklanan otonom GH salgısı ile ilişkisi olmayabilir.

CGRP'nin hipotalamus-hipofiz ekseninde vasküler tonusun düzenlenmesinde ve nöroinflamatuvar süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (9-12,34,105). CGRP' nin, akromegali hastalarında vasküler genişleme ile ilişkili etkilerinin tümör büyümesine katkıda bulunabileceği de ileri sürülmektedir (105). Yapmış olduğumuz çalışmada ise CGRP pozitif ve negatif akromegali tanılı hastalar arasında yaş, hormonal durum, tümör büyüklüğü, tümör invazyon ve infiltrasyon özellikleri, semptom başlangıcından tanı alana kadar geçen süre, tümörün patolojik, incelemede boyanma paternleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). CGRP GH salgılayan hipofiz adenomlarının biyolojik davranışını doğrudan etkilemiyor olabilir.

Holdaway ve ark yapmış olduğu 208 hastanın katıldığı mortalite çalışmasında, serum GH konsantrasyonlarının düşürülmesi ve serum IGF-1 seviyelerinin normalleştirilmesi ile mortalite oranlarının beklenen toplum düzeylerine düşürülebileceği doğrulanmaktadır (108). Akromegali olgularında remisyonun sağlanması ileri dönem mortaliteyi önlemek açısından oldukça önemlidir. Dolayısı ile bu olgularda remisyonun herhangi bir belirteci bize hastalık seyrine yönelik bilgi vermesi önemli olacaktır. Adenom dokusunda CGRP varlığının bu yönde bir bilgi sağlayıp sağlamayacağını değerlendirmek amacı ile CGRP pozitif ve negatif olguların remisyon oranlarını karşılşatırdık. CGRP negatif grupta %87' sinde remisyon sağlanmış olup pozitif grupta ise remisyon oranı %40 saptanmıştır ($p= 0.09$). CGRP negatif grupta remisyonun daha fazla olması yönünde bir eğilim mevcut idi.

Çalışmamızda, NFHA hastalarının tümör boyutlarının akromegali olgularında saptanan tümör boyutlarına kıyasla anlamlı şekilde daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). HARDY skorlamasında evre 3-4 oranı NFHA hastalarında akromegaliye kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.008$). Bu bulgular, NFHA'ların daha invaziv ve agresif bir büyüme paternine sahip olduğunu göstermektedir, ki bu daha

önce literatürde bildirilmiştir (82). Bizim çalışmamızda NFHA doku örneklerinde CGRP boyaması mevcut değildi.

Akromegali olgularından elde edilen adenom doku örneklerinde ise CGRP pozitifliği ile preoperatif tümör boyutu arasında bir ilişki bulunmamıştır (p=1). CGRP pozitifliğinin tümör büyüklüğünü etkileyen bir faktör olmadığını düşündürmektedir. KNOSP sınıflamasına bakıldığında akromegali ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.8). Bu durum, NFHA grubunda tümör boyutunun daha büyük olmasına karşın suprasellar veya kavernöz sinüs invazyonu açısından akromegali ile benzer bir dağılım gösterdiğini düşündürmektedir. Hipofiz adenomlarında KNOSP sınıflamasının prognostik bir belirteç olarak önem taşıdığı bilinmektedir ancak çalışmamızda CGRP pozitifliğinin KNOSP sınıflamasıyla ilişkisi istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=1).

Cerrahi sonrası tümör rezidü oranı akromegali hastalarında %28 bulunmuşken NFHA hastalarında %42 olarak saptanmıştır (p=0.3). Buna ek olarak, akromegali olgularında CGRP pozitif ve negatif gruplar arasında rezidü varlığı ve toplam ihtiyaç duydukları operasyon sayısı açısından da anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.9). CGRP pozitif hastaların %71'inde Somatostatin analoglarına karşı direnç varken CGRP negatif hastaların ise %67'sinde direnç saptanmıştır (p=0.9). Bu sonuçlar, CGRP pozitifliğinin Somatostatin analog direnci ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

CGRP'varlığının akromegali olgularında postoperatif remisyon üzerindeki olası olumsuz etkisi tümör dokusu veya medikal tedaviye direnç ile ilişkili olmayabilir. Tedavi direnci CGRP'nin hipofiz dokusundaki vasküler tonus ile veya nöroinflamatuvar etkileri ile ilişkili de olabilir (9-12,34,105).

İmmünohistokimyasal analizlerde, Pit-1 transkripsiyon faktörü tüm akromegali hastalarında pozitif bulunurken (%100), NFHA grubunda ise hiç saptanmamıştır (p<0.001). NFHA hastalarında SF-1 ekspresyonu anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%74 vs %3, p<0.001). Pit-1 pozitif hücrelerde eş zamanlı SF-1 transkripsiyon faktörünün bulunması bu adenom dokusundaki hücrelerin görece daha immatür ve/veya plurihormonal olduğunu göstermektedir. İlginç olarak Pit-1 ve SF-1 ile boyanan bu immatür dokuların hepsinde (n=3) CGRP pozitif idi. Pit-1 ve SF-1 pozitif multilineage hipofiz adenomlarında klinik seyir ve morfolojik özellikler

değişken olabilmektedir (109-111). Bu çalışmadaki multilineage (Pit-1 ve SF-1 pozitif) yapıda ve CGRP pozitif boyanan adenom dokusuna sahip 3 akromegali olgusunun tümör boyutları 10-12 mm idi, iki hastada HARDY sınıflamasına göre infiltrasyon hafif/orta düzeyde (0-2); bir hastada ileri düzeyde idi (3-4). KNOSP ile değerlendirilen invazyon derecesi iki hastada hafif düzeyde iken (0 -2); bir hastada ileri düzeyde idi (3-4) ve sadece bu hastada ilk operasyon sonrası postoperatif tümör rezidüsü saptanmıştı.

Ayrıca, NFHA hastalarında ER ekspresyonunun akromegali grubuna kıyasla fark edilebilir şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (%84 vs %33, p=0.001). Ancak, CGRP'nin ER varlığı ile direkt bir ilişkisi yok idi.

Akromegali hastalarında adenom dokusundaki granül yoğunluğu, seyrek ve yoğun olmak üzere iki gruba ayrılır. Literatürde seyrek granüllü adenomların daha agresif seyrettiği yönünde yayınlar bulunmaktadır (112-114). Çalışmamızda seyrek granüllü tümörler, hem CGRP pozitif hem de negatif gruplarda benzer oranlarda bulunmuştur. CGRP pozitifliği tümör hücrelerinin granül yoğunluğu ile ilişkili değildir (p=0.6)

Bununla birlikte, CGRP negatif dokularda Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksek olma eğiliminde idi (p=0.1). Ki-67'nin tümör proliferasyon hızıyla ilişkili olduğu bilinmektedir ve bazı çalışmalarda hipofiz adenomlarında agresif seyir ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (83). Bu durum CGRP'nin neovaskülarizasyon üzerindeki etkisi ile ilişkili olabilir (9-12). Ancak CGRP negatif dokulu hastalarda remisyon oranların daha yüksek idi, yüksek proliferatif indeks ile saptanan bu ilişkinin prognozu direkt olumsuz yönde etkilediğini söyleyemeyiz.

CGRP potent bir vazodilatatör olup, ön planda migren olmak üzere, baş ağrısı patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (115-118). Baş ağrısı hipofiz adenomlu olgularda çeşitli yayınlarda %33 ile %72 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (119-122). Bizim çalışmamızda tüm grupta (Akromegali+ NFHA) baş ağrısı oranı ilk başvuruda %63 (n=31/49 hasta) idi, kronik baş ağrısı oranı tüm olgularda %20 idi. Literatürde kronik baş ağrısı NFHA olgularının %41'inde, akromegali olgularının ise %8-16'sında bildirilmiştir (123,124). Bizim çalışmamızda hem NFHA hem de akromegali olgularında başlangıçtaki baş ağrısı oranları eşit, %63, idi (p=1); kronik baş ağrısı NFHA olgularının %11, akromegali hastalarının ise %27'sinde mevcuttu (p=0.2).

Bu çalışmada özellikle akromegali vakalarında devam eden baş ağrısı oranı literatürde bildirilenden çok daha yüksek idi. Bu olguları takip eden klinisyenlerin baş ağrısını göz ardı etmemeleri oldukça önemlidir. Altta yatan sebeplerin aydınlatılmasının da bu kronik şikayetin çözülmesinde faydası olacaktır. Adenom basısı baş ağrısını tetikleyen faktörlerden biri olabilir. Ancak bizim çalışmamızda tüm kohortta adenom boyutu, infiltratif veya invazif özellikleri, bası etkileri baş ağrısı ile ilişkili değildi (sırasıyla p=0.1, p=0.9, p=0.2).

Ayrıca, adenom dokusunun sekretuar özelliğinin baş ağrısı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da iki grup arasında kronik baş ağrısı oranları arasında 2.5 kata yakın bir fark vardı. Yine de Zhang ve arkadaşlarının da verileri göz önüne alındığında adenomun sekretuar özelliği bu olgularda baş ağrısı için belirleyici olmayabilir (125). Cinsiyet farklılıkları, eşlik eden ek hastalıklar, medikal tedaviler, adenoma yönelik ek tedaviler, hipopituitarizm varlığı, hastalarda görülen somatizasyon, duygu durum değişiklikleri ve stres bozuklukları da baş ağrısına katkıda bulunan çeşitli faktörler arasında yer alabilir. Ancak bizim çalışmamızda cinsiyet ve hipopituitarizm varlığı baş ağrısı ile ilişkili değildi (başvuruda baş ağrısı--cinsiyet: p=0.5, hipopituitarizm: p=0.9; kronik baş ağrısı -cinsiyet: p=0.7, hipopituitarizm: p=0.6). Radyoterapi öyküsü ise sadece 2 hastada mevcuttu. Bu da başka faktörlerin de baş ağrısı patogenezine dahil olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce çeşitli gruplarda baş ağrısı ile ilişkisi gösterilmiş olan CGRP gibi nöral faktörler de bu hasta grubundaki baş ağrısı ile ilişkili olabilir. Ancak literatürde bununla ilişkili yeteri kadar veri mevcut değildir.

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında baş ağrısı olan hipofiz adenomlu olgularda plazma CGRP düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (125). Ancak bu çalışmada CGRP plazmada ölçülmüştür ve CGRP'nin ön planda lokal etkili potent bir vazodilatatör bir nöropeptid olduğu bilinmektedir (8,92,96). Bizim çalışmamızda NFHA adenom dokularının hiçbirinde CGRP boyaması saptanmaz iken, akromegali hasta grubunda dokuda CGRP varlığı %50 idi. Ek olarak Adenom dokularında CGRP pozitifliği saptanan akromegali olgularında kronik baş ağrısı daha fazla olma eğiliminde idi. Güncel /kronik baş ağrısı varlığı değerlendirildiğinde, baş ağrısının devam etme oranı CGRP pozitif hastalarda %40, CGRP negatif grupta %13 idi (p=0.09). Adenom dokusunda CGRP varlığı akromegali olgularında baş ağrısının kronikleşmesinde rol oynayabilir.

Akromegali hastaları genellikle metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili yüksek komorbidite oranlarına sahiptir. Bu çalışmada, diyabet, hipertansiyon ve OSAS gibi yaygın görülen ek hastalıklarda adenom dokusundaki CGRP pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada CGRP pozitif hastalarda diyabet görülme oranı %20 iken, CGRP negatif hastalarda bu oran %40 olarak bulunmuştur (p=0.2). Bu bulgu, CGRP'nin potansiyel antidiyabetik etkilerini düşündürmektedir (126). CGRP, beta hücre fonksiyonlarını destekleyerek insülin salınımını artırıcı etkilere sahip olduğu etkiler gösterdiği bilinmektedir (127). Aynı zamanda, CGRP'nin anti-inflamatuar ve vazodilatör etkileri, glukoz homeostazını iyileştirme potansiyeline sahip olabilir. Ancak, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı için kesin kanılara varmak bu veriler ışığında mümkün olmayacaktır.

Akromegali hastalarında GH ve IGF-1 seviyelerinin artışı, arteriyel sertlik ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir (128,129). Çalışmamızda hipertansiyon oranı CGRP pozitif hastalarda %13 iken, CGRP negatif hastalarda %27 olarak saptanmıştır (p=0.4). CGRP'nin güçlü bir vazodilatör nöropeptid olduğu bilinmektedir ve CGRP pozitif hastalarda daha düşük hipertansiyon oranı gözlenmesi, bu nöropeptidin vasküler yataktaki düzenleyici etkisini destekleyebilir. CGRP'nin eksikliği veya işlev bozukluğu, vazokonstriksiyonun artmasına ve hipertansiyon gelişimine yol açabilir (106). Bu nedenle, CGRP pozitif hastalarda daha düşük hipertansiyon oranı, CGRP'nin kan basıncı düzenlenmesinde koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Akromegali hastalarında üst solunum yolu daralması ve yumuşak doku hipertrofisi nedeniyle OSAS sık görülmektedir. Çalışmamızda CGRP pozitif hastalarda OSAS oranı %20, CGRP negatif hastalarda ise %7 olarak bulunmuştur (p=0.3). CGRP'nin solunum yolları üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamış olsa da, nöropeptid düzeylerinin solunum fonksiyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. CGRP'nin trakea ve bronş düz kasları üzerinde gevşetici etkisi olduğu bilinmektedir (130,131). Ancak çalışmamızda, CGRP pozitif hastalarda OSAS oranı daha yüksek idi, OSAS olgularında reaktif CGRP artışı buna sebep olabilir. Ancak adenom dokusu gibi lokal bir alandaki CGRP'nin ek sistemik etkisinden söz etmek mümkün olmayabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları da mevcuttu. Hasta sayısı daha yeterli olabilirdi, ancak bilgimiz dahilinde literatüdeki bu konuda yapılmış en geniş hasta sayısını sağlamış olmaktayız. Bu çalışmada dokuda CGRP' varlığı immünohistokimyasal

boyama yöntemi ile belirlendi, bu daha çok kalitatif bir yöntem olup kantitatif net bilgi sağlamamaktadır. Ek olarak, CGRP seviyelerinin yaşla birlikte azalma eğilimindedir (132,133). Bu çalışmada iki grup arasında yaş farkı mevcuttu, ancak multiple regresyon analizinde yaş CGRP farklılığını etkileyen değişkenler arasında yer almamakta idi. Ayrıca, CGRP pozitifliğinin yaş ile anlamlı bir ilişkisi yok idi (p= 0.2). Baş ağrısı verileri, hastaların kendi bildirimlerine dayanarak toplanmış olup, bu durum çalışmanın bir başka kısıtlılığıdır. Baş ağrısı değerlendirmelerinde standardize ölçekler ve tip belirleyici yöntemler kullanılmamış olması, özellikle migren benzeri baş ağrılarının değerlendirilmesinde sınırlayıcı olmuştur. Baş ağrısının tipi ve şiddetiyle ilgili daha detaylı bilgi elde edebilmek için, gelecekteki çalışmalarda klinik baş ağrısı değerlendirme ölçeklerinin kullanılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, mevcut çalışmada akromegali olgularında adenom dokusunda CGRP varlığı literatürde ilk kez gösterilmiştir. Dokuda CGRP varlığı bu olgularda ilerideki remisyon olasılığını etkileyebilir. Ek olarak akromegali hastalarında kronik baş ağrısı azımsanmayacak oranlardadır ve CGRP akromegali olgularında kronikleşen baş ağrısının patogenezinde yer alabilmektedir.

6. SONUÇ

1. Akromegali hastalarından elde edilen adenom dokularının %50'sinde CGRP pozitifliği gözlenirken, NFHA dokularında ise hiç CGRP pozitifliği gözlenmedi.

2. CGRP varlığı akromegali olgularında yaş, cinsiyet, semptom başlangıcından tanı alana kadar geçen süre, eş zamanlı GH veya IGF-1 sekresyonu, postoperatif remisyon durumu, tümör büyüklüğü, tümör invazyon ve infiltrasyon özellikleri, tümörün patolojik incelemede boyanma paternleri, postoperatif rezidü tümör varlığı, somatostatin analoglarına direnç ile ilişkili değildi.

3. CGRP negatif dokularda Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksek olma eğiliminde idi.

4. CGRP negatif grupta %87' sinde remisyon sağlanmış olup pozitif grupta ise remisyon oranı %40 saptanmıştır (p= 0.09). CGRP negatif grupta remisyonun daha fazla olması yönünde bir eğilim mevcut idi.

5. Tüm grupta (Akromegali+ NFHA) baş ağrısı oranı ilk başvuruda %63 (n=31/49 hasta) idi, kronik baş ağrısı oranı tüm olgularda %20 idi.

6. NFHA olgularında hastaların %63'ünde başlangıçta baş ağrısı mevcutken, %11'inde ağrı kronikleşmiş idi.

7. Akromegali olgularında hastaların %63'ünde başlangıçta baş ağrısı mevcutken, %27'sinde ağrı kronikleşmiş idi.

8. Akromegali olgularında kronik baş ağrısı varlığı değerlendirildiğinde, baş ağrısının devam etme oranı CGRP pozitif hastalarda %40, CGRP negatif grupta %13 idi (p=0.09). Adenom dokularında CGRP pozitifliği saptanan akromegali olgularında kronik baş ağrısı daha fazla olma eğiliminde idi.

7. KAYNAKÇA

1. Melmed, S. (2011). Pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Reviews Endocrinology, 7*(5), 257-266. doi:10.1038/nrendo.2011.37.

2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004 Feb;25(1):102-52. doi: 10.1210/er.2002-0022. PMID: 14769829.

3. Acromegaly. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/acromegaly. Accessed Dec. 26, 2020.

4. 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):377–382.

5. Horvath E, Kovacs K,Killinger DW,Smyth HS,Platts ME,Singer W. Silent corticotropic adenomas of the human pituitary gland: a histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. Am J Pathol. 1980;98(3):617–638.

6. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. J Neurooncol. 2014;117(3):379–394.

7. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, Filipsson Nyström H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. Eur J Endocrinol. 2014 Oct;171(4):519-26. doi: 10.1530/EJE-14-0144. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25084775.

8. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. Nature. 1983 Jul 14-20;304(5922):129-35. doi: 10.1038/304129a0. PMID: 6346105.

9. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. Br J Clin Pharmacol. 2015 Aug;80(2):193-9. doi: 10.1111/bcp.12618. Epub 2015 May 19. PMID: 25731075; PMCID: PMC4541967.

10. Toda, M., Suzuki, T., Hosono, K., Hayashi, I., Hashiba, S., Onuma, Y., Amano, H., Kurihara, Y., Kurihara, H., Okamoto, H., Hoka, S., & Majima, M. (2008). Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(30), 13550-13555. https://doi.org/10.1073/pnas.0800767105.

11. Toda, M., Suzuki, T., Hosono, K., Kurihara, Y., Kurihara, H., Hayashi, I., Kitasato, H., Hoka, S., & Majima, M. (2008). Roles of calcitonin gene-related peptide in facilitation of wound healing and angiogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *62*(5), 352-359. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.02.003.

12. Majima, M., Toda, M., Ito, Y., Ohno, T., Mishima, T., Suzuki, T., Hosono, K., & Hayashi, I. (2011). Roles of calcitonin gene-related peptide in enhancement of angiogenesis. *Inflammation and Regeneration*, *31*(2), 146-150.

13. Ohno T, Hattori Y, Komine R, et al. Roles of calcitonin gene-related peptide in maintenance of gastric mucosal integrity and in enhancement of ulcer healing and angiogenesis. Gastroenterology. 2008 Jan;134(1):215-225. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.001. PMID: 18054007.

14. Mônica R Gadelha, Leandro Kasuki, Dawn S T Lim, Maria Fleseriu, Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update, *Endocrine Reviews*, Volume 40, Issue 1, February 2019, Pages 268–332, https://doi.org/10.1210/er.2018-00115.

15. Steel JH, Gon G, Giaid A, O'Halloran DJ, Emson MA, Van Noorden S, Ghatei MA, Jones PM, Amara SG, Ishikawa H, et al. Localization of calcitonin gene-related peptide in the rat and human pituitary gland using immunocytochemistry and in situ hybridization. CGRP expression during ontogeny and after endocrine manipulations. Ann N Y Acad Sci. 1992 Jun 30;657:135-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb22763.x. PMID: 1637080.

16. Fahim A, Rettori V, McCann SM (1990) The role of calcitonin gene-related peptide growth hormone and in the control of prolactin Neuroendocrinology 51: 688-693.

17. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Trequattrini A,et al. Vasoactive peptides levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. Cephalalgia 1995;15:384–390.

18. Goadsby PJ,Edvinsson L,Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Annals of Neurology 1990;28:183–187.

19. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. Pain 1995;60:119–123.

20. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Brain 1994;117:427–434.

21. Wimalawansa S. Expression of CGRP in pituitary and pituitary adenoma.76 th Annual Meeting of the Endocrine Society. Anaheim, CA, 1994.

22. Roth KA, Krause JE. Substance-P is present in a subset of thyrotrophs in the human pituitary. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1990;71:1089–1095.

23. Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K. Headache associated with pituitary adenomas. Headache 1998;38:782–786.

24. Hennessy JV, Jackson IM. Clinical features and differential diagnosis of pitutiary tumours with emphasis on acromegaly. Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism 1995;9:271–234.

25. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine (Baltimore) 1994;73:23–240.

26. Nabarro JD. Acromegaly. Clinical Endocrinology 1987;26: 481–512.

27. Couch J.Toxic and metabolic headache.Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 1986:417–430.

28. Levy, M.J., Classey, J.D., Maneesri, S., Meeran, K., Powell, M., & Goadsby, P.J. (2004). The Association between Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Substance P and Headache in Pituitary Tumours. *Pituitary*, *7*(1), 67–71. https://doi.org/10.1007/s11102-004-6344-9.

29. Gondim, J., De Almeida, J., De Albuquerque, L., Schops, M., Gomes, E., & Ferraz, T. (2008). Headache associated with pituitary tumors. *The Journal of Headache and Pain*, 10, 15 - 20. https://doi.org/10.1007/s10194-008-0084-0.

30. Pascual J. Headache relief after sumatriptan in a patient with pituitary macroadenoma. Headache 2000;40:399–400.

31. Williams G, Ball J, Bloom S, Joplin GF. Improvement in headache associated with prolactinoma during treatment with somatostatin analogue: An "N of 1" study. New England Jour nal of Medicine 1986;315:1166–1167.

32. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. Neuroscience 2010 Aug 25;169(2):683-96.

33. Tschopp, F. A., Henke, H., Petermann, J. B., Tobler, P. H., Janzer, R., Hokfelt, T., Lundberg, J. M., Cuello, C., & Fischer, J. A. (1985). Calcitonin gene-related peptide and its binding sites in the human central nervous system and pituitary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *82*(1), 248–252. https://doi.org/10.1073/pnas.82.1.248.

34. Melmed, S. (2016). Acromegaly pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Investigation*, 126(11), 4038-4046.

35. Daly, A. F., et al. (2006). Epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 543-554.

36. de Herder WW. The History of Acromegaly. Neuroendocrinology. 2016;103(1):7-17. doi:10.1159/000371808.

37. Matyjaszek-Matuszek B, Obel E, Lewicki M, Kowalczyk-Bołtuć J, Smoleń A. Prevalence of neoplasms in patients with acromegaly - the need for a national registry. Ann Agric Environ Med. 2018 Sep 25;25(3):559-561.

38. Chanson, P., & Salenave, S. (2008). *Acromegaly*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 3(17). doi:10.1186/1750-1172-3-17.

39. Katznelson, L.; Laws, E.R.; Melmed, S.; Molitch, M.E.; Murad, M.H.; Utz, A.; Wass, J.A.H. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, 99, 3933–3951.

40. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(10):5684–91.

41. Duncan, E.; Wass, J.A.H. Investigation protocol: Acromegaly and its investigation. Clin. Endocrinol. 1999, 285–293.

42. Hage,M.; Kamenický,P.; Chanson, P. Growth Hormone Response to Oral Glucose Load: FromNormaltoPathological Conditions. Neuroendocrinology 2019, 108, 244–255.

43. Carmichael, J.D.; Bonert, V.S.; Mirocha, J.M.; Melmed, S. The Utility of Oral Glucose Tolerance Testing for Diagnosis and Assessment of Treatment Outcomes in 166 Patients with Acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, 523–527.

44. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189–3202.

45. Ribeiro-Oliveira Jr. A, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(10):605–611.

46. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. Adv Neurol. 1976;15:261-73. PMID: 945663.

47. Jane JA Jr, Laws ER Jr. Surgical management of pituitary adenomas. Singapore Med J. 2002 Jun;43(6):318-23. PMID: 12380732.

48. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. 1993 Oct;33(4):610-7; discussion 617-8. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008. PMID: 8232800.

49. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. J Neurosurg. 2015 Apr;122(4):803-11. doi: 10.3171/2014.12.JNS141083. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25658782.

50. Foltran RK, Amorim PVGH, Duarte FH, Grande IPP, Freire ACTB, Frassetto FP, Dettoni JB, Alves VA, Castro I, Trarbach EB, Bronstein MD, Jallad RS. Study of major genetic factors involved in pituitary tumorigenesis and their impact on clinical and biological characteristics of sporadic somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. Braz J Med Biol Res. 2018 Jun 25;51(9):e7427. doi: 10.1590/1414-431X20187427. PMID: 29947650; PMCID: PMC6040863.

51. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(5):555-74.

52. Baumeister, H., & Meyerhof, W. (1998). Involvement of a Pit-1 binding site in the regulation of the rat somatostatin receptor 1 gene expression. *Annals of the New York Academy of Sciences*. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09580.x.

53. Ronald M Lechan, M.D., Ph.D. and Roberto Toni, M.D., Ph.D.. Functional Anatomy of the Hypothalamus and Pituitary, Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.2016 Nov 28.

54. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naive patients with somatotroph adenomas. Eur J Endocrinol 2013; 168(4):491-9.

55. Adigun, O. O., Nguyen, M., Fox, T. J., & Anastasopoulou, C. (2023). Acromegaly. *StatPearls*.

56. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. Int J Endocrinol. 2012;2012:540398. PMCID: 3296170.

57. Fleseriu M, Langlois F, Ting Lim DS, V Varlamov E, Melmed E, Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management, Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Nov;10(11):804-826 , doi: 10.1016/S2213-8587(22)00244-3.

58. Colao, A., et al., Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocrine reviews, 2004. 25(1): p. 102-152.

59. Rovit, R. L., & Fein, J. M. (1972). Pituitary apoplexy: A review and reappraisal. *Journal of Neurosurgery, 37*(3), 280-288. https://doi.org/10.3171/jns.1972.37.3.0280.

60. Duran, C., Kiyici S.,Ersoy, C., Bolca, N., Ertürk, E., Tuncel, E., Imamoglu S (2009). Spontaneous Remission of Acromegaly Due to Apoplexy. Endocrinol Res Pract 2008; 12: 80-82.

61. Alhajje, A., Lambert, M., & Crabbé, J. (1985). Pituitary apoplexy in an acromegalic patient during bromocriptine therapy. Case report.. *Journal of neurosurgery*, 63 2, 288-92 . https://doi.org/10.3171/JNS.1985.63.2.0288.

62. Kaniuka-Jakubowska, S., Levy, M., Pal, A., Abeyaratne, D., Drake, W., Kyriakakis, N., Murray, R., Orme, S., Gohil, S., Brooke, A., Leese, G., Korbonits, M., & Wass, J. (2023). A study of acromegaly-associated headache with somatostatin analgesia.. *Endocrine-related cancer*. https://doi.org/10.1530/ERC-22-0138.

63. Rossetti, A., Orge, C., Melo, V., & Melo, A. (2024). Cervicogenic-Like Headache as the First Symptom of Acromegaly. *Cureus*, 16. https://doi.org/10.7759/cureus.60599.

64. Dabbous, Z., Rohani, Z., Abdalrubb, A., Alkailani, Y., Pivonello, R., & Elhadd, T. (2024). Rapid Resolution of Recalcitrant Headache With Pasireotide in an Adult Patient With Acromegaly. *JCEM Case Reports*, 2. https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae142.

65. Waqar, F., Arif, A., Muazzam, A., & Khan, A. (2023). Pituitary Adenoma With Apoplexy Presenting As Unilateral Third Nerve Palsy. *Cureus*, *15*(6), e40555. https://doi.org/10.7759/cureus.40555.

66. Vaphiades, M., Spencer, S., Riley, K., Francis, C., Deitz, L., & Kline, L. (2011). Radiation-Induced Ocular Motor Cranial Nerve Palsies in Patients With Pituitary Tumor. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 31, 210-213. https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31820eb7bc.

67. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2017 Apr-Jun;13(2):64-67.

68. Vila G, Jørgensen JOL, Luger A, Stalla GK. Insulin Resistance in Patients With Acromegaly. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:509.

69. 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 Jun 14;14(22):3484-9.

70. Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Arechiga N, Mercado M. Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. Int J Endocrinol. 2012;2012:306094. PMCID: 3502868.

71. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1327-35.

72. Dineen, R., Stewart, P. M., & Sherlock, M. (2017). Acromegaly. *QJM: An International Journal of Medicine*, *110*(7), 411–420. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw004.

73. Patel YC.Somatostatin and its receptor family. Front Neuroendocrinol 1999;20(3): 157–98.

74. Colao AM, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somato statin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. Pituitary 2016; 19:210–21.

75. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Akromegali. Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, genişletilmiş ve güncelleştirilmiş 8. Baskı, 9-16, 2015.

76. Ságová, I., Mokáň, M., Payer, J., & Vaňuga, P. (2022). Pegvisomant in the treatment of acromegaly [Article in Czech]. *Vnitřní Lékařství, 68*(E-7), 17–22. https://doi.org/10.36290/vnl.2022.101

77. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med 2000;342(16):1171–7.

78. Frohman LA, Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. Pituitary 2007;10(3):283–9.

79. Colao A, D Ferone, P Marzullo, A Di Sarno, G Cerbone, F Sarnacchiaro, S Cirillo, B Merola, G Lombardi, Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(2):518–23.

80. Abs R,Verhels tJ, Maiter D,et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(2):374–8.

81. S. Melmed, R. J. Koenig, R. J. Auchus, C. J. Rosen, and A. B. Goldfine, Williams Textbook of Endocrinology.

82. Raappana, A., et al. (2010). Incidence of pituitary adenomas in Finland in 1992-2007, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4268-4275.

83. Agustsson, T. T., et al. (2015). The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study, *Clinical Endocrinology*, 82(4), 551-558.

84. Greenman, Y., & Stern, N. (2009). Non-functioning pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *23*(6), 625–638. https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.005.

85. M. Beatriz S. Lopes MD. Classification, pathobiology, molecular markers, and intraoperative pathology. Transsphenoidal Surgery: Complication Avoidance and Management Techniques. Cham: Springer; 2017: 113–143.

86. Al-Shraim M & Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? Acta Neuropathologica 2006; 111: 1–7.

87. Saeger W, Lu ¨decke DK, Buchfelder M et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. European Journal of Endocrinology 2007; 156: 203–216.

88. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2017). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press.

89. Park P, Chandler W, Barkan A et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. Neurosurgery 2004; 55: 100–106.

90. Gittoes NJL, Bates AS, Tse W et al. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours. Clinical Endocrinology 1998; 48:331–337.

91. Edvinsson L, Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. Cephalalgia 2019 Mar;39(3):366-73.

92. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol 1993 Jan;33(1):48-56.

93. Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. Headache 2009 Oct;49(9):1258-66.

94. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. Cephalalgia 2019 Oct;39(12):1535-43.

95. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. Cephalalgia 2005 Mar;25(3):179-83.

96. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. Cephalalgia 2008 Mar;28(3):226-36.

97. Messlinger K, Russo AF. Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. Cephalalgia 2018 Jan 1:333102418786261.

98. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. Expert Opin Investig Drugs 2019 Jun;28(6):555-67.

99. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol 2015 Nov;14(11):1081-90.

100. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol 2014 Nov;13(11):1100-07.

101. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol 2014 Sep;13(9):885-92.

102. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016 Apr;15(4):382-90.

103. Lionetto L, Curto M, Cisale GY, Capi M, Cipolla F, Guglielmetti M, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine in adults. Expert Rev Clin Pharmacol 2019 Aug;12(8):741-48.

104. Szabat, E., Vanhatalo, S., & Soinila, S. (1998). The ontogenic appearance of tyrosine hydroxylase-, serotonin-, gamma-aminobutyric acid-, calcitonin gene-related peptide-, substance P-, and synaptophysin-immunoreactivity in rat pituitary gland. *International Journal of Developmental Neuroscience, 16*(6), 449-460. https://doi.org/10.1016/s0736-5748(98)00052-5.

105. Al-Karagholi, M. A.-M., Kalatharan, V., Fagerberg, P. S., & Amin, F. M. (2023). The vascular role of CGRP: A systematic review of human studies. *Frontiers in Neurology, 14*, 1204734. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1204734.

106. Chan, G. H. H., & Fiscus, R. R. (2002). Severe impairment of CGRP-induced hypotension in vivo and vasorelaxation in vitro in elderly rats. *European Journal of Pharmacology, 434*(1-2), 133–139. https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01545-X.

107. Kee, Z., Kodji, X., & Brain, S. D. (2018). The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. *Frontiers in Physiology, 9*, 1249. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01249.

108. Holdaway, I. M., Rajasoorya, R. C., & Gamble, G. D. (2004). Factors influencing mortality in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89*(2), 667–674. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031199.

109. Pejhan, S., VanUum, S., Duggal, N., Rotenberg, B., Mayich, M., Hammond, R., & Zhang, Q. (2021). Somatotroph adenoma with dual transcription factor expression. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* https://doi.org/10.1017/cjn.2021.170.

110. Doğukan, F. M., Karatay, H., Yüzkan, S., Burhan, Ş., Erkan, B., & Yılmaz-Özgüven, B. (2025). Clinicopathologic correlates of PIT1 and SF1-multilineage pituitary neuroendocrine tumors and the diagnostic utility of NKX2.2 immunohistochemistry in pituitary pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 149*(1), 83–89. https://doi.org/10.5858/arpa.2023-0543-OA.

111. Asa, S. L., Mete, O., Riddle, N. D., & Perry, A. (2023). Multilineage pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) expressing PIT1 and SF1. *Endocrine Pathology, 34*(3), 273-278. https://doi.org/10.1007/s12022-023-09777-x.

112. Cuevas-Ramos, D., Carmichael, J. D., Cooper, O., Bonert, V. S., Gertych, A., Mamelak, A. N., & Melmed, S. (2015). A structural and functional acromegaly classification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100*(1), 122–131.https://doi.org/10.1210/jc.2014-2468.

113. Rymuza, J., Kober, P., Rusetska, N., Mossakowska, B. J., Maksymowicz, M., Nyc, A., Baluszek, S., Zieliński, G., Kunicki, J., & Bujko, M. (2022). Transcriptomic classification of pituitary neuroendocrine tumors causing acromegaly. *Cells, 11*(3846).https://doi.org/10.3390/cells11233846.

114. Valenzuela, F., Villanueva, P., Rojas Z., D., Gejman, R., Huete, I., Zunino, R., Díaz, R. E., Wohllk, N., Tissera, C., & Carrasco, C. A. (2019). Prognostic value of granular pattern of growth hormone-secreting tumors. *Revista Médica de Chile, 147*(7), 852–859. https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000700852.

115. Wattiez, A. S., Sowers, L. P., & Russo, A. F. (2020). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1724285.

116. Russo, A. F. (2015). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A new target for migraine. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *55*, 533-552. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701.

117. Iyengar, S., Ossipov, M. H., & Johnson, K. W. (2017). The role of calcitonin gene–related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *PAIN*, *158*(4), 543–559. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831.

118. Zhang, Y., Pan, Q., Jiang, H., Yang, G., Chen, L., Qin, G., & Zhou, J. (2019). A prospective study of headache and neuropeptides in patients with pituitary adenomas. *Cephalalgia*, *39*(8), 1049–1057. https://doi.org/10.1177/0333102419839963.

119. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, et al. Headache and pituitary disease: A systematic review. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79: 760–769.

120. Hayashi Y, Kita D, Iwato M, et al. Significant improvement of intractable headache after transsphenoi dal surgery in patients with pituitary adenomas; preopera tive neuroradiological evaluation and intraoperative intrasellar pressure measurement. Pituitary 2016; 19: 175–182.

121. Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, et al. Headache associated with pituitary tumors. J Headache Pain 2009; 10: 15–20.

122. Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, et al. Headache asso ciated with pituitary adenomas. Headache 1998; 38: 782–786.

123. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary aden omas: A review. JAMA 2017; 317: 516–524.

124. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, et al. Non-func tioning pituitary adenoma database: A useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. Eur J Endocrinol 2006; 155: 823–829.

125. Zhang, Y., Pan, Q., Jiang, H., & Zhou, J. (2019). A prospective study of headache and neuropeptides in patients with pituitary adenomas. *Cephalalgia*, *39*(8), 1049–1057. https://doi.org/10.1177/0333102419839963:contentReference[oaicite:0]{index=0}.

126. Nilsson, C., Hansen, T. K., Rosenquist, C., Hartmann, B., Kodra, J. T., Lau, J. F., Clausen, T. R., Raun, K., & Sams, A. (2016). Long-acting analogue of the calcitonin gene-related peptide induces positive metabolic effects and secretion of the glucagon-like peptide-1. *European Journal of Pharmacology*. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.01.003.

127. Gray, A. L. H., Antevska, A., Link, B. A., Bogin, B., Burke, S. J., Dupuy, S. D., Collier, J. J., Levine, Z. A., Karlstad, M. D., & Do, T. D. (2021). α-CGRP disrupts amylin fibrillization and regulates insulin secretion: Implications on diabetes and migraine. *Chemical Science*, *12*(12), 5853-5864. https://doi.org/10.1039/d1sc01167g.

128. Bondanelli, M., Ambrosio, M. R., & degli Uberti, E. C. (2001). Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*, *4*, 239–249. https://doi.org/10.1023/A:1012990710806.

129. Puglisi, S., Ferraù, F., Ragonese, M., Spagnolo, F., & Cannavò, S. (2020). Cardiometabolic risk in acromegaly: A review with a focus on pasireotide. *Frontiers in Endocrinology, 11*, 28. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00028.

130. Martling, C.-R., Matran, R., Alving, K., Hökfelt, T., & Lundberg, J. M. (1990). Innervation of lower airways and neuropeptide effects on bronchial and vascular tone in the pig. *Cell and Tissue Research, 260*, 223-533. https://doi.org/10.1007/BF00318297.

131. Cadieux, A., & Lanoue, C. (1990). Inhibition by calcitonin gene-related peptide of agonist-induced bronchoconstriction in various mammals including man. *Agents and Actions. Supplements*.

132. Li, H., Qu, J., Zhu, H., Wang, J., He, H., Xie, X., Wu, R., & Lu, Q. (2021). CGRP regulates the age-related switch between osteoblast and adipocyte differentiation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9*, 675503. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.675503.

133. Bivalacqua, T. J., Champion, H. C., Abdel-Mageed, A. B., Kadowitz, P. J., & Hellstrom, W. J. G. (2001). Gene transfer of prepro-calcitonin gene-related peptide restores erectile function in the aged rat. *Biology of Reproduction, 65*(5), 1371–1377. https://doi.org/10.1095/biolreprod65.5.1371.