



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ADANA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKROMEGALİ HASTALARINDA SERUM GALECTİN-3
DÜZEYİ VE KAROTİS FEMORAL NABİZ DALGA HIZI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Hüseyin Ali ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ADANA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKROMEGALİ HASTALARINDA SERUM GALECTİN-3
DÜZEYİ VE KAROTİS FEMORAL NABİZ DALGA HIZI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Hüseyin Ali ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren hemen her konuda yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen, üstün donanım ve engin bilgiye sahip, üzerimde emeği çok fazla olan ve her zaman örnek aldığım, iyi ki Adana'ya gelmişim dediğim, yanında olmaktan ve tez öğrencisi olmaktan büyük onur, gurur ve mutluluk duyduğum sayın hocam çok kıymetli ağabeyim Doç. Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL'e;

Yine engin bilgileri ve üstün donanımları ve sonsuz özverileri ile daha iyi bir hekim olmamız için bize büyük katkılar veren İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Tayyibe SALER'e;

Şu an kliniğimizde olmayan ama üzerimde emeği olan, her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Derya DEMİRTAŞ'a;

Tanıştığımız ilk günden itibaren iyi veya kötü her anımda yanımda olan, her koşulda sevgisi ve desteği ile bana güç veren aynı klinikte beraber asistanlık yaptığım ve tüm zorluklara beraber omuz verdiğim sevgili eşim, meslektaşım Dr. Dilan Damla ÖZTÜRK'e;

Bugünlere gelmemde emekleri sonsuz olan, iyi bir insan, vatanıma ve milletime hayırlı bir doktor olabilmem için beni yetiştiren ve maddi, manevi hiçbir konuda desteklerini benden asla esirgemeyen, çocukları olmaktan büyük onur, gurur ve mutluluk duyduğum babam Mehmet ÖZTÜRK'e, annem Zekine ÖZTÜRK'e ve kardeşim Mehmet Deniz ÖZTÜRK'e;

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan, yardım ve desteklerini esirgemeyen Uzman Dr. Erdinç GÜLÜMSEK'e, Uzman Dr. Mehmet BANKİR'e ve Doç. Dr. Begüm Şeyda AVCI'ya,

Dört yıl boyunca beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım yol arkadaşım Dr. Fatih Necip ARICI ve Dr. Çisem KIZILDAĞ başta olmak üzere bütün asistan arkadaşlarım, uzmanlarım ve hocalarıma;

Servislerimizde çalışan hemşire, hastane personeli, sekreter ve daha isimlerini sayamadığım nice çalışma arkadaşlarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi, saygılarımı ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin Ali ÖZTÜRK

Adana, 2022

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Growth Hormon	3
2.2. İnsülin Like Growth Faktör-1	4
2.3. Akromegali.....	4
2.3.1. Tarihçe ve Tanım	4
2.3.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3.3. Etiyoloji ve Patogenez	5
2.3.4. Klinik Özellikler.....	6
2.3.4.1. Lokal Tümör Etkileri.....	7
2.3.4.2 Sistemik Belirtiler	7
2.3.5. Mortalite ve Morbidite	9
2.3.6. Tanı	10
2.3.7. Tedavi.....	13
2.3.7.1. Cerrahi Tedavi.....	16
2.3.7.2. Medikal Tedavi	17
2.3.7.2.1. Somatostatin Reseptör Analogları.....	18
2.3.7.2.2. Pegvisomant	18
2.3.7.2.3. Kabergolin.....	19
2.3.7.3. Radyoterapi	20
2.3.8. Takip	20
2.3.9. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	21

2.4. Galectin-3.....	24
2.5. Arteriyel Sertlik.....	26
2.5.1. Tanım ve Fizyopatoloji	26
2.5.2. Nabız Dalga Hızı.....	28
2.5.3. Arteriyel Sertlik ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Popülasyonu	30
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	31
3.3. Galectin-3 Ölçümleri.....	31
3.4. Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı Ölçümleri	32
3.5. İstatistiki Analiz	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR LİSTESİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: European Society of Hypertension
GH	: Growth Hormon
GHRH	: Growth Hormon Releasing Hormon
HDL	: High Density Lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsulin Like Growth Faktör-1
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KFNDH	: Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL	: Low Density Lipoprotein
MCS	: Mc Cune Albright Sendromu
MEN-1	: Multiple Endokrin Neoplazi-1
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NDH	: Nabız Dalga Hızı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PLT	: Platelet
RT	: Radyoterapi
SJN	: Sterno-Juguler Notch
SKB	: Sistolik Kan Basıncı

SRA	: Somatostatin Reseptör Analogları
SVO	: Serebrovasküler Olay
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Cell



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Plazma GH salınımını etkileyen faktörler	3
Tablo 2. Akromegali sebepleri	6
Tablo 3. Akromegalinin klinik özellikleri	9
Tablo 4. Akromegali hastalarında tedavi hedefleri	14
Tablo 5. Akromegalide tedavi yöntemlerinin kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi	24
Tablo 6. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik bulguları	34
Tablo 7. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları ve KFNDH ölçümleri	35
Tablo 8. Akromegalisi olan hasta grubunun KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde demografik ve klinik bulguları	38
Tablo 9. Akromegalisi olan hasta grubunun KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde laboratuvar bulguları ve KFNDH ölçümleri	39
Tablo 10. Akromegali hastalarında KFNDH ≥ 10 m/sn hastaların tespiti için çok değişkenli lojistik regresyon analizi	41
Tablo 11. Akromegali hastalarında KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaları belirleyen yaş ve galectin-3 düzeyinin roc analizi	41
Tablo 12. Galectin-3 düzeyi ile ilişkili parametreler ve lineer regresyon analizi	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Akromegali tanı algoritması	11
Şekil 2. Akromegali tedavi algoritması.....	15
Şekil 3. GH/IGF-1 aksının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	22
Şekil 4. Galectin-3'ün yapısı ve galectin ailesi	25
Şekil 5. Nabız dalga hızı ölçümü	29
Şekil 6. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun IGF-1 düzeyi grafiği	36
Şekil 7. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun GH düzeyi grafiği	36
Şekil 8. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun Galectin-3 düzeyi grafiği	37
Şekil 9. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun KFNDH ölçümü grafiği	37
Şekil 10. Akromegalisi olan hasta grubunun $KFNDH \geq 10$ m/sn ve $KFNDH < 10$ m/sn olacak şekilde yaş grafiği	39
Şekil 11. Akromegalisi olan hasta grubunun $KFNDH \geq 10$ m/sn ve $KFNDH < 10$ m/sn olacak şekilde IGF-1 düzeyi grafiği	40
Şekil 12. Akromegalisi olan hasta grubunun $KFNDH \geq 10$ m/sn ve $KFNDH < 10$ m/sn olacak şekilde Galectin-3 düzeyi grafiği	40
Şekil 13. Akromegali hastalarında $KFNDH \geq 10$ m/sn olan hastaları belirleyen yaş ve Galectin-3 düzeyinin roc eğrisi grafiği	42
Şekil 14. Galectin-3 ile IGF-1 düzeyi arasındaki scatter plot diyagramı.....	43

ÖZET

Akromegali Hastalarında Serum Galectin-3 Düzeyi ve Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı Arasındaki İlişki

Amaç: Akromegalide yüksek Growth Hormon (GH) ve İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1) düzeyleri; diyabetes mellitus, hipertansiyon, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile ilişkilidir ve bu sebeple mortalite ve morbidite artmaktadır. Akromegalinin erken tanısı ve tedavisi ile kardiyak bozuklukların ilerlemesi durdurulabilir, kardiyovasküler mortalite ve morbidite düşürülebilir. Çalışmalarda, galectin-3 'ün KVH için yeni bir tanısall, prognostik biyobelirteç ve yeni bir umut verici terapötik hedef olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca arteriyel sertliğin gelecekteki kardiyovasküler olayların ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Akromegalide galectin-3 düzeyi ve karotis femoral nabız dalga hızı (KFNDH) ile ilişkisini gösteren çalışmalar kısıtlı olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda akromegali hastalarında IGF-1, GH artışı ve benzeri mekanizmalarla erken dönemde olan inflamasyon ve ateroskleroza bağlı düzeyi değiştiği düşünülen galectin-3 ve arteriyel sertliğin altın standart göstergesi olan KFNDH arasındaki ilişkiyi, her iki ölçümün erken dönemde ateroskleroz ve KVH riskini tespit etmede bir belirteç olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 01.01.2019-30.10.2021 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle hastaneye başvurmuş olan anamnez, fizik muayene ve daha önceden yapılmış tetkiklerinde çalışmaya dahil olmalarında engel bir durum teşkil etmeyen akromegali tanısı almış 18 ila 65 yaş arası 40 hasta ve sağlıklı kontrol grubunu teşkil eden 40 kişi alındı. Çalışmaya dâhil edilecek akromegali tanısı almış hastalardaki yapılacak ölçümleri etkileyebileceği için dışlama kriterleri; kanıtlanmış koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik inflamatuvar hastalık, hematolojik hastalık, malignite, romatizmal hastalıklar, serebrovasküler hastalık, tiroid fonksiyon bozukluğu, gebelik ve sigara içme öyküsü olarak belirlendi.

Hastaların; IGF-1, GH, hemogram ve biyokimya değerlerine bakıldı. Hastalardan ayrı bir tüpe alınan kan santrifüj edilip -80°C'de saklandı ve sonrasında Human Galectin-3 kitleri ile Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay yöntemi kullanılarak galectin-3 düzeyi ölçüldü. Hastaların KFNDH ölçümleri, Doppler Ultrasonografi ile eş zamanlı Elektrokardiyografi yöntemi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda; fibrozis ve inflamasyon göstergesi olan galectin-3 düzeyinin ($p<0,001$) ve arteriyel sertliğin altın standart göstergesi olan KFNDH ölçümlerinin ($p<0,001$) akromegali hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Akromegalisi

olan hasta grubunda; KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastalarda yaşın ($p<0,001$), IGF-1 ($p=0,003$) ve galectin-3 ($p<0,001$) düzeyinin KFNDH < 10 m/sn olan hastalara göre daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Çalışmamızda; akromegalisi olan hasta grubunda galectin-3 düzeyinin ($p=0,034$) ve yaşın ($p=0,016$) bağımsız olarak KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaları belirlediğini saptadık. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunda yaptığımız korelasyon analizinde galectin-3 düzeyinin; IGF-1 düzeyi ($p<0,001$) ve KFNDH  l  mleri ($p<0,001$) ile ilişkili olduğunu saptadık. Lineer regresyon analizinde ise IGF-1 düzeyinin galectin-3 düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptadık ($p<0,001$).

Sonuc: Akromegali ve eşlik eden komorbiditelerin erken dönemde tanısı ve tedavisi ile kardiyak bozuklukların ilerlemesi durdurulabilir, kardiyovasküler mortalite ve morbidite düşürülebilir. Bu bağlamda galectin-3; KVH için yeni bir tanısıal, prognostik biyobelirteç ve yeni bir umut verici terapötik hedef olabilir. Akromegali hastalarında KVH'leri erken dönemde tespit etmede ve öngörmede galectin-3 düzeyi ve KFNDH  l  m  kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Galectin-3, IGF-1,  nflamasyon, Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı

ABSTRACT

The Relationship Between Serum Galectin-3 Level and Carotid Femoral Pulse Wave Velocity in Patients with Acromegaly

Aims: The high level of Growth Hormon (GH) and İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1) in acromegaly were related to cardiovascular disease (CVD) such as diabetes mellitus, hypertension, atherosclerosis, and heart failure; thus, mortality and morbidity increased. The cardiac disorder might be prevented and cardiovascular mortality and morbidity might be decreased with the early diagnosis and treatment of acromegaly. The study was shown that galectin-3 for CVD might be the new diagnostic, prognostic bio indicator and therapeutics as promising studies. Moreover, the studies showed that arterial stiffness might be a strong indicator of future cardiovascular and the whole cause depending on mortality. The studies about the level of galectin-3 and relating to carotid femoral pulse wave velocity (CFPWV) in acromegaly were limited; thus, there was a need for more studies in the field.

The aim of the study was to analyse the relationship between the level of galectin-3 that was predicted to change depending on early inflammation and atherosclerosis with the increasing IGF-1, GH and the same mechanism and CFPWV that was the marker of arterial stiffening and whether both measurements were the marker for determining the risk of atherosclerosis and CVD in the early period.

Materials and Method: The study was conducted with 40 patients with acromegaly and 40 person with healthy control groups between 18 and 65 that of anamnesis, physical examination, and previous control did not have any obstacle for attending the study. The patients with acromegaly admitted to the hospital for various reasons on January 1st, 2019- October 30th, 2021 in the University of Health Science, Adana Country Education and Research Hospital. The patients with proven coronary artery disease, heart valve disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney failure, chronic liver disease, chronic inflammatory disease, hematological disease, malignancy, rheumatic diseases, cerebrovascular disease, thyroid dysfunction, pregnancy and determined as a history of smoking did not participate in the study.

The IGF-1, GH, hemogram and biochemistry measurements of patients were checked. The blood taken from the patients in a separate tube was centrifuged and stored at -80°C and the galectin level was measured by using the Human Galectin-3 test kit and Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay method. The CFPWV measurement of patients was performed by utilizing Doppler Ultrasonography and Electrocardiography methods.

Findings: The study was to show that the galectin-3 level ($p < 0.001$) as the marker of fibrosis and inflammation and the measurement of CFPWV ($p < 0.001$) as the marker of arterial stiffness were higher in the acromegaly patients than the

control group, and it was statically significant. It was shown that in the patients' group with acromegaly, the age ($p<0.001$), the patients with CFPWV ≥ 10 m/sec was higher than the patients with IGF-1 ($p=0.003$) and galectin-3 ($p<0.001$) levels of CFPWV < 10 m/sec and it was statistically significant. The study was illustrated that the galectin-3 level ($p=0.034$) and the age ($p=0.016$) of the patients group with acromegaly determined patients with CFPWV ≥ 10 m/sec. It was that the level of galectin-3 was related to the level of IGF-1 ($p<0.001$) and CFPWV measurement ($p<0.001$) in the correlation analysis of patients with acromegaly and the control group. It was shown that the level of IGF-1 was independently related to galectin-3 in the analysis of linear regression ($p<0.001$).

Conclusion: The progress of cardiac disorder might be stopped with the early diagnosis and treatment of acromegaly and accompanied by comorbidity. Besides, cardiovascular mortality and morbidity might be decreased. In this context, the galectin-3 for CVD might be the new diagnostic, prognostic bio indicator therapeutics aim as promising studies. The level of galectin-3 and the measurement of CFPWV might be utilized to identify early and predict CVD with acromegaly patients.

Keywords: Acromegaly, Galectin-3, IGF-1, Inflammation, Carotid Femoral Pulse Wave Velocity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akromegali, artmış Growth Hormon (GH) ve İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1) sekresyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır ve %95 olasılıkla hipofiz bezindeki bir adenomdan kaynaklanır (1). Akromegali terimi, ilk kez 1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie tarafından kullanılmıştır (2). GH, karaciğer ve sistemik dokulardan IGF-1 yapımını ve sekresyonunu uyarır. IGF-1, GH'nin somatik ve metabolik etkilerine aracılık ederek akromegalinin klinik belirtilerinin çoğuna sebep olur. Akromegali tedavi edilmediği takdirde kardiyovasküler, serebrovasküler ve pulmoner disfonksiyona bağlı mortalite artmaktadır (1, 3). Akromegalinin yıllık prevelansı milyonda 28-137, insidansı milyonda 2-11'dir (4). Akromegalinin klinik özellikleri, hipofiz kitlesinin büyümesine bağlı lokal etkiler ile sistemik komplikasyonlar ve aşırı GH, IGF-1 sekresyonundan kaynaklanmaktadır. Akromegalideki tipik yüz ve akral değişiklikler oldukça karakteristiktir ama bu bulgular genellikle sınırlı ilerlediği için genellikle ilk semptomların görüldüğü zaman ile tanı konulduğu zaman arasında bir gecikme olmaktadır. Tanı anındaki gecikme mortalite ve morbiditeki artış ile ilişkilidir (5, 6). Akromegalide yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), ateroskleroz ve kalp yetmezliği (KY) ile ilişkilidir ve bu sebeple mortalite ve morbidite artmaktadır (7). Akromegali ve eşlik eden komorbiditelerin tedavisi ile kardiyak bozuklukların ilerlemesi durdurulabilir, kardiyovasküler mortalite ve morbidite düşürülebilir (8).

Galectinler en az bir karbonhidrat tanıma alanına sahip olan ve β -galaktozidlere yüksek afinite gösteren lektinlerdir. Galectin-3 memelilerdeki kimera türünün yegane örneği olup; hücre-hücre adezyonu, hücre-matriks etkileşimi, hücre bölünmesi, hücre büyümesi, apoptozis, anjiyogenez, makrofaj aktivasyonu, inflamasyon, fibrozis ve tümör gelişimi gibi süreçlerde rol oynamaktadır (9). İnflamasyonun aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rolü vardır (10). Galectin-3, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz ve DM gibi hastalıklarda inflamasyon ile ilişkilidir. İnflamasyon ve fibrozis ile KY oluşmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmalarda, galectin-3 'ün kardiyovasküler hastalık (KVH) için yeni bir tanısal, prognostik biyobelirteç ve yeni bir umut verici terapötik hedef olabileceği ve KY olan hastalarda kullanılabileceği

belirtilmiştir (11). Çalışmalarda orta-ileri KY olan hastalarda galectin-3 düzeyinin bağımsız bir mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir (12).

Arteriyel sertlik, damar duvarında elastik doku azalmasından kaynaklanan damar katılaşması, genişleme kabiliyetinde azalma ve bu nedenle de arteriyel elastisitenin azalmasıdır (13). Arteriyel sertlik; DM, HT, kronik böbrek yetmezliği (KBY), sigara, hiperkolesterolemi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörleri ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir ve damarların yaygın aterosklerotik tutulumunu gösterir. Yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin gelecekteki kardiyovasküler olayların ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olabileceği gösterilmiştir (14-16). Nabız dalga hızı (NDH) arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan altın standart olan noninvaziv bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda NDH'nin, KVH'nin bağımsız bir ön gördürücüsü olduğu gösterilmiş ve arteriyel sertliğin, karotis femoral nabız dalga hızı (KFNDH) ile non invaziv olarak ölçümü Klas 1A olarak önerilmiştir. (17, 18). KFNDH, European Society of Cardiology (ESC) ve European Society of Hypertension (ESH) tarafından arteriyel sertliğin değerlendirmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilir ve aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılabilir (14, 19).

Literatürde yayınlanan makalelerin sayısı son on yılda giderek artarak, birçok farklı klinik bağlamda yer alan çok sayıda araştırmacının galectin-3 proteinine gösterdiği büyük ilgiyi gösteriyor. Akromegalide IGF-1 artışı, inflamasyon ve ateroskleroza sekonder düzeyi değiştiği düşünülen galectin-3 düzeyi ve arteriyel sertliğin göstergesi olan KFNDH ile ilişkisini gösteren çalışmalar kısıtlı olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda akromegali hastalarında IGF-1, GH artışı ve benzeri mekanizmalarla erken dönemde olan inflamasyon ve ateroskleroza bağlı düzeyi değiştiği düşünülen galectin-3 ve arteriyel sertliğin en iyi göstergesi olan KFNDH arasındaki ilişkiyi, her iki ölçümün erken dönemde ateroskleroz ve KVH riskini tespit etmede bir belirteç olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GROWTH HORMON

GH, 191 aminoasitten oluşan ve tek zincirli bir peptit yapıya sahip olan bir hormondur (20). İlk olarak 1945'te insan hipofizinden elde edilmiştir. GH, santral ve periferik mekanizmalar ile ön hipofiz bezindeki somatotrof hücrelerden sekrete edilir. Ayrıca kolon ve meme gibi hipofiz dışındaki dokularda da üretilir ve bulunduğu yerde hücre proliferasyonunu düzenler (21). GH sekresyonu, hipotalamik hormonlardan salgılanmayı artıran GH Releasing Hormon (GHRH) ve salgılanmayı inhibe eden somatostatinin doğrudan kontrolü altındadır (22) (Tablo 1). GH, pik ve ani düşüşlerin olduğu pulsatil modda salgılanmaktadır. Tonik hipotalamik somatostatin salgılanmasındaki azalmadan dolayı GH pikleri geceleri gündüze kıyasla daha yüksektir (23). GH, genellikle karaciğerdeki reseptörüne bağlanır ve JAK/STAT (transkripsiyonun sinyal transdüktör aktivatörleri) yolağını içeren fosforilasyon kaskadı ile hücre içi sinyallemeyi indükleyerek etkide bulunur. Asıl etkisi, güçlü bir büyüme ve farklılaşma faktörü olan IGF-1'in hepatik sentezini ve sekresyonunu uyarmaktır (24).

Tablo 1. Plazma GH Salınımını Etkileyen Faktörler (22)

Growth Hormon Salınımını Artıranlar	Growth Hormon Salınımını İnhibe Edenler
Peptit hormonlar:	Peptit hormonlar:
- GHRH	- Somatostatin
- Ghrelin	- IGF-1
Sex hormonları:	Steroid Hormonlar:
- Pubertede artmış androjen sekresyonu	- Glukokortikoidler
- Östrojen	- Dihidrotestesteron
GHRH salınımının stimülasyonu	Diğer:
- Klonidin	- Hiperglisemi
- L – Dopa	
- Alfa 4 beta 2 nikotinik agonistler	
Somatostatin salınımının inhibisyonu	
- Hipoglisemi	
- Propranolol	
- Arginin	
Diğer:	
- Nikotinik asit, derin uyku, ağır egzersiz	

2.2. İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR-1

IGF-1, çeşitli yapısal ve fonksiyonel alanlara sahip olan 70 amino asitlik bir protein olup parakrin, endokrin ve otokrin etkilere sahiptir. IGF-1 nerdeyse her dokuda sentezlenir, ancak esas olarak GH stimülasyonunu takiben karaciğer tarafından üretilir. IGF-1, yarı ömrünü dakikalardan saatlere uzatan başta insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 olmak üzere insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlere bağlanır. Bu komplekse bağlanma ile IGF-1, tip 1 insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörüne bağlanamaz (25). İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü; IGF-1 için bağlanma noktaları içeren ekstrasellüler alfa ve hücre içi, hücre dışı alan içeren transmembran beta subunitinden oluşan heterotetramer yapıya sahiptir. Hücre içi kısım, sinyal iletim mekanizmasını oluşturan bir tirozin kinaz bölgesine sahiptir. IGF-1 reseptörü ligandla indüklenerek otofosforilasyona uğrar. Aktive hale gelmiş IGF-1 reseptörü, diğer tirozin içeren substratları fosforile etmektedir (26).

2.3. AKROMEGALİ

2.3.1. Tarihçe ve Tanım

Akromegali terimi, ilk kez 1886 yılında Fransız nörolog Pierre Marie tarafından, bir kadın hastanın ekstremitte hipertrofisi ile karakterize klinik özelliklerini tanımlarken kullanılmıştır. Eski Yunanca’da “akros” ekstremitte, “megale” büyük anlamına gelmektedir. 1892’de Massalongo ve 1900 yılında Benda, akromegalinin hipofizden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Kısmi hipofizektomi sonrası akromegalinin klinik belirtilerinin gerilediği ancak 1909 yılında Harvey Cushing tarafından bildirilmiştir (2).

Akromegali, artmış GH ve IGF-1 sekresyonu ile karakterize kronik bir hastalık olup %95 olasılıkla hipofiz bezindeki bir adenomdan kaynaklanmaktadır (1). GH, karaciğer ve sistemik dokulardan IGF-1 yapımını ve salınımını uyarır. IGF-1, GH’nin somatik ve metabolik etkilerine aracılık ederek akromegalinin klinik belirtilerinin birçoğuna sebep olur. Yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri; artrit, yüz değişiklikleri, prognatizm ve glukoz intoleransı gibi komorbitelere sebep olur. Akromegali tedavi edilmediği takdirde kardiyovasküler, serebrovasküler ve

pulmoner disfonksiyona bağlı mortalite artar ve yaşam sũresinde %30'luk bir azalma meydana gelir. Akromegali yũnetimi için multidisipliner yaklaşım gerekir (1, 3).

2.3.2. Epidemiyoloji

Akromegalinin yıllık prevelansı milyonda 28-137, insidansı milyonda 2-11 olarak ifade edilmektedir (4). Akromegaliden erkek ve kadınlar eşit olarak etkilenir. Hastalar genellikle 40-45'li yaşlarda tanı alırlar. 19 yaşından önce tanı konulma oranı % 2,5-22'dir. GH dũzeylerindeki artışın başlamasından veya hastalığın ilk belirtilerinin ortaya çıkmasından tanı zamanına kadar geçen sũre 7-10 yıl olup genç akromegali hastalarında bu sũre daha kısadır (6, 27). Gũnũmũzde grũntũleme yũntemlerinin daha çok kullanılması sebebi ile ilk GH yũkseklėi ve semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sũre azalmıştır. Grũntũleme yũntemleri sayesinde hastalara belirti veya bulgu olmadan tanı konulmaya başlanmıştır (28).

2.3.3. Etiyoloji ve Patogenez

Primer intrakranyal neoplazilerin yaklaşık %15 kadarını hipofiz tũmrleri oluşturmaktadır (29). GH sekrete eden hipofizer tũmrler, somatotrofik hũcrelerin çoğalması ile oluşmakta olup hormon salgılayan hipofiz adenomlarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (27). Akromegali %95 olasılıkla hipofiz bezinde bulunan bir adenomdan kaynaklanmaktadır (1). Akromegalili hastaların yaklaşık %5'ine hipotalamik veya bronşiyal karsinoidler, pankreas adacık hũcreli tũmr, kũũk hũcreli akciğer kanseri, medũller tiroid kanseri ve feokromasitoma gibi nöroendokrin tũmrlerden ařırđ GHRH sekresyonunun oluşturduğu somatotrof hiperplazi sebep olur (30). Akromegalinin nadir sebepleri arasında Multiple Endokrin Neoplazi 1 (MEN-1), Mc Cune Albright Sendromu (MCS), Carney Kompleksi ve ailesel izole hipofiz adenomu gibi genetik hastalıklar vardır (31) (Tablo 2).

GH salgılayan adenomların patogenezinde başlangıç ve progresyon olmak üzere iki evre vardır. Başlangıç evresinde genetik değişiklikler hũcrelerin çoğalmasını artırır. İkinci evrede ise ek genetik değişiklikler ile birlikte anjiogenetik faktörler, bũyũme faktörleri ve çevresel faktörler adenomun bũyũmesine neden olur (32). Hipotalamustan salgılanan trofik hormonların ařırđ salgılanması, hipofizde hiperplazi ve adenom oluşturarak hipofiz hũcrelerinden fazla hormon üretilip

salgılanmasına sebebiyet verebilir. Ektopik olarak üretilen GHRH'nin hipofiz adenomuna yol açması da bu duruma örnek olarak verilebilir (33).

Tablo 2. Akromegali sebepleri (34)

PRİMER GH FAZLALIĞI
Yoğun ya da seyrek granüle GH hücreli adenom
Karışık GH hücreli ve prolaktin hücreli adenom
Mammosomatotrop hücreli adenom
Plurihormonal adenom
GH hücreli karsinom veya metastazlar
MEN-1
MCS
Ailesel İzole Hipofiz Adenomu
Carney Sendromu
EKTOPIK VEYA İYATROJENİK GH FAZLALIĞI
Pankreas adacık hücreli tümörü
Lenfoma
İyatrojenik
GHRH FAZLALIĞI
Santral
Hipotalamik hamartom, köristoma, ganglinöroma
Periferik
Bronşiyal karsinoid tümör, pankreas adacık hücreli tümörü, feokromasitoma, medüller tiroid karsinom

Somatotrop adenomların yaklaşık olarak yüzde 40'ında guanin nükleotid uyarıcı protein geninin alfa alt birimini aktive edici bir mutasyon vardır (35). Bu mutasyonların sonucunda adenomlarda hem hücre bölünmesinde hem de aşırı GH sekresyonunda görev alabilen adenilat siklazın aktivasyonu meydana gelir. Rb, p53 ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri tümör süpresör genlerdir. Ailesel tümör sendromlarında görülen adenomlarda tümör süpresör gen inaktivasyonu rol oynamaktadır (36). Onkogen aktivasyonu MCS gibi tümörlerin oluşumuna neden olabilir. Protein tirozin kinaz, protein serin/treonin kinaz, küçük g proteinleri, transkripsiyon faktörleri, hücre siklus düzenleyicileri onkogenlere örnektir. Hipofiz tümör gelişim sürecinde klasik onkogenler çok gözlenmez (37).

2.3.4. Klinik Özellikler

Akromegalinin klinik özellikleri, hipofiz kitlesinin büyümesine bağlı lokal etkiler ile sistemik komplikasyonlar ve aşırı GH, IGF-1 sekresyonundan kaynaklanmaktadır (Tablo 3). Akromegalideki tipik yüz ve akral değişiklikler oldukça karakteristiktir ama bu bulgular genellikle sinsice ilerler. Bundan dolayı,

genellikle ilk belirtilerin görüldüğü zaman ile tanı konulduğu zaman arasında bir gecikme olur. Tanı süresinde gecikme olması artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (5, 6).

2.3.4.1. Lokal Tümör Etkileri

Baş Ağrısı: Hastaların yaklaşık %60'ında şiddetli olabilecek düzeyde baş ağrısı mevcuttur. Baş ağrısı tümörün boyutuyla orantılı olmayabilir. Tümör büyümesi ile dura mater gerilmesi, kavernoöz sinüs invazyonu ile trigeminal sinir irritasyonu veya GH'nin aşırı salgılanmasından kaynaklanabilir (5).

Görsel Bozukluklar: Adenom yukarı doğru büyür, optik kiazmaya basarsa görme alanı bozuklukları oluşabilir ve bitemporal hemianopsiye neden olabilir. Optik kiazmaya sürekli bası sonucu körlük gelişebilir (5).

Diğer Belirtiler: Büyük hipofiz adenomları varlığında orbital invazyona bağlı tek taraflı ekzoftalmi, hidrosefali ve nöbetler gibi başka nörolojik bulgular gelişebilir. GH üreten adenomların %80'i makroadenom olduğundan, tanı esnasında hipopituitarizm bulunabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde olan hiperprolaktinemi, tümörün hipofiz sapı basısından veya prolaktinin GH ile birlikte salgılanmasından kaynaklanır (5).

2.3.4.2. Sistemik Belirtiler

Akrall Büyüme: Akromegalili hastaların büyük kısmında yumuşak dokuların büyümesi sebebi el ve ayaklarda aşırı büyüme vardır. Böylece ayakkabı, eldiven ve yüzük boyutunda değişiklikler olur (5).

Orofasiyal Değişiklikler: Yüz hatlarının tipik olarak kabalaşması, belirgin kaş çıkıntısı, burun ve kulakların büyümesi, dudakların kalınlaşması, cilt kırışıklıkları, mandibular prognatizm, diş maloklüzyonu ve artmış interdental aralık akromegalide görülen değişikliklerdendir. Makroglossi obstrüktif uyku apnesinin ortaya çıkmasına katkıda bulunan sık görülen bir bulgudur. Laringeal hipertrofi ve genişlemiş paranazal sinüsler nedeniyle ses şiddetlenmesi genellikle oluşur (5).

Cilt ve ek değişiklikler: Cilt değişiklikleri akromegalinin karakteristik özelliğidir ve yüz, akrall deformitelere sebebiyet verir. Uzun süreli akromegali hastalarında glikozaminoglikan birikimi, artmış kollajen üretimi ve ödem sebebiyle

avuç içlerinde veya ayak tabanlarında kalınlaşmış cilt bulunur. Yağ bezlerinin genişlemesi sebebiyle erken belirtiler olan hiperhidroz ve kötü kokulu yağlı cilt oluşur. İnsülin direncine bağlı akantozis izlenebilir (5).

Kas-İskelet sistemi: Akromegalik artropati herhangi bir eklemi tutabilir ve özellikle yaşlı hastalar veya kadınlar olmak üzere vakaların %84'ünde bulunabilir. Hastaların çoğunda eklem şişliği, kıkırdak kalınlaşması görülür. Eller ve ayaklarda periferik nöropati ve sinir büyümesi, bilekte şişme nedeni ile karpal tünel sendromu, osteoartrit görülebilir. Kas-iskelet sistemi ağrısı yaygın olup yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (5).

Respiratuar Komorbiditeler: Makroglossi, prognatizm, kalın dudaklar, laringeal mukoza ve kıkırdak hipertrofisine bağlı olarak üst hava yolu obstrüksiyonu, horlama ve uyku apnesi oluşabilir (5).

Metabolik Komplikasyonlar: GH fazlalığında; insülin direnci, artmış glukoneogenez ve lipoliz, azalmış periferik glukoz alımı vardır. Bu nedenle akromegalili hastaların %40-52'sinde bozulmuş glukoz toleransı, %28-46'sında DM ve dislipidemi görülebilir (5).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar: Akromegali hastalarında HT prevalansı yüksektir. Aort veya mitral yetersizlik, aritmiler ve iletim bozuklukları da sık görülür. Ayrıca GH ve IGF-1 fazlalığı, spesifik bir kardiyomiyopatiye sebep olabilir. Kardiyomiyopati; konsantrik hipertrofi, diyastolik disfonksiyon ve ilerleyici sistolik bozukluk ile KY'ye yol açabilir. Ayrıca yüksek trigliserit, lipoprotein-a, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü, Low Density Lipoprotein (LDL) düzeyleri gibi diğer KVH risk faktörleri de mevcuttur (5).

Nöropsikolojik değişiklikler: Beden yapısının bozulması sebebi ile kognitif bozukluklar, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik değişiklikler olabilir (5).

Nörolojik bozukluklar: Çalışmalarda akromegalili hastalarda baş ağrısı, görme bozukluğu, serebellar tonsil herniasyon, intrakraniyal anevrizmalar, işitme kaybı ve hipofiz apopleksi gibi bazı durumlarda risk artışı belirtilmiştir (5).

Neoplastik komplikasyonlar: IGF-1' in tümorogenez üzerindeki uyarıcı etkisi sebebiyle, bazı tümörlerin riskinde artış olabilir. Kolon kanseri mortalitesinin, genel popülasyona kıyasla aktif akromegalide daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Akromegalide tiroid nodüler hastalığı ve tiroid kanseri riskinin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5).

Tablo 3. Akromegalinin Klinik Özellikleri (2, 5)

Tümörün Direk Etkisi	
Baş ağrısı	
Görme ile ilgili problemler	Görme kaybı, unilateral veya bilateral temporal hemianopsi, quadranopsi
Hiperprolaktinemi	Mikst tümör sekresyonu veya stalk kesisi
Hipopituitarizm	Hipotiroidizm, hipogonadizm, hipokortizolizm
GH/IGF-1 Fazlalığının	Sistemik Etkileri
Deri ve yumuşak doku değişiklikleri	Deri kalınlığında artış ve yumuşak doku hipertrofisi Ciltte yağlanma, hiperhidrozis, skin tagler Akantozis nigrikans, hirsutizm, hipertrikozis Raynaud fenomeni
Yüz ve oral kavite ile ilgili değişiklikler	Alında öne doğru çıkıklık, yüz çizgilerinde belirginleşme Burun ve kulakların genişlemesi, dudaklarda kalınlaşma, makroglossi, prognatizm Diş aralıklarında genişleme ve çene maloklüzyonu
Solunum sistemi	Üst hava yolu obstrüksiyonları Aşırı horlama, uyku apnesi, narkolepsi
Kardiyovasküler sistem	Biventriküler hipertrofi ve interventriküler septum kalınlığında artış İstirahatte diastolik disfonksiyon ve/veya eforla sistolik disfonksiyon, diastolik KY HT, Aritmiler Endotel disfonksiyonu ve artmış karotis intima media kalınlığı
Endokrin ve metabolik sistemler	Multinodüler guatr, tirotoksikoz Hiperparatiroidi, hiperkalsiüri İnsulin direnci, DM Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı Total kolesterol seviyelerinde azalma ve trigliserid seviyelerinde artış
Gastrointestinal sistem	Hepatomegali, splenomegali Konstipasyon, kolon polipleri, dolikomegakolon
Kas-iskelet sistemi	Akrall büyüme, eklem kıkırdağında artış Artralji ve artrit Karpal tünel sendromu, proksimal miyopati
Nörolojik komplikasyonlar	Serebellar tonsil herniasyonu İntrakraniyal anevrizmalar, apopleksi
Nöropsikiyatrik komplikasyonlar	Kognitif bozukluklar, anksiyete ve depresyon Beden algı bozuklukları
Neoplastik komplikasyonlar	Kolon ve tiroid kanseri başta olmak üzere malignite riskinde artış

2.3.5. Mortalite ve Morbidite

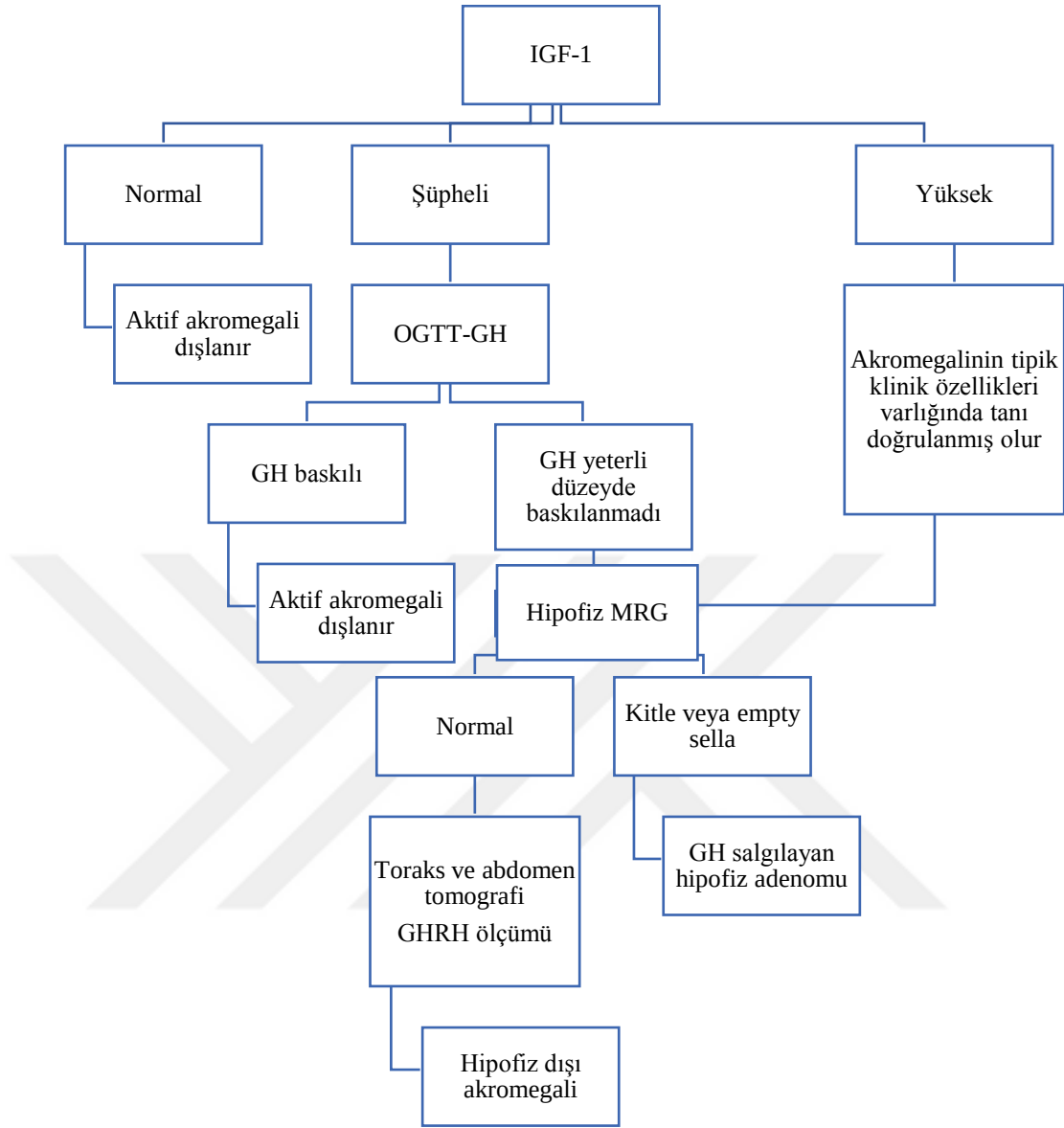
Genel popülasyonla karşılaştırıldığında akromegalili hastalarda mortalitede yüzde 72'lik bir artış ve sağkalımda ortalama 10 yıla varan bir azalma belirtilmiştir. (38). Cerrahi tedavi sonrası sadece GH/IGF-1 seviyeleri kontrol altında olan hastalara bakıldığında mortalitede önemli bir artış görülmemiştir. Yaş, HT, GH ve

IGF-1 seviyeleri, önceki ışınlama öyküsü ve adrenokortikotropik hormon eksikliği ile birlikte bulunması; akromegalide mortalitenin bağımsız, ancak önemli belirleyicileri arasındadır (39).

Akromegali hastalarında mortalite artmış olsa da, zamanla hipofiz cerrahisinin daha sık kullanılması, tıbbi tedavi seçeneğinin artması ile ilişkili olarak düşmüştür. Akromegalide KVH ve serebrovasküler olay (SVO) primer ölüm nedenidir. Bu nedenle HT, DM, hiperlipidemi ve KY tedavi edilmeli ve sigarayı bırakma, diyet ve egzersiz ile risk faktörleri minimize hale getirilmelidir. Sonuç olarak erken tanı ve GH/IGF-1 düzeylerini normale getirecek uygun tedavinin başlanmasıyla; akromegali ile ilişkili şekil bozukluğu, metabolik komplikasyonlar ve artmış mortalite önlenabilmektedir (40).

2.3.6. Tanı

Bir hastada prognatizm, burun ve dudakların büyümesi, makroglossi, frontal çıkıklık, maloklüzyon, el ve ayaklarda büyüme gibi akromegali varlığından şüphelenilecek belirtiler olduğunda, ilk olarak teşhisi koymak için biyokimyasal tarama yapılır (41). Ardından aşırı GH sekresyonunun sebebini belirlemek için görüntüleme yöntemlerine başvurulur (27) (Şekil 1).



Şekil 1. Akromegali tanı algoritması (27)

Akromegali tanısı için; GH'den farklı olarak egzersize, gıda alımına veya uykuya göre saatten saate değişmediği için IGF-1 düzeyinin ölçülmesi başlangıç taraması olarak önerilmektedir. Serum IGF-1 düzeyleri nerdeyse tüm akromegali hastalarında yüksektir ve normal bireylerden hastaların ayırımına sebep olur (42, 43). Serum IGF-1 seviyelerindeki artış, GH sekresyonunun daha fazla dalgalanması ve GH'nin serumdaki ana IGF-1 bağlayıcı protein olan IGF-1 bağlayıcı protein-3'ün sekresyonunu uyarmasından dolayı genellikle GH seviyelerinden daha yüksektir. IGF-1'in yarı ömrü yaklaşık 15 saattir ve serum seviyeleri GH'ye göre daha stabildir. IGF-1 bağlayıcı proteinler, IGF-1'in yarı ömrünü önemli ölçüde artırmaktadır (44).

IGF-1 seviyesinin normal olması, akromegali teşhisini genelde dışlar ancak puberte ve gebelikte akromegali teşhisi için yanlış pozitiflikler olabilir (40). IGF-1 seviyeleri; karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, şiddetli enfeksiyon, kontrolsüz DM ve malnutrisyon tanılı hastalarda hatalı bir şekilde yükselmiş, normal veya düşük gelebilir (45). Normal GH değerlerine sahip olan hastalarda IGF-1 seviyeleri yüksek saptanması hastalığın erken dönemlerini yansıtabilir, klinik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır (46). IGF-1 seviyeleri ergenlikten sonra yaşla birlikte azaldığı için yaşa uygun normal değerlere göre hastanın IGF-1 seviyesi değerlendirilmelidir (47).

Akromegali tanısı için en güvenilir test oral glukoz yüklemesi esnasında GH değerlerine bakılmasıdır. Yüksek veya şüpheli serum IGF-1 düzeyleri olan hastalarda, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak tanının doğrulanması önerilmektedir (40). OGTT için 75 gr glukoz kullanılır. Glukoz verilmeden 0. dk'da verildikten sonra da 30, 60, 90 ve 120. dk'da GH seviyelerine bakılır. Normal kişilerde serum GH düzeyleri, 75 g glukoz alımından sonraki iki saat içinde 1 mcg/L veya altına düşer. Bunun aksine, akromegali hastalarının yüzde 85'inden fazlasında glukoz sonrası değerler 2 mcg/L'den yüksektir. 75 g oral glukozdan sonraki 2 saat içinde hiperglisemiye takiben GH'nin 1 mcg/L'den yüksek olması ile akromegali tanısı konulur (48). Oral glukoz yüklemesinden önce ve sonra hipergliseminin olduğunu doğrulamak için glukoz düzeylerini ölçmek gerekir. DM tanılı hastalarda oral glukoz yüklemesi yapılarak GH yanıtına bakmak önerilmez. Bu hastalarda tanı için yüksek kan şekeri seviyeleri ile eş zamanlı GH düzeyine bakılır. Gebelik, puberte, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları ve anorexia nervosa'da da GH baskılanması beklenmez. Yaş, kadın cinsiyet, obezite ve yüksek vücut kitle indeksi, OGTT'nin sonuçlarını etkileyebileceği için bu değişkenler için normal aralıkların tanımlanması gerekir (49). Cerrahi tedaviden sonra GH sekresyonunun kontrolünü belirlemek için altın standart yöntem OGTT'dir, ama somatostatin reseptör analogları (SRA) tedavisi alan hastalarda biyokimyasal kontrolün değerlendirilmesinde faydalı değildir (49). Rastgele serum GH ölçümleri, akromegali tanısında faydalı değildir. Normal insanlarda GH sekresyonunun pulsatil, diurnal bir ritmi vardır ve kısa süreli açlık, egzersiz, uyku, stres gibi çeşitli faktörlerle uyarılmaktadır. Ayrıca GH klirensi hızlı olup plazma yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır (50).

Nadir de olsa klinik olarak akromegaliden şüphelenilen ancak IGF-1 ve OGTT sonuçları normal olan bir hastada diğer dinamik testler yapılabilir. Damardan 500 mcg'lik bir dozda verilen tiotropin salgılayan hormonun, akromegali hastalarının yaklaşık yarısında serum GH düzeylerini yüzde 50 veya daha fazla yükselttiği görülür ve GH seviyesi normal bireylerde artmaz. Bunun dışında oral yoldan 500 mg verilen L-DOPA'nın normal bireylerde GH seviyesini yükseltirken, akromegali hastalarının yaklaşık yarısında serum GH seviyesini yüzde 50 veya daha fazla azalttığı görülür (3).

Akromegalinin biyokimyasal teşhisinden sonra, tümör boyutunu, yerini ve invazivliğini değerlendirmek için görüntüleme yapılması önerilmekte olup hipofiz MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRG kontrendike olduğunda veya mevcut olmadığında MRG'ye göre daha az hassas olan bilgisayarlı tomografi önerilmektedir (40). Somatotrof adenomlu hastaların yaklaşık %77'sinde hipofizde makroadenom (tümör çapı 10 mm veya daha fazla) bulunur. Makroadenomu olan hastalarda tümör parasellar veya suprasellar bölgeye uzanabilir ve nadir de olsa, sella turcicayı kaplayan tümör ile empty sella oluşabilir (51). Mikroskobik olabilen ve rutin MRG taramasında görülemeyen mikroadenomları teşhis etmek için MRG'nin iki milimetrelik kesitlerle yapılması önerilmektedir (52). Tümörün optik sinire basısına bağlı görme bozukluğu, tedavinin seçimi ve hızı açısından önemlidir. Görme alanı testi ile optik kiazmaya yakın lezyonlar izlenir. Tümör nadir de olsa diplopi, bulanık görme, kavernöz sinüs tutulumu ve duysal değişikliklere sebebiyet veren başka kraniyal sinir disfonksiyonlarına neden olabilmektedir (53).

Akromegali hastalarında somatomammotrof adenom tarafından prolaktin ve GH'nin birlikte salgılanmasına bağlı hastaların yaklaşık yüzde 30'unda hiperprolaktinemi görülebilir. Serum prolaktin düzeyi 200 ng/mL'nin üzerinde olabilir (54). MRG normal ise, ektopik bir hormon salgılama kaynağı aramak için abdominal ve göğüs görüntüleme yapılmalıdır (27).

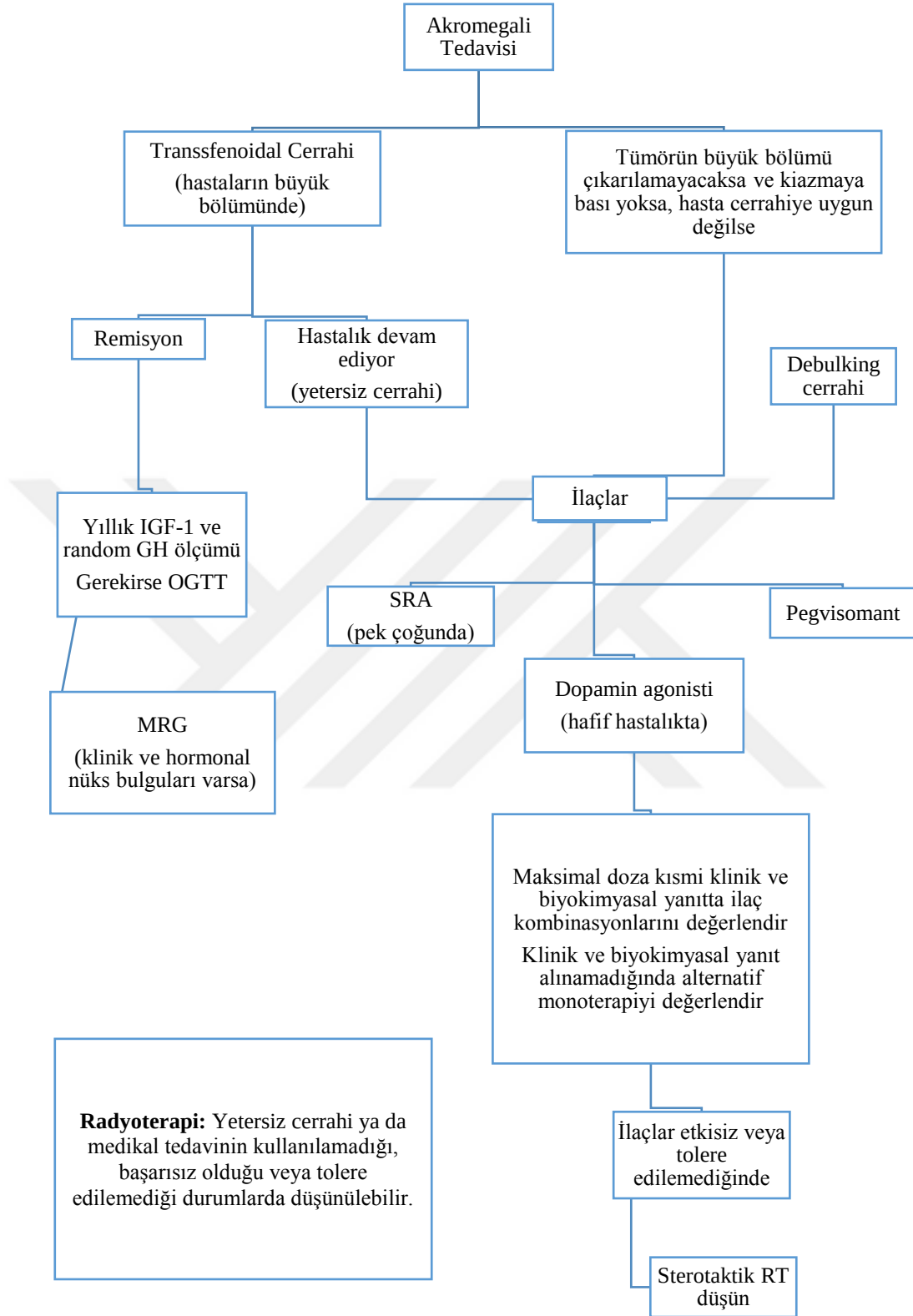
2.3.7. Tedavi

Akromegali, genellikle hipofiz bezinin adenomundan kaynaklanmakta olup artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu yüzden, asemptomatik olanlar da dahil

olmak üzere neredeyse tüm hastalar tedavi edilir. Akromegali tedavisindeki hedeflerden biri GH <1 mcg/L olmasını sağlamak, normal IGF-1 düzeylerine ulaşmak ve böylece morbidite ve mortaliteki artışı engellemektir. Hastalığın tedavisi şekil bozuklarının artmasını engeller, yumuşak doku değişikliklerinde iyileşme ve metabolik bozukluklarda da düzelmeye neden olur. GH ve IGF-1 seviyelerindeki azalma semptomlarda da düzelmeye neden olur (1, 40). Akromegali tedavisi için cerrahi rezeksiyon, medikal tedavi ve radyoterapi (RT) dahil olmak üzere tedavi seçenekleri vardır (Şekil 2). Akromegalide tedavi hedefleri Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Akromegali hastalarında tedavi hedefleri (1)

OGTT ile GH sekresyonunu 1 ng/mL’nin altına düşürmek
Hipofiz tümörünü çıkarmak veya azaltmak
IGF-1 düzeylerini yaş ve cinsiyet ile uyumlu duruma getirmek
Hipofiz bezinin hormon fonksiyonunu korumak
Nörolojik ve görsel defektleri iyileştirmek
Kardiyovasküler, pulmoner, metabolik ve akral komplikasyonları iyileştirmek
Uzun süreli GH/IGF-1’ in sistemik sekellerini önlemek
Mortalite oranlarını yaşla uyumlu hale getirmek
Biyokimyasal veya lokal nüksü önlemek



Şekil 2. Akromegali tedavi algoritması (40)

2.3.7.1. Cerrahi Tedavi

Akromegalide ilk tedavinin seçimi adenomun; boyutuna, konumuna, görme bozukluğu gibi bunlara bağlı semptomların olmasına ve hastanın ameliyat olup olamayacağına bağlı olarak değişir (40). Hastanın durumu uygunsa ilk seçenek adenomun cerrahi olarak çıkartılmasıdır ve transsfenoidal cerrahi önerilmektedir (40). Başarılı bir cerrahi sonucunda GH düzeyleri anında düşer ve patolojik tanı için tümör dokusu sağlanır (55). Perioperatif mortalite oranı makroadenomlu hastalarda yüzde 1'den azdır ve mikroadenomlu hastalarda ihmal edilebilecek seviyededir. Operasyon kaynaklı kanama, menenjit (%2), omurilik sıvısı sızıntısı (%2), diyabetes insipidus (%2) ve hipopituitarizm gibi önemli komplikasyonlar hastaların %8'inde görülür (56). Karotis arter yaralanması ve görme kaybı gibi majör komplikasyonlar nadir olarak görülür (57). Hem cerrahi hem de radyasyonla tedavi edilen hastalarda özellikle GH eksikliği olmak üzere hipofizer hormonal eksiklikler gelişebilir (58). Makroadenomlu hastalarda komplikasyonlar daha yaygın görülür (55).

Görme kaybı ve çift görme gibi ciddi bası etkisi olan hastalarda acil cerrahi müdahale lüzum olabilir. Optik kiazmaya bitişik veya kavernoöz sinüs invazyonu varlığında tümör cerrahi olarak tamamen çıkarılamayacağı için bu hastalara cerrahi küçültme (debulking) yapılır. Cerrahi müdahaleden sonra medikal tedavi daha etkili olabilmektedir. DM, HT, kardiyomiyopati gibi ek hastalıkları nedeniyle anestezi riski taşıyan hastalarda cerrahi öncesi medikal tedavi denenebilir (59). 3-6 aylık medikal tedaviden sonra, anestezi ve cerrahi açıdan riskleri azalan hastalara cerrahi yapılabilir. Ancak postoperatif biyokimyasal kontrolü iyileştirmek amacıyla ameliyat öncesinde medikal tedavinin rutin kullanımı önerilmemektedir (40). Operasyondan yaklaşık 12 hafta sonra ölçülen IGF-1 ve GH seviyelerine göre adjuvan tedaviye karar verilir. Rastgele ölçülen GH 1 mcg/L üzerinde saptanırsa OGTT yapılır. OGTT sonucunda GH seviyeleri <1 mcg/L ölçülmesi akromegalinin kontrol altında olduğunu belirtir (40). Ameliyattan en az 12 hafta sonra rezidü tümör araştırmak için hipofiz MRG çekilmesi önerilmektedir. Transsfenoidal cerrahi sonrası IGF-1 normal seviyelere gelirse ve hipofiz MRG'de rezidüel tümör saptanmazsa başka ek bir şey önerilmemektedir (40). Biyokimyasal veya MRG'de hastalığın tamamen düzelmediği saptanan hastalarda yeniden operasyon, medikal tedavi veya RT gibi ek tedaviler gerekebilir (40).

2.3.7.2. Medikal Tedavi

Kabergolin gibi dopamin agonistleri, oktreotid, lanreotid ve pasireotid gibi SRA ve GH reseptör antagonisti pegvisomant akromegalide kullanılan medikal tedavilerdendir. Yüksek serum IGF-1 seviyeleri ve cerrahiden sonra orta derecede GH fazlalığı belirtileri olan, ancak tekrar cerrahi gerekmeyen hastalar için uzun etkili SRA veya pegvisomant ile medikal tedavi önerilmektedir. Adenomun boyutunu ve GH salgılanmasını azalttığı için genellikle önce bir SRA kullanılır. SRA'ya rağmen IGF-1 düzeyleri normale gelmezse, tedaviye GH'nin etkisini bloke eden pegvisomant eklenmesi önerilmektedir (40). Stereotaktik RT, medikal tedavi etkisiz ise veya tolere edilemiyorsa önerilmektedir. SRA ve pegvisomantın birlikte kullanılmasına rağmen boyutu artan bir adenom varlığında, agresif veya atipik adenomlarda, hastanın uzun süreli medikal tedavinin maliyetinden kaçma isteği halinde RT endikasyonu olabilir (40).

Transsfenoidal cerrahi çoğu hasta için ilk adım olarak önerilmektedir. Kavernöz sinüs invazyonu gibi nedenlerle tam olarak çıkarılamayacak olan ve bası etkisi olmayan bir adenom varlığında, hasta ameliyatı reddettiğinde, hasta ameliyat için uygun olmadığında ya da akromegali nedeniyle entübasyon zorluğu ya da kardiyak disfonksiyon varlığında ilk adımda uzun etkili SRA ile medikal tedavi önerilmektedir (40).

İlk tedaviden sonra hastalar hem klinik muayene hem de serum IGF-1 düzeyinin ölçülmesi için ilk yıl boyunca her 3-4 ayda bir değerlendirilir. İlaç dozu IGF-1 düzeyine göre yukarı doğru titre edilir. Maksimum SRA dozunda IGF-1 normal değilse, alternatif tedavi planlanır. Medikal tedavi etkili ise, süresiz olarak devam edebilir. IGF-1 düzeyleri normalize edilince karakteristik yumuşak doku büyümesi, DM gibi metabolik anormallikler ve ilgili semptomlar yavaşça azalır ve böylece yaşam kalitesi artar (27). Tedavi ile iskelet, çene ve eklem değişiklikleri geri döndürülemez (60).

2.3.7.2.1. Somatostatin Reseptör Analogları

İlk geliştirilen SRA, oktreotid ve lanreotidtir . Somatostatine göre 45 kat daha potentlerdir ve çok daha uzun plazma yarı ömürleri (iki saat) vardır. Bu sebepten spesifik reseptörlere bağlanarak GH sekresyonunu daha etkili bir şekilde inhibe ederler (61). Oktreotid LAR (uzun etkili salınım) ve lanreotid otojel/depo uzun etkilidir. Oktreotid LAR, ayda bir intramüsküler enjeksiyon olarak yapılır. Başlangıç dozu ayda bir 20 mg'dır ve serum IGF-1 seviyeleri iki ay içinde normal olmazsa, doz önce 30 mg'a ve ardından ayda 40 mg'a çıkarılır. Lanreotid depo 4 ila 6 haftada bir subkutan 60 ila 120 mg olarak uygulanabilir (62). Bu ilaçların etkinliği serum GH ve IGF-1 düzeylerinin normal sınırlara ulaşması ile değerlendirilmektedir. Tedavinin etkinliğini belirlemek amacıyla GH ve IGF-1 ölçümlerine bir sonraki enjeksiyondan hemen önce 3-6 aylık aralıklarla bakılmalıdır. Tedavi sürecinde değerlendirme için OGTT ile GH supresyonu kullanılması önerilmemektedir. Yumuşak doku belirtilerinin gerilemesi ve adenom boyutunun küçülmesi takip edilir. Oktreotid LAR ve lanreotid depo biyokimyasal belirteçlerin ve semptomların kontrolü açısından benzerdir (63).

Hastanın yaşı, cinsiyeti, adenomun büyüklüğü, başlangıçtaki GH ve IGF-1 düzeyleri, MRG özellikleri ve adenomunu histopatolojik yapısı SRA ile tedaviye yanıtı değiştirebilir (64). SRA kullanan hastaların yüzde 40 ila 75'inde IGF-1 düzeyleri normal hale gelir ve hastaların %30'unda adenom boyutunda yaklaşık yüzde 20 ila 50'lik bir küçülme olur (65). Hastaların yaklaşık üçte birinde tedavinin ilk birkaç haftasında mide bulantısı, şişkinlik, diyare ve yağ emilim bozukluğu görülebilir ancak zamanla kendiliğinden düzelir (66). SRA, safra çamuru ve safra taşı oluşumuna neden olabilir (40). Pasireotid, bazı akromegali hastalarında etkindir ve tedavi için onay almıştır, ancak sıklıkla kan şekerini yükseltebilir (67).

2.3.7.2.2. Pegvisomant

Pegvisomant, biyosentetik yarı ömrü daha uzun bir GH analogu ve kendisi reseptöre bağlanırken doğal GH'nin reseptöre bağlanmasını engelleyen GH reseptör antagonistidir (68) Pegvisomant kullanan hastalarda tedavi etkinliği IGF-1 düzeyi ile takip edilmektedir. GH'nin sekresyonunu değil etkisini inhibe ettiği için GH düzeyine tedavinin etkinliğini izlemek için bakılmaz. Pegvisomant günlük subkutan

enjeksiyon olarak yapılır. 10, 15 ve 20 mg'lık formları vardır. Başlangıçtaki günlük doz 10 mg olup IGF-1 düzeyini normal hale getirmek için 4 ila 6 hafta aralıklarla IGF-1 düzeyine bakılmalı ve 5 mg artırılarak doz maksimum 30 mg/gün çıkarılmalıdır (69). Pegvisomant, IGF-1 düzeyini düşürmek için etkili bir tedavidir ve hastaların % 90'ından fazlasında klinik düzelme ile eş zamanlı IGF 1 düzeyini normal hale getirir (70). Pegvisomant GH salgılanmasını engellemediği için serum GH düzeyinde artışa sebep olur ve adenomun boyutu çok nadir de olsa büyüyebilir (71). Pegvisomant alan hastalarda adenom boyutu için yılda en az bir kez MRG yapılır (72). Çalışmalarda karaciğer fonksiyon testleri üzerine olumsuz etkileri saptandığı için anormal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda kullanılmamalı ve kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerine başlangıçta ilk 6 ay boyunca her ay devamında 6 ayda bir olacak şekilde bakılmalıdır. Transaminaz seviyeleri 3 katına çıkan hastalarda tedavi durdurulmalıdır (71).

2.3.7.2.3. Kabergolin

Kabergolinin dopamin reseptör tip 2'ye bağlanarak antisekretuar ve anti tümöral etkinliği vardır. Akromegalide kullanılabilecek en etkili dopamin agonisti kabergolindir. Kabergolin GH ve IGF 1 düzeylerini düşürür ancak hastaların sadece %10-20'sinde normal seviyeler görülebilmektedir. Genellikle SRA veya pegvisomant ile birlikte kullanılmaktadır, tek başına nadir kullanılır. Oral kullanılması sebebiyle parenteral diğer tedavilere kıyasla daha avantajlıdır (73).

Tek başına SRA tedavisine rağmen serum IGF-1 düzeyinin yüksek olduğu hastalarda tedaviye kabergolin eklenmesi önerilmektedir. Bu kombinasyon tedavisi ile IGF-1 normal düzeylere getirilebilir. Kabergolinin primer tedavi olarak verilebileceği hastalar; sadece hafif IGF-1 yüksekliği ve küçük bir adenomu olan, operasyon için iyi bir aday olmayan ve SRA'nın aylık enjeksiyonlarını istemeyenlerdir (40). Başlangıç dozu haftada bir 0,5 mg veya haftada iki kez 0,25 mg'dır. Lüzum halinde doz haftada iki kez 1 mg'a yükseltilebilir. Daha yüksek dozlarda GH'nin daha fazla düşmesi beklenmemektedir. Yaygın görülen yan etkiler mide bulantısı, sersemlik ve zihinsel bulanıklık olabilirken burun tıkanıklığı, depresyon ve kabızlık daha az gözlenmektedir (73).

2.3.7.3. Radyoterapi

RT, somatotrof adenomların boyutunu küçültmede, GH ve IGF-1 düzeylerini normale düşürmede etkili olmaktadır. Ancak GH seviyelerinde düşme için 5-10 yıl gibi uzun zaman gerekmesi, yüksek oranlarda hipopitüitarizm ve diğer komplikasyonları yapabilmesi sebebiyle hastalarda primer tedavi olarak önerilmez (74). Transsfenoidal cerrahi ve medikal tedaviden sonra, GH yüksekliği ve kitle etkisi devam eden makroadenomlarda ek olarak RT verilebilir (75). Agresif tümörü olan hastalarda da RT verilebilir. Son veriler, gama knife RT'nin akromegalide en etkili tipte RT olduğunu belirtmektedir (76).

RT'nin tedavi edici tam etkisi yıllar alabileceğinden ve bazı hastaların sınırlı yanıtı olabileceğinden RT etkinliğinin yıllık değerlendirilmesi gereklidir. RT sonrası IGF-1 düzeyi normale geldiğinde, GH ve IGF-1 düzeylerinin yeniden değerlendirilmesi için tıbbi tedaviye ara verilebilir. RT sonrası yaygın olan hipopitüitarizmi değerlendirmek için yıllık hipofiz hormonlarına bakılması önerilmektedir (40). 10 yıl içinde, RT alan hastaların yaklaşık yüzde 40'ında hipofiz hormonu eksikliği oluşur ve daha sonra bu oran giderek artar (74). Nadir olarak ve genellikle sadece yüksek doz RT sonrası görülebilen kraniyal sinir felci, görme kaybı ve kognitif fonksiyonlarda azalma gibi diğer komplikasyonlar olabilir (77). Ayrıca GH eksikliği olanlarda, GH tedavisinin etkisi net belli değildir. Mevcut veriler çelişkili olduğu için, GH eksikliği gelişen akromegali hastalarında rutin GH tedavisi önerilmemektedir (78, 79). RT'ye sekonder astrositom, menengioma, glioblastom ve sarkom gibi intrakraniyal tümörler gelişebilir (80).

2.3.8. Takip

Akromegalinin cerrahi veya medikal ilk tedavisinden 2-3 ay sonra IGF-1 düzeyine bakılmalıdır. Yüksek IGF-1 düzeyleri, tedavinin yeterli olmadığını göstermekte olup ilk tedaviden sonra IGF-1 düzeyi normal gelirse, 6 ay sonra tekrar ölçülmeli ve ardından yılda bir kez bakılmalıdır (40). IGF-1 seviyeleri normalse, rastgele GH veya OGTT ile GH seviyelerinin ölçülmesi faydalı değildir. Medikal tedavi dozları IGF-1 seviyelerine göre düzenlenir. Yaşa göre normal serum IGF-1 düzeyi ve rastgele GH düzeyinin 1 mcg/L'den düşük olması, akromegali kontrolü ile ilişkili olduğundan endokrin derneği kılavuzları bu değerlerin terapötik hedefler

olması gerektiğini belirtmektedir (40). Operasyondan 12 hafta sonra hipofiz MRG yapılmalıdır. İlk tedaviden sonraki ilk birkaç yıl yılda, daha sonra daha az sıklıkla hipofiz MRG yapılmalıdır. Optik kiazmayı tehdit eden adenomu olan hastalar için görme alanı değerlendirmesi gerekir (40).

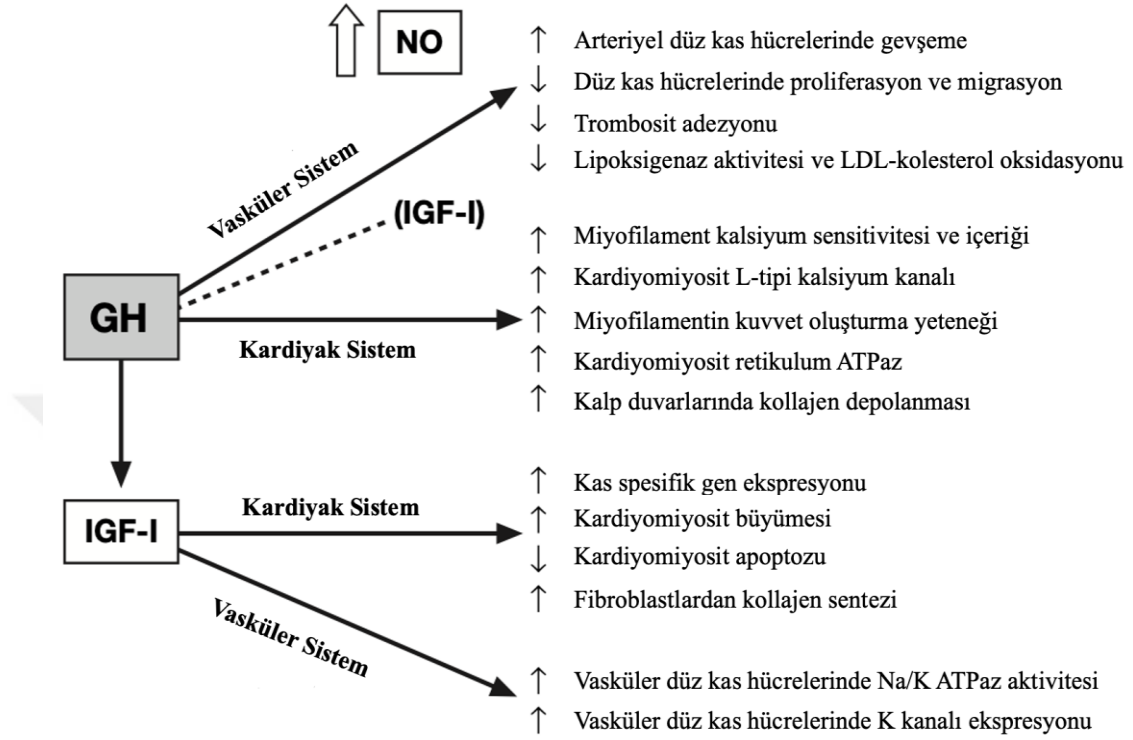
Akromegali hastalarının tümünün DM, KVH, KY, HT, osteoartrit, nodüler guatr, uyku apnesi, kolon polipleri ve riski artmış olan kanserler açısından taranması, tedavi ve takip edilmesi gerekmektedir. HT ve DM tanısı olan akromegalili hastalarda kan basıncı, kan şekeri ve lipid düzeylerinin istenilen seviyelerde tutulması için yaşam tarzı değişiklikleri planlanmalı ve gerekli medikal tedavi yapılmalıdır. GH ve IGF-1 seviyeleri istenilen düzeylere geldiği halde kardiyovasküler açıdan tam iyileşme sağlanamayan hastalarda rutin ekokardiyografi yapılmalıdır (40).

Akromegali, aşırı kolon polip riski ile ilişkili olduğundan kolonoskopi başlangıçta ve daha sonra polip bulunan hastalarda veya sürekli olarak yükselmiş IGF-1 düzeyleri olanlarda 5 yılda bir, normal IGF'li ve polipsiz hastalarda her 10 yılda bir yapılmalıdır (40). Akromegalili hastalarda tiroid kanseri görülme sıklığı arttığı için hastalara düzenli tiroid ultrasonografi (USG) takibi ve gerekirse tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi yapılması önerilir. Kadın hastalara meme kanseri açısından mamografi taraması önerilir (40).

2.3.9. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

GH/IGF-1 aksı, protein sentezini artırıp kardiyak büyümeyi uyarmaktadır. Hücre içine kalsiyum geçişini artırarak miyokardiyal kasılmayı uyarır ve nitrik oksit sistemi üzerinden etkide bulunarak sistemik vasküler direnci düzenler (81) (Şekil 3). Akromegalide yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri; DM, HT, ateroskleroz, KY gibi KVH ile ilişkilidir ve bu sebeple mortalite ve morbidite artmaktadır (7). GH fazlalığı veya eksikliği, kardiyak morbidite ve mortalite açısından artmış risk sebebidir. Kronik GH/IGF-1 yüksekliği düzeltilmezse; erken dönemde konsantrik hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon ile karakterize, geç dönemde sistolik disfonksiyon ve KY ile sonuçlanan spesifik bir kardiyomiyopatiye sebebiyet verir. Ayrıca kardiyak aritmiler ve kapak hastalıkları da oluşabilir. Bu hastalarda HT, DM, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin yaygın olarak bulunması ateroskleroz riskini

artırır. Hastalık kontrol altına alınırsa kardiyak kitlede azalma, kardiyak fonksiyonlarda ve kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme olabilir (82).



Şekil 3. GH/IGF-1 aksının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri (82)

Kardiyomiyopati

Miyokardiyal hipertrofi, akromegali seyrinde erken dönemde olur ve hastalık süresi ile orantılı olarak kötüye gider. Akromegalik kardiyomiyopati, diğer kardiyovasküler risk faktörleri olmadan da oluşabilir ve GH/IGF-1 seviyelerinin düzeltilmesi ile hipertrofi geriler ve kardiyak fonksiyonlar düzelebilir (8, 82). Hastalarının kardiyak dokularına histopatolojik olarak bakıldığında miyokardiyal hipertrofi, interstisyel fibrozis, interstisyel lenfomononükleer hücre infiltrasyonu, miyosit nekrozu ve küçük damar hastalığı gözlenmiştir (83). Kardiyomiyopatinin ilerleyen aşamasında diyastolik ve sistolik disfonksiyon, azalmış kardiyak output, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve konjestif KY gelişir (8, 84, 85).

Hipertansiyon

HT, akromegalinin en sık görülen komplikasyonlarından biridir ve artmış KVH riski ile ilişkilidir. Akromegalili hastalarda HT görülme sıklığı %11 ile %54,7

arasında değişir ve ortalama %33,6'dır (86). Uzun süreli GH/IGF-1 yüksekliği, direk veya indirekt olarak böbreklerden sodyum ve su atılımını azaltarak ekstrasellüler sıvı hacminde artışa neden olmaktadır. GH/IGF-1, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminden bağımsız olarak distal tübüldeki epitelyal sodyum kanallarından sodyum geçişini artırmaktadır. Ayrıca IGF-1, atrial natriuretik peptide bağlı natriürezi bloke ederek sıvı birikimine sebebiyet verir. Kronik GH/IGF-1 yüksekliği düz kas hücrelerinin büyümesini artırarak periferik vasküler direncin artmasına sebep olur. Ayrıca akromegalilerdeki sempatik tonus artışının HT oluşumunda rol alabileceği ifade edilmektedir. Tüm bu mekanizmalar sonucunda dolaşımdaki plazma volümü artar ve kan basıncı yükselir. Kardiyak hipertrofi, uyku apnesi gibi durumların da eşlik etmesi HT'yi artırabilir (84, 86-89).

Aritmiler

Çalışmalarda; paroksizmal supraventriküler taşikardi, paroksizmal atriyal fibrilasyon, ektopik atımlar, hasta sinüs sendromu, ventriküler taşikardi ve dal bloklarının akromegalilerde normal bireylere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (8, 90, 91). Miyokardiyal fibrozis alanlarının, aksiyon potansiyelinin yavaşlamasına ve homojen olmayan bir şekilde iletilmesine yol açarak ritim bozukluklarına sebep olabileceği düşünülmektedir (92).

Kalp Kapak Hastalıkları

Akromegalili hastalarda, GH yüksekliğine maruziyet süresi ile orantılı olarak kapak hastalıklarının görülme sıklığı artmaktadır (93). En çok mitral ve aort kapaklar etkilenmektedir (84). Tedavi edilmiş hastalardaki kalıcı kapak disfonksiyonunun, sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (94).

Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı

Akromegali hastalarında kronik GH/IGF-1 yüksekliği; endotel progenitor hücrelerde disfonksiyon, artmış endotel proliferasyonu, artmış inflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmalar üzerinden endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroza sebebiyet verir. Böylece bu hastalarda KVH riski artar. Ayrıca pro-aterojenik faktörlerden olan metabolik sendrom, HT, DM, uyku apnesi gibi

komorbiditeler de sıklıkla bu hastalarda bulunur (95). Akromegali ve eşlik eden komorbiditelerin tedavi edilmesi ile kardiyak bozuklukların ilerlemesi durdurulabilir, kardiyovasküler mortalite ve morbidite düşürülebilir (8). Akromegalideki tedavi yaklaşımlarının kardiyovasküler risk profili üzerinde çeşitli etkileri vardır (96) (Tablo 5).

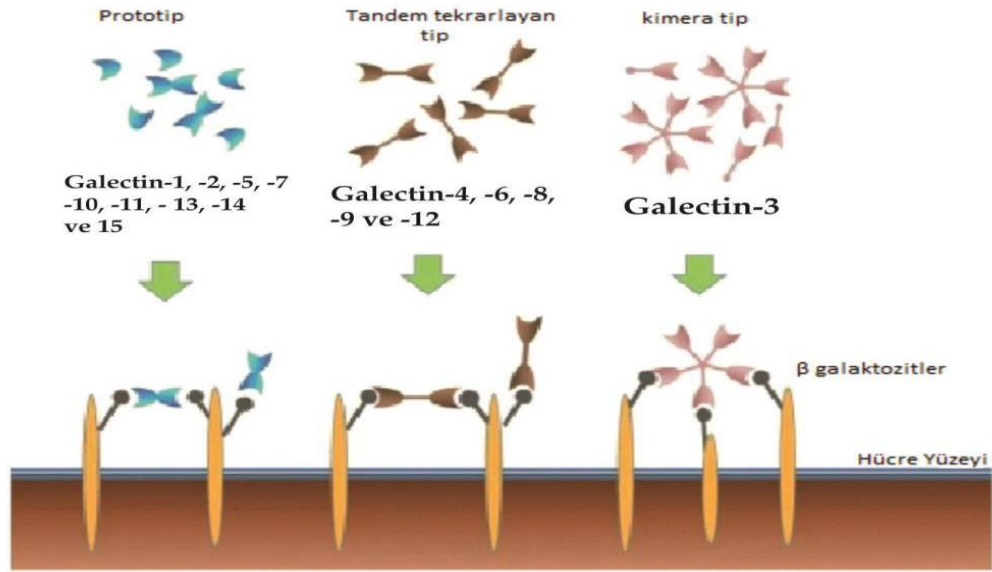
Tablo 5. Akromegalide tedavi yöntemlerinin kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi (96)

Transsfenoidal Cerrahi	SRA	Pegvisomat
İnsülin direnci ↓	LDL ↓	Kan basıncı ↓
Glukoz toleransı ↑	Lipoprotein a ↓	Glukoz toleransı ↑
Sol ventrikül kitlesi ↓	Kan basıncı ↓	LVEF ↑
Diyastolik fonksiyon ↑	HDL ↑	Sol ventrikül kitlesi ↓
LVEF ↑	İnsülin duyarlılığı ↑	Diyastolik fonksiyon ↑
Trigliserid (TG) ↓	İnsülin sekresyonu ↓	İntima-media kalınlığı ↓
VLDL ↓	Glukoz toleransı ↓	
Lipoprotein a ↓	Sol ventrikül kitlesi ↓	
High Density Lipoprotein (HDL) ↑	Diyastolik fonksiyon ↑	
	LVEF ↑	
	Kalp hızı ↓	
	Ventriküler ektopik atımlar ↓	
	QT interval süresi ↓	

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VLDL: Very Low Density Lipoprotein

2.4. GALECTİN-3

Galectinler en az bir karbonhidrat tanıma alanına sahip olan ve β -galaktozidlere yüksek afinite gösteren, lektinler ailesine üye proteinlerdir. Ekstraselüler matriks glikoproteinleri ile bağlantılı oldukları için adezyon, migrasyon gibi birçok işlemde rol almaktadırlar. Keşif sırasına göre numaralandırılmış 15 adet galectin türü tanımlanmış olup prototip, tandem tekrarlayan tip ve kimera adı altında yapısal olarak 3 gruba bölünmüştür. Memelilerdeki kimera türünün yegane örneği galectin-3'tür (9)(Şekil 4).



Şekil 4. Galectin-3'ün Yapısı ve Galectin Ailesi (97)

Galectin-3, yaklaşık 30 kDa ağırlığında bir galaktozit olup 14. kromozomun q21 – q22 lokusu üzerinde bulunan LGALS3 geni tarafından kodlanır. IL-4 ve IL-13 galectin-3 ekspresyonu ile uyarırken; IFN- γ ise inhibe eder (98). Galectin-3, makrofajlarda ilk keşfedildiğinde Mac-2 olarak adlandırılmıştır. Bağırsak, beyin, böbrek, akciğer gibi dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (9). Ayrıca eozinofil, nötrofil, bazofil gibi immün sistem hücrelerinde de bulunmaktadır (99) Galectin-3 çoğunlukla sitoplazmada bulunmakla beraber çekirdek ve hücre yüzeyinde de bulunur (100). İntrasitoplazmik işlevlerinde oligomerler oluşturabilen prolin ve glisin açısından zengin N terminal ucu görev alırken, ekstrasitoplazmik işlevlerde ise genellikle C-terminal ucu daha aktif rol almaktadır. Hücre-hücre adezyonu, hücre-matriks etkileşimi, hücre bölünmesi, hücre büyümesi, apoptozis, anjiyogenez, makrofaj aktivasyonu, inflamasyon, fibrozis ve tümör gelişimi gibi süreçlerde görev alır (9, 11). Galectin-3 güçlü bir proinflamatuvar mediyatördür. Bazı hücreler inflamatuvar uyarılara karşı çok miktarda galectin-3 sentezler ve salgılar. Galectin-3, makrofaj göçü, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentesi, fibrozis gelişiminde rol alır. Ayrıca Galectin-3'ün; laminin, fibronektin, hensin, elastin, kollajen 4 ve tenascin –C ve R'yi bağladığı da belirtilmiştir (101-103).

Galectin-3; nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz, DM gibi hastalıklarda inflamasyon ile ilişkilidir. Kalp, karaciğer ve böbrekte ise daha çok fibroziste görev alır (11). Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı, maligniteler,

sistemik lupus eritematozus, migren ve behçet hastalığı gibi birçok hastalıkta da galectin-3 düzeyinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (11, 104-106). İnflamasyonun aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rolü vardır (10). Galectin-3'ün fibrozis ve inflamasyon ile KY oluşması ve ilerlemesinde önemli etkileri vardır. Galectin-3'ün KVH için yeni bir tanısal, prognostik biyobelirteç ve yeni bir umut verici terapötik hedef olabileceği ve KY olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (11). Çalışmalarda orta-ileri KY olan hastalarda galectin-3 düzeyinin bağımsız bir mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir. Diğer KY belirteçlerinden farklı olarak tanıdan daha çok prognostik açıdan yararlı olabileceği belirtilmiştir (12). Galectin-3; akut ve kronik KY hastalarında ilave risk sınıflandırması amacıyla 2013 yılında Amerikan Kalp Derneği kılavuzuna girmiştir (107).

Birçok hastalıkla bağlantılı olmasının yanısıra yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ile ilişkisiz olması ve sirkadiyen değişiklik göstermemesinden ötürü galectin-3 stabil bir biyobelirteç olarak ifade edilebilir (108).

2.5. ARTERİYEL SERTLİK

2.5.1. Tanım ve Fizyopatoloji

Kalbin sistolde kanı pompaladığı sırada aort esnek olduğundan genişler ve enerjiyi depolar. Depolanan bu enerji diyastol sırasında kanın periferite gitmesinde kullanılır ve böylece kan akımı sürekli devam eder. Oluşan basınç dalgası arteriyel ağacın dallanma noktalarında yansımalara uğrar ve bu yansımalarda da arteriyel sertlikten etkilenir. Birim alana uygulanan kuvvete stres, kuvvetin oluşturduğu deformasyon oranına ise strain denilmektedir. Stres ve strain ilişkisi elastik modulus olarak ifade edilebilir. Arteriyel elastisite; belirli bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği, yani arteriyel duvarların esneyebilirliğinin ifadesidir. Sertlik (Stiffness) ise; damar duvarında elastik doku azalmasından kaynaklanan damar katılaşması, genişleme kabiliyetinde azalma ve bu nedenle de arteriyel elastisitenin azalması durumudur. Elastisite ve sertlik kalitatif terimler olup kantitatif karşılıkları kompliyans ve distensibilite olarak ifade edilir. Damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en çok kullanılan terim arteriyel sertliktir. Arteriyel sertlik artarsa yansıyan basınç dalgası daha hızlı hareket ederek

daha erken dönüşünü tamamlar. Bundan dolayı sistolik kan basıncı (SKB) artarken diyastolik kan basıncı (DKB) düşer ve santral nabız basıncı artar, sol ventrikül kütlesi ve yükü artar. Böylece kalbin iş yükü artar ve diyastol esnasında koroner perfüzyon düşer (13). Elastin oranı arttıkça esneklik artar ve NDH düşerken kollajen oranı arttıkça esneklik azalır NDH yükselmektedir. Glikozaminoglikanların depolanması ve glikasyon son ürünlerinin damar duvarında birikmesi ile damar yapısı bozulur ve NDH artar. Laplace Kanunu'na göre; arter duvarındaki gerilim, arter çapı ve arter duvarının kalınlığı ile doğru orantılıdır yani arter ne kadar genişleyebilirse (ne kadar esnek ise) onu eski haline getirmeye yarayan kuvvet (gerilim kuvveti) o kadar fazladır.

NDH, Augmentaston Index, Arteriyel Kompliyan, Ambulatuvar Arteriyel Sertlik İndeksi, X Ray Kalsifikasyon Skorlaması arteriyel sertlik parametrelerindendir. Bu yöntemler arasında altın standart yöntem Aortik NDH ölçümüdür. DM, HT, sigara, hiperkolesterolemi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörleri ve yaşlanmanın sonucunda arteriyel sertlik meydana gelir (16, 109). Artmış aortik sertlik veya azalan kompliyan, damarların yaygın aterosklerotik tutulumunu belirtir. İleri yaş ve kan basıncının damar üzerindeki etkileri dışlandıktan sonra artmış arteriyel sertlik; koroner arter hastalığı (KAH), periferik damar ve serebrovasküler aterosklerozunun göstergesi olarak kabul edilir. Arteriyel sertlik; yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da bağlantılı olup KBY, DM, ateroskleroz gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucu olarak artar (15, 110-113). Arteriyel sertlik nabız basıncında ve SKB'de artışa, DKB' de ise azalmaya sebep olur. Arteriyel sertlik total mortalite göstergesi olmanın dışında; KY, miyokard enfarktüsü, renal yetmezlik, demans ve stroke gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici bir parametredir (113, 114).

Damarın yapısal bütünlüğü, esnekliği elastin ve kollajen proteinlerine bağlı olarak değişir. Elastin azalması ve kollajenin artması vasküler sertliğe neden olur. Damar duvarındaki ekstrasellüler matriks; glikoprotein, proteoglikan, kollajen ve elastinden oluşmaktadır. Elastaz, kollajenaz ve jelatinaz gibi matriks metalloproteinazlar; elastisiteyi ve bütünlüğü sağlayan elastin-kollajen yapım ve yıkımını organize ederler. Metalloproteinazlar elastin ve kollajenin dönüşümünü artırarak ekstrasellüler matriksin zayıflamasına yol açar. Hücre adezyon molekülleri,

proinflatuar sitokinlerin artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, ileri glikasyon yıkım ürünleri ve aktive renin-anjiotensin-aldesteron sistemi arteriyel sertliğin bulgusu olan artmış matriks metalloproteinaz aktivasyonuna neden olur (115-117).

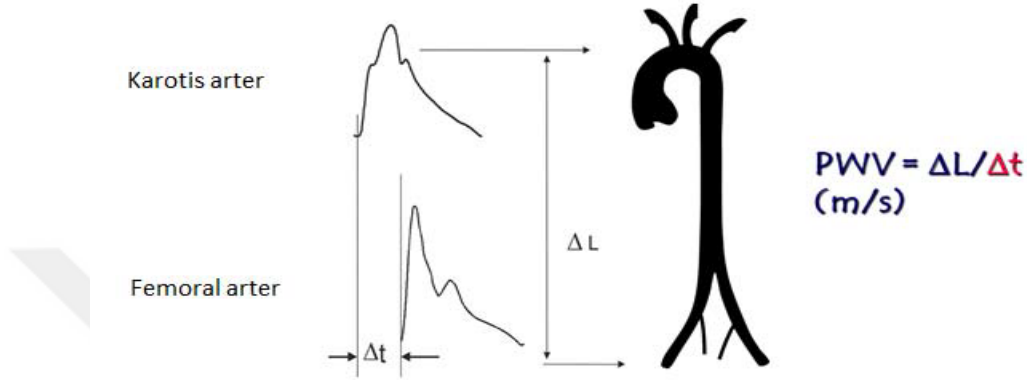
2.5.2. Nabız Dalga Hızı

Kalp kasılması sonucu oluşan bir dalgalanmaya nabız denir. Sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanan kan sonucu aortda akım meydana gelir ve bu akım arteriyel dolaşım boyunca pulsasyonlara neden olur. Genç erişkinlerde arterler çok daha esnek olduğundan dalganın iletilme hızı düşüktür. Yaşlı bireylerde ise arterlerin esnekliği azaldığından NDH artmıştır. Arteriyel kompliyansı ve sertliği indirekt olarak ölçerken en çok NDH'ye bakılır. NDH; arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arteriyel sertlik için altın standart olan noninvaziv bir metottur. NDH'nin, KVVH'nin bağımsız bir ön gördürücüsü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Noninvaziv verilerle invaziv verilerin benzer olduğu belirtilmiştir. 2015 yılında yapılan bir metaanalizde arteriyel sertliğin KFNDH ile non invaziv olarak ölçümü Klas 1A olarak önerilmektedir (17, 18). KFNDH, ESC ve ESH tarafından arteriyel sertliğin değerlendirmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilir ve aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılabilir (14, 19). Sol ventrikülün atım hacmine ilk maruz kalan bölüm santral aort olduğu için arter sertleşmesinin fizyopatolojik etkisinin büyük bölümünden sorumludur ve bundan dolayı aort en uygun ölçüm bölgesidir. Aort dışında perifer arter segmentlerinde lokal olarak yapılan NDH ölçümlerinin kardiyovasküler mortaliteyi belirlemede prediktif değerinin olmadığı gösterilmiştir (118).

Aortdan sistolik ejeksiyonun başlaması ile karotis arter ve femoral arter üzerindeki iki nokta arasına transkütanöz yerleştirilmiş iki USG veya basınca duyarlı iletme sistemleri kullanılarak iki nokta arasında nabız dalgası ilerleme zamanı ve uzaklığın belirlenmesi ile ölçülmektedir.

NDH = İki dalga arası uzaklık (metre)/İki dalga arası süre (saniye) olarak formülize edilir (Şekil 5). NDH ölçüm yöntemleri; Aplanasyon Tonometrisi (Sphygmo Cor, Complior), Pletismografi, Infrared Sensörler (Pulsemetrik), Osilometrik Yöntemler (Arteriograph, Mobil-oGraph), Doppler USG, MR

(genişleme ve şekil değişikliğini ölçer) olarak sıralanmaktadır. Arteryal ağaç boyunca damarlar histolojik, hücresel ve moleküler olarak değişiklik gösterdiği için NDH; çıkan aortada 4-5 m/s, abdominal aortada 5-6 m/s ve iliak ve femoral arterlerde 8-9 m/s civarında ölçülmektedir (119, 120).



Şekil 5. Nabız dalga hızı ölçümü (120)

2.5.3. Arteriyel Sertlik ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Aort ve büyük damarların sertliği kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (119). Aortik sertlik 70 yaşın üzerindeki kişilerde, tek başına bağımsız bir prediktör olarak KAH, inme ve total mortalitenin bir belirtecidir (121). Kabul edilen genel görüşe göre arteriyel sertlik arttığında sistol sonunda yansıyan dalga daha erken geri döner; böylece nabız basıncı, SKB artar ve DKB azalır. Nabız basıncı ile KAH arasındaki kuvvetli ilişki, arter sertliğinin KAH’da risk faktörü olduğunu düşündüren ilk kanıt olarak kabul görmektedir (122, 123). Artmış NDH veya azalmış aort elastisitesi sol ventrikül artyükünün bir göstergesi olup ciddi koroner aterosklerozunda aort sertliği artar ve böylece sol ventrikül ejeksiyonu karşısında bir direnç oluşur. Bu sebepten koroner kan akımı azalır ve miyokard iskemisi artar (124).

Genç hastalarda artmış NDH, KAH’ı gösterebilir. Esansiyel HT’si olan hastalarda arteriyel sertlik artışının, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Karar No: 100) onaylandı. Çalışmaya katılanlar arasında çıkar çatışması yoktur.

3.1. HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamız prospektif, tek merkezli, kesitsel olarak planlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 01.01.2019-30.10.2021 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle hastaneye başvurmuş olan anamnez, fizik muayene ve daha önceden yapılmış tetkiklerinde çalışmaya dahil olmalarında engel bir durum teşkil etmeyen akromegali tanısı almış ve hastalığı remisyonunda olmayan 18 ila 65 yaş arası 40 hasta ve kontrol grubunu teşkil eden 40 kişi alındı. Kontrol grubu için; hasta grubuna benzer yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine (VKİ) sahip aynı polikliniğe başvuran kişiler seçildi. Kontrol grubundaki kişilerin içinde DM veya HT tanısı almış olan hastalar da vardı. Çalışmaya dahil edilecek akromegali tanısı almış hastalardaki yapılacak ölçümleri etkileyebileceği için dışlama kriterleri; kanıtlanmış koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik inflamatuvar hastalık, hematolojik hastalık, malignite, romatizmal hastalıklar, serebrovasküler hastalık, tiroid fonksiyon bozukluğu, gebelik ve sigara içme öyküsü olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hasta ve gönüllülere çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya dahil olmak isteyenlere aydınlatılmış gönüllü onam formu imzalatıldı. Çalışma Helsinki Bilgirgesine uygun şekilde yürütüldü. Bütün hastaların ve sağlıklı kontrol grubunu teşkil eden bireylerin detaylı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı; yaş, cinsiyet, tıbbi öyküleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar ölçümleri dosyalarına kaydedildi. Kişilerin çalışma katılmaya gönüllü olmaları durumunda boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların 5 dakikalık istirahat sonrasında, loş ve sessiz bir ortamda, uygun manşon aracılığıyla her iki koldan tansiyon ölçümleri alındı ve nabızlarına bakıldı. Tansiyon ölçümleri sırasında hastaların sırtları ve kolları desteklendi. Antropometrik

ölçümlerden vücut ağırlığı; mümkün olabilecek en ince kıyafetlerle ve çıplak ayakla yapıldı. Boy ölçümü; ayaklar çıplak ve bitişik olarak, boy ölçüm cetveline dik vaziyette yaslanırken yapıldı. VKİ vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı ($VKI=kg/m^2$).

3.2. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Rutin kontrollerinin sırasında hastalardan ve kontrol grubundan en az 8 saatlik gece açlığından sonra antekübital venden venöz kan alınmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, tanı esnasında istenen temel biyokimyasal tetkikler hastane otomasyon sisteminden ve hastaların dosyasından kaydedildi. Hastaların IGF-1, GH, Tiroid Stimulan Hormon (TSH), glukoz, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), TG, LDL, HDL, Sodyum (Na), Potasyum (K), Kalsiyum (Ca), Kreatinin (Cre), White Blood Cell (WBC), Hemoglobin (HGB), Platelet (PLT) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri uygun ticari kitler (Abbott) kullanılarak otomatik bir kimya analizörü (Abbott Aeroset, MN, ABD) ile ölçüldü.

GH'nin referans değeri 0,014 ile 5,219 ng/mL arasındaydı. Hastaların IGF-1 düzeyleri yaşa ve cinsiyete uygun normal aralıklarla karşılaştırıldı.

3.3. GALECTİN-3 ÖLÇÜMLERİ

Rutin kontrollerinin sırasında hastalardan ve kontrol grubundan kan alınma esnasında ek olarak bir adet sarı kapaklı jelli tüpe kan alınmıştır. Alınan numuneler vakit kaybetmeden 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrıştırıldı ve ependorf tüpüne konularak çalışılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı. Çalışma tamamlandıktan sonra numuneler uygun koşullar altında İstanbul Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Çalışmanın yapılacağı gün numuneler derin dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığına getirildi ve çözünmesi beklendi. Human Galectin-3 kitleri (eBioscience, Europe/International, Austria) ile ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi kullanılarak çalışma gerçekleştirildi.

3.4. KAROTİS-FEMORAL NABİZ DALGA HIZI ÖLÇÜMLERİ

KFNDH ölçümleri, 12 MHz yüksek çözünürlüklü lineer dönüştürücü (Philips Health Care, Bothell, WA, ABD) ile donatılmış yüksek çözünürlüklü Doppler ultrasonografi sistemi (Philips EPIQ 7) ile yapıldı. Tüm hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ile incelemeleri gerçekleştirildi. Flow Wave değerlendirmesi, aynı anda sağ veya sol ana karotis ve ana femoral akımın değerlendirilmesi imkanı olmaması sebebi ile EKG gate analiz ile ana karotis arter ve ana femoral arterde sekanslar halinde gerçekleştirildi.

Katılımcılar supin pozisyonda 10 dakikalık istirahat sonrası incelendi. Katılımcıların başları taranan bölgeden karşı tarafa doğru 45 ° döndürülerek inceleme yapıldı. Bifürkasyon öncesi 10 mm'lik proksimal segmentte sağ ve sol ana karotis arterlerdeki doppler dalga akımı EKG ile eş zamanlı olarak değerlendirildi. Femoral arterlerdeki doppler dalga akımı ana femoral arter bifurkasyonunun 10 mm proksimalinden elde edildi. Karotis ve femoral arterlerdeki flow transit time (flowTT) için, QRS dalgasındaki R tepesi ile doppler ile elde edilen flow wave foot arasındaki ölçüm alındı. Hem karotis hem de femoral bölgeden 2 ayrı görüntüden 3'er atım olmak üzere toplam 6'şar flowTT hesaplandı ve ortalama flowTT bulundu. Ardından ortalama karotis-femoral flowTT farkı ($\Delta CF-flowTT$, sn) bulundu.

Sonrasında flow TT ölçümü alınırken işaretlenen femoral ve karotis arter bölgesi arasındaki mesafe ölçümü yapıldı. Anatomik akım paterni göz önünde bulundurularak (arcus aortadan diğer vasküler bölgelere olan akım paterni) sternal juguler notch (SJN) referans alınarak SJN-femoral arter mesafesi ve SJN-karotis arter mesafesi ölçüldü. Ardından iki ölçüm arasındaki fark ($\Delta CF-distance$, m) hesaplandı. Elde edilen $\Delta CF-distance$ (m), $\Delta CF-flowTT$ (sn) ye oranlandı ve m/sn cinsinden KFNDH bulundu.

3.5. İSTATİSTİKİ ANALİZ

Tüm analizler SPSS 24,0 (Chicago, IL, USA) istatistiksel yazılım paketi kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayılar ve yüzdelere şeklinde belirtildi. Gruplar arası sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Student t-

testi veya Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise chi-square (χ^2) testi kullanıldı. Akromegali hastalarında KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaların bağımsız tespiti için yapılan tek değişkenli analizde, p değeri $<0,05$ olan ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaları saptamada bağımsız olan belirteçleri yeniden değerlendirmek ve bu belirteçlerin sınır değerini belirlemek için bir ROC eğrisi analizi yapıldı. Eğrinin altındaki alanın değeri (AUC), testin doğruluğunun bir ölçüsü olarak kullanıldı. Galectin-3 düzeyi ile ilişkili parametrelerin belirlenmesinde Pearson-Spearman korelasyon yöntemi ile tek değişkenli korelasyon analizi yapıldı. Çok değişkenli bir modelde istatistiksel olarak anlamlı parametrelerle lineer regresyon analizi yapıldı. Galectin-3 düzeyini etkileyen bağımsız faktörler belirlendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 01.01.2019-30.10.2021 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle hastaneye başvurmuş olan anamnez, fizik muayene ve daha önceden yapılmış tetkiklerinde çalışmaya dahil olmalarında engel bir durum teşkil etmeyen akromegali tanısı almış, hastalığı remisyonda olmayan 40 hasta ve kontrol grubunu teşkil eden 40 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrıldı.

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde; hasta grubunun yaş ortalaması 43,2±14,3 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 41,5±10,2 idi. Akromegalisi olan hasta grubunun 25'i (%62,5) erkek, 15'i (%37,5) kadındı. Kontrol grubunun ise 18'i (%45) erkek, 22'si (%55) kadındı. Çalışma grupları değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş (p=0,537), cinsiyet (p=0,119), DM (p=0,622), hiperlipidemi (p=0,537), vücut kitle indeksi (p=0,164), SKB (p=0,294), DKB (p=0,170) ve nabız hızı (p=0,071) açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik bulguları

Değişkenler	Akromegalisi olan hasta grubu n=40	Kontrol grubu n=40	p
Yaş (yıl)	43,2±14,3	41,5±10,2	0,537
Cinsiyet (E/K, n)	25/15	18/22	0,119
DM (n, %)	10 (%25,0)	12 (%30)	0,622
Hiperlipidemi (n, %)	5 (%12,5)	7 (%17,5)	0,537
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,4±3,18	27,3±4,08	0,164
SKB (mmHg)	151,3±19,4	146,9±18,2	0,294
DKB (mmHg)	103,4±14,9	99,3±11,0	0,170
Nabız (atım/dakika)	82,8±11,6	78,0±12,1	0,071

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; HGB (p=0,391), WBC (p=0,468), PLT (p=0,355), kreatinin (p=0,236), sodyum (p=0,979), potasyum (p=0,436), kalsiyum (p=0,063), AST (p=0,243), ALT (p=0,482), TSH (p=0,102) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=<0,001) (Tablo 7). Gruplar arasında IGF-1 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı

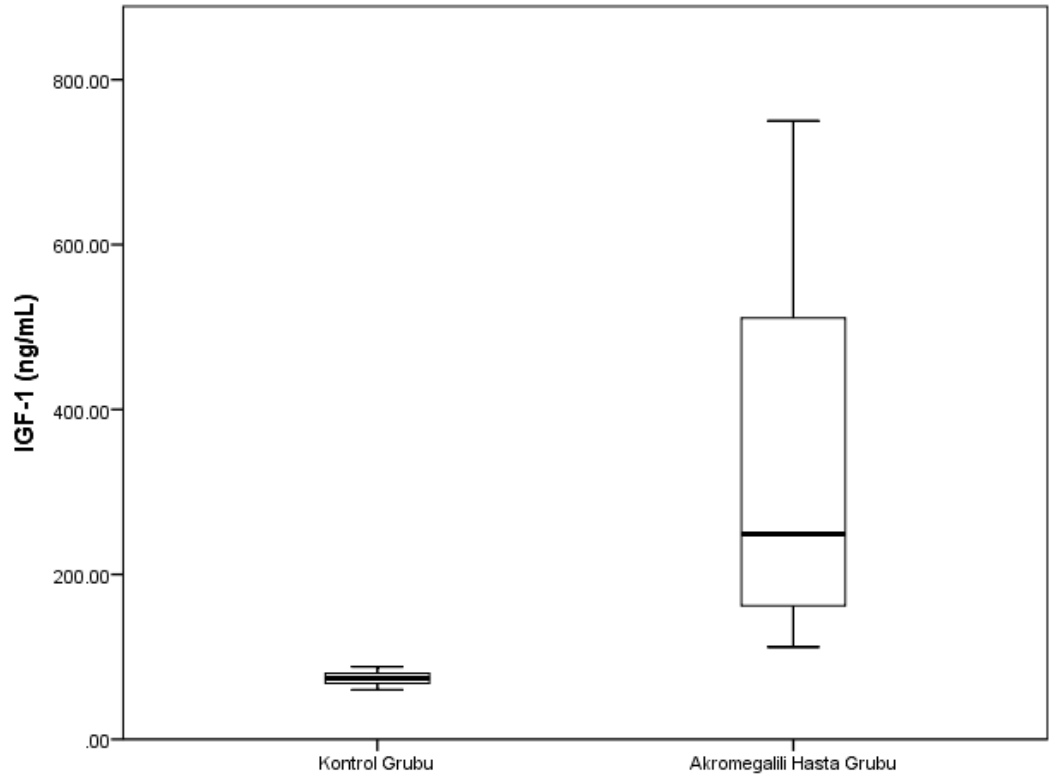
fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 7, Şekil 6). Gruplar arasında GH düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,003$) (Tablo 7, Şekil 7).

Gruplar arasında galectin-3 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 7, Şekil 8). Gruplar arasında KFNDH ölçümleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 7, Şekil 9).

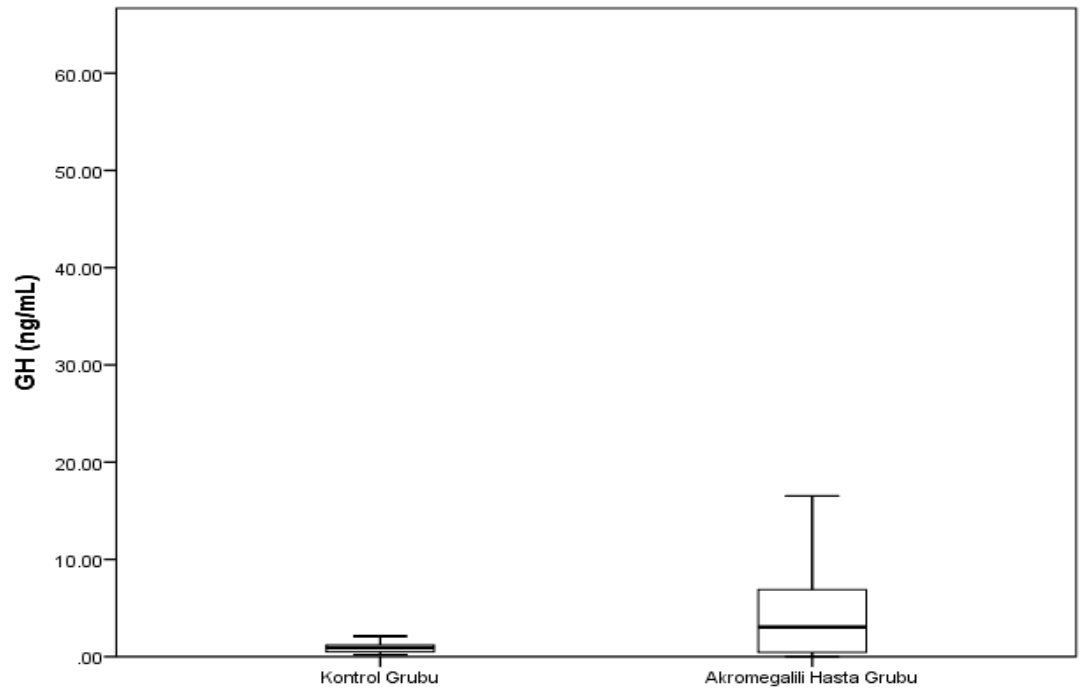
Hasta ve kontrol grubu KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde ikiye ayrıldı. Hasta grubunda KFNDH ≥ 10 m/sn olan 14 hasta (%35), kontrol grubunda ise 5 kişi (%12,5) vardı ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,018$) (Tablo 7).

Tablo 7. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları ve KFNDH ölçümleri

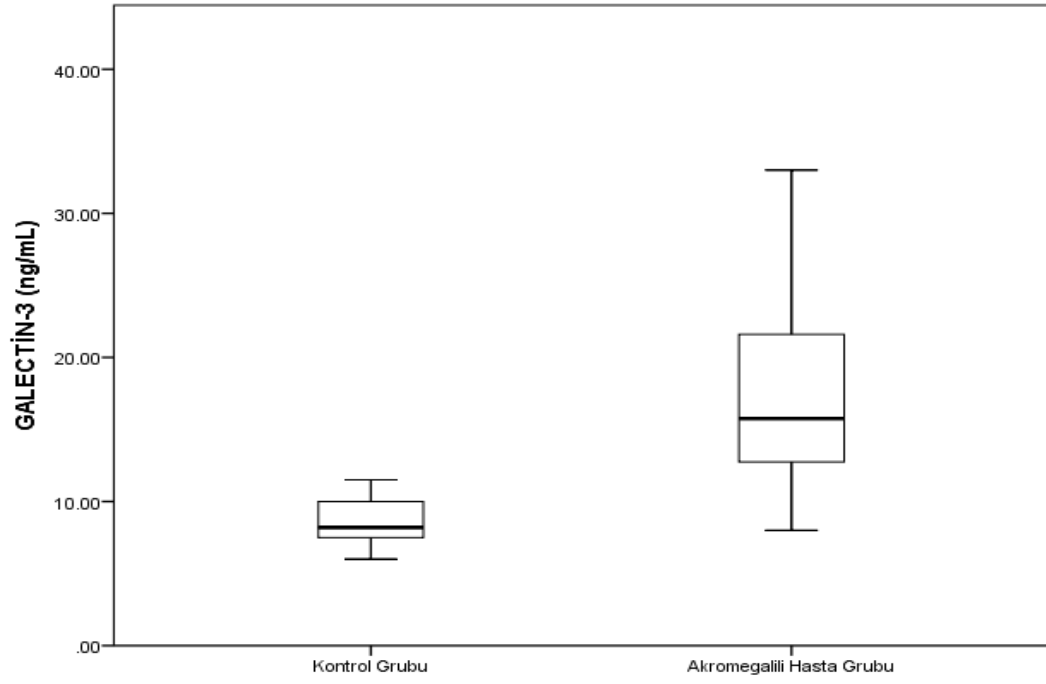
Değişkenler	Akromegalisi olan hasta grubu n=40	Kontrol grubu n=40	p
Hemoglobin (g/dL)	13,2 $\pm$ 1,85	12,9 $\pm$ 0,90	0,391
Beyaz kan hücresi ($10^3/\mu\text{L}$)	7,42 $\pm$ 1,66	7,11 $\pm$ 2,14	0,468
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	304,0 $\pm$ 104,0	287,8 $\pm$ 33,2	0,355
Kreatinin (mg/dL)	0,65 $\pm$ 0,15	0,61 $\pm$ 0,15	0,236
Sodyum (mmol/L)	139,8 $\pm$ 2,05	139,8 $\pm$ 3,54	0,979
Potasyum (mmol/L)	4,37 $\pm$ 0,42	4,30 $\pm$ 0,34	0,436
Kalsiyum (mg/dL)	9,48 $\pm$ 0,89	9,14 $\pm$ 0,65	0,063
AST (u/L)	20,6 $\pm$ 6,51	19,2 $\pm$ 3,58	0,243
ALT (u/L)	16,9 $\pm$ 7,69	15,9 $\pm$ 4,86	0,482
TSH (mIU/L)	1,48 $\pm$ 0,35	1,65 $\pm$ 0,54	0,102
CRP (mg/L)	7,88 $\pm$ 7,61	2,01 $\pm$ 3,55	<0,001
IGF-1 (ng/mL)	330,8 $\pm$ 194,8	73,9 $\pm$ 7,8	<0,001
GH (ng/mL)	7,55 $\pm$ 13,3	0,96 $\pm$ 0,51	0,003
Galectin-3 (ng/mL)	17,9 $\pm$ 7,17	8,65 $\pm$ 1,71	<0,001
KFNDH (m/sn)	9,48 $\pm$ 1,25	8,39 $\pm$ 1,13	<0,001
KFNDH ≥ 10 m/sn (n, %)	14 (%35)	5 (%12,5)	0,018



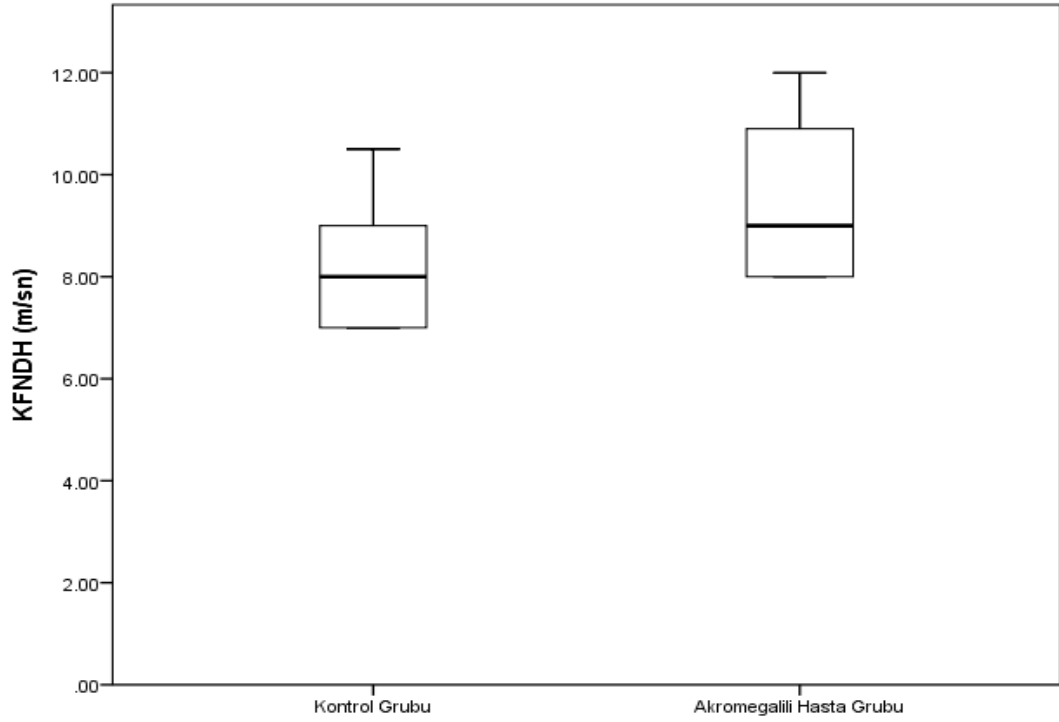
Şekil 6. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun IGF-1 düzeyi grafiği



Şekil 7. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun GH düzeyi grafiği



Şekil 8. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun galectin-3 düzeyi grafiği



Şekil 9. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunun KFNDH ölçümü grafiği

Akromegalisi olan hasta grubu KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde ikiye ayrıldı. Hasta grubunun 14'ünde KFNDH ≥ 10 m/sn, 26'sında ise KFNDH < 10 m/sn idi.

KFNDH ≥ 10 m/sn olan hasta grubunun yaş ortalaması $54,0 \pm 8,44$ idi. KFNDH < 10 m/sn olan grupta ise yaş ortalaması $37,4 \pm 13,5$ idi. Gruplar arası yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 8) (Şekil 10). KFNDH ≥ 10 m/sn olan grupta 9 erkek (%64,3) 5 kadın (%35,7), KFNDH < 10 m/sn olan grupta ise 16 erkek (%61,5) 10 kadın (%38,5) yer aldı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,868$) (Tablo 8).

KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olan gruplar arasında DM ($p = 0,711$), hiperlipidemi ($p = 0,465$), vücut kitle indeksi ($p = 0,475$), SKB ($p = 0,483$), DKB ($p = 0,542$), nabız hızı ($p = 0,526$) açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Akromegalisi olan hasta grubunun KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde demografik ve klinik bulguları

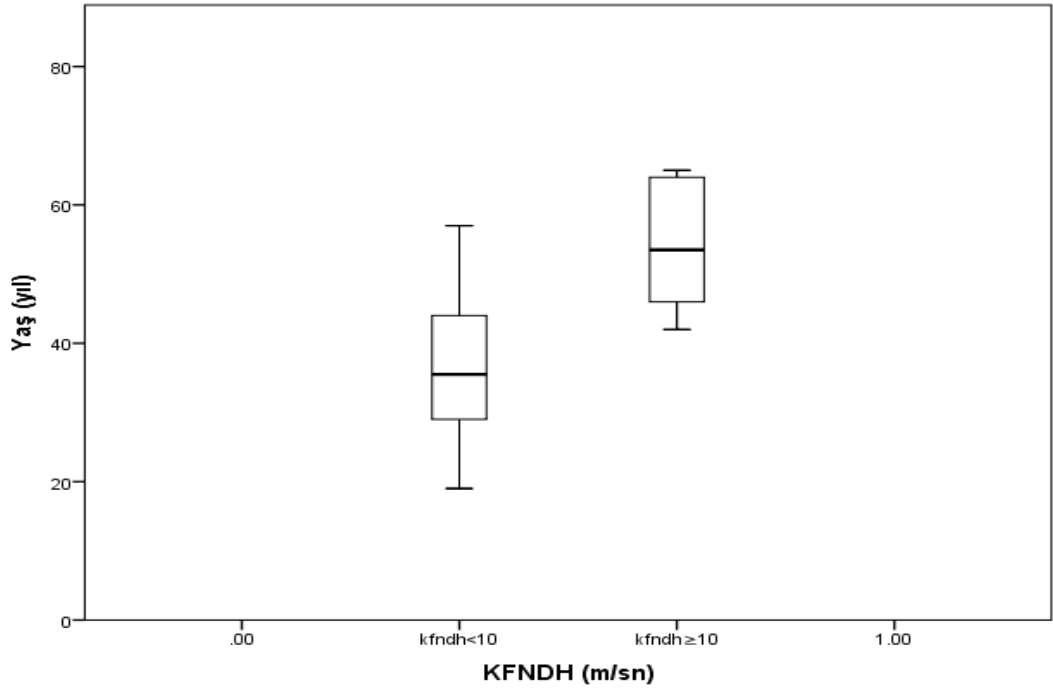
Değişkenler	KFNDH ≥ 10 m/sn n=14	KFNDH < 10 m/sn n=26	P
Yaş (yıl)	$54,0 \pm 8,44$	$37,4 \pm 13,5$	$< 0,001$
Cinsiyet (E/K)	9/5	16/10	0,868
DM (n, %)	4 (%28,6)	6 (%23,1)	0,711
Hiperlipidemi (n, %)	1 (%7,1)	4 (%15,4)	0,465
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	$28,9 \pm 2,78$	$28,2 \pm 3,39$	0,475
SKB (mmHg)	$148,8 \pm 12,0$	$152,7 \pm 22,5$	0,483
DKB (mmHg)	$105,4 \pm 14,4$	$102,3 \pm 15,4$	0,542
Nabız (atım/dakika)	$84,5 \pm 11,8$	$82,0 \pm 11,7$	0,526

Grupların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; HGB ($p = 0,400$), WBC ($p = 0,469$), PLT ($p = 0,059$), kreatinin ($p = 0,708$), sodyum ($p = 0,465$), potasyum ($p = 0,108$), kalsiyum ($p = 0,261$), AST ($p = 0,318$), ALT ($p = 0,526$), TSH ($p = 0,479$), CRP ($p = 0,332$), GH ($p = 0,112$) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

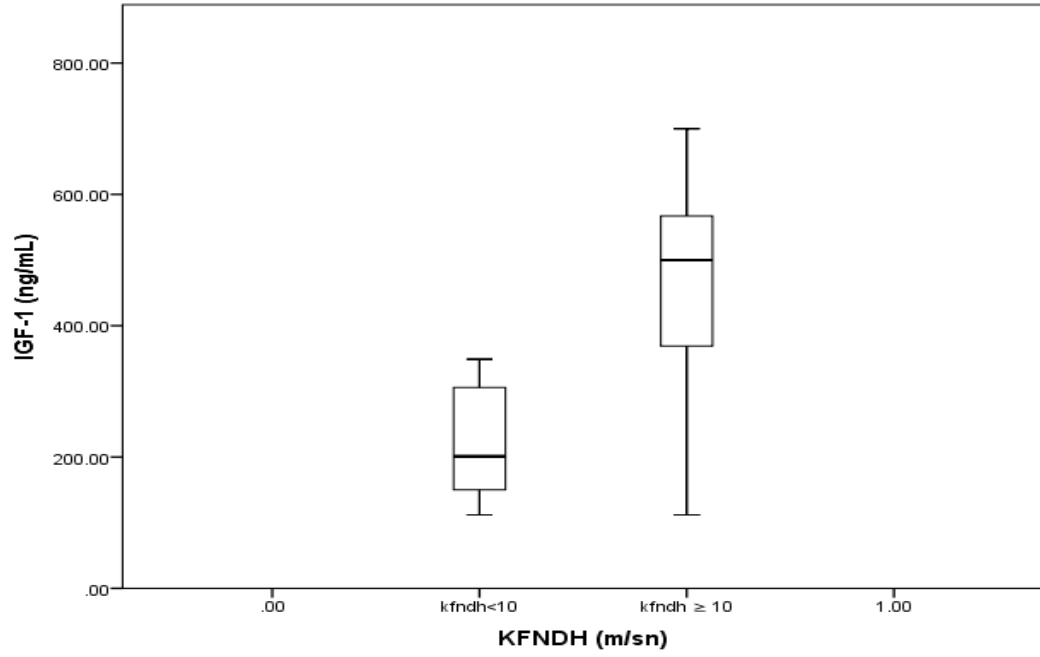
Gruplar arasında IGF-1 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p = 0,003$) (Tablo 9, Şekil 11). Gruplar arasında galectin-3 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 9, Şekil 12).

Tablo 9. Akromegalisi olan hasta grubunun KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde laboratuvar bulguları ve KFNDH ölçümleri

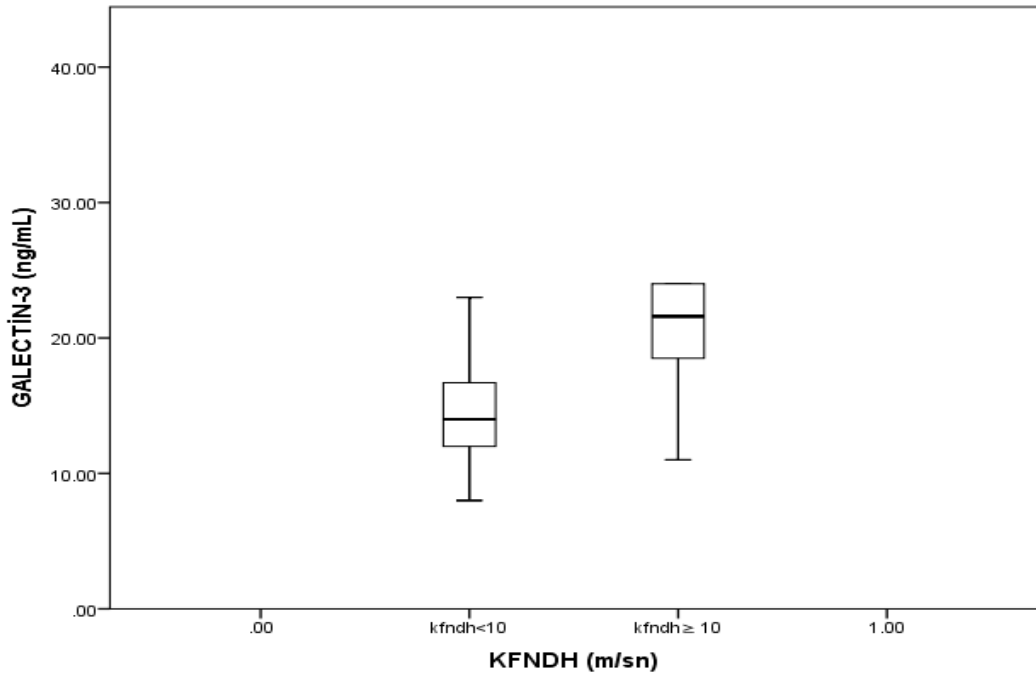
Değişkenler	KFNDH ≥ 10 m/sn n=14	KFNDH < 10 m/sn n=26	p
Hemoglobin (g/dL)	12,8 $\pm$ 1,19	13,4 $\pm$ 2,12	0,400
Beyaz kan hücresi ($10^3/\mu\text{L}$)	7,15 $\pm$ 2,09	7,56 $\pm$ 1,40	0,469
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	354,8 $\pm$ 134,2	276,6 $\pm$ 72,8	0,059
Kreatinin (mg/dL)	0,64 $\pm$ 0,18	0,66 $\pm$ 0,14	0,708
Sodyum (mmol/L)	140,2 $\pm$ 2,18	139,7 $\pm$ 2,00	0,465
Potasyum (mmol/L)	4,52 $\pm$ 0,47	4,29 $\pm$ 0,38	0,108
Kalsiyum (mg/dL)	9,70 $\pm$ 1,07	9,36 $\pm$ 0,78	0,261
AST (u/L)	22,0 $\pm$ 8,67	19,8 $\pm$ 5,03	0,318
ALT (u/L)	18,0 $\pm$ 10,9	16,4 $\pm$ 5,35	0,526
TSH (mIU/L)	1,54 $\pm$ 0,49	1,45 $\pm$ 0,24	0,479
CRP (mg/L)	6,27 $\pm$ 4,28	8,75 $\pm$ 8,87	0,332
IGF-1 (ng/mL)	452,5 $\pm$ 158,2	265,2 $\pm$ 182,7	0,003
GH (ng/mL)	13,5 $\pm$ 19,6	4,34 $\pm$ 6,78	0,112
Galectin-3 (ng/mL)	22,8 $\pm$ 7,16	15,3 $\pm$ 5,77	<0,001



Şekil 10. Akromegalisi olan hasta grubunun KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde yaş grafiği



Şekil 11. Akromegalisi olan hasta grubunun KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde IGF-1 düzeyi grafiği



Şekil 12. Akromegalisi olan hasta grubunun KFNDH ≥ 10 m/sn ve KFNDH < 10 m/sn olacak şekilde galectin-3 düzeyi grafiği

Akromegali hastalarında KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaların bağımsız tespiti için yapılan tek değişkenli analizde, p değeri $< 0,05$ olan ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok

değişkenli lojistik regresyon analizinde galectin-3 düzeyinin ($p=0,034$) ve yaşı ($p=0,016$) bağımsız olarak $KFNDH \geq 10$ m/sn olan hasta grubunu belirlediği saptandı. Bu analize göre akromegali hastalarında; serum galectin-3 düzeyindeki her 1 ng/mL artışın akromegali hastalarındaki $KFNDH \geq 10$ m/sn olma olasılığını %16 oranında artırdığı, yaştaki her bir yıl artışın ise akromegali hastalarındaki $KFNDH \geq 10$ m/sn olma olasılığını %13 oranında artırdığı bulundu (Tablo 10).

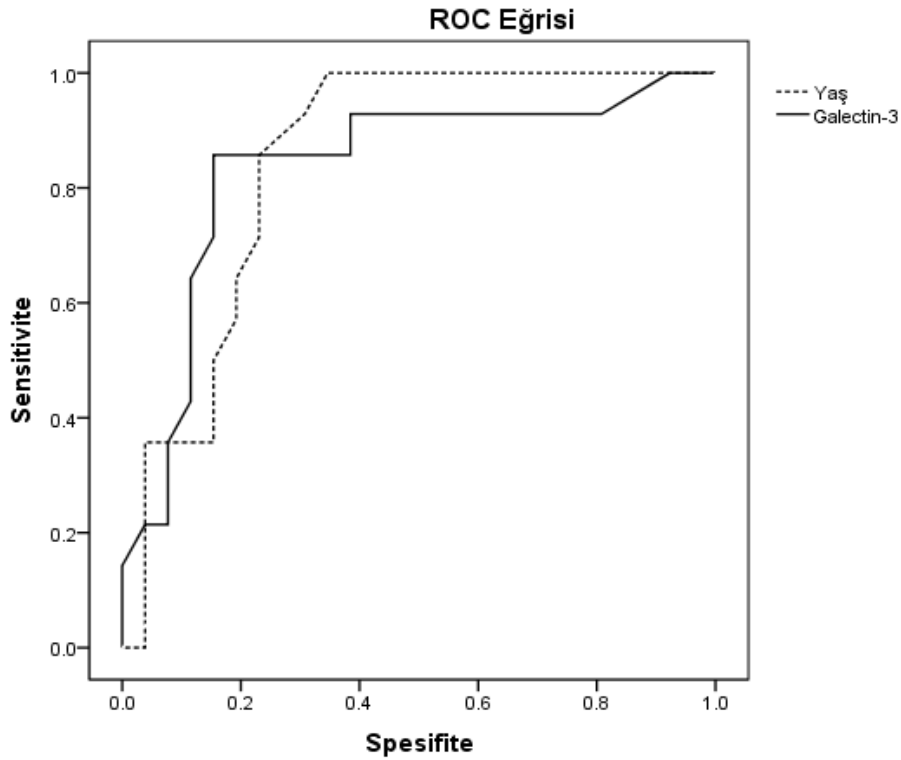
Tablo 10. Akromegali hastalarında $KFNDH \geq 10$ m/sn hastaların tespiti için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Odds ratio	%95 güven aralığı	p
IGF-1 (ng/mL)	1,003	0,998-1,008	0,276
Galectin-3 (ng/mL)	1,168	1,011-1,348	0,034
Yaş (yıl)	1,133	1,023-1,253	0,016

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan parametreler ile ROC analizi yapıldı. Galectin-3'ün cut-off değeri olarak 17,5 alındığında; akromegalisi olan hasta grubunda $KFNDH \geq 10$ m/sn olan hastaları belirlemede % 85,7 sensitif, % 84,6 spesifik olduğu saptandı ($p=0,001$) (tablo 11, Şekil 13). Yaşın cut-off değeri olarak 47 alındığında; akromegalisi olan hasta grubunda $KFNDH \geq 10$ m/sn olan hastaları belirlemede % 71,4 sensitif, % 76,9 spesifik olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 11, Şekil 13).

Tablo 11. Akromegali hastalarında $KFNDH \geq 10$ m/sn olan hastaları belirleyen yaş ve galectin-3 düzeyinin roc analizi

Değişkenler	ROC eğrisi altında kalan alan	p	Cut-off	Sensitivite	Spesifite
Yaş (yıl)	0,848 (0,728-0,967)	<0,001	47,0	% 71,4	% 76,9
Galectin-3 (ng/mL)	0,835 (0,693-0,977)	0,001	17,5	% 85,7	% 84,6



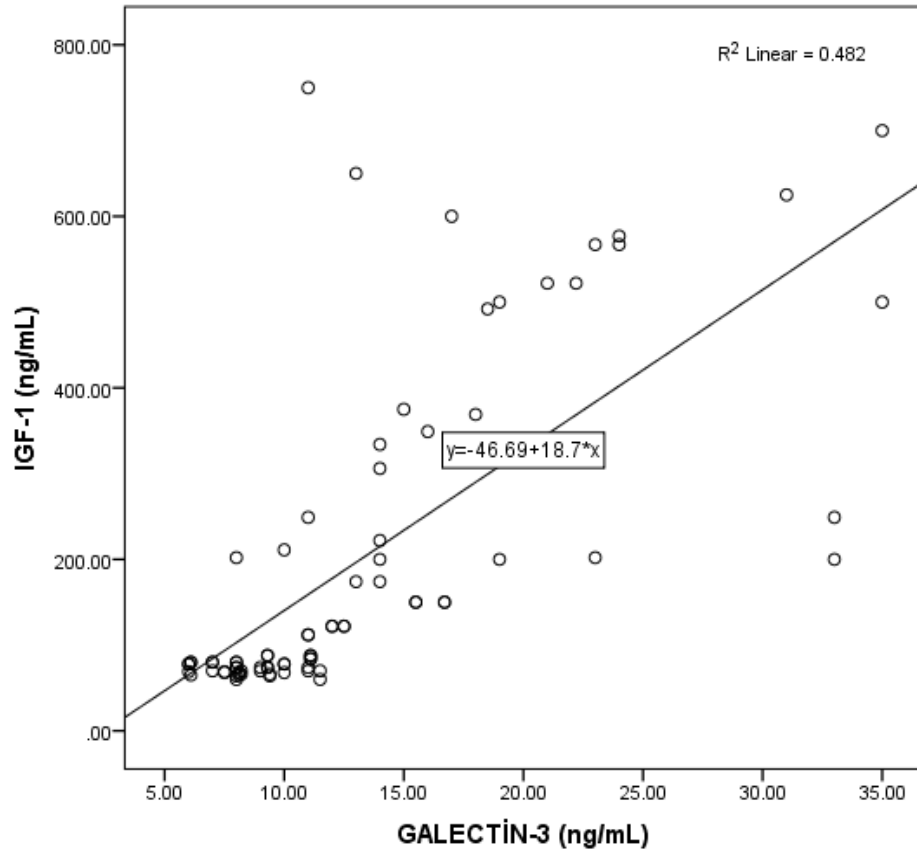
Şekil 13. Akromegali hastalarında KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaları belirleyen yaş ve galectin-3 düzeyinin roc eğrisi grafiği

Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunda; galectin-3 düzeyi ile diğer demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Galectin-3 düzeyi ile ilişkili parametreler; VKİ ($p=0,020$), IGF-1 ($p= <0,001$), GH ($p=0,001$), CRP ($p=0,006$), KFNDH ($p= <0,001$) olarak bulundu (Tablo 12). Galectin-3 düzeyi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler kullanılarak lineer regresyon analizi yapıldı. Galectin-3 düzeyinin IGF-1 düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptandı ($p= <0,001$) (Tablo 12, Şekil 14).

Tablo 12. Galectin-3 düzeyi ile ilişkili parametreler ve lineer regresyon analizi

Değişkenler	Univaryant Analiz		Multivaryant Analiz	
	p	r	p	β
VKİ (kg/m ²)	0,020	0,230	0,611	0,045
IGF-1 (ng/mL)	<0,001	0,694	<0,001	0,579
GH (ng/mL)	0,001	0,354	0,299	0,096
CRP (mg/L)	0,006	0,278	0,926	-0,009
KFNDH (m/sn)	<0,001	0,501	0,228	0,131

R² Adjusted =0,467



Şekil 14. Galectin-3 ile IGF-1 düzeyi arasındaki scatter plot diyagramı

5. TARTIŞMA

Akromegali, artmış GH ve IGF-1 sekresyonu ile karakterize ve genellikle hipofiz bezindeki bir adenomdan kaynaklanan kronik bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde kardiyovasküler disfonksiyona bağlı mortalite artmaktadır (1). Tanısındaki gecikme mortalite ve morbiditeki artışı ile ilişkilidir (6). Yapılan çalışmalarda akromegali hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri sıklığının arttığı, hastalığın erken evresinde endotel disfonksiyonu ve yapısal vasküler değişikliklerin geliştiği gösterilmiştir. Çalışmalarda IGF-1 fazlalığının, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon üzerinden aterojenik bir ortama katkıda bulunduğu gösterilmiştir (126). Yüksek GH ve IGF-1 düzeyleri; DM, HT, ateroskleroz ve KY gibi KVH'ler ile ilişkilidir ve bu sebeple mortalite ve morbidite artmaktadır (7). Akromegali ve eşlik eden komorbiditelerin tedavisi ile kardiyak bozuklukların ilerlemesi durdurulabilir, kardiyovasküler mortalite ve morbidite düşürülebilir (8). Çalışmalarda inflamasyonun; KVH'nin patolojik temelini oluşturan aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde kilit bir rolü olduğu gösterilmiştir (10). Çalışmalarda galectin-3' ün inflamasyon ve fibrozis ile ateroskleroz üzerinden KVH oluşmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynayabileceği ve KVH için yeni bir tanısal, prognostik biyobelirteç ve yeni bir umut verici terapötik hedef olabileceği gösterilmiştir (11). Yapılan çalışmalarda damarların yaygın aterosklerotik tutulumunu gösteren arteriyel sertliğin gelecekteki kardiyovasküler olayların ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olabileceği ifade edilmiştir (14, 15). ESC ve ESH tarafından arteriyel sertliğin altın standart tanı yöntemi olarak KFNDH ≥ 10 m/sn olması önerilmektedir (127).

Literatürde taradığımız kadarıyla; akromegalide IGF-1 düzeyi, galectin-3 düzeyi ve arteriyel sertliğin en iyi göstergesi olan KFNDH ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda; akromegali hastalarında IGF-1, GH artışı ve benzeri mekanizmalarla erken dönemde olan inflamasyon ve ateroskleroza bağlı düzeyi değiştiği düşünülen galectin-3 ve arteriyel sertliğin altın standart göstergesi olan KFNDH arasındaki ilişkiyi, her iki ölçümün erken dönemde ateroskleroz ve KVH riskini tespit etmede bir belirteç olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya başlarken hipotezimiz; akromegali hastalarında galectin-3'ün KVVH'leri erken dönemde tespit etmede yeni bir tanısı, prognostik biyobelirteç ve yeni bir umut verici terapötik hedef olabileceği ayrıca ateroskleroza bağlı düzeyi değişen ve gelecekteki kardiyovasküler olayların, mortalitenin, morbiditenin güçlü bir prediktörü olan KFNDH ile galectin-3 düzeyi arasında ilişki olabileceği ve her iki belirtecin erken dönemde kardiyovasküler hastalık konusunda daha dikkatli olmamız gerektiğini gösterebileceği idi.

Çalışmamızın sonucunda hipotezimiz ile ilişkili olabilecek veriler elde ettik. Çalışmamızda; akromegali hasta grubunda fibrozis ve inflamasyon göstergesi olan galectin-3 düzeyinin ve KFNDH ölçümlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Akromegalisi olan hasta grubunda; KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastalarda yaşın, IGF-1 düzeyinin ve galectin-3 düzeyinin KFNDH < 10 m/sn olan hastalara göre daha yüksek olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Çalışmamızda; akromegalisi olan hasta grubunda galectin-3 düzeyinin ve yaşın bağımsız olarak KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaları belirlediğini saptadık. Akromegalisi olan hasta ve kontrol grubunda yaptığımız korelasyon analizinde galectin-3 düzeyinin IGF-1 düzeyi ve KFNDH ölçümleri ile ilişkili olduğunu saptadık. Lineer regresyon analizinde ise galectin-3 düzeyinin IGF-1 düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptadık.

Literatürü taradığımız kadarıyla akromegali hastalarında galectin-3 seviyesine bakılan çalışmalar çok kısıtlıdır ve bu çalışmalar malignite ile ilişkilidir. Keskin ve ark. yaptığı çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nde 1998-2015 yılları arasında takip edilen 313 akromegali hastası incelenmiştir. Akromegalisi olmayan papiller tiroid kanserli hastalar ile akromegalisi olan papiller tiroid kanserli hastalar tümör hücrelerinde immünohistokimyasal boyama yöntemi ile proteinlere bakılarak karşılaştırılmıştır. Akromegalisi olan papiller tiroid kanserli hastalarda galectin-3 ve IGF-1 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Galectin-3'ün akromegali hastalarında malign nodüllerin belirlenmesinde etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (128). Marova ve ark. yaptığı çalışmada transfenoidal cerrahi yapılan 39 akromegali hastasının adenom hücrelerinde immünohistokimyasal teknik ile galectin-3 bakılmış ve potansiyel malignite belirteci olduğu düşünülen galectin-3 ile pozitif immün boyaması olan

hastalarda ameliyat öncesi GH seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (129). Literatürde başka hastalıklarda da malignite ve galectin-3 ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda malignite dışlama kriteriydi ve amacımız akromegalisi olan hastalarda KVH'leri erken dönemde tespit edebilmektir. Akromegalisi olan hasta grubunda galectin-3 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Çalışmamızda inflamasyon, fibrozis, ateroskleroz göstergesi olduğu düşünülen galectin-3 düzeyinin IGF-1 düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptadık. Literatürü taradığımız kadarıyla çalışmamız akromegali hastalarında galectin-3 ile IGF-1 arasında bağımsız ilişki olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu bağımsız ilişki akromegali hastalarının klinik skorlamasında, KVH'leri erken dönemde tespit etmemizde ve tedavi sürecinde bize yarar sağlayabilir.

Literatürden taradığımız kadarıyla akromegali hastalarında IGF-1 düzeyi, KFNDH ve KVH ilişkisini gösteren çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Can ve ark. yaptığı çalışmaya 25 aktif, 26 iyi kontrollü, 9 yeni tanı almış akromegali hastası alınmış ve KVH risk faktörü olan ve olmayan akromegali hastaları kontrol grubuna göre karşılaştırılmıştır. Grupların SKB, DKB, NDH ölçümleri yapılmıştır. Akromegali hasta grubunun SKB, DKB, NDH ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. KVH risk faktörleri olan akromegali hastalarında NDH kontrol grubuna göre daha yüksek, KVH risk faktörü olmayan akromegali hastalarında NDH kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Korelasyon analizinde akromegalisi olan hasta grubunda NDH ile yaş, SKB, DKB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (130). Biz çalışmamızda hastaları KVH risk faktörlerine göre gruplara ayırmadık. Akromegalisi olan hasta grubunda KFNDH ölçümlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Ayrıca $KFNDH \geq 10$ m/sn olanların sayısını hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Bizim çalışmamızda remisyonda olmayan akromegali hastaları dahil edilirken Can ve ark. yaptığı çalışmada ise tedavi alan hastalığı aktif olan veya kontrol altında olan hastalar dahil edilmiştir. Akromegalinin tedavisi ile kardiyak problemler geri döndürülebilir. Bu yüzden KVH risk faktörü olmayan grup ile kontrol grubu arasında NDH açısından anlamlı fark saptanmamış olabilir. Ayrıca Can ve ark. yaptığı çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre SKB ve DKB daha yüksekti. HT hastalarında, KFNDH yüksekliği

olabilir. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunda kan basınçları açısından fark olmamasına rağmen hasta grubunda KFNDH anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Cansu ve ark. yaptığı akromegalisi olan 53 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 22 sağlıklı bireyden oluşan kesitsel, tek merkezli bir çalışmada ateroskleroz belirteci olduğu düşünülen NDH akromegali grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Akromegalisi olan hastalar biyokimyasal açıdan kontrollü ve kontrolsüz olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Kontrollü ve kontrolsüz akromegali hastaları arasında NDH ölçümleri açısından farklılık saptanmamıştır. Cansu ve ark. yapmış olduğu bu çalışmada biyokimyasal kontrol ile yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin geri dönmediğini ifade etmişlerdir (131). Paisley ve ark. yaptığı çalışmada aktif hastalığı olan veya remisyonda olan 56 hasta ve 46 sağlıklı kontrol grubunun KFNDH ölçümleri yapılmış SKB ve KFNDH hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Akromegali hastalarında KFNDH; yaş, SKB, DKB ve VKİ ile korele olarak bulunmuştur (132). Bizim çalışmamızda remisyonda olmayan akromegali hastaları vardı. Hastaları remisyonda olan ve aktif hastalık olacak şekilde ikiye ayırıp KFNDH ölçümlerine göre bu iki grubu karşılaştırma imkanımız olmadı. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lin ve ark. yaptığı çalışmaya 2006 ve 2014 yılları arasında transsfenoidal cerrahi uygulanan 33 akromegali hastası dahil edilmiştir. Hastalar kontrollü akromegali (Grup 1), kısmen kontrollü akromegali (Grup 2), kontrolsüz akromegali (Grup 3) olarak üçe ayrılmış ve KFNDH değerlendirilmiştir. KFNDH gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. GH ve IGF-1 seviyeleri, Grup 1 ve Grup 2'ye kıyasla Grup 3'te anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Grup 2 ile grup 1 kıyaslandığında IGF-1 düzeyine göre fark saptanmamıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (133). Bu çalışmada akromegali hastaları kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır ve cerrahi olan akromegali hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Bu yüzden gruplar arasında KFNDH açısından fark saptanmamış olabilir. Çalışmamızda akromegali hastalarını KFNDH'ye göre ikiye ayırdık; $KFNDH \geq 10$ m/sn olan akromegali hastalarında IGF-1 düzeyini $KFNDH < 10$ m/sn olan akromegali hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Akromegalide yüksek IGF-1 düzeyleri KVH ile ilişkili olabilir ve bu sebeple mortalite ve morbidite

artmakta olabilir (7). KFNDH ≥ 10 m/sn olan hasta grubunda IGF-1 düzeyinin KFNDH < 10 m/sn olan gruba göre anlamlı yüksek saptanmamızın nedeni IGF-1 düzeyinin KVH ile ilişkisi olabilir.

Literatürde başka hastalıklarda galectin-3 düzeyi ve KFNDH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Oikonomou ve ark. yaptığı çalışmada 40 KY hastasında KFNDH ile galectin-3 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Miyokardiyal fibrozis ve yeniden şekillenmenin bir aracısı olduğu düşünülen galectin-3 seviyesi ile KFNDH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca KFNDH medyanının üzerinde olan hastalarda KFNDH ölçümü daha düşük olan hastalara kıyasla önemli ölçüde artmış galectin-3 seviyesi bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak bu bulguların kalp yetmezliği olan hastaların prognozunu ve klinik durumunu belirleyen mekanizmalar hakkında fikir verebileceği ifade edilmiştir (134). Biz de çalışmamızda akromegali hastalarında KVH'leri erken dönemde tespit etmeyi amaçladık. Hasta ve kontrol grubunda galectin-3 düzeyi ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde galectin-3 ile KFNDH ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptadık. Lineer regresyon analizinde ise galectin-3 ile KFNDH ilişkisinin anlamlı çıkmamasının sebebi hasta sayısının azlığı olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda KFNDH ≥ 10 m/sn olan akromegali hastalarında galectin-3 düzeyini KFNDH < 10 m/sn olan akromegali hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Çalışmamızda akromegalisi olan hasta grubunda serum galectin-3 düzeyindeki her 1 ng/mL artışın akromegali hastalarındaki KFNDH ≥ 10 m/sn olma olasılığını %16 oranında artırdığı ve cut-off değeri olarak 17,5 alındığında KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaları belirlemede % 85,7 sensitif, % 84,6 spesifik olduğunu saptadık. Galectin-3 ile KFNDH arasındaki ilişki erken dönemde KVH'leri tespit etmede önemli olabilir.

Jia ve ark. yaptığı çalışmada yaşlı erişkinlerde inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülen galectin-3 ile arteriyel sertlik göstergesi KFNDH arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır. Ortalama yaşı 75 olan 4275 katılımcının olduğu bir kesitsel çalışma gerçekleştirilmiştir. Galectin-3 ve KFNDH ilişkisi çok değişkenli lineer regresyon analizinde değerlendirilmiş ve anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda yaşlılarda artan KVH risk faktörleri ile beraber düzeyi artan arteriyel sertlik göstergesi KFNDH ve galectin-3 seviyesi ilişkilendirilmiştir

(135). Çalışmamızda akromegali hasta grubunda KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastalarda yaş ve galectin-3 düzeyi KFNDH < 10 m/sn olan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı. Biz de çalışmamızda Jia ve ark. yaptığı çalışmadaki gibi hasta sayımız çok fazla olmasa da yaş arttıkça KFNDH'nin arttığını saptadık. Yaş ile birlikte aterosklerotik risk faktörlerine bağlı olarak arteriyel sertlik artabilir ve bundan dolayı arteriyel sertliğin altın standart ölçüm yöntemi olan KFNDH artmış olabilir (136). Çalışmamızda akromegalisi olan hasta grubunda yaştaki her bir yıl artışın akromegali hastalarındaki KFNDH ≥ 10 m/sn olma olasılığını %13 oranında artırdığını ve cut-off değeri olarak 47 alındığında; akromegalisi olan hasta grubunda KFNDH ≥ 10 m/sn olan hastaları belirlemede % 71,4 sensitif, % 76,9 spesifik olduğunu saptadık.

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında KVH, SVO ve mortaliteyi öngörmek için galectin-3 ve KFNDH bakılmıştır. Çalışmaya toplam 284 hasta alınmış olup daha önceden KVH ve SVO olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar; düşük KFNDH-düşük galectin-3 (Grup 1), düşük KFNDH-yüksek galectin-3 (Grup 2), yüksek KFNDH-düşük galectin-3 (Grup 3), yüksek KFNDH-yüksek galectin-3 (Grup 4) olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve KVH, SVO açısından takip edilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizinde, yüksek KFNDH-yüksek galectin-3 grubu, düşük KFNDH-düşük galectin-3 grubu ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite, majör advers SVO ve KVH için 3 kat artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak KFNDH ve galectin-3 kombinasyonunun hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi, serebral ve kardiyovasküler komplikasyonları öngörmek için kullanılabileceği ifade edilmiştir (137). Zhang ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise hemodiyaliz hastalarında galectin-3 ile KFNDH arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmış ve çalışmaya 311 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda galectin-3'ün hemodiyaliz hastalarında KFNDH ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (138).

Anyfanti ve ark. yaptığı çalışmada yüksek kardiyovasküler riskin eşlik ettiği bir hastalık olan romatoid artritli hastalarda galectin-3'ün vasküler fibroz, subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyon belirteçleri ile korele olup olmadığı araştırılmıştır. Serum galectin-3 ve KFNDH ölçümleri romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Romatoid artritli hastalarda galectin-3 ile KFNDH arasında güçlü, pozitif bir ilişki gözlenmiştir.

Galectin-3 romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler fibrozisin bir biyolojik belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını incelemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (139). Çalışmamızda korelasyon testinde anlamlı ilişki çıkan galectin-3 ve KFNDH arasında bağımsız ilişki olup olmadığını saptamak için ve her iki parametrenin erken dönemde akromegali hastalarında KVVH'leri saptamada bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Libhaber ve ark. yaptığı çalışmada bir topluluk örneğinden rastgele seçilen 966 katılımcıda dolaşımdaki galectin-3 konsantrasyonlarının KFNDH ile ilişkili olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır. Yapılan bivaryant korelasyon analizinde VKİ ile galectin-3 arasında anlamlı ilişkili saptanmış fakat yapılan multivaryant regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Multivaryant regresyon analizinde galectin-3 ile yaş ve VKİ arasında bağımsız ilişki saptanmıştır. Ayrıca galectin-3 düzeyi ile KFNDH arasında bağımsız ilişki saptanmıştır. Yapılan korelasyon analizinde galectin-3 düzeyi ile CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. CRP düzeyi ile KFNDH arasında anlamlı bağımsız ilişki saptanmamıştır. Çalışmanın sonucunda galectin-3'ün kısmen aort sertliği üzerindeki bir etki yoluyla olumsuz kardiyovasküler etkilere katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (140). Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde galectin-3 ile KFNDH, IGF-1, GH, CRP, VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yapılan lineer regresyon analizinde ise galectin-3 ile IGF-1 arasında bağımsız ilişki saptanmıştır. Libhaber ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza göre rastgele seçilen grupta araştırma yapılmıştır ve katılımcı sayısı fazladır. Akromegali hasta grubunda daha fazla katılımcı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda CRP düzeyi ile galectin-3 düzeyi korele çıkmıştır ve hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve inflamasyon ile CRP düzeyi artar. Galectin-3'ün de inflamasyon ile birlikte düzeyinin arttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu yüzden CRP düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış ve galectin-3 ile korele çıkmış olabilir. Akromegali hastalarında galectin-3, CRP ve KVVH ilişkisi hakkında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız kendi alanında ilk olup özgün değer taşımaktadır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmaya aldığımız hastalar remisyonda olmayan

akromegali hastalarıydı ve bu hastaların akromegaliye maruz kalma süresini net olarak bilmiyoruz. Hastaları aktif akromegali ve kontrollü akromegali şeklinde ayırıp bu hasta grupları arasında karşılaştırma yapamadık. Yeni tanı almış akromegali hastalarında benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yeni tanı almış akromegali hastalarında tedavi sonrasında hastaları kontrollü ve kontrolsüz akromegali hastaları şeklinde ikiye ayırıp galectin-3 düzeyini ve KFNDH ölçümlerini yeniden değerlendiren takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Biz KVH belirteçlerinden KFNDH'yi kullandık. Akromegali hastalarında galectin-3 düzeyi ile KFNDH dışında diğer KVH belirteçleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışma konumuz ile ilgili olarak çok merkezli ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda akromegali hastalarında inflamasyon ve fibrozis göstergesi olduğu düşünülen galectin-3 düzeyinin ve arteriyel sertliğin altın standart göstergesi olan KFNDH ölçümünün daha yüksek olduğunu saptadık. Yaşın, IGF-1 düzeyinin ve galectin-3 düzeyinin KFNDH ≥ 10 m/sn olan akromegali hastalarında daha yüksek olduğunu saptadık. Galectin-3 düzeyinin IGF-1 düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptadık. Akromegali ve eşlik eden komorbiditelerin erken dönemde tanısı ve tedavisi ile kardiyak bozuklukların ilerlemesi durdurulabilir, kardiyovasküler mortalite ve morbidite düşürülebilir. Bu bağlamda galectin-3; KVH için yeni bir tanısal, prognostik biyobelirteç ve yeni bir umut verici terapötik hedef olabilir. Akromegali hastalarında KVH'leri erken dönemde tespit etmede ve öngörmede galectin-3 düzeyi ve KFNDH ölçümü kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Melmed S.** Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* **2009;** 119(11):3189-202.
2. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.** Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* **2004;** 25(1):102-52.
3. **Ribeiro-Oliveira A, Barkan A.** The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* **2012;** 8(10):605-11.
4. **Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N.** Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* **2017;** 20(1):4-9.
5. **Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA.** Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* **2017;** 20(1):22-32.
6. **Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS.** Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* **2020;** 182(6):523-31.
7. **Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al.** Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* **2017;** 20(1):46-62.
8. **Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G.** Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf).* **2001;** 54(2):137-54.
9. **Dumic J, Dabelic S, Flögel M.** Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* **2006;** 1760(4):616-35.
10. **Gao Z, Liu Z, Wang R, Zheng Y, Li H, Yang L.** Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *J Immunol Res.* **2020;** 5284728.
11. **Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al.** Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* **2018;** 41(2):599-614.

12. **Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al.** Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* **2010**; 99(5):323-8.
13. **Westerhof N, Bosman F, De Vries CJ, Noordergraaf A.** Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech.* **1969**; 2(2):121-43.
14. **Liu J, Wang K, Liu H, Zhao H, Huang W, Zhao N, et al.** Cross-Sectional Relationship between Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity and Biomarkers in Vascular-Related Diseases. *Int J Hypertens.* **2020**; 6578731.
15. **Mitchell GF.** Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. *J Appl Physiol.* **2018**; 125(6):1871-80.
16. **Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* **1999**; 99(18):2434-9.
17. **Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al.** Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* **2015**; 66(3):698-722.
18. **Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG.** Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* **2002**; 106(16):2085-90.
19. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al.** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* **2018**; 71(6):13-115.
20. **Press M.** Growth hormone and metabolism. *Diabetes Metab Rev.* **1988**; 4(4):391-414.
21. **Chesnokova V, Zonis S, Zhou C, Recouvreux MV, Ben-Shlomo A, Araki T, et al.** Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2016**; 113(23):3250-9.
22. **Nicholls AR, Holt RI.** Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. *Front Horm Res.* **2016**; 47:101-14.

23. **Ranke MB, Wit JM.** Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* **2018;** 14(5):285-300.
24. **Brooks AJ, Waters MJ.** The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* **2010;** 6(9):515-25.
25. **Aguirre GA, González-Guerra JL, Espinosa L, Castilla-Cortazar I.** Insulin-Like Growth Factor 1 in the Cardiovascular System. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* **2018;** 175:1-45.
26. **Laron Z.** Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol.* **2001;** 54(5):311-6.
27. **Melmed S.** Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* **2006;** 355(24):2558-73.
28. **Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A.** Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab.* **2008;** 93(6):2035-41.
29. **Jagannathan J, Dumont AS, Prevedello DM, Lopes B, Oskouian RJ, Jane JA, et al.** Genetics of pituitary adenomas: current theories and future implications. *Neurosurg Focus.* **2005;** 19(5):4.
30. **Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA.** Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* **2010;** 72(3):377-82.
31. **Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al.** Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* **2006;** 312(5777):1228-30.
32. **Çakir B, Polat ŞB.** Akromegali; Epidemiyoloji ve Patogenez. *Turkiye Klinikleri J Endocrin,* **2016;** 9(1):7-14.
33. **Melmed S, Ziel FH, Braunstein GD, Downs T, Frohman LA.** Medical management of acromegaly due to ectopic production of growth hormone-releasing hormone by a carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* **1988;** 67(2):395-9.
34. **Melmed S.** Acromegaly. *N Engl J Med.* **1990;** 322(14):966-77.

35. **Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Enjalbert A, et al.** Imprinting of the G(s)alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest.* **2001**; 107(6):31-6.
36. **Elledge SJ.** Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. *Science.* **1996**; 274(5293):1664-72.
37. **Pei L, Melmed S, Scheithauer B, Kovacs K, Prager D.** H-ras mutations in human pituitary carcinoma metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* **1994**; 78(4):842-6.
38. **Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK.** Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* **1994**; 41(1):95-102.
39. **Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al.** ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **2009**; 94(11):4216-23.
40. **Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al.** Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* **2014**; 99(11):3933-51.
41. **Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al.** Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* **2009**; 94(5):1509-17.
42. **Faje AT, Barkan AL.** Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab.* **2010**; 95(5):2486-91.
43. **Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D.** A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* **1997**; 46(5):531-7.
44. **Lewitt MS, Saunders H, Cooney GJ, Baxter RC.** Effect of human insulin-like growth factor-binding protein-1 on the half-life and action of administered insulin-like growth factor-I in rats. *J Endocrinol.* **1993**; 136(2):253-60.
45. **Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R.** Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res.* **2002**; 57(3-4):105-12.

46. **Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL.** Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* **2002**; 87(8):3537-42.
47. **Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, et al.** Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* **2014**; 99(5):1712-21.
48. **Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al.** A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* **2013**; 16(3):294-302.
49. **Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, 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(2):523-7.
50. **Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD.** Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab.* **1994**; 78(3):526-35.
51. **Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al.** Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* **2004**; 151(4):439-46.
52. **Daud S, Hamrahian AH, Weil RJ, Hamaty M, Prayson RA, Olansky L.** Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? *Pituitary.* **2011**; 14(4):414-7.
53. **Kan E, Kan EK, Atmaca A, Atmaca H, Colak R.** Visual field defects in 23 acromegalic patients. *Int Ophthalmol.* **2013**; 33(5):521-5.
54. **Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, et al.** Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* **2012**; 97(6):2093-104.
55. **Barker FG, Klibanski A, Swearingen B.** Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* **2003**; 88(10):4709-19.

56. **Zada G, Cavallo LM, Esposito F, Fernandez-Jimenez JC, Tasiou A, De Angelis M, et al.** Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations. *Neurosurg Focus*. **2010**; 29(4):8.
57. **Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E.** Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. **2002**; 97(2):293-8.
58. **Ronchi CL, Giavoli C, Ferrante E, Verrua E, Bergamaschi S, Ferrari DI, et al.** Prevalence of GH deficiency in cured acromegalic patients: impact of different previous treatments. *Eur J Endocrinol*. **2009**; 161(1):37-42.
59. **Seidman PA, Kofke WA, Policare R, Young M.** Anaesthetic complications of acromegaly. *Br J Anaesth*. **2000**; 84(2):179-82.
60. **Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F.** Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. **2005**; 90(5):2731-9.
61. **Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S.** Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest*. **1997**; 100(9):2386-92.
62. **Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al.** Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. **2002**; 87(1):99-104.
63. **Murray RD, Melmed S.** A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. **2008**; 93(8):2957-68.
64. **Kiseljak-Vassiliades K, Shafi S, Kerr JM, Phang TL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Wierman ME.** Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes. *Endocrine*. **2012**; 42(1):18-28.
65. **Freda PU.** Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. **2002**; 87(7):3013-8.
66. **Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ.** Octreotide. *N Engl J Med*. **1996**; 334(4):246-54.

67. **Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al.** Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* **2014**; 99(3):791-9.
68. **Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJ.** Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol.* **2002**; 29(1):11-4.
69. **Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU.** Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **2005**; 90(3):1588-93.
70. **Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al.** Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* **2000**; 342(16):1171-7.
71. **van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al.** Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* **2012**; 97(5):1589-97.
72. **Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, Göricke S, Hartz S, Schulz-Heise S, et al.** Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* **2010**; 95(2):552-8.
73. **Sandret L, Maison P, Chanson P.** Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**; 96(5):1327-35.
74. **Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA.** Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **2006**; 91(4):1239-45.
75. **Loeffler JS, Shih HA.** Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**; 96(7):1992-2003.
76. **Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B, et al.** Stereotactic radiosurgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **2014**; 99(4):1273-81.
77. **Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al.** Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* **2000**; 85(10):3779-85.

78. **Miller KK, Wexler T, Fazeli P, Gunnell L, Graham GJ, Beauregard C, et al.** Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* **2010**; 95(2):567-77.
79. **Norrman LL, Johannsson G, Sunnerhagen KS, Svensson J.** Baseline characteristics and the effects of two years of growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency previously treated for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **2008**; 93(7):2531-8.
80. **Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, et al.** Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ.* **1992**; 304(6838):1343-6.
81. **Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S.** The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* **2009**; 5(3):203-15.
82. **Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R.** The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* **2012**; 35(11):1021-9.
83. **Lie JT.** Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J.* **1980**; 100(1):41-52.
84. **Ramos-Leví AM, Marazuela M.** Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine.* **2017**; 55(2):346-59.
85. **Saccà L, Napoli R, Cittadini A.** Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol (Oxf).* **2003**; 59(6):660-71.
86. **Puglisi S, Terzolo M.** Hypertension and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **2019**; 48(4):779-93.
87. **Powlson AS, Gurnell M.** Cardiovascular Disease and Sleep-Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* **2016**; 103(1):75-85.
88. **Bondanelli M, Ambrosio MR, Franceschetti P, Margutti A, Trasforini G, Degli Uberti EC.** Diurnal rhythm of plasma catecholamines in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **1999**; 84(7):2458-67.
89. **Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC.** Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary.* **2001**; 4(4):239-49.

90. **Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al.** Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J.* **1992**; 13(1):51-6.
91. **Colao A.** Are patients with acromegaly at high risk for dysrhythmias? *Clin Endocrinol (Oxf).* **2001**; 55(3):305-6.
92. **Maffei P, Martini C, Milanesi A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, et al.** Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol.* **2005**; 104(2):197-203.
93. **Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al.** Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **2004**; 89(1):71-5.
94. **Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al.** High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* **2003**; 88(7):3196-201.
95. **Maffei P, Dassie F, Wennberg A, Parolin M, Vettor R.** The Endothelium in Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2019**; 10:437.
96. **Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, et al.** Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol.* **2013**; 167(5):1712-8.
97. **Gao P, Simpson JL, Zhang J, Gibson PG.** Galectin-3: its role in asthma and potential as an anti-inflammatory target. *Respir Res.* **2013**; 14(1):136.
98. **Sato S, Hughes RC.** Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *J Biol Chem.* **1994**; 269(6):4424-30.
99. **Brinchmann MF, Patel DM, Iversen MH.** The Role of Galectins as Modulators of Metabolism and Inflammation. *Mediators Inflamm.* **2018**; 9186940.
100. **Krześlak A, Lipińska A.** Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett.* **2004**; 9(2):305-28.
101. **Kuwabara I, Liu FT.** Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *J Immunol.* **1996**; 156(10):3939-44.

102. **Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simard M, Rancourt A, Bergeron MG.** Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol.* **2002**; 168(4):1813-22.
103. **Swarte VV, Mebius RE, Joziase DH, Van den Eijnden DH, Kraal G.** Lymphocyte triggering via L-selectin leads to enhanced galectin-3-mediated binding to dendritic cells. *Eur J Immunol.* **1998**; 28(9):2864-71.
104. **Feng W, Wu X, Li S, Zhai C, Wang J, Shi W, et al.** Association of Serum Galectin-3 with the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Monit.* **2017**; 23:4612-8.
105. **Yucel Y, Tanriverdi H, Arıkanoglu A, Varol S, Kaplan I, Akil E, et al.** Increased fibrinogen, D-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. *Neurol Sci.* **2014**; 35(4):545-9.
106. **Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, et al.** Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* **2012**; 39(3):539-44.
107. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* **2013**; 128(16):240-327.
108. **Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM, Scott MG.** Short- and Long-term Biologic Variability of Galectin-3 and Other Cardiac Biomarkers in Patients with Stable Heart Failure and Healthy Adults. *Clin Chem.* **2016**; 62(2):360-6.
109. **Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR.** Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens.* **2001**; 14(8):798-803.
110. **Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al.** Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* **1998**; 352(9137):1347-51.
111. **Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al.** Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* **1997**; 30(6):1410-5.
112. **Galis ZS, Khatri JJ.** Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* **2002**; 90(3):251-62.

113. **Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, et al.** Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol.* **2001**; 88(9):980-6.
114. **Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME.** Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb.* **1993**; 13(1):90-7.
115. **Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA.** Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2005**; 25(5):932-43.
116. **Jacob MP.** Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother.* **2003**; 57(5-6):195-202.
117. **Park S, Lakatta EG.** Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J.* **2012**; 53(2):258-61.
118. **Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* **2005**; 45(4):592-6.
119. **Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME.** Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* **1999**; 33(5):1111-7.
120. **Rajzer MW, Wojciechowska W, Kloczek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K.** Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens.* **2008**; 26(10):2001-7.
121. **Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME.** Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2001**; 21(12):2046-50.
122. **Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L.** Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension.* **1989**; 13(4):392-400.
123. **Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA.** Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* **1999**; 33(4):951-8.

124. Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, Stefanadis C, Stratos C, Tsekoura D, et al. A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiol.* **1993**; 48(2):221-33.
125. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* **2004**; 109(2):184-9.
126. Wolters TLC, Netea MG, Riksen NP, Hermus A, Netea-Maier RT. Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review. *Rev Endocr Metab Disord.* **2020**; 21(4):547-68.
127. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* **2013**; 34(28):2159-219.
128. Keskin FE, Ozkaya HM, Ferahman S, Haliloglu O, Karatas A, Aksoy F, et al. The Role of Different Molecular Markers in Papillary Thyroid Cancer Patients with Acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* **2019**; 127(7):437-44.
129. Marova EI, Yushkov PV, Mohtvoslovova NN, Lyulyeva EG. Postoperative prognosis in acromegaly: a role of immunohistochemical markers. *Probl Endokrinol (Mosk).* **2007**; 53(3):21-6.
130. Can M, Kocabas M, Karakose M, Yerlikaya FH, Alsancak Y, Turkmen K, et al. Arterial stiffness, carotid intima-media thickness, endocan and A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif 9 levels and their relationship with disease activity in acromegaly patients with and without cardiovascular risk factors. *Endocr Pract.* **2021**.
131. Cansu GB, Yilmaz N, Yanıkoğlu A, Özdem S, Yıldırım AB, Süleymanlar G, et al. Assessment of diastolic dysfunction, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* **2017**; 23(5):536-45.
132. Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, Schofield RE, Balakrishnannair S, Herbert A, et al. Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**; 96(5):1486-92.
133. Lin YC, Yu WC, Kuo CS, Chen HS. Growth hormone control and cardiovascular function in patients with acromegaly. *J Chin Med Assoc.* **2021**; 84(2):165-70.

134. Oikonomou E, Karlis D, Tsalamadris S, Siasos G, Chrysoshoou C, Vogiatzi G, et al. Galectin-3 and Arterial Stiffness in Patients with Heart Failure: A Pilot Study. *Curr Vasc Pharmacol*. **2019**; 17(4):396-400.
135. Jia X, Sun C, Tanaka H, Al Rifai M, Aguilar D, Ndumele C, et al. Association between circulating Galectin-3 and arterial stiffness in older adults. *Vasa*. **2021**; 50(6):439-45.
136. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, Kerkhof PLM, Li JK. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. *Adv Exp Med Biol*. **2018**; 1065:153-68.
137. Zhang Q, Yin K, Zhu M, Lin X, Fang Y, Lu J, et al. Combining Pulse Wave Velocity With Galectin-3 to Predict Mortality and Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Front Med (Lausanne)*. **2020**; 7:579021.
138. Zhang Q, Yin K, Zhu M, Lin X, Fang Y, Lu J, et al. Galectin-3 is associated with arterial stiffness among hemodialysis patients. *Biomark Med*. **2019**; 13(6):437-43.
139. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Dolgyras P, Galanopoulou V, et al. Association of galectin-3 with markers of myocardial function, atherosclerosis, and vascular fibrosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Cardiol*. **2019**; 42(1):62-8.
140. Libhaber E, Woodiwiss AJ, Raymond A, Gomes M, Maseko MJ, Sareli P, et al. Independent associations of circulating galectin-3 concentrations with aortic pulse wave velocity and wave reflection in a community sample. *Hypertension*. **2015**; 65(6):1356-64.