



**T.C.**  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**APELİN, CHEMERİN, RESİSTİN, ASPROSİN,  
VASPİN PARAMETRELERİNİN NONALKOLİK  
YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH)  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

YL-22.06

**TURAN GELİR**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

Bilim Alan Kodu: 1090



**BALIKESİR**

2022

**T.C.**  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**APELİN, CHEMERİN, RESİSTİN, ASPROSİN, VASPİN**  
**PARAMETRELERİNİN NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER**  
**HASTALIĞI (NAYKH) ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**YL-22.06**

**TURAN GELİR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ADNAN ADİL HIŞMİOĞULLARI**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**Bilim Alan Kodu: 1090**

**Proje No: 2021/011-Balıkesir Üniversitesi BAP**

**BALIKESİR**

**2022**



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TEZ KABUL VE ONAY**

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde **Turan GELİR** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Apelin, Chemerin, Resistin, Asprosin, Vaspin Parametrelerinin Nonalkolik  
Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Üzerine Etkisi”**

başlıklı tez çalışması,  
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi:** 20 / 01 / 2022

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

Prof Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI  
Balıkesir Üniversitesi (Danışman)  
Başkan

Prof Dr. Tevhide SEL  
Ankara Üniversitesi  
Üye

Doç. Dr. Özgür BAYKAN  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,  
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 24 /01/2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

24/01/2022

**Turan GELİR**

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın araőtırılması ve yürütölmesi esnasında, değerli zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOğULLARI baőta olmak üzere; bana bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ali AKBAŐ, Doç. Dr. Özgür BAYKAN, Prof. Dr. őahver Ege HİŞMİOğULLARI, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EROğLU, Dr. Öğr. Üyesi Saliha UYSAL, Asistan Dr. Berkay KUŐÇU'ya ve çalıőmam sırasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi .....	3
2.2. Karaciğer Yağlanması .....	5
2.3. Karaciğer Yağlanmasının Tarihçesi .....	6
2.4. Karaciğer Yağlanmasının Epidemiyolojisi .....	6
2.5. Karaciğer Yağlanmasında Klinik ve Laboratuvar Bulguları .....	7
2.6. Karaciğer Yağlanmasında Radyolojik Bulgular .....	9
2.7. Naykh'nin Obezite ve İnsülin Direnci İle İlişkisi .....	9
2.8. Adipöz Doku Özellikleri .....	11
2.9. Adipokinler .....	12
2.9.1. Apelin .....	12
2.9.2. Chemerin .....	15
2.9.3. Resistin .....	17
2.9.4. Asprosin .....	19
2.9.5. Vaspin .....	20
2.10. Ölçüm Yöntemleri .....	22
2.10.1. ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) .....	22
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>24</b>
3.1. Denek Seçimi .....	24
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri .....	24
3.1.2. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri .....	24
3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması .....	25

3.1.4. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması.....	26
3.1.5. Kan Analizlerinin Yapılması .....	26
3.1.6. Apelin, Chemerin, Resistin, Asprosin ve Vaspın Düzeylerinin Ölçümü .....	26
3.1.7. ELISA Sonuçlarının İstatistiksel Analizinin Yapılması.....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1. Grupların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	29
4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin BMI ve WC Değerleri.....	29
4.3. Grupların SBP ve DBP Ölçümleri .....	30
4.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Asprosin Düzeyleri .....	30
4.5. Çalışmaya Katılan Bireylerin Resistin Düzeyleri.....	32
4.6. Çalışmaya Katılan Bireylerin Apelin, Chemerin ve Vaspın Düzeyleri .....	33
4.7. Biyokimyasal Sonuçlar .....	34
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>35</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>47</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>48</b>
EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu .....	49
EK-2. Bilgilendirilmiş Sağlıklı Gönüllü Olur Formu.....	51
EK-3. Etik Kurul Raporu .....	53

## ÖZET

### **APELİN, CHEMERİN, RESİSTİN, ASPROSİN, VASPİN PARAMETRELERİNİN NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH) ÜZERİNE ETKİSİ**

Nonalkolik karaciğer yağlanması (NAYKH), dünyada en yaygın karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Sıklıkla metabolik sendromun özelliklerini gösterir ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı; apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspin parametrelerinin karaciğer yağlanması ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Çalışmamız, deney grubunda 19-51 yaş aralığında NAYKH tanısı almış 26 kadın ve 19 erkek, kontrol grubunda ise 28 sağlıklı kadın ve 16 sağlıklı erkeğin katılımıyla gerçekleştirildi. NAYKH olan hastalar, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme sonucu üst karın ultrasonografisinde karaciğer yağlanması varlığı ile tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri yapıldı ve alınan kan örneklerinden serumları ayrıldı. Daha sonra apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspin parametreleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle analizleri gerçekleştirildi.

Asprosin seviyeleri açısından, hasta ve kontrol gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P=0.088$ ). Öte yandan hasta grubunda resistin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $P=0.03$ ).

Sonuç olarak; asprosin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması ve hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek resistin değerlerine sahip olması nedeniyle resistinin NAYKH tanısında bir belirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olabileceği gösterilmiştir. Buna karşın, karaciğer yağlanmasında resistinin rolünün daha ayrıntılı araştırılmasına ihtiyaç vardır.

*Anahtar Kelimeler: Apelin, asprosin, chemerin, resistin, vaspin.*



## ABSTRACT

### THE EFFECT OF APELIN, CHEMERIN, RESISTIN, ASPROSIN, VASPIN PARAMETERS IN NONALCOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the most common liver disease in the world. It often displays features of the metabolic syndrome and is associated with insulin resistance. The aim of this study is to reveal the relationship of apelin, chemerin, resistin, asprosin, vaspin parameters with fatty liver.

Our study was carried out with the participation of 26 women and 19 men diagnosed with NAFLD in the experimental group, between the ages of 19-51, and 28 healthy women and 16 healthy men in the control group. Patients with NAFLD were detected by the presence of fatty liver on upper abdominal ultrasonography as a result of elevated liver function tests. Anthropometric measurements of the patient and control groups were made and their serums were separated from the blood samples taken. Then, apelin, chemerin, resistin, asprosin and vaspin parameters were analyzed by ELISA method.

No statistically significant difference was found when the patients with NAFLD and the control group were compared in terms of asprosin levels. On the other hand, resistin levels were found to be statistically higher in the patient group compared to the control group ( $p=0.03$ ).

As a result; It has been shown that resistin may have the potential to be used as a marker in the diagnosis of NAFLD, since there was no statistically significant difference in asprosin values and the patient group had higher resistin values compared to the control group. However, more detailed investigation of the role of resistin in fatty liver is needed.

**Key Words:** *Apelin, asprosin, chemerin, resistin, vaspin.*

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

NAYKH	:Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
ELISA	:Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
NASH	:Nonalkolik Steatohepatit
ALT	:Alanin Aminotransferaz
ALP	:Alkalen Fosfataz
GGT	:Gamma Glutamil Transferaz
PT	:Protrombin Zamanı
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
AST	:Aspartat Aminotransferaz
US	:Ultrasonografi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
APJ	:Apelin Reseptörü
HIV	:İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
CMKLR1	:Kemokin Reseptörü 1
kDa	:Kilodalton
CRP	:C-reaktif Protein
AFR	:Akut Faz Reaktanı
AgRP	:Agouti-Related Neuropeptit
TNF- $\alpha$	:Tümör Nekroz Faktörü Alfa
WC	:Bel Çevresi
DBP	:Diastolik Kan Basıncı
SBP	:Sistolik Kan Basıncı
Hb	:Hemoglobin

Hct	:Hematokrit
WBC	:Beyaz Kan Hücresi
Neu	:Nötrofil
Lym	:Lenfosit
Plt	:Platelet
HOMA-IR	:İnsülin Direnci Düzeyi
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
Tbil	:Total Bilürubin
DirBil	:Direkt Bilürubin
İndirbil	:İndirekt Bilürubin
LDL	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL	:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
TC	:Total Kolesterol
TG	:Tiroglobulin
aPTT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
INR	:İnternational Normalized Ratio
TSH	:Troid Uyarıcı Hormon
HbsAg	:Hepatit B Yüzey Antijeni

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Karaciğer Anatomisi. ....	4
Şekil 2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik Spektrumu. ....	5
Şekil 2.3. Karaciğer Yağlanması Aşamaları. ....	8
Şekil 2.4. Karaciğer Yağlanmasının İnsülin Direnci ve Obezite İle İlişkisi. ....	10
Şekil 2.5. Kahverengi, Beyaz ve Bej Adipöz Dokular. ....	11
Şekil 2.6. Apelinin Moleküler Yapısı. ....	13
Şekil 2.7. Apelinin Metabolik Etkileri. ....	14
Şekil 2.8. Chemerinin Metabolik Etkileri. ....	15
Şekil 2.9. Chemerin ve CMKLR1'in Yağ Dokusundaki Rollerini ....	16
Şekil 2.10. Resistinin Metabolik Etkileri. ....	18
Şekil 2.11. Resistinin Metabolik Etkileri. ....	18
Şekil 2.12. Asprosinin Metabolik Etkileri. ....	19
Şekil 2.13. Vaspinin Metabolik Etkileri. ....	21
Şekil 2.14. ELISA Testi. ....	23
Şekil 4.1. Hasta Grubunun Asprosin Düzeyleri Dağılımı. ....	31
Şekil 4.2. Kontrol Grubunun Asprosin Düzeyleri Dağılımı. ....	31
Şekil 4.3. Hasta Grubunun Resistin Düzeyleri Dağılımı. ....	32
Şekil 4.4. Kontrol Grubunun Resistin Düzeyleri Dağılımı. ....	33

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya Katılan Bireylerin Cinsiyetlere Göre Dağılımı. ....	29
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışmaya Katılan Bireylerin BMI ve WC Değerleri (Ortalama $\pm$ SD)...	30
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışmaya Katılan Bireylerin Asprosin Değerleri.....	30
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Resistin Düzeyleri. ....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Veriler. ....	34



## 1. GİRİŞ

Karaciğer yağlanması kavramı, uzun yıllardan beri bilinmektedir. Fakat pek çok kaynakta geçmesine rağmen, 1980 yılına kadar ayrı bir hastalık olarak nitelenmemiştir. Ludwig ve ark. (1980), histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde, alkol kullanmayan kişilerde görülmesi üzerine “Nonalkolik steatohepatit” (NASH) olarak isimlendirmiş ve günümüz bakış açısı oluşmaya başlamıştır. NASH isminin kullanılmasından sonra ise NASH olguları ile benzer klinik özellikler taşımasına rağmen, bulguların tümünü göstermeyen olgular dikkat çekmiştir. Bunun üzerine, NAYKH kavramı oluşmuştur (Adinolfi ve ark., 2005). NAYKH, çok az alkol tüketen ya da hiç alkol tüketmeyen kişilerde karaciğer hücrelerinin  $\geq 5\%$ 'inde yağlanma olarak tanımlanmaktadır (Adams ve ark., 2005). NAYKH, basit steatoz ve NASH olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Basit steatozlu hastalarda, karaciğer hücrelerinde yağlanma görülmekte fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır. NASH'da karaciğer hücrelerinde yağlanmaya ek olarak şişme, yangısal infiltrasyon, fibrozis gibi bulgular mevcuttur (Sonsuz, 2007).

NAYKH, karaciğer hücrelerinde trigliserid birikimi şeklinde başlamaktadır. İnsülin direnci, sitokin anormallikleri, oksidatif stres gibi pek çok etken hastalığa neden olabilirken, temel olarak trigliserid sentez ve yıkımı ya da uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozulması NAYKH'nin başlangıcıdır (McClain ve ark., 2004). İnsülin direnci ve NAYKH arasında ciddi bir ilişki bulunmuştur. İnsülin direnci ile karaciğer hücrelerinde trigliserid birikimi olmaktadır. Bu durum ilerleyerek fibrozis ve inflamasyonla sonuçlanmaktadır (Marchesini ve ark., 1999). Yağ dokusu ile ilişkili sitokinler üzerine yapılan çalışmalar, karaciğer yağlanması ile ilişkilerini ortaya koymuştur (Sonsuz, 2007). Oksidatif stres, karaciğer yağlanmasını artırmakta aynı zamanda viral, metabolik, toksik kaynaklardan meydana gelen pek çok karaciğer hastalığında rol oynamaktadır (Morrow, 2003).

NAYKH, metabolik sendromun hepatik belirtisidir ve sıklıkla obezite, dislipidemi ve insülin direnci ile birlikte bulunur (Chalasanı ve ark., 2012).

Metabolik sendromda obezite, glikoz intoleransı, hipertansiyon ve dislipidemi beraber görülür ve başlangıcı da insülin direncidir (Reaven, 1988).

NAYKH'nin görülme sıklığı, gelişmiş ülkelerde obezite ile paralel şekilde artmaktadır. Ülkemizde de kronik karaciğer hastalıklarının önemli bir sebebi haline gelmiştir (İdilman ve Karçaaltıncaba, 2014). NAYKH, basit steatoz gibi iyi seyirli bir formda seyrettiği gibi siroz ve kanser gibi ağır formlara da ilerleyebilmektedir. Bu durum, tanının önemini artırmaktadır. NAYKH'nin tanısı için altın standart karaciğer biyopsisidir (Vuppalanchi ve Chalasani, 2009). Biyopsi işlemi, aynı zamanda yağlanma miktarının belirlenmesi ve NAYKH'nin evrelendirilmesi için de kullanılmaktadır (Bravo ve ark., 2001). Fakat hastanın karaciğerinde heterojen bir yağlanma olduğunda, yağlanma miktarı yanlış değerlendirilebilmektedir. Ayrıca biyopsi işleminde örneğin alınma açısı, uzunluğu ve sayısı dahi değerlendirmeyi etkileyebilmektedir (Vuppalanchi ve Chalasani, 2009). Bunların yanı sıra işlemin invaziv doğası gereği küçük ve ölüm gibi büyük komplikasyonları da barındırmaktadır (İdilman ve Karçaaltıncaba, 2014). Bu gibi sebepler, hastalığın tanı ve takibinde görüntüleme yöntemlerini öne çıkarmıştır (Vuppalanchi ve Chalasani, 2009).

Bizim çalışmamızın amacı; apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspin parametrelerinin, NAYKH'nin tespitinde kullanılma potansiyellerini belirlemektir.

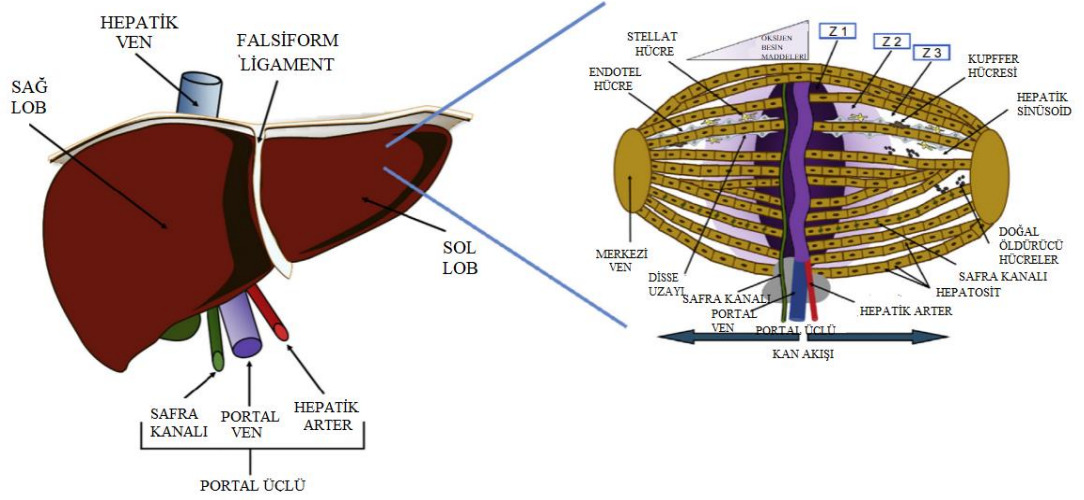
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi

Karaciğer, vücudumuzda pek çok önemli işlevi olan bir organdır (Karıncaoğlu, 2009). Organizmanın toplam enerjisinin %20'sini harcamaktadır (Özer, 2007). Karın boşluğunun sağ üst tarafında, diyaframın hemen altında yer alır. Erkeklerde ortalama 1400-1800 gram, kadınlarda ise 1200-1400 gram ağırlığındadır (Karıncaoğlu, 2009). Karaciğerin birçok önemli metabolik fonksiyonu bulunmaktadır. Diğer organlar ile birlikte düzenleyici olarak da önemli görevleri vardır (İnal, 2016). Serum proteinlerinin birçoğu karaciğerde üretilmektedir. Bu proteinlerden biri olan albümin, karaciğerin sentez kapasitesini göstermesi açısından önemli bir yer tutmaktadır (Seymen, 1996). Pıhtılaşma proteinleri de karaciğerde üretilmektedir. Karaciğer yetersizliği tablolarında, albümin düşüklüğü ve pıhtılaşma zamanında uzama görülmüştür. Bunların yanında, bağışıklıkta görevli proteinlerin üretiminde de karaciğer görevlidir (Pratt, 2016). Amino asitlerin çeşitli işlemlerden geçmesiyle oluşan amonyak, yine karaciğerde üreye çevrilmektedir (Erbaş, 1996).

Karaciğer, kolesterol sentezi yapabilmektedir. Diyetle alınan kolesterol miktarına göre kolesterol sentezinin yönü değişmektedir (Erbaş, 1996). Üretilen kolesterolün bir kısmı, safra asiti yapımında kullanılmaktadır. Bununla birlikte karaciğerde trigliseridler, fosfolipidler, lipoproteinler sentezlenmekte ve keton üretilmektedir. Sentezlenen yağ, lipoproteinler içine taşınarak depolanmaktadır (Taşdoğan, 2019). Karaciğer, aynı zamanda bir glikojen deposudur. Açlık durumunda, vücuda enerji sağlamaktadır (Erbaş, 1996). Açlık durumu oluştuğunda, karaciğerde glikojen yıkılır. Uzun süreli açlık dönemlerinde ise glikojen miktarı azalmaktadır. Böylece kan şekerinin aniden düşmesine engel olunmaktadır. Karbonhidratların sindirimi sonucu oluşan fruktoz ve galaktoz, yine karaciğerde glikoza dönüştürülmektedir (Taşdoğan, 2019).





**Şekil 2.1.** Karaciğer anatomisi.  
(Muriel, 2017).

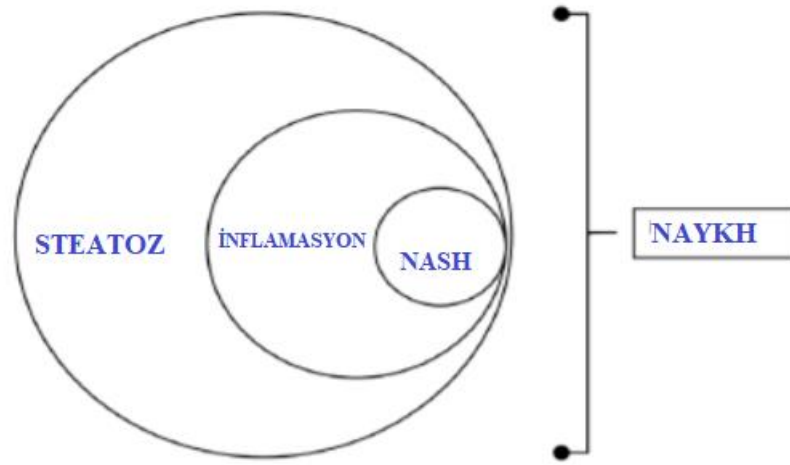
Vücuda alınan ilaçlar ve toksik maddeler, karaciğerde metabolize edilerek vücuttan atılır. Karaciğere gelen kan, birçok bakteriyi de beraberinde getirir. Getirilen bu bakteriler, Kupffer hücreleri olarak bilinen karaciğer hücreleri tarafından temizlenmektedir. Karaciğer, D vitamini gibi bazı hormonları da etkin hale getirmektedir. Karaciğer, hormon ve ilaçları işleyerek safra yoluyla uzaklaştırmaktadır (Loğoğlu, 1996).

Karaciğer hastalıklarına ilişkin laboratuvar incelemeleri, karaciğer fonksiyon testleri olarak adlandırılmaktadır (Aranda ve Sherman, 1998). Rutin karaciğer testleri olarak genellikle alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT), bilirubin, albümin ve protrombin zamanı (PT) testleri kullanılmaktadır. Bunların yanında, karaciğer yağlanması gibi tabloların tespitinde karaciğer biyopsisine de gereksinim duyulabilmektedir (Özdemir, 2008).

Karaciğerin kendini yenileme özelliği vardır. Ancak karaciğer yağlanması olduğu ve ilerlediği zaman, karaciğer yukarıda tanımladığımız pek çok önemli fonksiyonu yerine getirememektedir (Taşdoğan, 2019).

## 2.2. Karaciğer Yağlanması

NAYKH'nin temel bulgusu, hepatositlerdeki yağ birikimidir (Abdelmalek ve Diehl, 2007). Alkol alımı olmaksızın, karaciğer ağırlığının %5 üzerinde yağ içermesi 'NAYKH' olarak belirtilmektedir (Kızılaslan, 2020). Alkolik olmayan kavramı için tek bir görüş olmamasına rağmen çalışmaların genelinde kadınlar için 20 gram, erkekler için 30 gram günlük alkol tüketim sınırı kabul edilmektedir (Adams ve ark., 2005). Yağlanma ile karaciğer inflammasyon ve fibrozis gibi durumlara duyarlı hale gelmiştir (Abdelmalek ve Diehl, 2007). NAYKH; basit steatoz, steatohepatit siroz ve hepatosellüler karsinom şeklinde görülebilmektedir (Tüten ve ark., 2014). Basit steatozda, hastalarda karaciğerde yağlanma görülürken inflammasyon bulunmamaktadır (Erickson, 2009). İnflammasyon ve fibrozis görülmeye başlanmış ise hastalık tablosu steatohepatit ya da siroza ilerlemiş olabilir (Cankurtaran ve Arslan, 2002).



**Şekil 2.2.** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu.  
(Sonsuz ve Baysal, 2011).

Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde şişme, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulgular var ise nonalkolik steatohepatitten söz edilebilir (Erickson, 2009).

Yağlanma ile sonuçlanan hastalık sürecinde ilk etkiyi insülin direnci oluşturur (Abdelmalek ve Diehl, 2007). İnflamasyon ve fibrozise neden olan ikinci darbeye; oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, bazı sitokinler ve hormonlar yol açmaktadır (Day ve Saksena, 2002). Day ve James (1998) geliştirdikleri ‘çift vuruş (two hits)’ hipotezi ile steatoz (ilk vuruş) ve inflamasyon-fibrozis (ikinci vuruş) sürecini açıklamaya çalışmıştır. İnflamasyon-fibrozise yol açan ikinci darbeden sorumlu faktörlerin sağlıklı bir karaciğerde etkisi kırılırken, yağlanmış bir karaciğer bunu başaramaz ve hastalığın progresif formlarına dönüşecek süreç başlamış olur (Day ve Saksena, 2002).

### **2.3. Karaciğer Yağlanmasının Tarihçesi**

1980 yılında Ludwig ve ark., histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzemesine rağmen kişilerin alkol kullanmamasından dolayı bu hastalık tablosunu NASH olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama, karaciğer yağlanmasının bir hastalık olarak ele alınmasındaki bugünkü bakış açımızı oluşturmuştur (Saka ve ark., 2013). NASH isminin kullanılmasından sonra NASH olguları ile benzer klinik özellikler taşımasına rağmen bulguların tümünü göstermeyen olgular dikkat çekmiştir. Bunun üzerine de NAYKH kavramı oluşmuştur (Adinolfi ve ark., 2005).

Bu ayırım öncesinde, karaciğer biyopsilerinde tespit edilen karaciğer yağlanması sadece alkol ve bazı ilaçların bir komplikasyonu olarak değerlendirilmekteydi (Toprak, 2011). Ayırım sonucunda, aşırı alkol tüketiminin yanı sıra hepatit C, metabolik hastalıklar, diyabet, obezite, serum trigliserid düzeylerinin yüksekliği gibi pek çok etkenin karaciğer yağlanmasına yol açabileceği görülmüştür (Sonsuz, 2007; Toprak, 2011).

### **2.4. Karaciğer Yağlanmasının Epidemiyolojisi**

Günümüzde NAYKH, sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından kabul edilmektedir (Wigg ve ark., 2001). Hastalık, Batı toplumlarında dünyanın geneline

göre daha sık görülmektedir. Diyet alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşama geçişin de etkisiyle dünyada belirgin bir artış görülmektedir (McCullough, 2004).

Karaciğer yağlanması üzerine epidemiyolojik çalışmalar, genellikle NAYKH konusunda yapılmaktadır. NAYKH prevalansının Avrupa ülkelerinde %25, Asya'da %15-20 ve Amerika'da %30 civarında olduğu bildirilmiştir (Louvet ve ark., 2009; Fazel ve ark., 2016; Wigg ve ark., 2001). Erişkinler üzerinde yaptığı popülasyon bazlı tarama çalışmalarında NAYKH'nin %17-33 arasında görüldüğü obezite varlığında ise bu oranın %75'e kadar çıkabildiği görülmüştür (Wigg ve ark., 2001). Aynı çalışmada NASH sıklığı da yaklaşık %3 civarında bulunmuş ve NASH'lı bireylerin %30-40'ında hastalığın fibroz ve siroza kadar ilerlediği bulunmuştur (Wigg ve ark., 2001; Dietrich ve Hellerbrand, 2014).

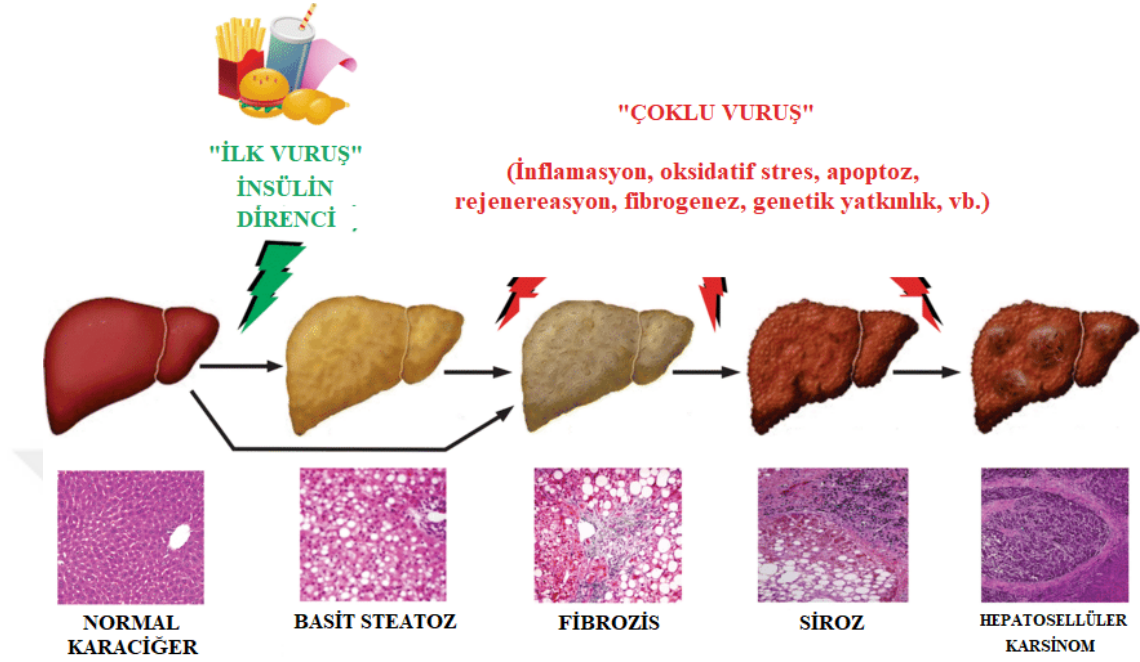
Çalışmalar, NAYKH prevalansının dünya genelinde arttığını gösterirken, çocuk ve adolesanlardaki bu artış ise endişe vericidir (Basaranoglu ve ark., 2013).

## **2.5. Karaciğer Yağlanmasında Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

NAYKH, trigliseridlerin sentezi ile yıkımı ya da karaciğerden uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozularak hepatositlerde birikmesiyle başlamaktadır (McClain, 2004). NAYKH'ye özgü bir klinik bulgu olmamasına rağmen hastaların genelinde karaciğer büyümesi sık görülmektedir. NAYKH'nin diğer klinik bulguları nadiren de olsa sirozu işaret edebilmektedir (Reid, 2001). Karaciğer yağlanması görülen hastaların klinik değerlendirmesi için alkol kullanıyorlarsa alkol tüketimleri ile yağlanma yapıcı etkisi olan ilaçları sorgulanmalı; boy ve kiloları ölçülerek beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmalıdır (Sonsuz, 2007; Reid, 2001).

Karaciğer yağlanmasında, sıklıkla normalin 1-3 katına çıkabilen ALT, aspartat aminotransferaz (AST) enzim düzeyleri görülmektedir. Bazı hastalarda, nadiren kısa süreli ve geçici olarak transaminazlar yüksek düzeyde bulunmaktadır (Sanyal ve ark., 2001). Transaminazların durumuna göre steatoz ya da steatohepatit

arasında ayırım mümkün değildir. Fakat sirotik evrede olmayan hastalarda, ALT düzeyi AST düzeyinden daha yüksektir (Sonsuz, 2007).



**Şekil 2.3.** Karaciğer yağlanması aşamaları.  
(Bessone ve ark., 2019).

Bazı olgularda, demir ve ferritin seviyeleri yüksek bulunmaktadır. Fakat beklenenin aksine parankimal demir birikimi sınırlı miktarda kalmaktadır (George ve ark., 1998; Uraz ve ark., 2005). GGT enzim düzeyi genelde yüksek seyretmektedir. Olguların yarısına yakınında hafif ALP artışı görülmektedir. Bilirubin, albumin, globulin düzeyleri ve protrombin zamanı ise normal sınırlarda gözlemlenmiştir (Sonsuz, 2007). Yağlı karaciğer olgularının biyokimyasal bulgularının yanında, hastalığa eşlik eden metabolik bozukluklar da araştırılmalıdır. Hastalarda HOMA yöntemi kullanılarak insülin direncinin hesaplanmasının yararlı olduğu düşünülmektedir (Marchesini ve ark., 2003). Bu yöntemde İnsülin Direnci (ID) = insülin x açlık kan şekeri (mmol/L)/22,5 formülü ile hesaplanır (Sonsuz, 2007).

## 2.6. Karaciğer Yağlanması Radyolojik Bulgular

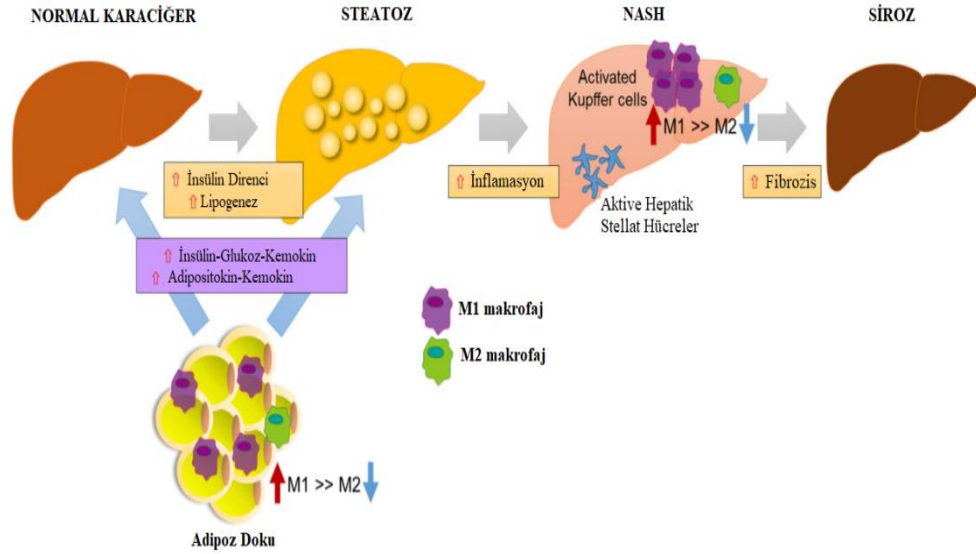
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında ve yağlanma miktarının belirlenmesinde mevcut altın standart, karaciğer biyopsisidir. Fakat işlem invaziv olduğundan, küçük ve büyük komplikasyonları olabilmektedir (İdilman ve Karaaltıncaba, 2014). Ayrıca hastalığın spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının olmayışı, tanı konulmasında radyolojik incelemelerin önemini artırmaktadır (Saadeh ve ark., 2002). Biyopsinin yan etkilerinden ve spesifik bulguların olmamasından dolayı hastalığın tanı ve takibinde ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemler önem kazanmıştır (İdilman ve Karaaltıncaba, 2014).

Saadeh ve ark. (2002) yaptığı çalışmaya göre; US, yağlanmanın saptanmasına ve derecelendirilmesine de imkân vermektedir. Ancak bu derecelendirmede, yağlanmanın takibi açısından ne kadar yararlı olduğu araştırılmaktadır.

BT’de, karaciğer dansitesi ölçülerek veya kontrastlı çalışmalar yapılarak karaciğer ve dalak kıyaslanarak karaciğer yağlanması tanılabilmektedir. Ayrıca biriken yağ miktarı az olduğundan, BT ve MRG’nin tanılamada önemi daha fazladır (Oliva ve ark., 2006).

## 2.7. NAYKH’nin Obezite ve İnsülin Direnci İle İlişkisi

Beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve hareketin azalmasıyla obezite ve obezite ilişkili hastalıklarda artış görülmektedir (Motor ve ark., 2014). Kalp-damar hastalıkları, ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği, diyabet gibi hastalıklarda insülin direnci artışa neden olduğundan önemli bir halk sağlığı sorunudur (Reaven ve ark., 2004). İnsülin direnci, normal seviyede bulunan insüline karşı yanıtın azalması olarak tanımlanmaktadır. Obez ve diyabetik bireylerde, insülin direnci daha sık görülmektedir ve glukozu hassasiyet azalmıştır. Genetik nedenler ve fiziksel hareket yetersizliği de insülin direncine yol açabilmektedir (Flier, 1992; Ergün, 2003).



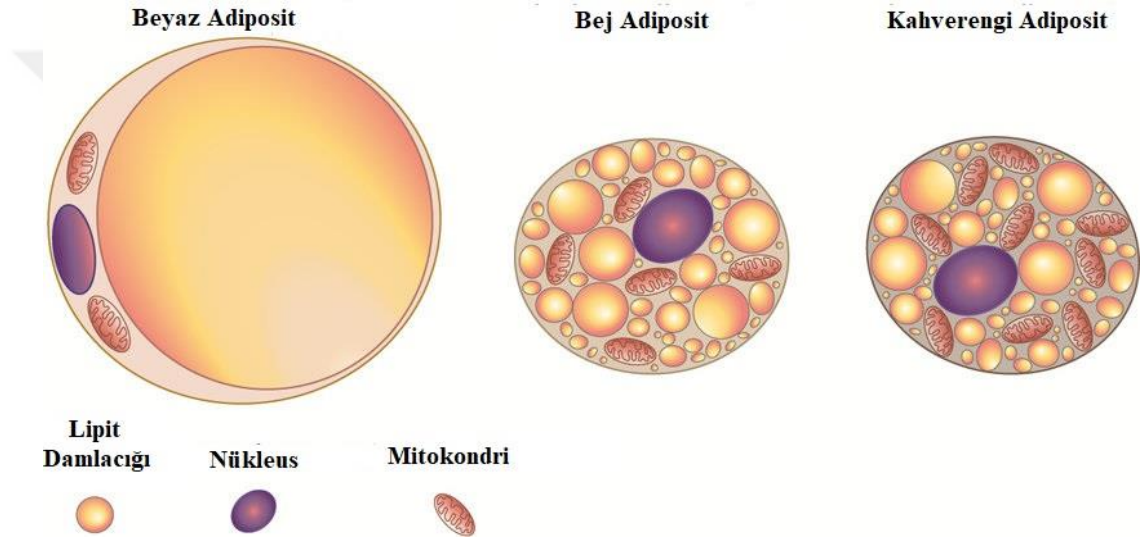
**Şekil 2.4.** Karaciğer yağlanması insülin direnci ve obezite ile ilişkisi.  
(Kitade ve ark., 2017).

Obezite, yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanmaktadır. Vücuttaki yağ dokusu, beyaz ve kahverengi yağ dokusundan oluşur (Nadir ve Oğuz, 2009). Beyaz yağ dokusundan adipokinler olarak tanımlanan bir grup biyo-etkin polipeptit üretildiği ve adipokinleri salgılayarak endokrin bir organ gibi çalıştığı gösterilmiştir. Üretilen adipokinler pek çok kronik hastalığın (kalp-damar hastalıkları, inflamasyon, insülin direnci, metabolik hastalıklar vb.) gelişmesine neden olmaktadır (Motor ve ark., 2014).

Adipoz dokunun asıl görevi enerji depolamaktır. Yağ asidi üretilerek ya da mobilize yağlar depolanarak bu görev yerine getirilmektedir (Jacobi ve ark., 2012). Yağ dokusu, vücuda fiziksel koruma sağlamanın yanında yağda eriyen vitaminlerin depolanmasında da görevlidir (Nadir ve Oğuz, 2009). Vücut yağ miktarını direkt olarak ölçmek zor olmasına rağmen kişinin vücut ağırlığının boyunun karesine bölünmesiyle elde edilen BKİ, yağ miktarının tahmininde kullanılabilir (Motor ve ark., 2014). ‘Türkiye Sağlık Araştırması 2019 verilerine göre; ülkemizde obezite oranı kadınlarda %24,8’ken erkeklerde %17,3 oranında bulunmuştur.

## 2.8. Adipöz Doku Özellikleri

Adipöz doku, enerjinin depolandığı bir doku olmasının yanında endokrin bir organ gibi metabolizmayı düzenleyen dinamik bir yapıdadır (Coelho ve ark. 2013). Adipöz dokuda, adipositler ve adipositler arasındaki bağ dokudan otokrin, parakrin ve endokrin etkileri bulunan ‘adipokin’ ya da ‘adipositokin’ denilen proteinler salgılanmaktadır (Gimble, 2003). Adipositler kaynağına, vücuttaki dağılımlarına ve homeostatik görevlerine göre; beyaz adipöz doku, kahverengi adipöz doku ve bej adipöz doku olarak 3 tipe ayrılmaktadır (Gaggini ve ark. 2013).



Şekil 2.5. Kahverengi, beyaz ve bej adipöz dokular.  
(Paul, 2018).

Adipositlerin lipidleri depolama ve serbest bırakma yeteneği, insüline verdikleri yanıt ve adipokinler aracılığıyla oluşturdukları endokrin etkilerinden dolayı immun sistem tarafından etkiye açıktırlar (Di Spirito ve Mathis, 2015).

Beyaz adipositler, depoladığı yağın boyutuna göre büyüklüğü değişen küresel hücrelerdir. Depoladığı yağın hücre hacminin %90'ından fazlasını trigliseridler oluşturmaktadır. Beyaz adipositlerin mitokondriyası değişken olmakla birlikte zayıftır (Saely ve ark., 2012; Gilsanz ve ark., 2012; Saito, 2013). Beyaz adipöz doku, insüline ve glukagona cevap olarak lipogenezis aracılığıyla lipidlerin trigliserid olarak depolamansında görevlidir. Enerji yetersizliğinde ise serbest yağ asitleri dolaşımına katılırlar (Di Spirito ve Mathis, 2015). Beyaz yağ dokusu, visseral beyaz



yağ dokusu ve subkutan beyaz yağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılır. Hormonal etkileşimler, uzun süreli soğuk maruziyeti ve egzersiz gibi çevresel faktörler ile beyaz yağ dokusundan kahverengi adipositler gelişebilmektedir (Mermer ve Acar, 2017). Beyaz adipositlerden biri olan visseral yağ düzeyinin artması sonucu; insülin direnci, Tip 2 diyabet, dislipidemi, aterosklerozis gelişimi, karaciğer yağlanması ve mortalite riski artmaktadır (Stanford ve ark., 2015).

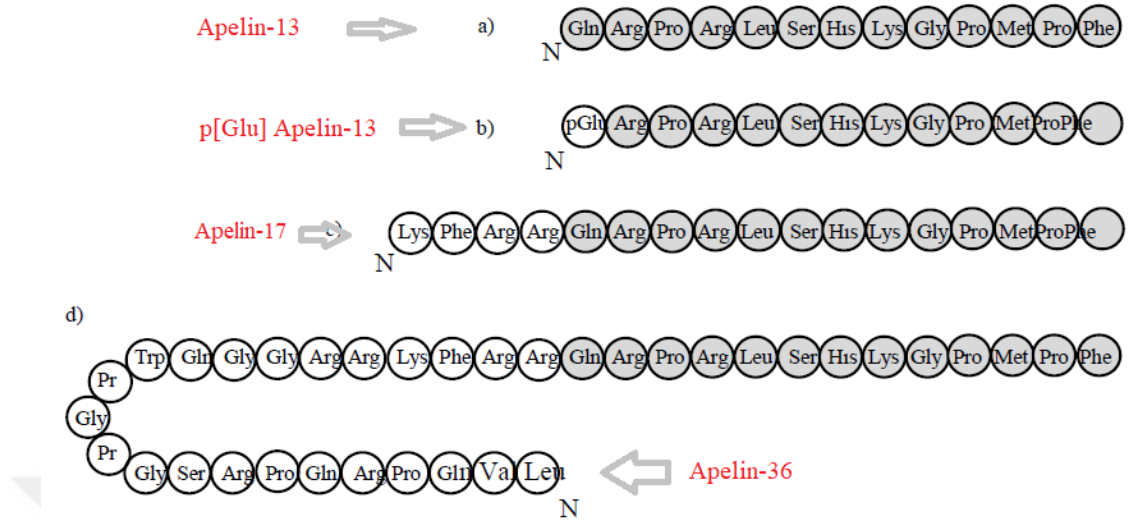
Kahverengi yağ dokusu, küçük yaştaki memelilerde ve yeni doğanlarda çok miktarda bulunurken yetişkinlerde uzun yıllar boyunca bulunmadığı düşünülüyordu. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda, yetişkinlerde metabolik yönden etkin kahverengi yağ dokusunun bulunduğu ve enerji dengesinde önemli görevleri olduğu anlaşılmıştır (Cypess ve ark., 2009; Van Marken Lichtenbelt ve ark., 2009). Artmış kahverengi yağ dokusu etkinliği, kilolu olmakla ilişkilidir ve yaşın ilerlemesiyle kahverengi yağ dokusunun azaldığı ve vücut ağırlığının arttığı görülmüştür. Ayrıca beyaz ve kahverengi adipöz dokular, adipositlerin termoregülasyonlarda ve hormonal fonksiyonlardaki işlevleri sayesinde, enerji depolama ve harcama dengesinin kurulmasını sağlamaktadır (Mermer ve Acar, 2017).

## **2.9. Adipokinler**

### **2.9.1. Apelin**

Adipöz doku, enerji deposu olmasının yanında etkin bir endokrin organ gibi çalışmaktadır (Liu ve ark. 2013). Adipositler ve adipositler arasındaki bağ dokudan ‘adipokin’ denilen proteinler salgılanır (Gimble, 2003). Bu proteinlerin endokrin, otokrin, parakrin gibi çeşitli etileri vardır (Cesir ve Gökçimen, 2012). Apelin reseptörü (APJ) 1993 yılında bulunmuştur (Beltowski, 2006). Apelin, APJ’yi uyaran madde olarak keşfedilmiştir. Prekürsörü 77 amino asitten oluşan preproapelinidir (Tatemato ve ark., 1998; O’Carrol ve ark., 2013). Apelin, santral sinir sisteminde ve birçok perifer dokuda yer almaktadır (Gimble, 2003). Apelin, çeşitli bölgelerinden bölünerek farklı sayıda amino asit içeren parçalar meydana getirir (Sandal ve Tekin, 2013). Enzimatik reaksiyon ile ayrılarak apelin-12, apelin-13, pyroglutamil apelin-

13, apelin-17 ve apelin-36 gibi izoformlara dönüşmektedir (Tatemato ve ark., 1998; O'Carroll ve ark., 2013).

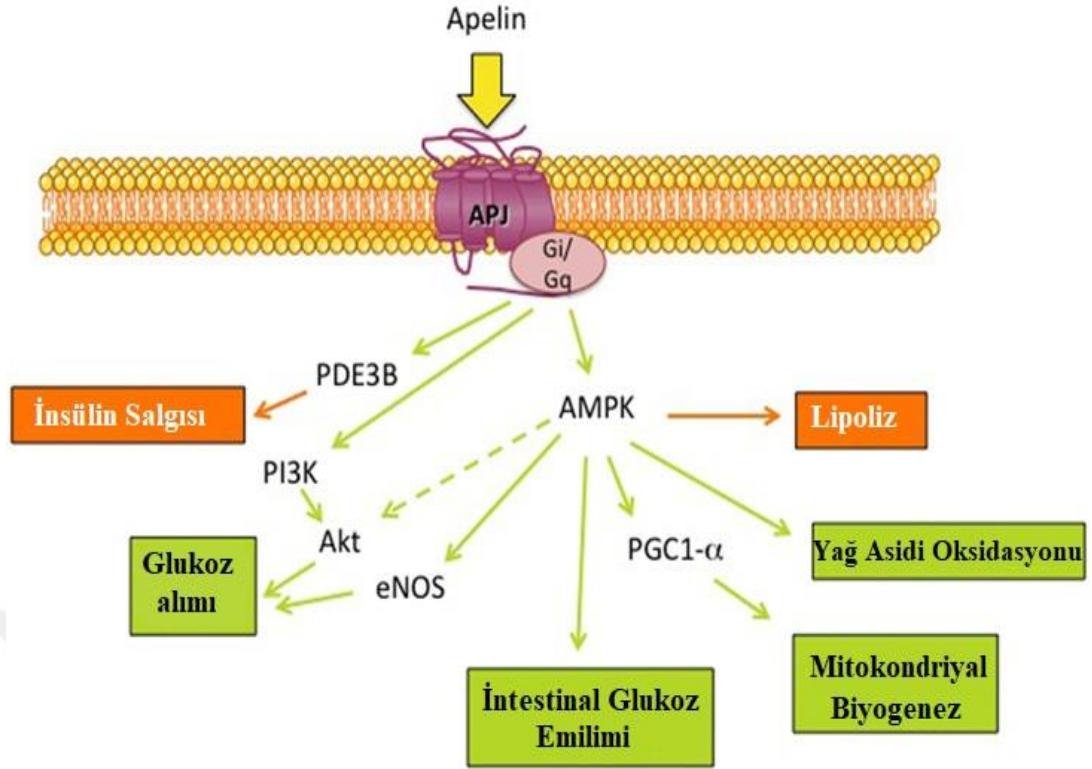


**Şekil 2.6.** Apelinin moleküler yapısı.  
(Sandal ve Tekin, 2013).

Mide öz suyundan apelin izole edilmiştir. Bu süreç, APJ'nin endojen kaynaklı olduğu ve apeline bağlanarak etkisini oluşturduğunu göstermiştir (Tatemato ve ark., 1998).

Reaux ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada; apelinin, kalp-damar hastalıkları ve ön hipofizle ilgili işlevleri ve sıvı homeostazisinin düzenlenmesinde rol aldığını göstermişlerdir. Ayrıca hücre apoptozunun baskılanmasında etkili olduğu ve HIV (İnsan immün yetmezlik virusu) tablosunda ko-reseptör olarak çalıştığı gösterilmiştir (Tang ve ark., 2007; Cayabyab ve ark., 2000).

APJ'nin etkinleşmesinde görevli apelin formları minimum 12 karbon içermelidir (Medhurst ve ark., 2003). Apelin-12 ise en kısa etkin formudur. Daha az karbon içeren apelin-11 ve apelin-10 formlarıysa etkin değildirler. Apelinin etkinliği ve reseptöre bağlanmasında, preproapelin karbonu (büyük uç) önem taşımaktadır (Nagpal ve ark., 1997).



Şekil 2.7. Apelinin metabolik etkileri.  
(Bertrand ve ark., 2015).

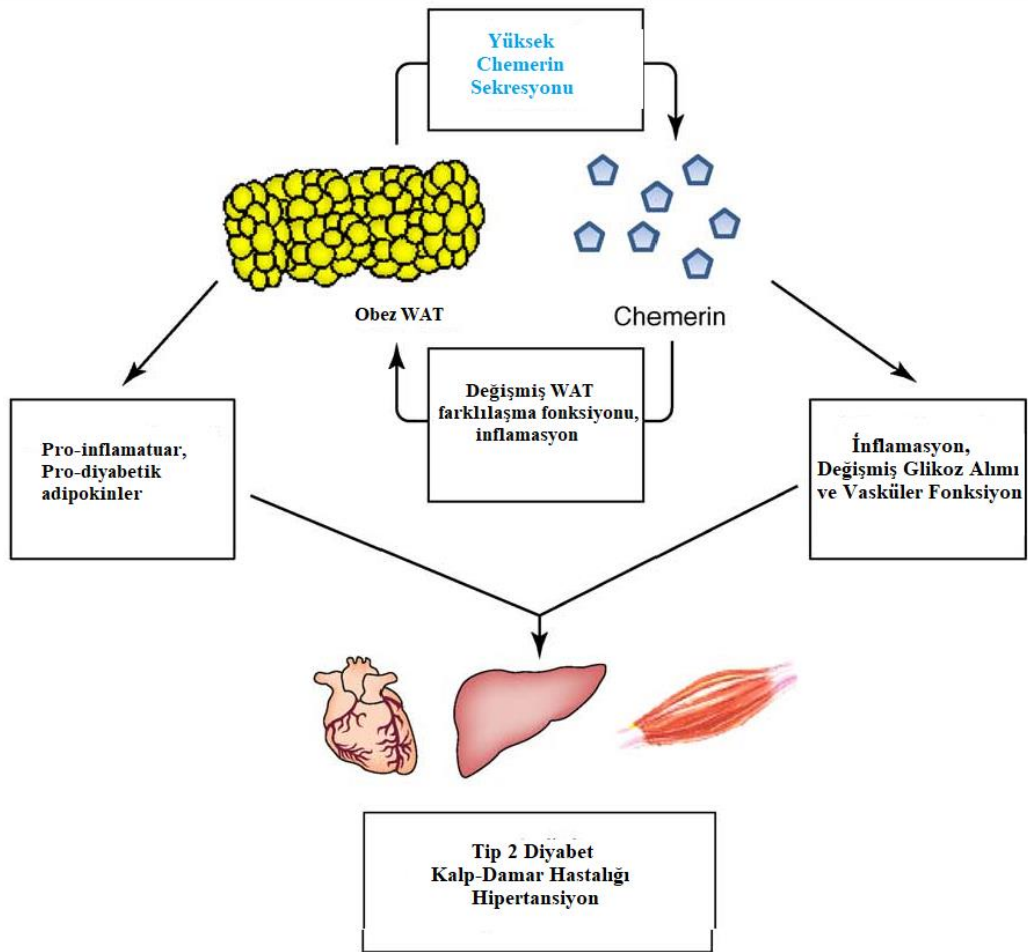
Nagpal ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada; apelin-16 ve apelin-17'nin, apelin-36'dan daha güçlü bir biyolojik etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, apelinin aşağıdaki sistemler üzerine etkileri de gösterilmiştir:

- Beslenme ve sindirim sistemine etkileri
- Homeostazis üzerine etkileri
- Respiratuar(Solunum) sisteme etkileri
- Üreme sistemi üzerine etkileri
- Kalp-damar sistemine etkileri

Apelinin bu sistemlerdeki etki mekanizmaları hakkında çalışmalar sınırlıdır. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2.9.2. Chemerin

Chemerin; yağ dokusundan salınan adipokinler arasında son keşfedilenlerdendir (Nagpal ve ark., 1997). İnsan ve fare adipositlerinden 2007 yılında elde edilmiş olup kemokin reseptörü 1'in (CMKLR1) doğal bir ligantıdır (Booth ve ark., 2015; Roh ve ark., 2007). CMKLR1 reseptörü, Chem R23 veya DEZ olarak da bilinmektedir (Nagpal ve ark., 1997). Yapılan çalışmalardan yola çıkarak yağ dokusunun chemerin sinyali için hem üretim yeri hem de hedefi olduğu düşünülmektedir (Booth ve ark., 2015; Roh ve ark., 2007).

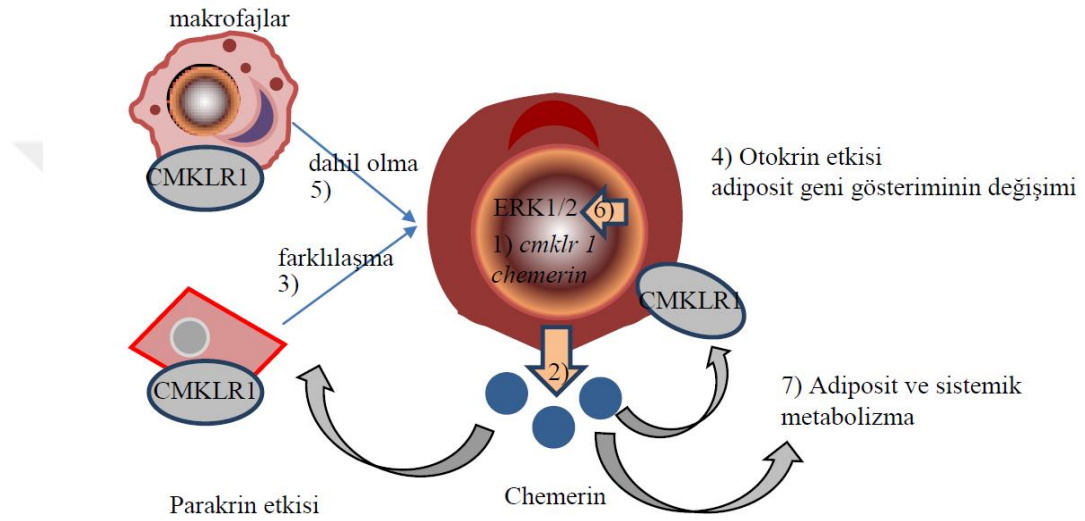


**Şekil 2.8.** Chemerinin metabolik etkileri.  
(Çelik ve Söğüt, 2019).

Chemerinin; hipofiz bezi, akciğerler, adipöz doku, böbrek, ovaryumlar ve karaciğer gibi pek çok doku ve organdan salgılandığı bulunmuştur. CMKLR1'in

daha çok immün sistem hücrelerinde (Makrofaj, nötrofil, dendritik hücreler gibi) yer aldığı saptanmıştır (Wittamer ve ark., 2003).

Chemerin ilk olarak etkin olmayan prochemerin olarak salınır. 18 kilodalton (kDa)'luk prochemerinin C-terminal ucundan plazmin, Faktör XIIa, elastaz, katepsin-G ve serin gibi proteazların etkisi ile 16 kDa'luk etkin yapıdaki chemerin elde edilir (Meder ve ark., 2003; Zabel ve ark., 2005; Wittamer ve ark., 2005).



**Şekil 2.9.** Chemerin ve CMKLR1'in yağ dokusundaki rolleri (Goralski ve ark., 2007).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda; chemerin düzeyi plazmada 3.0 nM bulunmuştur. Serumda ise 4.4 nM'dir (Goralski ve ark., 2007). Chemerinin yağ dokusunda hangi formunun bulunduğu açık değildir. (Kershaw ve Flier, 2004). Beyaz adipoz doku chemerinin hem üretim yeri hem de etki ettiği bölgedir. Chemerinin adiposit üretimi ve adipositlerin görevlerinde etkileri de bulunmaktadır (Goralski ve ark., 2007).

Goralski ve ark. (2007) kobaylar üzerinde yaptığı çalışmada; chemerinin sahip olduğu mRNA miktarı beyaz adipoz doku, plasenta ve karaciğer için yüksekken ovaryumlarda ise orta derecede bulunmuştur. CMKLR1'in mRNA miktarı beyaz yağ dokusunda en yüksek iken karaciğer, kalp ve plasentada orta düzeyde bulunmuştur. Diğer dokularda ise çok düşük düzeyde gösterilmiştir.

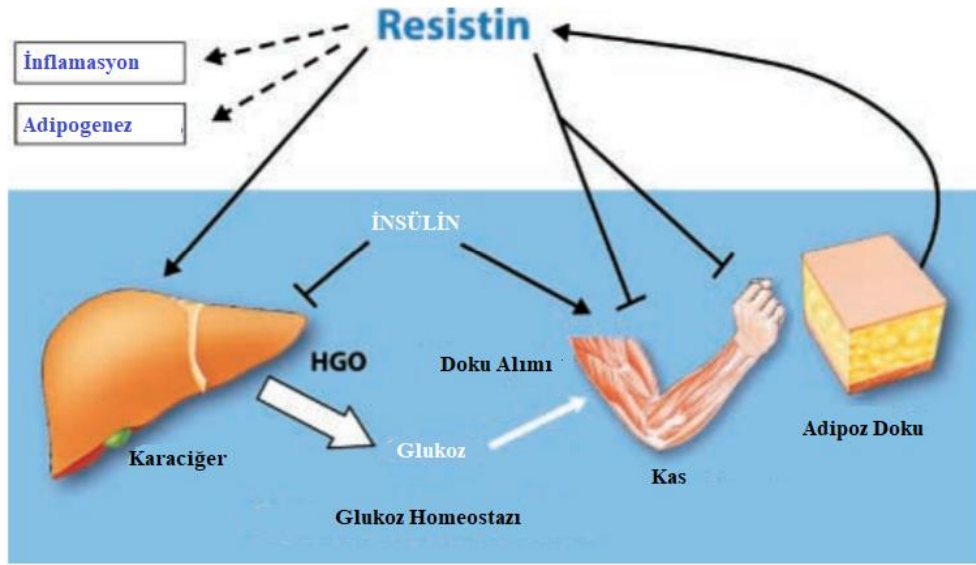
Kahverengi yağ dokusundaki chemerinin ısı regülasyonundan, beyaz yağ dokusundaki chemerinin ise enerji depolanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Fibroblastlar yağ hücresine dönüşürken chemerinin gen ekspresyonu gözlemlenir. Bu ekspresyon, farklılaşmış yağ hücrelerinde farklılaşmamışlara göre daha hızlıdır. CMKLR1 gen ekspresyonu ise farklılaşma sırasında yavaşlamaktadır ve chemerinin CMKLR1 gen ekspresyonunda negatif etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Bozaoğlu ve ark., 2007). Chemerinin inflammasyon veya doku hasarında dendritik ve makrofaj hücreleri için olumlu/olumsuz kimyasal uyarın olarak etki ederek immün sistemde potansiyeli tahmin edilmektedir. Chemerinin CMKLR1 kemotaksisini uyardığı ve bu hücrelerin inflammasyon alanına yönlendirilmesinde etkisi olduğu tahmin edilmektedir (Wittamer ve ark., 2003).

Obeziteye yol açan inflammatuvar cevapla chemerinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Goralski ve ark., 2007). Tansiyonun düzenlenmesinde kilit organ anahtar organ olan böbreklerde yüksek miktarda chemerin salgılanmaktadır. Normal glikoz toleranslı hastalarda yapılan çalışmada tansiyon ile plazma chemerin seviyeleri arasında güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır (Bozaoğlu ve ark., 2007). Chemerinin insülin salgılanmasını artırarak glukoz alınımını uyardığı görülmüştür (Takahashi ve ark., 2008).

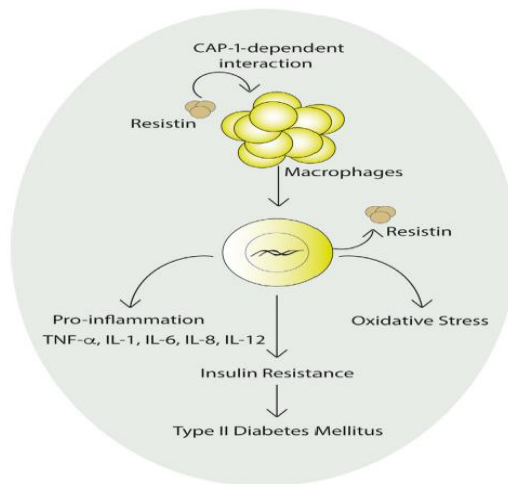
### **2.9.3. Resistin**

Resistin, ilk kez Steppan ve ark. (2001) tarafından yağ dokusuna özgü bir hormon olarak bulunmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; resistinin obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet ile ilişkisini ortaya koymuştur. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi resistin salgılanmasını uarmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; resistin ile insülin direnci, yüksek kan şekeri ve kanda insülin seviyesinin yükselmesi arasında güçlü ilişki görülmüştür (Fujinami ve ark., 2004).



**Şekil 2.10.** Resistinin metabolik etkileri.  
(Stephan ve Lazar, 2004).

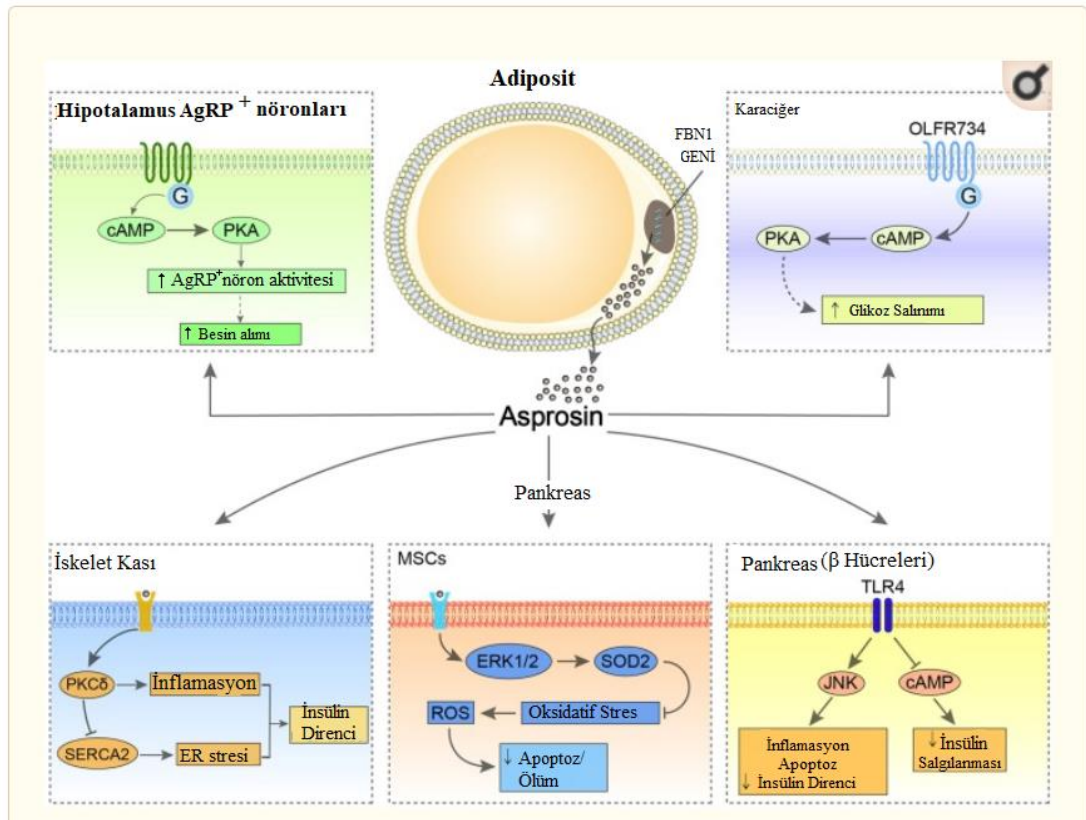
Resistin artışı, C-reaktif protein (CRP) ve koroner arter kalsifikasyonunu artırmaktadır (Reilly ve ark., 2005). İnfeksiyonlarda ise ağır tablolular için faydalı bir sitokin olduğu düşünülmektedir (Koch ve ark., 2009). Bebeklerde resistinin önemli bir akut faz reaktanı (AFR) olduğu tespit edilmiştir (Cekmez ve ark., 2011). Resistin için bu olguları destekleyecek daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.



**Şekil 2.11.** Resistinin metabolik etkileri.  
(Tripathi ve ark., 2020).

## 2.9.4. Asprosin

Asprosin, Romere ve ark. (2016) tarafından fibrillin-1 geni tarafından kodlanan 'ilk protein yapılı glukojenik bir adipokin' olarak bulunmuştur. Asprosinin perifer dokular ve organlar üzerinde iştah, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, insülin direncinin düzenlenmesi ve hücre apoptozu gibi çoklu etkileri vardır. Prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada; fibrilin 1 geninde kesik bir mutasyona bağlı asprosin eksikliği olan bebeklerde, plazma insülin düzeyleri de düşük bulunmuştur. Çalışmadaki prematüre bebeklerin daha az gıda tükettikleri ve bu nedenle aşırı derecede zayıf oldukları bulunmuştur. Bu durum, asprosinin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerindeki olası etkileri olabileceğini göstermiştir (Yuan ve ark., 2020).



Şekil 2.12. Asprosinin metabolik etkileri.  
(Yuan ve ark., 2020).

Asprosin, merkezi reseptörler aracılığıyla iştahı artırmaktadır. Bunu da beslenme kontrol merkezi olan hipotalamus aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir. Asprosin, Agouti-Related Neuropeptide (AgRP) nöronlarının genliğini artırarak zar

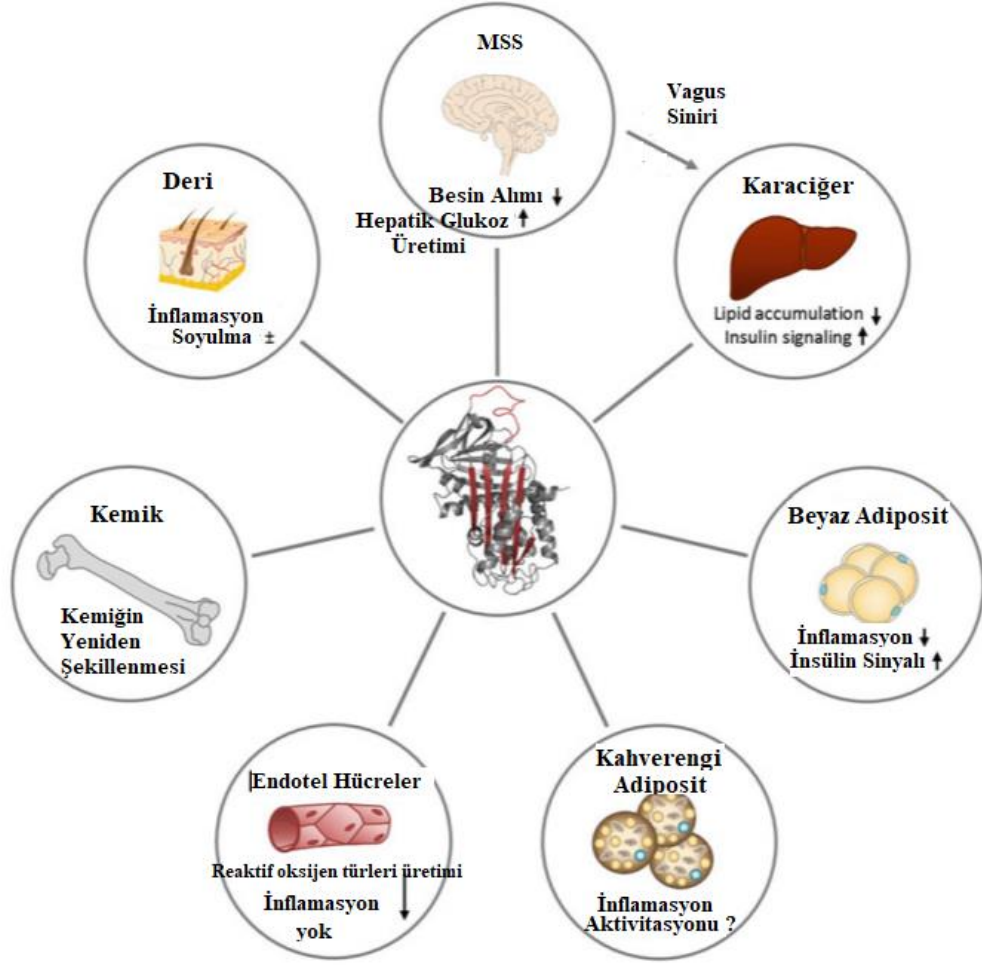


potansiyellerini değiştirmektedir. Asprosin, nöronların etkinliğini inhibe etmekte böylece gıda alımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlemektedir (Duerrschmid, 2017).

### **2.9.5. Vaspin**

Vaspin, antiproteaz inhibitör etkiye sahip olan serin ailesinin bir üyesidir. (Silverman ve ark., 2001). Visseral adipoz dokusundan üretilen vaspin son yıllarda keşfedilmiştir. Öncelikle vaspin Tip 2 diyabete eşlik eden hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi hastalıkları bulunan hayvan modellerinde elde edilmiştir (Kawano ve ark., 1992). Vaspinin etkisi nötrofil elastaz ile alfa-1 antitripsinin ikili ilişkisine benzerdir. Alfa-1 antitripsin iyileştirici ve koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu pozitif etkiyi nötrofil elastazı inhibe ederek sağlamaktadır (Gettins, 2002). Ancak bazı çalışmalarda vaspinin tripsin, ürokinaz, elastaz gibi yaygın proteazlar üzerinde inhibitör etkisinin olmadığı bulunmuştur. Beyaz adipoz dokusunda vaspin için temel hedef olduğu ortak görüşken hedef proteazları tam olarak bilinmemektedir (Hida ve ark., 2005).

Youn ve ark. (2008) tarafından kobaylar üzerinde yapılan çalışmada; diyabet geliştirilip tedavi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrası vaspin düzeyleri ölçülmüştür. Vaspin düzeyinin bu tedaviler ile artış gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmaya istinaden vaspin üretiminin diyabetin seyrinin kötüleşmesiyle azaldığı insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğü görülmüştür. Yine bu tarz çalışmalardan yola çıkarak vaspinin beyaz yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırdığı düşünölmektedir. Ayrıca zayıf bireylerde kilolu bireylere göre daha düşük serum vaspin seviyeleri belirlenmiştir.



**Şekil 2.13.** Vaspinin metabolik etkileri.  
(Weiner ve ark., 2018).

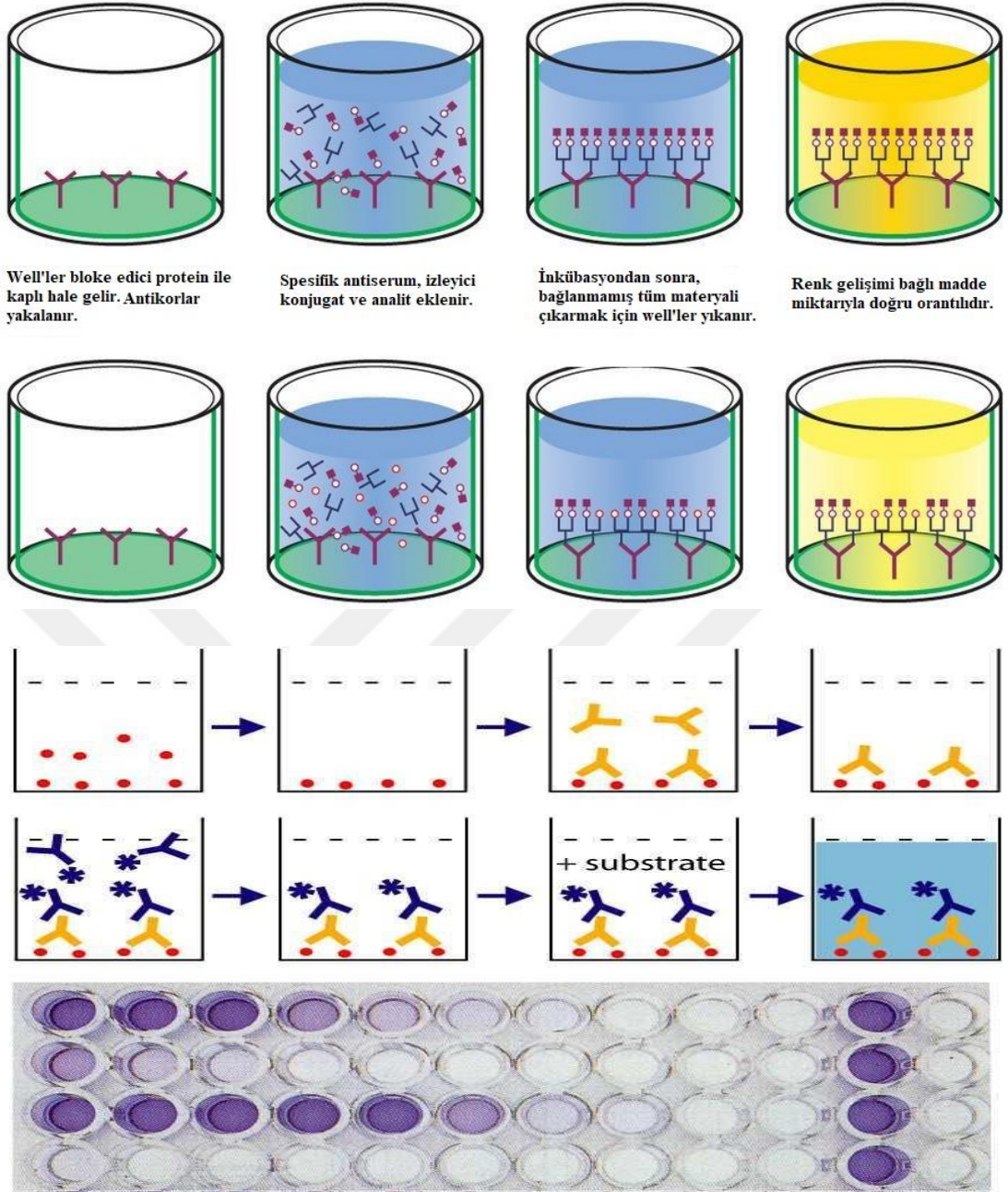
Obezlerde leptin, resistin ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ekspresyonu yükselmekte, adinopektin ekspresyonu düşmektedir. Vaspinin leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu azalttığı, adinopektin ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur (Ma ve ark., 1996). Bu çalışmalar obezite ve pek çok hastalığa yol açan metabolik sendromun vaspin seviyesiyle ilişkisini düşündürmüştür (Ye ve Goldsmith, 2001). Obez kobaylara verilen vaspin glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını arttırmıştır (Youn ve ark., 2008). Vaspinin obezite ve insülin direncinde koruyucu bir rol aldığı düşünülmektedir (Klötting ve ark., 2006).

## 2.10. Ölçüm Yöntemleri

### 2.10.1. ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)

Çözeltideki protein konsantrasyonu çok düşük olduğunda; spektrofotometri, turbidimetri ve nefelometri gibi yöntemler nicel ölçüm için yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda ELISA yöntemi kullanılabilir.

ELISA, antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik testlerden biridir. Antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzim ile işaretli konjugant ve enzim substratının oluşturduğu rengin ölçümü esasına dayanan bir testtir (Crowther, 2009). Hangi maddeye özgü olduğunu bildiğimiz antijen ile örneklerdeki antikoru, antikorum tipini ve miktarını veya elimizde antikor var ise de antikora özgü antijeni ve miktarını belirleyebiliriz. ELISA testinin direkt, indirekt ve sandviç ELISA gibi çeşitleri vardır. En sık kullanılanı ise sandviç ELISA'dır (Fung, 2009). Sandviç ELISA tekniği; bir antikor ile tanınabilen ve en az 2 farklı antijen taşıyan maddelerin tespitinde önemlidir. Bu yöntemde aranılan antijen ve tespit edilmiş antikor arasında antijen-antikor kompleksi oluşur. İşlem sonuna doğru da renk değişikliği olur. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortama bir substrat eklenerek spektrofotometrik olarak enzim etkinliği ölçülür (Arda ve ark., 1998).



Şekil 2.14. ELISA testi.  
(Montassier, 2015).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Denek Seçimi

Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 13.02.2021 tarih ve E.10516 sayılı 'Etik Kurul Onayı' alındı. Balıkesir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları/Endokrinoloji ve Gastro-enteroloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan 45 hasta ve 44 sağlıklı kontrol kişi çalışmaya dâhil edildi.

##### 3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Hepatosteatozis lehine ekojenite artışının ultrasonografi ile gösterilmesi
- Çalışmaya girmeyi kabul etmek

##### 3.1.2. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Alkol alımının olması
- Diyabet tanısı olan hastalar
- Viral hepatit mevcut hastalar
- Herhangi bir etiyolojiye bağlı karaciğer sirozu ve/veya yetmezliği olması veya başka bir kronik karaciğer hastalığı öyküsü olması
- Non-alkolik yağlı karaciğerde kullanılabilen veya hastalığa neden olabilecek metformin, pioglitazon, liraglutid, vitamin E, amiodaron, metotreksat, valproat, prednizon, tamoksifen gibi veya başka bir hepatotoksik ilaç kullanımı olan hastalar
- Anti-lipidemik, statin-fenofibrat benzeri ilaç kullanımı olan hastalar
- Malign hastalık öyküsü olması
- Gebelik

- Son dönem böbrek yetmezliği olması
- Çalışmaya girmeyi kabul etmemek

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara, hasta yakınlarına ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan kontrol grubuna çalışma içeriği hakkında bilgi verildi. Kabul eden bireylerin yazılı onayları alındı. Olguların yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu, ağırlık, BKİ, bel çevresi (WC), sistolik kan basıncı (SBP), diastolik kan basıncı (DBP), nabız, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil (Neu), lenfosit (Lym), platelet (Plt), glukoz, insülin, insülin direnci düzeyi (HOMA-IR), HOMA2- $\beta$ , üre, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), ürik asit, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin (Tbil), direkt bilirubin (DirBil), indirekt bilirubin (İndirBil), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol (TC), tiroglobulin (TG), albumin, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), INR (International normalized ratio), protrombin zamanı (PTZ), Ferritin, CRP, tiroid uyarıcı hormon (TSH), Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), Anti Hepatit C (Anti-HCV) öyküsü ile ilaç kullanım bilgileri kaydedildi.

Her iki grupta çalışma amacına uygun olarak etiyolojik ilişki çerçevesinde hastalarda apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspın düzeylerine bakılarak hormon düzeyleri ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hastalarda farkın olup olmadığı araştırıldı.

### **3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması**

Çalışma grubunda yer alan tüm hastalardan 8-12 saatlik açlıktan sonra sabah alınan venöz kan örnekleri 4000 rpm'de, 15 dakika süreyle +4 °C'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bekletmeden tam kan sayımı, sedimentasyon hızı ve rutin klinik biyokimya parametreleri olan glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, bilirubin, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri ile AST, ALT, GGT, ALP aktiviteleri çalışıldı. Tüm serum örneklerindeki apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspın düzeyleri bakılana kadar -80 °C'de saklandı.

Çalışma grubunun kan örneklerinde tüm biyokimyasal analizler; Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

#### **3.1.4. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması**

Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu (cm) belirlenirken boy ölçerli mekanik tartı kullandı. Ölçüm, vücut dik pozisyondayken çıplak ayakla, ayaklar yere düz halde basmış halde ve dizler gergin bir şekilde yapıldı. Bireylerin vücut ağırlığı ise aç karnına 100 g hassasiyetinde ve olabildiğince ince kıyafetlerle ölçüldü. Deney grubundaki bireylerin kilo ve boyundan yola çıkarak BKİ değerleri hesaplandı.

#### **3.1.5. Kan Analizlerinin Yapılması**

Serum apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspın düzeyleri ELISA test kiti kullanılarak 'Thermo Scientific-Varioskan Flash Multimode Reader' marka ELISA okuyucu ile sonuçlandırıldı.

#### **3.1.6. Apelin, Chemerin, Resistin, Asprosin ve Vaspın Düzeylerinin Ölçümü**

Çalışmaya alınan tüm olguların;

- Serum apelin düzeyinin ölçümü için ELK Biotechnology ELISA kit (Katalog No: ELK4069, Çin)
- Serum chemerin düzeyinin ölçümü için ELK Biotechnology ELISA kit (Katalog No: ELK1953, Çin)
- Serum resistin düzeyinin ölçümü için ELK Biotechnology ELISA kit (Katalog No: ELK1225, Çin)

- Serum asprosin düzeyinin ölçümü için ELK Biotechnology ELISA kit (Katalog No: ELK1585, Çin)
- Serum vaspin düzeyinin ölçümü için ELK Biotechnology ELISA kit (Katalog No: ELK2012, Çin) kullanıldı.

Ölçüm ‘Çift Antikor Sandviç ELISA’ yöntemi esas alınarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce örnekler -80°C’den çıkartılıp oda ısısında çözündürüldü. Çalışma süreci, firmanın vermiş olduğu kit prospektüsünde belirtildiği gibi devam ettirildi. Genel olarak ELISA yöntemi;

❖ Chemerin, resistin, asprosin ve vaspin parametrelerinde:

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate’in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi. 1 kuyucuk ‘kör’ olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara ölçmek istediğimiz proteine karşı antikorla kaplı olan serum örnekleri eklendi ve 37 °C’de, 80 dakika inkübe edildi.

2. İnkübasyon sonrası mikropate içindeki sıvılar döküldü ve özgül olmayan bağlanmaları önlemek için kit prospektüsüne uygun olarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.

3. Yıkama sonrası ‘Biotinylated Antibody’ eklenip 37 °C’de 50 dakika inkübe edildi.

4. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 3 kez yıkama yapıldı. Streptavidin-HRP solüsyonu, her kuyucuğa eklenip 37 °C’de 50 dakika tekrar inkübe edildi.

5. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara ‘TMB Substrate Solution’ eklenip 37 °C’de 20 dakika inkübe edildi. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.

6. Son işlem olarak ‘stop solution’ eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.

7. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Elde edilen absorbans değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı.

Serum chemerin, resistin, asprosin ve vaspin düzeyleri ‘ng/ml’ olarak verildi.



❖ Apelin parametresinde:

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi. 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara ölçmek istediğimiz proteine karşı antikorla kaplı olan serum örnekleri eklendi. Tüm kuyucuklara 'Biotinylated-Conjugate' eklendi ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrası mikropate içindeki sıvılar döküldü ve özgül olmayan bağlanmaları önlemek için kit prospektüsüne uygun olarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
3. Yıkama sonrası 'Streptavidin-HRP' eklenip 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 'Substrate Solution' eklenip 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.
5. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.
6. 450 nm dalga boyunda absorban ölçüldü. Elde edilen absorban değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı.

Serum apelin düzeyi 'ng/ml' olarak verildi.

### **3.1.7. ELISA Sonuçlarının İstatistiksel Analizinin Yapılması**

Çalışmada elde edilen verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, ortalama ve yüzde değerleri kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Grupların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Balıkesir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları/Endokrinoloji ve Gastro-enteroloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından, çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan ve yaşları 19-51 arasında değişen 26'sı kadın 19'u erkek 45 olgu, hasta grubunu oluşturdu. 28'si kadın 16'sı erkek 44 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmamıza 45'i hasta, 44'ü kontrol grubunda olmak üzere toplam 89 kişi katılmıştır. Hasta grubunun ortalama  $\pm$  SS yaş değeri  $37.3 \pm 7.2$  yıl iken kontrol grubunda ise  $24.0 \pm 4.7$  olarak belirlendi. Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $P < 0.001$ ). Hasta ve kontrol grubu katılımcılarının cinsiyet dağılımları; Tablo 4.1'de verilmiş olup cinsiyet dağılımları açısından gruplarda arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (0.572).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlere göre dağılımı.

		HASTA	KONTROL	P
Kadın	N	26	28	0.572
	%	48.1%	51.9%	
Erkek	N	19	16	
	%	54.3%	45.7%	

### 4.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin BMI ve WC Değerleri

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu ortalama  $\pm$  SS BMI değerleri sırasıyla  $30.2 \pm 4.4$  ve  $22.5 \pm 2.8$  olarak belirlendi. BMI değerleri açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.001$ ). Hasta grubu WC ortalama  $\pm$  SS değeri  $101.5 \pm 10.6$  iken kontrol grubu  $76.8 \pm 12.8$  olarak gözlemlendi. Her iki grup WC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $P < 0.001$ ).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan bireylerin BMI ve WC değerleri (Ortalama±SD).

	Hasta	Kontrol	P
BMI	30.2±4.4	22.5±2.8	P<0.001
WC	101.5±10.6	76.8±12.8	P<0.001

### 4.3. Grupların SBP ve DBP Ölçümleri

Hasta grubunun ortalama±SS SBP değeri 123.0±16.3 iken kontrol grubu 114.08±12.0 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grupları SBP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P=0.008).

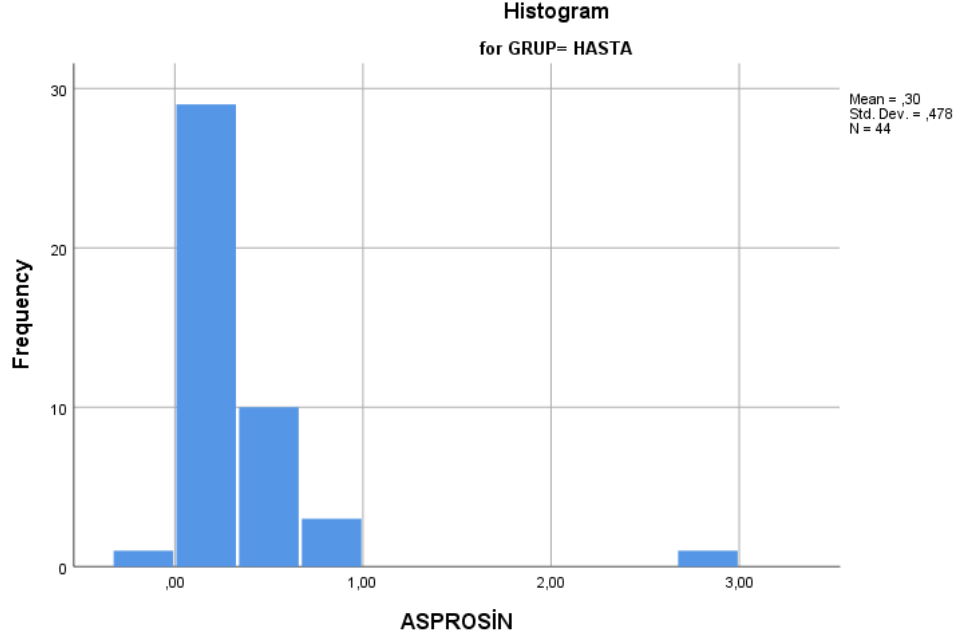
Hasta grubu DBP ortalama±SS değeri 82.5±12.1 iken kontrol grubu 7.9±10.7 olarak belirlendi. DBP değerleri açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.002).

### 4.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Asprosin Düzeyleri

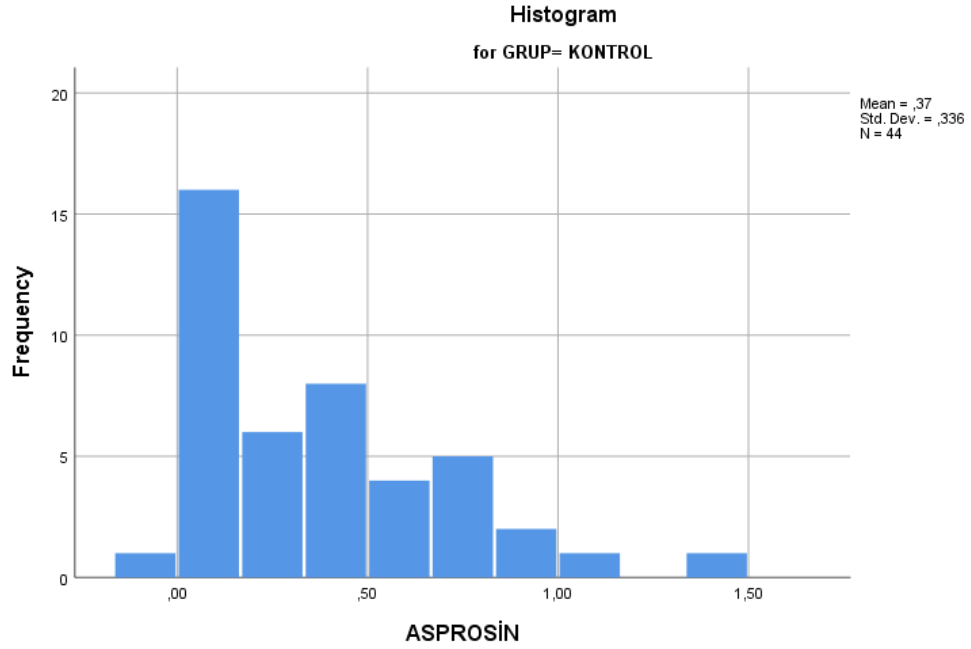
Hasta grubu ortanca (minimum-maksimum) asprosin düzeyi 0.16 (0.01-2.94) iken kontrol grubu ortanca (minimum-maksimum) 0.3 (0.01-1.40) olarak bulundu. Gruplar arasında asprosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P=0.088).

**Tablo 4.3.** Çalışmaya katılan bireylerin asprosin değerleri.

		Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Asprosin	Hasta	0.16	0.01	2.94	0.088
	Kontrol	0.3	0.01	1.40	



**Şekil 4.1.** Hasta grubunun asprosin düzeyleri dağılımı.



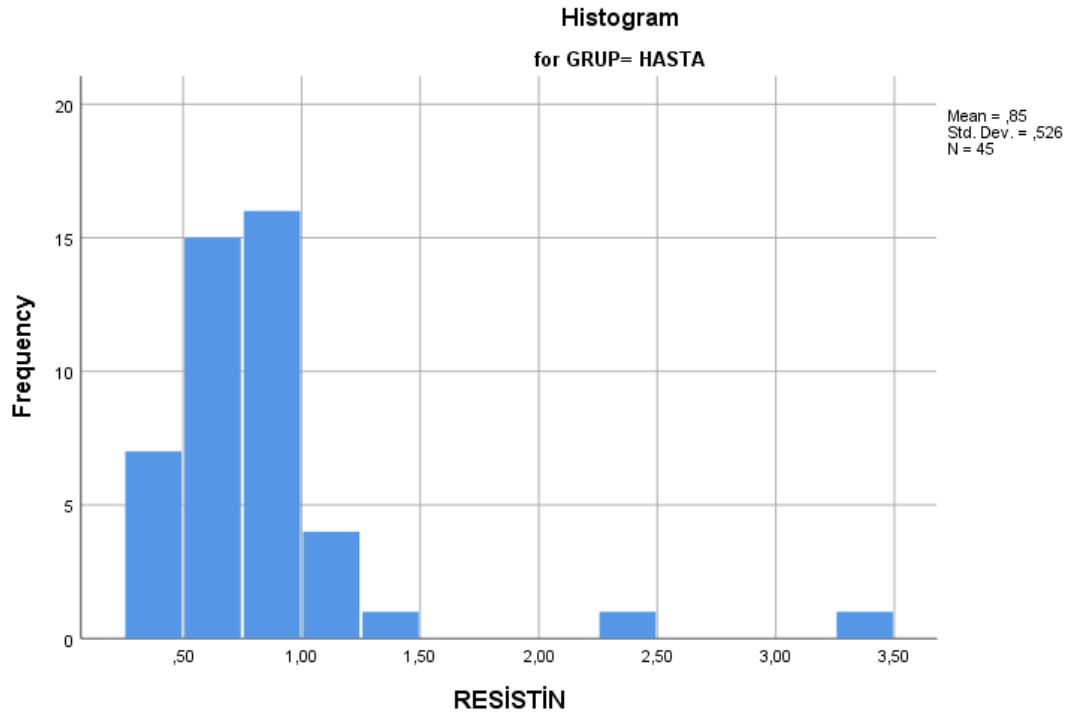
**Şekil 4.2.** Kontrol grubunun asprosin düzeyleri dağılımı.

#### 4.5. Çalışmaya Katılan Bireylerin Resistin Düzeyleri

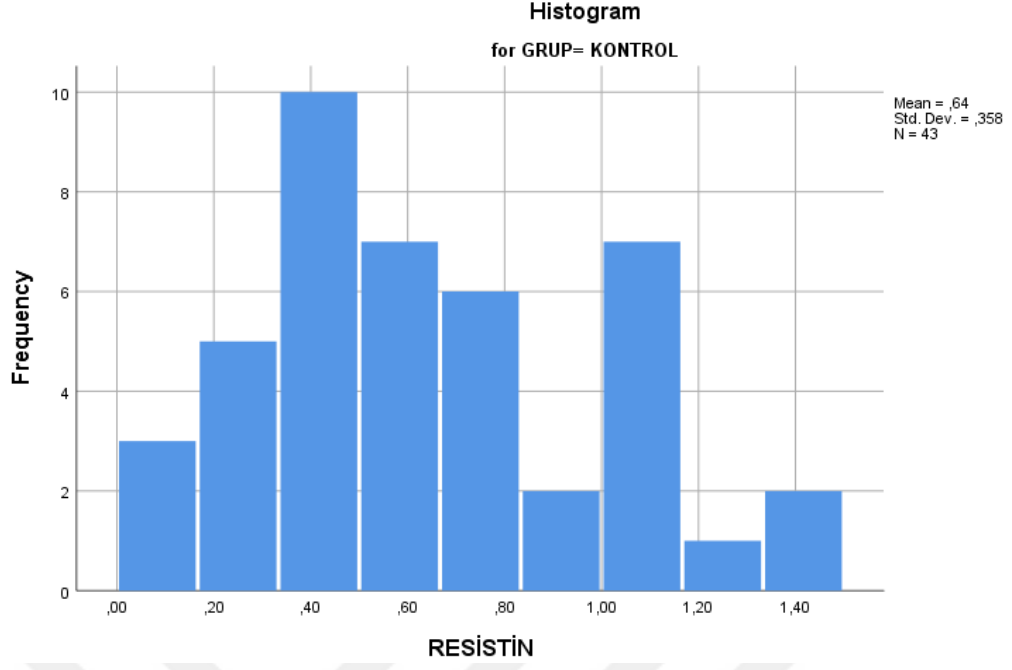
Resistin düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları değerlendirildiğinde ortanca (min-max) değerleri sırasıyla 0.78 (0.39-3.49) ve 0.57 (0.08-1.5) olarak gözlemlendi. Her iki grup arasında resistin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlemlendi (P=0.03).

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol grubunun resistin düzeyleri.

		Ortanca	Minimum	Maksimum	P
Resistin	Hasta	0.78	0.39	3.49	0.03
	Kontrol	0.57	0.08	1.5	



**Şekil 4.3.** Hasta grubunun resistin düzeyleri dağılımı.



**Şekil 4.4.** Kontrol grubunun resistin düzeyleri dağılımı.

#### **4.6. Çalışmaya Katılan Bireylerin Apelin, Chemerin ve Vaspın Düzeyleri**

Çalışmamızda apelin, chemerin ve vaspın parametrelerine ait ELISA sonuçları üretici firma tarafından bildirilen ölçüm limitlerinin dışında tespit edildiğinden; düzeyleri kantitatif olarak belirlenememiştir.

#### 4.7. Biyokimyasal Sonuçlar

**Tablo 4.5.** Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal veriler.

	Hasta Grubu					Kontrol Grubu					P
	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	Ortalama	SS	Ortanca	Minimum	Maximum	
Hb	13.8	1.8	13.5	9.0	16.8	14.4	1.3	14.2	12.5	17.5	0.089
Htc	40.8	4.8	40.0	28.0	49.0	42.0	3.5	41.4	36.6	49.6	0.171
WBC	7.2	2.0	7.0	1.9	14.8	7.2	1.7	7.2	4.4	12.2	0.982
NEU	4.2	1.5	3.9	0.6	10.2	4.3	1.6	4.0	1.9	9.7	0.646
LYM	2.3	0.6	2.3	1.0	3.6	2.2	0.5	2.2	1.2	3.4	0.27
Plt	268.3	63.6	256.0	134.0	440.0	280.8	60.8	279.0	126.0	415.0	0.346
Glukoz	95.6	10.8	93.0	68.0	117.0	92.5	4.5	93.0	81.0	103.0	<0.001
İnsülin	12.8	13.1	8.8	2.5	79.3	10.0	7.0	7.9	3.4	41.0	0.331
HOMAIR	3.1	3.6	2.1	0.6	22.7	2.3	1.7	1.8	0.7	9.4	0.244
ÜRE	26.6	7.2	24.0	14.0	42.0	23.3	7.4	22.0	13.0	50.0	0.013
KREATİNİN	3.1	15.4	0.8	0.6	104.0	0.8	0.1	0.8	0.7	1.2	0.543
GFR	98.7	12.1	99.4	65.3	119.0	108.9	11.4	110.5	75.1	126.5	<0.001
ÜRİKASİT	5.3	1.4	5.1	3.3	8.9	4.6	1.1	4.4	2.7	7.1	0.021
ALT	32.0	30.5	25.0	11.0	202.0	18.5	15.9	15.5	5.0	109.0	<0.001
AST	24.7	19.9	21.0	12.0	146.0	19.1	5.3	18.5	11.0	39.0	0.04
GGT	32.1	51.5	20.0	9.0	359.0	15.3	6.3	14.0	6.0	32.0	<0.001
ALP	82.6	52.7	74.0	41.0	394.0	59.6	16.7	58.5	34.0	101.0	0.001
TBİL	0.6	0.2	0.5	0.3	1.2	0.7	0.3	0.6	0.3	2.2	0.033
DBİL	0.1	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.4	0.005
IBİL	0.5	0.2	0.4	0.2	1.0	0.6	0.3	0.5	0.2	1.9	0.053
LDL	112.9	23.3	110.0	65.6	159.0	100.7	32.0	97.6	53.6	203.0	0.009
HDL	47.0	11.5	45.0	29.0	87.0	56.9	8.8	56.5	43.0	81.0	<0.001
TC	185.2	29.5	187.0	124.0	245.0	174.5	33.3	165.5	121.0	276.0	0.112
TG	138.8	79.4	128.0	42.0	435.0	84.1	37.1	75.5	29.0	222.0	<0.001
ALBUMİN	4.4	0.2	4.4	3.7	4.9	4.8	0.3	4.9	4.1	5.4	<0.001
aPTT	32.0	3.1	31.6	26.2	41.0	31.9	3.2	32.4	25.8	44.2	0.964
INR	3.2	15.1	1.0	0.6	102.0	1.1	0.1	1.1	0.9	1.3	0.002
PTZ	11.6	0.8	11.5	10.3	14.4	12.1	0.8	12.0	10.7	14.4	0.005
FERRİTİN	25.2	21.3	20.0	1.7	107.1	42.2	46.2	20.2	3.9	229.0	0.141
TSH	2.0	1.2	2.0	0.2	5.5	2.3	1.2	1.9	0.5	7.2	0.371

## 5. TARTIŞMA

Karaciğer pek çok önemli görevi olan önemli bir organdır (Karıncaoğlu, 2009). Canlının günlük tükettiği enerjinin 1/5'ini karaciğer harcamaktadır (Özer, 2007). Karaciğer vücudumuzda karın boşuğunun sağ üst bölgesinde bulunmaktadır. Kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak 1400 gram civarındadır (Karıncaoğlu, 2009). Bazı görevleri tek başına yerine getirirken bazılarında diğer organlarla işbirliği yapmaktadır (İnal, 2016). Karaciğerde bazı durumlarda yağlanmayla sonuçlanan tablolar görülebilmektedir. Karaciğer yağlanmasında alkole bağlı ve alkol olmayan etkenler uzun zamandır bilinmektedir (Sonsuz, 2007). NAYKH; erkeklerde günlük 30 gram, kadınlarda 20 gram altında alkol tüketimi olanlarda ve hiç alkol tüketmeyen kişilerde hepatositlerde %5'in üzerinde yağlanma olarak tanımlanmaktadır (Adams ve ark., 2005). NAYKH basit yağlanma olarak görülen steatoz ve bir ileri aşaması olan NASH olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Basit steatozlu hastaların karaciğer hücrelerinde yağlanma olmasına rağmen iltihabi infiltrasyon görülmemektedir (Pekcan, 2012). Daha ileri aşaması olan NASH'da ise hücrelerde yağlanma, şişme, iltihabi infiltrasyon, fibrozis gibi bulgular görülmektedir (Sonsuz, 2007).

Vücudumuzda beyaz adipoz doku, kahverengi adipoz doku ve bej adipoz doku şeklinde adipoz dokular yer almaktadır (Gaggini ve ark. 2013). Adipoz dokuda enerji depolanmaktadır ve adipoz dokudaki adipokin denilen maddelerle metabolizma düzenlemektedir (Coelho ve ark. 2013). Bu adipokinler yağ hücreleri ve yağ hücreleri arasındaki bağ dokudan salgılanmaktadır. Salgılanan adipokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri bulunmaktadır (Gimble, 2003). Adipokinlerin insülin direnci, hipertansiyon, metabolik bozukluklar gibi pek çok hastalıklığın gelişiminde etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Motor ve ark., 2014).

NAYKH, trigliseridlerin sentezi/yıkımı ya da karaciğerden uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozularak hepatositlerde trigliseridlerin birikmesi şeklinde başlamaktadır (McClain, 2004). NAYKH'ye özgü klinik bulgu olmamasına rağmen hastaların genelinde karaciğer büyümesi sık görülmektedir (Reid, 2001). Day ve James (1998) NAYKH sürecinde "çift vuruş (two hits)" hipotezini geliştirmiştir. Birinci vuruş yağlanma ile sonuçlanan süreci başlatan insülin direncidir. İnsülin



direnci nedeniyle karaciğerde aşırı trigliserid birikmesi, oksidatif stres ve inflamasyon oluşmaktadır. Bunların sonucunda da fibrozis görülmektedir. Oluşan bu olumsuz etkiyi sağlıklı bir karaciğer kırabiliyorken, yağlanmış karaciğer ise bunu başaramamaktadır (Day ve Saksena, 2002). Hastalarda HOMA yöntemi kullanılarak insülin direncinin hesaplanmasının NAYKH tedavi sürecinde yararlı olduğu düşünülmektedir (Marchesini ve ark., 2003).

Günümüzde NAYKH sıkça görülmektedir (Wigg ve ark., 2001). Hastalık batı toplumlarında daha sık görülmektedir. Diyet alışkanlıklarının değişmesi ve hareketin azalmasına bağlı olarak hastalığın prevalansında belirgin bir artış vardır (McCullough, 2004). NAYKH Amerika'da %30, Avrupa'da %25, Asya'da %15-20 civarında görülmektedir (Louvet ve ark., 2009; Fazel ve ark., 2016; Wigg ve ark., 2001). NAYKH'nin görülme sıklığı çocuk ve adölesanlarda da artmaktadır (Basaranoglu ve ark., 2013). NAYKH'nin gelişmiş batı toplumlarında fazla olmasının temel sebebinin obezite olduğunu düşünülmektedir (İdilman ve Karçaaltıncaba, 2014).

NAYKH hastalarının biyokimyasal sonuçları incelendiğinde ALT ve AST değerlerinin 1-3 katına çıktığı görülmüştür. Bazı hastalarda ise geçici bir transaminaz yüksekliği bulunmuştur (Sanyal ve ark., 2001). Transaminazlarla steatoz ya da steatohepatit arasında ayırım yapılamamaktadır (Sonsuz, 2007). Karaciğer yağlanmasına özel semptom ve laboratuvar bulgularının olmayışı nedeniyle US, BT, MRG gibi görüntüleme yöntemleri önem kazanmaktadır (İdilman ve Karaaltıncaba, 2014). NAYKH'nin basit yağlanma (steatoz) ve steohepatitten siroz ve kanser gibi ağır formlara dönüşebilmesi tanının önemini arttırmaktadır. Tanıda altın standart biyopsidir. Biyopsinin invaziv bir işlem olması belirli riskler barındırmasına neden olmuştur. Heterojen bir yağlanma durumundaysa biyopsi doğru sonuç verememektedir (Vuppalanchi ve Chalasani, 2009).

Çalışmamızda alternatif yöntem olarak kan örneklerinden apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspinin parametreleri incelenmiş olup asprosin ve resistin parametrelerinden elde edilen veriler istatistiksel olarak anlaşılmıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda; resistinasprosinin obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi tablosu resistin salgılanmasını uyarmaktadır (Steppan ve ark., 2001). İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda; kan şekerinin yükselmesi, insülin direnci oluşumu ve kanda insülin seviyesinin yükselmesiyle vaspin arasında güçlü bir ilişkili bulunmuştur (Fujinami ve ark., 2004). Çalışmamızda; hasta grubunda resistin seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanmasıyla diğer araştırmaların düşündürdüğü gibi resistinin glukoz toleransını bozduğu ve insülin direnci gelişmesine neden olarak karaciğerde yağlanma etkeni olabileceği sonucuna varılmıştır.

Pagano ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada; NAYKH hastalarında dolaşımdaki resistin seviyelerinin arttığı bulunmuştur. Bu artışın insülin direnci ve BKİ ile ilişkili olmadığı ama hastalığın histolojik şiddeti ile orantılı arttığı gösterilmiştir. Eminler ve ark. (2014) tarafından NAYKH hastaları üzerinde yapılan çalışmada; resistin seviyesi, obezite ve obeziteyle ilişkili hastalıklarda yüksek bulunmuştur. Fakat serum resistin seviyeleri ve insülin direnci arasında kesin bir ilişki tespit edilememiştir. Yaptığımız bu çalışmada, NAYKH'nin histolojik şiddeti ile resistin seviyelerinin arttığı bulunurken BKİ ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca çalışmamızda, insülin direnci yüksek olan kişilerin resistin seviyelerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Jiang ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmaya göre; NAYKH hastalarının serum resistin seviyeleri yüksek bulunmuş ve cinsiyete göre fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da cinsiyete göre fark görülmemiştir. Ancak Zou ve ark. (2005) tarafından obez çocuklar üzerinde yapılan çalışmada resistin seviyeleri arasında fark bulunamamıştır.

Asprosin, protein yapılı glukojenik bir adipokin olarak bulunmuştur. Perifer dokular ve organlarda da çok bulunan asprosinin iştah, glikoz metabolizması, insülin direnci ve hücre apoptozu gibi etkileri tespit edilmiştir (Romore ve ark., 2016). Asprosin eksikliği olan hastalarda plazma insülin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu durum, asprosinin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Yuan ve ark., 2020). Asprosinin merkezi reseptörler aracılığıyla iştahı arttırdığı bulunmuştur. Bunu da beslenme kontrol merkezi olan hipotalamus aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir (Duerschmid, 2017). Bizim çalışmamızda

deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş, dolayısıyla asprosinin olası etkileri desteklenmemiştir. Asprosin konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ke ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada; NAYKH görülen kişilerde, sağlıklı kişilere göre serum asprosin seviyesinin arttığı görülmüştür. Liu ve ark. (2021) tarafından NAYKH'li çocuklar üzerinde yapılan çalışma da bu yöndedir. Acara ve Güler (2019) tarafından yapılan çalışmaya göre; serum asprosin seviyeleri, Tip 2 diyabet ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda, NAYKH'liler ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Coşar ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmaya göre ise; NASH'li hastalarda asprosin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Karaciğer yağlanması erken döneminde apelin ve chemerin düzeylerinin arttığı, vaspinin düzeyinin ise azaldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, diğer çalışmalarda olduğu gibi hasta grubunun resistin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P=0.03).

Çalışmamızda, diğer çalışmaların genelinden farklı olarak hasta grubunun asprosin düzeyleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.088). Diğer çalışmalarda, NAYKH düzeyi genellikle asprosin seviyeleri ile doğru orantılı bulunmuş iken NAYKH seviyesi ters orantılı bulunan çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda, yağ dokudan sentezlenen adipokinlerin insülin direnci ve obezite ile bağlantılı hastalıkların metabolik sürecinde önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, hasta grubunda resistin seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanması ile diğer araştırmaların düşündürdüğü gibi resistinin glukoz toleransını bozduğu ve insülin direnci gelişmesine neden olarak karaciğerde yağlanmaya neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun asprosin seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaması ve literatürde yapılmış çalışmaların az olması nedeniyle asprosinin NAYKH hastalarında fibrozisin değerlendirilmesinde basit ve pratik bir metot olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Abdelmalek M., & Diehl A. (2007). Nonalcoholic Fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*, 91(6), 1125-49.
- Acara, A. Ç., & Güler, A. (2019). Investigation of the relationship between asprosin levels and metabolic parameters observed in clinical follow-up in patients with Type 2 Diabetes. *Journal of basic and clinical health sciences*, 3(3), 128-133.
- Adams, L. A., Lymp, J. F., Sauver, J. S., Sanderson, S. O., Lindor, K. D., Feldstein, A., & Angulo, P. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 129(1), 113-121.
- Adinolfi, L. E., Durante-Mangoni, E., Zampino, R., & Ruggiero, G. (2005). Hepatitis C virus-associated steatosis—pathogenic mechanisms and clinical implications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 22, 52-55.
- Aranda-Michel, J., & Sherman, K. E. (1998). Tests of the liver: use and misuse. *The Gastroenterologist*, 6(1), 34-43.
- Arda M., Minbay A., Leloğlu N., Aydın N., Kahraman M., Akay Ö., Ilgaz A., Özgür M., ve Diker K. S. *İmmunoloji*. Ankara, Medisan Yayınevi, 1998:394.
- Basaranoglu, M., Basaranoglu, G., & Sentürk, H. (2013). From fatty liver to fibrosis: a tale of “second hit”. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(8), 1158.
- Beltowski J. (2006). Apelin and visfatin. Unique ‘beneficial’ adipokines upregulated in obesity. *Medical Science Monitor*, 12(6), 112-119.
- Bertrand, C., Valet, P., & Castan-Laurell, I. (2015). Apelin and energy metabolism. *Frontiers in physiology*, 6, 115.
- Bessone, F., Razori, M. V., & Roma, M. G. (2019). Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(1), 99-128.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., & Foster, M. (2015). Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 21(1), 57-74.
- Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., ... & Segal, D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687-4694.
- Bravo, A. A., Sheth, S. G., & Chopra, S. (2001). Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*, 344(7), 495-500.
- Cankurtaran, M. ve Arslan S. (2002). *Nonalkolik steatohepatit etyopatogenezinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, sitokinler ve endotoksinlerin rolü*. *Güncel Gastroenteroloji*, 6(1), 5-8.
- Cayabyab, M., Hinuma, S., Farzan, M., Choe, H., Fukusumi, S., Kitada, C., ... & Sodroski, J. (2000). Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *Journal of virology*, 74(24), 11972-11976.
- Cesir, G. ve Gökçimen, A. (2012). Yağ dokusunun işlevsel sırları.
- Cekmez, F., Canpolat, F. E., Çetinkaya, M., Aydınöz, S., Aydemir, G., Karademir, F., ... & Sarici, S. Ü. (2011). Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *European cytokine network*, 22(2), 113-117.

- Chalasanı, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., ... & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005-2023.
- Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science: AMS*, 9(2), 191.
- Cosar, U., Ugur, K., Fazıl, A. R., Yardım, M., & Aydın, S. (2020, August). Evaluation of serum and salivary subfatin and asprosin hormone levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 70). BioScientifica.
- Crowther, J. R. (2009). *The ELISA guidebook* (Vol. 566). New York, NY, USA; Humana press.
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., ... & Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England journal of medicine*, 360(15), 1509-1517.
- Çelik, M. N., & Söğüt, M. Ü. (2019). Probiotics improve chemerin levels and metabolic syndrome parameters in obese rats. *Balkan medical journal*, 36(5), 270.
- Day, C. P., & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 114(4), 842-845.
- Day, C. P., & Saksena, S. (2002). Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 17, S377-S384.
- Dietrich, P., & Hellerbrand, C. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 28(4), 637-653.
- DiSpirito, J. R., & Mathis, D. (2015, September). Immunological contributions to adipose tissue homeostasis. In *Seminars in immunology* (Vol. 27, No. 5, pp. 315-321). Academic Press.
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C., ... & Chopra, A. R. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature medicine*, 23(12), 1444-1453.
- Eminler, A. T., Aygun, C., Konduk, T., Kocaman, O., Senturk, O., Celebi, A., ... & Hulagu, S. (2014). The relationship between resistin and ghrelin levels with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(11), 1058.
- Erbaş D. Enerji Dengesi, Metabolizma ve Beslenme. Ganong W.F. Ganong Tıbbi Fizyoloji, Cilt 1;1996. 345-390.
- Ergün, A. (2003). Yağ Hücrelerinden Etkilenen Maddeler, Rezistin ve İnsülin Direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56(1).
- Erickson, S. K. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of lipid research*, 50, S412-S416.
- Fazel, Y., Koenig, A. B., Sayiner, M., Goodman, Z. D., & Younossi, Z. M. (2016). Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 65(8), 1017-1025.
- Flier, J. S. (1992). Lilly lecture: syndromes of insulin resistance. *Diabetes*, 41, 1207-1219.
- Fujinami, A., Obayashi, H., Ohta, K., Ichimura, T., Nishimura, M., Matsui, H., ... & Ohta, M. (2004). Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clinica chimica acta*, 339(1-2), 57-63.

- Fung, D. (2009). Rapid methods and automation in food microbiology: 25 years of development and predictions. In *Global Issues in Food Science and Technology* (pp. 165-176). Academic Press.
- Gaggini, M., Morelli, M., Buzzigoli, E., DeFronzo, R. A., Bugianesi, E., & Gastaldelli, A. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, 5(5), 1544-1560.
- George, D. K., Goldwurm, S., Macdonald, G. A., Cowley, L. L., Walker, N. I., Ward, P. J., ... & Powell, L. W. (1998). Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*, 114(2), 311-318.
- Gettins, P. G. (2002). Serpin structure, mechanism, and function. *Chemical reviews*, 102(12), 4751-4804.
- Gilsanz, V., Smith, M. L., Goodarjian, F., Kim, M., Wren, T. A., & Hu, H. H. (2012). Changes in brown adipose tissue in boys and girls during childhood and puberty. *The Journal of pediatrics*, 160(4), 604-609.
- Gimble, J. M. (2003). Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert opinion on biological therapy*, 3(5), 705-713.
- Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., ... & Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175-28188.
- Hida, K., Wada, J., Eguchi, J., Zhang, H., Baba, M., Seida, A., ... & Kanwar, Y. S. (2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102(30), 10610-10615.
- İdilman, İ. S. ve Karçaaltıncaba, M. (2014). Karaciğer yağlanması tanısında ve yağlanma miktarının belirlenmesinde radyolojik tanı yöntemleri. *Güncel Gastroentoloji*, 18(112-118).
- İnal, V. (2016). Karaciğer destek sistemleri. *Türkiye Klinikleri J Intensive Care-Special Topics*, 2(2), 37-42.
- Jacobi, D., Stanya, K., & Lee, C. H. (2012). Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte*, 1(1), 4-12.
- Jiang, C., Zhang, H., Zhang, W., Kong, W., Zhu, Y., Zhang, H., ... & Wang, X. (2009). Homocysteine promotes vascular smooth muscle cell migration by induction of the adipokine resistin. *American journal of physiology-cell physiology*, 297(6), C1466-C1476.
- Karıncaoğlu M. Hepatobiliyer Anatomi ve Fizyoloji. Değertekin H, Yalçın K, editörler. Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım; 2009. 49-53.
- Kawano, K., Hirashima, T., Mori, S., Saitoh, Y., Kurosumi, M., & Natori, T. (1992). Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*, 41(11), 1422-1428.
- Ke, F., Xue, G., Jiang, X., Li, F., Lai, X., Zhang, M., ... & Gao, L. (2020). Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*, 134, 155184.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.
- Kızılaslan, N. (2020). Sıçanlarda yüksek fruktozlu mısır şurubuyla indüklenen karaciğer yağlanması modelinde probiyotik ve omega-3 yağ asitlerinin etkileri.

Kitade, H., Chen, G., Ni, Y., & Ota, T. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients*, 9(4), 387.

Klötting, N., Berndt, J., Kralisch, S., Kovacs, P., Fasshauer, M., Schön, M. R., ... & Blüher, M. (2006). Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochemical and biophysical research communications*, 339(1), 430-436.

Koch, A., Gressner, O. A., Sanson, E., Tacke, F., & Trautwein, C. (2009). Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Critical care*, 13(3), 1-9.

Liu, L. J., Kang, Y. R., & Xiao, Y. F. (2021). Increased asprosin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *World Journal of Pediatrics*, 17(4), 394-399.

Liu, Y., Song, C. Y., Wu, S. S., Liang, Q. H., Yuan, L. Q., & Liao, E. Y. (2013). Novel adipokines and bone metabolism. *International journal of endocrinology*, 2013.

Louvet, A., Wartel, F., Castel, H., Dharancy, S., Hollebecque, A., Canva-Delcambre, V., ... & Mathurin, P. (2009). Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*, 137(2), 541-548.

Loğoğlu G. Gastrointestinal Fonksiyonun Düzenlenmesi. Ganong W.F. Ganong Tıbbi Fizyoloji, Cilt 2;1996. 590-630.

Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980, July). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 55, No. 7, pp. 434-438).

Ma, Z., Gingerich, R. L., Santiago, J. V., Klein, S., Smith, C. H., & Landt, M. (1996). Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clinical chemistry*, 42(6), 942-946.

Marchesini, G., Brizi, M., Morselli-Labate, A. M., Bianchi, G., Bugianesi, E., McCullough, A. J., ... & Melchionda, N. (1999). Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American journal of medicine*, 107(5), 450-455.

Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., ... & Rizzetto, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37(4), 917-923.

McClain, C. J., Song, Z., Barve, S. S., Hill, D. B., & Deaciuc, I. (2004). Recent advances in alcoholic liver disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 287(3), G497-G502.

McCullough, A. J. (2004). The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*, 8(3), 521-533.

Meder, W., Wendland, M., Busmann, A., Kutzleb, C., Spodsberg, N., John, H., ... & Forssmann, W. G. (2003). Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS letters*, 555(3), 495-499.

Medhurst, A. D., Jennings, C. A., Robbins, M. J., Davis, R. P., Ellis, C., Winborn, K. Y., ... & Darker, J. G. (2003). Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of neurochemistry*, 84(5), 1162-1172.

Mermer, M. ve Acar, N. T. (2017). Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 40-46.

Morrow, J. D. (2003). Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis?. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(3), 368-370.



Motor, S., Keskin, M., ve Dokuyucu, R. (2014). Obezite ve adipokinler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 5(18), 34-45.

Muriel, P. (Ed.). (2017). *Liver pathophysiology: therapies and antioxidants*. Academic press.  
Montassier, H. J. (2015). *Testes sorologicos / Tecnicas de imunodiagnostico* [PDF belgesi]. 20 Kasım 2021 tarihinde <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/aula-8--interacoes-antigeno-anticorpo.pdf> adresinden erişildi.

Nadir, I. ve Oğuz, D. (2009). Adipokinler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 13, 107-109.

Nagpal, S., Patel, S., Jacobe, H., DiSepio, D., Ghosn, C., Malhotra, M., ... & Chandraratna, R. A. (1997). Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 109(1), 91-95.

O'Carroll, A. M., Lolait, S. J., Harris, L. E., & Pope, G. R. (2013). The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*, 219(1), R13-35.

Oliva, M. R., Mortelet, K. J., Segatto, E., Glickman, J. N., Erturk, S. M., Ros, P. R., & Silverman, S. G. (2006). Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *Journal of computer assisted tomography*, 30(1), 37-43.

Özdemir S. (2008). Rutin karaciğer testleri. *Nobel Medicus*, 5(2): 5-9

Özer B. (2007). Karaciğer Hastalarında Beslenme ve Diyet. 8. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya, Türkiye, 14-18 Eylül 2007.

Pagano, C., Soardo, G., Pilon, C., Milocco, C., Basan, L., Milan, G., ... & Vettor, R. (2006). Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 91(3), 1081-1086.

Paul, A. (2018). *Adipose Tissue Heterogeneity-Development and Application of Nonlinear Microscopy Methods*. Chalmers Tekniska Hogskola (Sweden).

Pekcan, G. (2012). Diyabetik ve obez olmayan erişkin hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve serum ürik asit düzeyi arasındaki ilişki.

Pratt D.S. (2016). Liver Chemistry and Function Tests. Editörler Feldman M, Friedman S.L, Brandt J.L(Der.), Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Cilt 2. 2016; 1243-1253.

Reaux, A., De Mota, N., Skultetyova, I., Lenkei, Z., El Messari, S., Gallatz, K., ... & Llorens-Cortès, C. (2001). Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of neurochemistry*, 77(4), 1085-1096.

Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.

Reaven, G., Abbasi, F., & McLaughlin, T. (2004). Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent progress in hormone research*, 59, 207-224.

Reid, A. E. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 121(3), 710-723.

Reilly, M. P., Lehrke, M., Wolfe, M. L., Rohatgi, A., Lazar, M. A., & Rader, D. J. (2005). Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 111(7), 932-939.

Roh, S. G., Song, S. H., Choi, K. C., Katoh, K., Wittamer, V., Parmentier, M., & Sasaki, S. I. (2007). Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 362(4), 1013-1018.

Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., ... & Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566-579.

- Saadeh, S., Younossi, Z. M., Remer, E. M., Gramlich, T., Ong, J. P., Hurley, M., ... & Sheridan, M. J. (2002). The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, *123*(3), 745-750.
- Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2012). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, *58*(1), 15-23.
- Saito, M. (2013). Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes & metabolism journal*, *37*(1), 22-29.
- Saka, M., Köseleler, E., ve Metin, S. (2013). Gastrointestinal sistem hastalıkları ve beslenme tedavisi. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. (Tüfekçi Alphan EM, ed)*, *1*, 593-638.
- Sandal S. ve Tekin S. (2013). Adipöz dokudan salgılanan bir hormon: Apelin. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *1*, 55-62.
- Sanyal, A. J., Campbell-Sargent, C., Mirshahi, F., Rizzo, W. B., Contos, M. J., Sterling, R. K., ... & Clore, J. N. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, *120*(5), 1183-1192.
- Seymen, H.O. (1996). Vücutta dolaşan sıvılar. Doğan, A.(Der.), Ganong Tıbbi Fizyoloji, (ss. 611-665.). Ankara, NY:Barış Kitap Evi
- Silverman, G. A., Bird, P. I., Carrell, R. W., Church, F. C., Coughlin, P. B., Gettins, P. G., ... & Whisstock, J. C. (2001). The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(36), 33293-33296.
- Sonsuz, A. ve Baysal, B. (2011). Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteoloji*, *15*(98-106).
- Sonsuz, A. (2007). Nonalkolik karaciğer yağlanması. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, *58*, 91-98.
- Stanford, K. I., Middelbeek, R. J., & Goodyear, L. J. (2015). Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes*, *64*(7), 2361-2368.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., ... & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, *409*(6818), 307-312.
- Takahashi, M., Takahashi, Y., Takahashi, K., Zolotaryov, F. N., Hong, K. S., Kitazawa, R., ... & Chihara, K. (2008). Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS letters*, *582*(5), 573-578.
- Tang, S. Y., Xie, H., Yuan, L. Q., Luo, X. H., Huang, J., Cui, R. R., ... & Liao, E. Y. (2007). Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides*, *28*(3), 708-718.
- Taşdoğan E.B. (2019). Karaciğer Hastalıkları ve Diyet Hasta Bilgilendirme Kitabı. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği, Ocak 2019.
- Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M. X., ... & Fujino, M. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, *251*(2), 471-476.
- Toprak, D. (2011). Hepatosteatozis (fatty liver disease). *Turkish Family Phycian*, *2*(2), 50-7.
- Tripathi, D., Kant, S., Pandey, S., & Ehtesham, N. Z. (2020). Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *The FEBS journal*, *287*(15), 3141-3149.

- Tüten, M. F., Özdamarlar, U., Yılmazbaşar, M. G., Kutlu, Y., Hayırlıoğlu D., ve Kuru İ. (2014). Nonalkolik karaciğer yağlanması histopatolojik bulguların MR ile korelasyonu. *Göztepe Tıp Dergisi*, 29(2), 82-87.
- Uraz, S., Aygun, C., Sonsuz, A., ve Ozbay, G. (2005). Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Digestive diseases and sciences*, 50(5), 964-969.
- Van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., ... & Teule, G. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1500-1508.
- Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*, 49(1), 306-317.
- Weiner, J., Zieger, K., Pippel, J., & Heiker, J. T. (2018). Molecular mechanisms of vaspin action—from adipose tissue to skin and bone, from blood vessels to the brain. *Protein Reviews—Purinergic Receptors*, 159-188.
- Wigg, A. J., Roberts-Thomson, I. C., Dymock, R. B., McCarthy, P. J., Grose, R. H., & Cummins, A. G. (2001). The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor  $\alpha$  in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 48(2), 206-211.
- Wittamer, V., Franssen, J. D., Vulcano, M., Mirjolet, J. F., Le Poul, E., Migeotte, I., ... & Communi, D. (2003). Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *The Journal of experimental medicine*, 198(7), 977-985.
- Wittamer, V., Bondue, B., Guillabert, A., Vassart, G., Parmentier, M., & Communi, D. (2005). Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *The Journal of immunology*, 175(1), 487-493.
- Ye, S., & Goldsmith, E. J. (2001). Serpins and other covalent protease inhibitors. *Current opinion in structural biology*, 11(6), 740-745.
- Youn, B. S., Klötting, N., Kratzsch, J., Lee, N., Park, J. W., Song, E. S., ... & Blüher, M. (2008). Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(2), 372-377.
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B., & Wu, J. (2020). Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinology*, 11, 64.
- Zabel, B. A., Allen, S. J., Kulig, P., Allen, J. A., Cichy, J., Handel, T. M., & Butcher, E. C. (2005). Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *Journal of Biological Chemistry*, 280(41), 34661-34666.
- Zou, C. C., Liang, L., Hong, F., Fu, J. F., & Zhao, Z. Y. (2005). Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocrine journal*, 52(5), 519-524.

## ÖZGEÇMİŞ

<b>Kişisel Bilgiler</b>	
<b>Adı Soyadı</b>	Turan GELİR
<b>Eğitim</b>	
<b>Lise</b>	Fatma Emin Kutvar Anadolu Lisesi
<b>Lisans</b>	Afyon Kocatepe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2011-2015)
<b>Yüksek Lisans</b>	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2019-Devam)
<b>Doktora</b>	
<b>Yabancı Dil Bilgisi</b>	
<b>İngilizce</b>	Orta derecede (Yökdil: 70, Mart 2017)
<b>Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar</b>	
<b>Kuruluş Adı</b>	

## EKLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>EK 1.</b> Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu .....	53
<b>EK 2.</b> Bilgilendirilmiş Sağlıklı Gönüllü Olur Formu.....	55
<b>EK 3.</b> Etik Kurul Raporu .....	57



## EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.'de yürütülen “*Apelin, chemerin, resistin, asprosin, ve vaspin parametrelerinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) üzerine etkisi*” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EROĞLU ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz.(Telefon No: 0266 6121010)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı; sizden aldığımız numunelerdeki apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspin düzeylerinin karaciğer yağlanması ve diyabetle ilişkisini araştırıp karaciğer yağlanmasında erken teşhiste kullanılıp kullanılmayacağını ortaya çıkarmaktır. Erken teşhis şüphesiz karaciğer yağlanmasının tedavisinde hastaya büyük avantaj sağlayacaktır. Bu çalışmadaki katkılarınızla, hastalığın ilerleyerek siroz ve kanser gibi daha ağır durumlara ilerlemesi önlenir.

Karaciğer yağlanmasının erken döneminde apelin, chemerin, resistin, asprosin düzeylerinin arttığı vaspin düzeyinin azaldığı düşünülmektedir. Karaciğer yağlanması ve diyabet arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda apelinin kalp ve damar sağlığında işlevleri bulunmuş olup vaspin düzeyinin diyabette kilo kaybıyla azaldığı ve insülin verilmesiyle vaspin seviyesinin normale döndüğü görülmüştür. Resistin yüksekliğinin insülinin vücuttaki işlevini bozduğu, insülin direnci gelişimine yol açtığı bulunmuştur. Chemerinin yağ hücrelerinin farklılaşmasında görevleri olduğu ortaya çıkmıştır. Asprosinin dokularda, iştah üzerinde ve hücre yıkımında önemli etkileri bildirilmiştir.

Yağlı karaciğer hastalığı tanınız mevcut olduğu için hasta grubuna dahil edildiniz. Bakılan diğer laboratuvar tetkiklerine ek olarak araştırılan hormon düzeyleri de alınan kan numunesinde beraberinde çalışılacaktır.

Siz bu araştırmanın **hasta gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılacaktır.

## EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu(Devamı)

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]  
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerine mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

## EK-2. Bilgilendirilmiş Sağlık Gönüllü Olur Formu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.'de yürütülen “*Apelin, chemerin, resistin, asprosin, ve vaspin parametrelerinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) üzerine etkisi*” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EROĞLU ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz.(Telefon No: 0266 6121010)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı; sizden aldığımız numunelerdeki apelin, chemerin, resistin, asprosin ve vaspin düzeylerinin karaciğer yağlanması ve diyabetle ilişkisini araştırıp karaciğer yağlanması erken teşhiste kullanılıp kullanılmayacağını ortaya çıkarmaktır. Erken teşhis şüphesiz karaciğer yağlanması tedavisinde hastaya büyük avantaj sağlayacaktır. Bu çalışmadaki katkılarınızla, hastalığın ilerleyerek siroz ve kanser gibi daha ağır durumlara ilerlemesi önlenabilir.

Karaciğer yağlanması erken döneminde apelin, chemerin, resistin, asprosin düzeylerinin arttığı vaspin düzeyinin azaldığı düşünülmektedir. Karaciğer yağlanması ve diyabet arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda apelinin kalp ve damar sağlığında işlevleri bulunmuş olup vaspin düzeyinin diyabette kilo kaybıyla azaldığı ve insülin verilmesiyle vaspin seviyesinin normale döndüğü görülmüştür. Resistin yüksekliğinin insülinin vücuttaki işlevini bozduğu, insülin direnci gelişimine yol açtığı bulunmuştur. Chemerinin yağ hücrelerinin farklılaşmasında görevleri olduğu ortaya çıkmıştır. Asprosinin dokularda, iştah üzerinde ve hücre yıkımında önemli etkileri bildirilmiştir.

Yağlı karaciğer veya başka bir sistemik hastalığınız olmadığı için kontrol grubuna dahil edildiniz. Bakılan diğer laboratuvar tetkiklerine ek olarak araştırılan hormon düzeyleri de alınan kan numunesinde beraberinde çalışılacaktır.

Siz bu araştırmanın sağlıklı gönüllü grubu içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.



## EK-2. Bilgilendirilmiş Sağlık Gönüllü Olur Formu(Devamı)

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): ..../..../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):..../..../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

## EK-3. Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 13/02/2021-E.10516



T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı :E-94025189-050.03-10516  
Konu :Etik Kurul Karar Formu

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa EROĞLU

İlgi : 18/01/2021 tarihli ve 95597701/800/3649 sayılı yazı.

"Apelin,Chemerin,Resistin,Asprosin ve Vaspin parametrelerinin Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAYKH) Üzerine Etkisi" başlıklı çalışmanız hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden oluşturduğu görüş ekteki karar formunda belirtilmiştir.  
Bilgilerinizi rica ederim.

Doç. Dr. Eren ALTUN  
Bölüm Başkanı a.  
Öğretim Üyesi

Ek:Karar Formu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BE8V55506 Pin Kodu :08591

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/balikesir-universitesi-ebys>

Adres:Tıp Fakültesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir

Telefon:0266 6121461-1122 Faks:0266 6121459

e-Posta:etik.bautip@gmail.com Web:[http://www.balikesir.edu.tr/index.php/baun/birim/tip\\_fakultesi](http://www.balikesir.edu.tr/index.php/baun/birim/tip_fakultesi)

Kep Adresi:balikesiruniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Belgin Topçu

Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

Tel No: 0266 6121461 - 6707



### EK-3. Etik Kurul Raporu(Devamı)

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Apelin,Chemerin,Resistin,Asprosin ve Vaspin parametrelerinin Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAYKH) Üzerine Etkisi"
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	266 612 14 61-6707
	FAKS	
	E-POSTA	baukliniketik@gmail.om

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa EROĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat EREL  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

### EK-3. Etik Kurul Raporu(Devamı)

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	”Apelin,Chemerin,Resistin,Asprosin ve Vaspin parametrelerinin Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAYKH) Üzerine Etkisi”
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:2021/18</b>	<b>Tarih: 27.01.2021</b>				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Eren ALTUN	Patoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Bölümü	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat EREL  
İmza: