

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEĞALİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA SERUM
BETATROPHİN, CHEMERİN, KİSSPEPTİN
DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DÖNDÜ AYŞEGÜL ÇAYAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ŞENAY TOPSAKAL**

DENİZLİ – 2022

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEĞALİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA SERUM
BETATROPHİN, CHEMERİN, KİSSPEPTİN
DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DÖNDÜ AYŞEGÜL ÇAYAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ŞENAY TOPSAKAL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 31.07.2018 tarih ve 2018TIPF031 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve tezimi başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Şenay TOPSAKAL başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Verilerin çalışılmasında ve çalışmamızın tüm yazım aşamasında yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Doç. Dr. Esin AVCI ve istatistik aşamasında desteğini esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet ERGİN ve Arş. Gör. Dr. Ceyda GÖKCEN GÖKDENİZ'e,

Yorucu ve uzun soluklu eğitim hayatım boyunca her daim yanımda olan kıymetli anneannem Hatice Meratibe MUTLU ve canım annem Şenil MUTLU' ya, her zor zamanımda olduğu gibi tez süresince de yardımlarını esirgemeyen birtanecik kardeşim Aybüke KOÇ' a,

Ve en büyük destekçim hayat arkadaşım Çağrı ÇAYAN ile biricik oğlumuz Aslan ÇAYAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Döndü Ayşegül ÇAYAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.AKROMEGALİ	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Etyoloji.....	3
2.1.3 Klinik	3
2.1.4 Tanı	4
2.1.5.Tedavi	5
2.2.BETATROPHİN.....	7
2.3.CHEMERİN	8
2.4.KİSSPEPTİN	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ	12
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ.....	12
3.3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	13
4. BULGULAR	14
4.1.CİNSİYET VE YAŞ DAĞILIMLARI.....	14
4.2.BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ	15
4.2.1. Serum Betatrophin Düzeyleri	18

4.2.2. Serum Chemerin Düzeyleri.....	18
4.2.3. Serum Kisspeptin Düzeyleri	19
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	26
7. KAYNAKLAR	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akromegalide tedavi yaklaşımı.	6
Şekil 2. Kontrol ve hasta grubu serum betatrophin ortalamaları.	18
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu serum chemerin ortalamaları.....	19
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu serum kisspeptin ortalamaları.	20
Şekil 5. Akromegali çalışma grubundaki kisspeptin ve IGF1 ilişkisi.....	21

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımları.....	14
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımları.....	15
Tablo 3. Hasta grubu biyobelirteç düzeyleri.....	15
Tablo 4. Kontrol grubu biyobelirteç düzeyleri.....	17
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu biyobelirteç karşılaştırması.....	20
Tablo 6. Betatrophin, chemerin ve kisspeptinin; GH ve IGF-1 ile olan korelasyonu	21

SİMGELER VE KISALTMALAR

BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CCRL2	: Kemokin Benzeri Reseptör 2
CMKLR1	: Kemokin Benzeri Reseptör1
DAG	: Diaçilgliserol
DM	: Diyabetes Mellitus
ELİSA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
GH	: Büyüme Hormonu
GPR1	: G Proteine Bağlı Reseptör
GPR-54	: G Protein Bağlı Reseptör-54
GHRH	: Growth Hormone Releasing Hormon
GnRH	: Gonodatropin Releasing Hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IP3	: İnositol 3-Fosfat
kDa	: Kilo Dalton
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OSA	: Obstruktif Uyku Apnesi
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PKC	: Protein Kinaz-C
PLC	: Fosfolipaz-C
RT	: Radyoterapi

- SPSS** : Statistical Package for Social Sciences
- SSTR** : Somatostatin Reseptör
- TEMĐ** : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneđi
- VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Akromegali Tanısı Almış Hastalarda Serum Betatrophin, Chemerin, Kisspeptin Düzeylerinin Ölçümü

Dr. Döndü Ayşegül ÇAYAN

Akromegali, hipofizer somatotrof hücrelerden köken alan adenomdan fazla miktarda büyüme hormonu (GH) salınımıyla karakterize, metabolik bozukluklar nedeni ile de morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu kronik bir hastalıktır. Araştırmalar akromegali hastalığında görülen diyabetik ve kardiyovasküler komplikasyonların erken tespiti ve bu konuda kullanılacak yeni biyobelirteçler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmanın amacı; dislipidemi ve diyabetojenik yatkınlığı olan akromegali hastalarında betatrophin, chemerin ve kisspeptin düzeylerini araştırmaktır. Betatrophin karaciğer ve yağ dokuda üretildiği bilinen lipoprotein lipazı inhibe ederek serum lipid profilini etkileyen, beta hücrelerinde proliferasyon yapan peptid yapılı bir hormondur. Chemerin, adiposit farklılaşması ve lipolizi arttıran kemoatraktan bir proteindir. Literatürde chemerinin insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus patofizyolojisinde işlevsel adipoz kaynaklı bir sinyal molekül olduğu görülmüştür. Kisspeptinin GnRH stimülasyonu ile puberte ve ovulasyon düzenlenmesinde, GPR54 yoluyla da GH sekresyonunun inhibe edilmesinde etkin bir protein olduğu düşünülmektedir. Çalışmaya 40 akromegali hastası ve 40 sağlıklı kimse dâhil edildi. Grupların GH ve IGF-1 değerleri ölçüldü. Elisa yöntemiyle çalışmak üzere betatrophin, chemerin ve kisspeptin için venöz kanlar alındı. Akromegali hastalarında betatrophin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Chemerin ve kisspeptin düzeyleri akromegali hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Bizim çalışmamız akromegali de betatrophin chemerin ve kisspeptini birlikte inceleyen ilk çalışmaydı. Korelasyon analizinde hasta grupta IGF-1 ile kisspeptin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi. Fakat akromegalinin teşhis ve tedavisinde bu parametrelerin kullanılabilmesi için daha geniş çaplı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akromegali, GH, betatrophin, chemerin, kisspeptin

ABSTRACT

Measurement of Serum Betatrophin, Chemerin, Kisspeptin Levels in Patients with Acromegaly

Dr. Döndü Ayşegül Çayan

Acromegaly is a chronic disease characterized by excessive secretion of growth hormone (GH) from adenoma originating from pituitary somatotroph cells, with high morbidity and mortality due to metabolic disorders. Research focuses on early detection of diabetic and cardiovascular complications in acromegaly and new biomarkers to be used in this regard. The aim of this study; To investigate betatrophin, chemerin and kisspeptin levels in acromegaly patients with dyslipidemia and diabetogenic predisposition. Betatrophin is a peptide hormone that affects the serum lipid profile by inhibiting lipoprotein lipase, which is known to be produced in the liver and adipose tissue, and proliferates in beta cells. Chemerin is a chemoattractant protein that increases adipocyte differentiation and lipolysis. In the literature, it has been observed that chemerin is a functional adipose-derived signal molecule in the pathophysiology of insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Kisspeptin is thought to be an effective protein in the regulation of puberty and ovulation with GnRH stimulation, and inhibition of GH secretion via GPR54. 40 patients and 40 controls were included in the study. GH and IGF-1 values of the groups were measured. Venous blood was taken for betatrophin, chemerin and kisspeptin to work with the Elisa method. No significant difference was found in betatrophin levels in patients with acromegaly. Chemerin and kisspeptin levels were found to be statistically significantly lower. Our study was the first to examine the betatrophin chemerin and kisspeptin together in acromegaly. In the correlation analysis, a significant correlation was observed between IGF-1 and kisspeptin levels in the patient group. However, further studies are needed to use these parameters in the diagnosis and treatment of acromegaly.

Keywords: Acromegaly, GH, betatrophin, chemerin, kisspeptin

1. GİRİŞ

Akromegali; ön hipofizdeki (hipofizer) somatotrof hücrelerden köken alan bir adenomdan fazla miktarda büyüme hormonu (GH) salınımıyla karakterize mortalite ve morbiditesi yüksek kronik bir hastalıktır. Hastalığın ortalama tanı yaşı 4. ve 5. dekatlar arasında değişmektedir. Prevalansı milyonda 28–137 ve insidansı 2–11 olgu/yıl olarak saptanmaktadır (1).

Akromegali hastalarında görülen semptom ve bulgular büyüme hormonunun aşırı salgılanmasına ve hipofiz adenomunun oluşturduğu kitle etkisine bağlıdır. Hastalarda, GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) artışı ile burun, alın ve çenede akrall büyüme ve yumuşak dokularda hipertrofi meydana gelmektedir. Tümörün kitle etkisine bağlı baş ağrısı, görme alanı defektleri, kranial hipofizer yetmezlik oluşabilir (2).

Akromegali hastalarında yüksek düzeylerde bulunan GH; glukozun periferik dokularda kullanımının azalmasına, glukoneogenez ve glikojenoliz artışına yol açabilir. Tüm bunlar sonucunda insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve sekonder diyabetes mellitus (DM) görülebilir (3).

Akromegali hastalarında dislipidemi oldukça sık karşımıza çıkmakta olup, özellikle tip 4 hipertrigliseridemi sağlıklı kişilere oranla dört kat fazladır. Çünkü bu hastalarda hepatik lipoprotein lipaz aktivitesinde ve yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL) azalma, lipoprotein-a düzeylerinde yükselme görülmüştür (4-6).

Betatrophin; karaciğer ve yağ dokusundan salınan 22 kDa ağırlıklı peptid yapılı bir hormondur. Hepatoselüler karsinoma ilişkili protein TD26, lipasin ve angipoetin like protein8 (ANGPTL-8), refeeding-induced fat and liver protein (RIFL) olarak da bilinir. 2004 yılında ilk kez rapor edilen betatrophin'in, 2012 yılında ise glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkili bir protein olduğu ortaya konulmuştur (7).

Betatrophin, lipid ve glukoz metabolizmasında rol oynayan lipoprotein lipazı inhibe ederek trigliserit seviyesini yükseltir (8). İki farklı çalışmada yüksek miktarda betatrophin verilen sağlıklı farelerde trigliserit düzeylerinde artış gözlenmiştir (9,10).

Yağ dokusu, karaciğer ve pek çok dokudan salınan Chemerin, ilk defa 1998 yılında tespit edilmiştir. Zamanla pek çok çalışma sonucunda başta kemoatraktant olarak görev yapması dışında, inflamasyonda dendritik hücreleri ve makrofajların adhezyonunu uyardığı görülmüştür. Adiposit farklılaşması ve lipolizi artırır. Anjiogeneziste ve osteoblastogenezis rol alır. Chemerinin inflamasyon, diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde, hastaliksız kişilere görece daha yüksek seviyelerde bulunduğu saptanan çalışmalar bulunmaktadır (11).

Kisspeptin, ilk kez 2001 yılında plasentadan izole edilmiş, KiSS-1 geni tarafından kodlanan 54 amino asitten oluşmuş bir proteindir. G protein-bağlı reseptör GPR54'ün (KISS1R) endojen ligandı olan kisspeptin, GnRH salgılanmasında rol alır (12-14). Aynı zamanda kisspeptinin hipogonotropik hipogonadizm ve insülin direnci ile ilgili yapılmış çalışmalarda rol aldığı görülmüştür (15,16).

Kisspeptinin büyüme hormonu üzerindeki etkileri çelişkilidir. Bu konu üzerinde yapılan bir çalışmada; hipofiz hücrelerindeki konjuge kisspeptin reseptörü GPR54'ün antagonize edilmesinin koyunlardaki GH salınımını uyardığı sonucuna varılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda endojen kisspeptinin, GPR54 yoluyla GH sekresyonunu inhibe ettiği görülmüştür (17).

Bu çalışmanın amacı betatrophin, chemerin ve kisspeptin biyobelirteçlerinin akromegali hastaları ile ilişkisinin araştırılması; klinikte akromegali tanısında kullanılabilecek güncel, farklı spesifik/sensitif biyobelirteç ve yöntemlerin gelişimi açısından literatüre katkıda bulunmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKROMEGALİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Akromegali her iki cinsiyeti benzer oranda tutan, yeni biyobelirteçler ve farkındalığın artması ile ortalama tanı yaşı 4. ve 5. dekatlar arasında değişen, prevalansı milyonda 28–137, insidansı ise 2–11 olgu/yıl olarak bildirilen GH yüksekliğiyle seyreden kronik bir hastalıktır (1).

2.1.2. Etiyoloji

Akromegalinin %98 nedeni hipofizer GH salgısı olmakla beraber nadir olarak ekstrapofizer GH salgısı ve GHRH salgısından dolayı da hastalık ortaya çıkabilir. Hipofizer GH salgısının en sık nedeni, somatotrop hücrelerden köken alan hipofizer adenomlardır. Ayrıca ailesel sendromlarda, ektopik sfenoid ve parafaringeal sinüsten köken alan pituitar adenomlarda da hipofizer GH salgısı görülebilir.

Daha nadir olarak ekstrapofizer GH salgısı; pankreatik adacık hücre tümörlerinde ve lenfomalarda görülebilir.

Diğer nadir bir sebep aşırı GHRH salgısıdır. Hipotalamik tümör, bronşiyal karsinom, pankreatik adacık hücre tümör, küçük hücreli akciğer karsinom, medüller tiroid karsinom, feokromasitomada görülebilir (18).

2.1.3. Klinik

Akromegali hastalığında klinik temelde iki nedenle oluşur. Bunlar; hipofiz adenomunun direkt lokal kitle basısı ve GH ve IGF-1'in fazla salınmasıdır.

Tümörün direkt kitle etkisine bağlı baş ağrısı, sıklıkla bitemporal hemianopsi, görme alanı kaybı, özellikle 3,4 ve 5. kranial sinir felçleri ve diğer ön hipofiz hormon eksikliklerinden dolayı menstrüel düzensizlikler, galaktore; erkeklerde libido kaybı, erektil disfonksiyon ve testis volümünde azalma gibi durumlar da görülebilir (2).

GH ve IGF-1'in fazlaca salınması en sık bulgulara sebep olan akrall büyüme ve yumuşak doku hipertrofisine yol açabilir. Hastalarda burun ve dudaklarda büyüme, periostal yeni kemik oluşumu nedeni ile mandibular prognati ve maloklüzyon, makroglossi görülebilir. Tüm bunlar tipik kaba akromegalik yüz görünümünü oluşturur. Kıkırdak dokunun büyümesine sekonder artrit, artralji, karpal tünel sendromu görülebilir. Ciltte terleme artışı, yağlanma olur. Parotis, submandibular sublingual bezler, tiroid bezi, dil, timüs, prostat, kalp, akciğer, karaciğer ve dalak büyüyebilir. Yumuşak doku artışına bağlı hastaların yarısından fazlasında uyku apne sendromu, hipoventilasyon ve buna bağlı hipoksemi görülebilir (19,20).

GH ile eş zamanlı prolaktin salınımı olursa kadın hastalarda galaktore, menstrüel düzensizlikler erkek hastalarda libido kaybı, erektil disfonksiyon, testis hacminde azalma, cinsel fonksiyon bozuklukları, jinekomasti gelişebilir. Metabolik açıdan bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, glukoneogenez artışı gibi farklı yollara sekonder diyabetes mellitus görülebilir. Gastrointestinal sistemde premalign kolon polipleri olabilir. Nitekim bu hastalarda kolon kanseri insidansı artmıştır (3,21).

Hastalarda en sık ölüm kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. Akromegali hastalarında hipertansiyon, sistolik ve diyastolik disfonksiyon sonucu kalp yetmezliği, özellikle diyabete sekonder koroner arter hastalığı, LDL yüksekliği, paroksizmal atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, dal blokları, hipertrofik kardiyomyopati görülebilir. Hipertansiyonun nedeni volüm yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerdir. Tedavi ile GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye gözlemlenebilir. GH yüksekliği renal hücrelerden salgılanan 1 alfa hidroksilazın aktivite artışına neden olarak intestinal hücreden kalsiyum emilimini artırır. Bunun sonucunda da hiperkalsiüri olur. Reninde azalma, aldosteronda artma görülür (22-26).

2.1.4. Tanı

Tipik akromegali bulguları olan hastalarda, pulsatil salınımı olan GH'nin bazal düzeyi ölçümünün tanı değeri yoktur. GH değeri gece gündüz, uyku uyanıklık, açlık tokluk, kadın erkek cinsiyet gibi pek çok değişkene bağlı değişir (27).

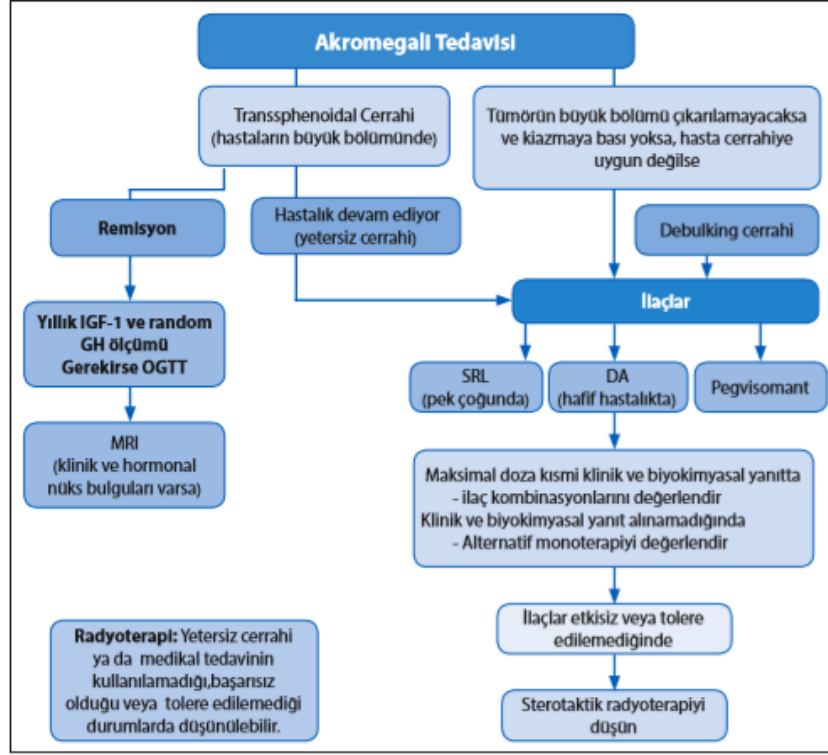
IGF-1 bazal değerinin yüksek olması tanı açısından değerlidir. Yarılanma mr 15 saat olan IGF-1'in normal düzeyde saptanması halinde akromegali tanısından uzaklaşılabilir. Değerler yaşı ve cinsiyet persantilleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (1).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), akromegali tanısında kullanılan en güvenilir ve spesifik testtir. Tedavi edilen hastaların takibinde de kullanılabilir. OGTT; klinik olarak şüphelenilen kişilere oral yoldan 75 gr glukoz yüklemeden hemen sonra 30 dakika ara ile bakılan (0,30,60,90.dk) GH düzeyleri ölçümü ile yapılır. Serum GH düzeyi <1 µg/L düzeyinde baskılanması halinde tanı ekarte edilir. OGTT yapılan diyabet hastalarında, hepatik ve renal yetmezlik varlığında, malnutrisyon, gebelik hallerinde GH baskılanmayabilir (28,29).

Morfolojik bulgular ve biyokimyasal değerlendirmenin ardından kuvvetle akromegali düşünülen hastada olası hipofiz adenomunun boyutunu, evre dokuya invazyon derecesini tespit edebilmek için yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılmalıdır. Eğer hastada akromegalinin nedeni olarak ekstrapofizer GH salgısı veya GHRH salgısı düşünülüyorsa, toraks ve abdomen tomografiden de faydalanılabilir (30).

2.1.5. Tedavi

Akromegali hastalığının tedavisinde sıklıkla ilk tercih transnazal transsfenoidal hipofiz cerrahisidir. Cerrahi seçenek dışında medikal tedavi ve radyoterapi de kullanılabilir (şekil 1.).



Şekil 1. Akromegalide tedavi yaklaşımı (1).

Deneyimli cerrahların operasyonları sonucunda GH düzeyinde dramatik bir düşüş gözlemlenebilir. Ayrıca postoperatif komplikasyonların azlığı nedeniyle cerrahi seçenekler tercih edilmektedir (31). Eğer cerrahi müdahale açısından kontrendike oluşturan bir durum varsa, cerrahi açıdan kür şansı düşükse, hasta opere olmak istemiyorsa veya cerrahi başarısızlık söz konusuysa medikal tedavi verilir. İlk seçenek somatostatin analoglarıdır. Bunun dışında alternatif olarak dopamin agonistleri (kabergolin) ve GH reseptör antagonisti (pegvisomant) kullanılabilir (32).

Somatostatin reseptörünün çeşitli dokularda 5 farklı tipi bulunmaktadır. Akromegali hastalarındaki hipofiz adenomunda özellikle SSTR2 ve SSTR5'i eksprese edilir (33). Oktreotid ve lanreotid; daha fazla somatostatin reseptör SSTR2 olmak üzere SSTR3 ve SSTR5'e de etki eder. Pasireotid ise özellikle SSTR5'e bağlanır, Bu potent somatostatin analoglarını kullanan akromegali hastalarının izlemi 4-6 hafta arayla IGF-1 ve GH ölçümüyle olur. Biyokimyasal kontrolün sağlanmasında ve adenom boyutunun küçülmesinde etkinlik gösterirler. Kullanımı sonrası geçici dispeptik yakınmalar, subkutan enjeksiyon yerinde ağrı ve irritasyon gibi yan etkiler

gözlenebilir. Hepatobiliyer sistemde çamurlaşma, kolelitiazis oluşumuna neden olabilir (1).

Dopamin agonisti olarak kabergolin kullanımı genelde kombine tedavi şeklindedir. Çoğunlukla ilk seçenek olan somatostatin analoglarına yanıt vermeyen hastalarda tercih edilir. Hastada eşlik eden hiperprolakinemi söz konusuysa tedaviye eklenebilir (1,34). Dispeptik ve ruhsal yakınmalara ve nadir de olsa kalp kapakçıklarında dejenerasyona neden olabilir.

Pegvisomant, GH'ın reseptörüne bağlanmasını bloke ederek periferik dokuda etkisini engeller ve karaciğerde IGF-1 sentezini azaltır. Bu ilacı kullanan akromegali hastalarının izlemi 4-6 hafta arayla IGF-1 ölçümüyle olur. GH seviyelerinde ve adenom boyutunda artışa, karaciğer enzim yüksekliğine neden olabilir (34).

Cerrahi ve tüm medikal tedaviye rağmen GH'nun aşırı salınımı önlenemeyen dirençli vakalarda radyoterapi (RT) seçeneği değerlendirilmelidir. RT alan hastaların takibinde hipopituitarizm ve serebrovasküler olaylar açısından dikkatli olunmalıdır (1,34).

2.2. BETATROPHİN

Betatrophin karaciğer, beyaz ve kahverengi yağ doku hücrelerinde üretilen glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan 198 adet aminoasitten oluşmuş bir proteindir.

Pankreatik beta hücre sayısının çoğalmasını sağlayan betatrophin molekülünün karaciğerden sentez ve sekresyonu, endojen insülin üreten hücrelerin sayısını arttırmaktadır. Yi ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmalar ile betatrophinin fare pankreasındaki beta hücrelerinde proliferasyonu 17 kata kadar arttırdığı ve kütle artışına yol açtığı gözlemlenmiştir (35).

Yamada ve arkadaşları Japonya'da yaptıkları çalışmada 12 adet sağlıklı birey ile 34 adet tip1 ve 30 adet tip2 diyabetli hastaları karşılaştırmışlardır. Hem tip1 hem tip2 diyabetli japon hastalarda serum betatrophin değerini önemli ölçüde yüksek, aynı zamanda trigliserid seviyeleri ile kolere saptamışlardır (36).

Hu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yeni tanı almış tip2 diyabetes mellituslu hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmış ve betatrophin düzeyini hasta grupta yüksek bulunmuştur (37).

Ambrosi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obezite ve tip 2 diyabetes mellitusu olanlarda serum betatrophinin düzeylerinin azaldığını gösterilmiştir. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda serum betatrophin düzeyleri, hastaların insülin duyarlılığı ve HDL kolesterol seviyeleri ile pozitif, vücut kitle indeksleri ile negatif korelasyon göstermektedir (38).

Betatrophin, angiyopoetin benzeri protein 3'e (ANGPTL3) etki ederek lipoprotein lipazı inhibe eder dolayısıyla serum trigliserid düzeyi yükselir. Fu ve arkadaşları tip2 diyabetes mellitus ve obezitesi olan hasta grup ile diyabeti olmayan vücut kitle indeksleri normal olan kontrol grubunu, serum betatrophin düzeyleri açısından karşılaştırmış olup; betatrophin değerlerinin diyabetli ve obez gruplarda arttığını gözlemlemişler, diyabetes mellituslu hastaların betatrophin değerlerinin total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile korelasyon göstermediği sonucuna varmışlardır (39).

2014 yılında yapılan Fenzl ve arkadaşlarının çalışmasında, serum betatrophin değerlerinin zayıf ve morbid obez arasında veya diyabetik olmayan ve tip 2 diyabetes mellituslu kişiler arasında farklılık göstermediğini fakat betatrophin düzeylerinin obezitesi ve diyabeti olan hastalarda LDL kolesterol ve apolipoprotein B değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır (40).

Serum betatrophin seviyelerinin çalışmaların bazılarında tip 2 diyabetes mellitus hastalarında anlamlı yüksek olduğu (36-37) bazılarında azalmış olduğu (38) bazılarında ise betatrophin seviyeleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (40).

2.3. CHEMERİN

Chemerin başta beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere karaciğer, akciğer, plasenta ve böbreklerden salınan; 163 aminoasit dizisinden oluşmuş kemokin benzeri

reseptör 1 (CMKLR1), G proteinine bağı reseptör 1(GPR1), kemokin benzeri reseptör 2'e (CCRL 2) bağlanan bir adipokindir. Çeşitli yollarla insülin duyarlılığında, lipid metabolizmasında, inflamasyonda etkili bir moleküldür. (11,41,42). Chemerin karboksil ucundaki bir dizi aminoasitlerin enzimatik yollarla ayrılması sonrası biyoaktif hale gelir. Dendritik hücre ve makrofajlardaki CMKLR1 reseptörü üzerinden etkileşimi ile inflamasyonda etkili olduğu düşünülmektedir (43) Adipoz dokuda üretilen chemerin, otokrin olarak lipolizi artırır, adipositlerin farklılaşmasını, adipogenezisi düzenler.

Chemerin, Weigert ve arkadaşları çalışmalarında inflamatuvar bağırsak hastalıkları grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar hadiseye ve hastalığın patogenezine göre proinflamatuvar olabildiği gibi antiinflamatuvar özellikler de gösterebildiğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (44, 46).

Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu serum chemerin düzeyi açısından karşılaştırmış; ve metabolik sendrom kriterleri olan vücut kitle indeksi, kan basıncı, kan lipidleri ve serum glukoz düzeyi ilişkisini incelemiştir. Chemerin düzeyinin obezite, kan basıncı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (47).

Bozaoğlu ve arkadaşları chemerin obezite ve metabolik sendrom ilişkisini fareler üzerinde çalışmışlardır. Serum chemerin seviyelerini, vücut kitle indeksi, plazma trigliserit düzeyi ve arteriyel kan basıncı ile önemli ölçüde ilişkili saptamışlardır (48).

Ernest ve arkadaşları yaptıkları çalışmada obez ve diyabetik farelerde serum chemerin düzeyini yüksek bulmuşlardır. Bu durum kronik inflamatuvar bir durum olan tip2 diyabetes mellitus ve obezite patafizyolojisinde inflamatuvar süreçlerde rol alan chemerinin rolü olduğu düşündürmektedir (49).

Yutaka ve arkadaşlarının sığır meme epitel hücresinde yaptıkları çalışmada, hücre kültürlerinde CMKLR1 ve CCRL2 tip chemerin reseptörlerini tespit etmişlerdir. Laktojenik hormon olan insülin, büyüme hormonu ve prolaktin sığır meme epitel hücre kültürlerindeki CMKLR1 ekspresyonunu azalttığını görmüşlerdir (50).

Reverchon ve arkadaşlarının çalışmalarında chemerinin, insan granüloza hücrelerinde IGF-1 reseptör beta alt ünitesinin IGF-1 ile indüklenen tirozin fosforilasyonunda bir azalmaya yol açarak steroidogenezi ve hücre proliferasyonunu azalttığını göstermişlerdir (51).

2.4. KISSPEPTİN

Kisspeptinler 1.kromozom üzerindeki kiss1 geni tarafından sentez edilen 145 aminoasitlik bir öncül proteinden oluşan nöropeptid grubudur. Öncül 145 aminoasitlik dizinin farklı noktalardan ayrılması sonucu kisspeptin-54, kisspeptin-10, kisspeptin-13 ve kisspeptin-1 oluşur. 54 aminoasitlik ürünü kisspeptin-54; metastin olarak da bilinir. Metastin, meme ve malign melanomda tümör hücrelerinin metastazları üzerinde süpresör etkili bulunmuştur (52, 54).

Kisspeptin reseptörü deney farelerinde GPR-54, insanlarda AXOR12 ya da KISS1R olarak adlandırılır. Reseptör ligand birleşme sonrası fosfolipaz-C (PLC) aktifleşir ve inositol 3-fosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) yolları üzerinden intrasellüler kalsiyumu artırır ve protein kinaz-C' 1 (PKC) etkinleştirir (55).

Kisspeptin çeşitlerinin farklı dokularda etkileri pek çok çalışma ile değerlendirilmiştir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde etkili oldukları görülmüştür. Kisspeptin, hipotalamusta GnRH nöronlarını uyarırken, GnRH uyarısının hipofizdeki yanıtı LH ve FSH salgılanması şeklinde olur (56).

Kisspeptinin büyüme hormonu üzerindeki etkileri konusundaki veriler çelişkili olmakla beraber Smith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; hipofiz hücrelerindeki kisspeptin reseptörü GPR54'ün antagonistleri olan peptid-234 ve peptid-271 tarafından bloke edilmesinin overektomize koyunlardaki GH salınımını uyardığını gösterilmiştir. Elde ettikleri bulgular endojen kisspeptinin, GPR54 yoluyla GH sekresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir (17).

Amorim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomu (somatotropinoma) olan 49 hasta ile 167 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmıştır. KISS1 c.-145delA (rs5780218) promoter

polimorfizmini analiz etmişler, somatotropinoma insidansı ile olası bir ilişki gösterdiğini görmüşlerdir (57).

Foradori ve arkadaşları koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmada kisspeptinin, nöropeptid-y yolaklarını kullanarak GH salınımına neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Tüm bu çalışmalar gonadotropin salgılayan hormon salgılanmasının birincil uyarıcısı ve dolayısıyla hipotalamus-hipofiz-gonad aksında önemli rollere sahip olmasının dışında, kisspeptinin, GH salınımını da düzenleyebileceğini düşündürmektedir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; tek merkezli, multidisipliner, prospektif bir klinik araştırma olarak planlanmıştır. Çalışma için 60116787-020/ 35532 sayılı ve 21.05.2019 tarihli Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Yapılan önceki çalışmalar referans alınarak etki büyüklüğü $d=0,565$, Tip 1 hata düzeyi (α) = 0,05, çalışmanın gücü (β) = 0,80 alınarak her bir grup için 40 kişi olacak şekilde hesaplanmıştır.

Projemizde, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-70 yaş arası akromegali tanısı almış 40 kişi hasta grubu olarak, 18-70 yaş akromegali tanısı olmayan, sağlıklı 40 kişi kontrol grubu olarak araştırma kapsamında incelenmiştir. 18 yaş altı ile 70 yaş üstünde olanlar, kemoterapi, radyoterapi öyküsü olanlar, malignite varlığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi ciddi sistemik bozukluk varlığı ve aktif sigara içiciler her iki grupta da dışlanmıştır.

Her iki grubun serum betatrophin, chemerin, kisspeptin düzeyleri ve growth hormon ile insülin benzeri büyüme faktörü- 1 (IGF-1) değerleri araştırılmıştır.

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden 8-12 saat gece açlığı sonrası, sabah açlık venöz kan örnekleri sarı kapaklı jelli pıhtı aktivatörü içeren bir tüpe 5 ml hacminde alınmıştır. Kan örnekleri yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 3500 devirde santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örneklerinden GH, IGF-1 hemen çalışılmıştır. Daha sonra çalışılacak parametreler (betatrophin, chemerin, kisspeptin) için 3 ependorfe serum örnekleri ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C 'de saklanmıştır.

GH ve IGF-1 düzeyi için serum örnekleri İmmulite 2000 cihazı kullanılarak kemiluminesans immunometrik yöntem ile çalışılmış olup GH için L2KGF2 kiti, IGF-1 için L2KGF2 kiti kullanılmıştır.

İnsan chemerin, betathropin ve kiss-1 düzeyleri AndyGene (Beijing Andy Huatai Technology Co., Ltd ,Beijing, China) ticari kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Analiz öncesi toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikropalakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikropalaka okuyucu (BioTek Instruments Inc., USA) kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler GH, IGF-1, kisspeptin, chemerin ve betatrophin düzeyleri ng/l birimleri şeklindedir.

Hasta ve kontrol gruplarının serum örnekleri, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışılmıştır.

3.3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 17.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı (n), yüzde (%); sürekli değişkenler için aritmetik ortalama (\bar{X}) ve standart sapma (SS) verilmiştir. Testte verilen yanıtların normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk's testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçların değerlendirmesinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında alınan biyokimyasal parametrelerin farklılığını inceleme açısından parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann Whitney You ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Yate's Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak incelenmiştir. Sonuçlar $p < 0,05$ değeri anlamlılık değeri olarak kabul edilerek incelenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 80 kişi dahil edilmiş olup, bu kişilerin 40'ı hasta grubunu, 40'ı kontrol grubunu oluşturmaktadır.

4.1. CİNSİYET VE YAŞ DAĞILIMLARI

Hasta grubunu oluşturan kişilerin %47,5'i (n=19) erkek, %52,5'i (n=21) kadındı. Kontrol grubunu oluşturan kişilerin %47,5'i (n=19) erkek, %52,5'i (n=21) kadındı. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak **anlamli fark yoktu (p=1)** (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımları.

Cinsiyet	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Erkek	19	47,50%	19	47,50%	38	47,50%
Kadın	21	52,50%	21	52,50%	42	52,50%
Toplam*	40	100%	40	100%	80	100%

*Yate's Ki Kare analizi yapıldı.

** Sütun yüzdeleri alındı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması $52,28 \pm 10,84$ olup en küçük yaş 28, en büyük yaş 65'di. Kontrol grubunun yaş ortalaması $52,3 \pm 10,84$ olarak hesaplanmış olup en küçük yaş 28, en büyük yaş 67'di. Çalışma ve kontrol grubu yaş ortalamaları arasında **p=1** olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Her iki grup için yaş dağılımları gruplar halinde bakıldığında, hasta grubunun; %20'sinin (n=8) 40 yaş altı, %52,5'inin (n=21) 41-60 yaş arası ve %27,5'inin (n=11) 61 yaş ve üzeri, kontrol grubunun ise; %17,5'inin 40 yaş altı (n=7), %57,5'inin (n=23) 41-60 yaş arası ve %25'inin (n=10) 61 yaş ve üzeri olduğu görüldü. Her iki grupta da

en çok kişiye sahip yaş grubunu 41-60 yaş arası grup oluşturdu. Grupların ayrıntılı yaş dağılımları Tablo 2’de verildi.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımları.

YAŞ	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU		TOPLAM	
	N	%	N	%	N	%
40 Yaş ve altı	8	20 %	7	17,5 %	15	18,75 %
41-60 yaş	21	52,5 %	23	57,5 %	44	55 %
61 yaş ve üzeri	11	27,5 %	10	25 %	21	26,25 %

* Sütun yüzdeleri alındı.

4.2. BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Sabah açlık venöz kan örnekleri alınıp -80 derecede çalışma gününe dek saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığına getirilen numunelerin, değerlendirilecek olan 3 biyobelirteçin analizi yapıldı. Biyobelirteç düzeyleri, hasta grubu için tablo 3’de, kontrol grubu için tablo 4’de verildi.

Tablo 3. Hasta grubu biyobelirteç düzeyleri.

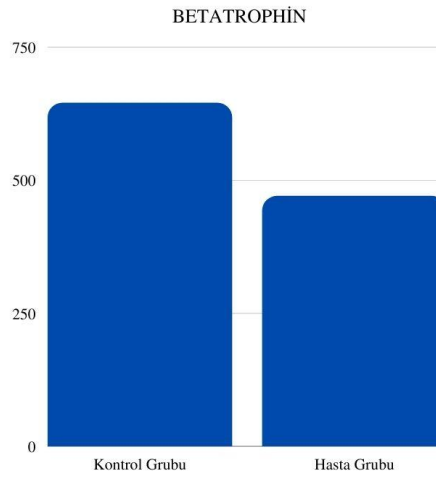
	Cinsiyet	Yaş	Chemerin	Betatrophin	Kisspeptin
H1	Erkek	46	5,951	260	483,246
H2	Kadın	38	6,112	121,299	546,738
H3	Erkek	63	6,192	296,52	444,445
H4	Kadın	58	7,563	270	436,773
H5	Kadın	65	11,455	410,487	744,747
H6	Kadın	61	8,776	458,938	520,011
H7	Kadın	60	9,262	370,661	464,417
H8	Erkek	40	12,432	877,174	783,525
H9	Erkek	57	8,452	416,012	504,11
H10	Kadın	65	72,121	1839,058	1171,492
H11	Erkek	62	9,992	202,908	504,41
H12	Erkek	61	7,967	255	388,007
H13	Erkek	28	10,642	464,158	689,803
H14	Erkek	42	9,019	210,85	486,773
H15	Kadın	58	11,292	1009,496	487,2013
H16	Erkek	47	6,756	767,421	618,895
H17	Erkek	65	7,967	437,746	628,819
H18	Erkek	54	7,321	218,638	426,808
H19	Kadın	53	8,533	210,85	604,439
H20	Kadın	65	10,967	256	487,2013
H21	Kadın	44	7,482	248,438	648,973
H22	Kadın	34	7,321	303,05	604,439
H23	Kadın	53	17,59	1853,044	997,112
H24	Kadın	58	7,725	218,638	515,831
H25	Kadın	60	8,29	210,85	741,04
H26	Erkek	41	7,725	529,524	517,852
H27	Kadın	59	10,479	558,334	518,201
H28	Kadın	62	6,917	160,324	518,079
H29	Erkek	31	8,614	340,802	263,073
H30	Erkek	58	10,642	416,012	782,08
H31	Kadın	35	7,967	548,816	598,859
H32	Erkek	41	8,29	591,028	592,981
H33	Erkek	64	12,596	718,039	684,303
H34	Erkek	54	23,451	966,324	920,785
H35	Kadın	40	9,424	160,324	604,439
H36	Erkek	57	14,556	352,903	436,773
H37	Kadın	54	7,24	309,507	669,448
H38	Kadın	40	8,048	340,802	614,825
H39	Kadın	65	7,563	382,258	669,448
H40	Erkek	53	10,073	241,172	697,651

Tablo 4. Kontrol grubu biyobelirteç düzeyleri.

	Cinsiyet	Yaş	Chemerin	Betatrophin	Kisspeptin
K1	Erkek	64	10,967	370,661	731,351
K2	Erkek	57	19,566	609,309	832,351
K3	Kadın	60	9,343	322,215	689,803
K4	Kadın	34	6,917	86,886	633,132
K5	Kadın	62	7,159	544,025	797,346
K6	Erkek	63	7,644	315,895	628,819
K7	Kadın	53	6,192	469,348	731,351
K8	Erkek	41	9,019	131,624	802,584
K9	Erkek	28	82,319	1844,656	1161,591
K10	Erkek	31	60,814	2048,197	1044,177
K11	Kadın	44	12,677	358,873	731,351
K12	Erkek	42	8,857	99,06	546,712
K13	Kadın	38	8,048	416,012	684,303
K14	Kadın	59	7,644	218,638	619,681
K15	Kadın	65	16,112	718,039	925,342
K16	Erkek	46	16,276	283,226	528,036
K17	Kadın	65	9,181	437,746	565,586
K18	Erkek	46	28,857	1361,739	908,283
K19	Kadın	40	13,167	352,903	716,614
K20	Kadın	64	9,911	334,666	518,519
K21	Erkek	53	8,695	509,869	727,291
K22	Erkek	67	9,019	443,093	659,63
K23	Erkek	60	10,073	202,908	714,38
K24	Erkek	53	10,967	877,174	656,179
K25	Kadın	53	9,586	479,641	735,303
K26	Erkek	40	114,37	2762,772	1271,825
K27	Erkek	54	20,639	787,547	793,313
K28	Kadın	65	13,003	504,896	619,681
K29	Erkek	62	11,536	509,869	811,403
K30	Kadın	34	13,657	437,746	702,641
K31	Kadın	57	13,738	437,746	762,055
K32	Erkek	42	12,188	600,204	729,335
K33	Kadın	61	15,129	819,247	628,819
K34	Kadın	58	13,902	387,988	546,73
K35	Kadın	54	16,769	169,287	753,64
K36	Kadın	59	12,269	289,913	598,859
K37	Erkek	57	14,638	2126,274	816,26
K38	Kadın	42	44,864	888,542	1160,976
K39	Erkek	59	14,801	763,366	751,902
K40	Kadın	60	11,292	484,745	843,098

4.2.1. Serum Betatrophin Düzeyleri

Akromegali tanısı almış hastalardan oluşan çalışma grubumuza bakıldığında serum betatrophin ortalama değerinin $470,085 \pm 386,357$ ng/L olduğu, en küçük değer 121,299 ng/L ve en büyük değer 1853,044 ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama serum betatrophin değerinin $645,164 \pm 588,582$ ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en küçük değer 86,886 ng/L ve en büyük değer 2762,772 ng/L idi (Şekil 2.).

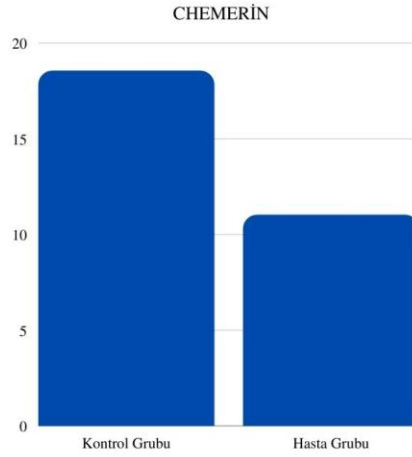


Şekil 2. Kontrol ve hasta grubu serum betatrophin ortalamaları.

Her iki grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında $p < 0,063$ olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

4.2.2. Serum Chemerin Düzeyleri

Akromegali tanısı almış hastalardan oluşan çalışma grubumuza bakıldığında serum chemerin ortalama değerinin $11,019 \pm 10,431$ ng/L olduğu, en küçük değer 5,951 ng/L ve en büyük değer 72,121 ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama serum chemerin değerinin $18,545 \pm 21,419$ ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en küçük değer 6,192 ng/L ve en büyük değer 114,370 ng/L idi (Şekil 3.).

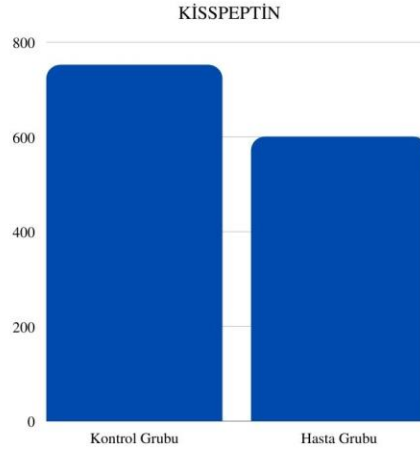


Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu serum chemerin ortalamaları.

Her iki grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında **p<0,001** olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Akromegali hastalarının serum chemerin değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü.

4.2.3. Serum Kisspeptin Düzeyleri

Akromegali tanısı almış hastalardan oluşan çalışma grubumuza bakıldığında serum kisspeptin ortalama değerinin $600,451 \pm 169,779$ ng/L olduğu, en küçük değer 263,073 ng/L ve en büyük değer 1171,492 ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubunun ortalama serum kisspeptin değerinin $752,006 \pm 170,559$ ng/L olduğu görüldü. Kontrol grubundaki olgularda en küçük değer 518,519 ng/L ve en büyük değer 1271,825 ng/L idi (Şekil 4.).



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubu serum kisspeptin ortalamaları.

Her iki grubun ortalama değerleri karşılaştırıldığında $p < 0,001$ olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Akromegali hastalarının serum kisspeptin değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü.

Çalışmada analizleri yapılan 3 biyobelirteç ve GH, IGF-1 düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarına ait karşılaştırmalı ortalama değerleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu biyobelirteç karşılaştırması.

Biyobelirteçler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
	ort + sd**	ort + sd**	
Betatrophin (ng/L)	470,085 ± 386,357	645,164 ± 588,582	<0,63
Chemerin (ng/L)	11,019 ± 10,431	18,545 ± 21,419	<0,001*
Kisspeptin (ng/L)	600,451 ± 169,779	752,006 ± 170,559	<0,001*
IGF-1 (ng/L)	573,125 ± 289,910	157,825 ± 48,505	<0,001*
GH (ng/L)	12,93 ± 11,267	0,949 ± 1,202	<0,001*

*Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

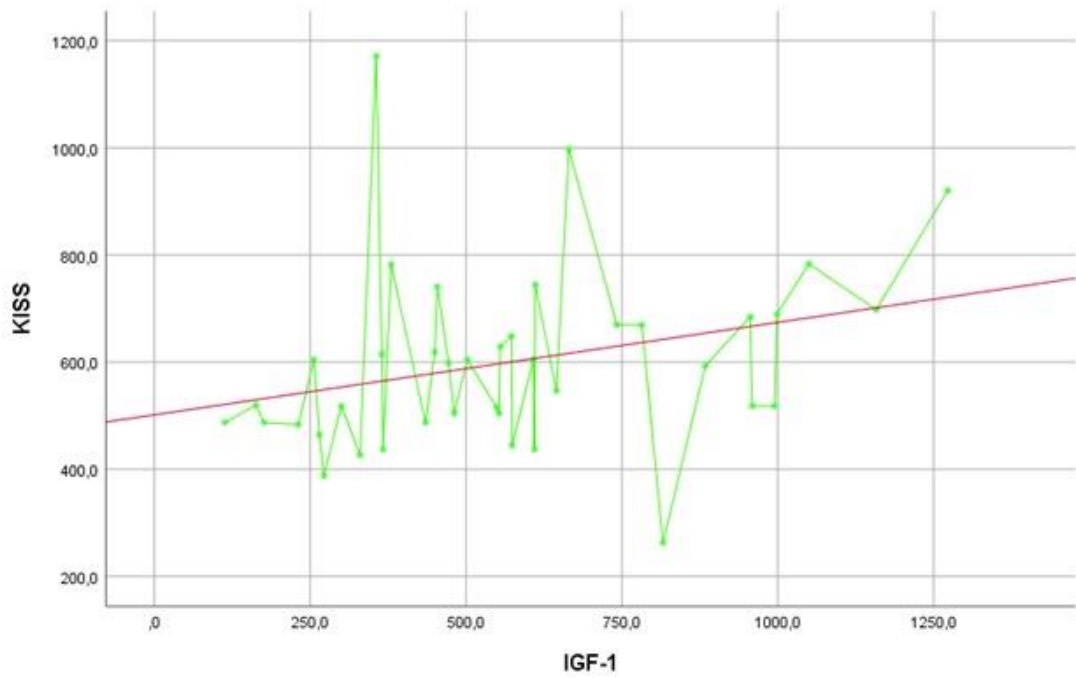
** ort: ortalama değer, sd: standart deviasyon

Akromegali çalışma grubunda GH ve IGF1'nin betatrophin, chemerin ve kisspeptin ile korelasyonu Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Betatrophin, chemerin ve kisspeptinin; GH ve IGF-1 ile olan korelasyonu (üst hane korelasyon “ r ”, alt hane “ p değeri”).

	Betatrophin	Chemerin	Kisspeptin
GH (ng/L)	-0,072	-0,294	0,089
	0,659	0,066	0,584
IGF1(ng/L)	0,147	-0,017	0,408**
	0,365	0,918	0,009

Gruplar arasında, IGF1 ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.01$), (Şekil 5).



Şekil 5. Akromegali çalışma grubundaki kisspeptin ve IGF1 ilişkisi (Korelasyon 0.01 düzeyinde önemli).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; fazlaca salınan GH nedeni ile pek çok metabolik bozukluklardan kaynaklı morbidite ve mortalitesi yüksek olan akromegali tanısı almış hastaların serum betatrophin, chemerin, kisspeptin seviyeleri ile sağlıklı kişilerin serum betatrophin, chemerin, kisspeptin seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Akromegali hastalığında kanda yüksek düzeyde bulunan GH ve IGF-1 metabolik ve morfolojik bozukluklara neden olmaktadır. Glukoneogenez ve glukojenoliz artışı ile birlikte bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, GH yüksekliğine bağlı insülin direnci, diyabetes mellitus; hepatik lipoprotein lipaz aktivitesinde ve HDL düzeyinde azalma ile dislipidemi görülebilir.

Betatrophin, hepatik VLDL salınımını düzenleyerek ve LPL aktivitesini aktivitesini inhibe ederek yüksek serum trigliserit düzeylerine neden olur. İnsülin direncine yanıt olarak β hücrelerinin replikasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (59).

Betatrophin ile ilgili yapılan insan serumu çalışmalarında sonuçlar tartışmalıdır. Yi ve arkadaşları Tip 2 DM ve obez hastalarda dolaşımdaki betatrophin konsantrasyonlarının yaklaşık 1.8 kat yüksek bulmuşlardır. Ek olarak hem diyabetik hem de diyabeti olmayan grupta betatrophin düzeylerini HDL ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (60). Yue ve arkadaşları tip 2 diyabeti olan hastalarda betatrophin seviyesini inceleyen Kafkas ve Çin popülasyonunda yapılan yaklaşık 11 çalışmayı incelemişler; tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki betatropin seviyelerinin arttığını ortaya koymuşlardır. Ancak alt grup analizlerinde Kafkas popülasyonu içinde betatrophin konsantrasyonu ile T2DM arasında anlamlı bir istatistik saptamamışlardır (61). Fenzl ve arkadaşları yaş ve cinsiyet açısından benzer morbid obez ve zayıf, tip 2 diyabetli ve diyabeti olmayan grupları karşılaştırmıştır. Betatrophin düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir (40). Gómez-Ambrosi ve arkadaşları, obezitesi olan ve tip II diyabetik hastalarda serum betatrophin düzeyini zayıf ve diyabeti olmayan gruba kıyasla daha düşük saptamışlardır. Serum betatrophin düzeylerinin BMI değerleri ile negatif korele, HDL kolesterol ile pozitif korele bulmuşlardır (38). Metabolik bozukluklar dışında akromegali hastalarının %20-80'inde obstrüktif uyku apnesi (OUA) görülmektedir. Sertoğullarından ve arkadaşlarının yakın zamanda

yaptıkları bir çalışmada obstrüktif uyku apnesi olan ve polisomnografi normal olan grup karşılaştırılmış; betatrophin düzeyi OUA olan hastalarda ($256.59 \pm 29.35 \mu\text{g/mL}$) kontrollere ($141.86 \pm 26.20 \mu\text{g/mL}$) göre daha yüksek bulmuşlardır (1- 62).

Biz de yaptığımız bu çalışmada akromegali ve kontrol grubu arasında serum betatrophin düzeyi açısından fark saptamadık. Literatürde incelediğimiz çalışmalardan ve kendi bulgularımızdan elde edilen veriler, betatrophin'in insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Ancak betatrophin ve akromegali arasındaki ilişkiyi metabolik bozukluklardan bağımsız olarak değerlendirmek için daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu konudaki çelişkili sonuçlar serum betatrophin düzeyini etkileyen pek çok faktör olmasına, çalışmaya dâhil edilen kişilerin kullanmış olabilecekleri medikal tedavilere (hipoglisemik ajanlar vb.) ve farklı firmalar tarafından üretilen elisa kitlerinin çalışma prensibine (N veya C terminal ölçümü) bağlanmıştır.

Chemerin, adipogenezis ve adiposit fonksiyonları, anjiyogenez, inflamasyon ve steroidogenez, osteoklastogenez gibi farklı olaylarda düzenleyici role sahiptir. Yağ dokusunda insülin duyarlılığını uyarır (50 -51). Akromegali hastalarının yarısından fazlasında kıkırdak dokuda kalınlaşma ve eklemlerde şişlik sonucu hipertrofik artropati görülebilir. Sekonder osteoartrit zamanla eklem dejenerasyonuna neden olur (63, 65). Birkaç çalışma diz ve temporomandibular eklem osteoartritinde chemerin ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmalarda chemerin seviyeleri, kontrollere kıyasla osteoartritli hastaların sinovyal sıvısında daha yüksek bulunmuş ve CRP serum seviyeleri ve hastalık şiddeti ile korelasyon göstermiştir (66,68). Literatürde yapılmış birçok çalışma; diyabet, kardiyovasküler ve romatizmal hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda chemerinin rolünü incelemiştir (69). Bozaoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma T2DM ile obezitesi olan hastaların yağ dokusunda chemerin gen ekspresyonunun artmış olduğunu göstermiştir (48). Wu ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda adiponektin, chemerin ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) epikardiyal yağ hacmi ile korelasyonunu araştırmış olup chemerin yüksekliğini, metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler risklerle ilişkilendirmişlerdir (70).

Brunetti ve arkadaşları ise sıçanlara chemerin uygulamış sonrasında vücut ağırlıklarının azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu durumu hipotalamik serotonin üretimindeki salınımındaki artışla ilişkilendirmişlerdir. Reverchon ve arkadaşları ise çalışmalarında chemerinin, insan over kaynaklı granüloza hücrelerinde chemerin ve reseptörü CMKLR1'i izole etmişlerdir. Daha sonra granüloza hücre kültürlerine verilen rekombinant chemerin (10 ng/ml) ile inkübasyonu sonucunda IGF-1 reseptör beta alt ünitesinin IGF-1 ile indüklenen tirozin fosforilasyonunda bir azalmaya yol açarak steroidogenezi ve hücre proliferasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Bu ve benzer çalışmalar chemerinin hipotalamus-hipofiz fonksiyonunda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Fakat chemerin ve hipotalamus arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir (51 - 71).

Biz ise yaptığımız bu çalışmada akromegali hastalarının serum chemerin değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptadık. Fakat incelenen akromegali hastalarının ek hastalıkları, medikal tedavileri gibi değişkenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kisspeptin, insanlarda hipotalamusta infundibular çekirdekte ve preoptik alandaki iki ana nöron grubu tarafından üretilir. Hipotalamik-hipofiz-gonadal aksta GnRH nöronlarını aktive ederek GnRH salınımını tetikleyerek rol oynadığı bilinen kisspeptin'in enerji dengesi ve metabolizma üzerinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14 -72). Seminara ve arkadaşları GPR54 reseptör geninde mutasyon sonrası dişi ve erkek farelerde gonadal farklılıklar gözlemlemişlerdir. Mutant erkek farelerin testislerinde boyut azalması, dişilerde ise over foliküllerinde olgunlaşmada bozukluk ve küçük over ve uterus gösterilmiştir (14). Han ve arkadaşları juvenil ve prepubertal dönemdeki farelere kisspeptin uygulayıp bu farelerdeki GnRH nöronlarının depolarizasyonu kaydetmişlerdir. Uygulama sonrası prepubertal dönemdeki grubun nöronları daha fazla depolarize olmuş ki bu durum kisspeptinin pubertal gelişimde rolü olduğunu düşündürmektedir (73). Kisspeptinin üreme fizyolojisi dışında metabolizma üzerinde de rol aldığını gösteren Tolson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Kiss1R'ü olmayan transgenik dişi fareler yabanıl tip farelerle karşılaştırılmıştır. Kisspeptin sinyali olmayan dişi yetişkin farelerde leptin düzeylerinde, yağlanma miktarlarında ve vücut kitle indekslerinde artış gösterilirken, besin alımı, lokomotor aktivitelerinde, solunum sayılarında ve enerji harcamalarında

azalma gösterilmiştir (74). Foradori ve arkadaşları 24 ve 72 saat süreyle aç bırakılmış koyunlara intraserebroventriküler kisspeptin-10 ve salin solüsyonu uygulamış; kisspeptinin plazma GH seviyesinde güçlü bir artışa neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Kisspeptin uygulama sonrası koyunlardaki arkuat çekirdekteki GHRH ve nöropeptid-y salınımı yapan hücre gruplarındaki c-fos immünreaktivitesi artışını farmakolojik ve nöroanatomik tetkiklerle ortaya koymuşlardır (58). Smith ve arkadaşları 2 farklı GPR54 antagonistini lateral veya 3.ventrikül yoluyla kızgınlık dönemindeki ve overektomize olmak üzere farklı koyun gruplarına enjekte ederek dört farklı deney yapmışlardır. Bu deneyler sonucunda kisspeptin antagonistlerinin ventriküler uygulanması sonrasında koyun plazmasında GH'ü önemli ölçüde arttırdığını, LH düzeyini düşürdüğünü kortizol ve prolaktin üzerine etkisi olmadığını görmüşlerdir. Ayrıca koyun hipofiz hücrelerine, kisspeptin reseptörü olan GPR54'e özel antiserum kullanarak GPR54'ün ekspresyonunu incelemişlerdir. GPR54 neredeyse sadece somatotroplarda eksprese edilip LH-pozitif gonadotroplarda, prolaktin-pozitif laktotroplarda veya ACTH-pozitif kortikotroplarda olmadığını görmüşlerdir (17). Yakın zamanda Amorim ve arkadaşları KISS1 c.-145delA (rs5780218) promotör gen polimorfizmini bir grup sağlıklı kimse ve GH salgılayan hipofiz adenomu olan hasta grubunda incelemiş, rs5780218 promotör polimorfizmini tümör invazyonu ve tedaviye direnç ile ilişkisiz somatotropinoma insidansı ile ilişkili bulmuşlardır (57).

Biz ise yaptığımız bu çalışmada akromegali hastalarının serum kisspeptin değerlerinin, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğunu ve hasta grubunda IGF1 ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptadık.

Tüm bu çalışmalar kisspeptinin hipotalamo-hipofizer aksta GH salınımı da dahil olmak üzere pek çok aşamada etkin olduğunu göstermektedir. Fakat serumlarında yüksek seviyede GH olan akromegali hastalarındaki patofizyoloji net olarak bilinmemekte bu konuda daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda akromegali ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırılmış olup, gruplar arasında anlamlı yaş farkı ($p>0.05$) ve anlamlı cinsiyet farkı ($p>0.05$) tespit edilmemiştir. IGF-1 ve GH düzeyleri hasta grubunda yüksek bulunmuştur.

Akromegali hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda serum betatrophin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış olup, serum chemerin ve kisspeptin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Korelasyon analizinde, betatrophin, chemerin ve kisspeptinin; GH ve IGF-1 ile olan korelasyonu incelendiğinde IGF-1 ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışma akromegali hastalarında betatrophin, chemerin ve kisspeptin'i inceleyen ilk çalışmadır. Literatürde benzer çalışma bulunamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. www.temd.org.tr
Erişim Tarihi: 30.01.2021.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 120: 3190
3. Topaloğlu, O. Akromegali ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları Türkiye Klinikleri *J Endocrin-Special Topics*2016; 9 (1) :8-64.
4. Nikkila EA, Pelkonen R: Serum lipids in acromegaly. *Metabolism* 1975; 24(7):829-838.
5. Takeda R, Tatami R, Ueda K, Sagara H, Nakabayashi H, Mabuchi H: The incidence and pathogenesis of hyperlipidaemia in 16 consecutive acromegalic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982, 100(3):358-362.
6. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E: LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group. *Atherosclerosis* 2000; 151(2):551-557.
7. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic p cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747-758.
8. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, Valenzuela DM, Murphy AJ, Cohen JC, Hobbs HH. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:19751-19756.
9. Gusarova V, Alexa CA, Na E, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. *Cell* 2014; 159: 691-696.
10. Cox AR, Lam CJ, Bonnyman CW, et al. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8)/betatrophin overexpression does not increase beta cell proliferation in mice. *Diabetologia*. 2015; 58: 1523-1531.
11. Kent, N.K., Kemerin. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences* 2015; 4(3);468-481.

12. Okamura H, Tsukamura H, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Maeda K, et al. Kisspeptin and GnRH pulse generation. *Adv Exp Med Biol* 2013;784:297-323.
13. Jyothis T, Seminara SB. Kisspeptin and the References hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology* 2012;153:5130- 5136.
14. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-1627
15. Öztin H, Çağiltay E, Çağlayan S, Kaplan M, Akpak Y.K, Karaca N, et al. Kisspeptin levels in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism diagnosed male patients and its relation with glucose-insulin dynamic. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(12):991-994.
16. Panidis D, Rousso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, et al. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;85:1778-83
17. Smith JT, Roseweir AK, Clarke IJ, Millar RP. Stimulation of growth hormone by kisspeptin antagonists in ewes. *Journal Of Endocrinology*, 2018. 237(2):165-173.
18. Banerjee A, Patel K, Wren AM. Clinical manifestations and diagnosis. *Hospital Pharmacy* 2006;13:273-78
19. Molitch, M.E., Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 1992. 21(3):597-614.
20. Lugo, G., L. Pena, and F. Cordido, Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *International Journal Of Endocrinology*, 2012. 2012: 540398.
21. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:(1):102-152.

22. Colao A, (2008). GH, IGF-1 axis and cardiovascular system: Clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69(3):347-58.
23. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT (1996). The effect of IGF-1 on adult rat cardiac contractility. *Molec Cell Biochem*, 163:223-229.
24. Vitalle G, Pivonello R, Galderisi M, D'Errico A, Spinelli L, Lupoli G, et al. Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. *Pituitary* 2001;4:251-7.
25. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006;83:211-7.
26. Moller J, Jorgensen JO, Marqvorsen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults : possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol* 2000;52:181-6.
27. Bayram F, Gedik VT, Demir Ö, et al. Epidemiologic survey: reference ranges of serum insulin-like growth factor 1 levels in Caucasian adult population with immunoradiometric assay. *Endocrine* 2011;40:(2):304-309
28. Giustina, A., et al., A consensus on criteria for cure of acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010. 95(7):3141-3148.
29. Melmed, S., et al., A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013. 16(3):294-302.
30. Frohman LA. Ectopic hormone production by tumors: growth hormone releasing factor. *Neuroendocrine Perspect* 1986;3:201-4.
31. Uçan, B., Demirci, T. Acromegaly. *Journal of health sciences and medicine* 2019; 2(2): 62-67.
32. Bush, Z.M. and M.L. Vance, Management of acromegaly: is there a role for primary medical therapy *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorder* 9: 8394-2008.

33. Melmed, S., Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2558-73.
34. Katznelson L, Laws Jr ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:(11):3933-3951.
35. Yi P, Park JS, Melton DA. A hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747-758.
36. Yamada H, Saito T, Aoki A, et al. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J* 2015;62(5):417-421
37. Hu H, Sun WJ, Yu SQ, et al. Increased Circulating Levels of Betatrophin in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2014; 37(10):2718-2722.
38. Gomez-Ambrosi J., Pascual E., Catalan V., Rodriguez A., Ramirez B., Silva C., Gil M.J., Salvador J., Fruhbeck G. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 2014-1568.
39. Fu, Z., Berhane, F., Fite, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci. Rep* 2014; 4: 5013.
40. Fenzl, A.; Itariu, B.K.; Kosi, L.; Fritzer-Szekeres, M.; Kautzky-Willer, A.; Stulnig, T.M.; Kiefer, F.W. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia* 2014; 57:1204-1208.
41. Goralski KB. McCarthy TC., Hanniman EA. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; 282(38):2817588.
42. Rourke JL., Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev* 2013; 14(3):245-62.

43. Zabel BA, Kwitniewski M, Banas M, Zabieglo K, Murzyn K, Cichy J. Chemerin Regulation And Role In Host Defense. *Am J Clin Exp Immunol* 2014;3; (1):1-19.
44. Weigert J, et al., Circulating Levels of Chemerin and Adiponectin Are Higher in Ulcerative Colitis and Chemerin Is Elevated in Crohn's Disease. *Inflam Bowel Dis* 2010;16(4):630-637.
45. Bondue B, Vosters O, De Nadai P, et al. ChemR23 dampens lung inflammation and enhances anti-viral immunity in a mouse model of acute viral pneumonia1. *PLOS Pathogens* 2011;7:e1002358
46. Cash JL, Hart R, Russ A, et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J Exp Med* 2008;205(4):767-75.
47. Wang D, Yuan GY, Wang XZ, Jia J, Di LL, Yang L, Chen X, Qian FF, Chen JJ. Plasma Chemerin Level In Metabolic Syndrome. *Genet Mol Res* 2013;12; (4): 5986-5991.
48. Bozaoğlu K, Bolton K, McMillan J et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687-4694.
49. Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal KJ. Chemerin Exacerbates Glucose Intolerance in Mouse Models of Obesity and Diabetes. *Endocrinology* 2010;151(5):1998–2007.
50. Suzuki, Y., Haga,S., Katoh, D., Yani, K., Choi, K., Jung, U., Lee, H., Katoh, K., ve Roh, S. Chemerin is a novel regulator of lactogenesis in bovine mammary epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.2015;466(3): 238-288.
51. Reverchon, M., Cornuau, M., Rame, C., Guerif, F., Royere, D. ve Dupont, J. Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Human Reproducion*. 2012;27(6): 1790-1800.
52. West A, Vojta PJ, Welch DR, Weissman BE. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics*. 1998;54(1):145-8.

53. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1731-1737.
54. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 203-212.
55. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(31):28969-75
56. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males . *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6609–6615.
57. Amorim, P. V. G. H., Grande, I. P. P., Batista, R. L., Silveira, L. F. G., Freiere, C. T. B., Bronstein, M. D., Jallad, R. S. ve Trarbach, E. B. Association entre le polymorphisme rs5780218 du promoteur du gène KISS1 avec le risque de survenue d'un adénome somatotrope ?. *Annales d'Endocrinologie* 2019; 80(2): 96-100
58. Foradori, C. D., Whitlock, B. K., Daniel, J. A., Zimmerman, A. D., Jones, M. A., Read, C. C., Steele, B. P., Smith, J. T., Clarke, I. J., Elsasser, T. H., Keisler, D. H. ve Sartin, J. L.. Kisspeptin Stimulates Growth Hormone Release by Utilizing Neuropeptide Y Pathways and Is Dependent on the Presence of Ghrelin in the Ewe. *Endocrinology* 2017; 158(10):3526-3539.
59. Farha, M., Abubaker, J. ve Tuomiletho, J.. ANGPTL8 (betatrophin) role in diabetes and metabolic diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2017: Nov;33(8):10-1002.
60. Yi, M., Chen, R., Yang, R., Guo, X., Zhang, J. ve Chen, H.. Betatrophin Acts as a Diagnostic Biomarker in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Negatively Associated with HDL-Cholesterol. *Int J Endocrinol* 2015; 479157.

61. Yue, S., Wu, J., Zhang J., Liu, L. ve Chen, L.. The Relationship between Betatrophin Levels in Blood and T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2016;9391837
62. Sertoğullarından B., Komuroglu U. A., Ucler R., Gunbatar H., Sunnetçioğlu A. Ve Çokluk E.. Betatrophin association with serum triglyceride levels in obstructive sleep apnea patients. *Ann Thorac Med*. Jan-Mar 2019;14(1):63-68.
63. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 1988;28:515-24.
64. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Steil J, Wang S, Brooks PM. Articular manifestations of acromegaly. *Aust NZ J Med* 1988;18:28-35.
65. Isaksso OG, Lindahl A, Nilsson A, et al. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocrine Rev* 1987;8:426-38.
66. Ma J, Niu DS, Wan NJ, Qin Y, Guo CJ. Elevated chemerin levels in synovial fluid and synovial membrane from patients with knee osteoarthritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):13393–8.
67. Huang K, Du G, Li L, Liang H, Zhang B. Association of chemerin levels in synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2012;17(1):16–20.
68. Şimşek Kaya G, Yapıcı Yavuz G, Kızıltunç A. Expression of chemerin in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil*. 2018;45(4):289–94.
69. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chivaroli A., Brunetti L. ve Leone S.. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020 Oct 30;11:578966.
70. Wu Q., Chen Y., Chen S., Wu X., Nong W. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease. *Exp. Ther. Med*. 2020;19 1095–1102.

71. Brunetti, L.; Orlando, G.; Ferrante, C.; Recinella, L.; Leone, S.; Chiavaroli, A.; Di Nisio, C.; Shohreh, R.; Manippa, F.; Ricciuti, A.; et al. Peripheral chemerin administration modulates hypothalamic control of feeding. *Peptides* 2014; 51, 115–121.
72. Harter, J.L.C., Kavanagh, G.S. ve Smith, The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *Journal Of Endocrinology*, 2018; 238(3), 173-183.
73. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA & Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *Journal of Neuroscience* 2005; 11349–11356.
74. Tolson, K. P., Garcia, C., Yen, S., Simonds, S., Stefanidis, A., Lawrence, A., Kauffman, A. S. Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity. *J Clin Invest*, 2014; 124(7), 3075-3079.