



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZ BİREYLERDE ASPROSİN VE KARNİTİN PROFİLİNİN
İNCELENMESİ**

MAHMUT NASİH DOĞAN

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Şanlıurfa
2024**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZ BİREYLERDE ASPROSİN VE KARNİTİN PROFİLİNİN
İNCELENMESİ**

MAHMUT NASİH DOĞAN

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı: Doç. Dr. İSMAİL KOYUNCU**

**Şanlıurfa
2024**

TEZ ONAY SAYFASI

Jüri

İmza

ONAY

.....
(İmza)
BİYOLOJİ Müdürü



TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilimsel çalışmalarında ve tez çalışmamda bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, zamanını benimle paylaşmaktan çekinmeyen danışmanım Doç. Dr. İsmail Koyuncu'ya, Öğr. Gör. Ayşegöl Sarpkaya'ya, yardımlarından dolayı laboratuvar çalışanı Yusuf Çakmak kardeşime, Laboratuvar ekibimiz; Uzm. Moleküler Biyolog Özgür Yüksekdağ'a ,Öğr. Gör. Kadir Eği, Öğr. Gör. Dr. Ebru Temiz hocalarıma, her anımda yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, arkamda büyük desteklerini hissettiğim eşim Hivda hanıma, eğitim hayatım boyunca dualarını esirgemeyen canım annem ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Obezite	2
1.1.1. Obezite Epidemiyolojisi	3
1.1.2. Obezite Etiyolojisi	6
1.1.3. Obezite Tanı Yöntemleri	8
1.1.4. Obezitede Tedavi	10
1.2. Asprosin	12
1.2.1. Asprosin Sentezi ve Sinyalizasyonu	15
1.2.2. Asprosin'in Hastalıklarla İlişkisi	18
1.2.2.1. diyabet	18
1.2.2.2. obezite	19
1.2.2.3. pcos	20
1.2.2.4. kardiyovasküler hastalıklar	21
1.3. Karnitin	22
1.3.1. Karnitin biyosentezi ve metabolizması	23
1.3.2. Karnitinin Hastalıklar ile İlişkisi	25
1.3.3. Karnitin obezite ile Arasındaki İlişkisi	26
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Gereç	35
3.2. yöntem	35
3.2.1. Çalışma grubunun oluşturulması	36
3.2.2. Plazmaların Elde Edilmesi	36
3.3. Asprosin Analizi	36
3.3.1. Reaktif Hazırlama	36
3.3.2. Testin Prensibi	36
3.4. Karnitin ve Açıkarnitin Profilinin LC-MS/MS cihazı ile incelenmesi	37
3.5. Biyokimyasal ve Hemogram Parametrelerin Analizleri	38
3.6. İstatistiksel Yöntem	38
4. BULGULAR	39
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	47
7. ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	61

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

OBEZ BİREYLERDE ASPROSİN VE KARNİTİN PROFİLİNİN İNCELENMESİ

MAHMUT NASİH DOĞAN

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışman: Doç. Dr. İSMAİL KOYUNCU

Yıl: 2024, Sayfa : 61

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi, sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır. Güncel veriler, aşırı kilolu ve obezitenin küresel bir salgın olarak hızla yayıldığını ve dünya nüfusunun yaklaşık %30'una denk gelen 2 milyar kişinin aşırı vücut ağırlığına sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, günümüzde obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların salgınları, küresel sağlık ve ekonomi açısından büyük bir sorun haline gelmiştir. Bu nedenle, obezite ile mücadele etmek için patofizyolojisinin ve tedavi yöntemlerinin araştırılması son derece önemlidir. Bu çalışmada, obez bireylerde serum asprosin düzeyleri ve karnitin profili incelenerek, bu moleküllerin yeni tanı veya tedavi belirteçleri olarak kullanım potansiyeli değerlendirilecektir. Asprosin, yağ hücrelerinden salınarak karaciğerde şekerin kana geçişini uyaran yeni keşfedilmiş bir hormondur. Yapılan çalışmalar, asprosin hormonunun diyabet başta olmak üzere birçok hastalığın nedenlerinden biri olabileceğini öngörmüştür. Karnitin ise, diyetten elde edilen ve esansiyel amino asitler lizin ile metioninden biyosentezlenen düşük moleküler ağırlıklı bir bileşiktir. Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunda önemli bir rol oynar. Karnitinler, enerji metabolizmasında büyük bir rol oynamaktadır. Ancak, asprosin ve karnitin türevlerinin obezitedeki rolleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışma ile ilk defa asprosin ve karnitin düzeylerinin obezitedeki değişimleri belirlenerek, vücut kitle indeksi (VKİ) ile olan korelasyonları incelenecektir. Bu çalışmada, vücut kitle indeksine (VKİ) göre iki farklı obez kategori oluşturulacak tip-1(vki=30-35),tip-2(vki=40 ve üzeri) ve her bir gruptan 30 olmak üzere toplamda 60 obez ve 30 sağlıklı bireyden kan örnekleri alınacaktır. Elde edilen kan örneklerinden asprosin miktarı ELISA yöntemiyle, karnitin profili ise LC-MS/MS yöntemiyle analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, SPSS ve MetaboAnalyst programları kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler, asprosin ve karnitin düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ile olan korelasyonları belirlenmiş ve obezite tanı ve tedavisindeki kullanım potansiyelleri araştırılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: obezite, asprosin, Obezite , Elisa, karnitin, vki

ABSTRACT

MASTER THESIS

Investigation Of Asprosin, And Carnitine Profile İn Obese İndividuals

MAHMUT NASİH DOĞAN

HARRAN UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOLOGY

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İSMAİL KOYUNCU

Year: 2024, Page : 61

The World Health Organisation (WHO) defines obesity as an abnormal or excessive accumulation of fat that may impair health. Current data show that overweight and obesity are spreading rapidly as a global epidemic and that 2 billion people, equivalent to approximately 30% of the world's population, have excess body weight. Furthermore, today, the epidemics of obesity and obesity-related diseases have become a major problem for global health and economy. Therefore, it is extremely important to investigate its pathophysiology and treatment methods to combat obesity. In this study, serum asprosin levels and carnitine profile in obese individuals will be analysed to evaluate the potential of these molecules as new diagnostic or therapeutic markers. Asprosin is a newly discovered hormone that is released from fat cells and stimulates the passage of sugar into the blood in the liver. Studies have suggested that asprosin may be one of the causes of many diseases, especially diabetes. Carnitine is a low molecular weight compound obtained from the diet and biosynthesised from the essential amino acids lysine and methionine. Carnitine plays an important role in the mitochondrial oxidation of long-chain fatty acids. Carnitines play a major role in energy metabolism. However, the roles of asprosin and carnitine derivatives in obesity are not yet fully understood. Therefore, in this study, the changes of asprosin and carnitine levels in obesity will be determined for the first time and their correlations with body mass index (BMI) will be analysed. In this study, two different obese categories will be formed according to body mass index (BMI) and blood samples will be taken from 60 obese and 30 healthy individuals, including type-1 ($vki=30-35$), type-2 ($vki=40$ and above) and 30 from each group. The amount of asprosin was analysed by ELISA method and carnitine profile was analysed by LC-MS/MS method. The data obtained were evaluated using SPSS and MetaboAnalyst programmes. The correlations of asprosin and carnitine levels with body mass index (BMI) were determined and their potential use in the diagnosis and treatment of obesity was investigated.

KEYWORDS: obesity, asprosin, Obesity , Elisa, carnitine, bmi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.3. Yetişkinler (≥ 20 yaş) için ülkelere göre düşük kiloluluk ve obezitenin yaşa standardize edilmiş birleşik prevalansı (Robinson L ve ark., 2024).	4
Şekil 1.4. Asprosinin olası merkezi ve çevresel etkileri (Yuan ve ark., 2020).	17
Şekil 1.5. karnitin biyosentezi ve metabolizması (Flanagan ve ark., 2010)	23
Şekil 1.6. karnitin yağ asidi oksidasyonu(Flanagan ve ark., 2010).	24
Şekil 4.1. PCA grafiğine göre kontrol, obez-1 ve morbid obez gruplarının dağılımlarını göstermektedir.	39
Şekil 4.2. karnitin ve açıl karnitin ısı haritası	41
Şekil 4.3. Asprosin Değerinin Ortalama Grafiği	42
Şekil 4.4. C0 ve C2 Karnitin Değerlerinin Ortalama Grafiği	43
Şekil 4.5. Karnitin Değerlerinin Ortalama Grafiği	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Vücut kitle indeksi ve bel çevresi: sınır değerler ve eşlik eden hastalık riski(Guh ve ark., 2009).	3
Çizelge 1.1. Türkiye’de Bireylerin vücut kitle indeksinin cinsiyete göre dağılımı, 2008-2022 (15+ yaş – age)	5
Çizelge 1.1. Obezitenin vücut sistemleri üzerine etkileri (Çöl ve ark., 2017;Woo KS ve ark., 2004).	8
Çizelge 1.1. Asprosin’in Farklı Metabolik Doku ve Organlardaki Temel Roller (Muthu ve reinhardt, 2020)	18
Çizelge 4.1. Asprosin Hormonunun İstatiksel Analizi	40
Çizelge 4.2. Karnitin ve Açıl Karnitin Değerlerinin İstatiksel Analizi	40
Çizelge 4.3. Asprosin Spearman's Korelasyon Testi	42
Çizelge 4.4. Hemogram değerleri istatistiksel analizi	44
Çizelge 4.5. Biyokimya değerleri istatistiksel analizi	44
Çizelge 4.6. Tip-1 obez ,tip 2 obez ve Kontrol Gruplarının Demografik İstatiksel Analizi	45



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGRP	: Agouti İle İlgili Protein
AKS	: Akut Koroner Sendrom
cAMP	: Hücre İçi Sinyal Aktarımında İşlev Gören Bir İkincil Habercisi
CVD	: Kardiyovasküler Hastalıklar
DCM	: Diyabetik Kardiyomiyopati
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ/WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
FBN	: Fibrillin
GDM	: Gebelik Diyabeti
GPCR	: Olfaktör reseptör 743
IGR	: Bozulmuş Glukoz Regülasyonu
IHD	: İskemik Kalp Hastalığı
KVC	: Kardiyovasküler Hastalıklar
NGR	: Normal Glukoz Regülasyonu
NPS	: Neonatal erken yaşlanma
OLFR734	: Asprosin Reseptörü Olarak Glikoz Metabolizmasına Aracılık
OR4M1	: Olfaktör Reseptörler, Koku Reseptörleri
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabet
TG	: Trigliserit
TLR4	: Toll benzeri reseptör 4
UAP	: Kararsız Anjina Pektoris

1. GİRİŞ

Obezite, adipositlerin sayısının ve boyutlarının artması ile karakterize, dünya çapında giderek artan ciddi bir salgındır. Adipositler kahverengi, bej, pembe ve beyaz türleri olan birleşerek yağ dokusunu oluşturan yağ hücreleridir. Yağ dokusu, lipid depolama ve enerji kullanımı arasındaki dengeyi sağlar (WHO, 2021). Bu nedenle yağ metabolizması obezitenin önlenmesi, tedavisi ve müdahalesi için büyük önem taşımaktadır. Enerji alımı enerji harcamasını aşarsa, oluşan enerji dengesizliği obeziteye yol açacaktır.

Obezite prevalansı dünya genelinde artmaktadır. 1975'ten bu yana obezite oranları üç kat artmıştır; 2022 itibarıyla dünya genelinde 650 milyondan fazla birey obez olarak tanımlanmaktadır (T.H.S.K, 2019). Mevcut hızda ilerlenmesi durumunda, dünya nüfusunun neredeyse yarısı 2030 yılına kadar aşırı kilolu veya obez olacağı düşünülmektedir. Şu anda ABD'de nüfusun %60'ı fazla kilolu ve %30'u obezdir. obezite çeşitli metabolik, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, obezite kanser gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir ve çeşitli maligniteler için daha kötü sonuçlar öngörülmektedir (Wan der meer ve ark., 2021). Obezite ayrıca yaşam kalitesi, kanser ilerlemesi ve hastalıksız sağkalım dahil olmak üzere kanserden kurtulmanın çeşitli yönlerini kötüleştirilmektedir.

Küresel olarak, 481.000 yeni kanser vakası, 2014 yılında Birleşmiş Milletler haber raporuna göre aşırı kilolu ve obeziteye atfedilmekte ve aşırı vücut yağlılığını kanser gelişimi için güçlü bir risk faktörü olarak belirlemektedir. Bu yüzden obezite ile mücadele çok önemlidir. Bu mücadelede önce kalori alımını azaltmak, fiziksel aktiviteler ile kalori harcamayı arttırmak hedef olmalıdır (WHO,2019). Ek olarak, yağ dokusu gibi temel metabolik organlarda enerji harcamasını, yağ yıkımını artırmak gibi metabolik değişiklikleri amaçlamak gerekmektedir. Bu metabolik değişiklikleri anlamamızda asprosin ve karnitin molekülleri çok önemli yere sahiptir.

Yeni bir adipokin olan asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan dolaşımdaki bir hormondur. Önceki çalışmalar, asprosinin açlığın neden olduğu homeostaz, insülin direnci ve glukoz toleransında rol oynadığını göstermiştir (Romere ve ark., 2016). Bununla birlikte, yağ dokusunun metabolizmasını düzenleyip düzenleyemediği araştırılmamıştır.

Bu çalışma ile asprosinin yağ metabolizması ve obezite karnitinin enerji metabolizması ve obezite rolü araştırıldı. Karnitin, hem diyet yoluyla alınabilen hem

de esansiyel aminoasitler lizin ve metionin kullanılarak vücutta sentezlenebilen düşük moleküler ağırlıklı bir bileşiktir. Bu molekül, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondride oksidasyonunda kritik bir rol oynar ve enerji metabolizmasında önemli bir yere sahiptir (Darrly ve ark., 1990). Bu çalışmada obezitede asprosin ve karnitin rolünü ve potansiyel mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Obezite

Obezite, aşırı veya anormal yağ birikimi olarak tanımlanan, karmaşık, çok faktörlü ve büyük ölçüde önlenabilir bir kronik hastalıktır (WHO, 2019). Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine (kg/m^2) bölünmesiyle hesaplanır ve günümüzde obeziteyi sınıflandırmak için en yaygın kullanılan ölçüttür (WHO, 2000). VKİ'si 25 kg/m^2 ve üzeri olan kişiler fazla kilolu, VKİ'si 30 kg/m^2 ve üzeri olan kişiler ise obez olarak değerlendirilir. (Waxman, 2005; WHO, 2011; Guh ve ark., 2009). VKİ aşırı kilo ve obezite derecesini gösterse de, esas olarak bel çevresi ile ölçülen abdominal obezite de sağlık riskleriyle ilişkilidir.

Klinik uygulamalar ve tıbbi kılavuzlar, kilo durumunu ve abdominal obeziteyi ölçmek için basit, objektif ve tekrarlanabilir araçlar olarak VKİ ve bel çevresine odaklanmaktadır. Ancak, obezite tanısı tek başına VKİ'ye değil, diğer antropometrik ve klinik parametrelere dayandırılmalıdır. Vücut kompozisyonunu ve yağ dokusu depolarını değerlendirmek için enstrümantal yöntemler (örneğin biyoimpedans analizi, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ve manyetik rezonans görüntüleme) mevcuttur, ancak bunlar genellikle zaman alıcı ve maliyetlidir (Waxman, 2005; WHO, 2011; Guh ve ark., 2009).

Çizelge 1.1. Vücut kitle indeksi ve bel çevresi: sınır değerler ve eşlik eden hastalık riski(Guh ve ark., 2009).

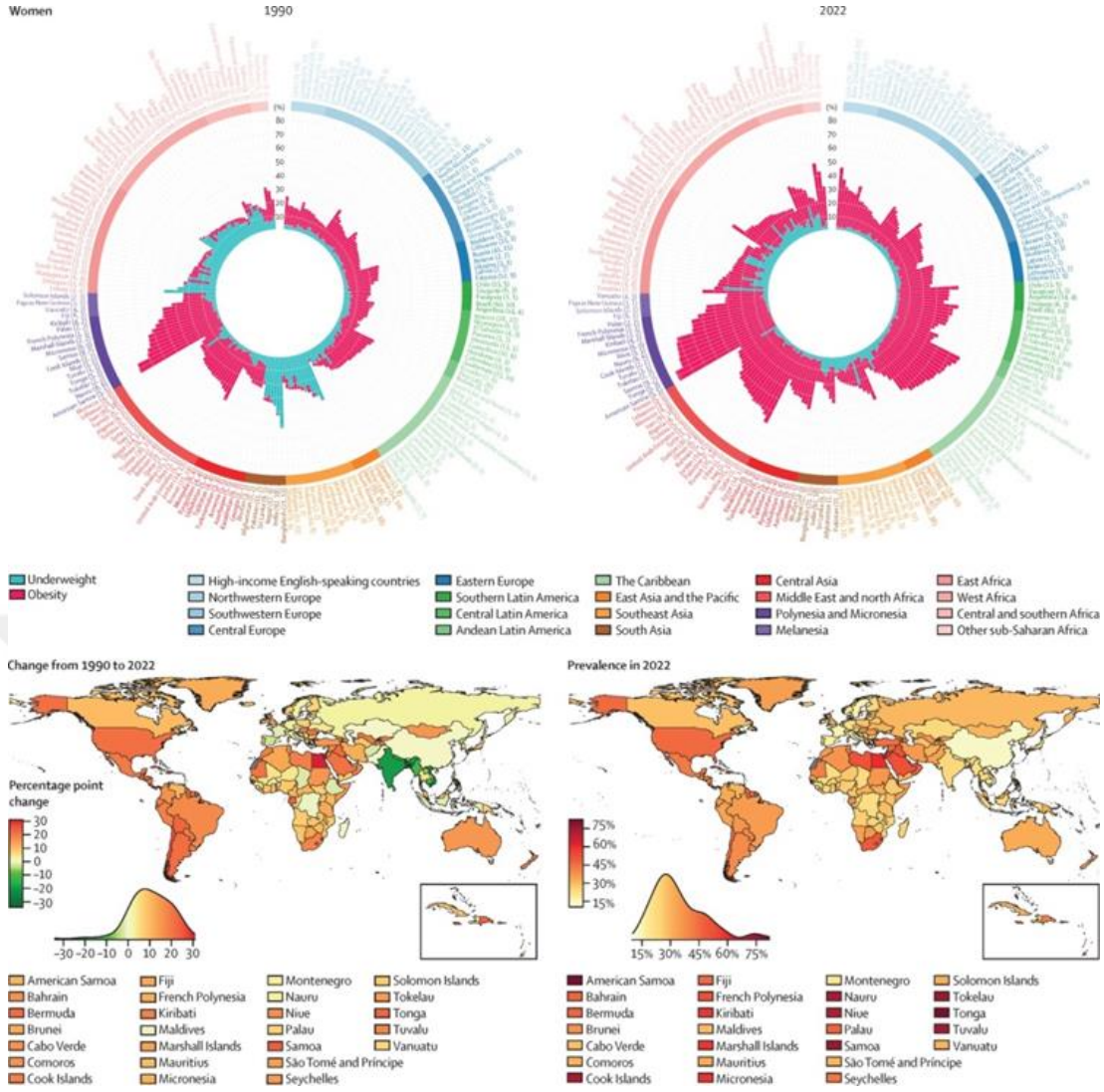
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ			
	18.5–24.9 kg/m²	25–29.9 kg/m²	≥30 kg/m²
sınıflandırma	Normal kilo	Kilolu	Obez
Eşlik eden hastalık riski	Düşük	Artırılmış	Yüksek
BEL ÇEVRESİ			
	Erkekler: <94 cm	Erkekler: 94–101.9 cm	Erkekler: ≥102 cm
	Kadınlar: <80 cm	Kadınlar: 80–87.9 cm	Kadınlar: ≥88 cm
sınıflandırma	Normal yağ dağılımı	Orta derecede merkezi yağ birikimi	Yüksek merkezi yağ birikimi
Eşlik eden hastalık riski	Düşük	Artmış	Yüksek

Aşırı kilo ve obezitenin, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli kanser türleri gibi pek çok hastalık için temel risk faktörleri olduğu yaygın olarak bilinmektedir (Guh ve ark., 2009).

Obezitenin nedeni, artan enerji alımı ve azalan enerji harcamasının birleşiminden kaynaklanan uzun vadeli bir enerji dengesizliğidir (WHO 2000).

1.1.1. Obezite Epidemiyolojisi

Tarih boyunca obezite, genellikle refah, sağlık ve zenginlik göstergesi olarak algılanmıştır. Ancak günümüzde, yaşam standartlarının yükselmesiyle birlikte bireyler daha hareketsiz ve düzensiz bir yaşam tarzı benimsemeye başlamış, bu da obezitenin küresel bir sağlık sorunu haline gelmesine yol açmıştır. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite, önde gelen sağlık sorunları arasında yer almaktadır (Çömlekçi, 2011).



Şekil 1.3. Yetişkinler (≥20 yaş) için ülkelere göre düşük kiloluluk ve obezitenin yaşa standardize edilmiş birleşik prevalansı (Robinson L ve ark., 2024).

Şekil 1.1.'de Dairesel çubuk grafikler 1990 ve 2022 yıllarındaki zayıflık ve obezite yükünü göstermektedir. Çubukların uzunlukları yaşa göre standartlaştırılmış zayıflık (mavi) ve obezite (kırmızı) prevalansını, toplamaları ise yaşa göre standartlaştırılmış birleşik prevalansı göstermektedir. Ülke isimleri bölgelere göre renklendirilmiştir. Her ülkenin adından sonra parantez içindeki sayılar sırasıyla toplam veri kaynağı sayısını ve ulusal olarak temsil edilen veri kaynağı sayısını göstermektedir. Ülkeler, her bölge içinde azalan posterior ortalama birleşik yaygınlığa göre sıralanmıştır. Haritalar, 1990'dan 2022'ye kadar zayıflık ve obezitenin birleşik prevalansındaki değişimi ve 2022'deki seviyesini göstermektedir. Her haritanın yanındaki yoğunluk grafiği, ülkeler arasında tahminlerin düzeltilmiş dağılımını göstermektedir.(Robinson ve ark., 2024)

En büyük artışlar kadınlar için Sahraaltı Afrika'daki bazı ülkelerde, erkekler

için ABD, Brunei ve Orta Avrupa'daki bazı ülkeler ile Polinezya ve Mikronezya'da ve her iki cinsiyet için de Karayipler ile Orta Doğu ve Kuzey Afrika'daki bazı ülkelerde gerçekleşmiştir. Yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı kadınlar için 49 ülkede (%25) ve erkekler için 24 ülkede (%12) yüzde 20 puandan fazla ve yüzde 33-0 puana kadar (%95 CrI 23-0 ila 42-3) artmıştır. 022 yılında obezite prevalansı Güney ve Güneydoğu Asya ile Sahra altı Afrika'da altı ülkede (%3; Vietnam, Doğu Timor, Japonya, Burundi, Madagaskar ve Etiyopya) kadınlarda ve 17 ülkede (%9) erkeklerde %5'in altındaydı. 2022 yılında, yetişkinler arasında zayıflık ve obezitenin birleşik prevalansı tüm ülkelerde %10'un üzerindeydi. Bu oran dört ülkede (Güney Kore, Çin, Vietnam ve Danimarka) kadınlar için %10 ile %15 arasında, 17 ülkede ise erkekler için %9'dur. Güney Kore ve Çin kadınlar için en düşük birleşik prevalansa sahipken Sierra Leone, Güney Kore ve Çin en düşük birleşik prevalansa sahip ülkelerdir. Obezite oranlarına göre, ABD erkeklerde 10., kadınlarda ise 36. sıradadır. Hindistan'da oranlar daha düşüktür; kadınlar sondan 19., erkekler ise sondan 21. sıradadır. Çin'de ise kadınlar sondan 11., erkekler ise sondan 52. sırada yer almaktadır (Robinson ve ark., 2024).

Çizelge 1.1. Türkiye’de Bireylerin vücut kitle indeksinin cinsiyete göre dağılımı, 2008-2022 (15+ yaş – age)

Yıl ve cinsiyet Year and sex		Toplam Total	Düşük kilolu Underweight(%)	Normal kilolu Normal weight(%)	Obez öncesi Pre-obese(%)	Obez Obese(%)
2008	Toplam-Total	100.0	4.2	48.2	32.4	15.2
	Erkek-Male	100.0	2.7	48.1	36.9	12.3
	Kadın-Female	100.0	5.9	48.2	27.4	18.5
2010	Toplam-Total	100.0	4.7	45.5	33.0	16.9
	Erkek-Male	100.0	3.5	46.1	37.3	13.2
	Kadın-Female	100.0	5.9	44.7	28.4	21.0
2012	Toplam-Total	100.0	3.9	44.2	34.8	17.2
	Erkek-Male	100.0	2.7	44.7	39.0	13.7
	Kadın-Female	100.0	5.1	43.6	30.4	20.9
2014	Toplam-Total	100.0	4.2	42.2	33.7	19.9
	Erkek-Male	100.0	2.8	43.7	38.2	15.3
	Kadın-Female	100.0	5.5	40.7	29.3	24.5
2016	Toplam-Total	100.0	4.0	42.1	34.3	19.6
	Erkek-Male	100.0	2.5	43.8	38.6	15.2
	Kadın-Female	100.0	5.6	40.4	30.1	23.9
2019	Toplam-Total	100.0	3.8	40.1	35.0	21.1
	Erkek-Male	100.0	2.7	40.3	39.7	17.3
	Kadın-Female	100.0	4.9	40.0	30.4	24.8
2022	Toplam-Total	100.0	3.6	40.6	35.6	20.2
	Erkek-Male	100.0	2.3	40.6	40.4	16.8
	Kadın-Female	100.0	4.9	40.6	30.9	23.6

TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması. 2008.2010.2012.2014.2016.2019.2022

2019 yılında 15 yaş ve üzerindeki bireylerde obezite oranı %21,1 iken, 2022

yılında bu oran %20,2'ye gerilemiştir. Cinsiyet bazında değerlendirildiğinde, 2022'de kadınların %23,6'sı obez, %30,9'u ise obezite öncesi olarak kaydedilmiştir. Erkeklerde ise bu oranlar sırasıyla %16,8 obez ve %40,4 obezite öncesi olarak tespit edilmiştir (TÜİK, 2022).

1.1.2. Obezite Etiyolojisi

Obezitenin etyolojisi, alınan enerjinin harcanılan enerjiden fazla olması kaynaklıdır. Alınan enerji; bazal metabolizma hızı, fiziksel aktivite, vücut ısı üretimi (termogenez) toplamına eşittir (TEMD, 2019).

Bahsi geçen denklemdeki değişkenler arasındaki etkileşim ve her birinin genetik faktörlerden etkilenmesi, denklemi daha karmaşık bir hale getirmektedir. Obezite, genetik, çevresel, fizyolojik, nörolojik, biyokimyasal, psikolojik ve sosyokültürel unsurların bir araya gelerek katkıda bulunduğu karmaşık bir durumdur. Bu faktörler, obezitenin gelişiminde ve yayılmasında önemli rol oynar (Woo ve ark., 2004). Obezite, oluşum nedenlerine göre primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır (Gürel ve ark., 2001).

Primer (Basit, Ekzojen) Obezite; Primer obezite, herhangi bir altta yatan hastalık olmaksızın, sağlıklı ve dengeli beslenme alışkanlıklarının bozulması ve artan kalori alımı sonucunda gelişir. Bu tür obezitenin gelişiminde cinsiyet, yaş, genetik özellikler, fiziksel aktivite seviyesi, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik koşullar, kültürel ve psikolojik faktörler önemli bir rol oynayabilir (Gürel ve ark., 2001).

Çocukluk ve ergenlik döneminde obezite genellikle primer tipe aittir; bu durum, yüksek kalorili yiyecek tüketimi gibi sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve yetersiz fiziksel aktivite sonucunda ortaya çıkar. Teknolojinin hızla ilerlemesiyle birlikte hem çocukların hem de yetişkinlerin fiziksel aktivite düzeyleri azalmış, yürüyüş yerine araba kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır. İş yaşamındaki hareketsizlik ve çocukların sınav stresi de fiziksel aktivitelerinin azalmasına neden olmuştur (Yılmazbaş ve Gökçay, 2018).

Modern şehirlerin inşa edildiği günümüzde, yeşil alanlara erişimin azalması ve güvenlik kaygıları, çocukların fiziksel aktivite yapabileceği alanları sınırlandırmıştır (Deleş, 2019). İnternet bağımlılığı, bilgisayar ve televizyon başında uzun süre geçirmenin yanı sıra bu süre zarfında yüksek kalorili atıştırmalıkların tüketilmesi, çocuklarda obeziteyi tetikleyen en önemli faktörler arasında yer

almaktadır (Mançu ve Samur, 2015).

Çocukluk dönemi ve yetişkinlikte obezite ile televizyon karşısında geçirilen süre arasında önemli bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir (Hoelscher ve ark., 2013). Obezite ile sosyoekonomik düzey arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin çocuklarında obezitenin yaygın olmasının sebepleri arasında sağlıklı gıdalara erişim zorluğu, karbonhidrat ağırlıklı beslenme ve sağlıklı beslenme konusunda bilgi eksiklikleri yer almaktadır (Drewnowski, 2012).

Sekonder Obezite (Endojen Obezite); Hormonal veya genetik faktörler gibi altta yatan bir hastalık sonucu ortaya çıkan obezite türüdür (Woo ve ark., 2004). Sekonder obezite, endokrin nedenler (Cushing sendromu, hipotiroidizm, insülinoma vb.), genetik sendromlar (Turner sendromu, Down sendromu, Prader-Willi sendromu vb.) ve bazı ilaçlar (antidepresanlar, antihistaminikler, antidiyabetikler vb.) gibi etkenleri içermektedir (Gürel ve ark., 2001).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Genel Müdürlüğü'nün 'Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi'nde, obezite için riskli gruplar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır: okul çağındaki ve ergenlik dönemindeki çocuklar, çok sayıda doğum yapmış kadınlar, aile öyküsünde obezite bulunan bireyler, düşük eğitim seviyesine sahip gruplar ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarına sahip, hareketsiz bir yaşam tarzı benimseyen bireyler (Çöl ve ark., 2017).

Obezite, günümüzde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu durum, birçok sağlık sorununun ortaya çıkmasına veya mevcut sorunların kötüleşmesine yol açmakta ve sağlık harcamaları üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. Obezitenin vücut sistemleri (solunum, endokrin, kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital, deri, kas-iskelet) ve psikososyal durum üzerindeki olumsuz etkileri, çeşitli sağlık sorunlarına neden olduğu Çizelge 1.3'te gösterilmiştir (Çöl ve ark., 2017; Woo ve ark., 2004).

Çizelge 1.1. Obezitenin vücut sistemleri üzerine etkileri (Çöl ve ark., 2017;Woo KS ve ark., 2004).

Kanserler	Gastrointestinal sistem tümörleri (kolorektal, karaciğer, safra kesesi, özofagus, ince bağırsak, pankreas) ile birlikte lösemi, multipl miyelom, lenfoma ve meme kanseri gibi kanser türleri. Ürogenital (endometrium, serviks, over, prostat, böbrek).
Kardiyovasküler Hastalıklar	koroner kalp hastalığı, lipid profilinde bozulma, inme, venöz tromboz, pulmoner emboli, varis, Hipertansiyon
Metabolik	safra taşları, insülin direnci ve Tip-2 DM, metabolik sendrom, hiperürisemi ve gut
Hormonal	büyüme hormonu ve prolaktin yanıtında azalma, infertilite, kortizol sentezinde artış, akantozis nigrikans, Polikistik over sendromu, Menstrüel siklus düzensizlikleri, hiperandrojenizm, seks hormonlarının değerlerinde azalma (östrojen, testosteron)
Romatolojik	bel ağrısı, Osteoartrit (özellikle alt ekstremit eklemleri), tuzak nöropatileri, immobilité
Pulmoner	obezite hipoventilasyon sendromu (Pickwickian sendromu),Astm, Total akciğer ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, difüzyon kapasitesinde ve rezidüel volümde artma, uyku apne sedromu
Gastrointestinal	özefagus hernisi, Safra taşı (kolelitiyazis), yağlı karaciğer hastalığı, reflü
Üriner	nefrotik sendrom, İnkontinans, glomerülopati, proteinüri
Psikolojik	demans, Kendine güvende azalma, depresyon, anksiyete bozuklukları, stigmatizasyon, sosyal yaşamdan dışlanma ve işsizlik, beden algısında bozulma
Diğerleri	cilt enfeksiyonları (selülit, karbünkül vb.) bacaklarda staz ve lenfödem, İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon.

1.1.3. Obezite Tanı Yöntemleri

Toplumda yaygın olarak karşılaşılan obezitenin tanısında kullanılan yöntemlerin, ekonomik açıdan uygun, güvenilir, her yaş grubuna uygun ve kolayca takip edilebilir olması gerekmektedir. Bu özellikler, obeziteyi etkin bir şekilde izlemek ve yönetmek için önemlidir (Öztürk, 2020) Obezitenin belirlenmesi için vücut yağının ölçümünde 2 tür yöntem kullanılmaktadır (Murathan, 2013).

Direkt yöntemler Vücuttaki yağ miktarını ölçmeye dayanan bu yöntemler, genellikle pratik ve maliyet açısından verimli olmayabilir. Ayrıca, özellikle çocuklar ve ergenlerde uygulanabilirlikleri sınırlı olabilir. Bu durum, obezite değerlendirmelerinde alternatif ve daha uygun yöntemlerin kullanılmasını gerektirebilir.

Dolayısıyla direkt yöntemler, klinik açıdan maliyet etkin olmamalarının yanı sıra bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmaktadır (Murathan, 2013). Vücut potasyum miktarının ölçülmesi yöntemi (K40), toplam vücut nitrojenin ölçülmesi, DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry), ultrason, biyoelektriksel impedans analizi, ve

MR ile yağ ölçümleri gibi direkt ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Günümüzde bu yöntemler arasında yaygın olarak kullanılan biyoelektriksel impedans analizidir (Serter, 2004).

Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü: Antropometrik ölçümlerin pratikliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle yaygın olarak tercih edilmesi, doğru ve güvenilir sonuçlar için bazı önemli hususlara dikkat etmeyi gerektirir. Ölçümlerin eğitimli personel tarafından yapılması, kullanılan cihazların düzgün çalıştığından ve kalibre edildiğinden emin olunması, ayrıca karşılaştırma için uygun referans değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Sıkça kullanılan antropometrik ölçümler arasında boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçümü ve deri kıvrımı kalınlığı yer almaktadır (Öztürk, 2020).

Beden Kütle İndeksi (BKİ): Günlük uygulamalarda en yaygın olarak tercih edilen ve kullanılan beden kütle indeksi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da önerilen bir obezite değerlendirme kriteridir (Güney ve ark., 2003). Beden kütle indeksi (BKİ), vücutta bulunan yağ dokusu miktarı ile iyi bir ilişkiye sahip olmasına rağmen yağın vücutta nasıl dağıldığı hakkında bilgi veremeyebilir (Dülger ve Mayda, 2016). Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen bir ölçüttür. Bu formül şu şekilde ifade edilmektedir: $BKİ = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m)}$ (TEMD, 2019).

18 yaş üzerindeki bireylerde Beden Kitle İndeksi (BKİ) değerleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

18,5 kg/m² altı: Zayıf

18,5 – 24,9 kg/m² arası: Normal

25 – 29,9 kg/m² arası: Fazla kilolu ya da preobez

30 kg/m² ve üzeri: Obez (Guh ve ark., 2009).

Bel Çevresi Ölçümü: Beden kitle indeksi (BKİ), obezite tanısı ve vücut yağ dağılımının belirlenmesi için tek başına yeterli bir kriter değildir. Bu değerlendirmelerin daha doğru yapılabilmesi için başka ölçüm ve analizlerle desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle sporcular veya yüksek kas kütlesine sahip bireylerde BKİ yüksek çıkabilir ancak yağ miktarı fazla olmayabilir. Ayrıca zayıf

görünen ve normal aralıkta BKİ değerlerine sahip kişilerde bile visseral (iç organ çevresi) yağ birikimi olabilir. Bu gibi durumlar göz önüne alındığında, obezitenin tespitinde BKİ değerleri tek başına yeterli olmayıp bel çevresi ölçümleriyle birlikte değerlendirilmelidir (Çöl ve ark., 2017). BKİ değerleri 25-35 kg/m² aralığında olan bireyler için bel çevresi ölçümü, obezite tanısında önemli bir kriterdir. Ancak BKİ 35 kg/m²'nin üzerinde olduğunda bel çevresi ölçümünün önemi kalmaz ve bu bireyler doğrudan obez olarak kabul edilir (TEMD, 2019). Bel çevresi ölçümü, kişinin ayakta, kolları yanlarda ve ayakları bitişik pozisyonda iken süperior iliak kristalar hizasından uygulanmalıdır. Santral obezite tanısında bel çevresi, kadınlarda 88 cm, erkeklerde ise 102 cm olarak kabul edilmektedir (Çöl ve ark., 2017).

Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü Vücudun belirli bölgelerindeki deri altı yağ ölçümleri, kaliper adlı bir alet kullanılarak yapılabilir ve bu ölçümler vücut yağ oranı hakkında bilgi verebilir. En sık kullanılan bölge triceps kasının olduğu bölgedir, ancak subskapular, suprailiyak ve abdominal bölgelerden de ölçümler yapılabilmektedir (Murathan, 2013). Triceps deri kıvrım kalınlığı değeri şişman/obez kadınlarda >23 mm, erkeklerde >30 mm, zayıf kadınlarda <10 mm, erkeklerde <23 mm kabul edilir.

1.1.4. Obezitede Tedavi

Obezitenin kronik bir hastalık olması nedeniyle tedavi süreci uzun ve kapsamlı olmalıdır. Tedavideki hedeflerden biri, hızlı kilo kaybı yerine, zaman içinde adım adım sağlıklı kilo vererek hedeflenen kiloya ulaşmak ve bu kiloyu korumaktır. Bu süreçte yaşam tarzı değişikliklerinin, hedeflenen kiloya ulaşıldıktan sonra da devam ettirilmesi elzemdir. Yaşam tarzı değişikliği, sağlıklı beslenme, diyet, fiziksel aktivite ve davranış tedavisini içerir.

Ayrıca, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi gibi yöntemlerle birlikte üçlü tedavi modeli uygulanmaktadır (Öztürk, 2020). Bu hizmetlerden yararlanmak isteyen bireyler, kamu veya özel kuruluşlara başvuruda bulunabilirler. Birinci basamak kamu kurumlarında diyetisyenlerle, ikinci ve üçüncü basamakta ise ilgili uzmanlık alanlarındaki hekimlerle görüşmeler yapılabilir (Şahin ve ark., 2021).

Beslenme ve Diyet Obezite tedavisinde hastanın beslenme planı, mevcut sağlık durumu, eşlik eden hastalıklar, egzersiz alışkanlıkları, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları dikkate alınarak hazırlanmalıdır. Beslenme programı oluşturulurken, fast food gibi yüksek kalorili ve hazır gıdaların, dengesiz beslenmenin, öğün

atlamının, geç saatlerde yemek yemenin ve televizyon izlerken yemek yemenin obeziteye katkıda bulunduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, beslenme programı, bu tür alışkanlıkların değişmesini sağlamalıdır (Çöl ve ark., 2017).

Beslenme tedavisinde, hastanın yaş, cinsiyet, egzersiz durumu gibi bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak, tüm besin öğelerinin uygun miktarlarda ve dengeli bir şekilde alınması hedeflenir. Bu süreçte amaç, hedeflenen kiloya ulaşılmasını sağlamak ve yanlış beslenme alışkanlıklarının düzeltilerek doğru alışkanlıkların kazandırılmasıdır. Ayrıca, hedeflenen kiloya ulaşıldıktan sonra bu durumun korunabilmesi için de beslenme programı ve yaşam tarzı değişiklikleri sürekli olarak desteklenir (TEMD, 2019).

Sağlık Bakanlığı tarafından birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında, toplum sağlığı merkezlerine bağlı Sağlıklı Hayat Merkezi birimlerinde ücretsiz diyetisyen hizmetleri sunulmaktadır. Bu merkezlerde görev yapan diyetisyenler, başvuran kişilerin demografik ve tıbbi özelliklerine göre diyet ve egzersiz önerileri düzenler ve danışanlarını düzenli olarak kontrol ederler (Şahin ve ark., 2021). Günlük enerji alımının yaklaşık olarak %12-15'i proteinlerden, %20-25'i yağlardan ve %55-60'ı karbonhidratlardan sağlanmalıdır (Strychar, 2006). Glisemik indeksi yüksek olan beyaz unlu ekmek, pirinç ve patates gibi gıdaların diyetle sınırlandırılması önerilmektedir. Günlük kolesterol alımı 300 mg'ın altında tutulmalıdır.

Ayrıca, günlük 25-35 gram lifli besin tüketimi, maksimum 5-6 gram (yaklaşık 1 çay kaşığı) tuz ve en az 2 litre sıvı alımı önerilir; alınan sıvının en az 1-1,5 litre (5-8 su bardağı) su olması hedeflenmelidir. Alkol kullanımı varsa, miktarının azaltılması veya tamamen bırakılması önerilir ve alkol tüketimi, günlük enerji alımından çıkarılmalıdır (Harvey ve ark., 2002).

Fiziksel Aktivite :Fiziksel aktivite, vücuda alınan enerjinin harcanmasında önemli bir rol oynar. Düzenli olarak yapılan egzersiz, kas gücünü artırmakla kalmaz, aynı zamanda karın içi yağlanmayı azaltarak insülin direncinin azalmasına katkıda bulunur.

Fiziksel aktivite, dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, serebrovasküler olaylar ve aterosklerotik kalp damar hastalıkları gibi sağlık sorunlarının riskini azaltır. Egzersizin diyetle birlikte uygulanması, lipid düzeyleri, diyabet ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde olumlu değişiklikler sağlar. Ayrıca, düzenli egzersiz bireyin sosyalleşmesini artırır, benlik saygısını güçlendirir ve anksiyete ile

depresif duyguları azalmasını sağlayabilir (TEMD, 2019). Obezite tedavisinde egzersiz programı haftada en az 3 kez olacak şekilde planlanabilir ve her bir seans en az 30 dakika süreyle orta şiddette fiziksel aktivite içermelidir. Sedanter bireyler için önerilen ilk adım yürüyüş yapmaktır; zamanla tempo artırılarak orta şiddette koşu, bisiklet sürme veya yüzme gibi aerobik egzersizlere geçilmelidir (Kelley ve ark., 2005).

Davranış Tedavisi: Davranış tedavisinde, hastanın yemek yeme alışkanlıklarında farkındalık oluşturmak ve bu alışkanlıklarda değişiklik yapmak amaçlanır. Kalıcı kilo kontrolü için, ilk adım hastada kilo verme konusunda başarılı olabileceği inancını uyandırmak ve motivasyonunu artırmaktır. Hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir; örneğin, asansör yerine merdiven kullanmak, yakın mesafelere yürüyerek gitmek ve ekran karşısında yemek yememek gibi tavsiyelerde verilebilir (Kurt ve A.K., 2019). Hastaların belirli aralıklarla düzenli takip ve kontrollerinin yapılması, tedavi başarısını olumlu yönde etkileyecektir. Ayrıca, obezitenin çok faktörlü bir hastalık olması nedeniyle, kişinin sosyal çevresinin desteği ve motivasyonu da tedavi sürecinin başarı oranını artıracaktır (Kurt ve A.K., 2019).

1.2. Asprosin

Asprosin, fibrillin-1 geninin ekzon 65 ve ekzon 66 tarafından kodlanan bir protein fragmanıdır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada, Romere ve arkadaşları tarafından neonatal progeroid sendrom (NPS) hastalarında adipokin olarak keşfedilmiştir. Asprosin, glukoz metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Neonatal progeroid sendrom (NPS), ilk olarak 1977 yılında tanımlanmış bir hastalık tablosudur. Bu sendrom, ağırlıklı olarak yüz ve ekstremitelerde görülen konjenital, kısmi lipodistrofi ile karakterizedir (Romere ve ark., 2016). Çeşitli çalışmalar, asprosin düzeylerinin klinik parametrelerle ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Ancak serum ve plazma asprosin düzeylerinde bildirilen büyük değişkenlik, klinik uygulamalarda hassas ve güvenilir ölçüm yöntemlerinin gerekliliğini vurgulamaktadır (Morcos ve ark., 2022).

Bu nedenle, asprosin yakın zamanda beyaz adipoz doku (WAT) tarafından salgılanan yeni bir hormon olarak tanımlanmıştır (Zhang ve ark., 2019). Asprosinin başlıca etki bölgeleri karaciğer ve beyin olarak belirtilmiştir. Asprosin, karaciğerde cAMP-PKA'ya bağımlı bir yolak aracılığıyla glukojenik etkiye yol açmaktadır (Mishra ve ark., 2021).

Asprosin, beynin hipotalamus dahil olmak üzere birçok doku ve organda yaygın olarak bulunmaktadır (Kocaman ve Kuloğlu, 2020). Kanıtlar, asprosinin kan beyin bariyerini geçtiğini ve hipotalamus üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Duerrschmid ve ark., 2017). hipotalamusun kavisli çekirdeğinde, asprosin doğrudan oreksijenik AgRP (agouti-related peptide) nöronlarını aktive eder ve dolaylı olarak anoreksijenik POMC (proopiomelanocortin) nöronlarını inhibe ederek iştahın artmasına neden olur. Bu mekanizma, asprosinin beyinde iştah düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve potansiyel olarak obezite ve diğer metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Mishra ve ark., 2021). Romere ve arkadaşları, asprosinin 140 amino asitli bir protein olduğunu ve profibrillinin (FBN1 geni tarafından kodlanan bir pro-protein) C-terminal bölünme ürünü olduğunu göstermişlerdir.

Ayrıca, ekip asprosinin açlık sırasında zirveye ulaştığını ve G protein-cAMP-PKA yoluyla hepatik glikoz salınımını modüle ettiğini bulmuşlardır. Bu bulgular, asprosinin enerji homeostazı ve glukoz metabolizmasındaki rolünü anlamak açısından önemli bilgiler sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2019).

insülin direncine sahip insanlar ve fareler, patolojik olarak yüksek plazma asprosin seviyelerine sahiptirler. Asprosinin immünolojik veya genetik yollarla işlevini kaybetmesi, hepatik glikoz salınımının azalmasına bağlı olarak glikoz ve insülin seviyelerinde derin bir düşüşe yol açar. Bu, asprosinin insülin direnci ve glikoz homeostazı üzerindeki etkisini vurgulamakta ve potansiyel bir tedavi hedefi olarak önemini göstermektedir (Romere ve ark., 2016). Asprosin, salgı yolu sırasında propeptit dönüştürücü furin tarafından ayrılan hücre dışı matriks proteini fibrillin-1'in C-terminal peptididir. Bu süreç, fibrillin-1 proteininin C-terminal bölgesinin bölünmesiyle asprosin oluşumuna yol açar. Bu mekanizma, asprosinin biyokimyasal yapısını ve nasıl oluştuğunu anlamak açısından önemlidir. (Lönnqvist ve ark., 1998). fibrillin-1'in bir C-terminal bölünme ürünü olan asprosin, açlık sırasında yağ dokusu tarafından salgılanır. Salgılanan asprosin daha sonra karaciğere alınır ve G proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla glukoneogenezi destekler. Bu süreç, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için glukoz üretimini artırır ve açlık durumunda kan şekeri seviyelerinin korunmasına yardımcı olur. (Li ve ark., 2019).

Mevcut anlayışa göre, asprosin metabolik olarak ilgili organlara ulaşmak için beyaz yağ dokusundan (WAT) kan dolaşımına salınmaktadır. Sirkadiyen bir salınımın ardından asprosin, OLFR734 reseptörü aracılığıyla karaciğerde glukoz salınımını

tetikler ve pankreatik beta-hücrelerinden insülin sekresyonunu bozar (Janoschek ve ark., 2020). Asprosin seviyesi, insülin direncine sahip hayvanlarda ve insanlarda artmıştır. Ayrıca, glikoz seviyeleri düştükçe asprosin seviyeleri artar ve bunun tersi de geçerli bir durumdur, örneğin beslenme ile asprosin seviyeleri azalabilir. (Wang ve ark., 2018). Gece açlığı asprosin konsantrasyonlarında artışa yol açarken, beslenme ise asprosin konsantrasyonlarını azaltır (Wen ve ark., 2020). Dolaşımdaki asprosin hormonu, metabolik sendrom ile ilişkilendirilirken, asprosin düzeylerindeki azalmanın metabolik sendromun ilerlemesi ve özellikle hiperinsülinemi riski üzerinde olumlu etkileri olabileceği öne sürülmektedir (Ko ark., 2019). Daha ileri çalışmalar, asprosin düzeylerinin bozulmuş glukoz regülasyonu olan hastalarda belirgin bir şekilde yükseldiğini ve bu durumun glukoz ve lipid metabolik bozukluklarıyla çeşitli klinik parametreler arasında ilişkili olduğunu göstermektedir (Wang Y ve ark., 2018). Yapılan tüm çalışmalar, asprosinin obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve polikistik over sendromu gibi metabolik bozukluklara katkıda bulunduğunu göstermektedir (Wang ve ark., 2022). Diyabet, obezite, polikistik over sendromu (PCOS) ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik rahatsızlıklar, genellikle normal metabolik süreçlerin bozulmasına bağlanır ve insan sağlığı için önemli bir tehdit oluştururlar.

Son çalışmalar, asprosinin metabolizma ve metabolik hastalıklar üzerinde önemli ve karmaşık bir rol oynadığını göstermiştir. Asprosin kaynaklı glukoz üretiminin artışı ve iştah uyarımı, asprosinin bağlandığı ve G proteinine bağlı reseptörlerin (GPCR) aktivasyonuna bağlıdır, ancak asprosinin gerçek reseptörü henüz tam olarak bilinmemektedir (Li ve ark., 2019). Bununla birlikte, asprosinin moleküler mekanizmaları ve işlevi hala belirsizliğini korumaktadır. Kanseri ise, vücuttaki bir grup hücrenin farklılaşması sonucu, hücrelerin aşırı ve kontrolsüz olarak çoğalmasını tanımlayan genel bir terimdir (Saylor ve ark., 2009). Kanserin oluşum aşamaları, biyolojik süreçleri, biyokimyasal parametreleri ve metastaz durumları genel olarak benzerlik gösterdiği için, herhangi bir kanser için bulunan bir tanı biyobelirtecini genel tanıda kullanılması olağan dışı sayılmayabilir. Aşağıda ele alınacak konu, bu doğrultuda bir yol çizecektir. Bilindiği üzere, yeni tanımlanan adipoz kökenli ve açlıkla tetiklenen FBN1 geninin C-terminal bölünme ürünü olan asprosin ile aynı kökene sahip koku reseptörü (OR4M1), yumurtalık kanserinde detaylı ifade profili ile pankreas kanseri genel bakış çalışmasında anlamlı sonuçlar göstermiştir (Kerslake ve ark., 2021).

Adipoz doku, asprosin sekresyonunun ana kaynağıdır ve son verilere göre, kanserle ilişkili anoreksiya hastalarının kontrol gruplarına kıyasla belirgin ölçüde

daha düşük asprosin plazma seviyelerine sahip olduğu gözlemlenmektedir (Du ve ark., 2021; Duerrschmid ve ark., 2017). Olfaktör Reseptör 743, farelerde potansiyel bir asprosin reseptörü olarak son zamanlarda tanımlandı. İnsanlarda ise asprosin için temel reseptör olarak koku alma reseptörü 4M1 (OR4M1) kabul edilmektedir (Kerslake ve ark., 2020). Asprosin literatürde üç farklı reseptöre gelişigüzel bir şekilde bağlandığı görülmektedir, her biri farklı bir biyolojik tepkiden sorumludur. Birincisi, bir G-protein eşli reseptörü (GPCR) olan Olfaktör Reseptör 4 Üye 1 (OR4M1)'e bağlanma, asprosini glikoz regülasyonu ile ilişkilendirir. İkincisi, değişen aşamalarda ve derecelerdeki yumurtalık kanseri (OvCa) dokularında anormal şekilde ifade edilen Toll Like Reseptör 4 (TLR4)'e bağlanma, asprosini iskelet kasında insülin direnci ile ilişkilendirilir (Li ve ark., 2019; Lee ve ark., 2019). Ortaya çıkan kanıtlar, asprosinin Protein Tirozin Fosfataz Reseptör delta'sı (PTPRd) üzerinden oreksijenik etkinin bir aracısı olarak uyarılmasını işaret etmektedir. (Mishra ve ark., 2022).

Bizde bu çalışmada dünyada ve ülkemizde oldukça yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahip obez hastalarda asprosin ve karnitin moleküllerinin potansiyel biyobelirteç olarak kullanımı üzerinde durduk. Bu çalışma, obez hastalarda ilk kez asprosin ve karnitin gibi kompleks moleküllerin parametrelerinin araştırılması ve obezite potansiyellerinin belirlenmesi açısından özgün bir çalışma olmuştur. Elde edilen serumlardaki asprosin ve karnitin düzeyleri arasındaki ilişki incelenerek obezitenin patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlanmış ve bu moleküllerin erken tanıda kullanım potansiyeli değerlendirilmiştir.

1.2.1. Asprosin Sentezi ve Sinyalizasyonu

Adipokinler, adipoz dokudan salgılanan biyoaktif etkili maddelerdir ve iştah, enerji metabolizması, lipid ve karbonhidrat metabolizması ile kan basıncı düzenlenmesi ve inflamasyon gibi çeşitli fonksiyonları yerine getirirler (Yuan ve ark., 2020). Bunlardan biri, yakın zamanda tanımlanan ve FBN1 geni ile ilişkili olan asprosindir. Asprosin, başlangıçta yeni bir hormon sınıfı olarak kabul edilmiş ve karaciğeri hedef alarak hepatik glikoz salınımını artırarak plazma glikoz seviyelerini artırmak üzere düzenleyen merkezi olarak etkili bir oreksijenik hormon olarak tanımlanmıştır (Liu ve ark., 2022).

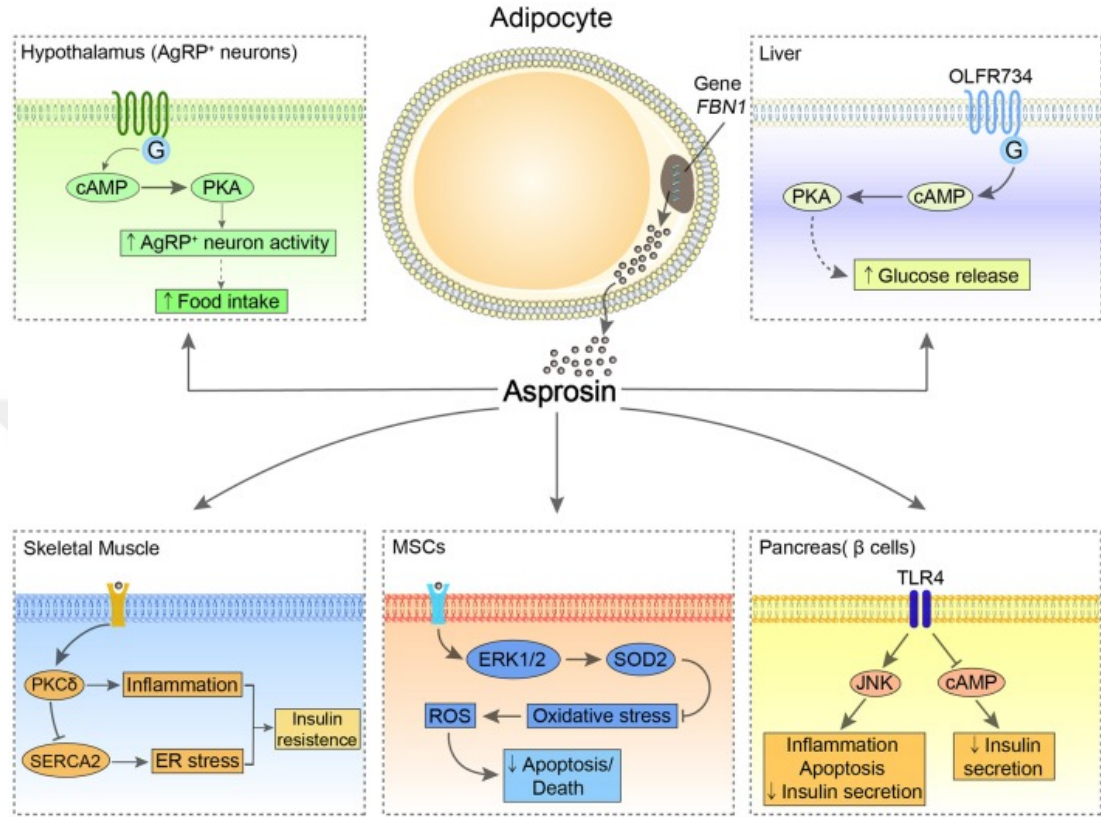
Fibrillin, bağ dokuları boyunca dağılmış olan hücre dışı mikrofibrillerin temel bileşenidir. Asprosin, FBN1 geni tarafından kodlanan ve fibrilinin post-translasyonel olarak değiştirilmiş bir ürününe ait bir yapıdan oluşur (Liu ve ark., 2022). FBN1

geni, Fibrillin 1'in iki ekzonu (ekson 65 ve ekson 66) tarafından kodlanan, 235 kb uzunluğunda bir yapıya sahip olan ve 15q21.1 kromozomunda yer alan asprosin, yakın bir tarihte (2016 yılında) tanımlanan ve açlıkla tetiklenen beyaz yağ dokusundan salınan bir hormondur (55Asprosinin merkezi reseptörleri özellikle hipotalamik kavisli çekirdekte bulunur ve iştahın artmasına katkı sağlar (Yuan ve ark., 2020). FBN1 geni, bunun yanında 2871 aminoasit uzunluğunda bir proprotein (protein öncüsü) kodlar. Daha sonraki süreçte, tercüme edilen proproteinler, fibrillin-1 tarafından ve 140 aminoasit uzunluğundaki asprosin üreten aktif proteaz furin tarafından C-terminalinde bölünür (Lönnqvist ve ark., 1998;Feng ve ark., 2018).

Beyaz yağ dokusu, asprosin için önemli bir kaynak olmasına rağmen, yalnızca tek salgı kaynağı değildir. Yapılan çalışmalar, asprosinin FBN1 mRNA'sının akciğer, kalp, iskelet kası, beyin gibi çeşitli organlarda yüksek düzeyde ifade edildiğini ortaya koymuştur, bu da asprosinin sadece beyaz yağ dokusundan üretildiğini belirsiz kılmaktadır (Romere ve ark., 2016).

Genel olarak, beyaz yağ dokusundan salınan asprosin önce kana geçer ve açlık durumunda plazma konsantrasyonunda artış gözlenir. Asprosin, periferik dokular üzerindeki etkilerinin yanı sıra kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemi (CNS) üzerinde de etkilidir (Romere ve ark., 2016;Duerrschmid ve ark., 2017). Periferdeki ana hedef organlar ve dokular başta karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalpten oluşmaktadır. Asprosin, çoklu aşağı akış sinyal yolları aracılığıyla iştahı, glukoz metabolizmasını, insülin direncini (IR), hücre apoptozunu vb. mekanizmaları düzenlemede önemli bir rol oynar (Romere ve ark., 2016;Lee ark., 2019;Feng ve ark., 2018). Hipotalamusta asprosin, G proteinleri-cAMP-PKA yolunu aktive ederek AgRP nöronlarının aktivitesini artırarak iştahın artmasına neden olmaktadır (Yuan ve ark., 2020). Karaciğerde ise asprosin, OLFR734'e bağlanarak CREB yolunu aktive eder ve bu yolla glikoz üretimini ve salımını artırmaktadır. Pankreatik β -hücrelerinde asprosin, TLR4'e bağlanarak bu hücrelerin iltihaplanmasını ve apoptozunu teşvik eder. Ayrıca, TLR4/JNK aracılı yolu aktive eder ve cAMP seviyelerini inhibe ederek insülin salınımını düşürür (Yuan ve ark., 2020). MSC'lerde (mezenkimal kök hücrelerde), antioksidan seviyelerini artıran asprosin, ERK1/2-SOD2 yoluyla aktive olarak bu hücrelerin oksidatif stres kaynaklı apoptozunu ve ölümünü engeller.İskelet kasında da asprosin, IR'yi (insülin direnci) desteklemek için PKC δ /SERCA2 aracılı ER stres/iltihapyollarını aktif etmektedir (Yuan ve ark., 2020).

Asprosinin merkezi sinir sistemi (CNS) ve periferik doku ve organlar üzerinde birçok etkisinin olduğu reaksiyonlar aşağıdaki gibidir (Şekil 1.2.) (Yuan ve ark., 2020).



Şekil 1.4. Asprosinin olası merkezi ve çevresel etkileri (Yuan ve ark., 2020).

Çizelge 1.1. Asprosin'in Farklı Metabolik Doku ve Organlardaki Temel Rollerini (Muthu ve reinhardt, 2020)

Doku	Asprosin'in Temel İşlevleri	Referanslar
Yağ dokusu	Asprosin üretimi ve salgılanmasının ana kaynağı	(Romere ve ark. 2016).
Karaciğer	Birincil hedef dokusu; hepatik glikoz üretimini teşvik eder	(Romere ve ark. 2016; Ko ve ark. 2019).
	Reseptör bağlama (OLFR734)	(Li ve ark. 2019).
Pankreas	İnsülin sekresyonunu azaltır; Pankreas hücrelerinin inflamatuvar yanıtını ve apoptozunu güçlendirir	(Lee ve ark. 2019).
Beyin	İştahı ve besin alımını artırır	(Duerschmid ve ark. 2017).
İskelet kası	Endoplazmik retikulum stresini ve iltihabı artırır	(Muthu ve reinhardt. 2020).

1.2.2. Asprosin'in Hastalıklarla İlişkisi

Asprosin diyabet, obezite, PCOS ve kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) yeni bir aktör olarak kabul edilmekte ve geniş araştırma potansiyeline sahip bir moleküldür. Asprosin, diyabet ve kararsız anjina pectoris (UAP) tanısı için potansiyel bir biyokimyasal belirteç olabilirken, aynı zamanda diyabet, obezite, diyabetik kardiyomiyopati (DCM) ve iskemik kardiyomiyopati tedavisinde terapötik bir hedef olarak da işlev sağlayabilmektedir (Yuan ve ark., 2020).

1.2.2.1. diyabet

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glikozu (BAG) tanımlanmıştır. BGT, açlık plazma glikozunun 126 mg/dl'nin altında olması ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonucunda glikoz yüklemesinden sonraki 2. saatteki plazma glikozunun 140 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olması durumunu ifade eder. Bozulmuş açlık glikozu ise açlık plazma glikozunun 110 mg/dl ile 125 mg/dl arasında olmasıyla tanımlanmaktadır (Liu ve ark., 2022). ADA tarafından diyabet tipleri aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi etyolojik nedenlere göre sınıflandırılmıştır.

Diyabetin bilinen dört alt tipi bulunmaktadır: bunlar tip 1 diyabet, tip 2

diyabet, gebelik diyabeti (GDM) ve diğer spesifik diyabet türleri olarak sıralanabilir (ADA, 2014). Farelerde ve insanlarda yapılan birkaç çalışma, dolaşımdaki asprosin ile insülin direnci (IR) konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi incelemiş ve IR'li insanlarda ve farelerde artmış plazma asprosin düzeylerinin gözlemlendiğini bildirmiştir (Romere ve ark., 2016). Kesitsel olarak yapılan bu çalışmada, 143 katılımcı normal glukoz regülasyonu (NGR), bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) ve yeni teşhis edilmiş tip 2 diabetes mellitus (nT2DM) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Yuan ve ark., 2020). Çalışmanın sonuçlarına göre, normal glukoz regülasyonu (NGR) grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında, özellikle bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) grubunda daha yüksek plazma asprosin düzeyleri bulunduğu gösterilmiştir (Yuan ve ark., 2020). Çalışmaların sonuçlarına göre, asprosinin insülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ile pozitif bir ilişkisi olduğu, ancak β -hücre fonksiyonu için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA- β) ile negatif bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2018). Birçok çalışma ile tutarlı sonuçlar gösteren hastane tabanlı bir vaka kontrol çalışması, 170 denekten oluşan T2DM'li erişkin insanlarda, kontrollerle karşılaştırıldığında T2DM'li erişkinlerde daha yüksek serum asprosin konsantrasyonları ve T2DM'de açlık glukozu ile serum asprosin arasında bağımsız ilişki görülmüştür (Wang ve ark., 2018; Li ve ark., 2018). Ayrıca GDM'li gebelerin ve yeni doğan bebeklerinin göbek kordonlarının serum asprosin düzeylerinin kontrollere göre karşılaştırmaları sonucu olarak daha yüksek seviyede olduğu belirtilmektedir (Baykus, 2019). Başka bir çalışmada ise T1DM'li farelerde de artmış hepatik asprosin seviyeleri tespit edilmiştir (Ko ve ark., 2019). Serum asprosin düzeylerinin diyabetin erken teşhisine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu yönde yapılan çalışmaların sonuçları, asprosinin diyabet riskinin belirlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu tür umut verici bulgular, ileride daha fazla araştırma yapılmasını teşvik etmekte ve diyabetin erken teşhisi ve yönetimi için yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

1.2.2.2. obezite

Obezite hastalığı dünyada hızla artan bir halk sağlığı sorunu olarak önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır; diyabet, aterosklerotik damar hastalığı, hipertansiyon, solunum sistemi hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, kanser, eklem hastalıkları ve psikolojik bozukluklar gibi birçok hastalıkla ilişkilidir (Ugur K ve ark., 2017; shrewsbury V ve ark., 2018). Obezite gelişimi ile metabolizmayı ve glukoz homeostazını etkileyen hormonlar arasında doğrudan bir bağlantı bulunmuştur (Abdullah H ve ark., 2014).

Yapılan son araştırmalar, asprosinin obezitede önemli ancak çelişkili bir rol oynadığını göstermektedir (Yuan ve ark., 2020). Yakın tarihli yapılan birçok sayıdaki çalışmalarda, insanlarda ve obeziteye sahip farelerde serum asprosin konsantrasyonlarının arttığı belirtilmiştir (Yuan ve ark., 2020). Obez yetişkinlerde, çocuklarda ve farelerde serum asprosin düzeylerinin patolojik olarak yükseldiği, asprosine özgü bir antikör kullanılarak obez farelerde hem vücut ağırlığında, hem de gıda alımında azalma gözlemlenebildiği tespit edilmiştir (Duerschmid ve ark., 2017; Wang CY ve ark., 2019; Wang M ve ark., 2019). Ayrıca, dolaşımdaki asprosin konsantrasyonları ile bel çevresi değerleri ve trigliserit (TG) değerleri arasında pozitif bir ilişki belirtilmiştir (Wang Y ve ark., 2018; Abdullah H ve ark., 2014). Yapılan başka bir çalışma sonucu neticesinde, insan tükürük bezlerinin asprosin sentezleyebildiğini bildirilmektedir (Ugur ve Aydın, 2019). Obezite ile ilişkili Tükürük ve Kan Asprosin Hormon Konsantrasyonları” adlı çalışmada kullanılan Araştırmalar, deneklerin vücut kitle indeksinin (VKİ) artmasıyla birlikte tükürük ve kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve asprosin değerlerinin de arttığını göstermektedir (Ugur ve Aydın, 2019). Bu çalışmadan elde edilen verilere göre artan vücut kitle indeksine (VKİ) bağlı olarak VKİ miktarı arttıkça asprosin düzeyi obezite ile ilişkili olmakta yani artmakta öte yandan, zayıflık ile asprosin arasındaki bir ilişkide ise VKİ azaldıkça asprosin miktarı da azalmaktadır (Ugur ve Aydın, 2019).

Asprosinin obeziteyi etkileme mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Duerschmid ve ark., 2017). NPS hastaları ve NPS ile ilişkili mutasyona sahip farelerde, azalmış plazma asprosin seviyeleri, azalmış iştah ve aşırı zayıflık gözlemlenmiştir (Duerschmid ve ark., 2017; Baykus Y ve ark., 2019). Bu bulgular, asprosinin kısmen iştahı etkileyerek obeziteye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Yuan ve ark., 2020). Daha önce bahsedilen çalışmalarda, serum asprosinin kan-beyin bariyerini geçebildiği ve açlığı uyarmak için cAMP'ye bağlı bir yol ile AgRP nöronlarını aktive ederek aşırı enerji alımı ve obeziteye yol açabileceği gösterilmiştir (Duerschmid ve ark., 2017). Başka bir bakış açısıyla, asprosinin bir biyobelirteç olma potansiyeli ön plana çıkmaktadır. Amacımıza paralel olarak gelişen bu verilerden yola çıkarak, asprosine yönelik daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi, özellikle karmaşık yapısının aydınlatılması açısından metabolik hastalıklar için oldukça önemlidir.

1.2.2.3. pcos

PCOS, menopoz öncesi kadınlarda en sık teşhis edilen endokrin kaynaklı bir hastalık ve metabolizma bozukluğudur. Polikistik Over Sendromu (PCOS), genellikle insülin direnci (IR), abdominal obezite, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir (Yuan ve ark., 2020). Bunların yanında ayrıca PCOS tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, jinekolojik kanserlerle ilişkilidir (Hortu ve Karadaş, 2019). Ana klinik belirtiler arasında yüksek androjen seviyeleri, yumurtalık disfonksiyonu ve metabolik disfonksiyon bulunmaktadır (Escobar ve H.F, 2018).

Li ve arkadaşları, 41 PCOS'lu kadında yapılan analizler sonucunda plazma asprosin düzeylerini incelemiş ve PCOS hastalarının sağlıklı deneklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek plazma asprosin konsantrasyonlarına sahip olduğunu bulmuşlardır (Yuan ve ark., 2020). Benzer şekilde asprosin ve PCOS arasındaki pozitif bağlantılar başka bir çalışmada da bildirilmiştir (Alan ve ark., 2019). Bununla birlikte, son araştırmalar PKOS hastalarının metabolik özelliklerinin diabetes mellitus hastalarındakinden önemli ölçüde farklı olduğunu belirtilmiştir (Yuan ve ark., 2020). Sonuç olarak, asprosin ve PCOS arasında bir korelasyon olup olmadığı ve asprosinin PCOS'u öngörmek teşhisinde bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Yuan ve ark., 2020).

1.2.2.4. kardiyovasküler hastalıklar

İskemik kalp hastalığı (IHD), küresel ölüm oranının %12,7'sini oluşturan ve yüksek ölüm oranına sahip bir hastalıktır (Finegold ve ark., 2013). Böyle yüksek ölüm oranlarına sahip bir hastalığın riskleri önceden tahmin edilebilirse, hastalığın ölüm oranını önemli ölçüde azaltmak mümkün olabilir. CVD hastalığı için kullanılan Syntax skoru, anjiyografik olarak damar spesifik hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için bir derecelendirme sistemidir (Kappetein ve ark., 2006). Asprosin seviyeleri ile puanlama sistemini karşılaştıran bir araştırma, asprosin seviyelerindeki değişikliklerin Syntax skoru ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmektedir (Yuan ve ark., 2020). Bu sonuç, asprosinin kararsız anjina pectoris (UAP) için geçerli bir belirteç olabileceğini ve anstabil anjina pectoris (UAP) ile akut koroner sendromun (AKS) ciddiyetinin asprosin tarafından tahmin edilebileceğini düşündürmektedir (Acara ve ark., 2018).

Asprosin kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) koruyucu bir rol oynayabilir (Yuan ve ark., 2020). Serum asprosin seviyeleri ile diyabetik kardiyomiyopati (DCM) arasındaki ilişkiyi tespit etmek için, hücre döngüsü proteinleri (MCM)

üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada, asprosinin yüksek glukoz koşullarında kardiyomiyositlerin apoptozunu (kontrollü hücre ölümü) azaltarak MDA ve ROS üretimini düşürebileceği bulunmuştur (Yuan ve ark., 2020). Bu olay, diyabetik kardiyopati (DCM) için olası bir kendini koruma mekanizmasını göstermektedir (Feng ve ark., 2018). Ayrıca nakilden önce kök hücre fonksiyonlarını desteklemeye yönelik ön tedavi stratejileri, tedavinin etkinliğini artırabilir. Bir in vitro ve in vivo çalışma, asprosinin mezenkimal stromal hücreler (MSC'ler) üzerindeki etkilerine ve asprosin ön tedavisinin miyokard enfarktüsü (MI) üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Bu çalışma, MSC'lerde asprosin ön tedavisinin bu hücrelerin hedeflenmesini artırdığını, miyokardiyal ejeksiyon fonksiyonunu geliştirdiğini ve MI sonrası miyokardiyal yeniden şekillenmeyi azalttığını göstermiştir (Yuan ve ark., 2020). Bu nedenle, asprosin MSC'lerin fonksiyonlarını artırabilir ve MI üzerindeki terapötik etkilerini güçlendirebilir (Zhang ve ark., 2019).

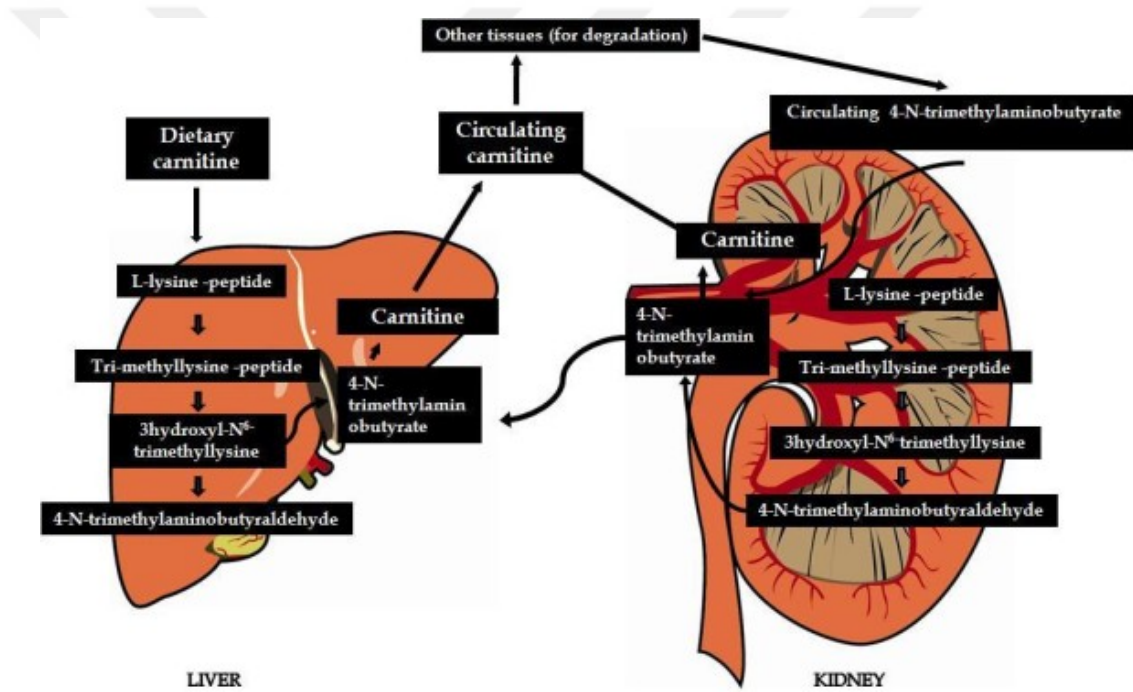
1.3. Karnitin

Karnitin (β -hidroksi- γ -N-trimetilaminobütirik asit) diyetle hayvansal kaynaklardan yaygın olarak bulunur, ancak bitkilerdeki mevcudiyeti sınırlıdır (Kendler ve BS, 1986). İnsanlarda karnitinin %75'i diyetle alınmaktadır (Darrly ve ark.,1990). L-karnitin (biyolojik olarak aktif stereoizomer) enterosit (bağırsak hücresi) membranları boyunca hem aktif hem de pasif taşıma yoluyla gıdalardan emilir (Rebouche C.J, 2004). L-karnitin biyoyararlanımı diyetin bileşimine bağlı olarak değişir. L-karnitin biyoyararlanımı, düşük karnitin diyetine adapte olmuş vejetaryenler gibi bireylerde (mevcut karnitin %66 ila %86'sı), yüksek karnitin diyetine adapte olmuş normal kırmızı et yiyenlere göre (mevcut karnitin %54 ila %72'si) daha yüksektir (Rebouche ve Chenard, 1991). Gıdalardan elde edilmeyen karnitin, iki temel amino asit olan lizin ve metiyoninden endojen olarak sentezlenir. Bu işlem böbreklerde, karaciğerde ve beyinde gerçekleşir (Cave ve ark., 2008). En yüksek konsantrasyonlara sahip olan kalp ve iskelet kası karnitini sentezleyemez ve bu nedenle plazmadan alması gerekir. Emilmeyen L-karnitin çoğunlukla kalın bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından parçalanır (Rebouche ve Chenard, 1991). Karnitin neredeyse tamamı (%99) hücre içindedir (Cave ve ark., 2008). Karnitin karbonhidrat metabolizmasını etkiler. Karnitin regülasyonundaki anormallikler diabetes mellitus, hemodiyaliz, travma, malnütrisyon, kardiyomiyopati, obezite, açlık, ilaç etkileşimleri, endokrin dengesizlikler ve diğer bozuklukların komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada karnitin hastalıklara

etkilerini vurgulamak ve obezite hastalığındaki rolünü araştırmayı amaçladık.

1.3.1. Karnitin biyosentezi ve metabolizması

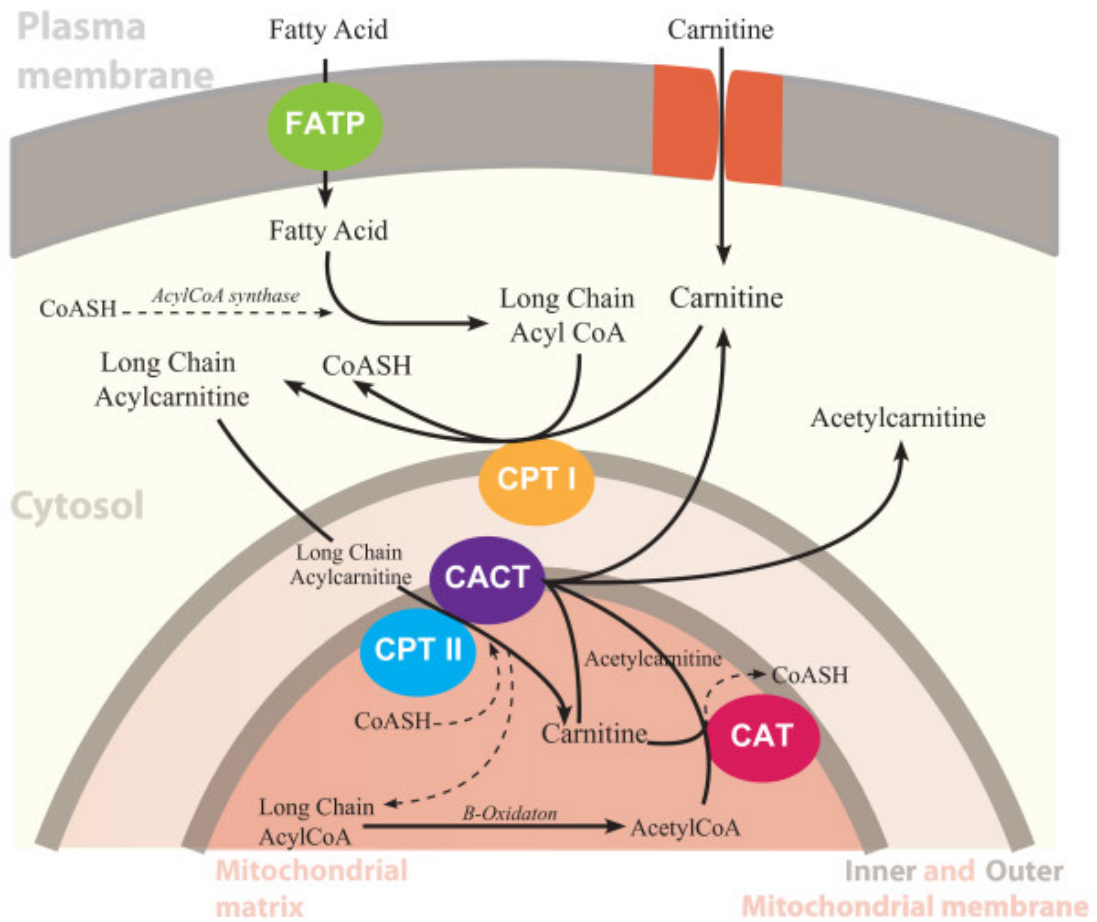
Dallanmış esansiyel olmayan bir aminoasit olan karnitin, esansiyel amino asitler olan lizin ve metiyoninden sentezlenir. Askorbik asit, demir, piroksidin ve niasin de gerekli kofaktörlerdir (Kendler, 1986). Ve bunların herhangi birindeki eksiklikler karnitin eksikliğine yol açabilir. Memeli yolu, protein sentezinin post-translasyonel bir modifikasyonu olarak proteine bağlı lizinin enzimatik olarak trimetilizine metillenmesi bakımından benzersizdir (Rebouche C.J, 1992). Trimetilizin, endojen L-karnitin biyosentezi sırasında dört enzimatik reaksiyona uğrar.



Şekil 1.5. karnitin biyosentezi ve metabolizması (Flanagan ve ark., 2010)

Bu yoldaki enzimlerden biri olan γ -butirotetain hidroksilaz, kalp ve iskelet kasında bulunmaz, ancak insan karaciğeri, testisler ve böbrekte yüksek oranda eksprese edilir (Rebouche ve Chenard, 1991). Vejetaryenlerde L-karnitin biyosentez oranının yaklaşık 1,2 $\mu\text{mol/kg}$ vücut ağırlığı/gün olduğu tahmin edilmektedir (Lombard ve ark., 1989). Omnivor insanlar, vücudun karnitin kaynaklarının %75'ini temsil eden 2-12 $\mu\text{mol/kg}$ bw/gün tüketir (Vaz ve Wanders, 2002). Ne renal geri emilim ne de diyetle karnitin alımındaki değişiklikler endojen karnitin sentez oranını etkiliyor gibi görünmektedir (Rebouche, 2006). Oral karnitin takviyelerinin biyoyararlanımı dozun yalnızca %14-18'i kadardır ve emilmeyen L-karnitin büyük

ölçüde kalın bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından parçalanır (Rebouche C.J, 2004). Kan dolaşımına ve hücre dışı sıvıya geçer. Farklı dokuların hücreleri içinde taşınması, ilgili alım kapasiteleri ile sınırlıdır (Angelini ve ark., 1987). Serbest karnitin plazma konsantrasyonu açilkarnitinlerle dinamik bir denge içindedir ve açil-serbest karnitin oranının $\leq 0,4$ olması normal kabul edilir (Bellinghieri ve ark., 2003). Asetilkarnitin esterleri normal metabolik aktivite sırasında hücre içinde oluşur. Uzun zincirli asetilkarnitin esterleri, yağ açil gruplarını mitokondriye taşır. Mitokondri ve peroksizomlarda oluşan kısa ve orta zincirli asetil esterler organik asitlerin uzaklaştırılmasında rol oynar. Asetil-L-karnitin en önemli açilkarnitin esteridir. Asetil-L-karnitin, hücresel metabolizmanın hem anabolik hem de katabolik yollarında yer alır (Rebouche CJ, 1998). Karnitin, aktive edilmiş uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonun gerçekleştiği mitokondriye taşınmasına katılmak için OCTN2 aracılığıyla sitozole aktif olarak taşınır. Karnitin ayrıca mitokondri içindeki Koenzim A (CoA)/açilCoA oranını düzenler, bunun modülasyonu toksik açil-CoA bileşiklerinin birikimini azaltır ve enerji üretimini sürdürür (Flanagan ve ark., 2010).



Şekil 1.6. karnitin yağ asidi oksidasyonu(Flanagan ve ark., 2010).

Karnitin, hücre zarları arasındaki enerji dengesinde ve enerjilerinin çoğunu kalp ve iskelet kası gibi yağ asidi oksidasyonundan elde eden dokuların enerji metabolizmasında kritik bir rol oynar (Ahmad, 2001; Srinivas ve ark., 2007). Karnitin ana rolünü serbest yağ asidi metabolizmasında oynamasına rağmen, karbonhidrat kullanımını da artırır (Lopaschuk, 1991). İskelet ve kalp kasında alımı, bir konsantrasyon gradyanına karşı doyurulabilir bir aktif taşıma işlemidir (Brenningstall, 1990). Deneysel kanıtlar, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasının yağ asidi oksidasyonunda hız sınırlayıcı bir adım olduğunu göstermektedir. Sürekli düşük ila orta şiddette egzersiz sırasında yağ asidi oksidasyonu artar ve kas için baskın enerji kaynağı haline gelir (Orngreen ve ark., 2002). CPTI FA oksidasyonu için bir kontrol noktasıdır ve CPTI'in azalmış karnitin seviyeleri ve asidozu, ağır egzersiz sırasında azalmış yağ asidi oksidasyonuna dahil edilmiştir (Sahlin ve ark., 2008). CPTII'deki eksiklikler, artan eforla FA oksidasyonunun artırılmaması nedeniyle egzersize bağlı kas hasarına yol açabilir.

1.3.2. Karnitinin Hastalıklar ile İlişkisi

Karnitin, enerji üretiminde ve yağ asidi metabolizmasında önemli bir rol oynayan, şartlı olarak gerekli bir besindir. Vejetaryenler et yiyenlere göre daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Önemli eksiklikler ya karnitin taşıyıcılarındaki genetik mutasyonların bir sonucu olarak ya da karaciğer veya böbrek hastalığı gibi diğer hastalıklarla birlikte ortaya çıkar.

Karnitin eksikliği diyabet, sepsis, kardiyomiyopati, malnütrisyon, siroz, endokrin bozukluklar ve yaşlanma gibi durumlarda karnitin regülasyonundaki anormalliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Karnitinin biyolojik olarak aktif formu olan L-karnitin ile diyet takviyesi, üremik hastalar için faydalıdır ve diyabetik hastalarda sinir iletimini, nöropatik ağrıyı ve bağışıklık fonksiyonunu iyileştirebilirken, birincil karnitin eksikliğinden muzdarip hastalar için hayat kurtarıcı olabilir. Karnitinin klinik uygulamaları Alzheimer hastalığı, hepatik ensefalopati ve diğer ağırlı nöropatiler gibi bir dizi nöral bozuklukta umut vericidir. Kuru gözde topikal kullanımı ozmoproteksiyon sağlar ve immün ve inflamatuvar tepkileri modüle eder. Karnitin, kardiyovasküler hastalıklarda bir besin takviyesi olarak kabul edilmiştir ve karnitin takviyesinin obezite tedavisinde faydalı olabileceğine, glikoz intoleransını ve toplam enerji harcamasını iyileştirebileceğine dair kanıtlar artmaktadır (Flanagan ve ark., 2010). Bazı vakalarda "birincil" ve "ikincil" karnitin eksikliği arasında kesin bir ayrım yapmak zor olsa da, iki farklı karnitin eksikliği durumu bildirilmiştir (Angelini ve ark., 1987). Primer karnitin eksikliği (PCD),

plazma membran karnitin taşıyıcısı OCTN2'nin bozulmasından kaynaklanan plazma membran karnitin taşınması eksikliğinden kaynaklanan nadir bir otozomal resesif yağ asidi oksidasyon bozukluğudur. Bu eksiklik doku alımını sınırlayarak kalp ve iskelet kası birikiminin azalmasına neden olur ve renal karnitin kaybını artırarak (Burnwinkel ve ark., 1999; Wang ve ark., 1999) sistemik karnitin tükenmesine yol açar (Bain ve ark., 2006). PCD'nin en yaygın sunumu hipoketotik hipoglisemik ensefalopatidir. Kardiyomiyopati de gözlemlenmiştir. (Erguven ve ark., 2007) İkincil eksiklik (SCD), organik asitlerin birikimine bağlı olarak asil karnitin formundaki karnitin idrarla atılımının artması ile karakterizedir (Rinaldo ve ark., 2002; Rinaldo ve ark., 1998). İkincil karnitin eksikliği, artan kayıplar, farmakolojik tedavi, bir dizi kalıtsal metabolik bozukluk (Scaglia ve Longo, 1999), kötü beslenme veya karnitin emilim bozukluğu, serbest karnitin artmış renal tübüler kaybı (Fanconi sendromu), hemodiyaliz, periton diyalizi veya bazı ilaçlarla artan açilkarnitin (Winter, 2003) atılımından kaynaklanabilir. Karnitin eksikliğinin ara metabolizmadaki genetik kusurlara veya diğer koşullara ikincil olarak ortaya çıktığı en az 15 sendrom tanımlanmıştır (Rebouche ve Engel, 1983).

1.3.3. Karnitin obezite ile Arasındaki İlişkisi

Karnitin takviyesinin obezitede faydalı olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (Cave ve ark., 2008). İnsülin direnci olan obez sıçanlarda karnitin takviyesi glukoz toleransını iyileştirmiş ve toplam enerji harcamasını artırmıştır (Cave ve ark., 2008). Karnitin palmitoiltransferaz (CPT)-1, yağ asidi oksidasyon yolundaki hız sınırlayıcı adımdır ve obezite tedavisi için bir hedeftir. CPT-1'in modülasyonu enerji metabolizmasını ve gıda alımını etkileyebilir ve CPT-1'in hem uyarılmasının hem de inhibisyonunun etkilerini ve obezite yönetimiyle ilişkisini araştırmak için araştırmalar devam etmektedir (Kuhajda ve Ronnett, 2007). Beyin karnitin palmitoil transferaz-1'in (CPT-1) farmakolojik uyarımının gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı bildirilmiştir (Aja ve ark., 2008). Seçici bir CPT-1 stimülatörü uzun süreli hipofaji (gıda alımının azalması) ve sürekli kilo kaybı üretmiştir (Aja ve ark., 2008). Ancak bu, CPT-1 inhibisyonunun aslında hipofajiyi uyardığını bulan diğer çalışmaların aksine (Obici ve ark., 2003; Pocai ve ark., 2006) ve kilo kaybı (Pocai ve ark., 2006). Bu nedenle bu konuyu açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde, tokluğun uzun zincirli yağ asitlerinin sitozolik konsantrasyonuna bağlı olup olmadığı konusunda bazı tartışmalar vardır; artan konsantrasyonun tokluk ve azalan beslenme ve vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Pocai ve ark., 2006; Obici ve ark., 2002). Bununla birlikte, Aja ve meslektaşları bu hipotez için kanıt bulamamıştır, çünkü bu modelde CPT-1'in

sitozolik yağ asil-CoA seviyelerini artırarak beslenmeyi engellemesi gerekirken, aslında farelerin CPT-1 inhibitörüne ilk tepkisinin iştahta bir artış olduğunu göstermişlerdir (Aja ve ark., 2008). Yazarlar, sistemik tedaviye karşı ilacın CNS enjeksiyonunun genel etkide önemli bir rol oynayıp oynamayacağını tartışmaktadır.

Tip 2 diyabet gelişimi bozulmuş bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilidir, ancak altta yatan mekanizmalar belirsizdir. Oksidatif hasar ve mitokondriyal disfonksiyonun diyabetteki immün disfonksiyonda önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Hao ve ark., 2008). Bu hipotez, diyabetik sıçan modelinde mitokondriyal hedefli besinler kullanılarak test edilmiştir. Karnitin de dahil olmak üzere mitokondriyal hedefleyici besinlerin bir kombinasyonunun uygulanması, karnitinin mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek, oksidatif hasarı azaltarak ve bağışıklık organlarında ve kanda hücre ölümünü geciktirerek tip 2 diyabette bağışıklık fonksiyonunu iyileştirmede etkili olabileceğini düşündürmüştür (Hao ve ark., 2008). Glutaril-CoA dehidrogenaz (GCDH) eksikliği, glutarik asit (GA), 3-hidroksiglutarik asit (3-OH-GA), glutakonik asit ve glutarilkarnitin oluşumunun ve atılımının artmasına neden olan, lizin ve triptofan metabolizmasının doğuştan gelen bir hatasıdır (Goodman ve ark., 1975). Glutarilkarnitin oluşumunun ve idrarla atılımının artmasına bağlı ikincil karnitin tükenmesinin, GCDH eksikliğinin nöropatogenezinde önemli bir rol oynadığı, eksitotoksik nöronal hasara ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (Kolker ve ark., 2004). GCDH, ikincil karnitin tükenmesini önlemek için diyet ve L-karnitin takviyesi ile kontrol edilebilir (Baric ve ark., 1998; Yannicelli ve ark., 1994). Hipertiroidi hastalarında idrar karnitin konsantrasyonları kontrollere kıyasla daha yüksekken, hipotiroidi hastalarında daha düşüktür (Maebashi ve ark., 1977). Bununla birlikte, tiroid fonksiyonlarındaki iyileşme karnitin seviyelerini normalleştirir (Kendler, 1986).

Tip 2 diyabetli hastalarda (özellikle insüline bağımlı olan veya komplikasyonları olanlarda) karnitin eksikliği riski artmış görünmektedir (Cave ve ark., 2008). Diyabetik polinöropati (DPN), diabetes mellitusun en yaygın geç komplikasyonudur. DPN'nin deneysel sıçan modelleri, sinir iletim hızlarını ve endonöriyal kan akışını etkileyen erken metabolik anormallikleri tanımlamıştır (Sima, 2007). Bu anormallikler lipid peroksidasyonu ve nörotrofik faktör ekspresyonunda bozulmaya yol açarak sonuçta dejeneratif sinir fonksiyonuna neden olabilir. Yapısal değişiklikler ilerledikçe, metabolik müdahaleye daha az uygun hale gelirler. Hem deneysel modellerde hem de insan diyabetlilerde, metabolik düzeltmeye yanıt veren bir başlangıç metabolik fazı vardır (Tze ve ark., 1985;

Ward ve ark., 1971). Bununla birlikte, hastalık ilerledikçe, terapötik müdahaleye giderek daha az yanıt verir hale gelir (Sima ve ark., 1988).



2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Obezite ve obeziteye eşlik eden durumlar dünya çapında önemli sağlık sorunları haline gelmiştir ve obezite şu anda küresel olarak en yaygın beşinci ölüm nedeni olarak sıralanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi "sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi" olarak tanımlamakta ve "obezite ve aşırı kilonun temel nedeninin tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliği" olduğunu belirtmektedir (Camacho ve Ruppel, 2017;İbrahim ve ark., 2021).

(kg cinsinden ağırlık)/(m² cinsinden boy) Hesaplanarak ölçülen "Vücut Kitle Endeksi" (VKİ) birimi, yetişkinleri üç kategoriden birine sınıflandırmayı amaçlayan basit bir endekstir: "zayıf", "aşırı kilolu" veya "obez". İlk olarak 1830'larda Belçikalı bir matematikçi ve sosyolog tarafından geliştirilmiş olmasına rağmen, VKİ hala obezite ve obezite oranlarının ölçümü olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, WHO, yetişkin obezitesini genellikle belirli VKİ sınırlarını kullanarak sınıflandırmaktadır (Waxman, 2005; WHO, 2011; Guh ve ark., 2009).

2024 yılında NCD Risk Faktörü İşbirliği (NCD-RisC), yaklaşık 880 milyon yetişkin ve 5-19 yaş arası 159 milyon çocuk ve ergen olmak üzere dünyada bir milyardan fazla insanın obezite ile yaşadığını tahmin eden bulgular yayınlamıştır. Dünya Obezite Federasyonu'nun bu veriler üzerinde yaptığı analiz, yaklaşık 3 milyar insanın aşırı kilolu ya da obezite ile yaşadığını ortaya koymaktadır. Bu kanıtlar, dünya nüfusunun büyük bir kısmının aşırı kilo ve obezitenin sağlık açısından zayıflıktan daha büyük bir risk oluşturduğu ülkelerde yaşadığını göstermektedir (NCD-RisC, 2017). Türkiye'de ise 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı 2019 yılında %21,1 iken, 2022 yılında %20,2 oldu. Cinsiyet ayrımında bakıldığında; 2022 yılında kadınların %23,6'sının obez ve %30,9'unun obez öncesi, erkeklerin ise %16,8'inin obez ve %40,4'ünün obez öncesi olduğu görülmüştür (TÜİK, 2022).

Çoğu araştırmacı, obezitenin genetik ve epigenetik etkilerine rağmen, büyük ölçüde düşük fiziksel aktivite oranları ve kronik aşırı yeme gibi yaşam tarzı faktörlerine (yani kişisel tercihlere) bağlı olan "edinilmiş" bir hastalık olduğu konusunda da hemfikirlerdir. Araştırmacılar ayrıca, abdominal obezite de dahil olmak üzere çeşitli obezite biçimlerinin astım, kanser, diyabet, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıkları içeren çeşitli kronik durum ve hastalık riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Lihua ve ark., 2017;Young ve ark., 2015). Dolayısıyla, obezite şüphesiz bir durum olmakla birlikte, aynı zamanda

önceden var olan durumları daha da kötüleştirmekte ve yenilerini tetiklemektedir (Çakmur, 2020).

Daha spesifik olarak, Bischoff ve arkadaşları (Bischoff ve ark., 2017) obezitenin kardiyovasküler (KV) sistemden endokrin sisteme, merkezi sinir sistemine ve gastrointestinal (GI) sisteme kadar neredeyse her organ sistemini etkileyebileceğini savunmuştur.

Ayrıca obezite, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığından (KKH) atriyal fibrilasyona (AF) ve hatta total kalp yetmezliğine kadar birçok KV durumun artan prevalansı ile ilişkilidir (Lavie ve ark., 2014).

Simmonds ve arkadaşları (Zhang ve ark., 2020), çocukluk çağı obezitesini hesaplamak için kullanılan VKİ ve benzeri ölçümlerin yetişkin obezitesini de öngörüp öngöremeyeceğini incelemek için daha sonra meta-analizle birleştirilen sistematik bir inceleme yapmıştır. İncelemeleri, genç obezitesinin kayda değer bir halk sağlığı krizi olduğu, çünkü genellikle yetişkinlikte de devam ettiği sonucunu desteklemiştir. Buna göre, genç obezitesini azaltmak için harekete geçmek yetişkin obezitesini de azaltabilir. Erken müdahale en uygun yaklaşımlardan biridir çünkü çocuklar bir kez aşırı kilolu olduklarında bu eğilim genellikle ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde de devam etmektedir.

Daha yakın zamanda, de Siqueira ve arkadaşları (De siqueira ve ark., 2020), artan hastaneye yatış oranları, kötü tanı ve iyileşme sonuçları ve yüksek ölüm oranları aracılığıyla izlendiği üzere obezite ve COVID-19 arasındaki potansiyel ilişkileri değerlendiren bir anket sunmuştur. Bu anket, yüksek VKİ (yani 30 kg/m² 'den önemli ölçüde yüksek) ile kötü COVID-19 sonuçları arasındaki ilişkileri tanımlamış ve doğrulamıştır. Araştırmacılar ayrıca yüksek VKİ'ye sahip hastalarda klinik COVID-19 şiddetinin yüksek olduğunu ve yoğun bakım ünitesi ve genel hastaneye yatışların önemli ölçüde yaygın olduğunu fark etmiştir.

Genel olarak, araştırmacılar obezitenin COVID-19 için olumsuz bir belirleyici olduğu sonucuna varmıştır. Özellikle, yüksek VKİ daha kötü sonuçlara yol açmıştır. Felso ve arkadaşları (Felso ve ark., 2017) da uyku süresi ile çocukluk çağı obezitesi arasındaki ilişkileri inceleyen bir literatür sunmuştur. Ayrıca bu bağlantının altında yatabilecek fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmaları da incelemişlerdir. Çalışmaları, kesin mekanizmaların bilinmemesine rağmen uyku süresinin çocuklarda kilo artışıını etkilediğini ortaya koymuştur. Bulguları ayrıca hareketsiz yaşam tarzı,

sağlıksız beslenme ve insülin direnci gibi ek faktörlerin hepsinin çocukları yetersiz uykuya ve buna bağlı olarak sağlıksız kilo alımına yatkın hale getirebileceğini doğrulamıştır. Felso ve arkadaşları (Felso ve ark., 2017). Ayrıca diğer varsayılan aracılardan (ghrelin, ekran süresi ve leptin seviyeleri) rolünün belirsizliğini koruduğunu bildirmiştir. Genel olarak, obezite ile ilgili literatürün çoğu, temsili örnekleri göz önünde bulundurarak yetişkinlerde obeziteye neden olan, etkileyen ve/veya kötüleştiren potansiyel parametreleri araştırmaya odaklanmaktadır. obezite ve kronik hastalıklarının ciddi sonuçlarla potansiyel ilişkisini anlamak hayati önem taşımaktadır ancak önceki çalışmalarda genellikle ihmal edilmiştir.

Obezitenin nedenlerini ve belirleyicilerini anlamak, yukarıda bahsedilen ek komplikasyonlar nedeniyle etkili politika oluşturma ve uygulanabilir önleme programları geliştirme yolunda kritik bir adımdır. Obezite için risk faktörleri ve bu faktörler arasındaki çok sayıda bağlantı hakkında ayrıntılı, bilimsel temelli anlayışlar olmadan çabalar başarılı olmayacaktır. Birçok çalışma aşırı kilo ve obeziteye odaklanmış olsa da, yetişkin obezitesini etkileyen ve neden olan potansiyel parametreleri ana hatlarıyla ortaya koyan sistematik literatür incelemelerine ve benzer genel bakışlara hala ihtiyaç vardır (Safaei ve ark.,2021).

Asprosin, karaciğerde hepatik glikoz salınımını ve G proteinine bağlı reseptöre bağlı cAMP sinyal yolu aracılığıyla hipotalamik iştah uyarımını artıran açlığa duyarlı bir oreksijenik protein hormonudur (Duerrshmid ve ark., 2017). Profibrillinin C-terminal bölünme ürünü olan asprosin, ilk olarak Romere ve arkadaşları (Romere ve ark., 2016.) tarafından, Sanger ve tüm-ekzom dizileme analizi ile karakterize edildiği üzere fibrillin 1 (FBN1) geninde benzer 3' kesici mutasyonları barındıran neonatal progeroid sendromu tanılı hastalarda tanımlanmıştır.

Plazma asprosinin obez çocuklarda ve yetişkinlerde patolojik olarak arttığı bildirilmiştir (Romere ve ark., 2016;Wang ve ark., 2020;Wang CY ve ark., 2019). Plazma asprosin düzeylerinin çocukluk çağı obezitesindeki rolüne ilişkin mevcut veriler halen sınırlıdır (Wang ve ark., 2020;Wang ve ark., 2019). İki çalışma, obez erkek çocuklarda obez kızlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük asprosin serum seviyelerini belgelemiş ve pediatrik obezitede asprosin etkilerine cinsiyet farklılıklarının dahil olduğunu öne sürmüştür (Long ve ark., 2019; Corica ve ark., 2021).

Buna karşılık, Silistre ve çalışma arkadaşları Türk obez çocuklarda serum

asprosin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve cinsiyet değişkenliği açısından anlamlı bir fark olmadığını gözlemlemişlerdir ki bu da Wang ve arkadaşlarının obez yetişkinlerle ilgili verileriyle uyumludur (Sünnetçi ve Hatipoğlu., 2020; Wang ve ark., 2019). Asprosin konsantrasyonu ile IR homeostaz modeli (HOMA-IR) arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (Wang ve ark., 2020; Wang ve ark., 2019; Wang ve ark., 2019; Naiemian ve ark., 2020). IR obez çocuklarda, IR olmayan obez gruba kıyasla dolaşımdaki asprosin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2020). Ancak başka bir çalışmada negatif bir korelasyon bildirilmiştir (Long ve ark., 2019). Özellikle, tükürük ve kan asprosin konsantrasyonları, zayıf gruba kıyasla sınıf III obez deneklerde yüksek bulunmuştur (Romere ve ark., 2016).

Prader-Willi sendromu (PWS), esas olarak çocuğun metabolizmasını etkileyen ve şiddetli obezite gelişimi ile kontrolsüz beslenme davranışı ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır (Cassidy ve ark., 2012). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, PWS'li çocuklarda asprosin açlık seviyelerinde aşırı kilolu ve standart kilolu gruplara kıyasla herhangi bir farklılık bulunmamıştır (Alsaif ve ark., 2022). Aynı çalışmada, PWS'li çocuklarda ve normal vücut kitle indeksi (VKİ) kontrollerinde açlık ve tokluk plazma asprosin düzeyleri arasında da anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Alsaif ve ark., 2022). Bu bulgu, diyabetik olmayan obez çocuklarda açlık kan şekeri (FBG) düzeylerinin arttığını ancak asprosin düzeylerinin artmadığını tespit eden önceki bir çalışma ile uyumludur (Sünnetçi ve Hatipoğlu., 2020).

Salgılanan asprosin düzeyleri ile tüp mide ameliyatı veya kolesistektomi gibi bariatrik cerrahinin neden olduğu kilo kaybı derecesi arasında bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar vardır. İki çalışma, altı aylık kilo kaybı cerrahi müdahalesinden sonra serum asprosin seviyelerinde anlamlı düşüş bildirmiştir (Wang ve ark., 2019; Cantay ve ark., 2020). Açlık asprosin konsantrasyonları obez bireylerde normal VKİ'li bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Wang ve ark., 2019). Özellikle, obez grubun yağ dokusunda yüksek asprosin seviyeleri ve immünoreaktivite eksprese ettiği bulunmuştur (Cantay ve ark., 2020). Düzenli egzersiz eğitimi, obezite yönetimi ve önlenmesi için en iyi ve en güvenli farmakolojik olmayan yol olmaya devam etmektedir. Tek doz 65 mg/kg intraperitoneal streptozotosin (STZ) enjekte edilen deneysel T1DM sıçanları üzerinde yapılan prelinik bir çalışmada, aerobik egzersiz eğitimi altında karaciğerde asprosin, PKA ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) seviyelerinin azaldığı, ancak AMPK ve protein kinaz B (AKT) seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (Ko JR ve ark., 2019). Dolayısıyla, aerobik egzersiz

T1DM'de hepatik glikoz salınımının ayarlanmasına yol açan hepatik asprosin bağımlı aşağı yönlü sinyal yollarını (cAMP/PKA) modüle edebilir(Ko ve ark., 2019).

Ayrıca, aerobik egzersizin plazma asprosin ve insülin düzeyleri üzerinde daha önce tespit edilen düşürücü etkisi, standart kilolu ya da aşırı kilolu ve obez gruplarda sabah ve akşam antrenmanlarından sonra gözlenmiştir (Ceylan ve ark., 2020). Ayrıca, abdominal obezite ve metabolik hastalıkları olan genç kadınlarda iki aylık "Nordic" yürüyüş eğitim programından sonra kan asprosin ve bel-kalça oranında önemli bir düşüş gözlenmiştir (Kantorowicz ve ark., 2021). Benzer bulgular obez sedanter erkeklerde de üç aylık farklı direnç antrenman yöntemlerinin (geleneksel, dairesel ve aralıklı) sonunda fark edilmiştir (Jahangiri ve ark.,). Keşfedilmesinden bu yana asprosin, özellikle obezite ve T2DM gibi yüksek prevalanslı kronik hastalıklarda klinik tanı uygulamalarına yeni bakış açıları sağlamıştır. Patolojik olarak yüksek asprosin seviyeleri, obez ve diyabetik vakalarda glikoz metabolizmasındaki erken değişiklik için potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Bununla birlikte, hem obez çocukların hem de obez yetişkinlerin asprosin değerleri arasında tutarsızlıklar vardır.

Ayrıca, yüksek asprosin seviyeleri diyabetik nefropati ve retinopati gibi diyabetik komplikasyonların gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi, asprosin insülin direnci, obezite, kolesterol metabolizması, böbrek fonksiyonu ve enflamatuar belirteçler ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu veriler birlikte ele alındığında, bu adipokinin metabolik süreçte potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Tüm bu bulgular, asprosinin metabolizma ile ilişkili bir dizi patolojide yeni bir potansiyel terapötik hedef olmasının kapılarını açmaktadır. Bununla birlikte, asprosinin fizyolojik ve patolojik olaylardaki çeşitli etkilerinin altında yatan kesin moleküler mekanizmaları keşfetmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Farrag ve ark., 2023).

Besin takviyesi olarak karnitin, 1960'lardan beri, bozulmuş yağ asidi oksidasyonunun insan karnitin eksikliğinin bir dizi bozukluğunda faydalı olarak tanıtılmıştır, bu da karnitinin besinsel veya farmakolojik takviyelerinin bazı bozukluklarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Stanley, 2004). Ancak Stanley'e göre, son 40 yılda, karnitin tedavisinden kesin fayda sağladığına dair kanıt sağlayan, doğrudan karnitin eksikliğine bağlı bozuklukların sadece iki açık örneği olduğu unutulmamalıdır. Vejetaryenler de dahil olmak üzere çoğu sağlıklı insan diyetlerinden yeterli miktarda karnitin üretir ve alır. Karnitin bu nedenle "koşullu

olarak gerekli" bir besin maddesi olarak kabul edilir, çünkü bireylerin gereksinimleri belirli hastalık durumlarında diyetle alınan miktarı aşabilir (Stanley, 2004).

L-karnitinin emilimi ve biyoyararlanımı çok düşük, renal klerensi çok yüksek ve dokulara alımı aktif olduğundan, oral uygulama yoluyla plazmadaki L-karnitin artışı, 2 mg'a kadar ve hatta 2 mg'ı aşsa bile sınırlıdır. L-karnitinin intravenöz uygulaması daha etkili olabilir, ancak böbrek fonksiyonlarının bozulmadığı durumlarda, glomerüller tarafından filtrelenen L-karnitin %95'inden fazlası tutulur ve aktif taşıyıcılar doyduğunda fazla eksojen L-karnitin kolayca atılır. Buna rağmen, bazı hastalık durumlarında profilaktik karnitin seviyelerinin etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak genel beslenmede kullanımı ile ilgili bazı tartışmaların ve yanlış anlamaların ele alınması gerekmektedir. Karnitin, birkaç grama kadar oral dozlarda verildiğinde toksisite içermeyen doğal bir bileşiktir ve bu nedenle birincil ve ikincil eksikliklerde sıklıkla takviye önerilir. Karnitin kolayca atıldığından, takviye alımı iyi tolere edilir (Flanagan ve Simmons, 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun obezite tanılı Hastalarda Asprosin ve karnitin profilin İncelenmesi başlıklı çalışmaya ilişkin, kurulun, 31.10.2022 tarih, 21 nolu oturum ve 22/21/36 kararlar, hastalardan yazılı onam ile 2.Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun olarak yapılmıştır.

3.1. Gereç

Santrifüj (Hermle)

Vorteks (Isolab)

Distile su cihazı (Nüve)

Derin dondurucu (-80 °C)

Otomatik pipet (Eppendorf)

Kalibratör/Kontrol (Eppendorf)

Hemogram tüpleri (EDTA'lı tüpler-BD Vacutainer)

Biyokimya sarı tüp

Falcon tüp (Isolab)

Pipet uçları (Isolab)

Reaksiyon tüpü/Eppendorf (5ml)

Asprosin human elisa kiti

Mikro plaka okuyucu(Thermo Scientific Multiskan Go)

3.2. yöntem

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve genel cerrahi polikliniğine

başvuran, obezite tanısı olan 30 tip-1 vki=30-35 kg/m² tip-1 obez(n=30), 30 tip-2 vki=40 ve üzeri değerler olmak üzere (n=30) toplam 60 hasta dahil edildi (n=60), sağlıklı kontrol grubundan (grup n=30) yaş ve VKI gibi demografik özellikleri benzer ek hastalığı olmayan (tip II DM, esansiyel HT, dislipidemi, malignite) bireylerden oluşturduk.

3.2.1. Çalışma grubunun oluşturulması

3.2.2. Plazmaların Elde Edilmesi

Hastalardan ve kontrol gruplarından plazma örnekleri EDTA tüplere alındı. Alınan kan örnekleri buz aküsü içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Bu kan tüpleri 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Bu işlemin ardından tüplerdeki süpernatant kısmı sarsılmadan yavaşça pipet yardımı ile ependorf tüplere alındı. Her hastanın plazması kendi ismi ile isimlendirilen tüplere alınmıştır. Ependorf tüpler çalışmanın yapılacağı güne kadar -80°C' de saklandı.

3.3. Asprosin Analizi

Human Asprosin Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitle çalışılmıştır (Catalogno: E4095Hu).

3.3.1. Reaktif Hazırlama

Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.

Standart 8 ng / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (16ng / ml) 120µl standart diluent ile sulandırın. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verin. Standart stok solüsyonunu (8ng / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 4ng / ml, 2ng / ml, 1ng / ml ve 0.5ng / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlayın. Standart seyreltici, sıfır standart (0 ng / ml) olarak işlev görür. Kalan herhangi bir çözelti -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır.

Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltin. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırın.

3.3.2. Testin Prensibi

Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Test için gerekli sayıda şerit belirlendi. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklandı.

Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi. Not: Standart kuyuya antikor eklemeyin çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içermektedir.

Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-Asprosin antikor eklenildi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklenildi (boş kontrol kuyusu değil). İyi karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

Sızdırmazlık maddesini çıkarıldı ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyuları aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, kuyular yıkama tamponu ile dolduruldu. Plakayı bir kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklenildi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plağı karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.

Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu eklenildi, mavi renk hemen sarıya döndü.

Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroploka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) hemen belirlendi.

3.4. Karnitin ve Açıkarnitin Profilinin LC-MS/MS cihazı ile incelenmesi

Gutrie kağıtlarına emdirilmiş kan numunelerinden küçük spotlar halinde kesilerek 96'lık mikroplokte alınmıştır. Her bir bölmedeki numuneler üzerine 200 µl internal standart eklenerek 30 dakika karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karıştırıcı sonrası

numunelerden supernatant alınarak örnekler yeni kuyucuklara eklenmiştir. Supernatant azot gazı altında kurutulmuş ve 60 µl hidrojen chlorid bütanol solüsyonu kuyucuklara eklenmiş ve 30 dakika boyunca 60°C’de etüvde inkübe edilmiştir. Azot gazı altında numuneler tekrar kurutulmuş daha sonra, numuneler üzerine 100 µl mobil faz eklenerek çözünmesi sağlanmış ve LC-MS/MS (Shimadzu-8040) cihazında karnitin profili analizi yapılmıştır.

3.5. Biyokimyasal ve Hemogram Parametrelerin Analizleri

Hasta ve kontrol grubu için ALT, AST ve Glkoz biyokimyasal parametreler Harran Üniversitesi Hastanesi Laboratuvarında bulunan Siemens Healthineers marka cihaz ile hemogram parametreleri Harran Üniversitesi Hastanesi Laboratuvarında bulunan Alinity HQ cihazı kullanılarak ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Yöntem

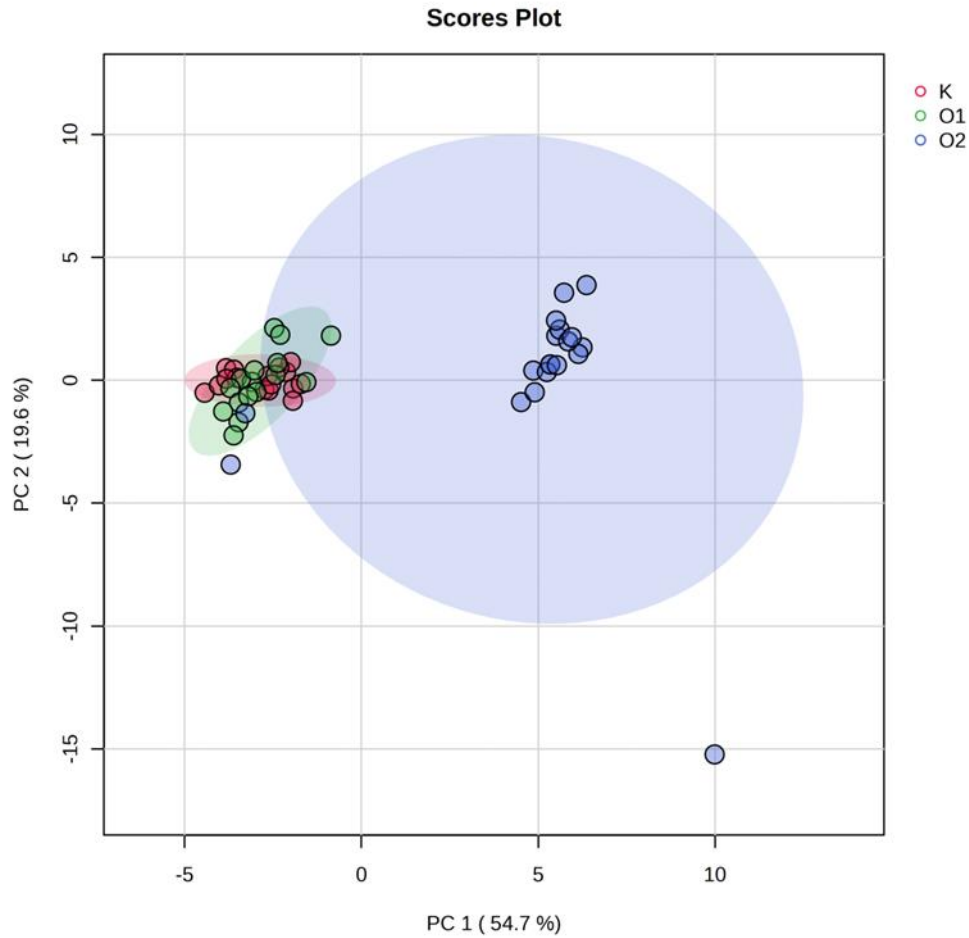
Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk, Kolmogorow-Smirnov ve Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterenler için Independent Samples t Test normal dağılım göstermeyenler için bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 25.0 paket programı ve MetaboAnalyst 6.0 kullanılmış ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri

Çalışmada, Harran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin endokrin ve genel cerrahi polikliniklerine başvuran obezite tanısı olan 30 tip-1 vki=30-35 kg/m² tip-1 obez(n=30), 30 tip-2 vki=40 ve üzeri değerler olmak üzere (n=30) toplam 60 hasta dahil edildi (n=60), sağlıklı kontrol grubundan (grup n=30) yaş ve VKI gibi demografik özellikleri benzer ek hastalığı olmayan (tip II DM, esansiyel HT, dislipidemi, malignite) bireyler yer aldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalıklar ve kullanılan ilaç bilgileri, anamnezlerinden ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Asprosin seviyelerini belirlemek için ise 5 cc kan alındı ve bu örnek hastanenin biyokimya laboratuvarında analiz edildi.



Şekil 4.1. PCA grafiğine göre kontrol, obez-1 ve morbid obez gruplarının dağılımlarını göstermektedir.

Kontrol ve Obez-1 grubu benzer dağılım gösterirken morbit obez grubu dağılımı farklı olmuştur.

Çizelge 4.1. Asprosin Hormonunun İstatiksel Analizi

	Kontrol (A)			Tip-1 Obez (B)			Tip-2 Obez (C)			p ^a	post hoc
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS		
Asprosin	5.91	16.52	12.90±2.89	9.33	34.81	16.37±7.18	13.91	29.74	20.23±3.82	0.001**	A-C, B-C

a. Kruskal-Wallis H * p<0,05, **p<0,001 Kontrol (n=30), Tip-1 Obez (n=30), Tip-2 Obez (n=30)

Çizelge 4.1’de Kontrol, Tip-1 Obez ve Tip-2 Obez gruplarındaki asprosin hormonunun istatiksel analizi verilmiştir. Bu analize göre Asprosin değeri istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* p<0,05, **p<0,001).

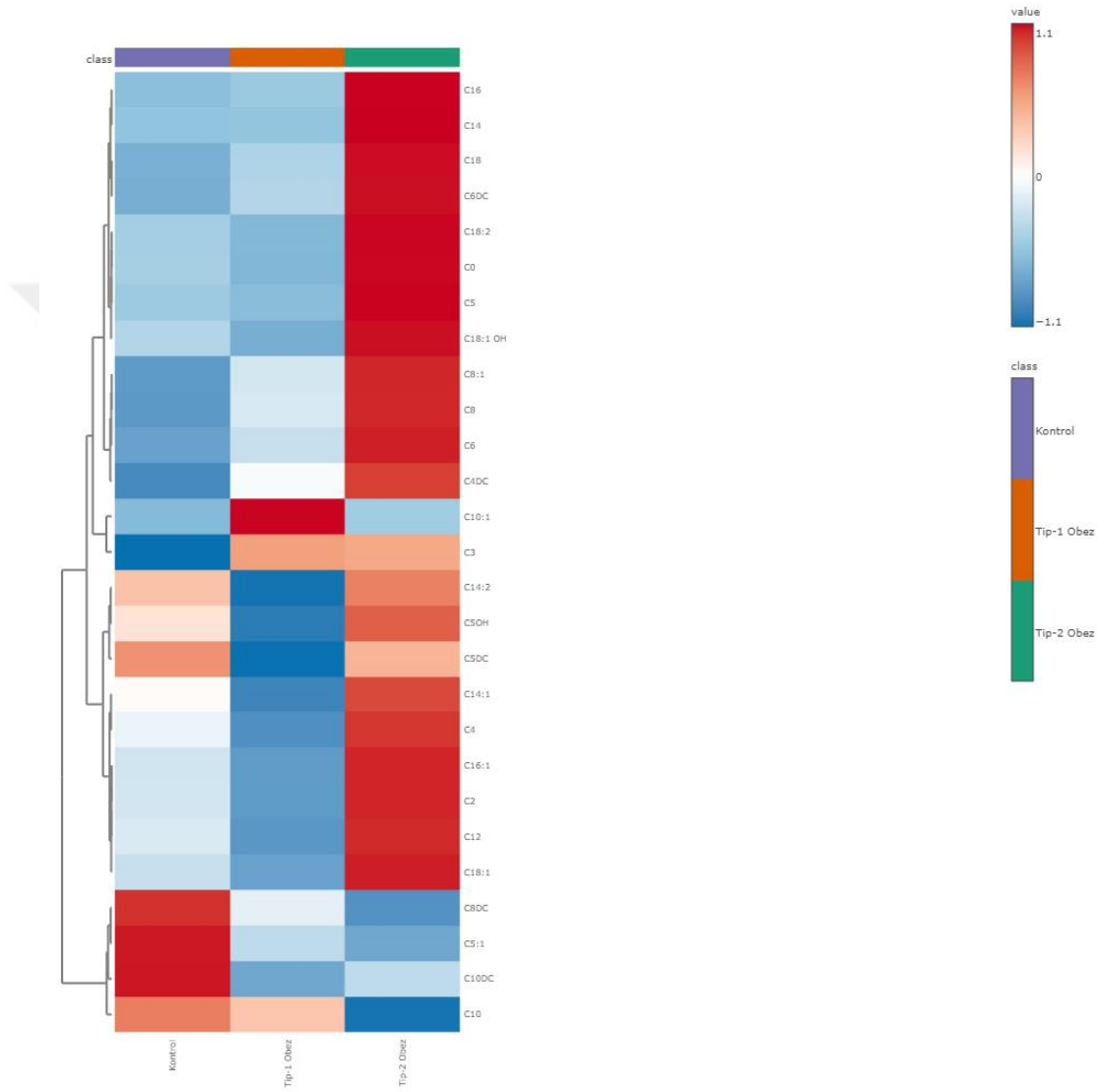
Yapılan post hoc testine göre anlamlılığı sağlayan gruplar; kontrol ile tip-2 obez ve tip-1 obez ile tip-2 obez arasındadır.

Çizelge 4.2. Karnitin ve Açıl Karnitin Değerlerinin İstatiksel Analizi

	Kontrol			Tip-1 Obez			Tip-2 Obez			p
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	
C0	5.42	28.72	16.23±5.54	6.28	25.38	15.34±5.01	8.21	34.92	23.73±7.29	0.001**
C2	2.38	13.29	5.13±2.67	1.53	7.00	3.68±1.54	3.69	17.19	8.37±3.89	0.001**
C3	0.08	0.31	0.16±0.07	0.07	0.33	0.19±0.08	0.09	0.49	0.21±0.1	0.115
C4	0.03	0.41	0.11±0.04	0.04	0.21	0.1±0.04	0.06	0.24	0.13±0.06	0.059
C4DC	0.01	0.03	0.02±0.01	0.01	0.09	0.02±0.01	0.00	0.08	0.03±0.01	0.276
C5	0.04	0.17	0.08±0.03	0.03	0.14	0.07±0.03	0.05	0.21	0.13±0.05	0.001**
C5:1	0.04	0.13	0.07±0.02	0.04	0.10	0.06±0.02	0.04	0.10	0.06±0.02	0.235
C5OH	0.02	0.08	0.04±0.02	0.02	0.05	0.03±0.01	0.02	0.09	0.05±0.02	0.004*
C5DC	0.07	0.31	0.16±0.06	0.02	0.15	0.08±0.04	0.01	0.31	0.15±0.05	0.001**
C6	0.02	0.07	0.03±0.01	0.01	0.12	0.04±0.02	0.01	0.13	0.06±0.03	0.007*
C6DC	0.02	0.06	0.04±0.01	0.02	0.12	0.04±0.01	0.02	0.14	0.07±0.02	0.001**
C8	0.03	0.19	0.08±0.03	0.01	0.24	0.09±0.04	0.01	0.23	0.1±0.05	0.221
C8:1	0.02	0.06	0.03±0.01	0.02	0.11	0.04±0.03	0.01	0.19	0.07±0.02	0.002*
C8DC	0.01	0.14	0.05±0.02	0.01	0.09	0.04±0.02	0.01	0.08	0.03±0.01	0.072
C10	0.03	0.29	0.12±0.05	0.02	0.22	0.12±0.05	0.01	0.19	0.1±0.05	0.576
C10:1	0.11	0.35	0.23±0.07	0.08	3.50	0.47±0.21	0.01	0.49	0.25±0.13	0.816
C10DC	0.13	0.18	0.15±0.01	0.12	0.17	0.14±0.01	0.13	0.17	0.14±0.01	0.004*
C12	0.02	0.22	0.07±0.03	0.01	0.13	0.06±0.02	0.03	0.18	0.09±0.05	0.061
C14	0.01	0.07	0.03±0.01	0.01	0.09	0.03±0.01	0.01	0.08	0.04±0.02	0.001**
C14:1	0.02	0.27	0.08±0.03	0.01	0.12	0.04±0.02	0.02	0.26	0.12±0.04	0.001**
C14:2	0.02	0.20	0.07±0.03	0.01	0.10	0.04±0.02	0.03	0.19	0.08±0.03	0.004*
C16	0.05	0.28	0.1±0.04	0.03	0.24	0.11±0.04	0.06	0.36	0.19±0.09	0.001**
C16:1	0.01	0.12	0.04±0.02	0.01	0.06	0.03±0.01	0.02	0.18	0.07±0.03	0.001**
C18	0.02	0.09	0.04±0.01	0.02	0.15	0.05±0.02	0.03	0.19	0.08±0.02	0.001**
C18:1	0.06	0.33	0.14±0.06	0.04	0.25	0.11±0.04	0.01	0.40	0.21±0.1	0.001**
C18:2	0.04	0.24	0.08±0.03	0.02	0.28	0.08±0.03	0.02	0.29	0.12±0.04	0.002*
C18:1 OH	0.01	0.03	0.02±0.01	0.01	0.03	0.03±0.01	0.01	0.03	0.03±0.01	0.001**

a. Kruskal-Wallis H * p<0,05, **p<0,001 Kontrol (n=30), Tip-1 Obez (n=30), Tip-2 Obez (n=30)

Çizelge 4.2’de Kontrol, Tip-1 Obez ve Tip-2 Obez gruplarındaki karnitin ve açıl karnitin değerlerinin istatistiksel analizi verilmiştir. Bu analize göre C0, C2, C5, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8:1, C10DC, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 ve C18:1 OH değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* $p<0,05$, ** $p<0,001$).



Şekil 4.2. karnitin ve açıl karnitin ısı haritası

Isı haritasına bakıldığında Tip-2 hastalarında Tip-1 hastalarına göre C0, C2, C5, C6, C6DC, C14, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 ve C18:1 OH değerlerinde

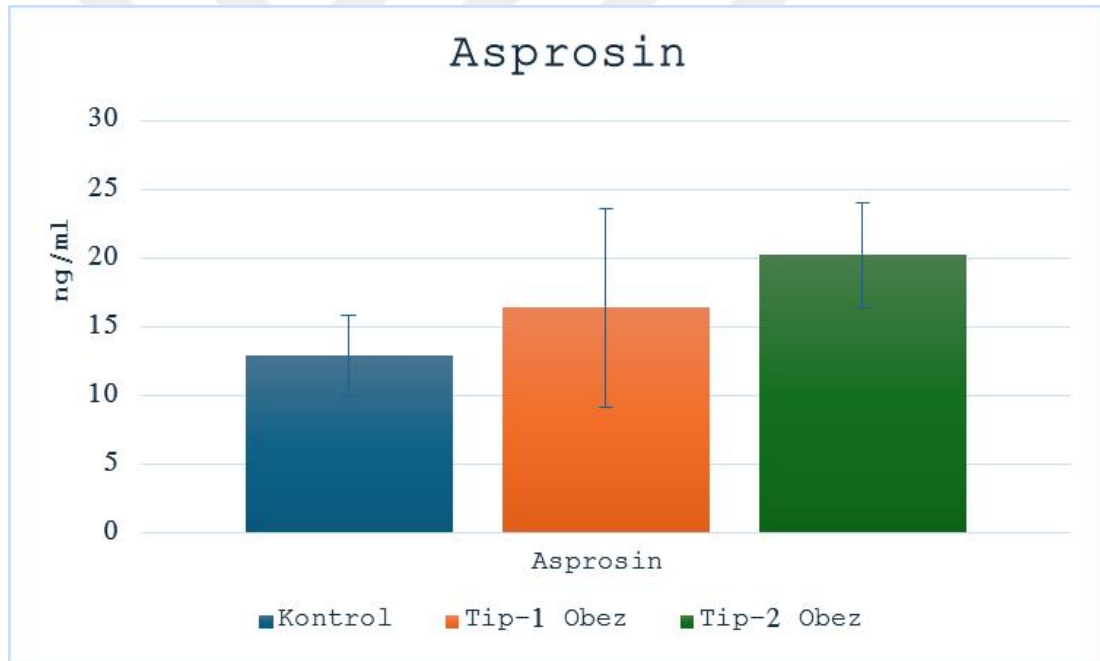
belirgin bir artış görülmüş; C5:1,C10DC değerleri Tip-1 ve Tip-2 hastlarında Kontrol grubuna göre düşüş olmuştur.

Çizelge 4.3. Asprosin Spearman's Korelasyon Testi

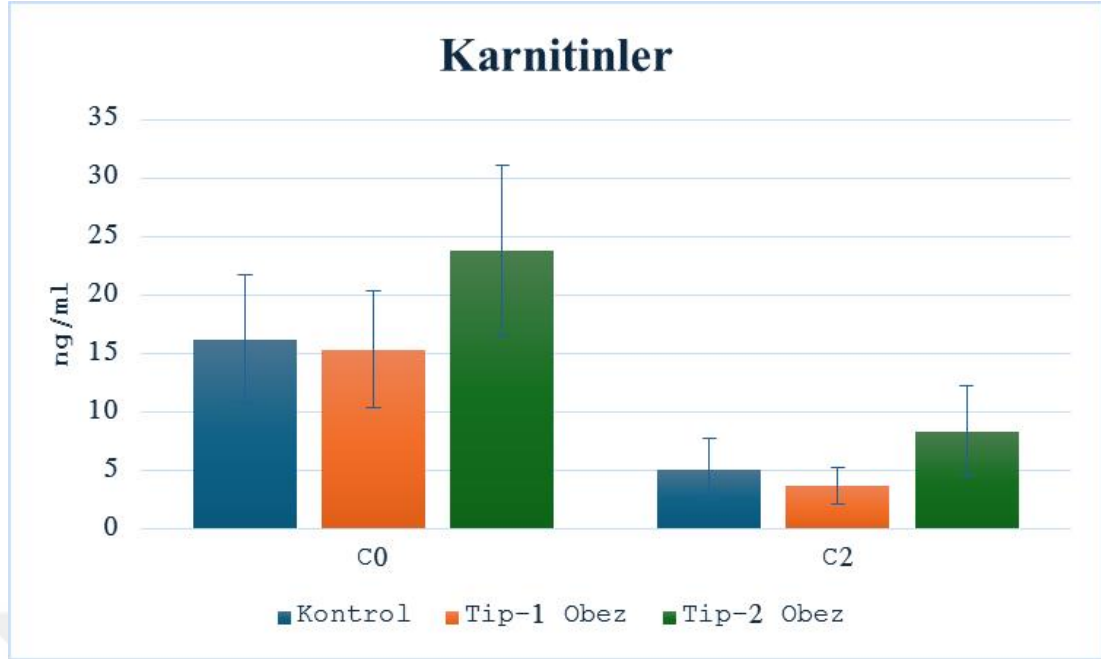
		Asprosin	C0	C2	C3	C5	C5O H	C5D C	C6	C6D C	C8:1	C10D C	C14	C14: 1	C14: 2	C16	C16: 1	C18	C18: 1	C18: 2	C18: 1 OH
Asprosin	r	1.000	0.255*	0.230*	-0.038	0.151	0.033	0.036	0.102	0.324*	0.176	-0.186	0.128	0.182	0.029	0.193	0.200	0.184	0.170	0.155	0.193
	p 1		0.015	0.029	0.723	0.156	0.755	0.737	0.339	0.002	0.097	0.079	0.229	0.087	0.784	0.068	0.059	0.083	0.110	0.145	0.069

Korelasyon analizine göre:

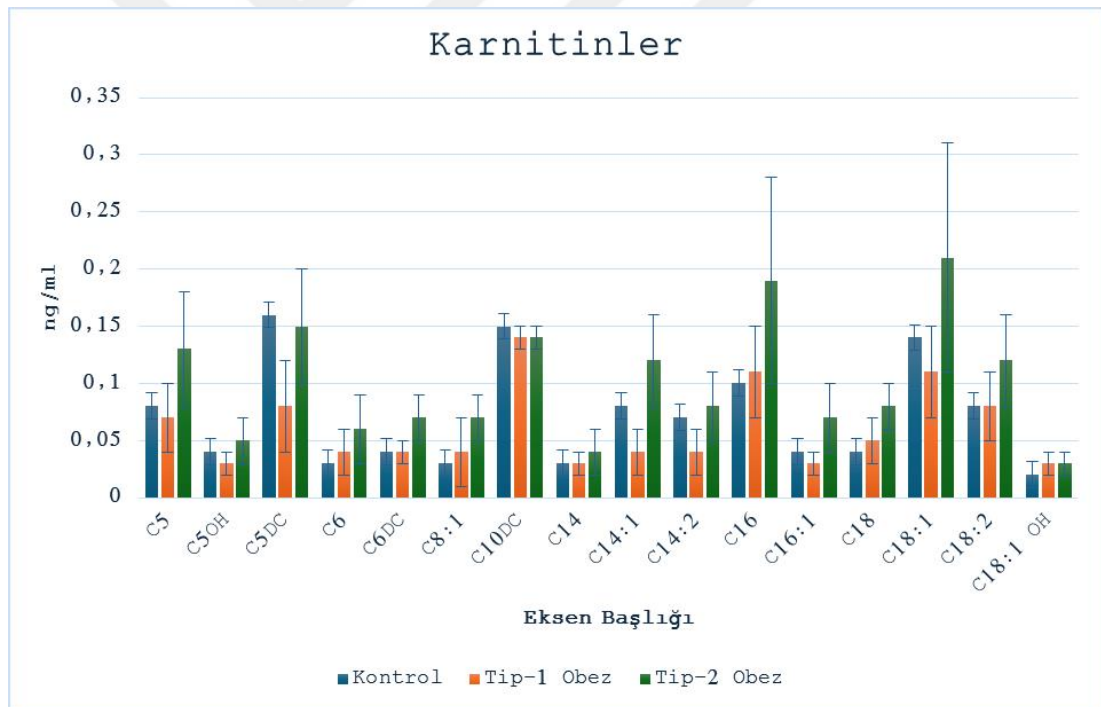
Asprosin ile C0, C2 ve C6DC değerleri arasında düşük düzeyde pozitif düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.



Şekil 4.3. Asprosin Değerinin Ortalama Grafiği



Şekil 4.4. C0 ve C2 Karnitin Değerlerinin Ortalama Grafiği



Şekil 4.5. Karnitin Değerlerinin Ortalama Grafiği

Çizelge 4.4. Hemogram değerleri istatistiksel analizi

	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	p ^a	Post hoc
WBC	3.5	15.5	7.84 ± 2.9	4.04	17.4	8.25 ± 3.46	5.3	15	8.34 ± 3.47	0.975	
NEU	1.62	8.45	4.66 ± 2.07	1.58	13.2	5.2 ± 1.95	1.64	13.5	5.44 ± 1.67	0.944	
LYM	1.34	3.94	2.18 ± 0.67	0.759	3.56	2.15 ± 0.67	0.949	4.22	2.19 ± 0.81	0.982	
MONO	0.236	1.23	0.61 ± 0.26	0.226	0.979	0.54 ± 0.22	0.164	0.687	0.51 ± 0.16	0.595	
EOS	0.013	2.57	0.29 ± 0.6	0.006	0.334	0.14 ± 0.05	0.003	0.316	0.14 ± 0.1	0.998	
BASO	0.004	0.21	0.05 ± 0.02	0.003	0.235	0.07 ± 0.03	0.003	0.109	0.05 ± 0.02	0.132	
IG	0.001	0.132	0.03 ± 0.01	0.001	0.087	0.04 ± 0.01	0.001	0.073	0.03 ± 0.01	0.666	
%N	45.5	76.3	58.26 ± 11.48	39.2	76.6	61.78 ± 11.51	30.9	92.03	60.11 ± 16.01	0.633	
%L	15.4	43	29.66 ± 8.67	15.3	47.9	28 ± 9.3	6.48	54.6	29.55 ± 12.14	0.815	
%M	3.86	15	8.15 ± 2.42	3.96	9.78	6.58 ± 1.39	1.12	10.9	7.25 ± 3.24	0.113	
%E	0.148	16.6	2.96 ± 0.98	0.138	3.83	1.56 ± 0.13	0.02	4.7	2.05 ± 0.56	0.606	
%B	0.037	2.15	0.66 ± 0.28	0.043	1.63	0.66 ± 0.25	0.041	1.876	0.71 ± 0.27	0.732	
%IG	0.001	1.26	0.36 ± 0.15	0.001	1.17	0.41 ± 0.19	0.001	0.723	0.12 ± 0.23	0.063	
RBC	3.86	5.67	4.68 ± 0.48	3.74	5.56	4.77 ± 0.5	3.98	6.3	4.87 ± 0.57	0.599	
HGB	11.2	14.9	13.07 ± 1.19	8.47	14.5	12.27 ± 1.79	10.6	15.6	13.01 ± 1.68	0.386	
HCT	35.3	45.1	39.81 ± 3.38	26.1	44.9	38.12 ± 5.68	34.2	45.4	40.14 ± 3.91	0.592	
MCV	65.8	92.5	85.47 ± 6.39	62.3	89.1	79.97 ± 8.47	64.8	90.6	82.82 ± 7	0.054	
MCH	21.2	31.1	28.09 ± 2.47	20.2	29.5	25.76 ± 2.8	19.8	31.3	26.84 ± 2.9	0.033*	A-B, A-C
MCHC	31.6	34.4	32.84 ± 0.79	26	33.3	31.86 ± 1.74	28.7	34.5	32.34 ± 1.5	0.168	
RDW	11.3	14.5	12.69 ± 1	11.8	19	14.21 ± 2.16	12.2	16.3	13.57 ± 1.11	0.054	
PLT	12	438	289.41 ± 119.07	141	461	325.76 ± 83.58	149	458	283.46 ± 85.67	0.291	
MPV	8.94	11.6	10.09 ± 0.81	7.74	11.1	9.74 ± 0.89	5.7	12.6	9.34 ± 2.32	0.555	

Kruskal-Wallis H * p<0,05, **p<0,001 Kontrol (n=30), Tip-1 Obez (n=30), Tip-2 Obez (n=3)

Çizelge 4.4.'de Kontrol, Tip-1 Obez ve Tip-2 Obez hemogram değerlerinin istatistiksel analizi verilmiştir. Bu analize göre MCH değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* p<0,05, **p<0,001).

Yapılan post hoc testine göre anlamlılığı sağlayan gruplar; kontrol ile tip-1 obez ve kontrol ile tip-2 obez arasındadır.

Çizelge 4.5. Biyokimya değerleri istatistiksel analizi

	Kontrol (A)			Tip-1 Obez (B)			Tip-2 Obez (C)				
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	p	Post-Hoc
Glikoz	73	105	86.29 ± 8.36	75	138	95.71 ± 15.07	80	247	111.12 ± 42.07	0.018*	A-C
AST	12	51	20.94 ± 8.76	13	28	17.94 ± 3.58	13	79	30.47 ± 12.91	0.075	
ALT	7	17	13.47 ± 2.79	7	27	16 ± 5.29	9	42	19 ± 9.82	0.397	

a.Kruskal-Wallis H * p<0,05, **p<0,001 Kontrol (n=30), Tip-1 Obez (n=30), Tip-2 Obez (n=30)

Çizelge 4.5.'de Kontrol, Tip-1 Obez ve Tip-2 Obez biyokimya değerlerinin istatistiksel analizi verilmiştir. Bu analize göre glukoz değeri istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur (* $p<0,05$, ** $p<0,001$).

Yapılan post hoc testine göre anlamlılığı sağlayan gruplar; kontrol tip-2 obez arasındadır.

Çizelge 4.6. Tip-1 obez ,tip 2 obez ve Kontrol Gruplarının Demografik İstatiksel Analizi

	Kontrol (A)			Tip-1 Obez (B)			Tip-2 Obez (C)				
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	p	Post-Hoc
Yaş	31	63	47 ± 7.9	39	63	50.26± 7.23	37	72	55.04± 12.71	0.316	
Kilo	55	74	64.20± 6.00	78	119	88.67± 10.97	76	130	89.20± 12.77	0.001**	A-B. A-C. B-C
Boy	1.5	1.75	1.65 ± 0.07	1.5	1.69	1.61± 0.05	1.52	1.72	1.64± 0.07	0.019*	A-C
Vki	20.07	25.71	23.59 ± 1.61	30.11	34.53	34.34± 4.84	40.04	47.17	33.06± 4.56	0.001**	A-B. B-C.

Kruskal-Wallis H * $p<0,05$, ** $p<0,001$ Kontrol (n=30), Tip-1 Obez (n=30), Tip-2 Obez (n=30)

Çizelge 4.6.'da Kontrol, Tip-1 Obez ve Tip-2 Obez Gruplarının Demografik İstatiksel Analizi analizi verilmiştir. Bu analize göre kilo,boy,vki değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* $p<0,05$, ** $p<0,001$)

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Yetişkin obezitesini etkileyen ve buna neden olan mevcut potansiyel parametreleri belirlemek, obezite ve aşırı kilolulukla ilişkili başlıca hastalıkları, durumları ve diğer olumsuz sağlık etkilerini araştırmak ve asprosin ile karnitin obezite ile ilişkisini incelemek olarak yeni yaklaşımlar oluşturma amacı taşımaktadır.

Çalışmamızda obez bireylerde asprosin ve karnitin rolü incelendi. Çalışma sonucumuza göre plazma Asprosin düzeylerinin ortalama değerleri tip-1 obez grubunda $16,37 \pm 7,18$ ng/dL, tip-2 obez grubunda $20,23 \pm 3,82$ ng/dL ve kontrol grubunda $12,90 \pm 2,89$ ng/mL bulundu. Obez gruplara ait plazma örneklerinde, kontrole göre Asprosin konsantrasyonları ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır (* $p<0,05$, ** $p<0,001$).

Hasta ve kontrol gruplarının biyokimya istatistiksel analizi sonucuna göre ikili karşılaştırma testi sonucunda; Glukoz, ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır. (* $p<0,05$, ** $p<0,001$).

Hasta ve kontrol gruplarının hemogram istatistiksel analizine göre ise ikili karşılaştırma testi sonucunda; MCH ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır (* $p<0,05$, ** $p<0,001$).

Kontrol, Tip-1 Obez ve Tip-2 Obez gruplarındaki karnitin ve açıl karnitin değerlerinin istatistiksel analiz testi sonucunda C0, C2, C5, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8:1, C10DC, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 ve C18:1 OH değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* $p<0,05$, ** $p<0,001$).

Tip-2 Obez grubu Kontrol ve Tip-1 Obez grubuna göre farklı dağılım göstermiştir.

Asprosin ve karnitin değerleri arasında korelasyon analizine göre Asprosin ile C0, C2 ve C6DC değerleri arasında düşük düzeyde pozitif düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Grupların Demografik İstatistiksel Analizine göre kilo,boy,vki değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, bu çalışmada asprosin hormonu ve C0, C2, C5, C5OH, C5DC, C6, C6DC, C8:1, C10DC, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 ve C18:1 OH karnitin ve açıl karnitin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Korelasyon analizine göre:

Asprosin ile C0, C2 ve C6DC değerleri arasında düşük düzeyde pozitif düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Karnitin ve asprosin ortalama değerleri özellikle tip-2 obez grubunda yüksek bulunmuştur.

Karnitin ortalama değerlerinde her iki obez grubunda da kontrol grubuna göre C6, C8:1,C:16,C:18 karnitin profilleri yüksek bulunmuştur.

MCH hemogram değeri anlamlı bulunmuştur

Glikoz değeri anlamlı bulunmuştur.

ALT ve AST düzeyleri anlamlı olarak tespit edilmemiştir.

Kilo,boy,vki değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

PCA grafiğine göre Tip-2 obez grubu tip-1 ve Kontrol grubuna göre farklı dağılım göstermiştir.

Isı haritasına göre Tip-2 hastalarında Tip-1 hastalarına göre C0, C2, C5, C6, C6DC, C14, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 ve C18:1 OH değerlerinde belirgin bir artış görülmüş; C5:1,C10DC değerleri Tip-1 ve Tip-2 hastalarında Kontrol grubuna göre düşüş olmuştur.

Çalışmamıza literatüre bakıldığında birçok çalışma asprosin ve karnitin konsantrasyonundaki değişikliklerin veya anormalliklerin obezite, diyabet, PCOS, hipertansiyon ve kardiovasküler gibi birçok farklı hastalığın oluşmasında bir faktör olduğunu göstermektedir.

7. ÖNERİLER

1. Elde edilen sonuçların sonraki araştırmalarla desteklenmesini öneriyoruz.
2. Daha büyük popülasyonlarda yapılacak yeni çalışmalar faydalı olacaktır.
3. Çalışmamızda tip-1 Obez: Vki: 30-35, Tip-2 Obez:40 ve üzeri hasta grupları yer aldı, Vki:35-40 arası 3. bir obez grubu çalışmalara dahil edilebilir.
4. Obez gruplarda deri kıvrım kalınlığı, bel çevresi gibi antropometrik ölçümler ile biyoelektriksel empedans vucüt analiz cihazları ile yağ yüzdelerine bakarak obez sınıflandırmaları yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Abdulla, H., Phillips, B., Smith, K., Wilkinson, D., J Atherton, P., & Idris, I. (2014). Physiological mechanisms of action of incretin and insulin in regulating skeletal muscle metabolism. *Current diabetes reviews*, 10(5), 327-335.
- Ørngreen, M. C., Olsen, D. B., & Vissing, J. (2002). Exercise tolerance in carnitine palmitoyltransferase II deficiency with IV and oral glucose. *Neurology*, 59(7), 1046-1051.
- Acara, A. Ç., Bolatkale, M., Kızıloğlu, İ., İbişoğlu, E., & Can, Ç. (2018). A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *American Journal of Emergency Medicine*.
- Ahmad, S. (2001, May). L-carnitine in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 14(3), 209–217. Boston, MA, USA: Blackwell Science Inc
- Aja, S., Landree, L. E., Kleman, A. M., Medghalchi, S. M., Vadlamudi, A., McFadden, J. M., ... & Ronnett, G. V. (2008). Pharmacological stimulation of brain carnitine palmitoyl-transferase-1 decreases food intake and body weight. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(2), R352-R361.
- Alan, M., Gurlek, B., Yilmaz, A., Aksit, M., Aslanipour, B., Gulhan, I., ... & Taner, C. E. (2019). Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 35(3), 220-223.
- Alsaif, M., Field, C. J., Colin-Ramirez, E., Prado, C. M., & Haqq, A. M. (2022). Serum asprosin concentrations in children with prader-willi syndrome: Correlations with metabolic parameters. *Journal of Clinical Medicine*, 11(8), 2268.
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement_1), S81-S90.
- Angelini, C., Trevisan, C., Isaya, G., Pegolo, G., & Vergani, L. (1987). Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Clinical Biochemistry*, 20(1), 1-7.
- Bain, M. A., Faull, R., Milne, R. W., & Evans, A. M. (2006). Oral L-carnitine: metabolite formation and hemodialysis. *Current drug metabolism*, 7(7), 811-816.
- Barić, I., Zschocke, J., Christensen, E., Duran, M., Goodman, S. I., Leonard, J. V., ... & Hoffmann, G. F. (1998). Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *Journal of inherited metabolic disease*, 21, 326-340.
- Baykus, Y., Yavuzkir, S., Ustebay, S., Ugur, K., Deniz, R., & Aydin, S. (2019). Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides*, 120, 170132.
- Bellinghieri, G., Santoro, D., Calvani, M., Mallamace, A., & Savica, V. (2003).

- Carnitine and hemodialysis. *American journal of kidney diseases*, 41(3), S116-S122.
- Bischoff, S. C., Boirie, Y., Cederholm, T., Chourdakis, M., Cuerda, C., Delzenne, N. M., ... & Barazzoni, R. (2017). Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clinical nutrition*, 36(4), 917-938.
- Brenningstall, G. N. (1990). Carnitine deficiency syndromes. *Pediatric neurology*, 6(2), 75-81.
- Burwinkel, B., Kreuder, J., Schweitzer, S., Vorgerd, M., Gempel, K., Gerbitz, K. D., & Kilimann, M. W. (1999). Carnitine transporter OCTN2 mutations in systemic primary carnitine deficiency: a novel Arg169Gln mutation and a recurrent Arg282Ter mutation associated with an unconventional splicing abnormality. *Biochemical and biophysical research communications*, 261(2), 484-487.
- Camacho, S., & Ruppel, A. (2017). Is the calorie concept a real solution to the obesity epidemic?. *Global health action*, 10(1), 1289650.
- Cantay, H., Binnetoglu, K., Gul, H. F., & Bingol, S. A. (2022). Investigation of serum and adipose tissue levels of asprosin in patients with severe obesity undergoing sleeve gastrectomy. *Obesity*, 30(8), 1639-1646.
- Cassidy, S. B., Schwartz, S., Miller, J. L., & Driscoll, D. J. (2012). Prader-will syndrome. *Genetics in medicine*, 14(1), 10-26.
- Cave, M. C., Hurt, R. T., Frazier, T. H., Matheson, P. J., Garrison, R. N., McClain, C. J., & McClave, S. A. (2008). Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 23(1), 16-34.
- Ceylan, H. İ., Saygın, Ö., & Özel Türkcü, Ü. (2020). Assessment of acute aerobic exercise in the morning versus evening on asprosin, spexin, lipocalin-2, and insulin level in overweight/obese versus normal weight adult men. *Chronobiology International*, 37(8), 1252-1268.
- Corica, D., Aversa, T., Curro, M., Tropeano, A., Pepe, G., Alibrandi, A., ... & Wasniewska, M. (2021). Asprosin serum levels and glucose homeostasis in children with obesity. *Cytokine*,
- Çakmur, H. (2020). Introductory chapter: Unbearable burden of the diseases—obesity. In *Obesity*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85234>
- Çöl, M., Çalışkan, D., Özdemirhan, T., Akın Alakoç, A., Aslan, A., Boyacı, G., ... Ozan, T. (2017). *Birinci basamak sağlık kurumları için obezite klinik rehberi. İçinde Birinci basamak sağlık kurumları için obezite ve diyabet klinik rehberi* (ss. 21-111). Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- Çömlekçi, N. (2011). *Kilonun yaşam kalitesi üzerine etkisi ölçeği (IWQOL-Lite) Türkçe versiyonunun psikometrik değerlendirmesi* (Yüksek lisans tezi). İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Darryl, C., & Noroten, M. D. (1990). Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. *International Pediatrics*, 5(2), 135.
- De Siqueira, J. V. V., Almeida, L. G., Zica, B. O., Brum, I. B., Barceló, A., & de Siqueira Galil, A. G. (2020). Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. *Obesity research & clinical practice*, 14(5), 398-403.
- Deleş, B. (2019). Çocukluk çağı obezitesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 6(1), 17-31.
- Drewnowski, A. (2012). The economics of food choice behavior: why poverty and obesity are linked. In *Obesity treatment and prevention: new directions* (Vol. 73, pp. 95-112). Karger Publishers.
- Du, C., Wang, C., Guan, X., Li, J., Du, X., Xu, Z., ... & Zheng, Z. (2021). Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 29, 1369-1375.
- 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.
- Dülger, H., & Mayda, A. S. (2016). Bartın Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde beslenme alışkanlıkları ve obezite prevalansı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(3), 173-177.
- Erguven, M., Yılmaz, O., Koc, S., Cakı, S., Ayhan, Y., Donmez, M., & Dolunay, G. (2007). A case of early diagnosed carnitine deficiency presenting with respiratory symptoms. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 51(4), 331-334.
- Erguven, M., Yılmaz, O., Koc, S., Caki, S., Ayhan, Y., Donmez, M., & Dolunay, G. (2007). A Case of Early Diagnosed Carnitine Deficiency Presenting with Respiratory Symptoms. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 51(4), 331-334. <https://www.jstor.org/stable/48507427>
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.
- Farrag, M., Ait Eldjoudi, D., González-Rodríguez, M., Cordero-Barreal, A., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., ... & Gualillo, O. (2023). Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1101091.
- Felső, R., Lohner, S., Hollódy, K., Erhardt, É., & Molnár, D. (2017). Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(9), 751-761. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.001>
- Feng, J., Yang, Y., Yang, Y., & Pei, H. (2018). GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *Journal of the American*

College of Cardiology, 72(16S), C2-C2.

- Finegold, J. A., Asaria, P., & Francis, D. P. (2013). Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *International journal of cardiology*, 168(2), 934-945.
- Flanagan, J. L., Simmons, P. A., Vehige, J., Willcox, M. D., & Garrett, Q. (2010). Role of carnitine in disease. *Nutrition & metabolism*, 7, 1-14.
- Goodman, S. I., Markey, S. P., Moe, P. G., Miles, B. S., & Teng, C. C. (1975). Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism. *Biochemical medicine*, 12(1), 12-21.
- Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, 9, 1-20.
- Güney, E., Özgen, G., Saraç, F., Yılmaz, C., & Kabalak, T. (2003). Biyoelektrik impedans yöntemi ile obezite tanısında kullanılan diğer yöntemlerin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 12(2), 39-43
- Gürel, F. S., & İnan, G. (2001). Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 10(4), 210-215.
- Hao, J., Shen, W., Tian, C., Liu, Z., Ren, J., Luo, C., ... & Liu, J. (2009). Mitochondrial nutrients improve immune dysfunction in the type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(4), 701-711.
- Harvey, E. L., Glenny, A. M., Kirk, S. F. L., & Summerbell, C. D. (2002). An updated systematic review of interventions to improve health professionals' management of obesity. *obesity reviews*, 3(1), 45-55.
- Hoelscher, D. M., Kirk, S., Ritchie, L., Cunningham-Sabo, L., & Academy Positions Committee. (2013). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(10), 1375-1394.
- Hortu, İ., & Karadaş, N. (2019). Polikistik over sendromu patofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics*, 12(5), 6-9.
- Hu, L., Huang, X., You, C., Li, J., Hong, K., Li, P., ... & Cheng, X. (2017). Prevalence of overweight, obesity, abdominal obesity and obesity-related risk factors in southern China. *PloS one*, 12(9), e0183934.
- Ibrahim, S., Akram, Z., Noreen, A., Baig, M. T., Sheikh, S., Huma, A., ... & Shahid, U. (2021). Overweight and obesity prevalence and predictors in people living in Karachi. *J. Pharm. Res. Int*, 33, 194-202.
- Jahangiri, M., Shahrbanian, S., & Hackney, A. C. (2021). Changes in the level of asprosin as a novel adipocytokine after different types of resistance training. *Journal of chemical health risks*, 11(Spec Iss), 179.

- Janoschek, R., Hoffmann, T., Morcos, Y. A. T., Sengle, G., Dötsch, J., & Hucklenbruch-Rother, E. (2020). Asprosin in pregnancy and childhood. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 7, 1-5.
- Kantorowicz, M., Szymura, J., Szygula, Z., Kusmierczyk, J., Maciejczyk, M., & Wiecek, M. (2021). Nordic walking at maximal fat oxidation intensity decreases circulating asprosin and visceral obesity in women with metabolic disorders. *Frontiers in Physiology*, 12, 726783.
- Kappetein, A. P., Dawkins, K. D., Mohr, F. W., Morice, M. C., Mack, M. J., Russell, M. E., ... & Serruys, P. W. (2006). Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 29(4), 486-491.
- Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Vu Tran, Z. (2005). Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of obesity*, 29(8), 881-893.
- Kendler, B. S. (1986). Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Preventive medicine*, 15(4), 373-390.
- Kerslake, R., Hall, M., Randeva, H. S., Spandidos, D. A., Chatha, K., Kyrou, I., & Karteris, E. (2020). Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a COVID-19 symptom. *International Journal of Molecular Medicine*, 46(3), 949-956.
- Kerslake, R., Hall, M., Vagnarelli, P., Jeyaneethi, J., Randeva, H. S., Pados, G., ... & Karteris, E. (2021). A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncology letters*, 22(3), 1-14.
- Ko, J. R., Seo, D. Y., Kim, T. N., Park, S. H., Kwak, H. B., Ko, K. S., ... & Han, J. (2019). Aerobic exercise training decreases hepatic asprosin in diabetic rats. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 666.
- Kocaman, N., & Kuloğlu, T. (2020). Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue and Cell*, 66, 101397.
- Kölker, S., Koeller, D. M., Okun, J. G., & Hoffmann, G. F. (2004). Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 55(1), 7-12.
- Kuhajda, F. P., & Ronnett, G. V. (2007). Modulation of carnitine palmitoyltransferase-1 for the treatment of obesity. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)*, 8(4), 312-317.
- Kurt, A. K. (2019). Birinci basamakta obezite yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 11(2), 55-60.

- Lavie, C. J., McAuley, P. A., Church, T. S., Milani, R. V., & Blair, S. N. (2014). Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *Journal of the American college of cardiology*, 63(14), 1345-1354.
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and cellular endocrinology*, 486, 96-104.
- Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y., ... & Wang, Y. (2019). OLFMR734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell metabolism*, 30(2), 319-328.
- Li, X., Liao, M., Shen, R., Zhang, L., Hu, H., Wu, J., ... & Zheng, H. (2018). Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators of inflammation*, 2018(1), 7375294.
- Liu, L., Liu, Y., Huang, M., Zhang, M., Zhu, C., Chen, X., ... & Zou, J. (2022). The effects of asprosin on exercise-intervention in metabolic diseases. *Frontiers in physiology*, 13, 907358.
- Lombard, K. A., Olson, A. L., Nelson, S. E., & Rebouche, C. J. (1989). Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *The American journal of clinical nutrition*, 50(2), 301-306.
- Long, W., Xie, X., Du, C., Zhao, Y., Zhang, C., Zhan, D., ... & Luo, X. (2019). Decreased circulating levels of asprosin in obese children. *Hormone research in paediatrics*, 91(4), 271-277.
- Lopaschuk, G. D. (1991). Current concepts in carnitine research. In *Atlanta*.
- Lönnqvist, L., Reinhardt, D., Sakai, L., & Peltonen, L. (1998). Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Human molecular genetics*, 7(13), 2039-2044.
- Maebashi, M., Kawamura, N., Sato, M., Imamura, A., Yoshinaga, K., & Suzuki, M. (1977). Urinary excretion of carnitine in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: augmentation by thyroid hormone. *Metabolism*, 26(4), 351-356.
- Mançu, T., & Samur, G. (2015). Çocukluk Çağı Obezitesinin Önlenmesi ve Tedavisinde Ulusal/Uluslararası Uygulamalar ve Tedavi Stratejileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 43(2), 143-151.
- Milewicz, D. M., Grossfield, J., Cao, S. N., Kielty, C., Covitz, W., & Jewett, T. (1995). A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 95(5), 2373-2378.
- Mishra, I., Xie, W. R., Bournat, J. C., He, Y., Wang, C., Silva, E. S., ... & Chopra, A. R. (2022). Protein tyrosine phosphatase receptor δ serves as the orexigenic

- asprosin receptor. *Cell metabolism*, 34(4), 549-563.
- Mishra, I. Duerschmid, C. Ku, Z. He, Y. Xie, W. Silva, E. S. ... & Chopra, A. R. (2021). Asprosin-neutralizing antibodies as a treatment for metabolic syndrome. *Elife*, 10, e63784.
- Morcos, Y. A., Lütke, S., Tenbieg, A., Hanisch, F. G., Pryymachuk, G., Piekarek, N., ... & Sengle, G. (2022). Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. *Scientific reports*, 12(1), 1340.
- Murathan, F. (2013). *Üniversite öğrencilerinde obezite sıklığı, fiziksel aktivite düzeyi ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının incelenmesi*. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Muthu, M. L., & Reinhardt, D. P. (2020). Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders. *Journal of cell communication and signaling*, 14(2), 159-173.
- Naemian, S., Naeemipour, M., Zarei, M., Lari Najafi, M., Gohari, A., Behroozikhah, M. R., ... & Miri, M. (2020). Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12, 1-8.
- Obici, S., Feng, Z., Arduini, A., Conti, R., & Rossetti, L. (2003). Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nature medicine*, 9(6), 756-761.
- Obici, S., Feng, Z., Morgan, K., Stein, D., Karkanias, G., & Rossetti, L. (2002). Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes*, 51(2), 271-275.
- Öztürk, E. (2020). *Obezite merkezine kayıtlı hastalarda obezite ile fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi ilişkisinin değerlendirilmesi* [Uzmanlık tezi]. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Plans-Rubió, P., & NCD Risk Factor Collaboration. (2017). Worldwide trends in body mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Pocai, A., Lam, T. K., Obici, S., Gutierrez-Juarez, R., Muse, E. D., Arduini, A., & Rossetti, L. (2006). Restoration of hypothalamic lipid sensing normalizes energy and glucose homeostasis in overfed rats. *The Journal of clinical investigation*, 116(4), 1081-1091.
- Rebouche, C. (2006). Carnitine. In M. Shils, M. Shike, A. Ross, et al. (Eds.), *Modern nutrition in health and disease* (pp. 537–544). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins
- Rebouche, C. J. (1992). Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 6(15), 3379–3386.

<https://doi.org/10.1096/fasebj.6.15.1455783>

- Rebouche, C. J. (2004). Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1033, 30–41. <https://doi.org/10.1196/annals.1320.003>
- Rebouche, C. J., & Chenard, C. A. (1991). Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: Identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *The Journal of Nutrition*, 121(4), 539–546. <https://doi.org/10.1093/jn/121.4.539>
- Rebouche, C. J., & Engel, A. G. (1983). Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*, 58(8), 533–540. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61204-0](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61204-0)
- Rebouche, C. J., & Seim, H. (1998). Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annual Review of Nutrition*, 18, 39–61. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.18.1.39>
- Rinaldo, P., Matern, D., & Bennett, M. J. (2002). Fatty acid oxidation disorders. *Annual review of physiology*, 64, 477–502. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.082201.154705>
- Rinaldo, P., Raymond, K., al-Odaib, A., & Bennett, M. J. (1998). Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Current opinion in pediatrics*, 10(6), 615–621. <https://doi.org/10.1097/00008480-199810060-00014>
- Robinson, L., Roccaldo, R., Rodrigues, D., Rodriguez Perez, M., Rodríguez Villamizar, L. A., Rodríguez, A. Y., ... & Sodemann, M. (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*.
- Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., Saha, P. K., Del Solar, M., Zhu, B., York, B., Sarkar, P., Rendon, D. A., Gaber, M. W., LeMaire, S. A., Coselli, J. S., Milewicz, D. M., Sutton, V. R., Butte, N. F., Moore, D. D., & Chopra, A. R. (2016). Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*, 165(3), 566–579. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.063>
- Safaei, M., Sundararajan, E. A., Driss, M., Boulila, W., & Shapi'i, A. (2021). A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in biology and medicine*, 136, 104754.
- Sahlin, K., Sallstedt, E. K., Bishop, D., & Tonkonogi, M. (2008). Turning down lipid oxidation during heavy exercise—what is the mechanism. *J Physiol Pharmacol*, 59(Suppl 7), 19–30.
- Sakai, L. Y., Keene, D. R., Renard, M., & De Backer, J. (2016). FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*, 591(1),

- Saylor, P. J., Keating, N. L., & Smith, M. R. (2009). Prostate cancer survivorship: prevention and treatment of the adverse effects of androgen deprivation therapy. *Journal of general internal medicine*, 24, 389-394.
- Scaglia, F., & Longo, N. (1999, April). Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. In *Seminars in perinatology* (Vol. 23, No. 2, pp. 152-161). WB Saunders.
- Serter, R. (2004). Obezite atlası. *Ankara, Karakter Color Basımevi*.
- Shrewsbury, V. A., Burrows, T., Ho, M., Jensen, M., Garnett, S. P., Stewart, L., ... & Collins, C. (2018). Update of the best practice dietetic management of overweight and obese children and adolescents: A systematic review protocol. *JBIE Evidence Synthesis*, 16(7), 1495–1502. <https://doi.org/10.11124/JBIES-17-00305>
- Sima, A. A. (2007). Acetyl-L-carnitine in diabetic polyneuropathy: experimental and clinical data. *CNS drugs*, 21, 13-23.
- Sima, A. A. (2003). C-peptide and diabetic neuropathy. *Expert opinion on investigational drugs*, 12(9), 1471-1488.
- Sima, A. A., Bril, V., Nathaniel, V., McEwen, T. A., Brown, M. B., Lattimer, S. A., & Greene, D. A. (1988). Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *New England Journal of Medicine*, 319(9), 548-555.
- Srinivas, S. R., Prasad, P. D., Umapathy, N. S., Ganapathy, V., & Shekhawat, P. S. (2007). Transport of butyryl-l-carnitine, a potential prodrug, via the carnitine transporter OCTN2 and the amino acid transporter ATB0,+ . *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 293(5), G1046-G1053.
- Stanley, C. A. (2004). Carnitine deficiency disorders in children. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1033(1), 42-51.
- Strychar, I. (2006). Diet in the management of weight loss. *Cmaj*, 174(1), 56-63.
- Sünnetçi Silistre, E., & Hatipoğlu, H. U. (2020). Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatrics international*, 62(4), 467-476.
- Şahin, Ç. E., Sezerol, M. A., & Atak, M. (2021). Türkiye'deki Birinci basamak sağlık merkezlerinde sağlıklı beslenme ve obezite hizmetlerinin değerlendirilmesi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 26(1), 60-69.
- TÜİK. (2022). *Türkiye sağlık araştırması bülteni*. Türkiye.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). (2019). *Obezite tanı ve tedavi kılavuzu*. Ankara
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2019). *Türkiye Obezite ve Diyabet Durum Raporu*. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

- Tze, W. J., Sima, A. A., & Tai, J. (1985). Effect of endocrine pancreas allotransplantation on diabetic nerve dysfunction. *Metabolism: clinical and experimental*, 34(8), 721–725. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(85\)90021-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(85)90021-6)
- Ugur, K., & Aydin, S. (2019). Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity. *International journal of endocrinology*, 2019(1), 2521096.
- Ugur K. Sahin I. Aydin S.(2017) Advances in Biochemistry and Biotechnology. Gavin Publishers;Biochemistry of obesity and its world-wide prevalence; pp. 1–5.
- Vaz, F. M., & Wanders, R. J. (2002). Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochemical Journal*, 361(3), 417-429.
- Wan der Meer, H. M., & Gillebaart, M. (2021). A comprehensive review of psychological mechanisms and potential treatment options for obesity. *Obesity Reviews*, 22(3), e13090.
- Wang, C. Y., Lin, T. A., Liu, K. H., Liao, C. H., Liu, Y. Y., Wu, V. C. C., ... & Yeh, T. S. (2019). Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International journal of obesity*, 43(5), 1019-1025.
- Wang, M., Yin, C., Wang, L., Liu, Y., Li, H., Li, M., ... & Xiao, Y. (2020). Serum asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity. *Annals of nutrition and metabolism*, 75(4), 205-212.
- Wang, X. L., Wang, J. X., Chen, J. L., Hao, W. Y., Xu, W. Z., Xu, Z. Q., ... & Li, X. Z. (2022). Asprosin in the paraventricular nucleus induces sympathetic activation and pressor responses via cAMP-dependent ROS production. *International journal of molecular sciences*, 23(20), 12595.
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., ... & Zheng, H. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of inflammation*, 2018(1), 9471583.
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., ... & Zheng, H. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of inflammation*, 2018(1), 9471583.
- Wang, Y., Ye, J., Ganapathy, V., & Longo, N. (1999). Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(5), 2356-2360.
- Ward, J. D., Fisher, D. J., Barnes, C. G., Jessop, J. D., & Baker, R. W. R. (1971). Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *The Lancet*, 297(7696), 428-431.
- Waxman, A. (2005). Why a global strategy on diet, physical activity and health?. *Nutrition and fitness: mental health, aging, and the implementation of*

a healthy diet and physical activity lifestyle, 95, 162-166.

- Wen, M. S., Wang, C. Y., Yeh, J. K., Chen, C. C., Tsai, M. L., Ho, M. Y., ... & Hsieh, I. C. (2020). The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 402.
- Winter S. C. (2003). Treatment of carnitine deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 26(2-3), 171–180. <https://doi.org/10.1023/a:1024433100257>
- Woo, K. S., Chook, P., Yu, C. W., Sung, R. Y., Qiao, M., Leung, S. S., ... & Celermajer, D. S. (2004). Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*, 109(16), 1981-1986.
- World Health Organization. (2019). *Global action plan on physical activity 2018-2030: More active people for a healthier world*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation*.
- World Health Organization. (2011). *World Health Organization obesity and overweight*.
- Yannicelli, S., Rohr, F., & Warman, M. L. (1994). Nutrition support for glutaric acidemia type I. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(2), 183–191. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(94\)91519-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(94)91519-2)
- Yılmazbaş, P., & Gökçay, G. (2018). Çocukluk çağı obezitesi ve önlenmesi. *Journal of Child*, 18(3), 103-112.
- Young, N., Atan, I., & Dietz, H. P. (2015, April). Obesity: How much does it matter for female pelvic organ prolapse? In *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 122, p. 390). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Yu, S. P., Wei, Z., & Wei, L. (2013). Preconditioning strategy in stem cell transplantation therapy. *Translational stroke research*, 4, 76-88.
- Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B., & Wu, J. (2020). Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinology*, 11, 64.
- Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y., & Cheng, X. (2019). Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica chimica acta*, 489, 183-188.
- Zhang, X., Zhang, M., Zhao, Z., Huang, Z., Deng, Q., Li, Y., ... & Wang, L. (2020). Obesogenic environmental factors of adult obesity in China: A nationally representative cross-sectional study. *Environmental Research Letters*, 15(4), 044009. <https://doi.org/10.1088/1748-9326/ab6d15>
- Zhang, Z., Tan, Y., Zhu, L., Zhang, B., Feng, P., Gao, E., ... & Sun, Y. (2019). Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial

infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life sciences*, 231, 116554.

