



**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOGONAD ERKEKLERDE NONALKOLİK YAĞLI**  
**KARACİĞER SIKLIĞI VE BETATROFİN SEVİYESİ**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Feyza Nur ÖZTÜRK SARIŞIK**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Kamile GÜL**

**KAHRAMANMARAŞ**  
**2020**



**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOGONAD ERKEKLERDE NONALKOLİK YAĞLI**  
**KARACİĞER SIKLIĞI VE BETATROFİN SEVİYESİ**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Feyza Nur ÖZTÜRK SARIŞIK**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Kamile GÜL**

**KAHRAMANMARAŞ**  
**2020**

## TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Her zaman daha iyi olmamız için çaba gösteren, ilgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, çalışkanlık ve azmini kendime örnek aldığım, tez sürecimde desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam sayın Prof. Dr. Kamile Gül'e,

Hızlı ve çözüm odaklı düşünce yapısına sahip, asistanlık eğitim sürecinde neşesi ile enerji kaynağımız olan saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. Ayten Oğuz'a

Asistanlık eğitimimde emeği olan sayın hocalarım; Doç. Dr. Dilek Tüzün, Doç. Dr. Özkan Güngör, Doç. Dr. Orçun Altunören, Doç. Dr. Ertuğrul Erken, Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, , Doç. Dr. Gökmen Aktaş, Dr. Öğretim Üyesi Murat İspiroğlu, Dr. Öğretim Üyesi Kadir Gişi, Dr. Öğretim Üyesi Murat Şahin, Dr. Öğretim Üyesi Fatih Yıldız'a

Rotasyon sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Beni her zaman yüreklendiren ve maddi-manevi destekleriyle her zaman yanımda olan çok değerli eşime ve aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Feyza Nur ÖZTÜRK SARIŞIK  
Kahramanmaraş-2020

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Erkek Hipogonadizmi.....	3
2.1.1. Cinsel gelişim aşamaları.....	3
2.1.2. Hipotalamo hipofizer gonadal aks.....	4
2.2. Hipogonadizm Sınıflaması .....	5
2.2.1. Hipogonadizm nedenleri .....	6
2.2.1.1. Kronik sistemik hastalık.....	7
2.2.1.2. Anoreksiya nevroza.....	7
2.2.1.3. Diyabetes mellitus .....	7
2.2.1.4. Obezite.....	7
2.2.1.5. Uyku apnesi.....	8
2.2.1.6. İnfiltratif hastalıklar.....	8
2.3. Hipogonadizmde Klinik Özellikler .....	8
2.3.1. Fiziksel bulgular .....	9
2.4. Teşhis.....	10
2.4.1. Serum total testosteron .....	12
2.4.2 SHBG .....	12
2.4.3. LH ve FSH.....	13
2.4.4. Semen analizi .....	13
2.4.5. GnRH uyarı testi.....	13
2.4.6. HCG uyarı testi.....	14
2.4.7. Genetik analiz.....	14
2.4.8. Görüntüleme .....	14

2.5. Hipogonadizm Tedavisi .....	14
2.5.1. Androjen eksikliğinde gonadotropin tedavisi.....	15
2.5.2. Testosteron tedavisi .....	15
2.6. Betatrofin Geni .....	15
2.6.1. Betatrofinin tanımlanması .....	15
2.6.2. Vesiküler betatrofin .....	16
2.6.3. Beslenmeye bağlı betatrofin .....	17
2.7. Betatrofinin Obezitedeki Rolü.....	17
2.8. Betatrofin NASH İlişkisi .....	18
2.9. Hipogonadizm NASH İlişkisi .....	19
3. MATERYAL VE METOD.....	20
3.1. Çalışma Protokolü ve Dahil Edilme Kriterleri .....	20
3.2. Dışlama Kriterleri.....	21
3.3. Laboratuvar İnceleme .....	21
3.4. Fizik İnceleme ve Antropometrik Ölçümler .....	21
3.5. Hepatobiliyer Ultrasonografi.....	22
4. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER .....	23
5. BULGULAR.....	24
5.1. Hipogonad (hasta grup1 ve hasta grup2) ve Ögonad Grubun (kontrol grup) Sosyodemografik Verileri .....	24
5.2. Hasta Grupları ile Kontrol Grubunun Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.....	24
5.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Açısından Değerlendirme.....	27
5.4. Korelasyon Analizi.....	28
5.5. Logistic Regresyon ve ROC Analizi .....	31
6. TARTIŞMA .....	33
7. KAYNAKLAR .....	37
8. ŞEKİLLER DİZİNİ .....	46
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	47
10. EKLER DİZİNİ .....	48
11. EKLER.....	49
12. ÖZGEÇMİŞ .....	59

# HİPOGONAD ERKEKLERDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER SIKLIĞI VE BETATROFİN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Feyza Nur ÖZTÜRK SARIŞIK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

2020

ÖZET

**Amaç:** Hipogonadizm, metabolik sendrom ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile yakın ilişki içindedir, ancak nedensel bağlantı net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle biz bu çalışmada hipogonad erkeklerde NAYKH sıklığını ve betatropin seviyesi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18-60 yaş arasında, yeni tanı veya son 6 aydır androjen replasman tedavisi almayan 31 hipogonad erkek (Hasta grup<sub>1</sub>), en az 6 aydır androjen replasman tedavisi alan 30 hipogonad erkek (Hasta grup<sub>2</sub>) ve yaş, VKİ benzer 60 ögonad erkek (kontrol grubu) alındı. Tüm katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ölçüldü. Laboratuvar parametrelerinden açlık plazma glukozu, açlık insülin değeri, karaciğer fonksiyon testleri, betatropin seviyeleri, hormon ve lipid paneli ölçüldü. Ayrıca tüm katılımcıların hepatobiliyer ultrasonografisi yapılarak, karaciğerdeki yağlanma değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda hasta grup<sub>1</sub>'de kontrol grubuna göre daha yüksek NAYKH sıklığı saptandı (sırasıyla, %64,5 ve %40, p=0,026). Ayrıca grupların laboratuvar verilerini kıyasladığımızda, alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri hasta grup<sub>1</sub>'de hasta grup<sub>2</sub>'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,047). Betatropin seviyeleri ise hasta grup<sub>1</sub>'de hasta grup<sub>2</sub> ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0,001 ve p<0,001). Total testosteron ile ALT ve betatropin seviyeleri arasında anlamlı negatif ilişki vardı (p<0,05). Ayrıca NAYKH gelişimi için betatropin (cutoff: 104,95pg/mL, spesifite:%61,3, sensitivite:%62,7 ve p<0,001) ve VKİ artışı bağımsız risk faktörü idi.

**Sonuç:** Hipogonadizmli erkek hastalarda ögonad erkeklere göre NAYKH sıklığı artmıştır. Betatrofin ve VKİ artışı NAYKH gelişiminde bağımsız risk faktörleridir. Bu nedenle biz hipogonad erkeklerde artmış betatrofin seviyelerinin NAYKH'ı predikte eden noninvaziv önemli bir biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Hipogonadizm, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, betatrofin

**Sayfa Adedi:** 71

**Danışman:** Prof. Dr. Kamile GÜL



**THE RELATIONSHIP BETWEEN NONALCOLIC FATTY LIVER  
FREQUENCY AND BETATROPHIN LEVEL IN HIPOGONAD MEN**

**(Specialization Thesis)**

**Feyza Nur ÖZTÜRK SARIŞIK, MD**

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY**

**MEDICAL SCHOOL**

**2020**

**ABSTRACT**

**Aims:** Hypogonadism, metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) are in close relationship. But the causal link is not clear. Therefore, in this study, we aimed to evaluate the frequency of NAFLD in hypogonad men with betatrophin level.

**Materials and Methods:** The study included 31 hypogonadal men (patient group<sub>1</sub>) between the ages of 18-60 who were newly diagnosed or who had not received androgen replacement therapy for the last 6 months, 30 hypogonadal men (patient group<sub>2</sub>) who received androgen replacement therapy for at least 6 months and 60 eugonadal men with similar body mass index (control group). Body mass index (BMI) and waist measurements of all participants were measured. Among the laboratory parameters, fasting plasma glucose, fasting insulin, liver function tests, betatrophin levels, hormone and lipid panel were measured. In addition, the fatty liver was evaluated by performing hepatobiliary ultrasonography to all participants.

**Results:** In our study, a higher frequency of NAFLD was found in the patient group 1 compared to the control group. (64,5% and 40%, respectively,  $p=0,026$ ). In addition, when we compared the laboratory data of the patient group and the control group, the alanine aminotransferase (ALT) levels were statistically significantly higher in patient group<sub>1</sub> than patient group<sub>2</sub>. ( $p=0,047$ ) Betatrophin levels were found to be significantly higher in patient group<sub>1</sub> than patient group<sub>2</sub> and control group. ( $p= 0,001$  and  $p<0,001$ ) There was negative correlation between total testosterone, ALT and betatrophin levels. ( $p<0,05$ ) In addition, betatrophin (cutoff: 104.95pg/mL, specificity: 61,3%, sensitivity: 62,7% and  $p<0,001$ ) and BMI increase were shown to be independent risk factors for the development of NAFLD.

**Conclusion:** The frequency of NAFLD is increased in male patients with hypogonadism compared to eugonadal men. Betatrophin and BMI increase are independent risk factors for the development of NAFLD. We consider that increased betatrophin levels in hypogonadal

men to be an important noninvasive, easily applicable biomarker predicting NAFLD.

**Keywords:** hypogonadism, nonalcoholic fatty liver disease, betatrophin.

**Page Number:** 71

**Advisor:** Prof. Dr. Kamile GÜL



## KISALTMALAR

<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AMH</b>	: Antimüllerian Hormon
<b>ANGPTL8</b>	: Anjiopoetin Benzeri Protein-8/Betatrofin
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BAT</b>	: Kahverengi Yağ Dokusu
<b>CPAP</b>	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
<b>DHH</b>	: Desert Hedgehog Protein
<b>DMRT1</b>	: Doublesex-and mab-3-Related Transcription
<b>DXA</b>	: Kemik Dansitometri
<b>EMX</b>	: Empty Spiracles Homolog
<b>FGF9</b>	: Glia Activating Faktör
<b>FSH</b>	: Folikül Uyarıcı Hormon
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Releasing Hormon
<b>HCC</b>	: Hepatoselüler Karsinom
<b>HHT</b>	: Hipotalamo Hipofizer Testosteron Aksı
<b>HIV</b>	: İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>IR</b>	: İnsülin Direnci
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LH</b>	: Luteinleştirici Hormon
<b>LHX9</b>	: LIM Homebox Protein LhX9
<b>LIM-1</b>	: LIM/Homebox Protein LhX1
<b>LIPM-2</b>	: Lizozomla İlişkili Membran Proteini 2

<b>LPL</b>	: Lipoprotein Lipaz
<b>MetS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans
<b>M33</b>	: Chromobox Homolog 2
<b>NASH</b>	: Non Alkolik Steatohepatit
<b>NAYK</b>	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer
<b>PLIN-2</b>	: Perilipin 2
<b>RIFL</b>	: Yağ Doku ve Karaciğerde İndüklenen Yeniden Besleme Proteini/Betatrofin
<b>SHBG</b>	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
<b>SOX9</b>	: SRY-Box 9
<b>SF1</b>	: Steroidojenik Faktör-1
<b>SRY</b>	: Sex Determing Region Y
<b>TDF</b>	: Testis Determing Faktör
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TOTAL-K</b>	: Total Kolesterol
<b>TSH</b>	: Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>WT1</b>	: Willms Tümörü
<b>WAT</b>	: Beyaz Yağ Dokusu

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), obezite artışına paralel olarak dünya çapında artan bir halk sağlığı sorunudur (1). NAYKH histolojik olarak, önemli alkol alımı veya diğer sekonder karaciğer hastalığı nedeni olmaksızın hepatositlerin %5'inden fazlasında ektopik yağ (esas olarak trigliseritler) birikimi olarak tanımlanır. Ayrıca NAYKH, hepatik steatozdan fibrozis ve siroza kadar uzanan bir spektrumu tanımlamak için kullanılmaktadır (2). Artan mortalitenin yanı sıra diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi komorbiditelerle ilişkilidir (3) (4) (5) (6).

Erkeklerde hipogonadizm, testislerin testosteron üretimi ve sperm yapımında veya her ikisinde birden yetersizlik sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Genellikle testis (primer hipogonadizm) veya hipofiz/hipotalamus patolojilerinden (sekonder hipogonadizm) kaynaklanır (7). Klinik olarak erkek hipogonadizmi erektil disfonksiyon, libido azalması, infertilite gibi seksüel bozukluklar dışında metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskinde de artışa neden olur. Birçok çalışma, erkeklerde düşük serum testosteron düzeylerinin artmış abdominal obezite, metabolik sendrom (metS) ve insülin direnci (IR) riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8) (9) (10). Hepatik steatoz ve serum testosteron arasında da benzer ilişki olduğu ileri sürülmüştür. NHANES III verilerinin analizi sonucunda, düşük testosteron seviyesi ile NAYKH riskinde artış görülmüştür (11). Ayrıca, sağlıklı erkeklerin alındığı retrospektif gözlemsel bir çalışmada da serum testosteron düzeyi ile NAYKH arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12). Şahin ve ark. (13). Tarafından da, izole hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda testosteron seviyesi ile NAYKH biyokimyasal göstergelerinden alanin aminotransferaz (ALT) arasında anlamlı negatif ilişki gösterilmiştir.

Düşük testosteron ve NAYKH arasındaki bağlantı ile ilgili birkaç patolojik mekanizma ileri sürülmüştür. Erkeklerde testosteron ve IR arasında ters ilişki olduğu ve testosteronun periferik dokulardaki insülin sinyalizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (14). Hipogonadizmin yol açtığı hiperinsülinemi, de novo hepatik lipogenezi uyararak ve/veya lipoliz sonucu oluşan serbest yağ asitlerinin karaciğere akışını artırarak NAYKH gelişimine neden olabilmektedir (15). Kronik düşük dereceli inflamasyon da, testosteron ve NAYKH arasındaki bir başka olası bağlantı olabilir. TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 gibi hepatik sitokinlerin artışından kaynaklanan inflamatuvar durum, hipofiz bezini

doğrudan etkileyerek, lüteinizan hormon (LH) sekresyonunu azaltarak testosteronun Leydig hücre salgısını baskılar (16). Son zamanlarda, yağ dokusu ve karaciğerden salgılanan yeni bir protein olan anjiyopietin benzeri protein 8 (ANGPTL8) veya lipasin olarak da adlandırılan betatrofinin farelerde karaciğerde glukoz homeostazı ve lipid metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir (17). Betatrofin ekspresyonu inhibe edilmiş farelerde serum trigliserit (TG) seviyeleri azalırken (18) (19). betatrofin aşırı eksprese olanlarda serum TG seviyesinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (20) (21). Betatrofinin bu etkisinin lipoprotein lipaz aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (18). Yi ve ark. (22). şiddetli IR'ye sahip farelerin, kompanse edilebilir bir yanıt olarak belirgin bir şekilde artmış betatrofin seviyesine sahip olduğunu gösterdi. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da obezite ve T2DM'li hastalarda serum betatrofin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (23) (24) (25). Ancak NAYKH ve betatrofin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Hu ve ark. (26) betatrofinin, NAYKH için bağımsız bir risk faktörü ve progresyonun değerlendirilmesinde potansiyel noninvaziv bir biyobelirteç olduğunu öne sürmüştür. Lee ve ark. (27). Da, NAYKH'lı farelerde ve insanlarda dolaşımdaki betatrofin seviyelerinin artmış olduğunu ve bu artışın hepatositlerdeki endoplazmik retikulum stresine bağlı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca HOMA-IR ve TG seviyeleri ile betatrofin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu da bildirilmiştir. Hong ve ark. (28). ise, betatrofinin IR'den bağımsız olarak NAYKH şiddetinin önemli bir göstergesi olduğunu ileri sürmüştür.

Sonuç olarak yapılan çalışmalar obezite, IR/T2DM ve NAYKH ile betatrofin arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat NAYKH'nın sık olarak görüldüğü hipogonadizmli erkek hastalarda betatrofin düzeyi ve NAYKH ilişkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada hipogonad erkeklerde NAYKH sıklığını ve betatrofin seviyesi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Erkek Hipogonadizmi**

Erkeklerde hipogonadizm; testislerin testosteron üretimi ve sperm yapımında veya her ikisinde birden yetersizlik sonucu görülen klinik tablodur. Bu anormallikler genellikle testis (primer hipogonadizm) veya hipofiz/hipotalamus patolojilerinden (sekonder hipogonadizm) kaynaklanır (7) (29).

Primer ve sekonder hipogonadizm arasındaki ayırım, LH ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) serum konsantrasyonlarının ölçülmesi ile yapılır.

- Serum testosteron konsantrasyonu ve sperm sayısı normalin altında aynı zamanda serum LH ve FSH konsantrasyonları normalin üzerinde ise; hastada primer hipogonadizm vardır.
- Serum testosteron konsantrasyonu ve sperm sayısı subnormal fakat serum LH ve FSH konsantrasyonları yükselmemişse hastada sekonder hipogonadizm vardır. (7) (29).

Erkeklerde, cinsel gelişimin normal bir şekilde tamamlanıp, seksüel fonksiyonların devam ettirilebilmesi için fetal hayatta cinsel farklılaşmanın tam olarak gerçekleşmesi ve hipotalamo hipofizer gonadal aksın düzenli bir şekilde çalışması gerekir. Bu aşamaların herhangi birinde bozukluk ortaya çıkarsa hipogonadizm meydana gelir.

#### **2.1.1. Cinsel gelişim aşamaları**

Gonadların ilk oluşumunda her iki cinsiyette kritik öneme sahip wilms tumor protein (WT1), steroidojenik faktör 1 (SF1), LIM/homeobox protein Lhx1 (LIM1), empty spiracles homolog (EMX) ve LIM/homeobox protein Lhx9 (LHX9) ve diğer birçok gen görev almaktadır (30). Erkeklerde normal seksüel gelişim 6. haftada testisin farklılaşmasıyla başlamaktadır. Testis farklılaşması, gesert hedgehog protein (DHH), glia activating factor (FGF9), chromobox homolog 2 (M33), doublesex- and mab-3-related transcription factor 1 (DMRT1), antimüllerien hormon (AMH), sex-determining region Y (SRY) ve SRY-box 9 (SOX9) gibi genlerin aktivasyonu ve etkileşimleriyle olmaktadır (31). SOX9, testis gelişimini başlatan gen; SRY ise erkeklerde cinsiyeti

belirleyen gen olarak kabul edilmektedir (32). SRY tarafından aktive edilen AMH, müllerien yapıların dejenerasyonunu sağlayarak cinsel organların erkek yönde gelişmesine yardım etmektedir. Androjenler, androjen reseptörü üzerinden ortaya çıkardıkları etki ile wolf kanalından rete testis, efferent kanalcıklar, epididimis, vas deferens, seminal vezikül ve prostat oluşumunu gerçekleştirmektedir (33). Genetik olarak erkek olan embriyo XY kromozom yapısına sahiptir. Y kromozomunun sentezlediği testis-determining factor (TDF) etkisiyle, testis veya medüller kordonları oluşturur. Gebeliğin 8. haftasında fetal gonadlarda bulunan leydig hücreleri tarafından testosteron üretimi başlamaktadır ve bu aşamada testisler genital kanal ve dış genital yapı farklılaşmasını başlatabilecek yetenektedir. Testosteron, wolf kanallarında eksprese edilen androjen reseptör üzerinde lokal etki yaparak bu yapıların dejenerasyonunu önlemekte; vas deferens, epididimis ve seminal vezikülün oluşumunu sağlamaktadır (34).

Testosteron dış genital yapının farklılaşmasında ve prostat morfogenezinde görev almaktadır. Testosteronun fetal dokulardaki konsantrasyonu düşüktür. Ancak dış genital yapılar ve prostat dokusunda 5 $\alpha$ -redüktaz tip II enzimi tarafından testosterondan dihidrotestosteron meydana gelmektedir (35). Dihidrotestosteron, testosterona göre 10 kat daha güçlü bir etki oluşturmaktadır (36).

Gebeliğin 10-12. haftalarında, ürogenital sinüsten dışarıya doğru uzanan bir çıkıntıdan prostat morfogenezi başlamaktadır. Androjenler prostat morfogenezi ve farklılaşması için yeterlidir. Testis inişi embriyo gelişiminin 10. haftasında başlar. Testisler skrotuma indikten ve ekstragenital organlar normal neonatal büyüklüğüne ulaştıktan sonra hipotalamo-hipofizer-testosteron (HHT) aksı tekrar baskılanır. Gonadotropinler ve seks steroidleri çocukluk çağı boyunca oldukça düşük düzeylerde kalır. Çocukluk çağında HHT aksı çalışır düzeydedir. Ancak gonadotropin ve gonadal steroid düzeyleri oldukça düşüktür. Sağlıklı bir çocukta hipotalamus gonadal steroidlere çok hassas olduğundan düşük düzeyde bulunan gonadal steroidler hipotalamus üzerine negatif feedback etki gösterebilir (37).

### **2.1.2. Hipotalamo hipofizer gonadal aks**

Bu aksın erkekte temel olarak iki işlevi vardır. Birincisi, üreme için gerekli olan cinsiyet hormonlarının uygun miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek. İkincisi ise, spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır.

Erkeklerde ön hipofiz, hipotalamus ve testisler olmak üzere aksın üç temel elemanı vardır. Bu elemanlar çok sayıda endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir.

Hipotalamus ve ön hipofiz boyunca yerleşmiş nörosekretuar hücrelerden median eminense gonadotropin releasing hormon (GnRH) salgılanır. GnRH, sekrete edildikten sonra portal dolaşım ile adenohipofizdeki reseptörleriyle gonadotropin uyarır. Bu hücrelerden LH ve FSH sekrete edilir. LH, testislerdeki Leydig hücrelerini uyararak testosteron sekresyonuna neden olurken, FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesini sağlar (38) (39).

## 2.2. Hipogonadizm Sınıflaması

Primer ve sekonder hipogonadizm olarak 2'ye ayrılır.

**Primer hipogonadizm:** Esas patoloji testislerdeki Testosteron üretimi ve spermatozoa üretiminde sorun vardır. Bu soruna cevap olarak gonadotropin seviyeleri de yükseldiği için hipergonadotropik hipogonadizm de denir.

**Sekonder hipogonadizm:** Hipotalamo hipofizer gonadal aksın hipofiz veya hipotalamus kısmındaki patolojilerden kaynaklanır. LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır. Bu nedenle hipogonadotropik hipogonadizm olarak da adlandırılır.

Primer hipogonadizmde, sperm üretimindeki azalmanın testosteron üretimindeki azalmadan daha fazla olması muhtemeldir. Çünkü; seminifer tübüller Leydig hücrelerinden daha fazla zarar görür. Bu nedenle primer hipogonadizmi olan erkekler, ejaküle sperm sayısı çok düşük veya sıfır, buna karşılık FSH konsantrasyonu artmış olsa bile normal serum testosteron ve LH konsantrasyonlarına sahip olabilirler. Aksine, sekonder hipogonadizmde testosteron ve sperm üretiminde orantılı bir azalma vardır. Ayrıca primer hipogonadizmde supranormal serum FSH ve LH konsantrasyonlarının testis aromataz aktivitesi üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle jinekomasti oluşabilir (7) (29).

### **2.2.1. Hipogonadizm nedenleri**

**Tablo 1.** Primer ve Sekonder Hipogonadizm Nedenleri

<b>Primer Hipogonadizm Nedenleri</b>	<b>Sekonder Hipogonadizm Nedenleri</b>
<b>Konjenital Anormallikler</b>	<b>Konjenital Anormallikler</b>
Klinefelter sendromu	<b>İzole gonadotropin eksikliği</b>
Diğer kromozomal anomaliler	Kallman sendromu
FSH, LH genlerinde mutasyon	DAX-1 mutasyonu
Kriptoörşidizm	GPR54 mutasyonu
Miyotonik distrofi	Leptin veya leptin reseptör mutasyonu
Androjen sentez anormalliği	Prader-Willi sendromu
<b>Edinsel Anormallikler</b>	Gonadotropin subunit mutasyon
Enfeksiyonlar, özellikle kabakulak	<b>Edinsel Anormallikler</b>
Radyasyon	<b>Gonadotropin düşüklüğü</b>
Alkali ajanlar	Hiperprolaktinoma
Suramin	Gonadal steroid uygulaması
Ketokonazol	Glukokortikoid tedavisi
Glukokortikoid	Ciddi hastalıklar
Çevresel toksinler	Kronik sistemik hastalıklar
Travma	Diyabetes mellitus
Testiküler distorsiyon	İdiyopatik
Otoimmün hasar	opiyatlar
Kronik sistemik hastalıklar	GnRH analogları
-hepatik siroz	<b>Gonadotropin hücrelerinde hasar</b>
-kronik renal yetmezlik	Benign tümörler
-AIDS	Malign tümörler
İdiyopatik	İnfiltratif hastalıklar
	Enfeksiyonlar
	Pituiter apopleksi
	Travma
	Sellar bölge cerrahisi
	Sellar bölgeye radyasyon

### 2.2.1.1. Kronik sistemik hastalık

Siroz, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve AIDS gibi çeşitli kronik ve sistemik hastalıklar, birincil ve ikincil etkilerin bir kombinasyonu ile hipogonadizme neden olur (40).

### 2.2.1.2. Anoreksiya nevroza

Ergenlik yaş grubu kızlarda görüldüğü kadar yaygın olmasa da yine ergenlik yaş grubu erkeklerde görülen anoreksiya, ortaya çıktığında belirgin sekonder hipogonadizm ile ilişkili olabilir (41).

### 2.2.1.3. Diyabetes mellitus

Diyabetik olmayan erkeklerin serum testosteron konsantrasyonları, T2DM'si olan erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür. 6427 erkekte oluşan 43 çalışmanın gözden geçirilmesinde, T2DM'li erkeklerin diyabetik olmayan erkeklere göre ortalama serum testosteron konsantrasyonunun 76 ng / dL daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı derlemede, testosteron konsantrasyonları daha yüksek olan erkeklerin T2DM geliştirme riskinin daha düşük olduğunu gösterilmiştir (42).

### 2.2.1.4. Obezite

Fazla kilolu (vücut kitle indeksi [VKI] 25-29 kg / m) ve obez (VKI  $\geq$ 30 kg / m) erkeklerde daha düşük serum SHBG konsantrasyonları ve bu nedenle daha düşük toplam testosteron konsantrasyonları vardır. Bununla birlikte, obez erkeklerde düşük serbest testosteron konsantrasyonları da olabilir. Bu anormallikler Avrupa Erkek Yaşlanma Çalışması'nın sekiz bölgede 40 ile 79 yaş aralığındaki 3220 erkekte elde edilen verilerin analiz edildiği bir raporda gösterilmiştir. Tüm yaş gruplarında hem total testosteron hem de SHBG seviyeleri aşırı kilolu ve obez erkeklerde normal kilolu erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, serbest testosteron seviyesi normal kilolu ve fazla kilolu erkeklerde benzer ancak obez erkeklerde daha düşük seviyede bulunmuştur (43). Obez erkeklerde serum LH konsantrasyonları yükselmemiş, bu da aşırı kilolu erkeklerde sekonder hipogonadizm olduğunu göstermiştir

Obez erkeklerde düşük seviyedeki SHBG ve sekonder hipogonadizm birlikteliği toplam serum testosteron seviyesinin düşük olmasına neden olur. Obez bir erkeğin düşük toplam testosteronunun sadece düşük SHBG'ye mi yoksa sekonder

hipogonadizme mi bağlı olduğunu belirlemek için serum serbest testosteron konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir (40).

#### 2.2.1.5. Uyku apnesi

Uyku apnesi olan erkeklerde düşük testosteron düzeyleri bildirilmiştir. Bir meta analizde uyku apnesinin sürekli pozitif basınçlı hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavisi, bu erkeklerde testosteron düzeylerini arttırmamıştır (44).

#### 2.2.1.6. İnfiltratif hastalıklar

Sarkoidoz ve Langerhans hücre histiyositozu (eozinofilik granülom) hipotalamik hipogonadizme neden olurken, hemokromatozda demir birikmesi hipofizer hipogonadizmine neden olabilir.

### **2.3. Hipogonadizmde Klinik Özellikler**

Erkek hipogonadizminin klinik özellikleri başlangıç yaşına, testosteron eksikliğinin şiddetine ve testislerin iki ana fonksiyonu olan sperm ve testosteron üretiminin birinde veya her ikisinde bir azalma olup olmadığına bağlıdır.

**Prepubertal dönem:** Henüz ergenliği tamamlamayan ergenler ve genç yetişkinler kronolojik yaşlarından daha genç görünürler. Ayrıca küçük genital organlar, şiddetli egzersize rağmen kas kütlesi kazanmada güçlük, sakal eksikliği ve sesin kalınlaşmaması ile ortaya çıkabilirler.

Testosteronun birçok farklı biyolojik etkisi vardır. Doğrudan androjen reseptörüne bağlanarak etki gösterebilir. 5-alfa-redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüşüm yoluyla etki gösterebilir. Son olarak, aromataz tarafından östradiole dönüşerek işlev görebilir. Testosteronun dış genital bölge (prostat bezi dahil) ve terminal bölge kılları üzerinde etki gösterebilmesi için dihidrotestosterona dönüşmesi gerekir. Kemik üzerindeki etkisi için de östradiole dönüşmesi gerekir (29).

**Yetişkin dönem:** Testosteron eksikliği yetişkin dönemde ortaya çıktığında, haftalar içinde enerji ve libidoda azalma görülür. Bununla birlikte, cinsel kıllar, kas kütlesi ve kemik mineral yoğunluğu genellikle birkaç yıl boyunca önemli ölçüde azalmaz, ancak sonrasında hızlı bir düşüşe neden olur. Yetişkinler infertiliteyle de başvurabilir (29) .

### **2.3.1. Fiziksel bulgular**

Fizik muayenede hipogonadizme ilişkin güçlü kanıtlar sağlayan birtakım işaretler vardır. Fizik muayene önce hastanın normal olarak virilize edilip edilmediğine ve normal genital bölgeye sahip olup olmadığına odaklanmalıdır. İkisinden biri anormal ise, muayene daha sonra hipogonadizmin primer mi yoksa sekonder mi olduğuna ve ergenlikten önce mi sonra mı başladığına dair ipuçlarına yönlendirilmelidir (29).

Ergenlik başlangıcından önce hipogonadizm gelişen ve tedavi edilmeyen erkeklerde vücut kılları ve sakallar, temporal saç azlığı, tam erkek kasları veya kalın ses gelişmez. Küçük testisler (<20 mL) ve küçük penis (<8 cm) vardır. Yetişkin bir erkeğin önikoid oranlarının bulunması hipogonadizmin prepubertal olarak geliştiğini gösterir (29). Önikoid oranlar, alt vücut segmentinin (ayak tabanı – pubis) üst vücut segmentinden (pubis - verteks) 2 cm'den daha uzun olması ve kulacın, boydan 5cm daha uzun olmasıdır. Buna karşılık, normal bir yetişkin erkek yaklaşık olarak eşit üst ve alt vücut segmentlerine ve kol açıklığına sahiptir.

Ergenlikten sonra gelişen hipogonadizm primer ise testisler genellikle küçülür, sekonder ise bir dereceye kadar testislerde küçülme olmaz. Yetişkin erkeklerde, testosteron eksikliğinin başlamasından birkaç hafta sonra halsizlik, azalmış libido ve depresif ruh hali gibi spesifik olmayan semptom başlar (45). Bir erkekte jinekomasti olması, primer hipogonadizm olma ihtimalini güçlendirir. Sıcak basmaları, hipogonadizm derecesi şiddetli olduğunda ve özellikle testosteron seviyesinde düşme hızlı olduğunda ortaya çıkar. Fiziksel bulguların varlığı hipogonadizm kanıtı sağlarken, yetişkinlerde uzun süre bulgular görülmeyebilir çünkü vücut kılı ve kas kütlesi gibi sekonder seks özelliklerinin gerilemesi hipogonadizmin başlamasından sonraki yıllar boyunca ortaya çıkmayabilir (29).

Sonuç olarak, hipogonadizm semptomları olan erkekler, fiziksel bulgular olmasa bile uygun laboratuvar testleri ile değerlendirilmelidir.

**Tablo 2.** Yetişkin Hipogonadizmde Semptom ve Bulgular

SEMPTOMLAR	PREPUBERTAL BAŞLANGIÇ		POSTPUBERTAL BAŞLANGIÇ	
	PRİMER	SEKONDER	PRİMER	SEKONDER
Düşük enerji	+	+	+	+
Düşük libido	+	+	+	+
<b>FİZİKSEL BULGULAR</b>				
Küçük testisler	+	+	+	+
Küçük fallus	+	+	-	-
Azalmış sakal-vücut kıllanması	+	+	+	+
Azalmış kas yapısı	+	+	+	+
Önikoid yapı	+	+	-	-
Jinekomasti	+	+	+	-

#### 2.4. Teşhis

Androjen yetmezliği (Erkek Hipogonadizmi) tanısı uygun semptom ve bulgular ile düşük testosteron düzeyleri varlığında konulur. Aşağıdaki gibi yakınmaları olanlarda serum testosteron düzeyleri bakılmalıdır (46).

- İnkomplet veya gecikmiş seksüel gelişim
- Önikoidizm
- Kas gücünde, motivasyonunda, kendine güvende azalma
- Libido ve seksüel aktivite azalması
- Kendini kötü hissetme, depresif düşünce, distimi, konsantrasyon ve hafıza zayıflığı
- Spontan ereksiyon azalması
- Jinekomasti
- Uyku bozukluğu ve uyuklamada artış

- Vücut kıllanmasında azalma, traş olma sıklığında azalma
- Anemi (kadın değerlerine yakın normokrom normositer)
- Küçük veya küçülmüş testis (<5 ml)
- Kas gücü ve kitlesinde azalma
- Çocuk sahibi olamama, sperm yokluğu veya düşüklüğü
- Beden kitle indeksi ve yağ oranında artış
- Boy kısalması, düşük travmalı kırık, kemik mineral yoğunluğunda azalma
- Fiziksel veya çalışma performansında azalma
- Ateş basması, terleme

Bazı durumlarda da serum total testosteron düzeyleri istenmelidir (45).

- Sellar bölge hastalıklarında
- Uzun süre yüksek doz glukokortikoid ve sürekli opioid kullanımı gibi testosteron üretimini etkileyen ilaç kullanımlarında
- İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkili kilo kaybında
- Son dönem böbrek yetmezliği ve idame hemodiyaliz tedavisi alanlar
- Orta ile şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar
- İnfertilite
- Özellikle genç erkeklerde osteoporoz veya düşük travmalı kırık öyküsü olanlar
- Tip 2 diyabetes mellitus

Tanı, yukarıda belirtilen erkek hipogonadizminin belirti ve semptomlarının görülmesiyle birlikte sabah 8:00 ile 10:00 saatleri arasındaki en az iki ölçümde düşük serum total testosteron konsantrasyonu saptanması ile konur (29). Erkek hipogonadizmi için popülasyon tarama maliyetinin etkin olmadığı gösterilmiştir ve önerilmemektedir (45). Androjen yetmezliği araştırmaları akut veya subakut hastalık dönemlerinde yapılmamalıdır (46).

Androjen yetmezliği tanısı konuldu ise olgudan serum LH ve FSH düzeyleri istenerek primer ve sekonder hipogonadizm ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sekonder hipogonadizmde hipotalamik veya hipofizer ayırıcı tanısı için serum prolaktin ile

hipofiz fonksiyonunun deęerlendirecek testler ile hipofiz magnetik rezonans (MRG) istenmelidir. Primer yetmezlik dūřtūnūlen olgularda ōzellikle testis volūmū 6 ml'den dūřuk olanlarda mutlaka karyotip analizleri ile Klinefelter Sendromu ekarte edilmelidir. Dūřuk travmalı kırık ōykūsū olanlarda ve řiddetli androjen yetmezlięi olanlarda kemik dansitometri (DXA) ile kemik mineral yoęunluęu ōlęūlmelidir (46).

#### **2.4.1. Serum total testosteron**

Serum testosteron konsantrasyonunun ōlęūlmesi genellikle erkek hipogonadizminin deęerlendirilmesinde en ōnemli testtir, unkū dūřuk bir deęer genellikle hipogonadizmi gōsterir. Serum testosteron konsantrasyonu, sabahın erken saatlerinde bir miktar dalgalanma gōsterebilir. Tek bir deęer normal aralık dahilindeyse testosteron ōretiminin normal olduęu varsayılabilir. Tek bir deęer dūřuk veya sınırdaki dūřuk olup klinik bulgular uymuyorsa, hipogonadizm tanısı konmadan ōnce ōlęūm en az bir kez daha tekrarlanmalıdır (45).

#### **2.4.2 SHBG**

Serum serbest testosteron konsantrasyonunun ōlęūlmesi, ancak testosteronun SHBG baęlanmasındaki bir anormallikten řūphelenildięinde deęerlidir. Anormal testosteron baęlanmasının en yaygın iki durumu, SHBG konsantrasyonlarını azaltan obezite ve SHBG'yi arttıran yařlanmadır (47). Obezite, SHBG'nin serum konsantrasyonunu azaltır, bōylece serbest testosteron konsantrasyonu dūřmeden, total testosteron konsantrasyonu azalır (48). Baęlanma anormallięi obezite derecesi ile orantılıdır ve kilo kaybı ile dūzeltir (29).

Anormal SHBG'nin nedenleri řōyledir;

- Artan SHBG konsantrasyonları; Yařlanma, hipertiroidizm, yūksək ōstrojen konsantrasyonları, karacięer hastalıęı, HIV.
- Dūřuk SHBG konsantrasyonları; orta derecede obezite, IR, T2DM, hipotiroidizm, būyūme hormonu fazlalıęı, eksojen androjenler / anabolik steroidler, glukokortikoidler, progestinler, nefrotik sendrom (29).

### **2.4.3. LH ve FSH**

Serum testosteron iki ölçümde normalin altındaysa, primeri sekonder hipogonadizmden ayırt etmek için serum LH ve FSH konsantrasyonları ölçülmelidir. Serum testosteron konsantrasyonu subnormal ise, supranormal serum LH ve FSH konsantrasyonları (çoğu laboratuvarında normal aralık yaklaşık 1-8 mIU/mL) primer hipogonadizmi gösterir. Yaş muhtemelen bir dereceye kadar sekonder hipogonadizme neden olur, bu nedenle primer hipogonadizme bağlı yüksek bir LH, yaşlı erkeklerde genç erkeklerde olduğu kadar yüksek olmayabilir.

Primer hipogonadizmi olan bazı erkeklerde subnormal sperm sayısı, yüksek serum FSH ve normal serum testosteron ve LH konsantrasyonları görülebilir (29).

### **2.4.4. Semen analizi**

İnfertilite açısından değerlendirilen erkeklerde, özellikle ejaküle bir örnekteki sperm sayısının ve hareketliliğinin analizi, postpubertal erkekte sperm üretimini ve işlevini değerlendirmenin en iyi yoludur. Uygun bir semen örneğinin, 3 günlük cinsel perhizden sonra, kimyasal madde ya da prezervatif kullanmadan yapılan masturbasyonla alınması gerekir. Semen istenilen özellikleri taşııyorsa 2 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir (49).

Normal sağlıklı bir erkekte ejakülat en az 2mL, ejakülatta mililitre başına düşen sperm sayısı en az 15-20 milyon ve toplam sperm sayısı en az 40 milyon olmalıdır (50).

Sağlıklı bir ejakülattaki spermlerin yüzde 40'ından fazlası hareketlidir, yüzde 32'den fazlası hızlı ileri ilerlemeye sahiptir ve yüzde 4'ünden fazlası normal morfolojiye sahiptir (50).

Primer veya sekonder hipogonadizmde düşük sperm sayısı, örneğin beş milyonun altında sperm/ejakülat olabilir. Belirgin derecede anormal sperm motilitesi, düşük sperm sayısı, sperm fonksiyonu anormalliği daha çok primer hipogonadizm ile ilişkilidir.

### **2.4.5. GnRH uyarı testi**

Hipotalamusun GnRH salgısındaki yetersizliğinden mi, yoksa hipofizin FSH/LH salgısındaki yetersizliğinden mi kaynaklandığını ayırt etmeyi sağlar. Kullanılan

yöntemlerden biri, 0.1 mg tek doz GnRH intravenöz verildikten sonra 25-40. dakikada serum FSH ve LH düzeyine bakılmasıdır (51). Hipotalamus patolojisine bağlı hipogonadizmde de LH ve FSH düzeyinde artış görülür. Hipofiz patolojisine bağlı olanda ise cevap alınmaz. Bazı çalışmalarda, primer hipogonadizmde de GnRH testine cevap olarak LH ve FSH düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu nedenle bu uyarı testi pitüiter hipotalamik hastalık ayırıcı tanısını tam olarak ortaya koyamaz (46).

#### **2.4.6. HCG uyarı testi**

Leydig hücrelerinin testosteron salgılayabilme kapasitesini ölçmede kullanılan bir testtir. Özellikle testislerin fonksiyon görüp göremeyeceği ve tedavinin gonadotropinler ile yapılabileceğini göstermesi nedeniyle sekonder hipogonadizmde önemli yeri olan bir testtir (46).

3-5 gün süreyle 1000-2000 IU/gün intramusküler hCG enjeksiyonundan sonra testosteron düzeyinin ölçülür. Total testosteron düzeyinin bazal değere göre 2 kat veya daha fazla artması anlamlı kabul edilir (51).

#### **2.4.7. Genetik analiz**

Klinefelter sendromu tanısında genetik karyotipleme yapılmalıdır (46).

#### **2.4.8. Görüntüleme**

Sekonder hipogonadizm düşünülen hastalarda sella ve hipotalamik bölgenin MRG ile görüntülenmesi yapılmalıdır (46).

### **2.5. Hipogonadizm Tedavisi**

Hipogonadizmde tedavinin hedefleri;

- Seksüel fonksiyon, libido ve davranışların iyileştirilmesi
- Virilizasyonun sağlanması ve sürdürülmesi
- Kemik dansitesinin korunması ve osteoporozun önlenmesi
- Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak
- Fertiliteyi sağlamaktır (46).

### **2.5.1. Androjen eksikliğinde gonadotropin tedavisi**

Başlangıç hCG rejimi genellikle bir haftada 2–3 kez i.m. uygulanan 1000–2000 İÜ'dür. Klinik yanıt ve total testosteron düzeyleri 2–3 ayda bir ölçülür. hCG'nin testosteron preparatına üstünlüğü, testiküler büyümenin uyarılmasıdır. hCG kullanımı testosteron düzeylerinin daha iyi stabilizasyonuna neden olur. Ayrıca hCG tedavisi spermatogenezin başlaması için yeterli intratestiküler testosteronun uyarımını sağlar. hCG'nin dezavantajı daha sık enjeksiyon yapılmasıdır. hCG 6–12 ay kullandıktan sonra tedaviye FSH eklenir. Bazı çalışmalar kombine FSH ve testosteronun, LH veya hCG olmaksızın spermatogenezini stimüle edemeyeceğini göstermiştir. Eğer spermatogenez hCG veya LH ile tedavinin 6–12. ayları sonuna kadar başlamazsa haftada 3 kez i.m. 75 İÜ dozda FSH preparatları eklenmelidir (46).

### **2.5.2. Testosteron tedavisi**

Testosteron tedavisinin temel amacı serum testosteron konsantrasyonunu normal aralığa getirmektir. Bu tedavi, bozulmuş spermatogenez için değil, sadece testosteron eksikliği için endikedir. Testosteron tedavisi, hipofizer gonadotropin sekresyonunu baskılayarak spermatogenezini bozabilir. Testosteron uygulamasının olumlu etkileri; sekonder seks özelliklerinin geliştirilmesi ve libido, kas gücü, yağsız kütle ve kemik yoğunluğunda artışları içerir. Olumsuz etkiler arasında; akne, prostat bozuklukları (benign prostat hiperplazisi semptomları gibi), uyku apnesi ve eritrositoz bulunur (52).

## **2.6. Betatrofin Geni**

### **2.6.1. Betatrofinin tanımlanması**

Betatrofin proteini ilk olarak 2004 yılında hasta serumunda tümörle ilişkili bir antijen olarak tespit edilmiştir (53). Betatrofin geni, serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri ile ilişkili bir lokus olan 19p13.2 kromozomunda bulunur (54). Betatrofine ANGPTL8, “hepatoselüler karsinomla ilişkili gen”, “yağ ve karaciğerde indüklenen yeniden besleme proteini” (RIFL) ve “lipasin” gibi birçok isimde verilmiştir (55). RIFL ve lipasin isimleri sırasıyla açlık/beslenme regülasyonunun yanı sıra lipoprotein lipaz (LPL) aktivite regülasyonundaki işlevine göre verilmiştir (56). 2012'de yapılan bir çalışmada betatrofinin serum TG düzeyi ile korele olduğu ve farede ilk kez lipaz

aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (20). Farelerdeki başka bir çalışmada, ANGPTL8 içermeyen farelerin dolaşımında düşük TG düzeyi gösterilmiştir (19).

Yi ve arkadaşları, pankreatik hücre proliferasyonunun, betatrofin ekspresyonunun uyarılmasıyla aktive edildiğini göstermiştir (22). Toplanan veriler, betatrofinin lipid metabolizması işlevini vurgulamıştır. Betatrofin lipid homeostazının yanı sıra glukoz metabolizmasında rol oynadığı bilinen son biyobelirteçlerden biridir (57).

### **2.6.2. Vesiküler betatrofin**

Betatrofin esas olarak hepatoma hücrelerinde, sitoplazmada, veziküller şeklinde lokalizedir. Küçük nokta benzeri betatrofin vezikülleri ( $\leq 1 \mu\text{m}$ ) genellikle sitoplazmada dağılır (58). Daha büyük betatrofin vezikülleri (1–2  $\mu\text{m}$ ) genellikle lizozom ile ilişkili membran proteini 2 (LAMP2) ve / veya lipid damlacık proteini perilipin-2 (PLIN2) ile ilişkilidir, bu da betatrofinin lipid düzenleme yoluna dahil olduğunu gösterir. Betatrofin mRNA'nın karaciğer, beyaz yağ dokusu (WAT) ve kahverengi yağ dokusunda (BAT) eksprese edildiğini gösterilmiştir (20). İnsanlarda betatrofin mRNA, karaciğer, yağ doku, beyin, rektum ve kalp gibi organlarda eksprese edilir (20).

Yapılan çalışmalarda insanlarda ve farelerde serum betatrofin seviyeleri genellikle serum TG veya çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (20). Tip 1 diyabet hastalarında serum betatrofin seviyeleri artar, ancak kolesterol veya triaçilgliserol ile belirgin bir korelasyon göstermez (59). Serum betatrofin, T2DM'li hastalarda triaçilgliserol, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile korelasyon göstermemiştir (23). Fenzl ve arkadaşları da, betatrofin düzeylerinin morbid obez ve T2DM'li hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır (60).

Öte yandan Gómez-Ambrosi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez katılımcılarda ve T2DM hastalarında serum betatrofin düzeyleri düşük bulunmuştur (61). Ayrıca serum betatrofin düzeyleri VKİ değerleri ile negatif, insülin duyarlılığı ve HDL kolesterol ile pozitif korelasyon göstermiştir (61). Fu ve arkadaşları serum betatrofin düzeylerinin sırasıyla diyabetik olmayan ve zayıf kilodaki kontrol deneklerine kıyasla T2DM ve obez gruplarda arttığını gösterdiler (23).

Sonuç olarak diyabet hastalarında serum betatrofin düzeylerinde çelişkili sonuçları vardır ve betatrofin düzeylerinin VKİ değerleri, lipid profilleri veya insülin duyarlılığı ile ilişkisi tartışmalıdır (24), (61), (60). Özellikle, bu çalışmalarda serum betatrofin seviyelerinin saptanmasında farklı ELISA kitlerinin kullanılmasının tutarsızlıktan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

### **2.6.3. Beslenmeyle ilgili betatrofin**

Kalori alımıyla ilişkili genlerin tarandığı bir çalışmada, düşük kalorili bir diyet uygulanan grup ile aşırı kaloriye maruz kalan grup karşılaştırıldığında, aşırı kalori alan grupta betatrofin seviyeleri daha yüksek görülmüştür (62). Farelerde yüksek yağlı bir diyet uygulandığında, karaciğer ile beyaz ve kahverengi yağ dokularında betatrofin mRNA indüklenirken, aç farelerde betatrofin baskılanmıştır (20). Ayrıca gıda yoksunluğu döneminden sonra, yeniden beslenmenin betatrofin mRNA ekspresyonunda artmaya yol açtığı gösterilmiştir (63), (21). Bu bulgular, betatrofin mRNA düzeylerinin besin alımıyla ilişkili olduğuna dair kanıt sağlar.

### **2.7. Betatrofinin Obezitedeki Rolü**

Obezite, artan insülin talebine ve insülin direncine yol açan T2DM için ana risk faktörüdür. Fiziksel aktivite eksikliği ve genetik yatkınlıkla ortaya çıkan obezite, artmış insülin talebini karşılamak için beta hücrelerini uyarır (64). Betatrofin, insülin direncindeki iki önemli doku olan karaciğer ve yağ dokusu tarafından üretilir. Karaciğer, glukoz metabolizmasında yer alan ana dokulardan biridir. Yağ dokusu, artan inflamasyon, serbest yağ asitleri salınımı ve azalmış adiponektin üretimi yoluyla insülin direncinde önemli bir rol oynar (65). Kemirgenlerdeki çalışmalar obezitede betatrofin seviyesinin arttığını göstermiştir (63), (20). Bir kohort çalışmasında betatrofin ve VKİ arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (57). Başka bir çalışmada, obez insanlarda betatrofinin arttığını, ancak egzersiz sonrası seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (66). Roth ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da dolaşımdaki betatrofin konsantrasyonları ile VKİ arasında ilişki bulunmamıştır (67).

Yapılan çalışmalardaki sonuçların farklı olması, plazma betatrofin düzeyini ölçmek için kullanılan ELISA kitlerindeki çeşitlilikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu kitlerde betatrofinin C- terminal 139-198 olarak adlandırılan formu ve tam

uzunluklu formuna bakılmıştır. Betatrofinin tam uzunluklu formu, ELISA (Wuhan EIAAB Science co) (katalog numarası E1164H) kullanılarak ölçülmüştür. Oysa C-terminal 139-198 formu, Phoenix Pharmaceuticals tarafından üretilen ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür (katalog numarası EK - 051-55). Çoklu ELISA kitlerinin kullanılması, obezite ve açlık kan şekeriyle betatrofin seviyesi arasında tutarsızlıklara neden olmuştur (55). Obez kişilerde her iki betatrofin formunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Sadece tam uzunluklu betatrofin formu ile de açlık kan şekeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (66).

## **2.8. Betatrofin NASH İlişkisi**

NAYKH, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkileyen dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (68). NAYKH, metabolik sendromun hepatik bir tezahürüdür ve artmış T2DM ve koroner kalp hastalığı riski ile bağlantılıdır (69). NAYKH'ın patofizyolojisi kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve çoğu çalışmalar, NAYKH'a esas olarak hepatositlerde diaçilgliserol ve TG birikiminin yol açtığı değişikliklerin neden olduğunu göstermiştir (70).

NAYKH patogenezinde 'iki vuruşlu' hipotez vurgulanmıştır. İlk vuruşta, hepatositlerde biriken TG'ler hepatik steatoz gelişimine yol açar. İkinci vuruşta, oksidatif stres ve peroksidasyon mitokondriyal disfonksiyona yol açar ve daha sonra hepatik stellat hücreler çoğalır. Sonuçta hepatosit hasarı, inflamasyon ve fibrozu indükler (71). NAYKH, nonalkolik steatohepatit (NASH)'e ilerleyebilir. NASH de fibroz, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) ilerleyebilir (72). Günümüzde karaciğer biyopsisi hala NAYKH tanısı ve ilerlemesinin değerlendirilmesi için altın standarttır (73). Bununla birlikte, invazivdir ve yüksek maliyet, yetersiz örnekleme dokusu, komplikasyonlar (safra kaçağı gibi), örnekleme hatası gibi bazı dezavantajları vardır (74). Bu nedenle, popülasyon taramasında teknik olarak önerilmemektedir. NAYKH hastalarında NASH riski yüksek olan bireylerin tanımlanması, ilerlemesinin tahmini ve erken müdahale için yeni klinik invaziv olmayan belirteçlerin geliştirilmesi zorunludur. Betatrofin, lipid metabolizmasında önemli bir rol oynayan protein olarak tanımlanmıştır (18). Betatrofin, ANGPTL3'ü ayrıştırıp LPL aktivitesini inhibe eder. Lipoprotein lipaz aktivitesi inhibisyonu, serum TG seviyesini önemli ölçüde artırır (23). Bu nedenle,

betatrofinin NAYKH oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşünülmektedir.

## **2.9.Hipogonadizm NASH İlişkisi**

NAYKH orta ve ileri yaştaki erişkinlerde sık görülen bir sağlık sorunudur (69). NAYKH gelişiminde dolaşımdaki yağ asitlerinin (SYA), de novo lipogenezin ve diyetel yağ asitlerinin esterleştirilmesinin katkısının sırasıyla %59, %26.1 ve% 14.9 olduğu gösterilmiştir (75). Düşük testosteron düzeyleri ile yağ adipositesi, santral obezite, IR, T2DM ve metS arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (76). Androjen reseptöründe genetik bozukluk olan erkek farelerde periferik IR saptanmış ve hepatik steatoz gelişmiştir. Bu da androjen reseptörünün hepatik yağ sentezinin düzenlenmesinde önemli olduğunu düşündürmektedir (77). Ayrıca, testosteron replasman tedavisi alan hipogonadal ve ögonadal erkeklerde viseral yağ birikiminin azaldığı görülmüştür (76). Ek olarak, testosteron replasman tedavisinin, NAYKH ve metS'li hipogonadal erkeklerde karaciğer enzimlerini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (78). Şahin ve ark'nın çalışmalarında, hipogonadizimli erkeklerde NAYK gelişiminin göstergesi olabilecek ALT seviyelerinin, testosteron replasmanı sonrası tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azaldığını gösterilmiştir (13)

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Eylül 2018 ile Eylül 2019 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı/Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı ile Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (Tarih:25.07.2018; Karar Numarası:17, Oturum:2018/13). Bu çalışma KSÜ Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi. Ayrıca çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alındı.

#### 3.1. Çalışma Protokolü ve Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya Endokrinoloji ve metabolizma polikliniğimize başvuran 18-60 yaş arasında yeni tanı veya son 6 aydır androjen replasman tedavisi almayan 31 hipogonad erkek (Hasta grup<sub>1</sub>) ile en az 6 aydır androjen replasman tedavisi alan 30 hipogonad erkek (Hasta grup<sub>2</sub>) alındı. Ayrıca Endokrinoloji polikliniğine başvuran, yaş ve VKİ benzer 60 ögonad erkekte kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hipogonadizm tanısı; klinik bulgular ve hormonal inceleme ile konuldu. Araştırmaya katılan her hipogonad ve ögonad erkeğe aşağıdaki işlemler yapıldı:

- Anamnezde demografik özelliklerden yaş, eğitim durumu, medeni hal, sigara öyküsü, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar erektil disfonksiyon, infertilite sorgulandı ve kaydedildi.
- Boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü.
- Tüm bireylerden bir gecelik açlık sonrası açlık plazma glukozu (APG), ALT, AST, total bilirubin, ALP, GGT, açlık insulin, total testostereone, LH, FSH, prolaktin, kortizol, IGF-1, TSH, sT4, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol düzeyleri ölçüldü.
- Tüm katılımcılardan aynı zamanda kan numunelerinden daha sonra betatrofin düzeyleri çalışılmak üzere kan alındı.
- Tüm katılımcıların ayrıca hepatobiliyer USG'si yapılarak, yağlı karaciğer değerlendirildi.

### 3.2. Dışlama Kriterleri

Androjen seviyesini ve karaciğeri etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar, diğer hipofizer hormon eksikliği olanlar, 18 yaşın altındakiler, alkol kullananlar, eşlik eden ciddi hastalıkların varlığı (Yaşam beklentisi <6 ay olacak şekilde, ör: terminal kanser), ileri derecede psikolojik sorunları ya da psikiyatrik hastalığı olan veya mental retardasyonu olanlar ve kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.3. Laboratuvar İnceleme

Biyokimyasal ve hormonal tetkikler KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Açlık plazma glukozu (74-100 mg/dl), AST (0-40 IU/L), ALT (0-40 IU/L), ALP (40-129 IU/L), GGT (8-61 IU/L), total bilirubin (0,3-1,2 mg/dl) serum total kolesterol (0-200 mg/dl), LDL-kolesterol (0-100 mg/dl), HDL-kolesterol (55-120 mg/dl), trigliserit (0-150 mg/dl), (Cobas-C702, Roche, Switzerland) spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Hormonal tetkiklerden serum total testosteron (erkekler için normal sınır 249-836 ng/dl), FSH (erkekler için normal sınır 3,5-12,5 U/L), LH (erkekler için normal sınır 2,4-12,6 U/L), TSH (erkek için normal sınırlar 0,27-4,2 m IU/L), ft4 (normal sınırlar 0,93-1,7 ng/dl), IGF-1 (15-507 ug/L), insülin (2,6-24,9 mU/L) (Cobas-E602, Roche, Switzerland) elektrokemiluminesens yöntemiyle ölçülmüştür. Kan örneklerinde betatrofin düzeyi, ELISA cihazında ALP-02154HU Human Angiopoietin Like Protein 8, AlpbioTech, Türkiye kiti ile 450 nm'de ölçüldü (Kit referans aralıkları, 12-400 pg/ml).

### 3.4. Fizik İnceleme ve Antropometrik Ölçümler

Fizik muayene bulgularından tedavi sonrasında tekrarlamak üzere; hastanın boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, ölçüldü. Vücut kıl dağılımı, kas kitlesi ve gücü, yağ dağılımının şekli, jinekomasti ve galaktore olup olmadığı değerlendirildi.

Vücut kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ ) kilo, boyun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi, kişi ayakta dururken, son kosta ile iliyak kemiğin en üst düzeyi esas alınarak inspirasyon ve ekspirasyonda ölçüldü ve ortalaması alındı.

### 3.5. Hepatobiliyer Ultrasonografi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, alkol ve diğer nedenler dışlandıktan sonra, USG'de hepatosteatoz varlığı ile kondu. Hastalara hepatobiliyer ultrasonografi (USG) KSÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD'da bulunan Logiq P5 marka, Almanya menşeli, 3 mhz'lik USG probu ile aynı kişi tarafından yapıldı. Hepatosteatoz tanısında aşağıdaki algoritm kullanıldı.

USG'de diffüz yağlanma, uniform bir ekojenite artışı şeklinde görülür. Bu görünüme parlak karaciğer adı verilir. Normalde görülen portal venlerin kenarlarındaki Glisson kapsülüne ait ekojen görünümler kaybolur. Karaciğerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verilir.

Yağlı infiltrasyonun ultrasonografik görünümü derecesine göre üçe ayrılır (79);

Hafif yağlanma (grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.

2. Orta derecede yağlanma (grade 2): Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.

3. Şiddetli yağlanma (grade 3): Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların, diyafragmanın görülememesi.

Çalışmada ultrasonografide yağlanma görülmeyen hastalar ise grade 0 yağlanma şeklinde nitelendirilmişlerdir.

#### 4. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Normal dağılan veriler ortalama±standart deviasyon (SD) olarak ifade edildi. Veriler, IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) sürüm 25 paket programı kullanılarak analiz edildi. Parametrik testlerin uygulanması için, örneklerin normal dağılıma sahip olup olmadığını ve varyansların homojen olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerde 2 grubun karşılaştırılmasında Independent 2 Sample T-test, normal dağılım göstermeyen verilerde nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U kullanıldı. Ayrıca 2'den fazla grup için One-way Anova testi kullanıldı. Gruplar arasında fark olan veriler post-hoc analiz ile değerlendirildi. Varyans analizi homojen, grup sayısı 3 olan ancak örneklem eşit olmayan verilerde post hoc analizde Scheffe anlamlılık farkı için kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekans dağılımları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Varyasyonlar arasındaki doğrudan ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Demografik ve laboratuvar değişkenlerin, NAYKH üzerine etkilerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Göreceli oranlar, odd oranı (OR) ve güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. NAYKH'ı predikte eden betatrofin seviyesi için ROC analizi yapıldı. Buna göre, NAYKH'ı predikte eden betatrofin cutoff'u 104,95pg/mL idi (spesifite: %61,3 ve sensitivite: %62,7) (AUC=0.687;% 95 CI, 0.593-0.781; p<0.001) İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Hipogonad (hasta grup1 ve hasta grup2) ve Ögonad Grubun (kontrol grup) Sosyodemografik Verileri

Hipogonad (hasta grup<sub>1</sub> ve hasta grup<sub>2</sub>) ve ögonad erkeklerin (kontrol grup) sosyodemografik ve klinik verileri Tablo 3' te gösterilmiştir. Hasta gruplarında, kontrol grubuna göre ilköğretim mezunu olma durumu daha yüksekti. Ek komorbiditeler de hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Hasta grubu<sub>2</sub>'deki hastaların %58,1'i parenteral testosteron tedavisi alırken, %41,9'u HCG tedavisi almaktaydı.

**Tablo 3.** Hipogonad (hasta grup<sub>1</sub> ve grup<sub>2</sub>) ve Ögonad Erkeklerin Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Veriler	Hasta grubu <sub>1</sub> n=31	Hasta grubu <sub>2</sub> n=30	Kontrol grubu n=60
Eğitim düzeyi, n (%)			
İlköğretim ve altı	15 (48,4)	15 (50,0)	7 (11,7)
Lise ve üniversite	16 (51,6)	15 (50,0)	53 (88,3)
Sigara, n (%)	8 (25,8)	6 (20)	18 (30)
Ek Hastalık, n (%)			
T2DM	4 (12,9)	5 (16,6)	3 (5)
Depresyon	3 (9,7)	-	4 (6,7)
Hiperlipidemi	5 (16,1)	5 (16,6)	3 (9,7)
Hipertansiyon	5 (16,1)	10 (33,4)	3 (9,7)
Obezite	10 (32,3)	10 (33,4)	8 (13,3)
ART, n (%)			
Testosteron (parenteral)	-	18 (58,1)	-
HCG (parenteral)	-	13 (41,9)	-

**T2DM**, Tip 2 diabetes mellitus; **ART**, androjen replasman tedavisi; **HCG**, human koryonik gonadotropin

### 5.2. Hasta Grupları ile Kontrol Grubunun Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Hasta grupları ile kontrol grubunun laboratuvar verilerinin kıyaslaması yapıldığında, hasta gruplarında ALT ve betatrofin (Şekil 2) seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek (sırasıyla, p=0,031 ve p<0.001), total testosteron seviyesi ise

anlamli düzeyde daha düşük saptandi ( $p<0.001$ ). Post hoc analiz yapildiğında; ALT seviyeleri hasta grup<sub>1</sub>'de hasta grup<sub>2</sub>'ye göre istatistiksel açıdan anlamli düzeyde daha yüksekti ( $p=0,047$ ) (Şekil 1). Betatrofin seviyeleri ise hasta grup<sub>1</sub>'de hasta grup<sub>2</sub> ve kontrol grubuna göre anlamli düzeyde daha yüksek saptandi ( $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ) (Şekil 2). Testosteron seviyeleri hasta grup<sub>1</sub>'de hasta grup<sub>2</sub> ve kontrol grubuna göre anlamli düzeyde daha düşük saptandi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.** Hipogonad (hasta grup<sub>1</sub> ve grup<sub>2</sub>) ve Ögonad Erkeklerin Ultrasonografi ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Veriler	Hasta grubu <sub>1</sub>	Hasta grubu <sub>2</sub>	Kontrol grubu	p
	n=31	n=30	n=60	
Yaş	33,77±12,40	33,56±11,15	30,96±8,34	0,349
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,30±6,95	27,10±6,20	25,66±3,68	0,285
Bel çevresi (cm)	104,35±18,66	103,23±16,74	99,36±13,46	0,294
APG (mg/dL)	95,70±15,95	93,56±17,78	88,65±20,86	0,204
AST (U/L)	21,51±9,98	18,83±5,87	20,81±8,28	0,413
ALT (U/L)	28,45±18,38	20,56±7,84*	22,43±10,04	<b>0,031</b>
Total bilirubin (mg/dL)	0,47±0,03	0,47±0,05	0,67±0,11	0,224
GGT (U/L)	31,74±19,01	27,50±16,07	23,60±16,36	0,096
Total-K (mg/dL)	168,48±37,88	169,53±35,07	168,23±31,51	0,985
LDL-K (mg/dl)	112,35±37,56	117,13±31,83	117,33±31,72	0,779
HDL-K (mg/dl)	43,80±7,80	42,63±8,36	44,38±9,47	0,675
TG (mg/dl)	135,54±62,18	128,86±55,57	117,48±89,83	0,534
Total Testosteron (ng/dl)	145,47±93,07	470,43±53,25*	459,66±127,54*	<b>0,000</b>
İnsülin (µU/mL)	13,06±8,66	12,36±6,39	12,07±8,27	0,854
Betatrofin (pg/ml)	120,99±25,48	98,37±20,44*	97,99±23,26*	<b>0,000</b>
TSH (mIU/L)	1,49±1,11	1,55±1,0	1,88±0,98	0,093
Hepatobilier USG, n (%)				
Hepatosteatoz var	20 (64,5)	15 (50,0)	24 (40,0)**	0,082
Grade 1	9 (29,0)	10 (33,3)	8 (13,3)	
Grade 2	6 (19,4)	3 (10,0)	12 (20,0)	
Grade 3	5 (16,1)	2 (6,7)	4 (6,7)	
Hepatosteatoz yok (Grade 0)	11 (35,5)	15 (50,0)	36 (60,0)	

**Hasta grup<sub>1</sub>**, tedavi almayan hipogonad erkekler; **Hasta grup<sub>2</sub>**, tedavi alan hipogonad erkekler; **Kontrol grup**, ögonad erkekler

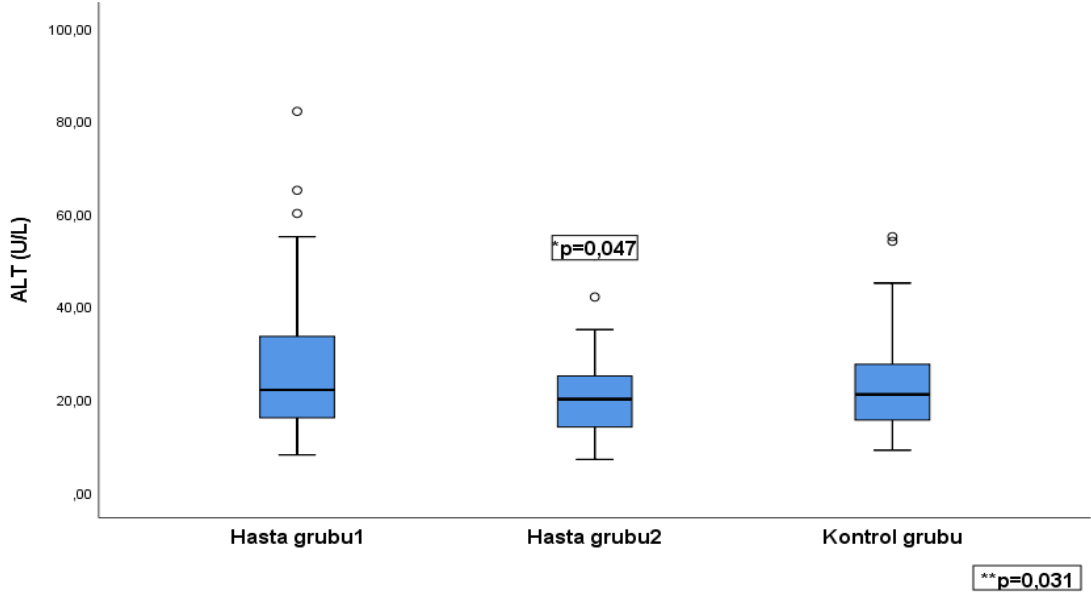
\*ANOVA, Scheffe test; Hasta grup<sub>1</sub>-hasta grup<sub>2</sub>, hasta grup<sub>1</sub>-kontrol grup arasındaki anlamli fark( $p<0,05$ )

\*\*Ki kare test; hasta grup<sub>1</sub>-kontrol grup arasındaki anlamli fark( $p<0,05$ )

**Hasta grubu**, hipogonad erkekler; **kontrol grubu**, ögonad erkekler

**VKİ**:Vücut kitle indeksi, **T2DM**:Tip 2 Diyabetes mellitus, **APG**:Açlık plazma glukozu, **AST**:Aspartat aminotransferaz, **ALT**:Alanin aminotransferaz, **GGT**:Gama glutamil transferaz, **Total-K**:Total

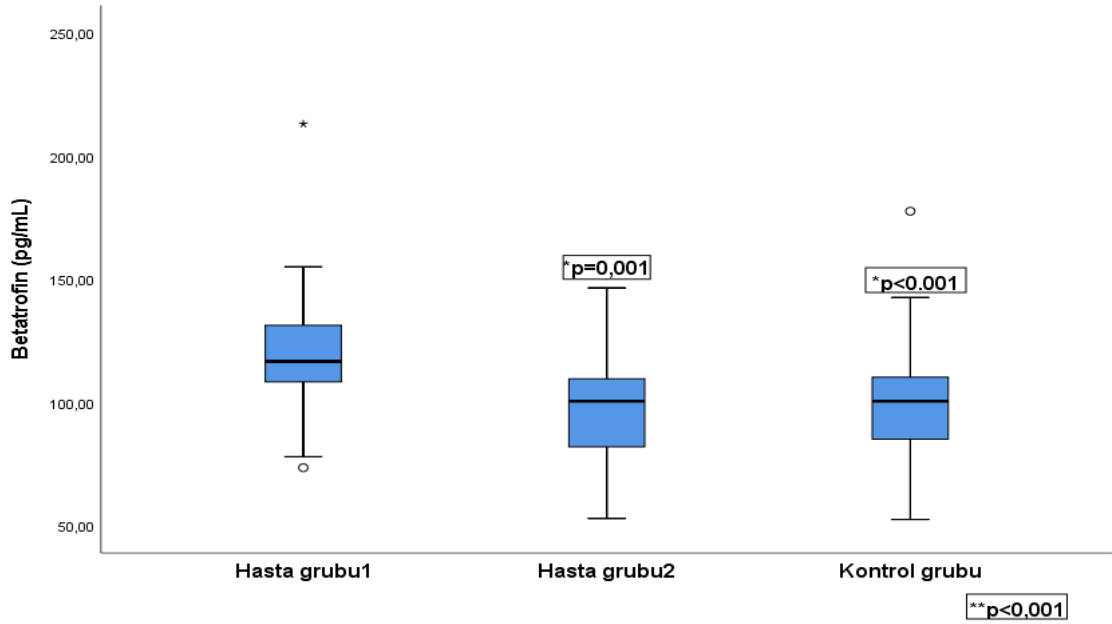
kolesterol, **LDL-K**:Düşük dansiteli kolesterol, **HDL-K**:Yüksek dansiteli kolesterol, **TG**:Trigliserit, **TSH**:Tiroid stimulan hormon



\*p; ANOVA, Scheffe test; Hasta grup<sub>1</sub>-hasta grup<sub>2</sub> arasındaki fark ( $p < 0,05$ )

\*\*p; ANOVA, üç grup arasındaki fark ( $p < 0,05$ )

**Şekil 1.** Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun ALT Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması



\*p; ANOVA, Scheffe test; Hasta grup<sub>1</sub>-hasta grup<sub>2</sub>, hasta grup<sub>1</sub>-kontrol grup arasındaki fark ( $p < 0,05$ )

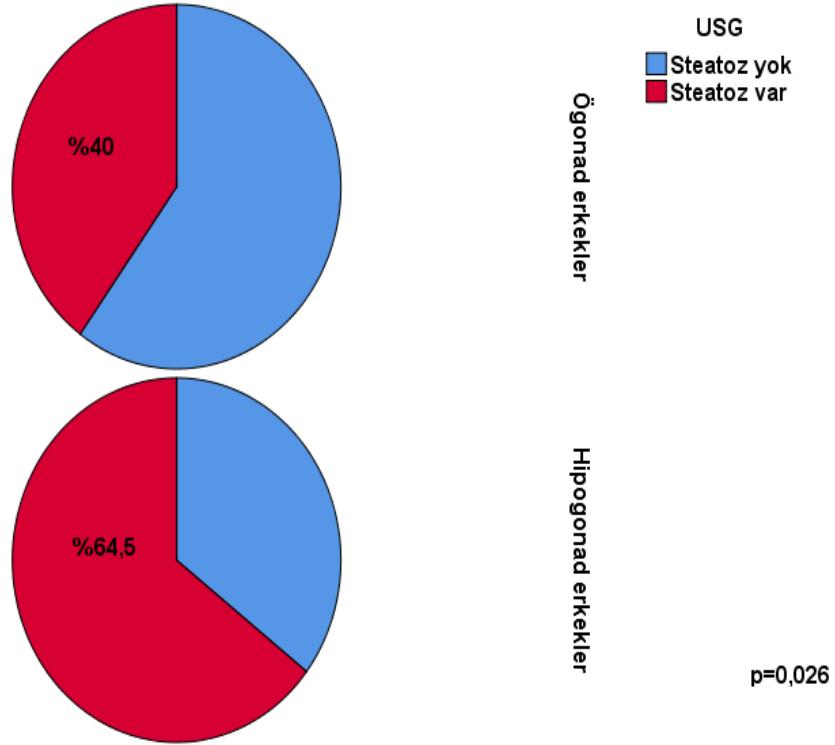
\*\*p; ANOVA, üç grup arasındaki fark ( $p < 0,05$ )

**Şekil 2.** Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Betatrofin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması

### 5.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Açısından Değerlendirme

Hasta grupları ile kontrol grubu (üç grup) NAYKH açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,082$ ) (Tablo 4).

Tedavi almamış hipogonadlarda (hasta grubu) ögonad erkeklere (kontrol grup) göre NAYKH oranı anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla, %64,5 ve %40,  $p=0,026$ ) (Şekil 3).



**Şekil 3.** Tedavi Almayan Hipogonad Erkekler ile Kontrol Grubundaki (ögonad erkekler) NAYKH Oranı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hastaların ( $n=121$ ) demografik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması Tablo 5'te görülmektedir. Buna göre NAYKH olan grupta olmayana göre VKİ, bel çevresi, ALT, insülin ve betatrofin seviyeleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,022$  ve  $p<0,001$ ).

**Tablo 5.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların (n=121) Demografik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

Parametreler	NAYKH (+) n=59 (%48,8)	NAYKH (-) n=62 (%51,2)	p
Yaş (yıl)	33,55±11,34	31,16±8,97	0,199
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,50±5,78	24,48±4,06	<b>0,000</b>
Bel çevresi (cm)	107,18±15,90	96,29±13,81	<b>0,000</b>
APG (mg/dl)	91,81±15,80	91,54±21,86	0,939
AST (U/L)	21,18±7,86	19,85±8,61	0,377
ALT (U/L)	27,05±2,02	20,14±0,96	<b>0,002</b>
Total-K (mg/dl)	173,18±35,18	164,27±32,18	0,148
LDL-K (mg/dl)	117,84±31,54	112,33±34,80	0,213
HDL-K (mg/dl)	42,79±8,57	44,70±8,89	0,220
TG (mg/dl)	137,44±12,24	113,03±6,45	0,076
Total Testosteron (ng/dl)	364,23±34,84	398,59±21,98	0,406
İnsülin (µU/mL)	14,09±8,37	10,79±7,13	0,022
Betatrofin (pg/ml)	112,38±24,38	95,98±23,25	<b>0,000</b>

NAYKH (+), ultrasonografide steatoz var; NAYKH (-), ultrasonografide steatoz yok

VKİ: Vücut kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit

#### 5.4. Korelasyon Analizi

Çalışmaya katılanların (n=121) demografik ve laboratuvar verilerinin ALT, betatrofin ve total testosteron seviyeleri ile korelasyon analizi Tablo 5'te kıyaslanmıştır.

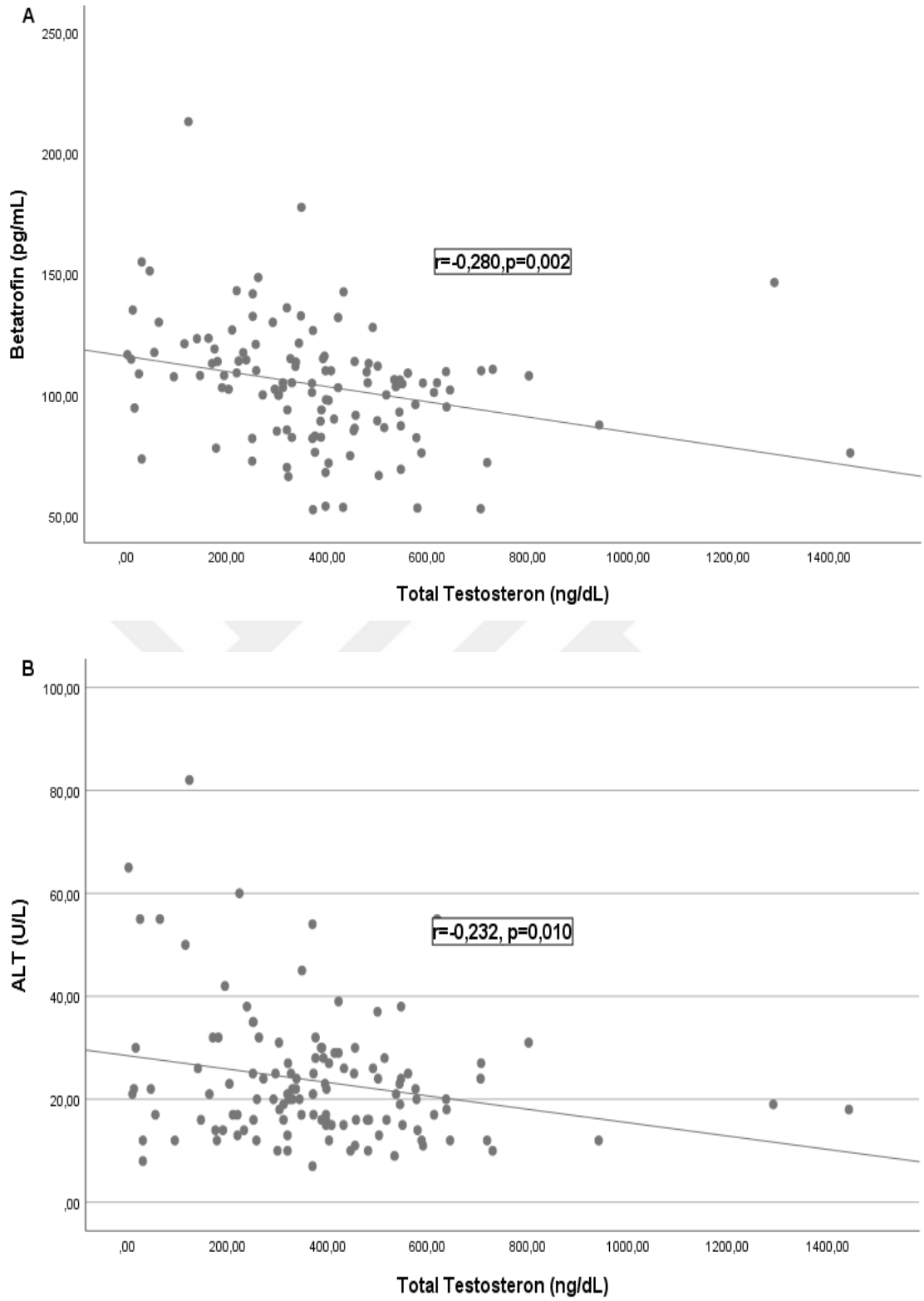
Betatrofin ile ALT (Şekil 5) arasında anlamlı pozitif korelasyon, total testosteron ile anlamlı negatif korelasyon (Şekil 4A) saptandı (p<0,05). Betatrofin ve insülin arasında ise sınırda anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0,054).

ALT ile VKİ ve betatrofin, arasında anlamlı pozitif korelasyon, total testosteron (Şekil 4B) ile anlamlı negatif korelasyon saptandı (p<0,05).

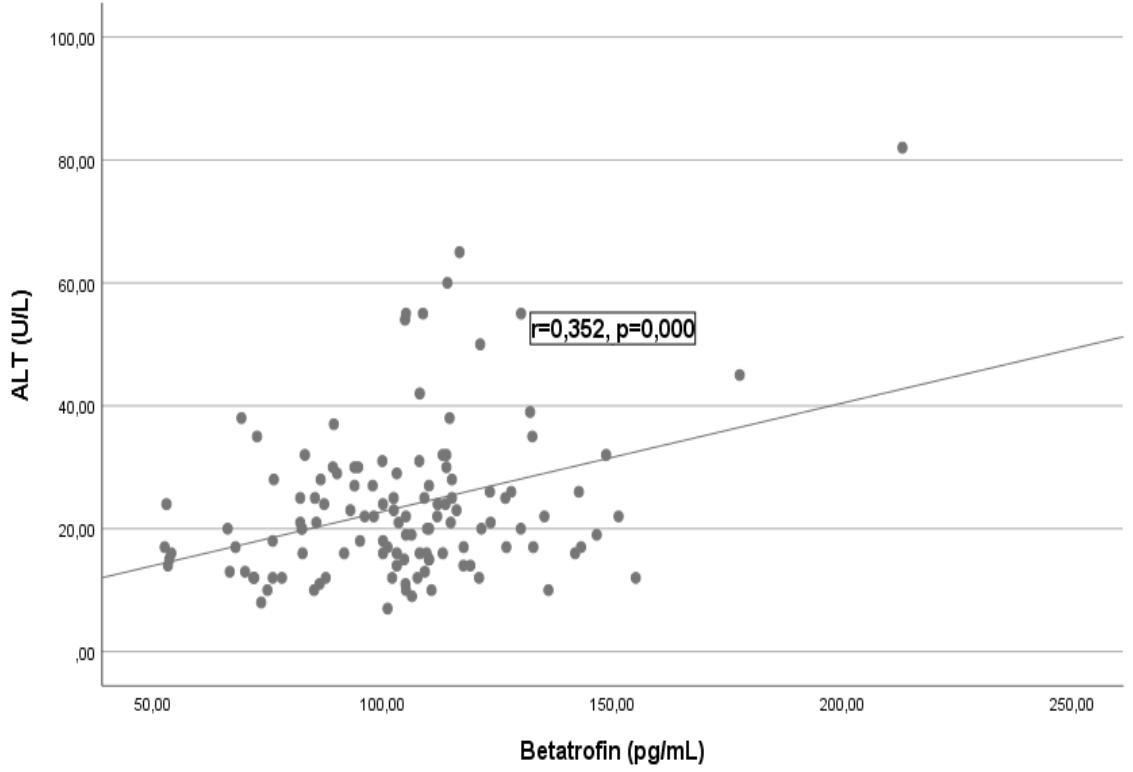
**Tablo 6.** Çalışmaya Katılanların (n=121) Demografik ve Laboratuvar Verilerinin ALT, Betatrofin ve TT Seviyeleri ile Korelasyon Analizi

Veriler		ALT	Betatrofin	TT
Yaş	r	-0,060	-0,003	0,029
	p	0,514	0,970	0,748
VKİ	r	0,368	0,087	-0,087
	p	<b>0,000</b>	0,345	0,343
APG	r	-0,036	0,065	-0,055
	p	0,699	0,481	0,548
ALT	r	-	0,352	-0,232
	p	-	<b>0,000</b>	<b>0,010</b>
TK	r	0,174	-0,022	-0,021
	p	0,056	0,807	0,823
LDL	r	0,173	-0,055	0,068
	p	0,058	0,602	0,522
HDL	r	-0,159	-0,084	0,020
	p	0,081	0,362	0,826
TG	r	0,127	0,152	-0,145
	p	0,165	0,097	0,112
Betatrofin	r	0,352	-	-0,280
	p	<b>0,000</b>	-	<b>0,002</b>
TT	r	-0,232	-0,280	-
	p	<b>0,010</b>	<b>0,002</b>	-
İnsülin (µU/mL)	r	<b>0,204</b>	0,175	-0,075
	p	<b>0,025</b>	0,054	0,413

**VKİ:** Vücut kitle indeksi, **APG:** Açlık plazma glukozu, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **TK:** Total kolesterol, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **TG:** Trigliserit, **TT:** Total testosteron



**Şekil 4.** Total Testosteron ile Betatrofin (A) ve ALT (B) Seviyeleri Arasındaki İlişki



**Şekil 5.** Betatropin ve ALT Seviyeleri Arasındaki İlişki

### **5.5. Logistic Regresyon ve ROC Analizi**

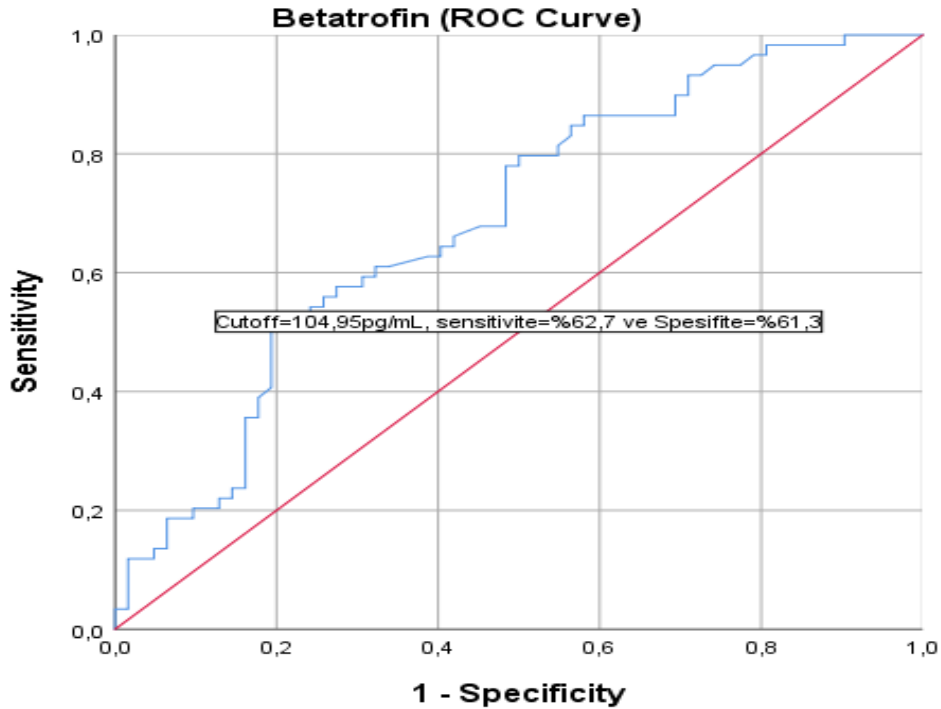
Çalışmaya alınan tüm katılımcılar NAYKH'ı etkileyebilecek demografik ve metabolik faktörler açısından değerlendirildi. VKİ ve betatropin seviyelerindeki artış NAYKH için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (sırasıyla, OR=1,399, p=0,020 ve OR:1,037, p=0,002).

NAYKH'ı predikte eden betatropin cutoff'u 104,95pg/mL saptandı (spesifite: %61,3 ve sensitivite: %62,7) (AUC=0.687;% 95 CI, 0.593-0.781; p<0.001) (Şekil 5).

**Tablo 7.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerine Etkili Faktörler

Parametreler	OR	CI %95	p
Yaş (yıl)	1,012	0,964-1,061	0,641
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	1,399	1,053-1,858	<b>0,020</b>
Bel çevresi (cm)	0,951	0,876-1033	0,237
APG (mg/dL)	0,989	0,966-1,012	0,343
AST (U/L)	0,968	0,913-1,026	0,269
ALT (U/L)	1,023	0,976-1,073	0,345
LDL-K (mg/dL)	1,004	0,990-1,018	0,613
HDL-K (mg/dL)	1,003	0,952-1,057	0,910
TG (mg/dL)	1,004	0,996-1,011	0,341
İnsülin (μU/mL)	1,024	0,968-1,082	0,409
Total Testosteron (ng/dL)	1,000	0,998-1,003	0,767
Betatrofin (pg/mL)	1,037	1,014-1,062	<b>0,002</b>

**VKİ:** Vücut kitle indeksi, **APG:** Açlık plazma glukozu, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **TK:** Total kolesterol, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **TG:** Trigliserit, **TT:** Total testosteron



**Şekil 6.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığını Predikte Eden Betatrofin Seviyesi (ROC Analizi)

## 6. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada tedavi edilmemiş hipogonad erkekleri, benzer yaş ve VKİ sahip, tedaviyle ögonad hale gelenler ile sağlıklı ögonad erkeklerle kıyaslandığımızda daha yüksek NAYKH sıklığı saptadık. Total testosteron ile ALT ve betatrofin seviyeleri arasında negatif ilişki bulduk. Ayrıca NAYKH gelişimi için betatrofin (cutoff: 104,95pg/mL) ve VKİ artışını bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdik. Bulgularımız hipogonadizmlili erkek hastalarda betatrofin düzeyinin NAYKH'ı tahmin ettirebilecek biyokimyasal bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, günümüzde en yaygın görülen karaciğer hastalığıdır. Avrupa ve ABD'de NAYKH prevalansı sağlıklı yetişkinlerde yaklaşık %25-33 arasında bildirilmektedir (80). Özellikle bazı popülasyonlarda NAYKH riskinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. NAYKH ve metS'nin diğer komponentleri olan DM, obezite ve hiperlipidemi arasında açık bir ilişki vardır (81). Aynı zamanda düşük testosteron seviyesi ile NAYKH arasında da ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Nikalenko ve ark, kısırlaştırılmış ratlarda yaptıkları çalışmalarında, androjen eksikliğinin hepatik steatozu ve apoptozu şiddetlendirdiğini göstermiştir. Testosteron replasmanının ise genel vücut yağ birikimini azalttığını, NAYKH ve karaciğer hücre apoptozunu iyileştirdiğini göstermiştir (82). Kesitsel, popülasyon bazlı birkaç çalışmada da, düşük serum testosteron seviyeleri olan erkeklerde hepatik steatoz gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanının hepatik steatozu azaltabileceği ileri sürülmüştür (12) (83). Kim ve ark., 495 erkek hastanın alındığı retrospektif gözlemsel çalışmalarında %50,7 oranında NAYKH (USG) saptamış ve bu hastalarda total testosteron seviyelerinin NAYKH olmayanlara göre daha düşük (3.94ng/mL ve 4.83ng/mL) olduğunu göstermişlerdir. Çalışmaya alınan hastalar total testosteron seviyesi açısından quartillere ayrıldığında, en düşük quartilde en yüksek quartile göre NAYKH sıklığında anlamlı artış saptanmıştır (12). Velde ve ark. da, 80 obez erkeğin alındığı çalışmalarında, hepatosteatozun düşük testosteron seviyeleri ile bağımsız bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (83). Bizde çalışmamızda NAYKH prevalansını tedavi almamış hipogonadlarda, benzer yaş ve VKİ sahip ögonad sağlıklı erkeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık (%64,5/%40,). Ayrıca NAYKH'ı olan hastalarda istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte total testosteron seviyelerini daha düşük bulduk (364,23±34,84ng/dL ve 398,59±21,98 ng/dL). Tedavi alarak ögonad

hale gelen hipogonad hastalarımızda tedavi almayanlara göre, ALT seviyesini anlamlı düzeyde, NAYKH oranını ise istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük (%50/%64,5) saptadık. Ayrıca total testosteron seviyeleri ile ALT arasında anlamlı negatif ilişki saptadık. Bulgularımız bize literatürle benzer şekilde düşük testosteron seviyesinin NAYKH riskini artırdığını ve tedavi alan hastalarda riskin azalabileceğini göstermiştir.

Hipogonadizm, obezite ve metS açısından artmış risk ile ilişkilidir. Birçok çalışmada düşük testosteron seviyesi ile VKİ arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (84) (85). Ayrıca erkeklerde testosteron ve IR arasında ters ilişki olduğu ve testosteronun periferik dokulardaki insülin sinyalizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (14). Li ve ark (18). NHANES III çalışmasının subgrup analizinde, total testosteron seviyeleri için en düşük quartile sahip erkeklerde en yüksek quartile göre anlamlı düzeyde daha yüksek metS oranı saptamışlardır (%29,6/%13,7). Ayrıca açlık insülin ile total testosteron, bioavailable testosteron ve SHBG arasında anlamlı negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise açlık insülin seviyesi açısından tedavi almayan hasta grubunda (hasta grup<sub>1</sub>), tedavi sonrası ögonad hasta (hasta grup<sub>2</sub>) ve kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte, anlamlı fark saptamadık. Ayrıca total testosteron ile insülin seviyesi arasında da anlamlı ilişki yoktu. Biz bunun hasta sayımız ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı da hem yağ dokusu hem de hepatik IR ile güçlü ilişkiye sahiptir. Bu kişilerde adiposit düzeyinde IR ile uyumlu olarak, serbest yağ asitlerin insülin aracılı baskılanmasında defekt saptanmıştır. Adiposit seviyesindeki azalmış insülin yanıtının da karaciğere aşırı serbest yağ asitleri akışı ile hepatik steatoza katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (86) (87). Genel obezite açıkça NAYKH ile ilişkili olsa da, vücut yağ dağılımı NAYKH patogenezinde daha önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Cnop ve ark., özellikle aşırı karın içi yağlanmanın, IR ile güçlü ilişkisi olduğunu ve muhtemelen bir serbest yağ asitleri kaynağı olarak NAYKH patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermişlerdir (88). Bir başka çalışmada, intraabdominal yağ birikiminin hem kadın hem de erkeklerde karaciğer yağlanması ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Kim ve ark. da çalışmalarında, bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen visseral yağlanma oranını NAYKH olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bildirmişlerdir (12). Bizde çalışmamızda, NAYKH'ı olanlarda olmayanlara göre VKİ, bel çevresi ve açlık insülin seviyesini anlamlı düzeyde

daha yüksek saptadık. Vücut kitle indeksinin, karıştırıcı faktörler gözönünde bulundurulduğunda da NAYKH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu gördük. Ayrıca açlık insülini ile ALT arasında da anlamlı pozitif ilişki saptadık. Bulgularımız literatürle benzer olarak NAYKH patogenezinde, obezitenin ve IR'nin önemli rol oynadığını göstermiştir.

NAYKH hastalarının belirlenmesi, ilerlemesinin tahmini ve erken müdahale için klinik non-invaziv belirteçler kullanılmaktadır. Alanin aminotransferaz çoğu klinisyen tarafından, altta yatan karaciğer hastalığı aktivitesini ve karaciğer hasarının ciddiyetini belirleyen, kolayca erişilebilen bir belirteç olarak kabul edilir (90). Üst normal aralıktaki hafif karaciğer enzim yükselmeleri bile, metS ve NAYKH ile ilişkili bulunmuştur (91). Bizde çalışmamızda tedavi almamış hipogonad grupta tedavi alan hasta grubuna göre ve NAYKH'ı olanlarda olmayanlara göre, normal aralıkta olmakla birlikte anlamlı düzeyde daha yüksek ALT seviyeleri saptadık. Ayrıca ALT ile açlık insülin ve VKİ arasında anlamlı pozitif ilişki, TT ile anlamlı negatif ilişki vardı. Ancak NAYKH gelişimine etki eden faktörler açısından değerlendirildiğinde ALT etkili bir faktör değildi. Bu nedenle biz ALT normal seviyelerde olsa bile artışının metS ve NAYKH ile ilişkili olduğunu, ancak NAYKH tahmininde zayıf bir biyobelirteç olduğunu düşündürdü.

Betatrofin yağ dokusu ve karaciğerden salgılanan glukoz homeostazı ve lipid metabolizmasını düzenlediği gösterilmiş yeni tanımlanmış bir adipokindir (17). Hayvan çalışmalarında lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ettiği ve TG seviyelerini dramatik olarak arttırdığı gösterilmiştir (18). Lee ve ark. (92) NAYKH'lı fare ve insanlarda dolaşımdaki betatrofin seviyelerinin arttığını ve ekspresyonunun hepatositteki endoplazmik retikulum stresi ile uyarıldığını gösterdiler. Hu ve ark. (26), 249 hastanın alındığı çalışmalarında USG ile değerlendirdikleri karaciğer yağ içeriği için artmış betatrofin seviyelerinin bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdiler. Ayrıca betatrofinin NAYKH progresyonunun değerlendirilmesinde potansiyel noninvaziv bir belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizde çalışmamızda NAYKH'lı erkeklerde NAYKH'ı olmayanlara göre betatrofin seviyelerini anlamlı derecede daha yüksek saptadık ( $112,38 \pm 24,38 \text{ pg/mL}$  ve  $95,98 \pm 23,25 \text{ pg/mL}$ ,  $p < 0,001$ ). Ayrıca ALT ve betatrofin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptadık. Trigliserid seviyesi açısından baktığımızda da NAYKH grubunda anlamlı olmamakla birlikte TG seviyesini daha yüksek saptadık ( $137,44 \pm 12,24 \text{ mg/dL}$  ve  $113,03 \pm 6,45 \text{ mg/dL}$ ,  $p = 0,076$ ). Ancak TG ve betatrofin

arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu sonuç bize literatürle benzer olarak betatrofinin TG seviyelerini artırabileceğini gösterse de, NAYKH gelişiminde betatrofinin başka fizyopatolojik mekanizmalar üzerinden etkili olabileceğini düşündürdü. Zhu ve ark., 92 NAYKH ile 92 sağlıklı bireyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, serum betatrofin seviyesi NAYKH'li deneklerde daha yüksek saptanmış,  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve inflamasyon parametreleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca betatrofin seviyelerindeki artışın NAYKH'ı predikte edebileceğini ileri sürmüşlerdir (sensitivite: %78,26, spesifite: %55,43 ve cutoff:690.33pg/mL). Bizde çalışmamızda betatrofinin NAYKH'ı predikte eden bağımsız bir faktör olduğunu gördük. Ancak biz NAYKH'ı predikte eden betatrofin cutoff'unu 104,95pg/mL olarak saptadık (spesifite: %61,3 ve sensitivite: %62,7). Bunun nedeni farklı çalışma popülasyonu (hipogonad erkek hastalar) kullanmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde hipogonadizm, NAYKH ve betatrofin arasında ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda serum betatrofin seviyelerini tedavi almamış hipogonad erkeklerde, hem tedavi alarak ögonad olanlar hem de sağlıklı ögonad erkeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. Ayrıca total testosteron ve betatrofin seviyeleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu gördük.

Sonuç olarak, hipogonadizimli erkek hastalarda ögonad erkeklere göre NAYKH sıklığı artmıştır. Betatrofin ve VKİ artışı NAYKH gelişiminde bağımsız risk faktörleridir. Biz hipogonad erkeklerde artmış betatrofin seviyelerinin NAYKH'ı predikte eden noninvaziv kolay uygulanabilen önemli bir biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Loomba, R. & Sanyal, A. J. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10, 686–690.
2. Fernando Bril , Kenneth Cusi. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):765-781.
3. Blachier, M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013; 58, 593–608.
4. Targher, G., Day, C. P. & Bonora, E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010; 363,1341–1350.
5. Stefan, N., Kantartzis, K. & Haring, H. U. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev.* 2008; 29, 939–960.
6. Anstee, Q. M., Targher, G. & Day, C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10, 330–344.
7. Peter J Snyder, MD. Causes of primary hypogonadism in males. 2020 UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Date of Access: Dec 13, 2019.
8. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: An individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e100409.
9. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, et al. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: The Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:125-131.
10. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:479-493.
11. Yim JY, Kim J, Kim D, et al. Serum testosterone and nonalcoholic fatty liver disease in men and women in the US. *Liver Int.* 2018;38:2051-2059.

12. Kim S, Kwon H, Park JH, et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:69.
13. Murat Şahin, Ayten Oğuz, Dilek Tüzün, Semiha Çalkaya, Kamile Gül. A New Cardiovascular Risk Marker in Men with Hypogonadism: Alanine Aminotransferase. *Turk J Endocrinol Metab.* 2019;23:197-205.
14. Osuna JA, Gómez-Pérez R, Arata-Bellabarba G, et al. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormonebinding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl.* 2006;52:355-361.
15. Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, et al. The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2011;46(Suppl 1):70-78.
16. Herman AP, Krawczynska A, Bochenek J, et al. LPS-induced inflammation potentiates the IL-1beta-mediated reduction of LH secretion from the anterior pituitary explants. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:926937.
17. Zhang, R. & Abou-Samra, A. B. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis:consensus and controversy. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13, 133.
18. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J, Valenzuela DM, Cohen JC, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:16109–14.
19. Tang T, Li L, Tang J, et al. A mouse knockout library for secreted and transmembrane proteins. *Nat Biotechnol.* 2010;28:749- 755.
20. Zhang, R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 424, 786–792.
21. Ren, G.; Kim, J.Y.; Smas, C.M. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol.*

- Metab. 2012, 303, E334–E351.
22. Yi, P., Park, J.S., Melton, D.A. Betatrophin: A hormone that controls pancreatic  $\beta$ -cell proliferation. *Cell* 2013, 153, 747–758.
  23. Fu, Z., Berhane, F., Fite, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci. Rep.* 2014, 4, 5013.
  24. Espes D.; Martinell M.; Carlsson P.O. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2014, 2014, 323407.
  25. Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37:2718-22.
  26. Hu W et al. Relationship of Serum Betatrophin with Nonalcoholic Fatty Liver in a Chinese Population. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0170758.
  27. Yong-ho Lee, et al. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies. 2016, *Scientific Reports* 6:24013.
  28. Beverly S Hong, et al. Angiopoietin-like Protein 8/betatrophin Correlates With Hepatocellular Lipid Content Independent of Insulin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *J Diabetes Investig.* 2018 Jul;9(4):952-958.
  29. Peter J Snyder, MD. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. 2020 UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Date of Access: Apr 21, 2018.
  30. Kobayashi A, Shawlot W, Kania A, Behringer RR. Requirement of Lim1 for female reproductive tract development. *Development.* 2004;131: 539-549.
  31. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature.* 2008; 453: 930-934.
  32. Koopman P. Sry and Sox9: mammalian testis-determining genes. *Cell Mol Life Sci.* 1999; 55: 839-856.
  33. Jamin SP, Arango NA, Mishina Y, Behringer RR. Genetic studies of MIS signalling in sexual development. *Novartis Found Symp.* 2002; 244: 157-164; discussion 164-

158, 203-156, 253-157.

34. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 38: 113-125.
35. Ellsworth K, Harris G. Expression of the type 1 and 2 steroid 5 alpha-reductases in human fetal tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 215: 774-780.
36. Deslypere JP, Young M, Wilson JD, McPhaul MJ. Testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the MMTV-CAT reporter gene. *Mol Cell Endocrinol.* 1992; 88: 15-22.
37. Yardımcı A. Antidepresan Olarak Kullanılan Bupropiyon, Paroksetin ve Agomelatinin Erkek Sıçanlarda Puberteye Geçiş Üzerindeki Etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 2015.
38. Ozbey İ. Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı. *Androloji Bulteni* 2006; 25: 132-137.
39. Romeo RD. Puberty: A Period of Both Organizational and Activational Effects of Steroid Hormones on Neurobehavioural Development. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 1185-1192.
40. Peter J Snyder, MD. Causes of secondary hypogonadism in males. 2020 UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Date of Access: Dec 13, 2019.
41. Winston AP, Wijeratne S. Hypogonadism, hypoleptinaemia and osteoporosis in males with eating disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:897.
42. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1288.
43. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2737.

44. Zhang XB, Jiang XT, Du YP, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on testosterone in men with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e115033.
45. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536.
46. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018, ISBN: 978-605-4011-25-4.
47. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol* 1981; 53:499.
48. Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, et al. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atherosclerosis* 2002; 161:455.
49. Jockenhövel F, Male Hypogonadism, First Edition, UNI-MED Verlag AG, Bremen 2004 pp 12-118.
50. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16:231.
51. Shlomommed L, Kleinberg D. Hypogonadotropic Hypogonadism. In: Larsen R, Kronenberg HM, Melmed S (eds), *Williams Text Book of Endocrinology* (10nd ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp 177-279.
52. Peter J Snyder, MD. Testosterone treatment of male hypogonadism. 2020 UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Date of Access: Jan 06, 2020.
53. Dong, X.Y.; Pang, X.W.; Yu, S.T.; Su, Y.R.; Wang, H.C.; Yin, Y.H.; Wang, Y.D.; Chen, W.F. Identification of genes differentially expressed in human hepatocellular carcinoma by a modified suppression subtractive hybridization method. *Int. J. Cancer* 2004, 112, 239–248.
54. Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Nikkola E, Deere KA, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, et al. Genomic study in Mexicans identifies a new locus for

- triglycerides and refines European lipid loci. *J Med Genet.* 2013;50:298–308.
55. Mohamed Abu- Farha, Jehad Abubaker, Jaakko Tuomilehto, ANGPTL8 (betatrophin) role in diabetes and metabolic diseases, Accepted: 4 July 2017.
56. Zhang R, Abou- Samra AB. Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;432:401- 405.
57. Abu- Farha M, Abubaker J, Al- Khairi I, et al. Higher plasma betatrophin/ ANGPTL8 level in type 2 diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. *Sci Rep.* 2015;5:10949.
58. Dong, X.Y.; Pang, X.W.; Yu, S.T.; Su, Y.R.; Wang, H.C.; Yin, Y.H et al. Identification of genes differentially expressed in human hepatocellular carcinoma by a modified suppression subtractive hybridization method. *Int. J. Cancer* 2004, 112, 239–248.
59. Espes, D.; Lau, J.; Carlsson, P.O. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014, 57, 50–53.
60. Fenzl, A.; Itariu, B.K.; Kosi, L.; Fritzer-Szekeres, M.; Kautzky-Willer, A.; Stulnig, T.M.; Kiefer, F.W. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia* 2014, 57, 1204–1208.
61. Gomez-Ambrosi, J.; Pascual, E.; Catalan, V.; Rodriguez, A.; Ramirez, B.; Silva, C.; Gil, M.J.; Salvador, J.; Fruhbeck, G. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014.
62. Franck, N.; Gummesson, A.; Jernas, M.; Glad, C.; Svensson, P.A.; Guillot, G.; Rudemo, M.; Nystrom, F.H.; Carlsson, L.M.; Olsson, B. Identification of adipocyte genes regulated by caloric intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, E413–E418.
63. Quagliarini, F.; Wang, Y.; Kozlitina, J.; Grishin, N.V.; Hyde, R.; Boerwinkle, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 19751–19756.
64. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15019.

65. O’Rahilly S. Human obesity and insulin resistance: lessons from experiments of nature. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:33- 36.
66. Abu- Farha M, Sriraman D, Cherian P, et al. Circulating ANGPTL8/ betatrophin is increased in obesity and reduced after exercise training. *PLoS One.* 2016;11:e0147367.
67. Roth CL, Elfers C, Lass N, Reinehr T. Betatrophin: no relation to glucose metabolism or weight status in obese children before and after lifestyle intervention. *Pediatr Diabetes.* 2017;18: 485–91.
68. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006, 43 (S1).
69. G. Musso, R. Gambino, S. Bo, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects, *Diabetes Care* 31 (2008) 562–568.
70. Hussein F. Sakr, Abdelaziz M. Hussein, Elsayed A. Eid, Mahmoud AlKhateeb. Possible mechanisms underlying fatty liver in a rat model of male hypogonadism: A protective role for testosterone. [www.elsevier.com/locate/steroids](http://www.elsevier.com/locate/steroids), Accepted 10 April 2018.
71. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’? *Gastroenterology.* 1998, 114(4):842±5.
72. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International.* 2012, 32(8):1242±52.
73. Ramesh S, Sanyal AJ, editors. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24(4): 399-413.
74. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis.* 2008 Nov;28(4):386-95.
75. K.L. Donnelly, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg, J. Jessurun, M.D. Boldt, E.J. Parks.

- Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *J. Clin. Invest.* 115 (2005) 1343–1351.
76. C.A. Derby, S. Zilber, D. Brambilla, K.H. Morales, J.B. McKinlay. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: The Massachusetts Male Ageing Study, *Clin. Endocrinol.* 65 (2006) 125-131.
77. H.Y. Lin, I.C. Yu, R.S. Wang, et al., Increased hepatic steatosis and insulin resistance in mice lacking hepatic androgen receptor, *Hepatology* 47 (2008) 1924–1935.
78. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010 Mar;118(3):167-71.
79. Mahaling, D.U., Basavaraj, M.M., Bika, A.J. Comparison of lipid profile in different grades of non-alcoholic fatty liver disease diagnosed on ultrasound. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3 (11), 907-912.
80. Bellentani Stefano. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver international.* 2017;37:81–84.
81. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. 2012;55:2005-2023.
82. Nikolaenko L, et al. Testosterone Replacement Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Castrated Male Rats. *Endocrinology.* 2014;155(2):417–428. .
83. Velde FV et al. Histologically proven hepatic steatosis associates with lower testosterone levels in men with obesity. *Asian Journal of Andrology.* 2020; 22, 252–257.
84. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, et al.. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Ferti Steril.* 2004;82(4):863–870.

85. Li C, Ford ES, Li B, et al. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care*. 2010;33:1618-1624.
86. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 50:1844 –1850.
87. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 48:634–642.
88. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 51:1005-1015.
89. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E1135–E1143.
90. Alam S, Ahmad N, Mustafa G, et al. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2011; 31: 824–30.
91. Sanyal D et al. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Sep-Oct; 19(5): 597–601.
92. Lee TY et al. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies. *Sci Rep*. 2016 Apr 5;6:24013.

## 8. ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun ALT Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması.....	26
<b>Şekil 2.</b> Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Betatrofin Seviyeleri Açısından Karşılaştırılması.....	26
<b>Şekil 3.</b> Tedavi Almayan Hipogonad Erkekler ile Kontrol Grubundaki (ögonad erkekler) NAYKH Oranı .....	27
<b>Şekil 4.</b> Total Testosteron ile Betatrofin (A) ve ALT (B) Seviyeleri Arasındaki İlişki .	30
<b>Şekil 5.</b> Betatrofin ve ALT Seviyeleri Arasındaki İlişki .....	31
<b>Şekil 6.</b> Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığını Predikte Eden Betotrofin Seviyesi (ROC Analizi).....	32

## 9. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Primer ve Sekonder Hipogonadizm Nedenleri .....	6
<b>Tablo 2.</b> Yetişkin Hipogonadizmde Semptom ve Bulgular .....	10
<b>Tablo 3.</b> Hipogonad (hasta grup <sub>1</sub> ve grup <sub>2</sub> ) ve Ögonad Erkeklerin Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 4.</b> Hipogonad (hasta grup <sub>1</sub> ve grup <sub>2</sub> ) ve Ögonad Erkeklerin Ultrasonografi ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 5.</b> Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların (n=121) Demografik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 6.</b> Çalışmaya Katılanların (n=121) Demografik ve Laboratuvar Verilerinin ALT, Betatropin ve TT Seviyeleri ile Korelasyon Analizi.....	29
<b>Tablo 7.</b> Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerine Etkili Faktörler .....	32

## 10. EKLER DİZİNİ

**EK 1. ETİK KURULU KARAR FORMU**..... 49


**EK 2. İNTİHAL RAPORU** ..... 51



## 11. EKLER

### EK 1. ETİK KURULU KARAR FORMU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipogonad Erkeklerde Nonalkolik Yağlı Karaciğer Sağlığı Ve Betotropin Seviyesi Arasındaki İlişki		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	315		
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
	AÇIK ADRESİ	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adresi: Kayseriye/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar Yerleşkesi 46000 K. MARAŞ	
	TELEFON	03443003424	
	FAKS	03443003409	
	E-POSTA	tipklinik@ksu.edu.tr	
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Kamile GÜL	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları AD/ Endokrin ve Metabolizma BD	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		
	DESTEKLEYİCİ	Üniversite	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vs. gibi kurumlar tarafından desteklenmiş ise)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLİCİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>
FAZ 4		<input type="checkbox"/>	
Özellikli ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>	
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TDK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	ÇTK MERKEZİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	
	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Cem ACIPAYAM  
İmza: 

ASLI GİBİDİR





# HİPOGONAD ERKEKLERDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER SIKLIĞI VE BETATROFİN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

*Yazar Feyza Öztürk*

---

Gönderim Tarihi: 07-Eyl-2020 10:28AM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 1381233220

Dosya adı: FEYZA\_TEZ-\_NT\_HAL.docx (250.09K)

Kelime sayısı: 8296

Karakter sayısı: 58400

# HİPOGONAD ERKEKLERDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER SIKLIĞI VE BETATROFİN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

## ORJİNALLİK RAPORU

% <b>12</b>	% <b>10</b>	% <b>6</b>	% <b>2</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>drmuratdeniz.com</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>2</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>es.slideshare.net</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>readgur.com</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>studylibtr.com</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>www.journalagent.com</b>	

	İnternet Kaynağı	<%1
9	spotidoc.com İnternet Kaynağı	<%1
10	old.tkd.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
11	Teruki Miyake. "B cell-activating factor is associated with the histological severity of nonalcoholic fatty liver disease", Hepatology International, 02/09/2012 Yayın	<%1
12	Aydogdu, Aydogan, Cem Haymana, Serkan Tapan, Abdullah Taslipinar, Mahmut Yazici, Yalcin Basaran, Mustafa Dinc, Alper Sonmez, and Omer Azal. "Increased Visceral Adiposity Index in Patients with Polycystic Ovary Syndrome; Relationship Between Inflammation, Insulin Reistance and Hyperandrogenity", Gulhane Medical Journal, 2015. Yayın	<%1
13	"Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011 Yayın	<%1
14	AKYÜZ, Aydın. "Koroner arter hastalığına bağlı gelişen kronik kalp yetersizliğinin ayırıcı tanısında folat düzeylerinin yeri", TUBITAK,	<%1

2005.

Yayın

---

15	<a href="http://www.pnas.org">www.pnas.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
16	José Ramón Molés, Joaquín Primo, Julio M Fernández, Joaquín E Hinojosa. "Acute hepatocellular injury associated with zafirlukast", <i>Journal of Hepatology</i> , 2001 Yayın	<% 1
17	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% 1
18	<a href="http://depressioncentral.net">depressioncentral.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
19	S. Kelleher. "Testosterone release rate and duration of action of testosterone pellet implants", <i>Clinical Endocrinology</i> , 4/2004 Yayın	<% 1
20	ERGÜL, Ayşe Betül, TORUN, Yasemin Altuner, UYTUN, Salih, ASLANER, Hümeýra, PAÇ KISAASLAN, Ayşenur and ŞERBETÇİ, Mahmut Can. "Akut bronşiolitli çocuklarda ortalama trombosit hacminde azalma", TUBITAK, 2016. Yayın	<% 1
21	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", <i>Turkish Journal of Biochemistry</i> , 2015 Yayın	<% 1

---

- 
- 22** Otsuka, Fumiyuki, Seigo Sugiyama, Sunao Kojima, Hidetomo Maruyoshi, Tohru Funahashi, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura, and Hisao Ogawa. "Hypoadiponectinemia is Associated With Impaired Glucose Tolerance and Coronary Artery Disease in Non-Diabetic Men", *Circulation Journal*, 2007.  
Yayın
- 
- 23** [ichastaliklaridergisi.org](http://ichastaliklaridergisi.org)  
İnternet Kaynağı
- 
- 24** BÜLBÜL, Feridun, ÇAKIR, Ülkü, ÜLKÜ, Cuma, ÜRE, İdris, KARABATAK, Onur and ALPAK, Gökay. "Yineleyen ve ilk atak depresyonda çocukluk çağı ruhsal travmalarının yeri", *Esform Ofset*, 2013.  
Yayın
- 
- 25** Submitted to Afyon Kocatepe University  
Öğrenci Ödevi
- 
- 26** [openaccess.maltepe.edu.tr](http://openaccess.maltepe.edu.tr)  
İnternet Kaynağı
- 
- 27** Meryem ALTIN EKİN, İclal YÜCEL, Mustafa ÜNAL. "Effectiveness of Corneal Topography Guided Suture Removal of the Patients with Penetrating Keratoplasty in Astigmatism Treatment", *Türkiye Klinikleri Journal of*

- 22** Otsuka, Fumiyuki, Seigo Sugiyama, Sunao Kojima, Hidetomo Maruyoshi, Tohru Funahashi, Tomohiro Sakamoto, Michihiro Yoshimura, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura, and Hisao Ogawa. "Hypoadiponectinemia is Associated With Impaired Glucose Tolerance and Coronary Artery Disease in Non-Diabetic Men", *Circulation Journal*, 2007.  
Yayın <% 1
- 
- 23** [ichastaliklaridergisi.org](http://ichastaliklaridergisi.org)  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 24** BÜLBÜL, Feridun, ÇAKIR, Ülkü, ÜLKÜ, Cuma, ÜRE, İdris, KARABATAK, Onur and ALPAK, Gökay. "Yineleyen ve ilk atak depresyonda çocukluk çağı ruhsal travmalarının yeri", *Esform Ofset*, 2013.  
Yayın <% 1
- 
- 25** Submitted to Afyon Kocatepe University  
Öğrenci Ödevi <% 1
- 
- 26** [openaccess.maltepe.edu.tr](http://openaccess.maltepe.edu.tr)  
İnternet Kaynağı <% 1
- 
- 27** Meryem ALTIN EKİN, İclal YÜCEL, Mustafa ÜNAL. "Effectiveness of Corneal Topography Guided Suture Removal of the Patients with Penetrating Keratoplasty in Astigmatism Treatment", *Türkiye Klinikleri Journal of*

	SCHNEIDER, B KESLERGAEDTKE, H DUNKELBERG. "Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply", The Science of The Total Environment, 2003 Yayın	<% 1
37	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
38	www.sislietfaltip.org İnternet Kaynağı	<% 1
39	www.wjgnet.com İnternet Kaynağı	<% 1
40	Mustafa Balal, Necmiye Canacankatan, Saime Paydas, Neslihan Seyrek, Ibrahim Karayaylali, Levent Kayrın. "Oxidative–Antioxidative System in Peripartum Acute Renal Failure and Preeclampsia-Eclampsia", Renal Failure, 2009 Yayın	<% 1
41	ASLAN, Halil and YAPAR, Nur. "Tigesiklin ve Vankomisin Etkinliklerinin Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus ile Oluşturulan İn Vitro Biyofi İm Modelinde Karşılaştırılması", Mikrobiyoloji Derneği, 2015. Yayın	<% 1
42	Ebru Özdoğan, Osman Özdoğan, Esmâ Güldal Altunoğlu, Ali Rıza Köksal. "Relationship of	<% 1

blood lipid levels with Hba1c and obesity in  
patients with type 2 diabetes mellitus", SiSli Etfal  
Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of  
Sisli Hospital, 2015

Yayın

---

---

Alıntılarını çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

## 12. ÖZGEÇMİŞ

**Adı soyadı** : Feyza Nur ÖZTÜRK SARIŞIK  
**Doğum tarihi** : 07.10.1991  
**Yabancı dil bilgisi** : YDS: 55 Puan  
**Görev yeri** : KSÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD  
**E-posta adresi** : feyza\_trk@hotmail.com  
**Telefon** : 05056855361

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD	2016
Lisans	Tıp Fakültesi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	2009-2015
Lise Eğitimi		Ankara Atatürk Anadolu Lisesi	2005-2009
Ortaokul Eğitimi		Kuyubaşı İ.Ö. Okulu	2002-2005
İlkokul Eğitimi		Hüseyin Güllüoğlu İ.Ö. Okulu	1998-2002