T.C.
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

DİYABETİK RETİNOPATİDE ADROPİN, ASPROSİN VE İRİSİN'İN ROLÜ

Dr. Muhammed SENEMTAŞI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Orhan BAYKAL

ERZURUM-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
TEŞEKKÜR vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix
GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Diyabetes Mellitus ve Diyabetik Retinopati 4
2.1.1. Diyabetik Retinopati Patogenezi 4
2.1.2. Diyabetik Retinopati Prevalansı 6
2.1.3. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri 6
2.1.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması 8
2.2. Vitreus ve Vitreoretinal Ara Yüzey Hastalıkları 10
2.2.1. Epiretinal Membran 10
2.2.2. İdiyopatik Maküler Hol 11
2.3. Regmatojen Retina Dekolmanı 12
2.4. Adropin 13
2.5. Asprosin 14
2.6. İrisin 16
3. MATERYAL VE METOD 18
3.1. Demografik Yapı 18
3.2. Kan ve Vitreus Örnekleri 19
3.3. Analitlerin Tayin Yöntemleri 20
3.4. İstatistiksel Analiz 21
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 44
7. KAYNAKLAR 46

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Muhammed SENEMTAŞI	**Sınav tarihi:** 12 / 05 / 2023
Anabilim Dalı : Göz Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Orhan BAYKAL	
Tezin Konusu : Diyabetik Retinopatide Adropin, Asprosin ve İrisin'in Rolü / The Role of Adropin, Asprosin and Irisin in Diabetic Retinopathy	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. İbrahim KOÇER	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Orhan BAYKAL	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN	Göz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ÖZET

Diyabetik Retinopatide Adropin, Asprosin ve İrisin'in Rolü

Amaç: Bu çalışma diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların vitreus ve serum örneklerindeki adropin, asprosin ve irisin seviyelerinin araştırılmasını ve bu sitokinlerin diyabetik retinopatideki (DR) tanısal performanslarının değerlendirilmesini amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Randomize, vaka-kontrol şeklinde tasarlanan çalışmaya kabul edilen 44 hasta iki gruba ayrıldı. Araştırma grubu proliferatif diyabetik retinopatili (PDR) 10 hastanın 10 gözü ve non-proliferatif diyabetik retinopatili (NPDR) 24 hastanın 24 gözü olmak üzere toplam 34 hastanın 34 gözü ile oluşturuldu. Kontrol grubu idiyopatik maküler hol (İMH), regmatojen retina dekolmanı (RRD) ve epiretinal membran (ERM) tanılı herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 10 hastanın 10 gözü ile oluşturuldu. Hastalardan vitrektomi ve intravitreal enjeksiyon sırasında alınan vitreus örnekleri ile en az 10 saatlik gece açlığından sonra alınan serum örneklerinde adropin, asprosin ve irisin seviyeleri analiz edilerek karşılaştırıldı. Ayrıca vitreus ve serumda çalışılan sitokinler ile diyabetes mellitus (DM) süresi, insülin kullanım süresi, HbA1c düzeyi, lipit profili ve kreatinin düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların serum adropin ve serum asprosin değerleri karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.017$). Serum irisin değerleri karşılaştırıldığında ise yalnızca PDR ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (PDR ile kontrol grubu arasında $p<0.01$ iken PDR ile NPDR grubu arasında $p=0.019$ ve NPDR ile kontrol grubu arasında $p=0.036$).

Hastaların vitreus adropin ve vitreus asprosin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.017$). Vitreus irisin değerleri karşılaştırıldığında ise PDR ile NPDR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0.027$), diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak

anlamlı fark olduğu görüldü (PDR ile kontrol grubu arasında p<0.017 ve NPDR ile kontrol grubu arasında p=0.014).

HbA1c, vitreus adropin değeri (r=-0.341, p=0.023) ve vitreus irisin değeri ile (r=-0.309, p=0.041) negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterirken vitreus asprosin değeri (r=0.341, p=0.023) ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi. HbA1c ile sitokinlerin serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı. Vücut-kitle indeksi (VKİ) ile yalnızca vitreus irisin değeri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (r=-0.384, p=0.021). LDL ile yalnızca serum asprosin değeri (r=-0.312, p=0.039) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. HDL ile yalnızca vitreus adropin değeri (r=0.364, p=0.015) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Adropin ve irisin ile DM süresi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Asprosin ile DM süresi ve insülin kullanım süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

Sonuç: Adropin, asprosin ve irisin Tip-2 diyabetes mellitus (T2DM) ve DR patogenezinde önemli rolleri olan sitokinlerdir. Serum adropin ve serum asprosin ölçümü ile T2DM ve DR erken tanısı konulabilir ve DR evresi ayrımı yapılabilir. Ayrıca adropin ve asprosin DR tedavisinde kullanılabilecek yeni nesil ilaçların olası hedef sitokinleri olabilir.

Anahtar Kelimeler: Adropin, Asprosin, İrisin, Vitreus, Diyabetik retinopati

ABSTRACT

The Role of Adropin, Asprosin and Irisin in Diabetic Retinopathy

Aim: The aim of this study is to investigate the concentrations of adropin, asprosin and irisin in vitreous and serum samples from diabetic and non-diabetic patients as well as to assess the diagnostic performance of these cytokines in diabetic retinopathy.

Material and Method: Forty-four patients participating in the randomized case-control study were split into two groups. The study group is consisted of 34 eyes of 34 patients, including 10 eyes of 10 patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and 24 eyes of 24 patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR). The control group is consisted of 10 eyes of 10 patients who did not have any systemic disease diagnosed such as idiopathic macular hole (IMH), rhegmatogenous retinal detachment (RRD), or epiretinal membrane (ERM). Adropin, asprosin and irisin concentrations were analyzed and compared in vitreous samples obtained from patients during vitrectomy and intravitreal injection as well as serum samples taken after at least 10 hours of night fasting. In addition, with the cytokines studied in the vitreous and serum, the duration of diabetes mellitus (DM), duration of insulin use, HbA1c level, lipid profile and creatinine levels were compared.

Findings: When the serum adropin and serum asprosin values of the patients were compared, a statistically significant difference was found between all groups ($p<0.017$). However, when serum irisin values were compared, a statistically significant difference was found only between PDR and control group ($p<0.01$ between PDR and control group, $p=0.019$ between PDR and NPDR group, and $p=0.036$ between NPDR and control group).

When the vitreous adropin and vitreous asprosin values of the patients were compared, a statistically significant difference was found between the groups ($p<0.017$). When the vitreous irisin values were compared, on the other hand, no statistically significant difference was detected between PDR and NPDR group

(p=0.027). However, there was a statistically significant difference between the other groups (p<0.017 between PDR and control group and p=0.014 between NPDR and control group).

While HbA1c showed a statistically significant negative correlation with vitreous adropin value (r=-0.341, p=0.023) and vitreous irisin value (r=-0.309, p=0.041), it showed a statistically significant positive correlation with vitreous asprosin value (r=0.341, p=0.023). No statistically significant correlation was found between HbA1c and serum values of all cytokines. A statistically significant negative correlation was found between body-mass index (BMI) and only vitreous iris value (r=-0.384, p=0.021). It was determined that LDL had a statistically significant negative correlation only with serum asprosin value (r=-0.312, p=0.039), while HDL had a statistically significant positive correlation only with the vitreous adropin value (r=0.364, p=0.015). According to the results, adropin and irisin measurement and the duration of DM were negatively correlated on a statistically significant level. A statistically significant positive correlation was found between asprosin and duration of DM and duration of insulin use.

Conclusion: Adropin, asprosin and irisin are cytokines having important roles in the pathogenesis of Type-2 diabetes mellitus (T2DM) and DR. Through the measurement of serum adropin and serum asprosin, T2DM and DR can be early diagnosed, and stage of DR classification can be carried out. In addition, adropin and asprosin may be a potential target cytokines of new generation drugs that can be used in the treatment of DR.

Keywords: Adropin, Asprosin, Irisin, Vitreous, Diabetic retinopathy

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince klinik bilgi ve deneyimleri ile gerek teorik gerekse cerrahi alanda yetişmemde çok değerli katkıları olan;

Başta tez danışmanım sayın Prof.Dr.Orhan Baykal'a,

Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr.İbrahim Koçer'e,

Değerli hocalarım sayın Prof.Dr.İlknur Akyol Salman'a, Prof.Dr.Orhan Ateş'e, Doç.Dr.Sadullah Keleş'e, Doç.Dr.Emine Çinici'ye, Dr.Öğr.Gör.Osman Öndaş'a ve Dr.Öğr.Gör.Mustafa Yıldırım'a,

Tezimle ilgili biyokimyasal analizleri gerçekleştiren sayın Doç.Dr.Esra Laloğlu'na,

Birlikte çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarım Dr.İbrahim Çiçek'e, Dr.Abdullah Ünal'a, Dr.Büşra Çalışkan'a, Dr.Kübra Akyol'a, Dr.Fatma Beyza Işık'a, Dr.Betül Gökçek'e, Dr.Yunus Emre Erat'a, Dr.Merve Çağlaroğlu'ya, Dr.Fatma Tuğçe Yavuz Öztürk'e, Dr.Mert Bilgili'ye, Dr.Zehra Güven Sağlam'a, Dr.Abdullah Ensar Kılıç'a, Dr.Atakan Karaköse'ye, Dr.Miray Söylemez'e, Dr.Melike Ayşe Ünver'e, Dr.Büşra Medetoğlu'na, Dr.Muhammed İlhan'a, Dr.Selcan İçtaş'a, Dr.Elif Temur'a ve Dr.Merve Kasımoğulları'na,

Uzmanlık tezi projemi destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Kliniğimizin değerli hemşire ve çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi eğitimim süresince de benden maddi-manevi desteğini esirgemeyen sevgili aileme ve

Sevgili eşim Öznur Senemtaşı'na teşekkür ederim.

Dr. Muhammed SENEMTAŞI

ERZURUM-2023

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı (%) 22
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri-1 23
Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özellikleri-2 25
Tablo 4. Grupların serum adropin, asprosin ve irisin değerleri 26
Tablo 5. Gruplar arasında serum ve vitreustaki adropin, asprosin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması 26
Tablo 6. Grupların vitreus adropin, asprosin ve irisin değerleri 27
Tablo 7. Pearson korelasyon analizi sonuçları 31
Tablo 8. Hastaların irisin ve asprosin seviyeleri ile demografik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren Pearson korelasyon tablosu 32
Tablo 9. Diyabetik ve non-diyabetik grupları arasındaki KD, duyarlılık ve özgüllük değerleri 33
Tablo 10. Diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastaları ayırt etmede eğri altında kalan alan tablosu 34
Tablo 11. PDR ve NPDR grupları arasındaki KD, duyarlılık ve özgüllük değerleri 35
Tablo 12. Proliferatif diyabetik retinopati ile non-proliferatif diyabetik retinopatiyi ayırt etmede eğri altında kalan alan tablosu 36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. DMÖ tanısı ile intravitreal enjeksiyon planlanan katılımcılardan birine ait OCT görüntüsü 10
Şekil 2. ERM tanısı ile vitreoretinal cerrahi planlanan katılımcılardan birine ait OCT görüntüsü 11
Şekil 3. İMH tanısı ile vitreoretinal cerrahi planlanan katılımcılardan birine ait OCT görüntüsü 12
Şekil 4. Grupların serum HbA1c düzeylerinin gösterimi (Kruskal Wallis Testi)..... 24
Şekil 5. Grupların serum ve vitreus adropin düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi 28
Şekil 6. Grupların serum ve vitreus asprosin düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi 29
Şekil 7. Grupların serum ve vitreus irisin düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi 30
Şekil 8. ROC eğrisi-1. Hasta grubu olarak PDR ve NPDR gruplarındaki diyabetik 34 katılımcı. Kontrol grubu olarak non-diyabetik 10 katılımcı 33
Şekil 9. ROC eğrisi-2. Proliferatif diyabetik retinopati grubundaki 10 hasta ile proliferatif olmayan diyabetik retinopati grubundaki 24 hastanın ayırt edilmesi. 35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DMÖ : Diyabetik maküla ödemi

DM : Diyabetes mellitus

DR : Diyabetik retinopati

EDHF : Endotel kaynaklı hiperpolarize faktör

ELISA : Enzim-linked İmmunsorbent Assay

ENHO : Enerji homeostazı ile ilişkili gen

eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentaz

ERM : Epiretinal membran

FBN1 : Fibrillin 1 geni

FNDC5 : Fibronectin type III "domain-containing" protein 5

HbA1c : Glikolize hemoglobin

İL-6 : İnterlökin 6

İL-17A : İnterlökin 17A

İLM : İnternal limitan membran

İMH : İdiyopatik maküler hol

İRMA : İntraretinal mikrovasküler anomaliler

NO : Nitrik oksit

NPDR : Non-Proliferatif diyabetik retinopati

NSR : Nörosensöriyel retina

NVD : Optik disk neovaskülarizasyonu (Neovascularization of the disc)

NVE : Retinanın başka herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon (Neovascularization elsewhere)

NVI : İris neovaskülarizasyonu (Neovascularization of the iris)

OCT : Optik koherens tomografi

PDR : Proliferatif diyabetik retinopati

PGC-1α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PGI2 : Prostasiklin

PRP : Panretinal fotokoagülasyon

RD : Retina dekolmanı

RPE : Retina pigment epiteli

RRD **:** Regmatojen retina dekolmanı

STZ **:** Streptozosin

T2DM **:** Tip 2 diyabetes mellitus

TMH **:** Travmatik maküler hol

TNF-α **:** Tümör nekroz faktör-alfa

TRD **:** Traksiyonel retina dekolmanı

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)

VİH **:** Vitreus içi hemoraji

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), 2040 yılına kadar 642 milyon bireyi etkilemesi beklenen, bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. DM hastalarının üçte birinin diyabetik retinopatiye (DR) sahip olduğu tahmin edilmektedir; bu grubun üçte birinde DR görmeyi tehdit edebilmektedir. (1)

DR, diyabetin en sık görülen kronik bir komplikasyonudur. Diyabetin insüline bağımlı olup olmaması, başlama yaşı ve süresi DR'nin görülme sıklığını belirleyen başlıca faktörlerdir. Diyabetik hastaların %90'ından fazlasında, hayatlarının herhangi bir döneminde retinopati gelişir. Bu hastalıkta körlük riski, sağlıklı bireylerden 25 kat daha fazladır. (2)

DR'de uzun süre hiperglisemiye maruziyetin etkisiyle, retinanın kapiller damarlarında değişen kan akışı ile perisit kaybı, bazal membran hipertrofisi, endotel disfonksiyonu gibi mikrovasküler değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler kapiller tıkanıklığa, retinal iskemiye, neovaskülarizasyon gelişmesine, kapiller sızıntıya ve maküla ödemine yol açar. DR'deki non-proliferatif evrenin patofizyolojisinde kan-retina bariyer bütünlüğünün bozulması etkili iken, proliferatif evrenin patofizyolojisinde ise vasküler oklüzyon ve iskemiye sekonder büyüme faktörlerinin, özellikle vasküler endotelyal büyüme faktör-A'nın (VEGF-A), artmış salınımları rol alır. Proliferatif diyabetik retinopatide (PDR) retinadan vitreusa veya irisin arka yüzeyine doğru anormal yeni damarlar gelişmektedir. (3)

Mikrovasküler hastalık olan diyabetik retinopatide hastalığın primer nedeninin tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen birtakım teoriler öne sürülmüştür. Uzun süre hiperglisemiye maruz kalma, inflamasyon, oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri ve protein kinaz C yolaklarındaki artışlar dahil olmak üzere pek çok biyokimyasal ve moleküler yol değişiklikleri endotel disfonksiyonu ve perisit kaybı ile sonuçlanır. Artmış platelet adezyonu, artmış eritrosit agregasyonu ve fibrinoliz defektleri gibi pekçok hematolojik neden retinopatinin başlangıcı ve progresyonu ile ilişkilidir. Bununla birlikte bu nedenlerin retinopatideki kesin rolleri iyi tanımlanamamıştır. (1)

Endotelyal doku vasküler tonusun regülasyonu, madde alışverişi, koagülasyon ve anjiyogenez gibi mekanizmalarda görev almaktadır. Endotelden salgılanan maddeler aracılığı ile vazodilatasyon ve vazokonstriksiyondan oluşan vasküler tonus ayarlanır. Prostasiklin (PGI2), nitrik oksit (NO), endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF) vazodilatasyonda rol alırken; endotelin-1, anjiyotensin II ve tromboksan gibi maddeler vazokonstrüksiyonda rol alır. Anjiyogenez embriyo gelişimi, büyüme ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde görülür ve endotel hücre proliferasyonunu, göçünü ve olgunlaşmasını içeren fizyolojik bir süreçtir. Anjiyogenez DR gibi birçok patolojik süreçte de merkezi bir rol oynamaktadır. Endotelyal doku işlevlerini başlıca NO, endotelinler, prostagladinler ve anjiyotensin gibi mediatörler aracılığıyla yerine getirmektedir. Bu mediatörlerin yapım ve yıkım aşamasındaki dengesizlikler endotel disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır. NO'nun endotel fonksiyonlarının korunmasında bağımsız bir faktör olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca NO'nun metabolizma homeostazında ve insülin duyarlılığında önemli bir rolü bulunmaktadır. (4)

Enerji homeostazı ile ilişkili gen (ENHO) tarafından kodlanan adropin, glikoz metabolizması ve diyabet ile ilgilidir. Adropin tedavisinin, bir Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) sıçan modelinde kan glikoz seviyesinin düşmesine ve insülin direncinin azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yine adropin'in endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunun up regülasyonu yoluyla endotel fonksiyonlarını koruduğu bulunmuştur. (5)

Romero ve arkadaşları 2016 yılında beyaz yağ dokusunda glikoz metabolizması ile ilişkili olan asprosin adlı bir protein keşfetmişlerdir. Diyabetik farelere asprosin'i hedefleyen antikorlar enjekte edilmiş, kan glikoz ve insülin seviyelerinin azaldığı görülmüştür. (6)

İrisin, miyokin ve adipokin olarak tanımlanan egzersizle indüklenen glikozillenmiş bir proteindir. Egzersiz yoluyla beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü indükler. Nöroprotektif olduğu öne sürülen irisin, optik sinirden yüksek oranda, retinadan ise daha düşük konsantrasyonlarda salınmaktadır. İrisin plazma düzeyinin, diyabetik retinopati evreleri arasında önemli oranda farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. (7)

Endotel disfonksiyonu, inflamasyon, anjiyogenez, oksidatif stres, vasküler tonusun ayarlanması ve koagülasyon parametreleri üzerine etkili olan faktörlerin tanımlanmasına, bu faktörlerin diyabetik retinopatideki rollerinin tespit edilmesine ve hastalığı önleme veya tedavi etmedeki alternatif yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda adropin, asprosin ve irisin sitokinlerinin DR patogenezindeki rollerini saptamayı ve bu sitokinlerin vitreus ve serumdaki seviyeleri ile DR progresyonu arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus ve Diyabetik Retinopati

DM insülin eksikliği, insülin direnci ve biyolojik disfonksiyonu nedeniyle oluşan hiperglisemi ile karakterize kronik, multisistemik bir metabolizma hastalığıdır. DM'li hastalardaki kronik hiperglisemi çeşitli organlara zarar vererek, sakatlayıcı ve yaşamı tehdit eden komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. Bunların en belirgin olanları retinopati, nefropati, nöropatiden oluşan mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalık riskini 2 ila 4 kat artıran makrovasküler komplikasyonlardır. (8,9)

Mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan diyabetik retinopati (DR), 20-74 yaş arası yetişkinlerde ortaya çıkan körlüğün en sık nedenidir. Artmış vasküler geçirgenlik ile karakterize olan hafif non-proliferatif anormalliklerle başlayan hastalık süreci, vasküler oklüzyonlarla karakterize olan orta ve şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopatiye (NPDR) ve retina ve posterior vitreus yüzeyinde yeni kan damarlarının büyümesi ile karakterize olan PDR'ye doğru progresyon gösterir. Diyabetik maküler ödem (DMÖ) kan damarlarından sıvı sızmasına bağlı retina kalınlığının artmasıyla karakterizedir ve DR'nin bütün aşamalarında gelişebilir. (10)

Diyabetik retinopati diyabetin süresiyle, kan glikoz seviyesinin yüksekliğiyle ve eşlik eden sistemik hipertansiyon varlığı ile yüksek korelasyon gösterir. Daha yüksek bir glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesi, DR'nin progresyonu ile önemli ölçüde ilişkilidir. Yoğun glisemik kontrol DR insidansını azaltmakta ve DR'nin progresyonunu önlemektedir. Dislipidemi, obezite, sigara kullanımı, anemi, gebelik ve nefropati retinopatinin gelişmesine katkıda bulunan diğer risk faktörleridir. (11)

2.1.1. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Diyabet yokluğunda DR gelişmez. Glikoz toksisitesi, DR için tetikleyici ilk basamaktır. DR, kronik hiperglisemi ve diğer faktörlerin etkisiyle endotel disfonksiyonunun geliştiği bir mikrovasküler bozukluktur. Ortaya çıkan lezyonlar

arasında perisit kaybı, kapiller bazal membran hipertrofisi ve kan-retina bariyerinde hasar yer alır. (12) DR'nin en erken ve spesifik histolojik bulgusu perisit kaybıdır. Bazal membran hipertrofisi ise endotel-perisit iletişiminin bozulmasına neden olur. (13)

Diyabetik retinopatinin etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın farklı aşamalarında işleyen kompleks yolaklar, yeni ilaç geliştirilmesini oldukça güç kılmaktadır. Mevcut tarama programları yardımıyla hastalığın erken teşhis edilerek tedavisine başlanmasına rağmen, DR çalışma çağındaki popülasyonda görme bozukluğunun en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörlerinin (Anti-VEGF) keşfi özellikle DMÖ'nün tedavisinde bir devrim niteliğindedir. Ancak tüm hastalar bu ajanlara yanıt vermemektedir. Bu da DR'nin mulfaktöriyel bir hastalık olduğunu ve etyopatogenezinde henüz aydınlatılamayan noktaların olduğunu göstermektedir. (14,15)

DR'de uzun süreli hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan patolojik değişimlere neden olan başlıca biyokimyasal mekanizmalar, aldoz redüktaz yoluyla sorbitol birikimi, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, protein kinaz C aktivasyonu, oksidatif stres ve anjiyojenik yolaklardır. (16)

Retinal kapiller tıkanıklıkların oluşmasında ve neovaskülarizasyonun gelişmesinde bazı otoimmün mekanizmaların var olduğu kanıtlanmıştır. Tek başına hiperglisemi proinflamatuar bir ortam olduğu için, DR düşük evreli bir inflamatuar hastalık olarak kabul edilmektedir. Ayrıca lökostaz, inflamatuar sitokinler aracılığıyla endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Sonuç olarak, kronik hipergliseminin tetiklediği biyokimyasal mekanizmalar, inflamasyon, lökostaz, inflamatuar sitokinlerin artması ve diğer faktörler, perisit kaybına, endotel disfonksiyonuna ve kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olarak DR'nin ortaya çıkmasında rol oynamaktadırlar. (13,14)

2.1.2. Diyabetik Retinopati Prevalansı

Diyabet hastalarında DR prevalansı, çalışmalar arasında önemli farklılıklar göstermekle beraber, yaklaşık %40'dır. Tip-1 diyabette, Tip-2 diyabete göre daha sıktır ve %10 hastada görmeyi tehdit eden hastalık mevcuttur. PDR diyabet hastalarının %5-10'unda görülür. (17)

2.1.3. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

2.1.3.1. Diyabetin Süresi

Diyabetin süresi, DR gelişimi için değiştirilemeyen bir risk faktörüdür. Los Angeles Latino Eye Study (LALES) çalışmasında, DM hastalarında, DR gelişme riskinin her geçen yıl %8'lik bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişki, vasküler hasar riskini artıran ve DR ile diğer DM komplikasyonlarına yol açabilen hiperglisemik duruma uzun süreli maruz kalma ile açıklanabilir. (18)

2.1.3.2. Hiperglisemi

Hiperglisemi, DR gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Kronik hiperglisemi ve diyabetin süresi, retinopati gelişiminde en önemli risk faktörleridir ve kan glikoz düzeyinin sıkı kontrolü, DR'nin başlangıcını geciktirir ve ilerlemesini önler. HbA1c'nin DR için bağımsız bir risk faktörü olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Yüksek HbA1c düzeyi, DR ve DM'deki komplikasyonların başlıca nedenlerinden biri olan glisemik kontrolün kötü olduğunu yansıtır. Daha yüksek bir HbA1c düzeyi, hem DR insidansında artışla hem de hastalığın progresyonu ile ilişkilidir. (14,18)

2.1.3.3. Dislipidemi

Dislipidemi, DR'nin hızlı ilerlemesine neden olan önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak, DR takibinde bu risk faktörü sıklıkla gözden

kaçırılır. Dislipideminin uygun tedavisinin, DR'nin önlenmesine yardımcı olabileceği ifade edilmiştir. (19)

2.1.3.4. Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon DR için önemli bir risk faktörüdür. Sıkı kan basıncı kontrolü ile hastalığın progresyonu önlenebilmektedir. T2DM'li hastaların yaklaşık %40'ında hipertansiyon mevcuttur. Bu oran 75 yaşlarında %60'lara kadar çıkmaktadır. Normal retinal otoregülasyon, gözü, sistemik hipertansiyonun hasarlarından korumaktadır. DR'de kronik hiperglisemi nedeniyle retinal perfüzyonun regülasyonu da bozulmaktadır ve bu nedenle sistemik hipertansiyonun hasarına karşı retinada duyarlılık artmaktadır. Artmış retina kan akımı DR'nin ilerlemesine neden olmaktadır. (12)

2.1.3.5. Nefropati

Nefropati, şiddetli hastalık durumunda DR'nin kötüleşmesi ile ilişkilidir. Böbrek hastalığının tedavisi (renal transplantasyon gibi) DR'nin iyileşmesine neden olur ve panretinal fotokoagülasyona (PRP) yanıtı artırır. (17)

2.1.3.6. Gebelik

Gebelik, bazen DR'nin hızlı progresyonuna neden olur. Gebelik öncesi var olan retinopatinin şiddeti, diyabet kontrolünün kötü olması ve gebelik sırasında gelişen preeklampsi DR progresyonunu ve DMÖ gelişmesini etkileyen faktörlerdir. Gebelikte gelişen DMÖ genellikle doğumdan sonra tedavisiz gerileyebilir. Kendiliğinden gerileyen hastalarda daha sonraki gebeliklerde yine DMÖ gelişirse tedavi edilmesi gerekmez. (17)

2.1.3.7. Diğer Risk Faktörleri

Diğer risk faktörleri arasında anemi, sigara kullanımı, katarakt cerrahisi ve obezite bulunmaktadır.

2.1.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

DR iki evreye ayrılmıştır; NPDR ve PDR. DMÖ diyabetin tüm evrelerinde görülebilir.

2.1.4.1. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

NPDR evresinde retinal mikrovasküler değişiklikler retinanın dış tabakalarında sınırlıdır ve internal limitan membranın (İLM) ötesine geçmez. İntraretinal hemorajiler, mikroanevrizmalar, cotton-wool spotları, intraretinal mikrovasküler anormallikler (İRMA) ve retinal damarlarda dilatasyon ve boncuklanma NPDR'nin karakteristik bulgularıdır. NPDR kendi içinde hafif, orta ve ciddi NPDR şeklinde evrelere ayrılır. NPDR'nin en erken morfolojik belirtisi, kapiller duvarın dışa doğru balonlaşması olarak gelişen ve oftalmoskop ile tespit edilen mikroanevrizmalardır. Bunlar genellikle foveanın temporalinde bulunurlar ve asemptomatiktirler. (1,20)

NPDR'li hastalar ya artan intraretinal vasküler permeabilitenin maküla ödemine neden olması ya da intraretinal kapiller stenozların maküler iskemiye neden olmasıyla görme fonksiyonunu kaybedebilirler. DMÖ olmayan NPDR'li gözlerde kan şekerinin, sistemik hipertansiyonun ve hiperlipideminin regülasyonu dışında net bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ciddi NPDR'li veya daha kötü gözlerde hastanın tedavi ve takiplere uyumu zayıfsa, PRP yapılması değerlendirilmelidir. DMÖ gelişen hastalarda, DR evresinden bağımsız olarak anti-VEGF tedavisi uygulanmalıdır. Vitrektomi cerrahisi ile posterior vitreusun dekole edilmesinin PDR evresine geçişi önleyeceği varsayılmaktadır. Ancak güncel olarak NPDR yönetiminde cerrahinin rolü yoktur. (1)

2.1.4.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati

Retinopati ilerledikçe, kapiller hasar artar ve retinanın perfüzyonu bozulur. Retinanın yaygın iskemisi vazoproliferatif faktörlerin salınmasına ve retinada neovaskülarizasyonların gelişmesine neden olur. Neovaskülarizasyon papillada (NVD), papilla dışındaki retinanın herhangi bir yerinde (NVE) ve iriste (NVI) ortaya

çıkabilir. VEGF, PDR'li hastaların vitreusunda bulunan başlıca proanjiojenik faktörlerden biridir. Bu faktör retina, papilla veya ön segmentte neovaskülarizyon gelişimini uyarabilir. (1,20)

PDR'yi tanımlayan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon 3 aşamada gelişir:

1. Minimal fibröz dokuya sahip ince yeni damarlar, sıklıkla posterior hyaloide tırmanarak İLM'nin ötesine yayılırlar.

2. Bu yeni damar yapılarının boyutu, genişliği ve fibröz komponenti artar.

3. Damar yapıları yerini fibrovasküler dokuya bırakarak geriler. Oluşan bu patolojik yapılar kontrakte olarak traksiyonel retina dekolmanına (TRD) ve traksiyonel maküler ödeme neden olur. (1,20)

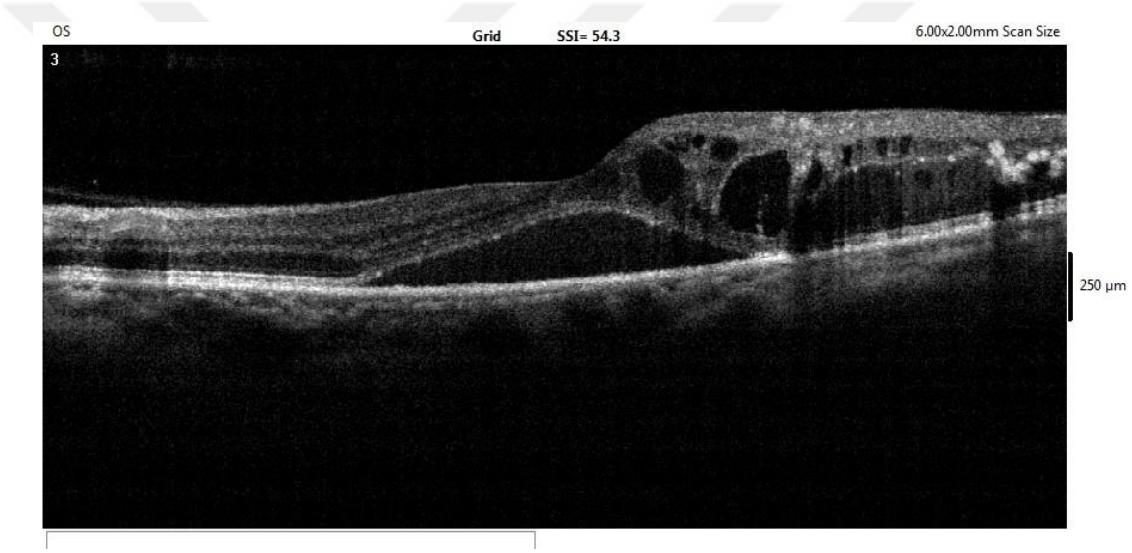
PDR'de tedavinin amacı, PRP ile iskeminin kontrolü ve VEGF seviyelerinin azaltılmasıyla neovaskülarizasyonların geriletilmesidir. PRP tedavisi, VEGF gibi büyüme faktörlerini üreten iskemik retinayı tahrip etmektedir. (1)

Anti-VEGF tedavisi anterior segment neovaskülarizasyonlarının geriletilmesinde ve neovasküler glokomun tedavisinde de başarılı olmaktadır. Ancak fibrovasküler dokularda kontraksiyon gelişebilir ve vitreoretinal traksiyonu artırarak rekürren vitreus hemorajilerine (VİH) ve TRD'ye neden olabilir. PDR veya tedavisi sırasında gelişen bu komplikasyonlar vitreoretinal cerrahi açısından değerlendirilmelidir. (1)

PDR'li hastalarda pars plana vitrektomi endikasyonları; sebat eden vitreus hemorajisi, maksimum PRP'ye rağmen tekrarlayan vitreus hemorajisi, yoğun premaküler subhyaloid hemoraji, maküler alanın dahil olduğu traksiyonel retina dekolmanı, kombine regmatojen ve traksiyonel retina dekolmanı, eritroklastik ve hayalet hücreli glokom, PRP yapılmasını engelleyen medya opasiteleri ve anterior segment neovaskülarizasyonudur. (1)

2.1.4.3. Diyabetik Maküler Ödem

Hipergliseminin etkisiyle kan-retina bariyeri hasarlanır. Retina damarlarından sıvı, protein ve lipidler sızar ve sonuçta DMÖ gelişir (Şekil 1). Retina kalınlığının maküler alanda artması ile DMÖ tanısı konulur. Ayrıca plazma lipoproteinlerinin çökelmesiyle de sert eksüdalar oluşabilir. DMÖ, DR'nin tüm evrelerinde görülebilir. Ancak ileri evrelerde görülme sıklığı daha fazladır. Artan retina kalınlığına bağlı olarak hafif NPDR evresindeki gözlerde bile önemli derecede görme kaybı gelişebilir. Optik koherens tomografi (OCT) ve biyomikroskopik muayene DMÖ tanısında en uygun yöntemlerdir. (1,20)



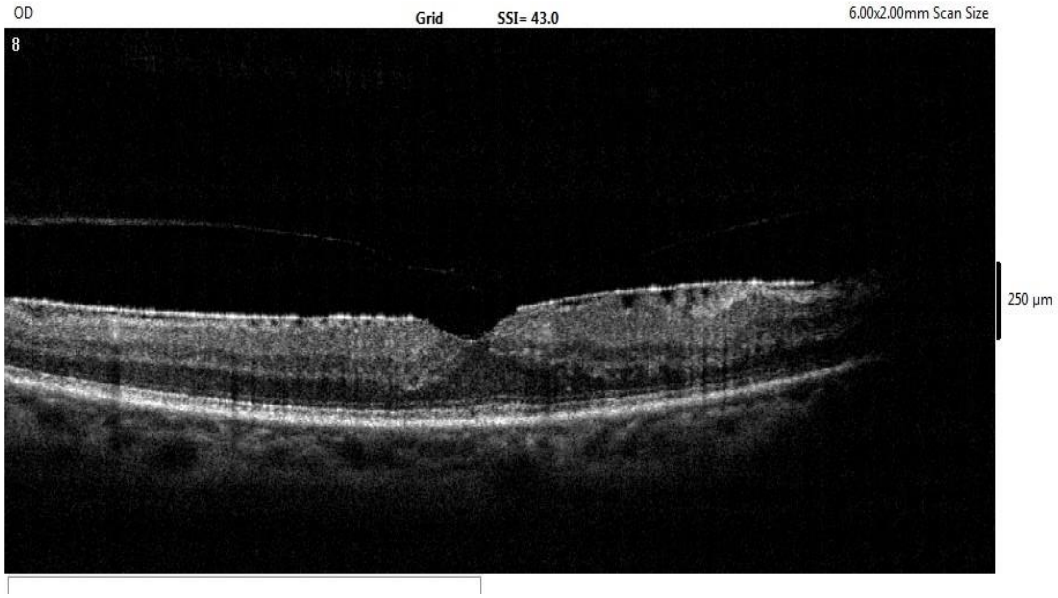
Şekil 1. DMÖ tanısı ile intravitreal enjeksiyon planlanan katılımcılardan birine ait OCT görüntüsü

2.2. Vitreus ve Vitreoretinal Ara Yüzey Hastalıkları

2.2.1. Epiretinal Membran

Epiretinal Membran (ERM), Iwanoff tarafından 1865 yılında İLM boyunca retinanın yüzeyindeki hücresel doku proliferasyonu olarak tanımlanmıştır. Makula üzerindeki retinayı etkilemekte ve yaygın olarak görülmektedir. Retina yüzeyinde grimsi yarı saydam avasküler bir zar olarak görünmektedir. Hastalığın etyolojisi henüz bilinmemektedir. Tanısı OCT ile konulur. ERM'nin kapsamı ve retina morfolojisi

üzerine etkisi OCT ile değerlendirilebilir. Tedavisi ERM ve İLM'nin soyulması ile birlikte pars plana vitrektomidir. (21)



Şekil 2. ERM tanısı ile vitreoretinal cerrahi planlanan katılımcılardan birine ait OCT görüntüsü

2.2.2. İdiyopatik Maküler Hol

Knapp 1869 yılında travma nedenli makülada deliği ilk tanımlayan ve Olgivie 1900 yılında maküler hol terimini ilk kullanan kişidir. Maküler hol fovea merkezinde lokalize olan ciddi görme bozukluğuna yol açan bir retina defektidir.

Fovea merkezi üzerindeki anteroposterior ve tanjansiyel yönlerdeki traksiyonların neden olduğu idiyopatik maküler hol (İMH) ve mekanik künt yaralanmalara bağlı oluşan travmatik maküler hol (TMH) olmak üzere iki tip maküler hol vardır. Güncel literatürde idiyopatik maküler hollerin oluşum mekanizması bilindiği için artık idiyopatik terimi kullanılmamaktadır.

Hastalığın tanı, sınıflandırılma ve takibinde OCT'den yararlanılır. Evre 2 ve üzeri maküler hollerde cerrahi endikasyon gündeme gelmektedir. Cerrahi tedavide İLM soyulması ile birlikte pars plana vitrektomi yapılmakta ve uzun etkili gaz tamponadı uygulanmaktadır. Ayrıca post-operatif yüzüstü yatış pozisyonu da gerekmektedir. (22)



Şekil 3. İMH tanısı ile vitreoretinal cerrahi planlanan katılımcılardan birine ait OCT görüntüsü

2.3. Regmatojen Retina Dekolmanı

Retina dekolmanı (RD), nörosensoriyel retina (NSR) ile altındaki retina pigment epitelinin (RPE) birbirinden ayrılmasıdır. Regmatojen retina dekolmanı (RRD) en sık görülen RD tipidir. RRD'de dekolmanın oluşum mekanizması, retinal yırtık yoluyla vitreus kavitesindeki sıvının subretinal aralığa geçmesi şeklindedir. RRD her yıl popülasyonun yaklaşık %0,01'inde görülür.

Hastalığın patogenezi Jules Gonin tarafından 1902-1921 yılları arasında yapılan kadavra gözlerindeki çalışmalarda, RD'ye retina yırtıklarının neden olduğunun fark edilmesiyle tanımlanmıştır. Bundan önce RRD kör edici bir hastalık olarak kabul edilmekteydi.

Son 80 yıldır RRD tedavisi retinal yırtıklar ile RPE'nin arasındaki boşluğu kapatan ve koryoretinal adezyon oluşması için yeterince uzun süre teması sağlayan cerrahi teknikler üzerine odaklanmıştır. Günümüzde bu mekanizmayla hastalığı tedavi eden üç yaklaşım bulunmaktadır; skleral çökertme, pars plana vitrektomi ve pnömoretinopeksi. (23–25)

2.4. Adropin

Adropin ilk kez 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından bildirilen, ENHO tarafından kodlanan peptit yapıda bir sitokindir. (26) Moleküler ağırlığı 7,927 kDa olan adropin 76 aminoasitten oluşur. (27) Yapılan çalışmalarda adropin'in karaciğer, beyin (metabolik düzenlenme ile ilgili alanlarından), vasküler endotelyal hücreler, ince bağırsak (düz kas hücreleri ve paneth hücreleri), kalp, pankreas ve böbrekten sentezlendiği gösterilmiştir. (28,29)

Enerji dengesi ve tokluk çeşitli dokularda sentezlenen lipit ve glikoz metabolizmasında yer alan sitokinler tarafından düzenlenir. (30) Peptit yapıda bir sitokin olan adropin, enerji homeostazı, insülin duyarlılığı ve diyabetin modülasyonunda yer alır. (28) Ayrıca kronik inflamasyonun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. (31) Yapılan bir çalışmada obez farelere sistemik adropin uygulaması ile insülin duyarlılığında iyileşme, kilo kaybı ve diyabette düzelme olduğu gösterilmiş. (32) Başka bir çalışmada farelere rekombinant adropin uygulanmış ve insülin direnci ile dislipidemide düzelme olduğu saptanmış. (33,34) Streptozosin (STZ) ile indüklenmiş diyabetik farelere adropin uygulanmasının kan glikoz düzeyini, plazma insülinini, karbonhidrat enzimlerini ve hepatik glikojeni önemli ölçüde normale döndürdüğü görülmüş. (35) Bu nedenle adropin'in obezite ile ilgili metabolik bozuklukların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. (26)

Vazodilatatör etkiye sahip olan NO endotel dokudan sentezlenir. Dolayısıyla endotel disfonksiyonu NO'nun azalmasına neden olur. eNOS aktivitesinin azalması NO azalmasının diğer bir nedenidir. (29) Adropin, VEGFR2-PI3K-Akt ve VEGFR2-ERK1/2 yolakları üzerinden eNOS ekspresyonunu artırmaktadır. (29,30,32) Ayrıca eNOS upregülasyonu iskelet kasında kan akışını artırarak insülin duyarlılığını artırabilir. (32)

DR'de endotel disfonksiyonu patolojik süreçte kilit bir rol oynar. (36) Vasküler fonksiyon ve insülin duyarlılığı yakından ilişkilidir. Adropin ile tedavi edilen endotel hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve kapiller benzeri tüp formasyon oluşturmada artış olmuştur. Geçirgenlik ve apoptozisde ise azalma olmuştur. (32) Bir çalışmada

farelerin arka bacak dolaşım iskemisi üzerine adropinin iyileştirme etkisi olduğu, dolayısıyla endotel üzerindeki yararlı etkisi gösterilmiştir. (36) Adropin endotel disfonksiyonu ile ilişkili hastalıkların progresyonunu sınırlandırabilir. (32)

Dokulardan adropin salgılanması gece açlığı sonrası katabolik durum, yüksek açlık trigliserid konsantrasyonları, stres ve yaşlanmadan etkilenir. Kalori kısıtlaması ve yüksek yağlı-düşük şekerli diyet adropin ekspresyonunu artırır. (26,33,37)

Adropin, diyabetik fare pankreasında tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve interlökin 6 (IL-6) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş. Bu nedenle adropin anti-inflamatuar etkiyle DR gelişimine karşı koruyucu olabilir. (38)

Sonuç olarak adropinin diyabet patogenezinde rol oynayabileceği, DR'nin tanısında ve tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. (31,36,38)

2.5. Asprosin

Romero ve arkadaşları tarafından 2016 yılında keşfedilen glukojenik bir adipokin olan asprosin, fibrillin 1 (FBN1) geni tarafından kodlanan profibrillinin C-terminal bölünme ürünüdür. (39–41) Başta beyaz yağ doku olmak üzere, deri, pankreas, akciğer, kalp, tükürük bezleri ve beyinden salgılandığı gösterilmiştir. (41–44) Fizyolojik olarak açlık durumunda salgılanması artarken, beslenmeyle dolaşımdaki seviyesi hızla azalır. Dolaşımdaki asprosin karaciğerde G protein-cAMP-PKA yolağı ile etki ederek hızlı glikoz salınımına neden olur. (41,45,46) Bilinen diğer hedef organları MSS, pankreas, iskelet kası ve kalp kasıdır. (39)

Asprosin eksikliğinde deri altı beyaz yağ dokuda azalma (lipodistrofi) olur. Lipodistrofi beraberinde plazma insülin seviyesinde azalma olur. Buna rağmen öglisemi korunur. (41) Obezite hastalarında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ancak asprosin'in lipid metabolizmasında rol oynadığı ve obeziteyle ilgili olduğu düşünülmektedir. (44,47)

İskelet kası dolaşımdaki glikozun düzenlenmesinde görev alır ve dolaşımdaki glikozun %70'ine yakınını kullanır. Bir çalışmada asprosin'in iskelet kası glikoz alımını artırarak diyabet tedavisinde ve önlenmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir. (48)

T2DM hastalarında asprosin düzeylerinin yemekle ilişkili sirkadiyen salınımında değişiklik olduğu öne sürülmüştür. (45) İnsülin direncinde ve T2DM'de dolaşımdaki asprosin düzeyi patolojik olarak yüksek bulunmuştur. (40) Normal glikoz toleranslı bireylerde tokluk asprosin düzeyi, açlıktakine göre belirgin olarak düşüktür. (48) T2DM'li bireylerde ise tokluk ve açlık asprosin düzeyleri birbirine yakın olarak ölçülmüştür. (43,46)

Farelere subkutan yolla asprosin verildiğinde glikoz seviyesinde ani artış olduğu görülmüştür. Enjeksiyondan 15 dk sonra gelişen kompansatuar hiperinsülinemi ile 60 dk sonra kan şekeri normal düzeye dönmüştür. Bu çalışmada asprosin enjeksiyonuna yanıt olarak glukagon, katekolamin ve glukokortikoid gibi katabolik hormon düzeyleri etkilenmemiştir. (41)

Asprosini hedefleyen antikorların diyabetik farelere enjekte edildiği bir çalışmada dolaşımdaki kan şekeri ve insülin düzeylerinin azaldığı görülmüş. (49) Başka bir çalışmada anti-asprosin monoklonal antikorlarının kan şekerini, iştahı ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiş. Dolayısıyla diyabet ve obezitenin tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiş. (42,50)

Dolaşımdaki yüksek asprosin, hiperglisemiye yol açar. Uzun süreli hiperglisemi sonucu retinadaki aldoz redüktaz aktivitesi artar ve hücre içinde artan sorbitol retinaya zarar verir. Yine hiperglisemiye bağlı artan oksidatif stres diyabetik komplikasyonların başlamasına ve progresyonuna yol açar. (49) Sonuç olarak asprosin glikoz ve lipid düzensizliğinin ve insülin direncinin erken bir göstergesi olabilir. T2DM gelişme riski açısından bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. (39,43) Diyabetli hastalarda, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati gibi komplikasyonların gelişimini ve progresyonunu değerlendirmede klinisyenlere destek olabilir. (51,52)

2.6. İrisin

İrisin ilk kez 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından bildirilen, FNDC5'in proteolitik bölünmesiyle üretilen bir miyokindir. Molekül ağırlığı 12.587 kDa olan irisin 112 aminoasitten oluşur. (53–55)

İrisin, fiziksel aktivite, soğuk şartlar ve PGC-1α aktivasyonuna yanıt olarak miyositlerden salınarak iskelet kası ile diğer dokular arasında haberleşme görevi görür. (54,56,57) Ayrıca kalp kası, yağ dokusu, karaciğer, pankreas ve beyinde de salgılandığı gösterilmiştir. (58)

İrisin farelerde beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini indükler ve enerji tüketimini artırır. (59,60) Metabolizmayı iyileştirir. Kilo alımına ve insülin direncine karşı koruma sağlar. Beyaz yağ dokusu trigliseridlerin depolandığı birincil bölge iken, kahverengi yağ dokusunun birincil görevi enerji tüketimidir. Bu nedenle kahverengi yağ dokusu metabolizma hastalıkları ile obeziteyi tedavi etmede potansiyel bir odak haline gelmiştir. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %60'ı doğrudan kilo alımına bağlanabilir. (61)

DR patogenezinde inflamasyonun rolü önemlidir. İnterlökin-17A'nın (IL-17A) güçlü bir proinflamatuar aktivitesi bulunmaktadır ve inflamatuar süreçlerde kritik bir rol oynar. Diyabette retinopati gelişimini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Endotelyal hücrelerde enflamatuar faktörlerin salgılanmasını indükler. Bu da kan retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Ayrıca retinada lokal inflamasyona ve immün yanıta yol açabilir. İrisin'in, IL-17A'yı düzenleyerek DR'yi önleyici anti-enflamatuar bir ajan gibi davrandığı bulunmuştur. Dolayısıyla irisin'in DR'nin, NPDR'den PDR'ye ilerlemesini önlemeye veya yavaşlatmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. (60,62,63)

Yapılan bir araştırmada irisin'in T2DM'de bozulmuş endotel fonksiyonunu iyileştirdiği bulunmuştur. Bu çalışmada diyabetik aort endotelinde irisin'in koruyucu etkileri gösterilmiş (64), ve yine başka bir çalışmada farelerde endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. (65)

Yeni başlangıçlı ve uzun süren T2DM hastalarında serum irisin seviyeleri normale kıyasla daha düşük saptanmıştır. Diyabetik retinopatili hastalarda vitreus ve serumdaki irisin düzeyi kıyaslanmış, hastalığın şiddeti arttıkça irisin düzeyinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Yine serum irisin düzeyinin diyabetik nefropati varlığını saptayabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle irisin mikrovasküler hastalıklar için biyobelirteç olabilir ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının patogenezi hakkında yeni bir bakış açısı sağlayabilir. Hastalığı önlemede, hastalığın erken tanı ve tedavisinde ümit vadedebilir. (58,66)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Demografik Yapı

Randomize, vaka-kontrol şeklinde tasarlanan çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun B.30.2.ATA.0.01.00/502 sayı numaralı etik kurulundan onay alındıktan sonra başlandı. Bu çalışmanın bütçesi Atatürk Üniversite'nin Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince karşılanmıştır (Proje Kodu: TTU-2022-11217). Çalışma öncesinde hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında detaylı bilgi verildi. Hastalardan yazılı onamları alındı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yürütüldü. Haziran 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran 24 erkek hastanın 24 gözü ile 20 kadın hastanın 20 gözü olmak üzere toplam 44 hastanın 44 gözü çalışmaya alındı. Çalışmada araştırma grupları VİH ve TM tanılarıyla vitreoretinal cerrahi endikasyonu olan PDR'li 10 hastanın 10 gözü, intravitreal enjeksiyon endikasyonu olan NPDR'li 24 hastanın 24 gözü ile oluşturuldu. Kontrol grubu ise herhangi bir sistemik hastalığı olmayan İMH, ERM ve RRD tanıları ile vitreoretinal cerrahi endikasyonu olan 10 hastanın 10 gözü ile oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların preoperatif safhada yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi antropometrik özellikleri ile tıbbi geçmiş, HbA1c, serum lipid değerleri, kretinin değerleri, oftalmolojik muayene bulguları (görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi ve göz içi basıncı ölçümü) gibi klinik özellikleri kaydedildi. Ayrıca diyabetli hastaların hastalık süreleri ve insülin kullanım süreleri kaydedildi. Genel obezitenin bir değerlendirmesi olarak VKİ (Vücut kitle indeksi), kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1- Kliniğe başvuran 18-79 yaş arası TM'nin eşlik etmediği VİH nedeniyle vitreoretinal cerrahi endikasyonu olan

2- Kliniğe başvuran 18-79 yaş arası TM'nin eşlik ettiği VİH nedeniyle vitreoretinal cerrahi endikasyonu olan
3- Kliniğe başvuran 18-79 yaş arası VİH'nin eşlik etmediği, traksiyonel dekolman gelişmemiş olan TM'ler nedeniyle vitreoretinal cerrahi endikasyonu olan
4- Kliniğe başvuran 18-79 yaş arası NDRP evresinde olup DMÖ nedeniyle intravitreal Anti-VEGF enjeksiyonu endikasyonu olan
5- Kliniğe başvuran 18-79 yaş arası idiyopatik maküler hol, epiretinal membran ve regmatojen retina dekolmanı tanılarıyla vitreoretinal cerrahi endikasyonu olan ve diyabetik olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1- 18 yaşından küçük ve 79 yaşından büyük hastalar
2- Aktif üveit, glokom, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retinal arter tıkanıklığı olan hastalar
3- Geçirilmiş üveit atağı bulgusu olan hastalar
4- Bilinen kalp, böbrek, karaciğer, hematolojik hastalık, onkolojik hastalık öyküsü olan veya non-koopere hastalar
5- Son 1 ay içerisinde intravitreal enjeksiyon, lazer fotokoagülasyon öyküsü olan ve pars plana vitrektomi yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Kan ve Vitreus Örnekleri

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan ya da cerrahi müdahale yapılmadan önce rutin biyokimya tetkikleri için en az 10 saatlik gece açlığından sonra alınan kan örnekleri pıhtılaşma için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C'de, 4000 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80˚C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

Kontrol grubunda MH, ERM ve RRD endikasyonları ile ve PDR grubunda VİH ve TM endikasyonları ile vitreoretinal cerrahi yapılan hastalardan steril şartlar

sağlandıktan sonra, üst nazal, üst temporal ve alt temporalden limbusun 3-3,5 mm gerisinden (fakik gözlerde 3,5 mm, psödofakik gözlerde 3,0 mm) sklerotomi yapılarak trokarlar girildi. Ardından alt temporaldeki trokardan infüzyon kanülü girildi. İnfüzyon kanülü kontrol edildikten sonra infüzyondan vitreusa gelen serum açılmadan önce, gözde hipotoni oluşumuna izin verilmeden üst nazal trokar yoluyla manuel aspirasyonla 0,3-0,4 mL vitreus örneği alındı. Sonra infüzyon açılarak pars plana vitrektomi prosedürüne devam edildi.

NPDR grubunda örnek alımı için intravitreal enjeksiyon endikasyonu olan hastalar seçildi. İntravitreal enjeksiyon yapılan hastalardan steril şartlar sağlandıktan sonra üst temporalden vitreus tap yöntemiyle 0,3-0,4 mL vitreus alındı. Vitreus alındıktan sonra Anti-VEGF ajan uygulandı. Alınan vitreus miktarı kadar BSS solüsyonu göz içine verildi.

Çalışma için alınan vitreus örnekleri insülin enjektörü içerisine çekildi. Vitreus örnekleri buz aküsü üzerinde çanta içerisine yerleştirilerek derhal Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na nakledildi. Burada örnekler insülin enjektöründen ependorf tüplerine aktarıldı. Vitreus örnekleri serum örnekleri ile birlikte -80˚C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

Hastalar 1. gün, 3. gün 1. hafta, 1. ay ve 6. ayda kontrole çağrıldı. Çalışmaya katılan hiçbir hastada yapılan işlemler ile ilgili herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

3.3. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum ve vitreus adropin, asprosin ve irisin düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Serum adropin, asprosin ve irisin düzeyleri ELISA yöntemiyle, "Human Adropin ELISA Kit" (Bostonchem, USA), Human Asprosin ELISA Kit" (Bostonchem, USA) ve Human İrisin ELISA Kit" (Bostonchem, USA), kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan adropin, asprosin ve irisin'e karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikroplate'lere serum, vitreus ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan adropin, asprosin ve irisin molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Adropin, asprosin ve irisin için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki adropin, asprosin ve irisin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki adropin, asprosin ve irisin konsantrasyonu sırasıyla pg/mL, ng/mL ve pg/mL cinsinden hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri bilgisayara yüklendi ve istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS24 (Statistical Package fort he Social Sciences, IBM) programı kullanıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Veri dağılımının normalliği analitik yöntemler ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyduğu tespit edilen veriler Oneway ANOVA testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uymadığı saptanan veriler Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Antropometrik özellikler ile biyokimyasal parametreler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yapılan ölçümlerin tanısal değerlerinin saptanması için ROC eğrileri hesaplandı. Youden indeksi ile duyarlılık ve özgüllük değer toplamlarının en yüksek olduğu nokta ile kesme değerleri belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05'den küçük olması olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda PDR'ye bağlı VİH ve TM membran tanılarıyla vitreoretinal cerrahi endikasyonu olan 10 hasta ile NPDR'ye bağlı intravitreal enjeksiyon endikasyonu olan 24 hasta olmak üzere toplam 34 hasta araştırma grubunu oluşturmaktaydı. Kontrol grubunda ise 6 idiyopatik maküler hol, 2 epiretinal membran ve 2 regmatojen retina dekolmanı tanılarıyla vitreoretinal cerrahi planlanan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan toplam 10 hasta bulunmakta idi. Toplam 44 hastanın araştırıldığı çalışmada işlem öncesi tanılar işlem sırasında doğrulanmıştır.

PDR grubu dört kadın ve altı erkek hastadan oluşmaktaydı. NPDR grubu 12 kadın ve 12 erkek hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu dört kadın altı erkek hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı (%)

	Kadın	Erkek	Toplam
PDR	4 (%40)	6 (%60)	10 (%22.7)
NPDR	12 (%50)	12 (%50)	24 (%54.5)
Kontrol	4 (%40)	6 (%60)	10 (%22.7)
Toplam	20 (%45.5)	24 (%54.5)	44 (%100)

PDR:Proliferatif diyabetik retinopati, NPDR:Non-proliferatif diyabetik retinopati

PDR grubunun yaş ortalaması 61.5 (52-69) yıl, NPDR grubunun yaş ortalaması 66 (47-76) yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 69 (33-75) yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.122$). Hastaların VKİ'leri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.154$). PDR ve NPDR gruplarında diyabet süresi ve insülin kullanım süreleri kıyaslandığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.203$ ve $p=0.419$). Laboratuar tetkiklerinden total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve kreatinin değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı (T.kolesterol için p=0.408, LDL için p=0.199, HDL için p=0.452, trigliserid için p=0.198 ve kreatinin için p=0.075). HbA1c değerleri kıyaslandığında ise PDR ve NPDR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p=0.051), PDR grubu ve kontrol grubu ile NPDR grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (sırasıyla p<0.03 ve p<0.01, Kruskal-Wallis Test). (Tablo 2, Şekil 4 ve Tablo 3)

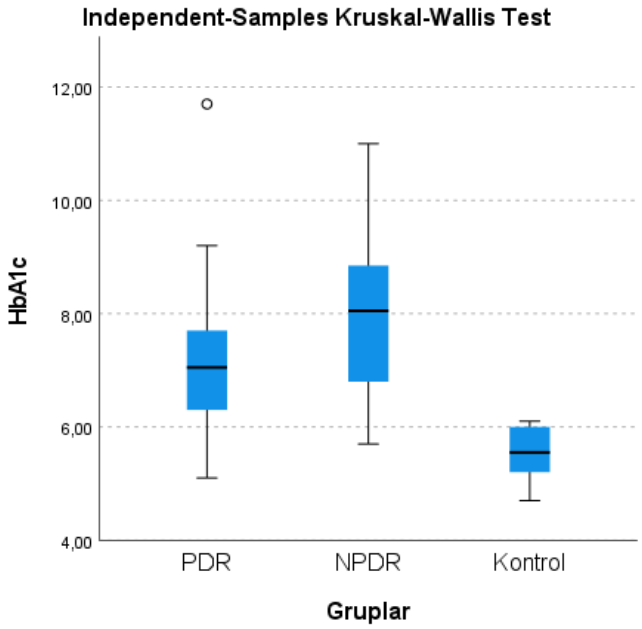
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri-1

Sıra	Cinsiyet	Yaş	Grup	VKİ	HbA1c (%)	T.Kolesterol	HDL	LDL	Trigliserit	Kreatinin	DM süresi(Yıl)	İnsülin kullanımı(Yıl)
1	K	52	PDR	28.3	5.1	207	42	136	217	0.7	3	0
2	E	65	PDR	24.8	6.5	128	54	77	69	0.8	6	0
3	K	69	PDR	38.6	6.8	130	37	59	116	1.2	16	9
4	K	60	PDR	30.9	11.7	124	36	56	142	0.7	17	12
5	E	58	PDR	27.8	9.2	156	48	78	74	0.9	20	6
6	E	57	PDR	37	7.4	171	42	104	167	1.3	26	10
7	E	63	PDR	33.3	7.7	182	44	98	68	0.8	30	10
8	K	66	PDR	26.4	5.3	210	38	127	88	0.8	20	17
9	E	64	PDR	40.4	7.3	133	27	73	151	1.3	36	35
10	E	60	PDR	31.1	6.3	147	31	80	136	1.2	10	0
11	K	52	NPDR	27.5	7.9	204	48	121	83	1.2	20	5
12	E	76	NPDR	27.8	9.3	224	35	136	216	0.9	14	0
13	E	67	NPDR	32	5.7	106	31	56	85	0.7	10	0
14	E	59	NPDR	24.2	8.3	191	39	102	155	0.8	15	0
15	E	69	NPDR	26.1	8.7	129	27	64	150	1.4	15	0
16	K	47	NPDR	29.7	9.9	277	32	170	200	0.6	2	2
17	K	66	NPDR	43.5	9.7	173	38	91	74	0.7	12	10
18	K	66	NPDR	30.3	8.5	126	39	68	66	1.1	18	14
19	E	56	NPDR	36.4	8.2	157	30	97	103	1.2	12	2
20	E	70	NPDR	24.6	6.4	115	24	65	113	0.9	5	0
21	E	75	NPDR	26.9	7.8	115	45	48	74	0.8	10	10
22	E	67	NPDR	23.5	8.2	162	32	87	169	0.9	25	20
23	K	73	NPDR	24.5	6.2	274	27	109	634	0.9	20	0
24	K	68	NPDR	27.5	6.2	166	24	92	213	2	10	5
25	K	65	NPDR	33.2	8.6	220	44	158	187	1	15	13
26	K	60	NPDR	25	7.4	194	46	94	252	0.7	22	22
27	K	74	NPDR	33.3	9.6	192	40	105	265	1	20	17
28	K	65	NPDR	27.8	9	134	72	69	76	0.8	15	3
29	E	71	NPDR	25.8	6.9	177	42	136	127	1	20	5

Tablo 2. (Devamı)

30	E	55	NPDR	21.5	11	173	45	127	120	0.7	17	16
31	K	61	NPDR	32.4	6.8	209	56	143	203	0.7	2	0
32	E	60	NPDR	27.4	6.7	197	36	117	128	1.1	7	3
33	E	68	NPDR	26.1	7.4	225	44	133	212	0.9	15	0
34	K	63	NPDR	35.4	6.8	202	71	85	87	0.7	17	6
35	E	69	İMH	29.3	6.1	176	40	117	136	0.8		
36	K	71	İMH	28.8	6	221	29	131	256	0.4		
37	E	33	RRD	25	4.7	138	34	94	124	0.9		
38	K	69	ERM	31.3	5.4	158	43	88	67	0.5		
39	E	72	ERM	22.9	5.2	93	32	62	62	0.5		
40	K	63	İMH	28	5.1	208	68	145	81	0.7		
41	E	53	RRD	26.2	5.7	201	47	148	137	0.7		
42	E	68	İMH	33.2	5.7	163	49	117	63	0.6		
43	E	74	İMH	24.9	5.4	152	49	103	64	1.6		
44	K	75	İMH	27.5	6.1	257	52	131	190	0.9		

K:Kadın, E:Erkek, DM:Diyabetes mellitus, PDR:Proliferatif diyabetik retinopati, NPDR:Non-proliferatif diyabetik retinopati, İMH:İdiyopatik maküler hol, RRD:Regmatojen retina dekolmanı, ERM:Epiretinal membran.



Şekil 4. Grupların serum HbA1c düzeylerinin gösterimi (Kruskal Wallis Testi)

HbA1c değeri PDR grubunda %7.05 (5.1-11.7), NPDR grubunda %8.05 (5.7-11) ve kontrol grubunda %5.55 (4.7-6.1) idi. DM süresi PDR grubunda 18.5 (3-36) yıl

ve NPDR grubunda 15 (2-25) yıl idi. PDR grubunda üç hasta (%30) ve NPDR grubunda 16 hasta (%66.6) insülin tedavisi almakta idi. Geri kalan hastalar oral hipoglisemik ajan kullanmakta idi (PDR grubunda yedi hasta ile NPDR grubunda sekiz hasta). (Tablo 3)

Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özellikleri-2

Değişkenler	PDR n=10	NPDR n=24	Kontrol n=10	P
Yaş	61.5 (52-69)	66 (47-76)	69 (33-75)	0.122***
Cinsiyet n(%)	10 (%22.5)	22 (%50)	10 (%22.5)	
Kadın	4 (%40)	12 (%50)	4 (%40)	
Erkek	6 (%60)	12 (%50)	6 (%60)	
VKİ. kg/m^2	31 (24.8-40.4)	27.5 (21.5-43.5)	27.75 (22.9-33.2)	0.154***
HbA1c	7.05 (5.1-11.7)	8.05 (5.7-11)	5.55 (4.7-6.1)	<0.01***
T.kolesterol	158.8 ± 32.38	180.92 ± 46.23	176.7 ± 46.7	0.408*
HDL	40 (27-54)	39 (24-72)	45 (29-68)	0.452***
LDL	88.8 ± 26.97	103.04 ± 32.9	113.6 ± 27.1	0.199*
Trigliserid	126 (68-217)	139 (66-634)	102.5 (62-256)	0.198***
Kreatinin	0.845 (0.72-1.29)	0.9 (0.58-2.03)	0.69 (0.43-1.55)	0.075***
DM süresi	18.5 (3-36)	15 (2-25)		0.203**
İnsülin kul.süre	9.5 (0-35)	4 (0-22)		0.419**
Vitreus Adropin	600.99 ± 122.02	794.63 ± 197.44	1036.55 ± 101.05	<0.01*
Serum Adropin	1039.61 ± 147.84	1378.23 ± 220.74	1670.26 ± 99.87	<0.01*
Vitreus Asprosin	21 ± 3.25	17.07 ± 2.39	11.36 ± 1.01	<0.01*
Serum Asprosin	49.21 ± 9.05	35.95 ± 1.47	25.94 ± 1.40	<0.01*
Vitreus İrisin	170.1 ± 93.3	259.5 ± 90.1	357.26 ± 69.4	<0.01*
Serum İrisin	267.77 ± 135.75	442.89 ± 172.74	602.9 ± 154.99	<0.01*

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.
p <0.05, istatistiksel anlamlılığı belirtir.
*: Oneway ANOVA Testi
**: Mann-Whitney Testi
***: Kruskal-Wallis Testi

Kısaltmalar: PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati, VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus

Hastaların serum adropin değerleri karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p<0.01). Serum asprosin değerleri karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p<0.01). Serum irisin değerleri karşılaştırıldığında ise yalnızca PDR ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (PDR ile

kontrol grubu arasında p<0.01 iken PDR ile NPDR grubu arasında p=0.019 ve NPDR ile kontrol grubu arasında p=0.036). (Tablo 4 ve Tablo 5) (Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7)

Tablo 4. Grupların serum adropin, asprosin ve irisin değerleri

		Sayı	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Adropin (pg/ml)	PDR	10	1039.61	147.83	850.65	1374.97
	NPDR	24	1378.22	220.74	933.16	1758.73
	Kontrol	10	1670.25	99.87	1524.14	1849.26
	Toplam	44	1367.64	281.26	850.65	1849.26
Asprosin (ng/ml)	PDR	10	49.21	9.05	25.05	60.46
	NPDR	24	35.95	1.47	35.04	40.70
	Kontrol	10	25.94	1.40	25.02	29.34
	Toplam	44	36.69	9.07	25.02	60.46
İrisin (pg/ml)	PDR	10	267.77	135.75	40.12	452.01
	NPDR	24	442.89	172.74	181.36	725.99
	Kontrol	10	602.91	154.99	392.21	853.55
	Toplam	44	439.46	194.73	40.12	853.55

PDR:Proliferatif diyabetik retinopati, NPDR:Non-proliferatif diyabetik retinopati,
SD: Standart deviasyon

Oneway ANOVA Testi

Tablo 5. Gruplar arasında serum ve vitreustaki adropin, asprosin ve irisin değerlerinin karşılaştırılması

	PDR Grubu NPDR Grubu	**PDR Grubu Kontrol Grubu**	**NPDR Grubu Kontrol Grubu**
Vitreus Adropin P değeri	0.01*	<0.01*	<0.01*
Serum Adropin P değeri	<0.01*	<0.01*	<0.01*
Vitreus Asprosin P değeri	<0.01*	<0.01*	<0.01*
Serum Asprosin P değeri	<0.01*	<0.01*	<0.01*
Vitreus İrisin P değeri	**0.027**	<0.01*	0.014*
Serum İrisin P değeri	**0.019**	<0.01*	**0.036**

* p<0.017
**Bonferroni düzeltmeli Oneway ANOVA testi

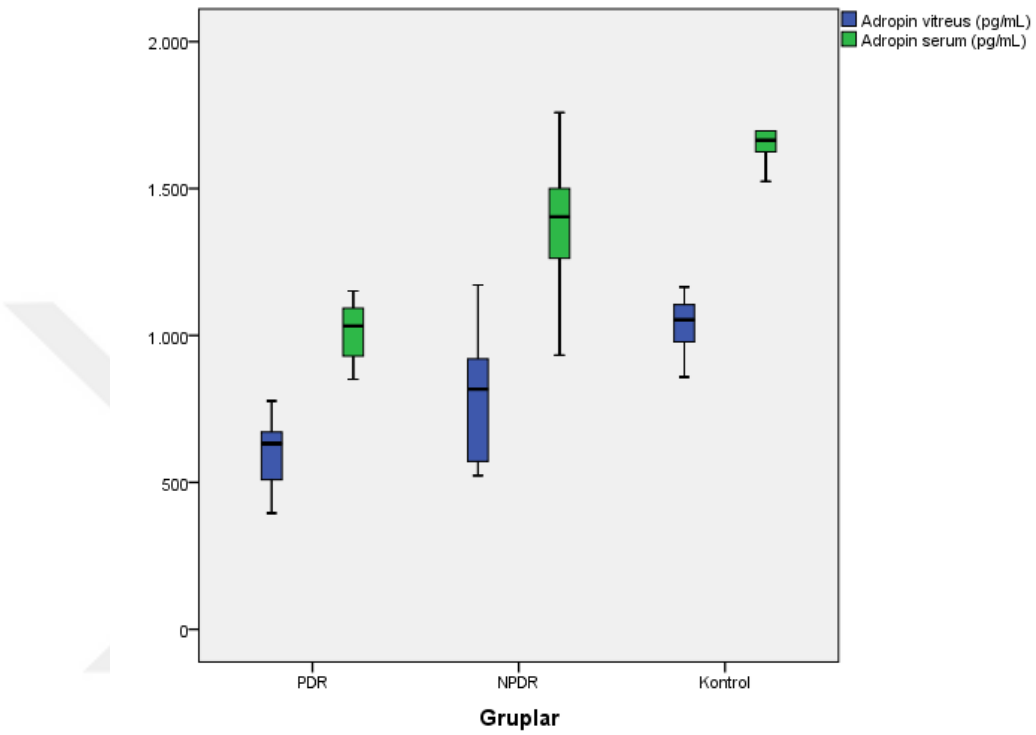
Hastaların vitreus adropin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (PDR ile NPDR grubu arasında p=0.01 ve diğer gruplar arasında p<0.01). Vitreus asprosin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p<0.01). Vitreus irisin değerleri karşılaştırıldığında ise PDR ile NPDR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p=0.027), diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (PDR ile kontrol grubu arasında p<0.01ve NPDR ile kontrol grubu arasında p=0.014). (Tablo 5 ve Tablo 6) (Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7)

Tablo 6. Grupların vitreus adropin, asprosin ve irisin değerleri

		Sayı	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Adropin (pg/ml)	PDR	10	600.9960	122.02268	395.26	776.83
	NPDR	24	794.6279	197.43806	523.45	1171.55
	Kontrol	10	1036.5470	101.04933	858.35	1164.94
	Toplam	44	805.6023	219.79737	395.26	1171.55
Asprosin (ng/ml)	PDR	10	21.0000	3.24893	12.27	24.63
	NPDR	24	17.0696	2.38825	10.13	22.60
	Kontrol	10	11.3640	1.00751	10.18	13.45
	Toplam	44	16.6661	4.05823	10.13	24.63
İrisin (pg/ml)	PDR	10	170.0980	93.31047	50.81	302.45
	NPDR	24	259.5050	90.06524	149.69	438.25
	Kontrol	10	357.2610	69.40735	300.87	541.09
	Toplam	44	261.4025	106.05267	50.81	541.09

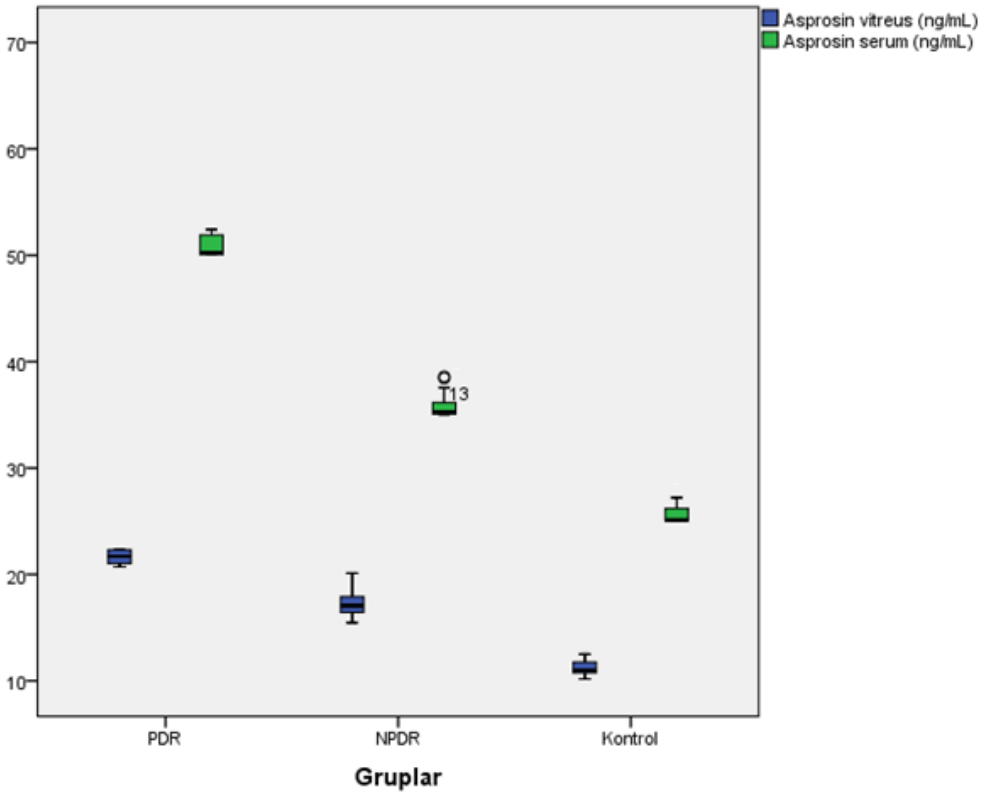
PDR:Proliferatif diyabetik retinopati, NPDR:Non-proliferatif diyabetik retinopati, SD: Standart deviasyon

Serum adropin (pg/ml) değeri; PDR grubunda 1039.6 ± 147.8, NPDR grubunda 1378 ± 220.7, kontrol grubunda 1670.3 ± 99.9. Vitreus adropin (pg/ml) değeri; PDR grubunda 600.99 ± 122.02, NPDR grubunda 794.63 ± 197.44, kontrol grubunda 1036.55 ± 101.05 idi. (Şekil 5)



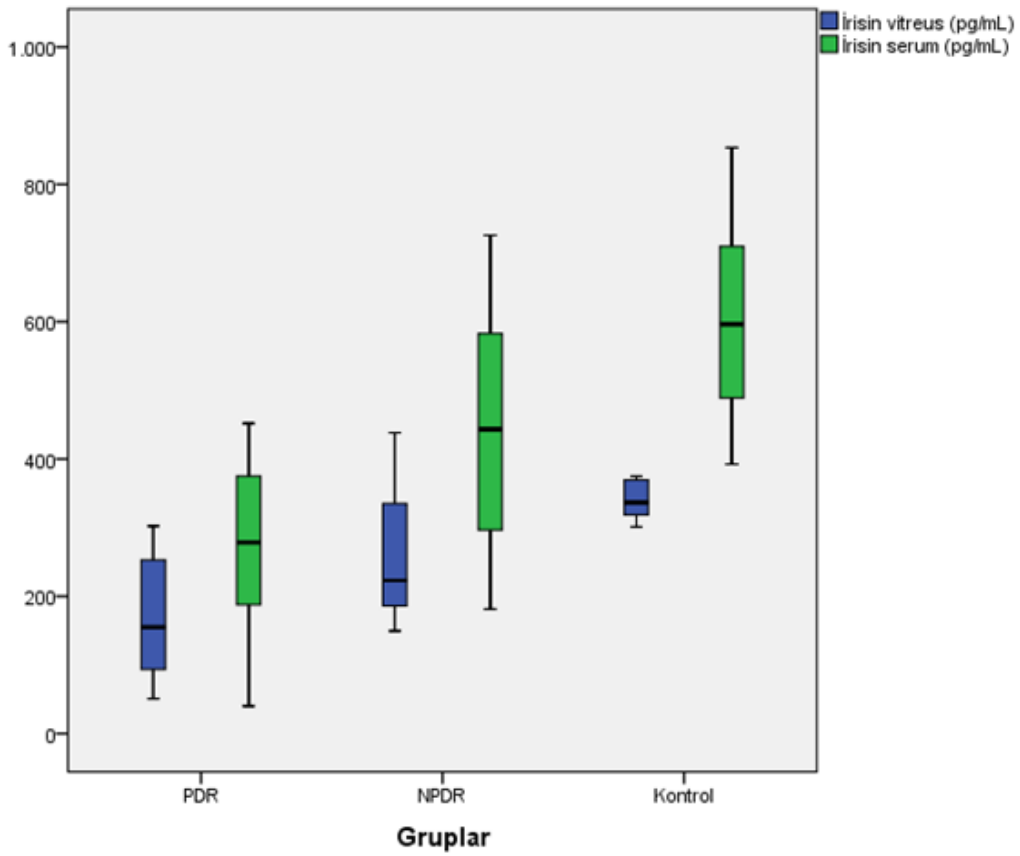
Şekil 5. Grupların serum ve vitreus adropin düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi

Serum asprosin (ng/ml) değeri; PDR grubunda 49.2 ± 9.05, NPDR grubunda 35.95 ± 1.47, kontrol grubunda 25.94 ± 1.4. Vitreus asprosin (ng/ml) değeri; PDR grubunda 21.0 ± 3.25, NPDR grubunda 17.07 ± 2.39, kontrol grubunda 11.36 ± 1.0 idi. (Şekil 6)



Şekil 6. Grupların serum ve vitreus asprosin düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi

Serum irisin (pg/ml) değeri; PDR grubunda 267.77 ± 135.75, NPDR grubunda 442.89 ± 172.74, kontrol grubunda 602.91 ± 154.99 idi. Vitreus irisin (pg/ml) değeri; PDR grubunda 170.1 ± 93.31, NPDR grubunda 259.50.63 ± 90.06, kontrol grubunda 357.26 ± 69.41 idi. (Şekil 7)



Şekil 7. Grupların serum ve vitreus irisin düzeylerinin Box-plot grafiği ile gösterimi

Vitreus ve serumdaki adropin, asprosin ve irisin değerleri ile serum HbA1c değerlerinin Pearson korelasyon analizleri yapıldı. Vitreus adropin değeri serum adropin (r=0.469, p<0.01), vitreus irisin (r=0.510, p<0.01) ve serum irisin (r=0.466, p<0.01) ile pozitif yönde anlamlı olarak korele iken vitreus asprosin (r=-0.561, p<0.01), serum asprosin (r=-0.593, p<0.01) ve HbA1c (r=-0.341, p=0.023) ile negatif yönde anlamlı olarak korele idi. Serum adropin değeri serum irisin (r=0.423, p<0.01) ile pozitif yönde anlamlı olarak korele iken vitreus asprosin (r=-0.689, p<0.01) ve serum asprosin (r=-0.655, p<0.01) ile negatif yönde anlamlı olarak korele idi. Vitreus asprosin değeri ile serum asprosin (r=0.717, p<0.01) ve HbA1c (r=0.341, p=0.023) pozitif yönde anlamlı olarak korele iken vitreus irisin (r=-0.484, p<0.01) ve serum irisin (r=-0.435, p<0.01) ile negatif yönde anlamlı olarak korele idi. Serum asprosin değeri vitreus irisin (r=-0.471, p<0.01) ve serum irisin (r=-0.495, p<0.01) ile negatif yönde anlamlı olarak korele idi. Vitreus irisin değeri serum irisin (r=0.588, p<0.01) ile pozitif yönde anlamlı olarak korele iken HbA1c (r=-0.309, p=0.041) ile negatif yönde

anlamlı olarak korele idi. Hba1c değeri ile serum adropin, serum asprosin ve serum irisin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. Serum adropin ile vitreus irisin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo 7)

Tablo 7. Pearson korelasyon analizi sonuçları

Pearson Korelasyon		Serum Adropin	Vitreus Asprosin	Serum Asprosin	Vitreus İrisin	Serum İrisin	HbA1c %
Vitreus Adropin	Katsayı	0.469**	-0.561**	-0.593**	0.510**	0.466**	-0.341*
	Sig.(2-tailed)	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.023
Serum Adropin	Katsayı		-0.689**	-0.655**	0.287	0.423**	-0.189
	Sig.(2-tailed)		0.000	0.000	0.059	0.004	0.219
Vitreus Asprosin	Katsayı			0.717**	-0.484**	-0.435**	0.341*
	Sig.(2-tailed)			0.000	0.001	0.003	0.023
Serum Asprosin	Katsayı				-0.471**	-0.495**	0.257
	Sig.(2-tailed)				0.001	0.001	0.092
Vitreus İrisin	Katsayı					0.588**	-0.309*
	Sig.(2-tailed)					0.000	0.041
Serum İrisin	Katsayı						-0.209
	Sig.(2-tailed)						0.174

**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed).

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed).

VKİ değeri ile vitreus irisin (r=-0.384, p=0.021) negatif yönde anlamlı olarak korele idi. HDL değeri ile vitreus adropin (r=0.364, p=0.015) pozitif yönde anlamlı olarak korele idi. LDL değeri ile serum asprosin (r=-0.312, p=0.039) negatif yönde anlamlı olarak korele idi. DM süresi ile vitreus asprosin (r=0.528, p<0.01) ve serum asprosin (r=0.505, p<0.01) pozitif yönde anlamlı olarak korele iken vitreus adropin

(r=-0.367, p=0.014), serum adropin (r=-0.468, p<0.01), vitreus irisin (r=-0.450, p<0.01) ve serum irisin (r=-0.316, p=0.036) negatif yönde anlamlı olarak korele idi. İnsülin kullanım süresi ile vitreus asprosin (r=0.357, p=0.017) ve serum asprosin (r=0.354, p=0.018) pozitif yönde anlamlı olarak korele idi. (Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların irisin ve asprosin seviyeleri ile demografik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren Pearson korelasyon tablosu

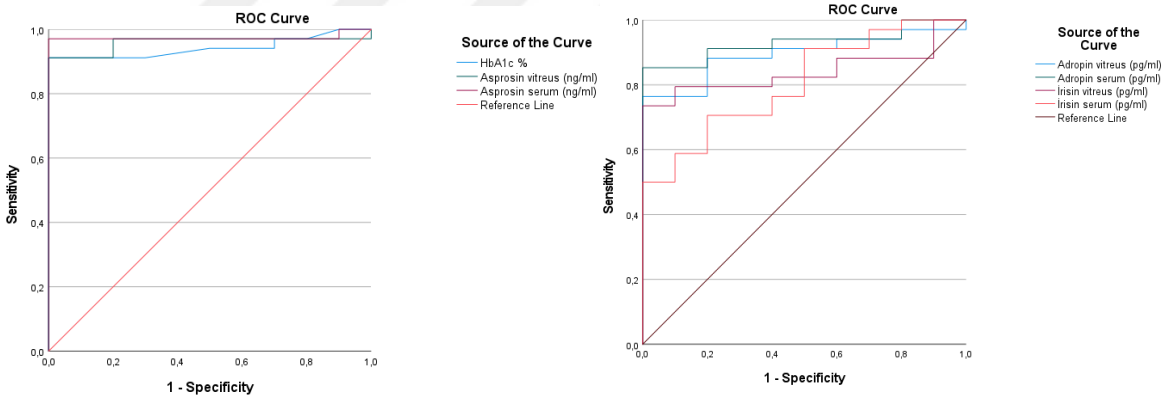
		Yaş	VKİ	T.kol esterol	HDL	LDL	Trigli serit	Krea tinin	DM süresi	İnsülin k. süre
Vitreus Adropin	r	0.210	-0.183	0.196	0.364	0.273	0.013	-0.135	-0.367	-0.156
	p	0.171	0.233	0.203	0.015	0.072	0.935	0.382	0.014	0.312
Serum Adropin	r	0.117	-0.061	0.046	-0.051	0.101	0.081	-0.200	-0.468	-0.235
	p	0.451	0.694	0.768	0.741	0.513	0.601	0.193	0.001	0.125
Vitreus Asprosin	r	-0.142	0.175	0.064	-0.110	-0.007	0.044	0.155	0.528	0.357
	p	0.359	0.255	0.680	0.478	0.964	0.776	0.314	0.000	0.017
Serum Asprosin	r	-0.084	0.192	-0.176	-0.150	-0.312	-0.051	0.132	0.505	0.354
	p	0.587	0.211	0.253	0.333	0.039	0.744	0.393	0.000	0.018
Vitreus İrisin	r	0.130	-0.348	0.089	0.006	0.231	0.087	0.049	-0.450	-0.288
	p	0.399	0.021	0.565	0.971	0.132	0.574	0.752	0.002	0.058
Serum İrisin	r	0.264	-0.266	0.175	-0.104	0.180	0.216	-0.043	-0.316	-0.286
	p	0.083	0.080	0.257	0.501	0.241	0.158	0.780	0.036	0.060

ROC eğrisi ve youden indeksi kullanılarak adropin, asprosin, irisin ve HbA1c'nin duyarlılık, özgüllük ve kesme değerleri hesaplandı. Hastalar diyabetik (34 hasta) ve non-diyabetik (10 hasta) olarak gruplandığında serum HbA1c, serum adropin, serum asprosin ve vitreus asprosin değeri için tanısal olarak anlamlı sonuç elde edildi. Serum HbA1c için kesme değeri %6.15 alındığında duyarlılık %91, özgüllük %100 (EAA=0.943, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.874-1.000), serum adropin için kesme değeri 1624 pg/ml alındığında duyarlılık %91, özgüllük %80 (EAA=0.929, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.854-1.000), serum asprosin için kesme değeri 32.2 ng/ml alındığında duyarlılık %97, özgüllük %100 (EAA=0.974, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.922-1.000), vitreus asprosin için kesme değeri 14.45 ng/ml alındığında duyarlılığı %91, özgüllüğü %100 olduğu görüldü (EAA=0.959, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.898-1.000). (Tablo 9 ve Tablo 10) (Şekil 8)

Tablo 9. Diyabetik ve non-diyabetik grupları arasında KD, duyarlılık ve özgüllük değerleri

	KD	Duyarlılık	Özgüllük
HbA1c %	6.15	91	100
Serum adropin (pg/ml)	1624	91	80
Serum asprosin (ng/ml)	32.2	97	100
Vitreus asprosin (ng/ml)	14.45	91	100

KD:Kesme değeri



Şekil 8. ROC eğrisi-1. Hasta grubu olarak PDR ve NPDR gruplarındaki diyabetik 34 katılımcı. Kontrol grubu olarak non-diyabetik 10 katılımcı.

Tablo 10. Diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastaları ayırt etmede eğri altında kalan alan tablosu

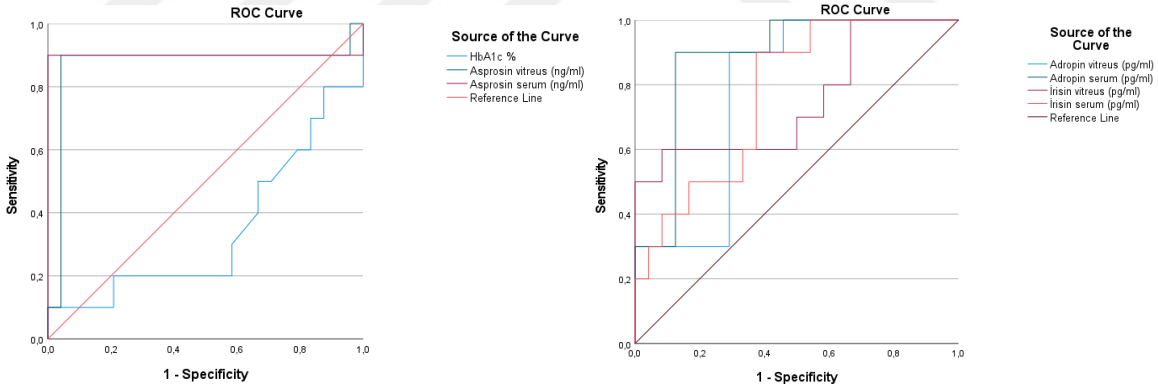
	EAA	p	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
HbA1c %	0.943	0.000	0.874	1.000
Adropin vitreus (pg/ml)	0.894	0.000	0.801	0.988
Adropin serum (pg/ml)	0.929	0.000	0.854	1.000
Asprosin vitreus (ng/ml)	0.959	0.000	0.898	1.000
Asprosin serum (ng/ml)	0.974	0.000	0.922	1.000
İrisin vitreus (pg/ml)	0.841	0.001	0.727	0.956
İrisin serum (pg/ml)	0.806	0.004	0.669	0.943

ROC eğrisi ve youden indeksi kullanılarak yapılan analizde hastalar PDR (10 hasta) ve NPDR (24 hasta) olarak gruplandığında serum HbA1c, serum adropin, serum asprosin ve vitreus asprosin değeri için tanısal olarak anlamlı sonuç elde edildi. Serum HbA1c için kesme değeri %7.55 alındığında duyarlılık %30, özgüllük %42 (EAA=0.346, p=0.162, %95 Güven Aralığı:0.128-0.564), serum adropin için kesme değeri 1177.4 pg/ml alındığında duyarlılık %90, özgüllük %87.5 (EAA=0.883, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.766-1.000), serum asprosin için kesme değeri 45.4 ng/ml alındığında duyarlılık %90, özgüllük %100 (EAA=0.900, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.714-1.000), vitreus asprosin için kesme değeri 20.4 ng/ml alındığında duyarlılığı %90, özgüllüğü %96 olduğu görüldü (EAA=0.871, p=0.01, %95 Güven Aralığı:0.687-1.000). (Tablo 11 ve Tablo 12) (Şekil 9)

Tablo 11. PDR ve NPDR grupları arasında KD, duyarlılık ve özgüllük değerleri

	KD	Duyarlılık	Özgüllük
HbA1c %	7.55	30	42
Serum adropin (pg/ml)	1177.4	90	87.5
Serum asprosin (ng/ml)	45.4	90	100
Vitreus asprosin (ng/ml)	20.4	90	96

KD:Kesme değeri



Şekil 9. ROC eğrisi-2. Proliferatif diyabetik retinopati grubundaki 10 hasta ile proliferatif olmayan diyabetik retinopati grubundaki 24 hastanın ayırt edilmesi.

Tablo 12. Proliferatif diyabetik retinopati ile non-proliferatif diyabetik retinopatiyi ayırt etmede eğri altında kalan alan tablosu

	EAA	p	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
HbA1c %	0.346	0.162	0.128	0.564
Adropin vitreus (pg/ml)	0.779	0.011	0.621	0.938
Adropin serum (pg/ml)	0.883	0.001	0.766	1.000
Asprosin vitreus (ng/ml)	0.871	0.001	0.687	1.000
Asprosin serum (ng/ml)	0.900	0.000	0.714	1.000
İrisin vitreus (pg/ml)	0.750	0.023	0.550	0.950
İrisin serum (pg/ml)	0.771	0.014	0.610	0.932

5. TARTIŞMA

DR, diyabetin en sık görülen kronik bir komplikasyonudur. Diyabetin insüline bağımlı olup olmaması, başlama yaşı ve süresi DR'nin görülme sıklığını belirleyen başlıca faktörlerdir. Diyabetik hastaların %90'ından fazlasında hayatlarının herhangi bir döneminde retinopati gelişmektedir. Bu hastalıkta körlük riski, sağlıklı bireylerden 25 kat daha fazladır. (2)

Mikrovasküler bir hastalık olan diyabetik retinopatide hastalığın primer nedeninin tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen birtakım teoriler öne sürülmüştür. Uzun süre hiperglisemiye maruz kalma, inflamasyon, oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri ve protein kinaz C yolaklarındaki artışlar dahil olmak üzere pek çok biyokimyasal ve moleküler yol değişiklikleri endotel disfonksiyonu ve perisit kaybı ile sonuçlanır. (1) Endotel disfonksiyonu patolojik süreçte kilit bir rol oynar. (36)

Yüksek morbidite ve mortaliteye neden olduğu için obezite ve obeziteye bağlı metabolik bozuklukların tanısı ve tedavisi üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri olan DM yüksek insidansı ve ilgili komplikasyonların tedavisi ile önemli bir yük oluşturmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda (26,42,44,50), adropin ve asprosin sitokinlerinin obezite ve obezite ilişkili metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Adropin ve irisin'in, anti-inflamatuar etkileri ile endotel disfonksiyonuna karşı koruyucu etkilerinin DM'yi önleyebileceği düşünülmektedir. (29,31,32,36,38,60,62–64) Ayrıca adropin, asprosin ve irisin sitokinlerinin erken tanıda biyobelirteç olarak günlük pratikte kullanılabileceği öngörülmektedir.

DR taraması günümüzde retinal görüntüleme ile yapılmaktadır. Bunun için gerekli ekipman ve uzman hekim her yerde bulunmamaktadır. Uzman hekimin yetiştirilmesi uzun süreç gerektirmektedir ve gerekli ekipman pahalıdır. Biyokimyasal testler ise pratiktir, daha ucuzdur ve her hastanede mevcuttur. Bu nedenle VEGF gibi olası DR biyobelirteçlerini araştırmak için kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır. (67) Biz bu çalışmada adropin, asprosin ve irisin sitokinlerini DR tanı ve tedavisinde

kullanımları açısından serum ve vitreusta araştırdık. Ayrıca bu çalışma bildiğimiz kadarıyla asprosini vitreusta araştıran ilk çalışmadır.

Zang ve arkadaşlarının T2DM hastaları ile sağlıklı kontrolleri kıyasladıkları çalışmada serum adropin değerinin T2DM grubunda azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle fazla kilolu/obez hastalar seçilerek obezite ile adropin ilişkisi de araştırılmak istenmiştir. Katılımcılara çalışma öncesi bir ay boyunca antihipertansif ve hipolipidemik tedavi verilmemiştir. Hem T2DM'nin hem de obezitenin serum adropin seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Serum adropin değerindeki azalmanın T2DM riskinde artışa neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca adropin değeri ile VKİ, HbA1c ve trigliserid negatif yönde anlamlı olarak korele bulunurken, HDL pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. (27) T2DM hastalarında adropin düzeyinin azaldığını saptayan başka bir çalışmada, adropin düzeyi ile VKİ arasında negatif yönde anlamlı olarak korelasyon saptanırken, dislipidemi ve HbA1c ile anlamlı korelasyon bulunamamıştır. (68)

Biz çalışmamızda serum adropin değeri ile VKİ, dislipidemi ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamadık. Serum adropin yalnızca DM süresi ile negatif yönde anlamlı olarak korele idi ($r=-0.468$, $p<0.01$). Vitreus adropin değeri ise DM süresi ve HbA1c ile negatif yönde anlamlı ve HDL ile pozitif yönde anlamlı olarak korele idi (sırasıyla, $r=-0.367$, $p=0.01$, $r=-0.341$, $p=0.02$ ve $r=0.364$, $p=0.01$). Zang ve arkadaşlarından (27) farklı olarak, biz çalışma öncesi katılımcıların aldıkları hipolipidemik tedavileri değiştirmedik. Bu dislipidemi ile serum adropin arasında anlamlı korelasyon bulamamamızın nedeni olabilir. PDR grubu katılımcılar cerrahi hazırlık aşamasında kan şekeri regülasyonu için Dahiliye kliniğine danışıldı. Hastaların HbA1c değerleri mümkün olan en düşük düzeye düşürüldükten sonra cerrahi işlem yapıldı. Çalışma sırasında bu gruptaki katılımcıların HbA1c düzeyi düşük olduğu için bu serum adropin ve HbA1c arasında anlamlı korelasyon saptayamamamızın nedeni olabilir. Bizim T2DM tanılı hastalar ve kontrol bireyleri arasında VKİ açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, serum adropin değerinin T2DM'yi ayırt ediciliği anlamlıydı. Bu bize obezitenin serum adropin değerini düşürme etkisinin önerilenden düşük olduğunu, serum adropin değeri azalmasının T2DM tanısı için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini

düşündürmektedir (Diyabetik ve non-diyabetik grupların ayrımında; EAA=0.929, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.854-1.000).

He ve arkadaşlarının STZ ile indüklenen farelere adropin tedavisi verdikleri çalışmalarında, adropin tedavisi ile kan glukoz seviyesi, HbA1c, trigliserid, total kolesterol ve LDL değerleri azalırken HDL değerinde artma olmuştur. Adropin, STZ'nin etkilerini geri çevirdiği için antidiyabetik bir ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. (35)

Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DR'si olmayan T2DM'li, NPDR'li, PDR'li hastalar ile diyabetik olmayan RRD tanılı hastalardan aldıkları serum ve vitreus örneklerinde adropin düzeyi araştırılmıştır. Hem serum hem de vitreus adropin değerinin azalması ile T2DM riski artması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Endotel disfonksiyonu olan hastalarda adropin değeri daha düşük düzeyde saptandığından adropinin endotel için koruyucu olduğu düşünülmüştür. Adropin'in DR varlığını göstermede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Ayrıca serum ve vitreus adropin düzeyi ile DR evresi arasında ters yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (38) Başka bir çalışmada T2DM'li hastalarda DR evresinin ilerlemesine karşılık serum adropin düzeyinin kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir. (36)

Bizim çalışmamızda da aynı şekilde DR evresinin artması ile adropin seviyenin kademeli olarak azaldığını bulduk (PDR ve NPDR gruplarının ayrımında; EAA=0.883, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.766-1.000). Ancak serum adropin değerinin T2DM hastaları ile non-diyabetik bireyleri ayırt etme gücü daha yüksek çıkmıştır. Vitreus adropin değeri ise daha düşük düzeyde çıkmıştır (PDR ve NPDR gruplarının ayrımında; EAA=0.779, p=0.01, %95 Güven Aralığı:0.621-0.938). Li arkadaşlarının önerdikleri gibi adropin düzeyinde azalma endotel disfonksiyonunda artma ile ilişkili olabilir.

Ertuna ve arkadaşları (69), prediyabetik ve sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmada, prediyabetik grupta serum irisin değerini daha düşük, serum asprosin değerini ise daha yüksek bulmuştur. Hem irisin hem de asprosinin prediyabetin

gelişimi ile ilişkili olduğu ve hastalığın teşhisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Prediyabetik grupta irisin HbA1c ile negatif yönde anlamlı olarak korele iken asprosin kilo ile negatif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. İrisin seviyesi azaldıkça normogliseminin sürdürülemeyeceği, glukoz ve HbA1c değerlerinin artacağı düşünülmüştür. Yüksek düzeyde asprosin ve aşırı beyaz yağ dokusu olan kişilerde iştahın artacağı, dolaşımda glukoz seviyesinin yükseleceği ve bunun da prediyabete neden olacağı düşünülmüştür. (69) Başka bir çalışmada yeni tanı almış T2DM hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında T2DM grubunda asprosin değerleri belirgin yüksek bulunmuştur. Asprosin ile HbA1c arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. (70)

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde T2DM grubunda serum irisin değerini daha düşük, serum asprosin değerini daha yüksek saptadık. Ancak serum irisin ve serum asprosin değerleri ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Bunun nedeni PDR grubuna cerrahi öncesi yoğun kan şekeri regülasyonu yapılması olabilir. HbA1c ile vitreus irisin değeri negatif yönde anlamlı olarak korele iken vitreus asprosin değeri pozitif yönde anlamlı olarak korele idi (sırasıyla, r=-0.309, p=0.04 ve r=0.341, p=0.02).

Başka bir çalışmada yeni tanı almış T2DM hastaları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında serum asprosin kontrol grubuna kıyasla T2DM grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. T2DM grubunda serum asprosin ile VKİ pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. Bütün gruplarda asprosin ile trigliserid pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. Serum asprosin değeri ile lipit metabolizması arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada yüksek asprosin değerinin T2DM gelişimi için bir risk faktörü olduğu, ancak hastalığı saptamada ideal bir belirteç olamayacağı belirtilmiştir. (71) Bizim çalışmamızda serum asprosin değeri T2DM grubunda yüksek çıkmakla birlikte, bu çalışmanın aksine T2DM'yi saptamada ideal bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz (Diyabetik ve non-diyabetik grupların ayrımında; EAA=0.974, p<0.01, %95 Güven Aralığı:0.922-1.000).

Deng ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada serumda yüksek asprosin seviyesinin renal fonksiyona etkisini araştırmışlar ve asprosin seviyesi yükseldikçe albüminüri seviyesinin de yükseldiğini bulmuşlardır. Asprosinin mikrovasküler bir hastalık olan diyabetik nefropati patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini öngörmüşlerdir. Ayrıca serum asprosin değeri kreatinin, VKİ, total kolesterol, trigliserid ve LDL ile pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. (72)

Zhang ve arkadaşları, diyabetik renal hastalığı olan T2DM'li hastalar ile diyabetik renal hastalığı olmayan T2DM'li hastaları, sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlardır. Serum asprosin seviyesi, T2DM hastalığı varlığında daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik renal hastalığı olan grupta ise, olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada asprosin tedavisinin diyabete ve diyabetin komplikasyonlarına faydalı olabileceği öngörülmüştür. (73) Başka bir çalışmada serum asprosin değeri diyabetik nefropatili T2DM hastalarında diyabetik nefropati olmayan gruba göre yüksek çıksa da, bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada asprosin değeri VKİ, LDL ve total kolesterol ile pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. Aşırı yağ dokusundan salınan asprosinin metabolik bozukluğa neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca asprosin değeri, inflamatuar sitokinler ile pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. (40) Yine diyabetik nefropatili hastalarda yapılan başka bir çalışmada serum asprosin değerinin diyabetik nefropati progresyonunu göstermede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve asprosin ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişkinin olduğu belirtilmiştir. (51)

Bizim çalışmamızda serum asprosin değeri ile VKİ, HDL, total kolesterol ve trigliserid arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Serum asprosin değeri LDL ile negatif yönde anlamlı olarak korele iken DM süresi ve insülin kullanım süresiyle pozitif yönde anlamlı olarak korele idi (sırasıyla, $r=-0.312$, $p=0.039$, $r=0.505$, $p<0.01$ ve $r=0.354$, $p=0.018$). Vitreus asprosin değeri ise DM süresi ve insülin kullanım süresiyle pozitif yönde anlamlı olarak korele idi (sırasıyla, $r=0.528$, $p<0.01$ ve $r=0.357$, $p=0.017$).

Xu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, serum asprosin değerinin yükselmesiyle birlikte diyabetik nefropati riskinin anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Serum asprosin değeri VKİ, trigliserid ve kreatinin ile pozitif yönde anlamlı olarak korele iken LDL, HDL ve HbA1c ile negatif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. Bu çalışmada serum asprosin değerinin diyabetik nefropatinin erken tanısında bir biyobelirteç olabileceği öngörülmüştür. (74)

Bizim çalışmamızde serum ve vitreus asprosin değeri PDR grubunda NPDR grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Aynı şekilde NPDR grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Bu nedenle serum asprosin değeri DR erken tanısında kullanılabilecek ideal bir biyobelirteç olabilir.

Tarboush ve arkadaşlarının yaptığı diyabetik retinopati ile serum irisin düzeyi ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, DR evresi arttıkça serum irisin düzeyinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada irisin değeri HbA1c, DM süresi ve LDL ile negatif yönde anlamlı olarak korele iken, HDL ile pozitif yönde anlamlı olarak korele bulunmuştur. HbA1c diyabetik hastaları izlemede kullanılan ana biyokimyasal belirteçtir. HbA1c ile DR grupları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak irisin hem T2DM'yi sağlıklı kontrollerden ayırmada hem de DR evrelerini birbirinden ayırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha yüksek irisin seviyesinin endoteli koruduğu, dolayısıyla retinopatiyi önleyebileceği öngörülmüştür. Anti-VEGF ilaçları gibi DR tedavisinde kullanılabileceği veya DR gelişimini ve progresyonunu saptamada potansiyel bir biyobelirteç olabileceği önerilmiştir. İrisin'in ana hedefi yağ doku olduğu için, irisin değerinin LDL ile negatif yönde anlamlı olarak ve HDL ile pozitif yönde anlamlı olarak korelasyon göstermesinin bunu desteklediği belirtilmiştir. (67)

Bizim sonuçlarımızda vitreus irisin değeri, PDR ile NPDR gruplarını ayırmada istatistiksel olarak yeterli anlamlılık düzeyinde değildi. Aynı şekilde serum irisin değeri hem PDR ile NPDR gruplarını ayırmada, hem de NPDR ile kontrol gruplarını ayırmada istatistiksel olarak yeterli anlamlılık düzeyinde değildi. Bu bize irisin'in DR tanısında biyobelirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Vitreus irisin

değeri VKİ ve DM süresi ile negatif yönde anlamlı olarak korele idi (sırasıyla, r=-0.348, p=0.02 ve r=-0.450, p<0.01). Serum irisin değeri ise yalnızca DM süresi ile negatif yönde anlamlı olarak korele idi (r=-0.316, p=0.036). Lipit profili ile anlamlı korelasyon bulamamızın nedeni hastaların almakta olduğu tedaviler olabilir. Diğer çalışmalardan farklı sonuçlarımızın bir nedeni de beslenme farklılığı olabilir.

Xuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T2DM grubunda serum irisin değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Serum irisin değerinin T2DM için koruyucu bir faktör olabileceği ve irisinin bir metabolik biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. (57) Song ve arkadaşlarının yaptıkları 26 çalışmanın meta-analizinde serum ve plazma irisin değerinin T2DM hastalarında sağlıklı kontrollere göre azaldığı belirtilmiştir. (75)

İrisin değerinin T2DM hastaları ile sağlıklı bireylerde istatistiksel olarak farklı bulunmadığı (76,77) ya da irisin değerinin T2DM hastalarında daha yüksek bulunduğu (78) çalışmalar da mevcuttur. Bunun nedeni çalışmaya alınan hastaların hastalık süresi ile etnik köken, egzersiz ve beslenme farklılıkları olabilir. Ayrıca hastaların kullandığı ilaçlar da bir başka neden olabilir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T2DM hastalarında azalmış olan irisin seviyesinin GLP-1 reseptör agonisti olan eksenatid tedavisi ile arttığı gösterilmiştir. (79) Sonuçlarımız irisinin DR erken tanısı için biyobelirteç olarak kullanımında yeterli olmadığını göstermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda adropin, asprosin ve irisin sitokinleri T2DM ve DR'de tanısal biyobelirteç olarak kullanımları açısından serum ve vitreusta araştırılmıştır. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla asprosini vitreusta araştıran ilk çalışmadır.

1- T2DM'li grubun serum adropin ve vitreus adropin değerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. T2DM grubu PDR ve NPDR olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. PDR'li grubun serum adropin ve vitreus adropin değerinde NPDR grubuna kıyasla belirgin azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. PDR ile kontrol grubu ve NPDR ile kontrol grubu araştırıldığında ise aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edildi.

2- T2DM'li grubun serum asprosin ve vitreus asprosin değerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin artma olduğu ve bu artmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. PDR'li grubun serum asprosin ve vitreus asprosin değerinde NPDR grubuna kıyasla belirgin artma olduğu ve bu artmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. PDR ile kontrol grubu ve NPDR ile kontrol grubu araştırıldığında ise aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma olduğu tespit edildi.

3- T2DM'li grubun serum irisin ve vitreus irisin değerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. PDR'li grubun serum irisin ve vitreus irisin değerinde NPDR grubuna kıyasla azalma olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. PDR ile kontrol grubu ve NPDR ile kontrol grubu arasındaki ilişki araştırıldı. PDR ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. NPDR ile kontrol grubu arasında azalma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi.

4- Serum adropin ile vitreus adropin değeri arasında, serum asprosin ile vitreus asprosin değeri arasında ve serum irisin ile vitreus irisin değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

5- Çalışılan üç sitokinin serum değerleri ile HbA1c değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. HbA1c ile vitreus adropin ve vitreus irisin arasında negatif yönde anlamlı olarak korelasyon saptandı. HbA1c ile vitreus asprosin arasında ise pozitif yönde anlamlı olarak korelasyon saptandı. PDR grubundaki hastalara cerrahi öncesi HbA1c değerinin düşürülmesi için yoğun hipoglisemik tedavi verildi. Serum değerlerinde anlamlı korelasyon saptanamamasının nedeni bu olabilir.

6- Adropin, asprosin ve irisin T2DM ve DR patogenezinde önemli rolleri olan sitokinlerdir. Serum adropin ve serum asprosin ölçümü ile T2DM ve DR erken tanısı konulabilir ve DR evresi ayrımı yapılabilir. Ayrıca adropin ve asprosin DR tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ilaçların olası hedef sitokinleri olabilir. Bu çalışmanın T2DM ve DR'nin tanı ve tedavisine katkısı olacağını umut ediyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. McCannel CA, Berrocal AM, Holder GE, Kim SJ, Leonard BC, Rosen RB, et al. 2020-2021 Basic and Clinical Science Course, Section 12: Retina and Vitreous. 2020;
2. Taş A, Bayraktar ZM, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. Gülhane Tıp Dergisi. 2005;47–3:164–74.
3. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: Developmental, Physiological, and Pathological Perspectives, Problems, and Promises. Vol. 21, Developmental Cell. 2011. p. 193–215.
4. Kalkan B. Adropin ve Endotel Disfonksiyonu [Internet]. 2016. Available from: https://www.researchgate.net/publication/303178792
5. Li S, Sun J, Hu W, Liu Y, Lin D, Duan H, et al. The association of serum and vitreous adropin concentrations with diabetic retinopathy. Ann Clin Biochem. 2019 Mar 1;56(2):253–8.
6. Oruc Y, Celik F, Ozgur G, Beyazyildiz E, Ugur K, Yardim M, et al. Altered Blood and Aqueous Humor Levels of Asprosin, 4-hydroxynonenal, and 8-hydroxy-deoxyguanosine in Patients with Diabetes Mellitus and Cataract with and without Diabetic Retinopathy. The Journal of Retinal and Vitreous Diseases [Internet]. 2020;40:2410–6. Available from: http://journals.lww.com/retinajournal
7. Tarboush NA, Abu-Yaghi NE, al Ejeilat LH, Wahed RKA, Jeris IN. Association of Irisin Circulating Level with Diabetic Retinopathy: A Case-Control Study. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2021 Jan 1;129(1):36–42.
8. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2 [Internet]. StatPearls; 2022 [cited 2023 Jan 20]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020625/
9. Li Y, Teng D, Shi X, Qin G, Qin Y, Quan H, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study. The BMJ. 2020 Apr 28;369.

10. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in Diabetes [Internet]. 2004. Available from: http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/27/suppl_1/s84/459499/zdc10104000s84.pdf
11. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. Vol. 12, Journal of Diabetes Investigation. Blackwell Publishing; 2020. p. 1322–5.
12. Gillow JT, Gibson JM, Dodson PM. Hypertension and diabetic retinopathy-what's the story? Vol. 83, The British Journal of Ophthalmology. 1999. p. 1083–7.
13. Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödeminde Patogenez Güncel, Kerimoğlu H, Türk HB. GÜNCEL RETİNA · CURRENT RETINA. Vol. 2, Retina. 2018.
14. Ana Kastelan S, Tomić M, Salopek-Rabatić J, Pavan J, Lukenda A, Gotovac M, et al. The Association between the HLA System and Retinopathy Development in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Vol. 37, Coll. Antropol. 2013. p. 65–70.
15. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. Diabet Med [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Jan 20];30(6):640–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23205608/
16. Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: A perspective of pathogenesis and treatment. Vol. 16, Clinical Interventions in Aging. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 1367–78.
17. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology, Eighth Edition (2016). 2016.
18. Wat N, Wong RLM, Wong IYH. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. Vol. 22, Hong Kong Medical Journal. Hong Kong Academy of Medicine Press; 2016. p. 589–99.
19. Ghamdi A. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. Curr Diabetes Rev. 2019 Feb 15;16(3):242–7.
20. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic Retinopathy Early Diagnosis and Effective Treatment. Dtsch Arztebl. 2010 Feb 5;107(5):75–84.

21. Venkata MK, Prateek Agarwal. Epiretinal Membrane - PubMed [Internet]. StatPearls; 2022 [cited 2023 Jan 20]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809538/
22. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Yamamoto S, Mori K. Pathogenesis and Management of Macular Hole: Review of Current Advances. Vol. 2019, Journal of Ophthalmology. Hindawi Limited; 2019.
23. Sultan ZN, Agorogiannis EI, Iannetta D, Steel D, Sandinha T. Rhegmatogenous retinal detachment: a review of current practice in diagnosis and management. BMJ Open Ophthalmol [Internet]. 2020 Oct 9 [cited 2023 Jan 22];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083551/
24. Steel D, Fraser S. Retinal detachment. BMJ Clin Evid. 2008;2008.
25. Rumpf J. Jules Gonin. Inventor of the surgical treatment for retinal detachment. Surv Ophthalmol. 1976 Nov 1;21(3):276–84.
26. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. Cell Metab. 2008 Dec 6;8(6):468–81.
27. Zang H, Jiang F, Cheng X, Xu H, Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. Vol. 65. 2018.
28. Adamczak L, Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Adropin in pregnancy complicated by hyperglycemia and obesity — a preliminary study. Ginekol Pol. 2022 May 27;
29. Kuloglu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. Biotechnic and Histochemistry. 2014 Feb;89(2):104–10.
30. Baka S, Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Marmarinos A, Gourgiotis D, et al. Adropin concentrations in term pregnancies with normal, restricted and increased fetal growth. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2016 Aug 2;29(15):2403–7.

31. Al-Rawaf HA, Alghadir AH, Gabr SA. Expression of Circulating MicroRNAs and Myokines and Interactions with Serum Osteopontin in Type 2 Diabetic Patients with Moderate and Poor Glycemic Control: A Biochemical and Molecular Study. Biomed Res Int. 2021;2021.
32. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. Circulation. 2010 Sep 14;122(11 SUPPL. 1).
33. Butler AA, Havel PJ. Adropin and insulin resistance: Integration of endocrine, circadian, and stress signals regulating glucose metabolism. Obesity. 2021 Nov 1;29(11):1799–801.
34. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012 Oct;97(10):3783–91.
35. He L, Zhang FJ, Li HY, Li L, Song LG, Mao Y, et al. Anti-diabetic role of adropin in streptozotocin induced diabetic rats via alteration of PI3K/Akt and insulin signaling pathway. J Oleo Sci. 2021;70(5):657–64.
36. Li B, Li N, Guo S, Zhang M, Li J, Zhai N, et al. The changing features of serum adropin, copeptin, neprilysin and chitotriosidase which are associated with vascular endothelial function in type 2 diabetic retinopathy patients. J Diabetes Complications. 2020 Nov 1;34(11).
37. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. Obesity. 2012 Jul;20(7):1394–402.
38. Li S, Sun J, Hu W, Liu Y, Lin D, Duan H, et al. The association of serum and vitreous adropin concentrations with diabetic retinopathy. Ann Clin Biochem. 2019 Mar 1;56(2):253–8.
39. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. Vol. 11, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.; 2020.
40. Goodarzi G, Setayesh L, Fadaei R, Khamseh ME, Aliakbari F, Hosseini J, et al. Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and

renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. Mol Biol Rep. 2021 Jul 1;48(7):5443–50.

41. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. Cell. 2016 Apr 21;165(3):566–79.
42. Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. Diabetes. 2020 Apr 1;69(4):559–66.
43. Shabir K, Brown JE, Afzal I, Gharanei S, Weickert MO, Barber TM, et al. Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. Vol. 60, Cytokine and Growth Factor Reviews. Elsevier Ltd; 2021. p. 120–32.
44. Corica D, Aversa T, Currò M, Tropeano A, Pepe G, Alibrandi A, et al. Asprosin serum levels and glucose homeostasis in children with obesity. Cytokine. 2021 Jun 1;142.
45. Corica D, Pepe G, Aversa T, Currò M, Curatola S, Li Pomi A, et al. Meal-Related Asprosin Serum Levels Are Affected by Insulin Resistance and Impaired Fasting Glucose in Children With Obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jan 6;12.
46. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2020 Mar 1;11(2):349–55.
47. Jiang A, Feng Z, Yuan L, Zhang Y, Li Q, She Y. Effect of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2021 Dec 1;13(1).
48. Zhang Y, Zhu Z, Zhai W, Bi Y, Yin Y, Zhang W. Expression and purification of asprosin in Pichia pastoris and investigation of its increase glucose uptake activity in skeletal muscle through activation of AMPK. Enzyme Microb Technol. 2021 Mar 1;144.
49. Oruc Y, Celik F, Ozgur G, Beyazyildiz E, Ugur K, Yardim M, et al. Altered Blood and Aqueous Humor Levels of Asprosin, 4-Hydroxynonenal, and 8-Hydroxy-Deoxyguanosine in Patients with Diabetes Mellitus and Cataract with

and without Diabetic Retinopathy. retina journal [Internet]. 2020;40:2410–6. Available from: http://journals.lww.com/retinajournal

50. Luís C, Fernandes R, Soares R, von Hafe P. A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. Porto Biomed J. 2020 Nov;5(6):e108.
51. Wang R, Lin P, Sun H, Hu W. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. Diabetol Metab Syndr. 2021 Dec 1;13(1).
52. Atlı H, Onalan E, Yakar B, Kaymaz T, Duzenci D, Karakulak K, et al. The relationship of serum asprosin level with diabetic and non-diabetic retinopathy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(6):2117–23.
53. Leung PS. The potential of irisin as a therapeutic for diabetes. Vol. 9, Future Medicinal Chemistry. Future Medicine Ltd.; 2017. p. 529–32.
54. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. Vol. 55, Medicina (Lithuania). MDPI AG; 2019.
55. Planella-Farrugia C, Comas F, Sabater-Masdeu M, Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Rovira O, et al. Circulating irisin and myostatin as markers of muscle strength and physical condition in elderly subjects. Front Physiol. 2019;10(JUL).
56. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. Int J Endocrinol. 2013;2013.
57. Xuan X, Lin J, Zhang Y, Zhou L, Xu L, Jia J, et al. Serum Irisin Levels and Clinical Implication in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Med Res. 2020;12(9):612–7.
58. Munoz IYM, del Socorro Camarillo Romero E, de Jesus Garduno Garcia J. Irisin a novel metabolic biomarker: Present knowledge and future directions. Int J Endocrinol. 2018 Oct 9;2018.
59. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Apr;100(1):96–101.
60. Abu-Yaghi NE, Abu Tarboush NM, Abojaradeh AM, Al-Akily AS, Abdo EM, Emoush LO. Relationship between Serum Vascular Endothelial Growth Factor

Levels and Stages of Diabetic Retinopathy and Other Biomarkers. J Ophthalmol. 2020;2020.

61. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. PLoS One. 2013;8(9).
62. Wang C, Wang L, Liu J, Song J, Sun Y, Lin P, et al. Irisin modulates the association of interleukin-17A with the presence of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. Endocrine. 2016 Aug 1;53(2):459–64.
63. Brinkmann C, Weh-Gray O, Bloch W, Brixius K, Predel HG, Kreutz T. Effects of a Combined Endurance/Strength Training Program on Circulating Irisin Levels in Overweight/Obese Men and Women with Type 2 Diabetes Mellitus. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2022 Jan 1;130(1):37–42.
64. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019;28(11).
65. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, et al. Irisin in metabolic diseases. Vol. 59, Endocrine. Humana Press Inc.; 2018. p. 260–74.
66. Hu W, Wang R, Li J, Zhang J, Wang W. Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy. Ann Clin Biochem. 2016 Jan 1;53(1):67–74.
67. Tarboush NA, Abu-Yaghi NE, Al Ejeilat LH, Wahed RKA, Jeris IN. Association of Irisin Circulating Level with Diabetic Retinopathy: A Case-Control Study. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2021 Jan 1;129(1):36–42.
68. Hu W, Chen L. Association of Serum Adropin Concentrations with Diabetic Nephropathy. Mediators Inflamm. 2016;2016.
69. Ertuna GN, Sahiner ES, Yilmaz FM, Ates I. The role of irisin and asprosin level in the pathophysiology of prediabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2023 May 1;199.

70. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, Lari Najafi M, Gohari A, Behroozikhah MR, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2020;12(1).
71. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. Clinica Chimica Acta. 2019;489.
72. Deng X, Zhao L, Guo C, Yang L, Wang D, Li Y, et al. Higher serum asprosin level is associated with urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2020;13.
73. Zhang H, Hu W, Zhang G. Circulating asprosin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with early-stage diabetic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2020;52(8).
74. Xu L, Cui J, Li M, Wu Q, Liu M, Xu M, et al. Association Between Serum Asprosin and Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Community: A Cross-Sectional Study. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2022;15.
75. Song R, Zhao X, Zhang D qi, Wang R, Feng Y. Lower levels of irisin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2021 May 1;175.
76. Xie X, Gao T, Yang M, Chen P, Jin H, Yang L, et al. Associations of betatrophin levels with irisin in Chinese women with normal glucose tolerance. Diabetol Metab Syndr. 2015;7(1).
77. Tang S, Zhang R, Jiang F, Wang J, Chen M, Peng D, et al. Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42(9).
78. Rana KS, Pararasa C, Afzal I, Nagel DA, Hill EJ, Bailey CJ, et al. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1).
79. Wang G, Wang Y, Liu J, Hu Y, Xu Y. Decreased irisin levels and the effect of exenatide in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes. 2016;65.