



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji

[Doktora Tezi]

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SERUM ASPROSİN
DÜZEYLERİ İLE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Kültigin TÜRKMEN
ORCID: 0000-0002-1667-7716

Danışman
Prof. Dr. Selim KUTLU
ORCID: 0000-0001-9257-4797

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından 221418004 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2023



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana her türlü desteği veren tez danışmanım Prof. Dr. Selim KUTLU'ya, veri analizine katkıda bulunan Prof. Dr. Ercan KURAR ve Dr. Canan EROĞLU'na çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan sevgili eşim Şeney DEĞERLİ TÜRKMEN'e ve sevgili çocuklarım Muhammed Emir TÜRKMEN, Hacergül Ela TÜRKMEN ve Mustafa Kültigin TÜRKMEN'e sonsuz teşekkürler...

Prof. Dr. Kültigin Türkmen

Haziran, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Asprosinin Keşfi ve Moleküler Yapısı	3
2.2. Asprosinin Sekrete Edildiği Dokular.....	4
2.3. Asprosinin Metabolik Etkileri	4
2.4. Asprosinin İştah Merkezi Üzerine Etkileri	5
2.5. Asprosinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri	5
2.6. Asprosinin Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri.....	7
2.7. Asprosin ile İnflamasyon, Apoptoz ve Endoplazmik Retikulum Stres Arasındaki İlişki	8
2.8. Asprosin İle İlgili Klinik Çalışmalar	9
2.8.1. Asprosinin Obezite Patogenezindeki Rolü.....	9
2.8.2. Asprosinin Diyabetes Mellitus Patogenezindeki Rolü	10
2.8.3. Asprosinin Diyabetik Böbrek Hastalığındaki Rolü.....	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. İstatistiksel Analiz	13
4.BULGULAR	15
4.1. Genel Bulgular	15

4.2. Sağlıklı Bireylerin ve Evre 3-4 Hasta gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	15
4.3. Evre 3 ve 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	18
4.4. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	18
4.5. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	19
4.6. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	20
4.7. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	21
4.8. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	22
4.9. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	23
4.10. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	24
4.11. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastaların Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	25
4.12. KBH Hastalarında Serum Asprosin, Proteinüri ile Diğer Parametreler Arasında Korelasyon.....	26
4.13. Diyabetik ve Non-Diyabetik KBH Hastalarında Serum Asprosin, Proteinüri ve Diğer Parametreler Arasında Korelasyon.....	27
4.14. KBH Hastalarında Proteinüri İçin Lineer Regresyon Analizi.....	27
4.15. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinüri İçin Lineer Regresyon Analizi.....	28
4.16. KBH Hastalarında Serum Asprosin ve Diğer Biyokimyasal Parametreler ile Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki ilişki.....	29
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR.....	39
8. EKLER	43

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi **KÜLTİĞİN TÜRKMEN**'in “**Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Serum Asprosin Düzeyleri ile Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 21.06.2023

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Selim KUTLU Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD
Jüri Üyesi	Prof Dr Ercan KURAR Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Zülfikare Işık Solak GÖRMÜŞ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD
Jüri Üyesi	Prof. Dr. İbrahim GÜNEY Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi Nefroloji BD
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Füsun SUNAR Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 26/07/2023 tarih ve 18/06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL
Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Serum Asprosin Düzeyleri İle Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki başlıklı tez çalışmamın toplam 27 sayfalık kısmına ilişkin, 07.06.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinalite raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%8** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinalite raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinalite Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

07.06.2023

Kültigin TÜRKMEN

Prof. Dr. Selim KUTLU

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

07.06.2023

Kültigin TÜRKMEN

SİMGELER VE KISALTMALAR

KBH: Kronik böbrek hastalığı

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

eGFR: Tahmini Glomerüler filtrasyon hızı

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

CKD-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı epidemiyoloji formülü

BUN: Kan üre azot

SKr: Serum kreatinin

KVH: Kardiyovasküler hastalık

CRP: C-reaktif protein

OAB: Ortalama arter basıncı

NB: Nabız basıncı

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Sağlıklı Bireylerin ve Evre 3-4 Hasta gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	17
Tablo 2 Evre 3 ve 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri.....	18
Tablo 3. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	19
Tablo 4. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	20
Tablo 5. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	21
Tablo 6. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	22
Tablo 7. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	23
Tablo 8. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri.....	24
Tablo 9. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri	25
Tablo 10. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastaların Hastaların Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri	26
Tablo 11. Tüm KBH Hasta Grubunda Proteinüri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu.....	26
Tablo 12. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinüri ile Diğer Parametreler Arasında Korelasyon.....	27
Tablo 13. KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri	28
Tablo 14. KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri İçin R, R ² ve Düzeltilmiş R ² Değerleri.....	28
Tablo 15. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri	29
Tablo 16. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri İçin R, R ² ve Düzeltilmiş R ² Değerleri	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. İnsan asprosin hormonunun moleküler yapısı.....	3
Şekil 2. İnsan asprosin hormonunun glukoz metabolizması ve iştah merkezi üzerine etkileri	6
Şekil 3. Evre 3 ve 4 KBH Hastalarının Cinsiyet Dağılımı	15
Şekil 4. Sağlıklı Bireylerin, Evre 3 ve 4 KBH Hastalarının Dağılımı.....	15
Şekil 5. Sağlıklı kontrol ve Evre 3 ve 4 KBH Hasta Grupların Yaş Dağılımları	16



ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji

[Doktora Tezi]

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SERUM ASPROSİN DÜZEYLERİ İLE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kültigin TÜRKMEN

Konya-2023

Amaç. Evre 3 ve 4 kronik böbrek hastalığı (KBH) olgularında ve sağlıklı bireylerde serum asprosin düzeylerinin belirlenmesi ve bu parametre ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem. Çalışmamızda rutin laboratuvar istemi için alınan kan örneklerinden elde edilen serum/plazma örnekleri kullanılmıştır. Çalışmamıza toplam 91 birey dahil edilmiştir. Bu bireylerin 37'si sağlıklı kontrol, 34'ü evre 3 KBH'lı, 20'si ise evre 4 KBH'lı hastadan oluşmaktadır. Sağlıklı ve KBH'lı bireylerden alınan serumlardan biyokimyasal ölçümler gerçekleştirildi. Serum asprosin düzeyleri ELİSA yöntemi ile tespit edildi. Nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi, merkezi aortik sistolik (cASBP) ve diyastolik kan basınçları (cADBP) Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Almanya) ile ölçüldü. İstatistiksel analiz SPSS 14.0 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular. 54 KBH hastasının %37'si tip 2 diyabetik (n=20), %63'ü diyabetik olmayan KBH hastasından (n=34) oluşmaktaydı. En yüksek serum asprosin değeri evre 4 KBH hastalarında, en düşük değer ise sağlıklı kontrol hastalarında saptanmıştır. Lineer regresyon analizinde non diyabetik KBH grubunda proteinürinin bağımsız öngördürücüleri arasında eGFR ve asprosin saptandı. Diyabetik KBH grubunda ise augmentasyon indeksinin öngördürücüleri arasında asprosin ve atım kacmi tespit edildi.

Sonuç. Serum asprosin düzeyleri non-diyabetik KBH hastalarında proteinüri gelişiminde diyabetik KBH hastalarında ise arter elastikiyetinin bozulmasında rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler. Asprosin, Augmentasyon indeksi, Kronik böbrek hastalığı, Nabız dalga basıncı, Proteinüri.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Physiology Department
Physiology

[Doctoral Thesis]

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ASPROSIN LEVELS AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

KONYA-2023

Aim. It was aimed to determine serum asprosin levels in stage 3 and 4 chronic kidney disease (CKD) cases and healthy individuals and to investigate the relationship between this parameter and cardiovascular risk factors.

Method. In our study, serum/plasma samples obtained from blood samples taken for routine laboratory request were used. A total of 91 individuals were included in our study. Of these individuals, 37 were healthy controls, 34 patients with stage 3 CKD, and 20 patients with stage 4 CKD. Biochemical measurements were carried out from serums obtained from healthy and CKD individuals. Serum asprosin levels were determined by ELISA method. Pulse wave velocity, augmentation index, central aortic systolic (cASBP) and diastolic blood pressures (cADBP) were measured by Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany). Statistical analysis was performed using the SSPS 14.0 program.

Results. Of the 54 CKD patients, 37% were type 2 diabetic (n=20), and 63% were non-diabetic CKD patients (n=34). The highest serum asprosin value was found in stage 4 CKD patients, and the lowest in healthy control patients. In the linear regression analysis, eGFR and asprosin were found among the independent predictors of proteinuria in the non-diabetic CKD group. In the diabetic CKD group, asprosin and pulse rate were found among the predictors of the augmentation index.

Conclusion. Serum asprosin levels may play a role in the development of proteinuria in non-diabetic CKD patients and the deterioration of arterial elasticity in diabetic CKD patients.

Keywords: Asprosin, Augmentation index, Chronic kidney disease, Proteinuria, Pulse wave pressure.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar adipoz dokunun birçok adipokin salgılayarak endokrin bir organ olduğunu ortaya koymaktadır. Adipoz dokudan salınan birçok hormon optimal dozda salındığında vücutta fonksiyonel olarak işlev görmekteyken, suprafizyolojik dozlarda salınan bir kısım hormon ise kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisi incelendiğinde endotel disfonksiyon gelişiminin aterosklerozun başlangıcında ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Endotel disfonksiyonuna yol açan başlıca patolojik durumlar arasında sigara içimi, ileri yaş hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kronik böbrek yetmezliği ve diyabetes mellitus yer alır. Dolayısıyla endotel disfonksiyonu bulunan hastalarda kardiyak morbidite ve mortalite artmış ve bu duruma erken dönemde tanı konulup gerekli tedavilerin başlanması kardiyovasküler nedenli ölümleri azaltmıştır (Schwartz et al., 2010).

Asprosin yaklaşık 7 yıl önce keşfedilen metabolizmada rol oynayan önemli bir adipokindir. Esas olarak beyaz yağ dokusundan açlık koşullarında salgılanan glukojenik bir peptiddir (Romere et al., 2016). Yapılan çalışmalarda tip 1, 2 ve gestasyonel diyabetes mellitusta (DM) vb birçok kronik hastalıkta serum asprosin düzeylerinin yükseldiği ve bu durumun proteinüri, nefropati ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (H. Zhang et al., 2020) (Baykus et al., 2019) (Ko et al., 2019). Ancak günümüzde literatürde kronik böbrek hastalığında serum asprosin değerleri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, evre 3 ve 4 kronik böbrek hastalığı (KBH) olgularında ve sağlıklı bireylerde serum asprosin düzeylerinin belirlenmesi ve bu parametre ile nabız dalga basıncı, augmentasyon indeksi, santral aortik sistolik ve diyastolik kan basınçları ve nabız basıncı gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişkinin araştırılmasıdır.

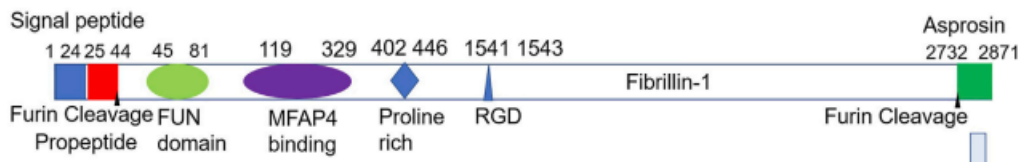


2. GENEL BİLGİLER

Asprosin 2016 yılında keşfedilen ve metabolizmada rol oynayan önemli bir adipokindir. Esas olarak beyaz yağ dokusundan açlık koşullarında salgılanan glukojenik bir peptiddir (Romere et al., 2016). 30 kDa ağırlığında ve 140 aminoasitten oluşan küçük bir moleküldür. ‘Profibrilin’ adlı protein yapısındaki bir molekülün C-terminal bölünme ürünü olan asprosin, ilk olarak Romere ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Romere et al., 2016). Bu hormon yapısındaki madde, fibrillin 1 (FBN1) geni tarafından kodlanmaktadır. FBN1 geninde bulunan 2 ekson (ekson 65 ve ekson 66) bu hormonun yapımından sorumlu bölgelerdir.

2.1.Asprosinin Keşfi ve Moleküler Yapısı

Asprosin ilk olarak ‘neonatal progeroid sendromlu’ (NPS) bireyler üzerinde yapılmış çalışmalar da tespit edilmiş ve bu hormon düzeylerinin NPS’li bireylerde oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Neonatal progeroid sendromun kliniğinde gözlenen ciddi zayıflık, lipodistrofi, düşük kalori alımı, düşük insülin düzeyleri ve yüksek insülin sensitivitesi serum asprosin düzeylerinin özellikle heterozigot bireylerde düşüklüğü ile açıklanmış, dolayısıyla asprosinin klinik bulgu ve semptomlarda son derece önemli olduğunu tespit edilmiştir (Romere et al., 2016). Asprosin, furin enzimi aracılığı ile profibrillin-1’den C-terminal propeptidi olarak salınır. Moleküler yapısı incelendiğinde profibrillin 1 molekülünün aslında C terminal ucunda asprosin (aa 2732-2871) ile birlikte, bir sinyal peptidi (aa 1-24), bir propeptid (aa 25-44), mikrofibrillerle ilişkili protein 4 (MFAP4) (aa 119-329), bir furin parçalayan RAKR’den sonraki motif (aa44), fibrillin unique N-terminal (FUN) bölgesi (aa45-81), prolinden zengin alan (aa 402-446), RGD motifi (aa 1541-1543), sonra bir furin bölünme motifi RKRR (aa 2731) ve fibrillin-1 (aa 25-2731) bulunmaktadır (Jensen et al., 2014). Moleküler analiz çalışmalarında asprosinin çift sarmal yapıda olduğu, cadherin8 ec1’in kristal yapısına çok benzediği ve N-glikolizasyon fonksiyonu için 3 farklı potansiyel bölgesi bulunduğu keşfedilmiştir (Liu et al., 2022) (Şekil 1).



Şekil 1. İnsan asprosin hormonunun moleküler yapısı (Liu et al., 2022)

2.2.Asprosinin Sekrete Edildiği Dokular

Asprosin, Romere ve arkadaşları (Romere et al., 2016) tarafından ilk defa keşfedildiğinde sadece beyaz yağ dokusundaki adipositler tarafından açlıkta salgılanan glukojenik bir peptit olduğu sanılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalarda asprosinin adipoz dokunun yanı sıra kas dokusu kaynaklı mezenjiyoblastlar, menisküs hücreleri, karaciğer damar endotel hücreleri ve osteoblast benzeri hücrelerden de sentezlendiği gösterilmiştir (Liu et al., 2022) (Hruz et al., 2008).

2.3.Asprosinin Metabolik Etkileri

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada asprosinin, sadece açlık koşulları sırasında beyaz yağ dokusundaki adipositler tarafından salınan glukojenik bir peptit olmadığı anlaşılmış, bu etkisine ek olarak yağ ve protein metabolizmalarında da rol oynadığı ve inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz yollarıyla da ilişkili bir hormon olduğu gösterilmiştir (Liu et al., 2022).

Asprosinin keşfinin ardından araştırmacılar, bu molekülün OLR734 reseptörüne bağlanarak G protein-cAMP-protein kinaz A (PKA) yolağının aktivasyonuna yol açtığını ve hepatik hücrelerden glukoz salınımını bu yolak sayesinde uyardığını göstermişlerdir (Mazur-Bialy, 2021). OLR734 reseptörünün insandaki karşılığı OR4M1 reseptörüdür (Romere et al., 2016).

Asprosin, glukojenik etkilidir ve etki gösterdiği esas organ karaciğerdir. Bu etkisini hepatik hücrelerden glukoz yapımını ve salınımını uyararak meydana getirmektedir (Mazur-Bialy, 2021). Romere ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda asprosinin glukojenik etkilerinin glukagon ve katekolaminlerden bağımsız olduğunu göstermişlerdir (Romere et al., 2016). Artmış insülin düzeylerinin asprosinin protein kinaz A üzerinden meydana getirdiğı glukoz salınımındaki artışı geri çevirdiğı ve hipoglisemi oluşturduğu da yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Mazur-Bialy, 2021). Sonuç olarak sağlıklı bireylerde açlıkta serum asprosin düzeyi artmakta, bunun sonucunda karaciğerden glukoneogenez ve glukoz salınımı gerçekleşmekte, daha sonra ise artan serum glukoz ve insülin düzeyleri asprosin salınımını negatif geribildirim yoluyla baskılamaktadır (Şekil 2).

Son yapılan çalışmalar asprosin salınımının sirkadien ritm ile uygunluk gösterdiğini kanıtlamıştır. Sağlıklı bireylerde ve ratlarda sabaha karşı uzun süreli açlıktan sonra serum asprosin düzeyleri artmakta, yemek yenmesiyle beraber bu düzeyler azalmaktadır (Romere et al., 2016). Yine Romere ve arkadaşlarının yaptığı rat deneyinde rekombinant asprosin

enjeksiyonun hızlı bir glukoz pikine ve hiperinsülinemiye neden olduğu kanıtlanmıştır (Romere et al., 2016).

Asprosinin iştah merkezi, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkileri mevcuttur. Bu nedenle serum asprosin düzeyindeki değişiklikler hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda etkin rol oynamaktadır. Bu etkilerden sırasıyla bahsedilecektir.

2.4.Asprosinin İştah Merkezi Üzerine Etkileri

Bilindiği üzere hipotalamik ventromedyal nukleus tokluk merkezi, lateral nukleus ise açlık merkezi olarak görev yapmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda arkuat nukleusun da iştah kontrolünde görevi olduğu ve bu nukleus üzerine etkili leptin ve ghrelin gibi hormonların gıda alımını kontrol ettiği tespit edilmiştir. Arkuat nukleus nöronlarının bir kısmı nöropeptid Y, GABA ve ‘agouti ilişkili peptid’ (AgRP) salgılayan hücrelerdir.

Asprosin, kan-beyin bariyerini geçebildiği için aynı zamanda hipotalamustaki AgRP nöronlarının aktivasyonuna neden olur ve gıda alımını uyararak oreksijenik etki oluşturur (Beutler et al., 2018). Dolayısıyla, asprosin AgRP nöronlarındaki reseptörlerine direkt etki ederek iştahın artmasına ve kilo alımına neden olduğu tespit edilmiştir (Beutler et al., 2018)(Duerrschmid et al., 2017a) (Şekil 2).

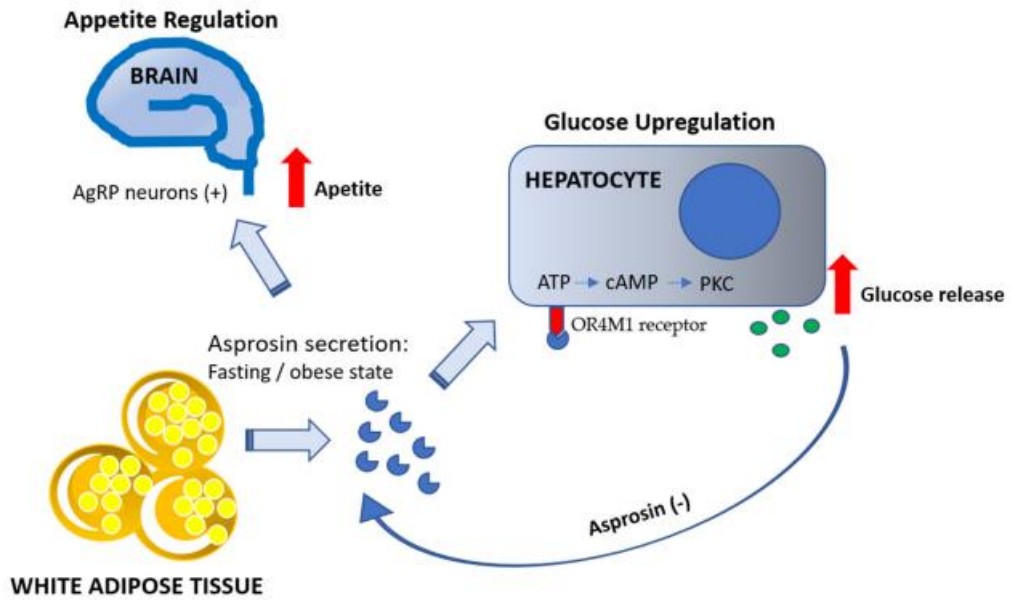
Asprosin arkuat nukleusta bulunan AgRP nöronları üzerindeki reseptörlerine bağlanarak ATP’den siklik AMP (cAMP) oluşumunu arttırmakta, cAMP ise protein kinaz A’yı (PKA) aktive ederek AgRP salınımına ve sonuçta iştah artışına neden olmaktadır (Duerrschmid et al., 2017b). Eş zamanlı olarak asprosin, arkuat nukleusta anoreksijenik proopiomelanokortin (POMC) nöronları baskılayarak iştahı bu şekilde de tetiklemektedir (Luís et al., 2020). Bu etki daha çok leptinin neden olduğu iştah artışı etkisine benzemektedir.

Tüm bu sayılan nedenlerden ötürü asprosin, glukojenik etkilerinin yanı sıra vücudun enerji homeostazının korunmasına da katkı sağlamaktadır.

2.5.Asprosinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Asprosinin glukoz metabolizması üzerine etkileri esas olarak karaciğer üzerinden meydana gelmektedir. İnsanda açlık döneminde asprosin hepatositler üzerindeki OR4M1 reseptörlerine bağlanarak ATP’den cAMP oluşumunu tetiklemektedir. cAMP ise PKA aktive etmek suretiyle glukoneogenezi ve sonuç olarak kan glukoz seviyesi arttırmaktadır (Hoffmann et al., 2020).

Açlık esnasında kan glukoz seviyesini glukagon ve adrenalın hormonları yükselttiği için akla asprosinin etkilerinin bu hormonlara bağımlı mı yoksa bağımsız mı sorusu gelmektedir. Romere ve arkadaşlarının yaptıkları ilk çalışmada asprosinin karaciğer üzerindeki etkilerinin glukagon ve adrenalinden bağımsız olarak açlıkta glukoneogenez yoluyla kan şekerini yükselttiği gösterilmiştir (Romere et al., 2016). Tokluk durumunda ise artan insülin düzeyleri asprosinin arttırdığı PKA'yı inhibe etmek suretiyle karaciğerden glukoz salınımını baskılamaktadır (Romere et al., 2016). Yine Romere ve ark. hem insan hem de fare ve sıçan deneylerinde asprosinin aynı zamanda sirkadien ritme göre serum seviyelerinde fluktuasyon gösterdiği ve uzun süreli açlıkta asprosin seviyelerinin beklenildiği gibi yükseldiğini, yemekten hemen sonra da ciddi oranda düştüğünü göstermişlerdir. Aynı çalışmada tüm bu durumların tersi de kanıtlanmış ve rekombinant asprosin injeksiyonu sonrası deney hayvanlarında hiperglisemi ve ardından hiperinsülinemi tespit edilmiştir (Romere et al., 2016). Sonuç olarak tüm bu çıkarımlardan elde edilen ortak nokta; asprosinin glukoz metabolizmasında çok önemli bir rol oynadığı ve insülinin etkilerine zıt etkiler gösterdiğidir (Şekil 2).



Şekil 2. İnsan asprosin hormonunun glukoz metabolizması ve iştah merkezi üzerine etkileri (Mazur-Bialy, 2021)

2.6.Asprosinin Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

Karaciğer hücreleri vücudumuzda glukoz ve lipid metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir. Ancak adipositler lipidlerin sentezlendiği ve aynı zamanda depo edildiği hücrelerdir. Cevaplanmamış önemli bir soru ise adipogenezisin nasıl olduğudur. Yağ dokusu tarafından üretilen serbest yağ asitleri (SYA) IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmakta ve bu sitokinler, hepatik glukoz ve VLDL üretimini ve kasta insülin direncini arttırmaktadır. Serbest yağ asitleri aynı zamanda yukarıda bahsedilen sitokinler aracılığı ile endoplazmik retikulum stresini tetikleyerek de insülin direncine yol açabilmektedir (Hotamisligil, 2010).

Adipoz doku şekil ve metabolik özellikler bakımından farklı olan beyaz (BYD) ve kahverengi (KYD) yağ dokusu olarak ikiye ayrılmaktadır. Soğuğa maruz kalma gibi çevresel uyaranlar beyaz yağ dokusundaki adipositlerin esmerleşmesine neden olur ve yeni oluşan dokuya 'kahverengi yağ dokusu' adı verilir. Kahverengimsi beyaz adipositler, KYD'nun spesifik bir belirteci olan uncoupling protein-1'i (UCP1) eksprese etmeye başlarlar ve bu durum BYD'nun ısı üretme ve vücudun enerji tüketimini artırma olasılığını artırır (W. Wang et al., 2016). Beyaz yağ dokusunun esmerleşmesi günümüzde kilo ve yağ doku kaybı, artmış insülin duyarlılığı ve normal glukoz homeostazı için çok önemlidir ve tedavide bu durumun kullanılması yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Beyaz yağ dokusunun leptin, adiponektin ve resistin gibi adipokinleri salgıladığı bilinmektedir. Bununla beraber son yıllarda keşfedilen asprosinin normal şartlarda iştahı arttırıp vücut yağ doku regülasyonunda rol oynadığı keşfedilmiştir (Mazur-Bialy, 2021). Miao ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapılan bir çalışmada (Miao et al., 2021), beyaz adipoz dokunun esmerleşmesi sürecinde asprosin ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Aynı araştırmacılar beyaz yağ dokusunda aşırı asprosin ekspresyonu oluşması halinde ise asprosinin esmerleşmeyi engellediğini ve Nrf-2 yolağını inhibe ederek vücudun termogenezini azalttığını, yağ sentezini ve lipid birikimini arttırdığını göstermişlerdir (Miao et al., 2021).

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar diyabetik hastalarda dislipideminin ileri glikozillenmiş son ürün (AGE) ve inflamasyonu arttırarak glomeruloskleroz, tubuler atrofi ve interstisyel fibroza neden olduğu ve tüm bu olayların sonucunda diyabetik nefropati gelişimini tetiklediğini göstermiştir (Toyama et al., 2014) (Bonacina et al., 2019). Hiperlipideminin hücresel düzeyde

yaptığı bu etkilere ek olarak kan vizkozitesini arttırmak suretiyle böbreklere gelen kan akımını azaltarak renal hipoksiye ve glomerüler kapiller hasara ve bunların ortak sonucu olarak artmış albuminüriye neden olduğu sonucuna varılmıştır (Ng et al., 2011). Yakın zamanda Zhang ve arkadaşları (L. Zhang et al., 2019) diyabetik bireylerde serum asprosin düzeyleri ile trigliserid arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Deng ve arkadaşları (Deng et al., 2020) diyabetik hastalarda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin makroalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda normoalbuminürik hastalara göre daha yüksek olduğu, özellikle trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinin artan asprosin düzeyleri ile birlikte arttığı, LDL-kolesterolün bağımsız olarak asprosin düzeyini etkilediğini tespit etmişlerdir. Benzer sonuçlara Goodarzi ve arkadaşları da T2DM'li hastalarda ulaşmışlardır (Goodarzi et al., 2021). Tüm bu bulgular diyabetik ve diyabetik nefropatili hastalarda asprosinin metabolik etkileri ile dislipidemi arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

2.7.Asprosin ile İnflamasyon, Apoptoz ve Endoplazmik Retikulum Stres Arasındaki İlişki

Daha önce belirtildiği üzere, adipositlerde üretilen inflamatuvar sitokinler ve asprosin inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, asprosinin inflamasyona ek olarak apoptoz ve endoplazmik retikulum (ER) strese de çok önemli olduğu ortaya konulmuştur (Lee et al., 2019). Özellikle tip 2 diyabetik obez hastalarda pankreas adacık hücrelerinde şiddetli inflamasyon tespit edilmiştir. Bu inflamasyon, obezite nedeniyle serum artan serum serbest yağ asitlerinden (FFA) kaynaklanır. Bu ilişkiyi açıklayan en önemli çalışmalardan bir tanesi Lee ve arkadaşlarının (Lee et al., 2019) yaptığı ve asprosinin pankreas β -hücrelerinde inflamasyon ve apoptozu arttırdığını gösteren çalışmadır. Bu çalışmada primer olarak, palmitat verilmesi sonrasında fare insülinoma hücreleri (MIN6) ve insan pankreas β -hücrelerinde asprosin ekspresyonunu ve sekresyonunu arttırdığını gösterilmiştir. Buna ek olarak MIN6 ve insan β -hücrelerinde palmitat uygulaması sonrasında inflamatuvar belirteçlerden nükleer faktör-kappa B'nin (NF κ B) fosforilasyonu ve TNF ve MCP-1 dahil birçok proinflamatuvar sitokinlerin salınımının ve apoptozun arttığı buna karşılık glukozla uyarılan insülin sekresyonunun ve hücre canlılığının ise azaldığı tespit edilmiştir. Benzer etkiler rekombinant asprosin uygulanması sonrası da doza bağlı bir şekilde artmıştır. Asprosin uygulanması sonrasında ek olarak toll-like receptor (TLR) 4 ekspresyonu ve Janus kinase (JNK) fosforilasyonu artmaktadır. Bu çalışmanın ikinci aşamasında, asprosin yapımının siRNA aracılı baskılanması ile tüm bu değişikliklerin tersine döndüğü kanıtlanmıştır. Sonuç olarak bu çalışma bize palmitat uygulaması sonrasında β -hücrelerinde asprosin salgılanması arttığını ve

bu durumun TLR4/JNK aracılı bir yolak ile olduğunu, artmış inflamasyon, apoptoz ve pankreas işlev bozukluğu meydana gelerek tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişmektedir. Bu sonuçlar sadece adipositlerin değil, aynı zamanda pankreatik β -hücrelerinin de asprosin üretebildiğini ve asprosin hedefli tedavilerin belki de yakın gelecekte tip 2 DM tedavisinde kullanılması muhtemel ilaçlar arasında yer alacağını göstermektedir (Lee et al., 2019).

Pankreas β hücrelerindeki etkilerinin tespit edilmesinin ardından Jung ve arkadaşları asprosinin iskelet kası hücrelerinde inflamasyon, endoplazmik retikulum (ER) stres ve insülin direncindeki rollerini araştırmışlardır (Jung et al., 2019). Bu çalışmada, hiperlipidemik koşullar altında adipositlerde yüksek seviyelerde asprosin ekspresyonu gözlenmiş ve rekombinant asprosin uygulaması sonrasında C2C12 miyositlerde artan inflamasyonla beraber ER stres belirteçlerinden olan fosforile inositol gerektiren enzim 1, ökaryotik başlatma faktörü 2 ve CHOP ekspresyonunun da arttığı net bir şekilde gösterilmiştir. Bu bulgulara ek olarak rekombinant asprosin uygulaması ile C2C12 miyosit hücre kültüründe insülin duyarlılığının ve glukoz alımının azaldığı gösterilmiştir (Jung et al., 2019). Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, asprosin tedavisi ile protein kinaz C- δ (PKC δ) fosforilasyonunun ve nükleer translokasyonun indüklendiğidir. Ancak asprosinin aynı zamanda hem C2C12 miyositlerinde hem de fare soleus iskelet kasında sarkoplazmik retikulum Ca^{2+} ATPaz 2b'nin (SERCA2b) haberci RNA ekspresyonunu baskıladığı da tespit edilmiştir. Yani asprosin SERCA aktivitesini azaltmış ve iskelet kasında insülin duyarlılığının bozulmasına neden olmuştur. Ek olarak, C2C12 miyositlerinde küçük enterferans RNA (siRNA) aracılı PKC δ yıkımında belirgin şekilde azalma tespit edilmiştir. Sonuçta, asprosin PKC δ ile ilişkili ER stres ve inflamasyon yolları aracılığı ile iskelet kasındaki insülin duyarlılığının bozulmasına neden olmaktadır ve yakın gelecekte asprosin hedef alan tedaviler sayesinde insülin direnci ve T2DM'nin tedavisinde yeni bir çığır açılması muhtemeldir (Jung et al., 2019).

2.8.Asprosin İle İlgili Klinik Çalışmalar

2.8.1. Asprosinin Obezite Patogenezindeki Rolü

Obeziteye sıklıkla hiperglisemi ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar eşlik eder. Son yıllarda yapılan araştırmalar obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabette asprosin düzeylerinin patolojik olarak yükseldiğini göstermiştir (Miao et al., 2021)(Hong et al., 2021)(Hekim et al., 2021). Yine obez bireylerde yapılan çalışmalarda ise serum asprosin düzeylerinin devamlı yüksek seyretmesinin serum glukoz düzeyini anormal olarak yüksek

seyretmesine neden olduğu bildirilmiştir (Miao et al., 2021). Obez deneklerde, dolaşımdaki asprosin sadece normal kilolu bireylere göre artmakla kalmaz, aynı zamanda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda vücut kitle indeksi arttıkça serum asprosin düzeyi de bununla orantılı olarak artmaktadır. Buna karşılık artmış fiziksel aktivite, yapılan egzersiz türüne göre plazma asprosin seviyelerini etkileyebilmektedir. Örneğin yoğun anaerobik egzersiz, asprosin düzeylerini artırırken aerobik egzersiz asprosin düzeylerini düşürmektedir (Liu et al., 2022). Deneysel çalışmalarda asprosin düzeyleri ile serum trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeylerinin arasında ilişki olduğu ve bu molekülün diyabetik farelerde hepatosteatoz yaptığı gösterilmiştir (Kocaman et al., 2020). Bu bulgulara ek olarak, anti-asprosin antikorlarının uygulanması, obez farelerde asprosinin serum konsantrasyonunu normalleştirebilmekte ve gıda alımını azaltmaktadır (Hong et al., 2021). Bu sonuçlar asprosin temelli tedavilerin yakın gelecekte kullanılabileceğini düşündürmektedir.

2.8.2. Asprosinin Diyabetes Mellitus Patogenezindeki Rolü

Yapılan çalışmalarda tip 1, 2 ve gestasyonel diyabetes mellitusta (DM) serum asprosin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (H. Zhang et al., 2020) (Baykus et al., 2019) (Ko et al., 2019). Oral glukoz tolerans testi (OGTT), oral glukoz yüklemesini takiben insülin sekresyonundaki dinamik değişiklikleri değerlendirmek için kullanılır. Normal glukoz toleransı (NGT) olan bireylerde, 75 g OGTT sonrasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak serum asprosin düzeyleri ile serum glukozu ve C-peptit düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (H. Zhang et al., 2020). Buna karşılık, Li ve arkadaşları tip 2 DM'li hastalarda, plazma asprosin seviyesi ile açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c), 2. saat plazma glukozu (2hPG), HOMA-insülin direnci (HOMA-IR), bel çevresi ve serum trigliserid düzeyleri ile pozitif korelasyon bulmuşlardır (Li et al., 2018). Diğer çalışmalarda da tip 2 diyabetli bireylerde serum asprosin düzeyinin özellikle açlık kan glukozu ve insülin direnci ile bağımsız olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Naiemian et al., 2020).

Benzer şekilde, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) hastalarında plazma asprosin yükselir, çünkü gebeliğin erken evrelerinde insülin direnci artmaktadır (Zhong et al., 2020).

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glisemisi (IFG) dahil olmak üzere bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) olarak da bilinen T2DM'nin profazı, insülin direnci ve β -hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir (Zhong et al., 2020). IGR'li bireyler, diyabetik olmayan bireylerden ve yeni tanı konmuş diyabetik hastalardan daha yüksek plazma asprosin

seviyelerine sahiptirler. Buna ek olarak multipl lojistik regresyon analizlerinde plazma asprosin seviyesi ile IGR ve yeni T2DM ile ilişkili bulunmuştur (Naiemian et al., 2020).

Yeni teşhis edilmiş diyabetiklerde yapılan bir çalışmada ise hipoglisemik bir ilaç olan sodyum-glikoz ko-taşıyıcı-2 (SGLT2) inhibitörleri ile 24 haftalık tedavi sonrası açlık plazma glukozu, HbA1c ve plazma asprosin düzeylerin anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Williamson, 2018). Bu nedenle asprosin, DM teşhisi için potansiyel bir biyobelirteç gibi görünmektedir.

2.8.3. Asprosinin Diyabetik Böbrek Hastalığındaki Rolü

Yapılan çalışmalarda serum asprosin seviyeleri diyabetik böbrek hastalığı (DBH) olan bireylerde olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olan hastalarda albuminüri olmayanlara oranla serum asprosin seviyesi önemli ölçüde yükselmiştir (Jiang et al., 2021). Ayrıca, asprosin seviyesi hastalık süresi, idrar albümini-kreatinin oranı (UACR), kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN) ile pozitif olarak ilişkilidir ve özellikle nefropatinin erken evresinde tahmini glomerül er filtrasyon hızı (eGFR), metformin ve akarboz tedavisi ile negatif olarak ilişkili bulunmuştur (Jiang et al., 2021). Regresyon analizinde asprosin, kan üre azotu, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-C ve albuminüri gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır (Jiang et al., 2021).

Goodarzi ve arkadaşları (Goodarzi et al., 2021) sağlıklı insanlarda ve diyabetik böbrek hastalığı bulunan ve bulunmayan bireylerde serum asprosin, adiponektin, IL-6 ve TNF- α düzeylerini ölçtükleri yakın zamanda yayınlanan bir makalede, serum asprosin düzeylerinin hem diyabetik grupta hem de diyabetik böbrek hastalığı bulunan grupta kontrollere göre daha yüksek olduğunu gösterdiler ($p < 0.001$). Aynı çalışmada serum adiponektin düzeyleri ise kontrol grubuna göre her iki hasta grubunda daha düşük konsantrasyonlarda saptanmış, ayrıca IL-6 ve TNF- α seviyeleri iki hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Asprosin, diyabetik hasta grubunda HbA1c, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-K, IL-6 ve TNF- α ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda ise serum asprosin düzeyi ile vücut kütle indeksi, HbA1c, insülin, HOMA-IR, serum kreatinin düzeyi, albuminüri, IL-6 ve TNF- α arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu çalışmada diyabetik böbrek hastalığı bulunan bireylerde eGFR düzeyi azaldıkça serum asprosin düzeyi ise artmaktaydı (Goodarzi et al., 2021).

Bu çalışmaların ortak sonucu olarak, asprosinin diyabetin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynadığı ve tedavide potansiyel bir terapötik hedef olabileceği vurgulanmaktadır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2022-Mayıs 2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğine başvuran evre 3 ve 4 kronik böbrek hastalığı bulunan toplam 54 hasta ile 37 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır (Etik kurul onay no: 2021/3496).

Çalışmamıza katılmaya istekli 18-80 yaş arası hastalar ve sağlıklı kontroller dahil edildi. Tıbbi kayıtlarının gözden geçirilmesi (yaş, cinsiyet, kilo, vb. bilgiler dahil) yapıldı.

Çalışmamızda dışlama kriterleri şunlardı: (1) aktif enfeksiyonu olan hastalar; (2) romatoid artrit, lupus ve vb inflamatuvar hastalığı bulunan hastalar; (3) evre 1-2 KBH'sı ve son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalar; (4) son 3 ay içinde hemodiyaliz tedavisi gören hastalar; (5) geçmişte böbrek veya karaciğer nakli olan hastalar.

Çalışmamızda rutin laboratuvar istemi için alınan kan örneklerinden elde edilen serum/plazma örnekleri kullanılmıştır. Çalışmamıza toplam 91 birey dahil edilmiştir. Bu bireylerin 37'si sağlıklı kontrol, 34'ü evre 3 KBH'lı, 20'si ise evre 4 KBH'lı hastadan oluşmaktadır. Sağlıklı ve KBH'lı bireylerden alınan serumlardan biyokimyasal ölçümler gerçekleştirildi. Serum asprosin düzeyleri Human Asprosin Elisa Kit (Bioassay Technology Lab., Katalog No: E4095hu, China) ile ELİSA yöntemi kullanılarak tespit edildi. Nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi, merkezi aortik sistolik (cASBP) ve diyastolik kan basınçları (cADBP) Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Almanya) ile ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Analiz

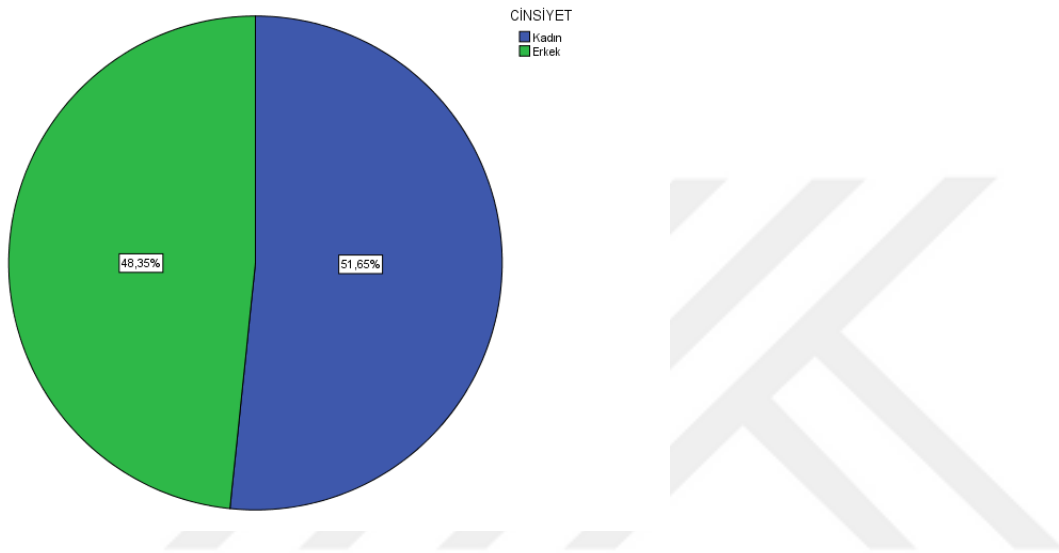
İstatistiksel analiz için SPSS 14.0 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplar arası sürekli değişkenlerin analizinde, istatistiksel olarak normal dağılanlarda Student t-testi, normal dağılmayanlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli verilerin arasındaki ilişki için Pearson ve Spearman korelasyonu yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare veya Fisher exact testi kullanıldı. Bağımsız öngördürücülerin tayininde lineer regresyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı alındı.



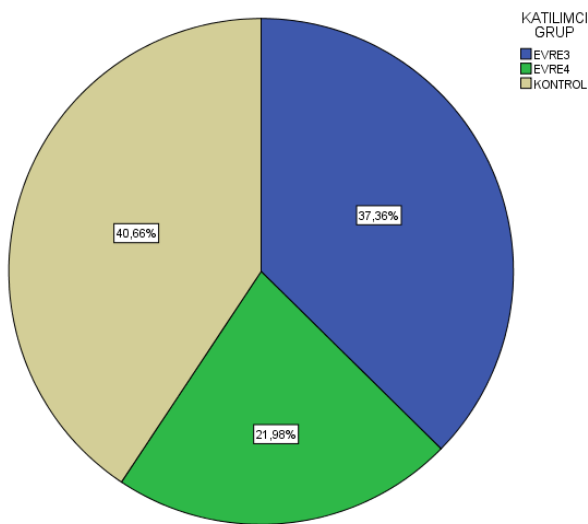
4.BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

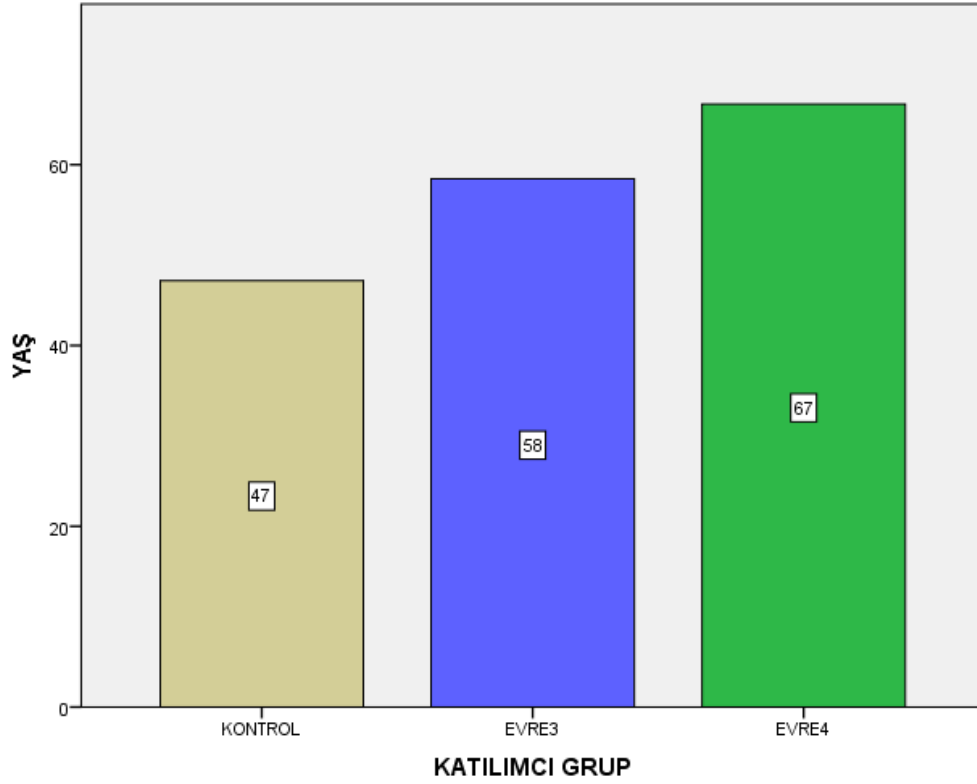
Çalışmamıza toplam 91 birey dahil edilmiştir. Bu bireylerin 37'si sağlıklı kontrol, 34'ü evre 3 KBH'lı, 20'si ise evre 4 KBH'lı hastadan oluşmaktadır. Toplam 54 KBH hastasının %37'si tip 2 diyabetik (n=20), %63'ü diyabetik olmayan KBH hastasından (n=34) oluşmaktaydı. Sağlıklı ve KBH'lı bireylerden alınan serumlardan biyokimyasal ölçümler gerçekleştirildi.



Şekil 3. Evre 3 ve 4 KBH Hastalarının Cinsiyet Dağılımı



Şekil 4. Sağlıklı Bireylerin, Evre 3 ve 4 KBH Hastalarının Dağılımı



Şekil 5. Sağlıklı kontrol ve Evre 3 ve 4 KBH Hasta Grupların Yaş Dağılımları

4.2. Sağlıklı Bireylerin ve Evre 3-4 Hasta gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, evre 3 ve 4 KBH hastaları daha ileri yaştaydı. Her 3 grup arasında cinsiyet olarak fark saptanmadı. Evre 3 ve 4 KBH hastalarında sağlık kontrollere kıyasla serum glukoz, asprosin, HbA1C, üre, kreatinin, ürik asit, PTH, CRP ve proteinüri düzeyleri istatistiksel olarak yüksek, eGFR ve pH değerleri ise anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 1). Hemogram değerlerinde total lökosit, mutlak nötrofil ve lenfosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri 3 grup arasında istatistiksel olarak farklı saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Sağlıklı Bireylerin ve Evre 3-4 Hasta gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametreler	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=37)	Evre 3 KBH Grubu (n=34)	Evre 4 KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Yaş (yıl)	47±13	58±15	67±14	<0.001
Cinsiyet (K/E)	15/22	18/16	14/6	0.10
VKI (kg/m ²)	26,5±3,3	31,1±6,6	31.5±5.2	0.001
eGFR (mL/dak)	104±10	46±7	24±4.6	<0.001
HbA1C (%)	5.4±0.3	6.4±1.3	6.6±1.6	<0.001
Serum Asprosin (ng/mL)	10.2±4.7	16.2±6.8	17.9±9.4	<0.001
Glukoz (mg/dL)	89±9	122±61	127±64	0.010
Üre (mg/dL)	26.7±6.0	55.1±17.0	88.5±31.6	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.1	1.54±0.3	2.4±0.5	<0.001
Ürik asit (mg/dL)	5.3±1.1	6.9±1.4	6.9±1.5	<0.001
Sodyum (mEq/L)	139±2.3	138±2.2	139±3.3	0.38
Potasyum (mEq/L)	4.5±0.5	4.5±0.5	4.8±0.5	0.15
Kalsiyum (mg/dL)	9.5±0.4	9.6±0.4	9.2±0.5	0.002
Fosfor (mg/dL)	3.4±0.5	3.4±0.6	3.8±0.9	0.21
PTH (pg/mL)	32±13	61.9±30	103±47	<0.001
Ferritin (ng/mL)	62±63	80±60	146±226	0.09
Albumin (g/dL)	4.4±0.9	4.3±0.4	3.8±0.5	<0.001
TSH (IU/L)	2.0±0.8	2.5±2.0	3.9±4.5	0.36
Total Kolesterol (mg/dL)	191±44	181±48	176±66	0.50
LDL-Kolesterol (mg/dL)	112±38	110±38	95±40	0.55
HDL-Kolesterol (mg/dL)	51±13	47±14	46±15	0.30
Trigliserid (mg/dL)	145±64	170±98	136±95	0.28
pH	7.4±0.1	7.3±0.4	7.2±0.7	0.04
HCO ₃	24±1.9	25.0±3.8	21.8±3.5	0.006
CRP (mg/dL)	2.5±2.0	9.9±15.6	10.4±21.4	0.001
Proteinüri	84±25	478±740	1769±2219	<0.001
Total Lökosit (1000/mm ³)	7.0±1.9	8.4±2.6	7.5±2.5	0.012
Nötrofil (1000/mm ³)	3.9±1.7	5.1±1.8	4.9±1.9	0.002
Lenfosit (1000/mm ³)	2.4±0.7	2.5±1.2	1.8±0.8	0.013
Hemoglobin (g/dL)	14.5±1.6	13.9±1.7	11.5±2.2	<0.001
Trombosit (/mm ³)	267±63	271±68	252±92	0.90

4.3. Evre 3 ve 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Evre 3 ve 4 KBH hastalarında sağlıklı kontrolle kıyaslandığında sistolik ve diyastolik kan basınçları, ortalama arter ve nabız basınçları, santral sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız dalga hızları ve augmentasyon indeksi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2 Evre 3 ve 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Parametreler	Kontrol Grubu (n=37)	Evre 3 KBH Grubu (n=34)	Evre 4 KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	113±11	134±20	149±25	<0.001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	61±16	84±12	87±14	<0.001
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	83±15	106±15	115±21	<0.001
Nabız Basıncı (mmHg)	51±16	49±14	65±20	0.002
Santral Sistolik Kan Basıncı (zSKB) (mmHg)	119±8	132±19	146±28	0.001
Santral Diyastolik Kan Basıncı (zDKB) (mmHg)	77±10	85±11	90±6	0.013
Santral Nabız Basıncı (cPP) (mmHg)	42±11	48±16	56±23	0.10
Nabız Dalga Hızı (%90CI) (m/s)	6.6±1.6	8.8±2.0	9.7±2.2	<0.001
Augmentasyon İndeks (AI)	18.5±10.5	24.3±13.2	26.4±9.5	0.029

4.4. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Evre 3 KBH hastalarında sağlıklı kontrolle kıyaslandığında yaş, serum glukoz, asprosin, HbA1C, üre, kreatinin, ürik asit, PTH, CRP düzeyleri istatistiksel olarak yüksek olarak bulundu (Tablo 3). Yine bu hastaların hemogramda total lökosit ve nötrofil mutlak sayısı ve proteinüri miktarı sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek, serum albümin ve eGFR değerleri ise anlamlı olarak düşüktü (Tablo 3).

Tablo 3. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametreler	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=37)	Evre 3 KBH Grubu (n=34)	p Değeri
Yaş (yıl)	47±13	58±15	0.001
Cinsiyet (K/E)	15/22	18/16	0.34
VKI (kg/m ²)	26,5±3,3	31,1±6,6	0.002
eGFR (mL/dak)	104±10	46±7	<0.001
HbA1C (%)	5.4±0.3	6.4±1.3	<0.001
Serum Asprosin (ng/mL)	10.2±4.7	16.2±6.8	<0.001
Glukoz (mg/dL)	90±9	122±61	0.004
Üre (mg/dL)	26.7±6.0	55.1±17.0	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.1	1.54±0.3	<0.001
Ürik asit (mg/dL)	5.2±1.0	6.9±1.5	<0.001
Sodyum (mEq/L)	140±2.1	138±2.3	0.02
Potasyum (mEq/L)	4.4±0.5	4.6±0.5	0.15
Kalsiyum (mg/dL)	9.5±0.3	9.6±0.4	0.17
Fosfor (mg/dL)	3.4±0.5	3.4±0.6	0.96
PTH (pg/mL)	32±13	62±29	<0.001
Ferritin (ng/mL)	81±67	80±60	0.92
Albumin (g/dL)	4.4±0.9	4.3±0.4	0.45
TSH (IU/L)	2.0±0.8	2.4±2.0	0.23
Total Kolesterol (mg/dL)	191±44	181±48	0.35
LDL-Kolesterol (mg/dL)	112±38	110±38	0.85
HDL-Kolesterol (mg/dL)	51±13	47±14	0.32
Trigliserid (mg/dL)	145±64	170±98	0.22
pH	7.4±0.1	7.3±0.4	0.32
HCO ₃	24±1.9	25.0±3.8	0.08
CRP (mg/dL)	2.5±2.0	9.9±15.6	<0.001
Proteinüri	84±25	478±740	<0.001
Total Lökosit (1000/mm ³)	7.0±1.9	8.4±2.6	0.003
Nötrofil (1000/mm ³)	3.9±1.7	5.1±1.8	<0.001
Lenfosit (1000/mm ³)	2.4±0.7	2.5±1.2	0.93
Hemoglobin (g/dL)	14.5±1.6	13.9±1.7	0.11
Trombosit (/mm ³)	267±63	271±68	0.75

4.5. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Evre 3 KBH hastalarında sağlıklı kontrolle kıyaslandığında sistolik ve diyastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, santral sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız dalga hızları ve augmentasyon indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Evre 3 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Parametreler	Kontrol Grubu (n=37)	Evre 3 KBH Grubu (n=34)	p Değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	113±11	134±20	<0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	61±16	84±12	<0.001
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	83±15	106±15	<0.001
Nabız Basıncı (mmHg)	51±16	49±14	0.07
Santral Sistolik Kan Basıncı (zSKB) (mmHg)	119±8	132±19	0.01
Santral Diastolik Kan Basıncı (zDKB) (mmHg)	77±10	85±11	0.02
Santral Nabız Basıncı (cPP) (mmHg)	42±11	48±16	0.42
Nabız Dalga Hızı (%90CI) (m/s)	6.6±1.6	8.8±2.0	<0.001
Augmentasyon İndeks (AI)	18.5±10.5	24.3±13.2	0.04

4.6. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Evre 4 KBH hastalarında sağlıklı kontrolle kıyaslandığında vücut kütle indeksi, serum glukoz, asprosin, HbA1C, üre, kreatinin, ürik asit, PTH düzeyleri istatistiksel olarak yüksek olarak bulundu (Tablo 5). Yine bu hastaların proteinüri miktarı sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak yüksek, eGFR, albümin, pH ve hemoglobin ve mutlak lenfosit sayıları anlamlı olarak düştü (Tablo 5).

Tablo 5. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametreler	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=37)	Evre 4 KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Yaş (yıl)	47±13	67±14	<0.001
Cinsiyet (K/E)	15/22	14/6	0.05
VKI (kg/m ²)	26.6±3.3	31.5±5.2	0.004
eGFR (mL/dak)	104±10	24±4.6	<0.001
HbA1C (%)	5.4±0.3	6.6±1.6	0.004
Serum Asprosin (ng/mL)	10.2±4.7	17.9±9.4	0.003
Glukoz (mg/dL)	90±9	127±64	0.018
Üre (mg/dL)	26.7±6.0	88.5±31.6	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.8±0.1	2.4±0.5	<0.001
Ürik asit (mg/dL)	5.1±1.0	7.0±1.5	<0.001
Sodyum (mEq/L)	140±2.2	140±3.3	0.69
Potasyum (mEq/L)	4.5±0.5	4.8±0.5	0.004
Kalsiyum (mg/dL)	9.5±0.3	9.2±0.6	0.002
Fosfor (mg/dL)	3.4±0.5	3.8±0.9	0.17
PTH (pg/mL)	32±13	102±49	<0.001
Ferritin (ng/mL)	81±67	160±228	0.14
TSH (IU/L)	1.9±0.8	1.6±1.0	0.32
Albumin (g/dL)	4.5±0.9	3.9±0.5	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	195±53	176±66	0.54
LDL-Kolesterol (mg/dL)	112±38	100±42	0.28
HDL-Kolesterol (mg/dL)	51±13	46±15	0.26
Trigliserid (mg/dL)	145±68	140±95	0.82
pH	7.4±0.1	7.2±0.7	0.01
HCO ₃ (mEq/L)	24±1.9	21.8±3.5	0.06
CRP (mg/dL)	2.3±2.0	10.4±21.4	0.11
Proteinüri	87±21	1769±2219	0.001
Total Lökosit (1000/mm ³)	6.9±1.7	7.5±2.5	0.40
Nötrofil (1000/mm ³)	3.7±1.0	4.9±1.9	0.06
Lenfosit (1000/mm ³)	2.5±0.6	1.8±0.8	0.01
Hemoglobin (g/dL)	14.4±1.7	11.5±2.2	<0.001
Trombosit (/mm ³)	286±68	252±92	0.82

4.7. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Evre 4 KBH hastalarında sağlıklı kontrolle kıyaslandığında sistolik ve diyastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, nabız basıncı, santral diyastolik kan basıncı, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastalar ile Sağlık Kontrol Grubunun Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Parametreler	Kontrol Grubu (n=37)	Evre 4 KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	113±11	149±25	<0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	61±16	87±14	<0.001
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	83±15	115±21	<0.001
Nabız Basıncı (mmHg)	51±16	65±20	0.011
Santral Sistolik Kan Basıncı (zSKB) (mmHg)	119±8	146±28	0.09
Santral Diastolik Kan Basıncı (zDKB) (mmHg)	77±10	90±6	0.003
Santral Nabız Basıncı (cPP) (mmHg)	42±11	56±23	0.23
Nabız Dalga Hızı (%90CI) (m/s)	6.6±1.6	9.7±2.2	<0.001
Augmentasyon İndeks (AI)	18.5±10.5	26.4±9.5	0.009

4.8. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Evre 3 KBH hastalarında Evre 4 KBH hastalarına göre serum üre, kreatinin ve PTH değerleri ile proteinüri anlamlı olarak düşük iken, eGFR, serum kalsiyum, bikarbonat, mutlak lenfosit ve hemoglobin değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametreler	Evre 3 KBH Grubu (n=34)	Evre 4 KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Yaş (yıl)	58±15	67±14	0.47
Cinsiyet (K/E)	18/16	14/6	0.262
VKI (kg/m ²)	31,1±6,6	31.5±5.2	0.86
eGFR (mL/dak)	46±7	24±4.6	<0.001
HbA1C (%)	6.4±1.3	6.6±1.6	0.84
Serum Asprosin (ng/mL)	15.9±6.8	17.3±9.7	0.53
Glukoz (mg/dL)	122±61	127±64	0.79
Üre (mg/dL)	55.1±17.0	88.5±31.6	0.003
Kreatinin (mg/dL)	1.54±0.3	2.4±0.5	<0.001
Ürik asit (mg/dL)	6.9±1.4	6.9±1.5	0.91
Sodyum (mEq/L)	139±2.4	140±3.3	0.21
Potasyum (mEq/L)	4.6±0.5	4.8±0.5	0.15
Kalsiyum (mg/dL)	9.6±0.4	9.2±0.6	0.001
Fosfor (mg/dL)	3.4±0.6	3.8±0.9	0.088
PTH (pg/mL)	62±29	102±49	0.003
Ferritin (ng/mL)	80±61	160±228	0.14
TSH (IU/L)	2.4±2.0	1.6±1.0	0.09
Albumin (g/dL)	4.3±0.4	3.9±0.5	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	181±48	176±66	0.65
LDL-Kolesterol (mg/dL)	110±38	100±42	0.35
HDL-Kolesterol (mg/dL)	47±14	46±15	0.77
Trigliserid (mg/dL)	170±98	140±95	0.28
pH	7.3±0.4	7.2±0.7	0.26
HCO ₃	23±3.9	26±3.5	0.009
CRP (mg/dL)	9.9±15.6	10.4±21.4	0.94
Proteinüri	478±740	1769±2219	0.03
Total Lökosit (1000/mm ³)	8.4±2.6	7.5±2.5	0.37
Nötrofil (1000/mm ³)	5.1±1.8	4.9±1.9	0.87
Lenfosit (1000/mm ³)	2.5±1.2	1.8±0.8	0.03
Hemoglobin (g/dL)	13.9±1.7	11.5±2.2	<0.001
Trombosit (/mm ³)	271±68	252±92	0.33

4.9. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Her iki KBH hasta grubu arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve nabız dalga hızı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 8). Ancak nabız basıncı evre 4 KBH hastalarında evre 3 KBH hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Hastaların Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Parametreler	Evre 3 KBH Grubu (n=34)	Evre 4 KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	134±20	149±25	<0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	84±12	87±14	<0.001
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	106±15	115±21	<0.001
Nabız Basıncı (mmHg)	49±14	65±20	0.011
Santral Sistolik Kan Basıncı (zSKB) (mmHg)	132±19	146±28	0.09
Santral Diastolik Kan Basıncı (zDKB) (mmHg)	85±11	90±6	0.003
Santral Nabız Basıncı (cPP) (mmHg)	48±16	56±23	0.23
Nabız Dalga Hızı (%90CI) (m/s)	8.8±2.0	9.7±2.2	<0.001
Augmentasyon İndeks (AI)	24.3±13.2	26.4±9.5	0.009

4.10. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Kronik böbrek hastalığı olan hastaları non-diyabetik (n=34) ve diyabetik (n=20) olarak 2 gruba ayırdık. Hem non-diyabetik hem de diyabetik KBH hastalarının serum asprosin düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 17.1±8.8 vs 10.2±4.7, p<0.0001 ve 16.4±6.0 vs 10.2±4.7, p<0.0001). Non-diyabetik ve diyabetik KBH grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ, serum asprosin, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, PTH, ferritin, TSH, Albumin, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid, CRP, proteinüri, total lökosit, mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları, hemoglobin ve trombosit sayısı açısından fark yoktu. Non-diyabetik hastaların eGFR, serum glukoz ve hemoglobin A1c düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 9).

Tablo 9. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastaların Demografik ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametreler	Non-Diyabetik KBH Grubu (n=34)	Diyabetik KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Yaş (yıl)	60±17	65±11	0.19
Cinsiyet (K/E)	22/12	10/10	0.39
VKI (kg/m ²)	30,4±5,5	32.5±6.9	0.28
eGFR (mL/dak)	35±12	42±12	0.03
HbA1C (%)	5.7±0.4	7.9±1.4	<0.0001
Serum Asprosin (ng/mL)	17.1±8.8	16.4±6.0	0.79
Glukoz (mg/dL)	94±17	174±77	<0.0001
Üre (mg/dL)	69±33	64±19	0.83
Kreatinin (mg/dL)	1.97±0.6	1.70±0.6	0.05
Ürik asit (mg/dL)	7.0±1.4	6.7±1.5	0.53
Sodyum (mEq/L)	139±2.5	138±3.0	0.19
Potasyum (mEq/L)	4.6±0.5	4.7±0.5	0.56
Kalsiyum (mg/dL)	9.4±0.5	9.5±0.5	0.36
Fosfor (mg/dL)	3.5±0.8	3.6±0.8	0.51
PTH (pg/mL)	81±47	69±31	0.31
Ferritin (ng/mL)	132±182	70±45	0.57
TSH (IU/L)	1.6±1.2	2.9±2.3	0.42
Albumin (g/dL)	4.2±0.4	4.0±0.5	0.12
Total Kolesterol (mg/dL)	183±58	177±52	0.72
LDL-Kolesterol (mg/dL)	111±40	98±38	0.15
HDL-Kolesterol (mg/dL)	48±15	46±14	0.42
Trigliserid (mg/dL)	137±64	196±130	0.11
pH	7.4±0.5	7.4±0.6	0.87
HCO ₃	23±3.9	26±3.5	0.009
CRP (mg/dL)	11±20.3	8.9±12.9	0.88
Proteinüri	977±1274	1178±2107	0.61
Total Lökosit (1000/mm ³)	7.8±1.9	8.6±3.1	0.31
Nötrofil (1000/mm ³)	4.86±1.8	5.3±1.7	0.34
Lenfosit (1000/mm ³)	2.1±0.8	2.6±1.5	0.37
Hemoglobin (g/dL)	13.0±2.5	13.3±1.6	0.58
Trombosit (/mm ³)	269±86	264±67	0.79

4.11. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastaların Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Non-diyabetik KBH hastaları ile diyabetik KBH hastaları arasında sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları, nabız basıncı, santral sistolik, diyastolik, nabız basınçları, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. Non-Diyabetik ve Diyabetik KBH Hastalarının Hastalarının Kan Basıncı, Nabız Dalga Hızı ve Diğer Vasküler Parametreleri

Parametreler	Non-Diyabetik KBH Grubu (n=34)	Diyabetik KBH Grubu (n=20)	p Değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	137±19	145±28	0.28
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	84±12	89±11	0.19
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	108±17	111±20	0.65
Nabız Basıncı (mmHg)	54±17	56±20	0.91
Santral Sistolik Kan Basıncı (zSKB) (mmHg)	137±26	132±12	0.48
Santral Diyastolik Kan Basıncı (zDKB) (mmHg)	87±11	84±10	0.38
Santral Nabız Basıncı (cPP) (mmHg)	50±20	48±12	0.90
Nabız Dalga Hızı (%90CI) (m/s)	8.9±2.0	9.6±2.0	0.19
Augmentasyon İndeks (AI)	23±12	29±11	0.11

4.12. KBH Hastalarında Serum Asprosin, Proteinüri ile Diğer Parametreler Arasında Korelasyon

Tüm KBH hasta grubu ele alındığında serum asprosin değerleri ile diyastolik kan basıncı ve proteinüri arasında pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla, $r=0.37$; $p=0.006$, $r=0.28$, $p=0.046$). Bu hasta grubunda proteinüri ile serum asprosin, kreatinin, üre değerleri, sistolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, nabız basıncı ve atım hacmi arasında pozitif korelasyon, serum albümin ve eGFR arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm KBH Hasta Grubunda Proteinüri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Proteinüri	r	p
Asprosin	0.28	0.046
Albumin	-0.37	0.006
Kreatinin	0.60	<0.001
Üre	0.32	0.017
eGFR (CKD-EPI)	-0.50	<0.001
Atım Hacmi	0.35	0.028
Sistolik Kan Basıncı	0.38	0.005
Ortalama Arter Basıncı	0.37	0.006
Nabız Basıncı	0.36	0.008

4.13. Diyabetik ve Non-Diyabetik KBH Hastalarında Serum Asprosin, Proteinüri ve Diğer Parametreler Arasında Korelasyon

Diyabetik KBH hastalarında serum asprosin düzeyi ile total kolesterol ve LDL-kolesterol arasında negatif korelasyon (sırasıyla, $r=-0.54$; $p= 0.016$, $r=-0.52$; $p= 0.022$) mevcuttu ancak proteinüri ve diğer biyokimyasal ve kardiyovasküler parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Bu hasta grubunda proteinüri ile serum kreatinin, hemoglobin A1C ve SKB arasında pozitif korelasyon (sırasıyla, $r=0.53$; $p= 0.016$, $r=0.64$; $p= 0.002$, $r=0.52$; $p= 0.018$) eGFR arasında negatif korelasyon ($r=-0.64$; $p= 0.002$) vardı.

Non-diyabetik KBH'lı hastalarda proteinüri ile serum asprosin, atım hacmi, OAB ve nabız basıncı arasında pozitif korelasyon, eGFR ile negatif korelasyon saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinüri ile Diğer Parametreler Arasında Korelasyon

	r	p
Asprosin	0.37	0.03
Atım hacmi	0.41	0.04
Ortalama Arter Basıncı	0.36	0.03
Nabız Basıncı	0.36	0.03
eGFR	-0.40	0.018

4.14. KBH Hastalarında Proteinüri İçin Lineer Regresyon Analizi

KBH hastalarında proteinürinin bağımsız öngördürücülerini belirlemek için lineer regrasyon analizi yapıldı. Analizde KBH hastalarında proteinüri ile korelasyon saptanan asprosin, atım hacmi, OAB, eGFR (CKD-EPI), VKI ve hemoglobin A1c modele konuldu ve sonuç olarak asprosin düzeyleri ile eGFR'nin KBH hastalarında proteinürinin bağımsız öngördürücüler olduğu tespit edildi (Tablo 13). KBH hastalarında proteinürinin bağımsız öngördürücüler için R, R² ve düzeltilmiş R² değerleri Tablo 14'de verildi.

Tablo 13. KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri

1. Basamak		Standardize Beta Katsayı Değeri	t değeri	p değeri	CI (%95)
	Asprosin	0.23	1.772	0.087	-7.82-110.44
	Ortalama arter Basıncı	0.12	0.767	0.449	-22.45-49.45
	Atım Hacmi	0.12	0.732	0.470	-26.08-55.24
	eGFR (CKD-EPI)	-0.53	-3.948	<0.001	-117.6-(-)37
	Hemoglobin A1C	0.21	1.540	0.13	-99.4-709.9
	VKİ	-0.23	-0.172	0.86	-88.14-74.46
Son Basamak					
	Asprosin	0.27	2.114	0.042	2.23-117
	eGFR (CKD-EPI)	-0.60	-4.785	<0.001	-125.2-(-)50

Tablo 14. KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri İçin R, R² ve Düzeltilmiş R² Değerleri

Model 1	R değeri	R ² Değeri	Düzeltilmiş R ² Değeri
Model 1	0.717	0.514	0.416
Model 2	0.687	0.472	0.424

4.15. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinüri İçin Lineer Regresyon Analizi

Non-diyabetik KBH hastalarında proteinürinin bağımsız öngördürücülerini belirlemek için lineer regresyon analizi yapıldı. Analizde non-diyabetik KBH hastalarında proteinüri ile korelasyon saptanan asprosin, OAB, eGFR ve KBH genel popülasyonunda proteinüri ile ilişkisi olduğu bilinen CRP modele konuldu ve sonuç olarak asprosin düzeyleri ile eGFR'nin non-diyabetik KBH hastalarında proteinürinin bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edildi (Tablo 15). Non-diyabetik KBH hastalarında proteinürinin bağımsız öngördürücüleri için R, R² ve düzeltilmiş R² değerleri Tablo 16'te verilmiştir.

Tablo 15. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri

1.Basamak		Standardize Beta Katsayı Değeri	t değeri	p değeri	CI (%95)
	eGFR	-0.32	-2.175	0.038	-66.43-(-)1.98
	Asprosin	0.57	3.781	0.001	37.19-125.17
	OAB	0.08	0.499	0.622	-16.87-27.73
	CRP	0.22	1.482	0.150	-5.19-31.29
Son Basamak					
	eGFR	-0.37	-2.645	0.013	-70.73-(-)9.09
	Asprosin	0.52	3.705	0.001	33.24-114.90

Tablo 16. Non-Diyabetik KBH Hastalarında Proteinürinin Bağımsız Öngördürücüleri İçin R, R² ve Düzeltilmiş R² Değerleri

Model 1	R değeri	R ² Değeri	Düzeltilmiş R ² Değeri
Model 1	0.676	0.457	0.380
Model 3	0.643	0.413	0.374

4.16. KBH Hastalarında Serum Asprosin ve Diğer Biyokimyasal Parametreler ile Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki ilişki

Evre 3 ve 4 KBH hastaları birlikte değerlendirildiğinde, serum asprosin değerleri ile nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, santral nabız basıncı, santral sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında korelasyon saptanmadı. Sayılan bu kardiyovasküler parametreler ile proteinüri, yaş ve eGFR arasında da ilişki yoktu.

Bu hasta grubunda, nabız dalga hızı, yaş ve nabız basıncı ile pozitif korrele (sırasıyla $r=0.67$; $p<0.0001$, $r=0.42$, $p=0.002$), serum trigliserid düzeyi ile negatif korreleydi ($r=-0.31$, $p=0.02$). Augmentasyon indeksi ile CRP arasında ise pozitif korelasyon ($r=0.29$, $p=0.04$), atım hacmi ile negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0.54$, $p<0.0001$).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulguları sırasıyla şu şekilde özetlenebilir;

1. Çalışmamızda literatürde ilk defa evre 3 ve 4 KBH hastalarında serum asprosin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre arttığını gösterdik. Buna ek olarak glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça serum asprosin düzeyleri de artmaktaydı ancak evre 3 ve 4 hastalar arasında anlamlı fark yoktu.
2. Evre 3 ve 4 KBH bulunan bireylerde proteinüri ile serum asprosin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmaktaydı ve bu popülasyonda proteinürinin bağımsız öngördürücüleri arasında eGFR düzey düşüklüğü ve serum asprosin düzeylerinin yüksekliği yer almaktaydı.
3. Kronik böbrek hastalığı bulunan bireyleri diyabetik ve diyabetik olmayanlar olarak ayırdığımızda, diyabetik olmayan grupta serum asprosin düzeyleri yine proteinüri ile ilişkililiydi ve proteinürinin bağımsız öngördürücüleri arasında yine eGFR düzey düşüklüğü ve serum asprosin düzeylerinin yüksekliği yer almaktaydı.
4. Diyabetik KBH hastalarında serum asprosin düzeyleri ile total ve LDL-kolesterol arasında negatif korelasyon mevcuttu ancak proteinüri ile herhangi bir ilişki saptayamadık.
5. Evre 3 ve 4 kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde serum asprosin düzeyleri ile nabız dalga basıncı, augmentasyon indeksi, santral nabız basıncı vb arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki saptayamadık.

Literatürde diyabetik ve diyabetik böbrek hastalığı bulunan bireylerin serum asprosin düzeyleri ve asprosin ile albuminüri, inflamasyon ve diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan birçok çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla diyabetik ve diyabetik böbrek hastalığı bulunan bireylerde serum asprosin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (Y. Wang et al., 2018) (L. Zhang et al., 2019) (X. Zhang et al., 2020) (Gozel et al., 2021) (Hekim et al., 2021).

Bu veriler çalışmamızdan elde edilen verilerle uyumludur. Hem evre 3 hem de evre 4 KBH hastalarımızın serum asprosin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti. Hastalarımızı diyabetik ve non diyabetik KBH hastaları olarak değerlendirdiğimizde de bu grupların serum asprosin değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

yüksekti. Ancak hem evre 3 ve 4 KBH hastaları hem de diyabetik ve non-diyabetik KBH hastalarının kendi aralarında serum asprosin düzeyi arasında anlamlı fark yoktu.

Literatürde diyabetik popülasyonda yapılan çalışmalardan ilki Wang ve arkadaşlarının (Y. Wang et al., 2018) 52 normal glukoz regülasyonu (NGR), 40 bozulmuş glukoz regülasyonu (BGR) ve 51 tip 2 diyabeti (T2DM) olan toplam 143 bireyin dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmada serum asprosin düzeyi en yüksek olan grup bozulmuş glukoz regülasyonu olan hastalardı ve T2DM hastalarına göre BGR hastalarında serum asprosin konsantrasyonları 9 ng/mL ($82.40 \pm 91.06 \text{ ng/mL}$ vs $73.25 \pm 91.69 \text{ ng/mL}$, $p<0.001$), sağlıklı bireylere göre ise yaklaşık 66 ng/mL ($82.40 \pm 91.06 \text{ ng/mL}$ vs $16.22 \pm 9.27 \text{ ng/mL}$, $p<0.001$) yüksek saptanmıştı. Bu çalışmanın korelasyon analizinde serum asprosin seviyeleri ile bel çevresi, açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu, HbA1c, trigliserit ve insülin direnci ile pozitif korelasyon, β -hücre fonksiyonu, birinci faz (0-10 dakika) insülin sekresyonu ve akut insülin yanıtı ile negatif korelasyon gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmanın ışığında literatürde ilk defa Wang ve arkadaşları serum asprosin düzeylerinin diyabetik hastalarda erken tanıda önemli olabileceğini ve bu belirtinin prediyabet ve diyabetik hasta popülasyonunda tedavide potansiyel bir hedef olabileceğini savunmuşlardır.

Diğer bir çalışmada Zhang ve ark (L. Zhang et al., 2019) 84 T2DM'li hastanın verilerini 86 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmış ve T2DM'li hastalarda serum asprosin konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığını ve asprosin düzeyleri arttıkça T2DM gelişme olasılığının da arttığını göstermişlerdir.

Tüm bu çalışmalar ışığında tip 2 diyabetik bireylerde aşırı asprosin salınımının sebebi bu bireylerin büyük bir çoğunluğunun obez oluşu nedeniyle yağ dokusundan aşırı miktarda asprosin salınımı olabilir. Ek olarak asprosinin iştah merkezini uyararak yeme dürtüsünü tetiklemesi bu bireylerde beyaz yağ doku artışına neden olacak ve artan beyaz yağ dokusu daha da fazla asprosin salınımını uyararak sonuçta kısır bir döngü oluşturmaktadır. Bu hipotezimiz Miao ve ark'nın yaptığı çalışma ile de desteklenmektedir (Miao et al., 2021).

Günümüz bilgileri ışığında literatürde cevabını bulamadığımız bir soru ise asprosinin nerede metabolize edildiği bilgisidir. Bizim çalışma popülasyonumuzda serum asprosin düzeyleri evre 4 KBH hastalarında evre 3 hastalara kıyasla daha yüksekti. Yine hastalarımızı diyabetik ve non-diyabetik gruba ayırdığımızda non-diyabetik KBH hasta grubunda serum asprosin düzeyleri daha yüksek ancak bu hastaların eGFR düzeyleri daha düşüktü. Sonuç olarak eGFR düştükçe

serum asprosin düzeylerinin yükselmesi ve bu durumun diyabetik böbrek hastalığı bulunan hastalarımızda diyabete rağmen devam etmesi akla asprosinin tıpkı insülin gibi böbrekte yıkılabileceği ve böbrek yetmezliğinde bu nedenden dolayı seviyesinin yükseliyor olabileceği cevabını getirmektedir. Bu hipotezimizin yapılacak deneysel çalışmalarca desteklenmesi gerekmektedir zira bu durumun aydınlatılması hem asprosinin KBH’da etkilerinin ortaya çıkarılmasında hem de gelecekte asprosin temelli tedavilerde yararlı olacağı görüşündeyiz.

Proteinüri, KBH progresyonu için risk faktörü olarak gösterilmiş ve bu hasta popülasyonunda kötü prognoza neden olarak surviyi kısalttığı tespit edilmiştir (Afsar et al., 2014). 2000’li yılların başında non-diyabetik KBH popülasyonunda proteinürinin diet ve/veya renin-angiotensin aldosteron inhibitörleri veya angiotensin reseptör blokerleri ile 1g/gün altına çekilmesinin KBH progresyonunu yavaşlattığı saptanmıştır (Jafar et al., 2001). Bu nedenle proteinüri KBH popülasyonu açısından tedavi edilebilir bir risk faktörüdür ve proteinüriyi arttıran yeni etyolojik nedenlerin KBH hastalarında belirlenmesi ve tedavi ile bu faktörlerin ortadan kaldırılması önem arz etmektedir.

Diyabetin bir komplikasyonu olan nefropati ve proteinüri, hastalarda diyabetin neden olduğu bozukluklara ek olarak birçok metabolik parametrelerde ilave bozulmalara neden olmaktadır. Asprosinin keşfinden sonra bu ilave metabolik bozulmalara artan serum asprosin düzeylerinin de katkıda bulunacağını düşünmek akla yatkındır. Zira yapılan çalışmalarda erken evre diyabetik böbrek hastalığında (DBH) bile serum asprosin düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu bağlamda yapılan ilk çalışmada Zhang ve ark (H. Zhang et al., 2020) 30 normal glikoz toleransı (NGT) olan birey, 42 T2DM hastası ve 33 erken evre DBH hastası (UACR=30-299 mg/g ve $eGFR \geq 60$ mL/dk/1.73m² olan hastalar) üzerinde serum asprosin seviyeleri ile albuminüri, GFR ve diğer parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve DBH olan ve olmayan grupta NGT grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde serum asprosin düzeyleri tespit etmişlerdir. DBH grubunda bu değer en yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu çalışmada ek olarak serum asprosin seviyeleri eGFR ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon, albuminüri ile ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif saptanmıştır. Çok değişkenli analizde de serum asprosin düzeyleri eGFR ve albuminüri ile yakından ilişkili bulunmuş ve her 1 birim asprosin yüksekliği erken evre DKH gelişme riskini 3.9 kat arttığı tespit edilmiştir.

Yine Deng ve arkadaşları (Deng et al., 2020) 207 T2DM’li hastayı idrar albümin/kreatinin oranına göre normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik gruplara ayırmak suretiyle bu hastalarda serum asprosin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre serum asprosin düzeyleri, makro ve mikroalbuminürik diyabetik hastalarda

normoalbuminürik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış ve serum asprosin düzeyi ile albuminüri, serum BUN ve kreatinin seviyeleri arasında pozitif, eGFR düzeyleri ile negatif korelasyon tespit edilmiştir. Ek olarak bu çalışmanın çoklu regresyon analizinde asprosinin bağımsız olarak albuminüri, BUN, diyastolik kan basıncı ve LDL-kolesterol düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve diyabetik hastalarda albuminüri gelişimini 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur.

Wang ve arkadaşları (Y. Wang et al., 2018) 212 T2DM hastasını hafif düzeyde albuminürik (DN0), orta düzeyde albuminürik (DN1) ve belirgin albuminürik (DN2) olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Bu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, T2DM hastalarının serum asprosin düzeyleri daha yüksekti. Yine serum asprosin düzeyleri en yüksek DN2 daha sonra DN1 en düşük de DN0 grubundaki hastalarda saptandı. Lojistik regresyon analizinde serum asprosin düzeyleri daha yüksek T2DM ve DN riski ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak bu çalışmada serum asprosin düzeyleri hastalık süresi, sistolik kan basıncı, kan üre nitrojeni, kreatinin, ürik asit, ACR, kalsiyum kanal blokerleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin II reseptör bloker tedavisi ile pozitif, glomerüler filtrasyon hızı, metformin ve akarboz tedavisi ile negatif ilişkili bulunmuştur.

Xu ve ark.ları tarafından yapılan bir diğer çalışmada (Xu et al., 2022) 498 T2DM hastasında serum asprosin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu hastaların 221'inde mikroalbuminüri, 105'inde masif albuminüri saptanmış ve 172'sinde herhangi bir nefropati belirtisi yokmuş. Serum asprosin düzeyi diyastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, trigliseritler, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kreatinin, ACR ve albumin-kreatinin oranı ile pozitif (tümü $P < 0.05$) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, açlık plazma glukozu, HbA1c ve eGFR ile negatif korelasyon göstermiştir (tümü $P < 0.05$). Ortak değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, artmış asprosin diyabetik nefropati ile ilişkilendirilmiştir (tüm OR = 2.560, %95 GA: 1.1592-4.116; $P < 0.001$). Bu çalışmanın sonuçlarına göre diyabetik nefropati riski, özellikle kadın hastalar arasında serum asprosin düzeyleri ile önemli ölçüde artmış bulunmuştur.

Yine başka bir çalışmada Goodarzi ve ark. (Goodarzi et al., 2021) diyabetik nefropatili bireylerde serum asprosin düzeyi ile albuminüri ve serum kreatinin arasında pozitif, eGFR arasında ise negatif korelasyon saptamışlardır. Bu sonuçlar ışığında yazarlar çalışmanın

tartışma kısmında asprosinin diyabetik nefropati patogenezinde önemli rol oynayabileceğini savunmuşlardır.

Biz de çalışmamızda evre 3 ve 4 KBH hastalarını birlikte değerlendirdiğimizde serum asprosin değerlerinin proteinüri ve DKB ile pozitif ilişkili olduğunu gösterdik. Buna ek olarak hastalarımızda proteinüri ile serum kreatinin ve üre değerleri, sistolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, nabız basıncı ve atım hacmi arasında pozitif korelasyon, serum albümin ve eGFR arasında negatif korelasyon saptandı. Elde ettiğimiz bu verileri kullanarak KBH hastalarında proteinürinin bağımsız öngördürücülerini araştırdığımızda serum asprosin ve eGFR'nin proteinürinin prediktörlerinden olduğunu ve her 1 birim asprosin yüksekliğinde proteinüri gelişme riskini 2.1 kat arttırdığını, eGFR'deki her 1 birimlik düşüşün de proteinüri gelişme riski 4.7 kat arttırdığını tespit ettik. Bu veriler literatüre ilk defa sunulmaktadır.

Hasta grubumuzu non-diyabetik ve diyabetik böbrek hastalığı bulunan bireyler olarak değerlendirdiğimizde de benzer sonuçlar elde ettik. Yine literatürde ilk kez olarak çalışmamızda non-diyabetik KBH'lı hastalarda proteinüri ile serum asprosin düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik ve lineer regresyon analizinde asprosin ve GFR düşüklüğünün proteinürinin bağımsız öngördürücülerinde yer aldığını gösterdik. Çalışmamızın sonuçlarına göre serum asprosin düzeyinde her 1 ng/mL artış, proteinüride 3 kat artışa, GFR'deki her 1 ml/dak azalma ise proteinüride 2.6 kat artışa neden olmaktadır.

Çalışmamızda diyabetik KBH hastalarında serum asprosin düzeyi ile proteinüri arasında bir korelasyon saptayamadık. Bu durum çalışmamızda diyabetik hastalarımızın azlığı ile açıklanabilir. Bu hususta bir sonraki çalışmamızda daha geniş sayıda diyabetik evre 3 ve 4 KBH hastaları içeren çalışmalar yapmayı planlamaktayız.

Arteriyel sertlik (stiffness), KBH hastalarında prognozunu etkileyen bir diğer önemli faktördür (Guérin et al., 2000) ancak bu hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda arteriyel sertliği etkileyen birçok faktör saptansa da bu durumun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (Yao et al., 2023). Nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi arteriyel elastikiyetin bir göstergesidir. Loutradis ve ark (Loutradis et al., 2020) diyabetik ve non-diyabetik KBH hastalarında arteriyel sertlik parametrelerinde fark olup olmadığını incelemişler ve sonuç olarak diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak santral SKB ve santral nabız basıncı yüksek, augmentasyon basıncı ve indeksi ise benzer saptanmıştır. Bizim çalışmamızda evre 3 ve 4 KBH hastaları birlikte değerlendirildiğinde, serum asprosin değerleri ile nabız dalga hızı, augmentasyon

indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, santral nabız basıncı, santral sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında korelasyon saptanmadı. Sayılan bu kardiyovasküler parametreler ile proteinüri, yaş ve eGFR arasında da ilişki yoktu. Çalışmamızda nabız dalga hızı, yaş ve nabız basıncı ile pozitif korrele, serum trigliserid düzeyi ile negatif korreleydi. Augmentasyon indeksi ile CRP arasında ise pozitif korelasyon, atım hacmi ile negatif korelasyon saptadık.

Çalışmamızın bazı sınırlayıcı yönleri mevcuttu. Bunlardan ilki çalışmamızın kesitsel bir çalışma olmasıydı. İkincisi hasta sayımızın az olmasıydı. Üçüncüsü ise hasta popülasyonumuzun Türk hastalardan oluşması ve sonuçlarımızın diğer hastalara uygulanabilirliğinin sınırlı olmasıydı. Son olarak çalışmamız prospektif kontrollü bir çalışma değildi, dolayısıyla bulgularımızdan herhangi bir neden-sonuç ilişkisi çıkarmamız mümkün değildir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda literatürde ilk defa evre 3 ve 4 KBH hastalarında serum asprosin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre arttığını gösterdik. Buna ek olarak glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça serum asprosin düzeyleri de artmaktaydı . Dolayısıyla serum asprosin düzeyleri evre 4 KBH hastalarında evre 3 hastalara kıyasla daha yüksekti.

Yine hastalarımızı diyabetik ve non-diyabetik gruba ayırdığımızda non-diyabetik KBH hasta grubunda serum asprosin düzeyleri daha yüksek ancak bu hastaların eGFR düzeyleri daha düşüktü. Sonuç olarak eGFR düştükçe serum asprosin düzeylerinin yükselmesi ve bu durumun diyabetik böbrek hastalığı bulunan hastalarımızda diyabete rağmen devam etmesi akla asprosinin tıpkı insülin gibi böbrekte yıkılabileceği ve böbrek yetmezliğinde bu nedenden dolayı seviyesinin yükseliyor olabileceği cevabını getirmektedir. Bu hipotezimizin yapılacak deneysel çalışmalarca desteklenmesi gerekmektedir zira bu durumun aydınlatılması hem asprosinin KBH’da etkilerinin ortaya çıkarılmasında hem de gelecekte asprosin temelli tedavilerde yararlı olacağı görüşündeyiz.

Hem tüm KBH hasta popülasyonunda hem de non-diyabetik KBH grubunda proteinürinin bağımsız öngördürücüleri arasında eGFR ve asprosin saptandı. Bu verilerin ilk defa saptanması nedeniyle ileride yapılacak çalışmalar açısından verilerimizin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Ek öneri olarak böbrek nakilli olgularda asprosin düzeylerin değerlendirilmesi ve bu verilerin kardiyovasküler belirteçlerle ilişkisinin araştırılmasıdır. Eğer böbrek nakilli hastalarda serum asprosin düzeyleri normale geliyor ve kardiyovasküler parametreler düzeliyorsa hipotezimiz doğrudur ve asprosin hedef alan tedavilerin hastalar için faydalı olacağı kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

- Afsar, B., Turkmen, K., Covic, A., & Kanbay, M. (2014). An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology*, 2014, 1–9. doi: 10.1155/2014/767424
- Baykus, Y., Yavuzkir, S., Ustebay, S., Ugur, K., Deniz, R., et al. (2019). Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides*, 120, 170132. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170132
- Beutler, L. R., & Knight, Z. A. (2018). A spotlight on appetite. *Neuron*, 97(4), 739–741. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.050
- Bonacina, F., Baragetti, A., Catapano, A. L., & Norata, G. D. (2019). The interconnection between immuno-metabolism, diabetes, and CKD. *Current Diabetes Reports*, 19(5), 21. doi: 10.1007/s11892-019-1143-4
- Deng, X., Zhao, L., Guo, C., Yang, L., Wang, D., et al. (2020). Higher serum asprosin level is associated with urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 13, 4341–4351. doi: 10.2147/DMSO.S283413
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., et al. (2017a). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine*, 23(12), 1444–1453. doi: 10.1038/nm.4432
- Duerrschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., et al. (2017b). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature Medicine*, 23(12), 1444–1453. doi: 10.1038/nm.4432
- Goodarzi, G., Setayesh, L., Fadaei, R., Khamseh, M. E., Aliakbari, N., et al. (2021). Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Molecular Biology Reports*, 48(7), 5443–5450. doi: 10.1007/s11033-021-06551-2
- Gozel, N., & Kilinc, F. (2021). Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynologia Polska*, 72(1), 37–43. doi: 10.5603/EP.a2020.0059
- Guérin, A. P., London, G. M., Marchais, S. J., & Metivier, F. (2000). Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(7), 1014–1021. doi: 10.1093/ndt/15.7.1014
- Hekim, M. G., Kelestemur, M. M., Bulmus, F. G., Bilgin, B., Bulut, F., et al. (2021). Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1–7. doi: 10.1080/13813455.2021.1894178
- Hoffmann, J. G., Xie, W., & Chopra, A. R. (2020). Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes*, 69(4), 559–566. doi: 10.2337/dbi19-0009
- Hong, T., Li, J.-Y., Wang, Y.-D., Qi, X.-Y., Liao, Z.-Z., et al. (2021). High serum asprosin levels are associated with presence of metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 2021, 1–7. doi: 10.1155/2021/6622129
- Hotamisligil, G. S. (2010). Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*, 140(6), 900–917. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.034
- Hruz, T., Laule, O., Szabo, G., Wessendorp, F., Bleuler, S., et al. (2008). Genevestigator V3: A reference expression database for the meta-analysis of transcriptomes. *Advances in Bioinformatics*, 2008, 1–5. doi: 10.1155/2008/420747
- Jafar, T. H., Stark, P. C., Schmid, C. H., Landa, M., Maschio, G., et al. (2001). Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney International*, 60(3), 1131–1140. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0600031131.x

- Jensen, S. A., Aspinall, G., & Handford, P. A. (2014). C-terminal propeptide is required for fibrillin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41-43. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(28), 10155–10160. doi: 10.1073/pnas.1401697111
- Jiang, A., Feng, Z., Yuan, L., Zhang, Y., Li, Q., et al. (2021). Effect of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 34. doi: 10.1186/s13098-021-00652-5
- Jung, T. W., Kim, H. C., Kim, H. U., Park, T., Park, J., et al. (2019). Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20888–20899. doi: 10.1002/jcp.28694
- Ko, J. R., Seo, D. Y., Kim, T. N., Park, S. H., Kwak, H.-B., et al. (2019). Aerobic exercise training decreases hepatic asprosin in diabetic rats. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 666. doi: 10.3390/jcm8050666
- Kocaman, N., & Kuloğlu, T. (2020). Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue and Cell*, 66, 101397. doi: 10.1016/j.tice.2020.101397
- Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., & Jung, T. W. (2019). Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 486, 96–104. doi: 10.1016/j.mce.2019.03.001
- Li, X., Liao, M., Shen, R., Zhang, L., Hu, H., et al. (2018). Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1–12. doi: 10.1155/2018/7375294
- Liu, L., Liu, Y., Huang, M., Zhang, M., Zhu, C., et al. (2022). The effects of asprosin on exercise-intervention in metabolic diseases. *Frontiers in Physiology*, 13. doi: 10.3389/fphys.2022.907358
- Loutradis, C., Schoina, M., Dimitroulas, T., Doumas, M., Garyfallos, A., et al. (2020). Comparison of ambulatory central hemodynamics and arterial stiffness in patients with diabetic and non-diabetic CKD. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(12), 2239–2249. doi: 10.1111/jch.14089
- Luís, C., Fernandes, R., Soares, R., von Hafe, P. (2020). A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. *Porto Biomedical Journal*, 5(6), e108. doi: 10.1097/j.pbj.000000000000108
- Mazur-Bialy, A. I. (2021). Asprosin—a fasting-induced, glucogenic, and orexigenic adipokine as a new promising player. Will it be a new factor in the treatment of obesity, diabetes, or infertility? A review of the literature. *Nutrients*, 13(2), 620. doi: 10.3390/nu13020620
- Miao, Y., Qin, H., Zhong, Y., Huang, K., Rao, C. (2021). Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue. *Journal of Endocrinology*, 249(2), 83–93. doi: 10.1530/JOE-20-0503
- Naemian, S., Naeemipour, M., Zarei, M., Lari Najafi, M., Gohari, et al. (2020). Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 65. doi: 10.1186/s13098-020-00564-w
- Ng, K. F., Aung, H. H., Rutledge, J. C. (2011). Role of triglyceride-rich lipoproteins in renal injury (pp. 165–171). doi: 10.1159/000325654
- Romere, C., Duerrschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., et al. (2016). Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*, 165(3), 566–579. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063
- Schwartz, B. G., Economides, C., Mayeda, G. S., Burstein, S., Kloner, R. A. (2010). The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy. *International Journal of Impotence Research*, 22(2), 77–90. doi: 10.1038/ijir.2009.59

- Toyama, T., Shimizu, M., Furuichi, K., Kaneko, S., Wada, T. (2014). Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology*, 18(2), 201–205. doi: 10.1007/s10157-013-0898-1
- Wang, W., Seale, P. (2016). Control of brown and beige fat development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(11), 691–702. doi: 10.1038/nrm.2016.96
- Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., et al. (2018). Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1–7. doi: 10.1155/2018/9471583
- Williamson, D. A. (2018). Prevention of type 2 diabetes: what is the right target population? *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 13(6), 295–305. doi: 10.1080/17446651.2018.1535896
- Xu, L., Cui, J., Li, M., Wu, Q., Liu, M., et al. (2022). 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*, 15, 1877–1884. doi: 10.2147/DMSO.S361808
- Yao, J., Dong, Z., Wang, Q., Li, Z., Zhang, W., et al. (2023). Clinical factors associated with arterial stiffness in chronic kidney disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1077. doi: 10.3390/jcm12031077
- Zhang, H., Hu, W., Zhang, G. (2020). Circulating asprosin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with early-stage diabetic kidney disease. *International Urology and Nephrology*, 52(8), 1517–1522. doi: 10.1007/s11255-020-02509-8
- Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y., Cheng, X. (2019). Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta*, 489, 183–188. doi: 10.1016/j.cca.2017.10.034
- Zhang, X., Jiang, H., Ma, X., Wu, H. (2020). Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(2), 349–355. doi: 10.1111/jdi.13148
- Zhong, L., Long, Y., Wang, S., Lian, R., Deng, L., et al. (2020). Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta*, 93, 17–22. doi: 10.1016/j.placenta.2020.02.004



8. EKLER

EK 1 Etik Kurul Kararı

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
Toplantı Sayısı: 142	Toplantı Tarihi: 19 Kasım 2021
Karar Sayısı: 2021/3496; (6818) N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Selim KUTLU'nun " Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Serum Asprosin Düzeyleri ile Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki " başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 10.11.2021 tarihli düzeltme dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Prof. Dr. Kültigin TÜRKMEN'in doktora tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Selim KUTLU'nun sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir. Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir. Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Selim KUTLU Yardımcı Araştırmacı: Prof. Dr. Kültigin TÜRKMEN	

ASLI GİBİDİR
19.11.2021

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı