

İskemik İnme Hastalarında Serum Asprosin Ve Adiponektin Düzeylerinin Araştırılması

The Assessment of the Serum Asprosin and Adiponectin Levels in Ischemic Stroke Patients

Fatma ŞİMŞEK¹ , Esra EĞİLMEZ² 

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

Öz

Amaç: İskemik inmeli hastalarda akut fazda asprosin ve adiponektin düzeylerinin ve asprosin ve adiponektinin birbirleriyle ve kısa dönem prognozla olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Mart 2022-Haziran 2022 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile ardışık olarak gelen hastalar ve cinsiyet-yaş eşleştirilmiş kontrol grubu çalışmaya alındı. Her iki grupta da serum asprosin, adiponektin düzeyi ve rutin testler incelendi.

Bulgular: İnme hastalarında serum asprosin düzeyi kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşüktü ($p=0,012$). Serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre düşük fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,126$). Serum asprosin düzeyi ile Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru arasında negatif yönde bir korelasyon vardı ($r=-0,423$, $p=0,004$). Serum adiponektin düzeyi ile Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r=-0,234$, $p=0,122$). Serum asprosin ve adiponektin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ($r=0,667$, $p<0,001$). Akut dönemdeki asprosin ve adiponektin düzeyi ile ikinci aydaki sakatlık düzeyi arasında bir ilişki yoktu ($r=-0,267$, $p=0,077$; $r=-0,068$, $p=0,658$).

Sonuç: Asprosin düzeyindeki düşme artmış iskemik inme riski ve akut inme şiddeti ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Asprosin, Adiponektin, Akut iskemik inme

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate asprosin and adiponectin levels in the acute phase in patients with ischemic stroke and to investigate the relationship between asprosin and adiponectin and short-term prognosis.

Materials and Methods: The study sample consisted of consecutive patients who were admitted with the diagnosis of acute ischemic stroke between March 2022 and June 2022 and control subjects with gender and age characteristics that match the patients. Serum asprosin and adiponectin levels were assessed and routine tests were carried out in both patient and control groups.

Results: Serum asprosin level was significantly lower in the patient group than in the control group ($p=0.012$). Serum adiponectin level was lower than the control group but it was not statistically significant ($p=0.126$). There was a negative correlation between National Institutes of Health Stroke Score and serum asprosin level ($r=-0.423$, $p=0.004$), but not between serum adiponectin level ($r=-0.234$, $p=0.122$). There was a positive correlation between serum asprosin and adiponectin levels ($r=0.667$, $p<0.001$). There was no relationship between asprosin and adiponectin levels in the acute period and disability level in the second month ($r=-0,267$, $p=0,077$; $r=-0,068$, $p=0,658$).

Conclusions: A decrease in asprosin levels is associated with an increased risk of ischemic stroke and acute stroke severity.

Keywords: Asprosin, Adiponectin, Acute ischemic stroke

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Fatma ŞİMŞEK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

E-mail: klamaks@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 10.10.2024

Kabul tarihi / Accepted: 23.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1564881

Giriş

Serebrovasküler hastalığın en sık nedeni olan inme, dünyada en yaygın ölüm ve sakatlık nedenleri arasında yer almaktadır (1). İlerleyen yaşla birlikte inme insidansı artmaktadır. Serebral iskemik sonrasında birkaç dakika içinde kan akışının azalmasına bağlı olarak nöronlarda nekrotik hücre ölümü ortaya çıkmaktadır (2).

Adiponektin adipoz doku tarafından üretilen bir adiposito-kindir ve biyolojik etkilerine iki reseptör aracılık eder. Bu reseptörler yağ dokusu, karaciğer gibi yapılar dışında korteks, hipokampus, hipotalamus, beyin mikrodamarlarında da eksprese edilirler (3). Plazma adiponektin düzeyi ile insülin direnci arasında negatif korelasyon bulunduğunu ve tip 2 diyabeti olan kişilerde adiponektin düzeyinin önemli ölçüde düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,5). Adiponektinin aşırı ekspresyonunun serebral iskemiyeye maruz kalan farelerde iskemik beyin hasarını azalttığını ve nöronal fonksiyonları iyileştirdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (6). Birkaç çalışmada adiponektinin vasküler stenozu önlemede koruyucu rol oynadığı, endotelial nitrik oksit sentaza bağlı mekanizmalar aracılığıyla serebral iskemik hasarı önlediği gösterilmiştir (7,8).

Asprosin beyaz yağ dokudan salgılanan ve fibrillin 1 geninin iki egzonu tarafından kodlanan yeni tanımlanmış bir adipokindir. İştahı, glikoz metabolizmasını ve hücre apoptozunu düzenlemede rol alır. Asprosinin oksidatif stresi inhibe ederek diyabetik farelerde kardiyak mikrovasküler endotelial hasarı iyileştirebildiğini gösteren çalışmalar vardır (9). Adiponektinin antiaterojenik etkisi olması ve yine adiponektin gibi adipokin olan asprosinin oksidatif stresi inhibe ederek endotelial hasarı iyileştirebiliyor olması inme hastalarında bu iki adipokininde düşük olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı iskemik inme hastalarında akut dönemde asprosin ve adiponektin düzeylerini, bunların birbiri ile ve kısa dönem prognozla olan ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma popülasyonu

Çalışmamız tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Mart-Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji kliniğine ardışık olarak başvuran, ilk iskemik inme atağı olan hastalar belirlendi. Çalışma popülasyonu, etki büyüklüğü 0,8, $\alpha=0,05$, güç $(1-\beta)=0,95$ alınarak %95 güven düzeyinde G-power programı kullanılarak 84 olarak belirlendi ve 6 kişiden oluşan yedek grup eklendi. Yaşı 18 ve üstünde olan, tanısı beyin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulanan akut iskemik inmeli 45 hasta ve kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet eşleştirilmiş, hipertansiyon dışında hastalığı olmayan 45 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Trombolitik ve trombektomi yapılan hastalar, bilinen inflamatuvar hastalığı, malignite öyküsü, karaciğer-böbrek yetmezliği, kronik nörolojik hastalığı (Parkinson, demans, epilepsi, multipl skleroz gibi) olanlar, hemorajik inmeli hastalar, tekrarlayan inme öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin toplanması

Akut iskemik inme kliniği ile ilk 48 saatte hastaneye başvuran hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri [yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ)], sigara, alkol kullanımı, sağlık uzmanı tarafından tanısı konulmuş hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon gibi risk faktörleri olup olmadığı ve inme öncesinde kullandığı ilaçlar sorgulandı. İlk başvuru anında standart laboratuvar testleri, elektrokardiyografi, beyin BT ve/veya MRG yapıldı. Hastaneye yatışı takiben sabah açlık kanında bakılan HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, homosistein, vitamin B12, folik asit, C-reaktif protein (CRP), glikoz, glikolize hemoglobin (HbA1c) ve insülin düzeyleri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun "homeostasis model assessment –insulin resistance index" (HOMA-IR) değerleri, $HOMA-IR = \text{Açlık glikozu (mg/dL)} \times \text{Açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) / 405$ formülü kullanılarak hesaplandı. İnme tipi Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflandırmasına göre yapıldı (10): Büyük arter aterosklerozu, kardiyembolik inme, laküner enfarkt, etiyojisi belirlenemeyen inme, diğer belirlenmiş etiyojije bağlı inme. Hastaların inme sonrası nörolojik tablosu deneyimli iki nöroloji uzmanı tarafından yatış esnasında National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (puanlar 0 ile 42 arasında değişir ve yüksek puanlar kliniğin ciddiyetini gösterir) ile değerlendirildi (11). Tüm hastalar iki ay takip edildi ve iki ay sonraki fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için modifiye Rankin skoru (mRS) kullanıldı. mRS'u 0-2 arasında olan inme hastaları iyi fonksiyonel sonuç, 3-6 arasında olan hastalar kötü fonksiyonel sonuç olarak tanımlandı. Sonuç değerlendirmesi sağlık personeli tarafından hasta veya yakın akrabası ile yapılan telefon görüşmesiyle gerçekleştirildi.

Laboratuvar analizi

Hastalardan başvuruları sonrasında ilk 48 saat içerisinde sabah açken asprosin ve adiponektin ölçümleri için biyokimya tüpüne alınan venöz kan örnekleri 5 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Plazma örnekleri ependorf tüpüne alınarak donduruldu ve analizler yapılana kadar -80°C 'de saklandı. Plazma adiponektin (BT LAB/Bioassay Thecnology Laboratory, China, Human adiponectin ELISA kit, Cat. No:E1550Hu) ve asprosin düzeyleri (BT LAB/Bioassay Thecnology Laboratory, China, Human asprosin ELISA kit, Cat. No:E4095Hu) Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS istatistik paket programı, sürüm 20 kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler n(%) olarak, sayısal veriler normal veya normal olmayan dağılıma bağlı olarak ortalama±standart sapma (SS), ortanca (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uygun sayısal verilerin analizinde Student's t

testi, normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok gruplu karşılaştırmalar için Kruskal Wallis analizi kullanıldı (TOAST sınıflamasına

göre gruplar arasında karşılaştırma için). Normal dağılımı olmayan iki sayısal verinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri

| Temel özellikler | Hasta (n=45) | Kontrol (n=45) | p |
|---|------------------------|------------------------|--------|
| Yaş±SS | 66,49±11,88 | 66,40±12,01 | 0,949 |
| Cinsiyet | | | |
| Kadın, n(%) | 16 (35,6) | 16 (35,6) | 1 |
| Erkek, n (%) | 29 (64,4) | 29 (64,4) | 1 |
| VKİ±SS | 26,99±3,75 | 25,95±1,96 | 0,10 |
| Atrial fibrilasyon, n(%) | 8 (17,8) | - | |
| Diyabetes mellitus, n(%) | 15 (33,3) | - | |
| Hipertansyon, n(%) | 21 (23,1) | 23 (25,6) | 0,417 |
| Koroner kalp hastalığı, n(%) | 8 (17,8) | - | |
| Sigara, n(%) | 27 (30) | 35 (38,9) | 0,055 |
| Antihipertansif ilaç kullanan, n(%) | 19 (21,1) | 23 (25,6) | 0,263 |
| Antiplatelet kullanan, n(%) | 3 (6,7) | - | |
| Diyabetes mellitus için ilaç kullanan, n(%) | 13 (28,9) | - | |
| Antikoagülan kullanan, n(%) | 10 (22,2) | - | |
| Statin kullanan, n(%) | 3 (6,7) | - | |
| NIHSS skoru, median (IQR) | 3 (1-6) | - | |
| İki ay sonraki mRS, median (IQR) | 1 (0-2) | - | |
| TOAST sınıflandırması | | | |
| Büyük arter ateroskleroza, n(%) | 31 (68,9) | - | |
| Kardiyoembolik inme, n(%) | 3 (6,7) | - | |
| Laküner infarkt, n(%) | 11 (24,4) | - | |
| Etiyolojisi belirlenemeyen inme, n(%) | 0 | - | |
| Diğer nedenlere bağlı inme, n(%) | 0 | - | |
| Laboratuvar bulguları, median (IQR) | | | |
| Glukoz (mg/dL) | 98,60 (89,20-134,20) | 85 (81,50-91) | <0,001 |
| HDL (mg/dL) | 42 (37,40-47,95) | 38 (32-45,50) | 0,060 |
| LDL (mg/dL) | 124 (98,95-141,10) | 123 (100-134,50) | 0,888 |
| Trigliserit (mg/dL) | 102 (66-138,75) | 119 (80-143) | 0,518 |
| CRP (mg/L) | 5,36 (2,383-10,285) | 1,2 (1-2,4) | <0,001 |
| Folik asit (ng/mL) | 8,75 (6,75-11,10) | 9,08 (5,64-12,10) | 0,916 |
| Vitamin B12 (pg/mL) | 296 (255-381,50) | 345 (250-352,50) | 0,665 |
| Homosistein (umol/L) | 12,60 (9,70-17,55) | 7 (5-8,4) | <0,001 |
| İnsülin (µU/mL) | 14,80 (6,81-24) | 7,4 (5-13,45) | 0,029 |
| HBA1c (%) | 6,10 (5,40-7,30) | 4,9 (4,6-5,2) | <0,001 |
| HOMA-IR | 3,50 (1,80-7,60) | 1,60 (1,10-3,00) | 0,001 |
| Asprosin (ng/mL) | 25,469 (23,261-28,443) | 29,005 (24,682-39,644) | 0,012 |
| Adiponektin (mg/L) | 15,507 (13,241-18,296) | 16,298 (14,329-22,404) | 0,126 |

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, CRP: C-reaktif protein, HOMA-IR: Homeostasis model assessment –insulin resistance index, mRS: Modifiye Rankin Skoru, IQR: Çeyrekler arası aralık

Bulgular

Bu çalışmaya yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 45 akut iskemik inmeli hasta ve 45 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma popülasyonumuzun % 35,6'sını (n=32) kadın cinsiyet, % 64,4'ünü (n=58) erkek cinsiyet oluşturuyordu. Hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kan toplanmasına kadar geçen ortalama süre 6 (IQR, 4,25-9) saattir. Hasta ve kontrol grubuna ait temel özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Akut iskemik inmeli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hem adiponektin hem de asprosin düzeyleri hasta grubunda daha düşüktü. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,126$, $p=0,012$)

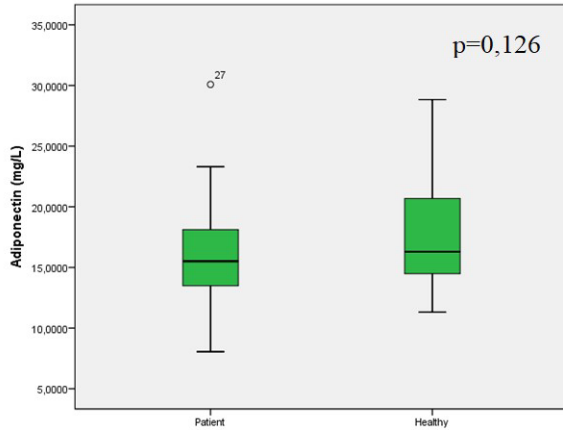
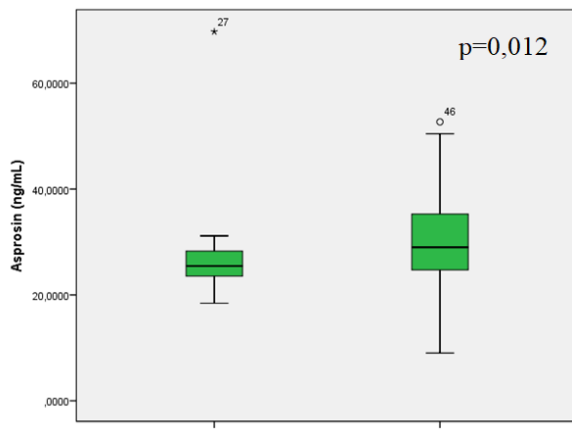
(Şekil 1, 2). Adiponektin ve asprosin seviyeleri akut iskemik inme geçiren kadın (n=16) ve erkek (n=29) hastalar arasında benzerdi (sırasıyla $p=0,162$, $p=0,803$).

NIHSS skoru ile asprosin düzeyi arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p=0,004$, $r=-0,423$) (Şekil 3). NIHSS skoru ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon yoktu ($p=0,122$, $r=-0,234$). Yani asprosin düzeyi azaldıkça NIHSS artıyor, prognoz kötüleşiyordu. Asprosin ve adiponektin düzeyi arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p < 0,001$, $r=0,667$) (Şekil 4). Asprosin ve adiponektin ile klinik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İnme hastalarında Asprosin ve Adiponektin ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki

| | Asprosin | | Adiponektin | |
|--------------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
| | r (Spearman) | p | r (Spearman) | p |
| VKI | -0,122 | 0,253 | -0,099 | 0,352 |
| Yaş | -0,038 | 0,724 | -0,049 | 0,646 |
| Glikoz | -0,230 | 0,030 | -0,047 | 0,662 |
| İnsülin | -0,121 | 0,257 | -0,036 | 0,736 |
| HOMA-IR | -0,16 | 0,130 | -0,055 | 0,610 |
| HDL | -0,090 | 0,400 | -0,069 | 0,518 |
| LDL | -0,012 | 0,909 | -0,070 | 0,514 |
| Trigliserit | -0,002 | 0,982 | 0,014 | 0,897 |
| Vitamin B12 | 0,011 | 0,917 | -0,026 | 0,805 |
| Folik asit | 0,119 | 0,264 | -0,032 | 0,765 |
| Homosistein | -0,144 | 0,177 | -0,094 | 0,380 |
| CRP | -0,163 | 0,126 | -0,257 | 0,014 |
| NIHSS | -0,423 | 0,004 | -0,234 | 0,122 |
| mRS (inmeden 2 ay sonra) | -0,267 | 0,077 | -0,068 | 0,658 |
| Asprosin | - | - | 0,667 | <0,001 |
| Adiponektin | 0,667 | <0,001 | - | - |

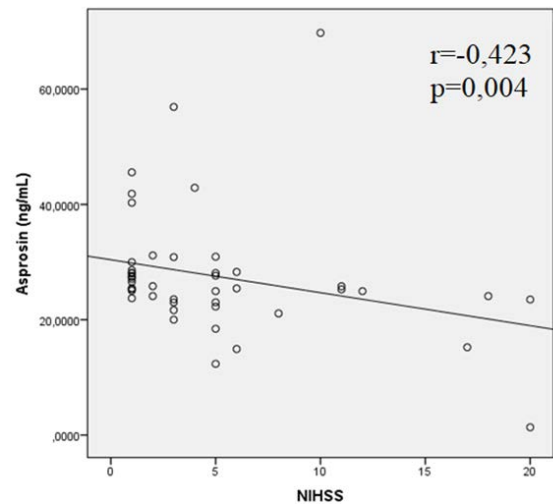
VKI: Vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktive protein, mRS: Modifiye Rankin Skoru, HOMA-IR: Homeostasis model assessment –insulin resistance index, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

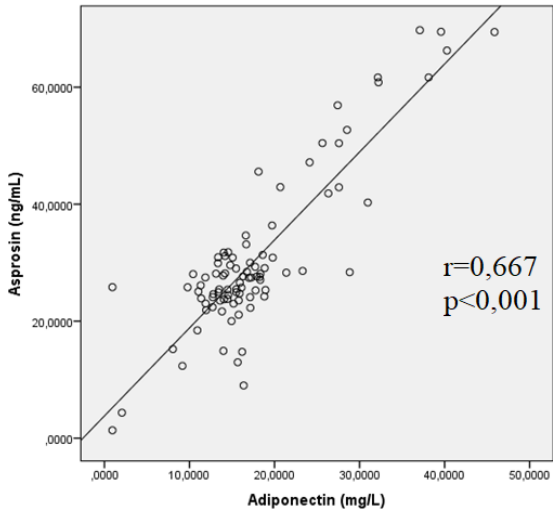
**Şekil 1.** İnme ve kontrol grubunda adiponektin serum düzeyi**Şekil 2.** İnme ve kontrol grubunda asprosin serum düzeyi

Çalışmamızda iskemik inme hastalarında HOMA-IR indeksi kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti ($p=0,001$). İskemik inme hastalarında HOMA-IR indeksi

DM'si olanlarda daha yüksek olup DM'si olan ($n=15$) ve olmayan ($n=30$) hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,062$). HOMA-IR indeksi DM'si olmayan iskemik inme hastalarında ($n=30$) kontrol grubuna ($n=45$) göre önemli ölçüde yüksekti ($p=0,026$).

Akut iskemik inmeli hastalarda asprosin ve adiponektin düzeyleri bakımından DM'si olan ($n=15$) ve olmayan ($n=30$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,605$, $p=0,709$), hipertansiyonu olan ($n=21$) ve olmayan ($n=24$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,439$, $p=0,733$), sigara kullanan ($n=27$) ve kullanmayan ($n=18$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,445$, $p=0,772$), koroner kalp hastalığı olan ($n=8$) ve olmayan ($n=37$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,342$, $p=0,824$) anlamlı fark yoktu.

**Şekil 3.** İnme hastalarında serum asprosin düzeyi ve NIHSS arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4. Asprosin ve adiponektin düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

TOAST sınıflamasındaki inme tiplerine göre (Büyük arter aterosklerozu n=31, laküner infarkt n=11, kardiyembolik inme n=3) asprosin ve adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,983$, $p=0,560$).

Hastaların 2 ay takip sonrası fonksiyonel durumlarına bakıldığında iyi fonksiyonel durumda (mRS 0-2 arasında olanlar) olan hastalar (n=36) ile kötü fonksiyonel durumda (mRS 3-6 arasında olanlar) olanlar (n=9) arasında adiponektin ve asprosin düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,379$, $p=0,083$).

Tartışma

Çalışmamızda serum adiponektin ve asprosin düzeyi akut iskemik inmeli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü. Düşük asprosin düzeylerinin iskemik inme riskini arttırdığını bulduk. Yapmış olduğumuz çalışma asprosin düzeyi ile iskemik inme gelişimi arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Adiponektin proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α ve interferon- γ gibi) baskılar, antiinflamatuvar sitokinleri (IL-10, IL-1 reseptör antagonisti gibi) indükler, insülin duyarlılığını artırır, endotelial nitrik oksit üretimini artırır ve böylece vasküler fonksiyonları iyileştirir (12). Ayrıca adezyon moleküllerini baskılayarak antiaterojenik özellik gösterir. Adiponektin adipoz dokudan salınan bir protein olup ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilecek birçok yolu olumlu şekilde etkilediği için iskemik inme karşı koruyucu bir rol oynaması beklenmektedir. Yapılan bir çalışmada düşük serum adiponektin düzeyinin iskemik inme riskini arttırabileceği ve erken iskemik inmede biyobelirteç olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (13). Çalışmamızda iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre adiponektin düzeyinin düşük çıkması iskemik inme riskini arttıracağını desteklerken bu düşüklüğün anlamlı olmaması biyobelirteç olarak kullanıma uygun olmadığını düşündürmektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada iskemik inme oluşturulan deney hayvanlarına

adiponektin uygulaması sonrasında beyin ödeminin hafiflediği, serebral enfarktüs hacminin azaldığı, nörolojik fonksiyonların iyileştiği gösterilmiştir (14). Çalışmamızda adiponektin düzeyindeki düşüş önemli ölçüde olmadığı için bu durum koruyuculuğunun da çok etkin olmayacağını düşündürmektedir. Çalışma sonuçlarımızla benzer olarak birçok çalışma adiponektin seviyelerinin ölçülmesinin iskemik inme risk tahminine önemli ölçüde katkıda bulunmadığını göstermiştir (15–19).

Klinik çalışmalarda subklinik inflamasyonun belirteci olan yüksek düzeyde CRP ile düşük düzeyde adiponektin düzeyleri ilişkilendirilmiştir (20,21). Yapılan bir çalışmada yüksek CRP düzeyinin akut iskemik inmede kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Çalışmamızda da adiponektin düzeyi ile CRP düzeyi arasında bu sonuçlarla benzer olarak negatif bir ilişki vardı. Fakat CRP düzeyi ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Homosistein yüksekliği iskemik inme etiolojisinde rol oynayan faktörlerden biridir. Yüksek homosistein düzeyi endotel tabakasında lokal inflamasyonu arttırarak aterogenez indükleyici etki gösterir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında iskemik inme hastalarında homosistein düzeylerinin kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (23). Çalışma sonuçlarımız da bu meta-analizle benzerdi ve iskemik inme hastalarında homosistein düzeyleri daha yüksekti.

İnsülin direnci, birden fazla metabolik hastalığı olanlarda ve iskemik inmeli hastalarda yaygın olarak görülmektedir (24). Yapılan çalışmalarda diyabetik olmayan hastalarda artmış HOMA-IR indeksinin artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Çalışmamızda iskemik inme hastalarında insülin direnci kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti. DM'si olan ve olmayan iskemik inme hastalarında HOMA-IR indeksi arasında anlamlı fark yoktu fakat DM'si olmayan iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre HOMA-IR indeksi anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışma sonuçlarımız diğer çalışmalarla benzerdi ve artmış HOMA-IR indeksi artmış iskemik inme riski ile ilişkiliydi. Fakat HOMA-IR ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki yoktu. HOMA-IR indeksi iskemik inme riskini arttırırken prognozu etkilememektedir.

Asprosin beyaz yağ dokusundan salgılanan bir adipositokindir. Kan insülin ve glukoz seviyesini arttıran hepatik glukoneogenez uyardığını ve pankreatik beta hücrelerinin apoptozunu doğrudan desteklediğini gösteren çalışmalar vardır (26). Asprosinin glukoneogenez ve iştah üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır (27–29). Plazma asprosin seviyelerinin yüksek tespit edildiği bazı çalışmalar olup bu durum asprosinin diyabetik vasküler hasarda teşvik edici etkisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (30,31). Çalışmamızda iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre asprosin düzeyi önemli ölçüde daha düşüktü. İskemik inmeli diyabetik olan hastalarla diyabetik olmayan hastalar arasında asprosin düzeyi bakımından anlamlı fark yoktu. Minör iskemik inmeli hastalarda yapılan bir çalışmada asprosin düzeyinin iskemik inme hastalarında arttığı gösterilmiştir (32). Bu çalışmada

hastaların 1.gün asprosin düzeyinin 3.gün asprosin düzeyine göre anlamlı yüksek çıkması asprosin düzeyinin kademeli olarak azaldığını göstermektedir. Çalışma sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı çıkmasında hastalardan ilk 48 saat içerisinde toplanan kanların değerlendirilmiş olması ve çalışma grubunun sadece minör iskemik inmeli hastalardan oluşmaması etkili olmuş olabilir. Yapılan başka bir çalışmada yine akut iskemik inme grubunda asprosin düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermiştir (33). Bu çalışmada da ilk 24 saat içinde gelen hastalar değerlendirilmiş ve trombolitik tedavi yapılan hastalarda çalışmaya dahil edilmiştir. İskemik inme hastalarında başlangıçta asprosin düzeyinin yüksek çıkıp sonra kademeli olarak düşmesi iskemik inmeye yanıt olarak vücudun doğal bir savunma mekanizması olabilir. Bu durumu netleştirmek için hastaların akut dönem ve subakut dönemde asprosin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar yapılması belirleyici olacaktır.

İskemik inme hastalarında asprosin seviyesinin düşük olması ve asprosin seviyesi ile NIHSS skoru arasında negatif korelasyon olması asprosin seviyesini arttıracak tedavi uygulamalarının endotel hasarını düzeltebileceğini ve klinik iyilik hali sağlayabileceği hipotezini desteklemektedir. Yani asprosin akut iskemik immede endotel hasarını düzelterek sakatlığın azalmasını sağlayacak yeni bir tedavi seçeneği olabilir. Asprosinin oksidatif stresi inhibe ederek mikrovasküler endotelial hasarı azalttığını gösteren deneysel bir çalışma olması da çalışma sonucumuzu destekler niteliktedir (9). Fare kardiyomyositlerinde malondialdehid ve serbest oksijen radikali oluşumunu önemli ölçüde inhibe ederek kardiyomyositleri kurtarıcı rol oynadığını gösteren başka bir çalışmada asprosinin koruyucu etkisini desteklemektedir (34). Diğer çalışmaların aksine çalışmamız iskemik inme hastalarında asprosin düzeyindeki düşüklüğün vasküler risk faktörlerini tetiklediğini, yüksekliğin ise koruyucu bir rol oynayacağını düşündürmektedir.

Dolaşımdaki yüksek asprosin düzeylerinin VKİ, insülin direnci, açlık kan şekeri, trigliserit seviyeleri ile pozitif korelasyonu olduğunu gösteren klinik kanıtlar vardır (35). Çalışmamızda bu parametrelerden sadece glikoz düzeyi ile asprosin düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı. Diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilme nedeni olarak çalışmalarda farklı hastalık gruplarının değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çünkü yapılan bir çalışmada diyabeti olan farelerde asprosin düzeyinin organlar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (36). Yani hastalığa göre asprosin düzeyi organlar arasında farklılık göstermektedir. Çalışma verilerimize göre düşük asprosin düzeyi iskemik inme hastaları için geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak iskemik inme riskini arttırıcı rol oynamaktadır.

Adiponektin ve asprosin arasında pozitif bir korelasyon olması, iskemik inme hastalarında asprosin düzeyinin anlamlı düşük seyretmesi, adiponektin uygulamasının deneysel çalışmalarda nörolojik fonksiyonları düzelttiğinin gösterilmesi

asprosin düzeyini yükseltecek tedaviler uygulanması durumunda hastaların klinik düzelme halinin daha belirgin olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, hastaların eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar olması, adiponektin ve asprosin düzeylerinin tek bir ölçüm ile değerlendirilmiş olması ve seviyelerindeki günlük değişim hakkında verimiz olmaması gibi kısıtlılıkları vardı.

Sonuç

Çalışmamızda akut iskemik inmeli hastalarda asprosin düzeyi düşük olanlarda NIHSS skorunun daha yüksek olduğu yani düşük asprosin düzeyinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bulundu. Akut dönemdeki asprosin ve adiponektin düzeyi ile ikinci aydaki sakatlık düzeyi arasında (mRS) ise bir ilişki yoktu. Bu veriler akut dönemdeki asprosin ve adiponektin düzeylerinin inme sonrası kısa dönem prognozu belirlemede kullanılacak bir biyobelirteç olarak uygun olmadığını göstermektedir. Asprosin seviyesini hedef alan rapötik müdahaleler felçle ilişkili sakatlığı ve mortaliteyi azaltmak için yeni bir tedavi yaklaşımı oluşturabilir. Çalışma sonucumuz asprosin hedefleyen tedavilerin akut beyin iskemisi tedavisinde kullanımının, adiponektinden daha önemli bir potansiyele sahip olduğunu ve daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Etik onam: Çalışma Atatürk Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (07/56/04.11.2021). Çalışmaya katılan kişilerden ve/veya yakınlarından bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.Ş.

Literatür Tarama: F.Ş., E.E.

Tasarım: F.Ş.

Veri toplama: F.Ş., E.E.

Analiz ve yorum: F.Ş., E.E.

Makale yazımı: F.Ş.

Eleştirel incelenmesi: F.Ş., E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederiz. (Proje kod: TAB-2022-10383)

Kaynaklar

1. Parr E, Ferdinand P, Roffe C. Management of Acute Stroke in the Older Person. *Geriatrics*. 2017; 2(3):27.
2. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298:229–317.
3. Thundyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam T V. Adiponektin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2):313.
4. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(5):1930–5.

5. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361(9353):226–8.
6. Miao J, Shen LH, Tang YH, Wang YT, Tao MX, Jin KL, et al. Overexpression of Adiponectin Improves Neurobehavioral Outcomes After Focal Cerebral Ischemia in Aged Mice. *CNS Neurosci Ther*. 2013; 19(12):969.
7. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of Adiponectin in Preventing Vascular Stenosis. *J Biol Chem*. 2002; 277(40):37487–91.
8. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C, et al. Adiponectin Prevents Cerebral Ischemic Injury Through Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Mechanisms. *Circulation*. 2008; 117(2):216–23.
9. Chen S, Wang X, Qiu CM, Hou JN, Wei XY, Xiang CX, et al. [Study of the Role and Mechanism of Asprosin/Spartin Pathway in Cardiac Microvascular Endothelial Injury Induced by Diabete Mellitus]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019; 50(6):827–34.
10. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle L; L Jaap, Biller J, Love BB, David J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1):35–41.
11. Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP, Tomsick T, Barsan WG, et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke*. 1989; 20(7):871–5.
12. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A Novel Adipokine Linking Adipocytes and Vascular Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2563–8.
13. Zhang Y-Q, Zhang Y-W, Dai J-L, Li C, Wang W-Q, Zhang H-F, et al. Serum CTRP9 and high-molecular weight adiponectin are associated with ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2022; 22(1):429.
14. Liu H, Wu X, Luo J, Zhao L, Li X, Guo H, et al. Adiponectin peptide alleviates oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation after cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating AMPK/GSK-3 β . *Exp Neurol*. 2020; 329:113302.
15. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M, Rohan TE, McGinn AP, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: Results from the women's health initiative. *Stroke*. 2011; 42(7):1813–20.
16. Khalili P, Flyvbjerg A, Frystyk J, Lundin F, Jendle J, Engström G, et al. Total adiponectin does not predict cardiovascular events in middle-aged men in a prospective, long-term follow-up study. *Diabetes Metab*. 2010; 36(2):137–43.
17. Arregui M, Buijsse B, Fritsche A, Giuseppe R Di, Schulze MB, Westphal S, et al. Adiponectin and risk of stroke : Prospective study and meta-analysis. *Stroke*. 2014; 45(1):10–7.
18. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men. *Stroke*. 2013; 44(1):3–8.
19. Ogorodnikova AD, Wassertheil-Smoller S, Mancuso P, Sowers MR, Rajpathak SN, Allison MA, et al. High-molecular-weight adiponectin and incident ischemic stroke in postmenopausal women: A women's health initiative study. *Stroke*. 2010; 41(7):1376–81.
20. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(3):574–90.
21. Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, et al. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke — Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism*. 2014; 63(9):1093–103.
22. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wiancka A, Zareba K, Puz P, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019; 70(2).
23. Zhang T, Jiang Y, Zhang S, Tie T, Cheng Y, Su X, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(12).
24. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, et al. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Neurology*. 2003; 60(9):1447–51.
25. Jing J, Pan Y, Zhao X, Zheng H, Jia Q, Mi D, et al. Insulin Resistance and Prognosis of Nondiabetic Patients with Ischemic Stroke: The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients with Acute Stroke Across China). *Stroke*. 2017; 48(4):887–93.
26. Wang R, Hu W. Asprosin promotes β -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway. *J Cell Physiol*. 2021; 236(1):215–21.
27. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016; 165(3):566–79.
28. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*. 2019; 234(11):20888–99.
29. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLF1R3 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab*. 2019; 30(2):319–328.e8.
30. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018(1):7375294.
31. 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. *Clin Chim Acta*. 2019; 489:183–8.
32. Güler S, Güler Ş. The evaluation of serum asprosin concentration in minor ischemic stroke. *PONTE Int Sci Res J*. 2021; 77(6).
33. Lei S-F, Li bin-G, Zhou J, Wang D-K, Luo Z. Serum asprosin levels in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Asia*. 2023;28(1):81–8.
34. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 16; 72(16):C2.
35. 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):1–8.
36. Kocaman N, Kuloğlu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue Cell*. 2020; 66:101397.