



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK VE DİYABETİK RETİNOPATİLİ
HASTALARDA GROWTH ARREST SPESİFİK PROTEİN
6 (GAS6) VE TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRÜ AXL
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Beyza AKDENİZ

KAYSERİ – 2023



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK VE DİYABETİK RETİNOPATİLİ
HASTALARDA GROWTH ARREST SPESİFİK PROTEİN
6 (GAS6) VE TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRÜ AXL
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Beyza AKDENİZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hatice ARDA

KAYSERİ – 2023

TEŞEKKÜR

Göz hastalıkları ihtisas eğitimimi ve tez çalışmamı cömertçe destekleyen saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Hatice ARDA' ya,

Eğitimime büyük katkıları olan, desteklerini benden esirgemeyen kliniğimizin saygıdeğer akademisyenleri; Prof. Dr. Kuddusi ERKILIÇ' a, Prof. Dr. Cem EVEREKLIÖĞLU' na, Prof. Dr. Fatih HOROZOĞLU' na, Doç. Dr. Metin ÜNLÜ' ye, Doç. Dr. Duygu SEVİM' e, Doç. Dr. Osman Ahmet POLAT' a, Dr.Öğr.Üyesi Çağatay KARACA' ya, Dr.Öğr.Üyesi Hidayet ŞENER'e,

Çalışmamı destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' ne,

Beni ben yapan, doğduğum andan itibaren sevgi ve merhametle beni kucaklayan sevgili anne ve babama, biricik kardeşime, her daim yanımda olan sevgili eşime ve canım oğluma,

Ayrıca birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, teknisyenlerine ve diğer personel ekibine teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus (DM)	3
2.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)	4
2.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)	4
2.2. Diyabetik Retinopati (DR).....	6
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Risk Faktörleri	7
2.2.3. Patogenez	7
2.2.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması.....	11
2.2.5. Diyabetik Retinopatide Tedavi Yöntemleri	12
2.3. Retina Anatomisi	14
2.4. Growth Arrest Specific Protein 6 (GAS6)	16
2.5. Tirozin Kinaz Reseptörü AXL.....	17
3. GEREÇ YÖNTEM	20
3.1. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:	20
3.2. Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri:	21
3.3. Numunelerin Toplanması ve Çalışılması.....	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40
KABUL VE ONAY	48

KISALTMALAR

AGE	: Glikoz ara ürünü
AXL	: Anexelekto
DAG	: Gliserol fosfat diaçil gliserol
DM	: Diyabetes mellitus
DMÖ	: Dyabetik maküla ödemi
DR	: Diyabetik retinopati
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ELM	: Eksternal limitan membran
FDA	: Food and drud administration
GAS6	: Growth arrest spesifik protein 6
GCL	: Gangliyon hücre tabakası
HbA1c	: Glike hemoglobin A1c
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: High density lipoprotein
HIF	: Hypoxia inducible factor
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1
ICO	: International Council of Ophthalmology
IDF	: International Diyabetes Federation
IL-1 β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
ILM	: İnternal limitan membran
INL	: İç nükleer tabaka
IPL	: İç pleksiform tabaka
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MIP-1 α	: Makrofaj inflamator protein -1 α
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NF-K β	: Nükleer faktör kappa b
NVD	: Neovascularization on disc
NVE	: Neovascularization elsewhere

ONL	: Dış nükleer tabaka
OPL	: Dış pleksiform tabaka
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopati
PI3K/Akt	: Fosfoinozimid-3-kinaz/Akt
PKC	: Protein kinaz C
RNFL	: Retina sinir lifi tabakası
ROC	: Receiver operating characteristic
ROS	: Serbest oksijen radikali
RPE	: Retina pigment epiteli
RTK	: Tirozin kinaz reseptörü
sAXL	: Soluble AXL
SDH	: Sorbitol dehidrogenaz
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TAM	: Tyro3-Axl-Mer
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α
TURDEP-II	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VEGF-A	: Vasküler endotelial büyüme faktörü-A
VEGFR	: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü
VH	: Vitreus hemorajisi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Gruplara ait ortalama değerler.....	24
Tablo 2. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması ve GAS6, sAXL ve VEGF-A değerleri	25
Tablo 3. ROC eğrisi verileri	26
Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarında GAS6 ve sAXL ın duyarlılık, özgüllük ve cut-off değerleri.....	27
Tablo 5. Tek ve çok değişkenli modelde lojistik regresyon analizi	28
Tablo 6. Subgruplarda değişkenlerin analizi	29
Tablo 7. Toplam populasyonda Spearman Korelasyon analizi	31

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1A. Vaka ve kontrol grubunda GAS6 düzeyleri	25
Grafik 1B. Vaka ve kontrol gruplarında sAXL düzeyleri	25
Grafik 1C. Vaka ve kontrol grubunda VEGF-A düzeyleri.....	25
Grafik 4. ROC eğrisi.....	26
Grafik 5A. Gruplara göre GAS6 düzeylerinin kutu grafiği	27
Grafik 5B. GAS6 nın 38 ng/mL cut-off değerine göre gruplardaki düzeyleri	30
Grafik 6A. Gruplara göre VEGF-A düzeylerinin kutu grafiği	30
Grafik 6B. VEGF-A nın 103 ng/L cut-off değerine göre gruplardaki düzeyleri.....	30
Grafik 7. Gruplara göre sAXL düzeylerinin kutu grafiği	31
Grafik 8A. GAS6 ile sAXL düzeyleri arasındaki korelasyon	32
Grafik 8B. GAS6 ile VEGF-A düzeyleri arasındaki korelasyon.....	32
Grafik 8C. sAXL ile VEGF-A düzeyleri arasındaki korelasyon	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Normal fundus ve diyabetik retinopatik fundus fotoğrafı.....	6
Şekil 2.	VEGF in sistemik farklı etkileri.....	9
Şekil 3.	DR patofizyolojisine ait akış şeması	11
Şekil 4.	DR retinal bulguları.....	12
Şekil 5.	Retinanın katmanları	15
Şekil 6.	Retinanın katmanlarını gösteren histolojik kesit.....	15
Şekil 7.	GAS6 molekül yapısı	17
Şekil 8.	AXL molekül yapısı.....	18

DİYABETİK VE DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA GROWTH ARREST SPESİFİK PROTEİN 6 (GAS6) VE TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRÜ AXL SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tip 2 diyabetik (T2DM) hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum growth arrest spesifik protein 6 (GAS6), soluble AXL (sAXL), vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A) düzeylerinin ölçülerek, diyabetik retinopatide ve retinopatiye bağlı neovaskülarizasyonda GAS6/AXL yolağını değerlendirmek

Yöntem: Yetmiş T2DM hastası ve 33 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. T2DM vaka grubu diyabetik retinopati (DR) durumuna göre üç gruba bölünmüştür. Grup 1 de retinopatisi olmayan diyabet hastaları, grup 2 de nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar, grup 3 de proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalar yer almıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerde Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle serum GAS6, sAXL ve VEGF-A düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: Düşük GAS6 ve yüksek VEGF-A seviyelerinin T2DM hastalarının ayırımında bağımsız etkinliği mevcuttur. DR şiddeti arttıkça GAS6 seviyesi anlamlı olarak düşmektedir. Grup 3 deki hastalar diğer altgruplarla ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sAXL değerinin daha düşük, VEGF-A değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Vaka ve kontrol grubuna dahil edilen tüm gönüllüler baz alındığında GAS6 ile sAXL pozitif korelasyon, GAS6 ile VEGF-A negatif korelasyon içerisindedir. VEGF-A ile sAXL arasında anlamlı korelasyon mevcut değildir.

Tartışma ve Sonuç: Serum GAS6 düzeyi düşüklüğünün ve VEGF-A düzeyi yüksekliğinin T2DM hastalarını sağlıklı bireylerden ayırdetmede bağımsız ve anlamlı etkinlikleri vardır. GAS6/AXL sinyal kompleksinin T2DM de ve PDR gelişiminde etkinliği mevcuttur. Mekanizmanın daha detaylı aydınlatılabilmesi için daha ileri klinik çalışmalara ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati (DR), Growth arrest spesifik protein 6 (GAS6), Neovaskülarizasyon, Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

EVALUATION OF GROWTH ARREST SPECIFIC PROTEIN 6 (GAS6) AND TYROSIN KINASE RECEPTOR AXL LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETIC AND DIABETIC RETINOPATHY

ABSTRACT

Introduction and Aim: To assess the GAS6/AXL signal pathway in diabetic retinopathy and retinopathy related neovascularization by measuring serum growth arrest specific protein 6 (GAS6), soluble AXL (sAXL), vascular endothelial growth factor A (VEGF-a) levels in type 2 diabetic patients(T2DM) and healthy volunteers.

Method: Seventy T2DM patients and 33 healthy volunteers were included in the study. The T2DM case groups are divided into three groups depending on the status of the diabetic retinopathy (DR). Patients with non-retinopathy diabetes patients in group 1, patients with nonproliferative diabetic retinopathy in group 2, and patients with proliferative diabetic retinopathy in group 3. Serum GAS6, sAXL and VEGF-A levels were studied by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method in all groups.

Results: The low GAS6 and high VEGF-A levels have independent activity in the separation of T2DM patients. As the DR severity increases, the GAS6 levels decrease significantly. In group 3, sAXL value was lower and VEGF-A value was higher compared to other subgroups and control group. Based on all patients and healthy volunteers, the GAS6 and sAXL are in positive correlation, GAS6 and VEGF-A are in negative correlation. There is no significant correlation between VEGF-A and sAXL.

Discussion and Conclusion: Low serum level of GAS6 and high level of VEGF-A have independent and significant activities in the separation of T2DM patients from healthy people. The GAS6/AXL signal complex is implicated in T2DM pathogenesis and the development of PDR. Further clinical studies and in vitro studies are needed to elucidate the mechanism.

Key words: Diabetic retinopathy (DR), Growth arrest specific protein 6 (GAS6), Neovascularization, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Vascular endothelial growth factor VEGF)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonu bozukluğu ve insülin direnci sonucu ortaya çıkan, kan glikozunun yükselmesiyle karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi uzun dönemde gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları başta olmak üzere pekçok organın hasarına, disfonksiyonuna ve yetmezliğine neden olmaktadır(1).

Göz DM'de en sık etkilenen organlardan biridir. İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi ile DM hastalarının yaşam sürelerinde belirgin artış olurken diğer komplikasyonlarla birlikte DR görülme sıklığı da artmıştır. DR günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları için yaşa bağlı makula dejeneransından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus için ise birinci körlük nedenidir. DR'nin sağlık harcamalarındaki payı oldukça büyüktür(2).

Diyabetik retinopatinin patogenezinin temelinde hiperglisemi sonucunda meydana gelen hipoksi, oksidatif hasar, inflamasyon, artan sitokin ve VEGF salınımıyla bozulan kan-retina bariyeri ve mikrovasküler yapıda bozulma yer almaktadır. Özellikle proliferatif diyabetik retinopatide retinadan artmış VEGF salınımı neovaskülarizasyona neden olarak tedaviyi güç bir hale getirmektedir. Günümüzde DR nin modern tedavisinin temelindeki mekanizma inflamasyon kaskadını ve VEGF etkisini söndürmeye yöneliktir(3).

Growth Arrest Specific-6 (GAS6), vitamin K ailesine son eklenen proteinlerden biridir. GAS6 damar endotel hücreleri dahil olmak üzere vücuttaki birçok hücre tipinde bulunmaktadır. GAS6, fonksiyonlarını reseptör tirozin kinaz ailesinden TAM reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir. Bunlar içerisinde üzerinde en çok

çalışılan reseptör ise AXL dır(4). GAS6/AXL sinyal yolağının hücre canlılığının devamı, proliferasyon, hücre göçü üzerinde önemli etkileri vardır(5).

Anjiogenez, insülin direnci, damar endotel hasarı ve inflamasyon gibi patolojik durumlarda GAS6/AXL yolağının regülasyonda etkili olduğuna dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Çeşitli kanser, diyabet, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar,ateroskleroz, sistemik lupus eritomatozis, preeklampsi, obezite, insülin direnci, sistemik inflamasyona neden olan pekçok hastalıkta kanda dolaşan GAS6 düzeyinin değiştiği çeşitli çalışmalarla anlaşılmıştır(6–9).

Bu çalışmada anjiogenez, inflamasyon gibi patolojik süreçlerde rol aldığı bilinen GAS6 ve AXL moleküllerinin serum düzeyleri ölçülerek, GAS6/AXL sinyal yolağının diyabetik retinopatide rolünün olup olmadığı değerlendirilmek istenmiştir. Ayrıca proliferatif diyabetik retinopati gelişiminde etkisi bilinen VEGF-A molekülünün serum seviyeleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın GAS6/AXL sinyal yolağının diyabetik retinopatideki yerininin daha iyi bir şekilde kavranacağı, hatta ileride spesifik tedaviler için yeni moleküllerin, belki yeni monoklonal antikorların geliştirilebileceği yeni çalışmalara zemin teşkil edeceği temenni edilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetes Mellitus, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık grubudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2021 yılında dünya çapında 20-79 yaş aralığındaki toplumda 537 milyon kişinin diyabet ile yaşadığını tahmin etmiştir. Bu sayı 2013 yılında 382 milyon kişi iken 2045 yılında 783 milyon kişi olacağı mevcut bilgiler ışığında öngörülmektedir.(10). Ülkemizde ise TURDEP II çalışmasında ise 18 Ocak–15 Haziran 2010 tarihleri arası sürdürülen 15 il 540 merkezi kapsayan 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve diyabet sıklığının önemli derecede arttığı ve %13,7'ye vardığı görülmüştür(11).

DM'nin güncel tanı kriterleri:

- Plazma açlık glukozunun ≥ 126 mg/dl
- Random plazma glukozu ≥ 200 mg/dl
- HbA1C \geq %6.5 olması
- Oral glukoz tolerans testinde 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2. saat plazma glukoz seviyesi ≥ 200 mg/dl olması

Buna göre, diyabet tanısı yukarıdaki dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir(12).

DM Sınıflaması:

DM sınıflaması dört genel kategoriye ayrılarak yapılabilir. Bunlar, Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve gestasyonel diyabetes mellitus ve sekonder diyabet formlarıdır.

2.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)

T1DM, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize heterojen bir hastalıktır. En sık çocuklarda ve adölesanlarda teşhis edilir. Genellikle semptomatik hiperglisemi mevcuttur, eksojen insülin replasmanına derhal ihtiyaç duyulur(13). T1DM yetişkinlerde diyabetin yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturur. Diyabetik ketoasidoz (DKA), T1DM'li erişkinlerin yaklaşık yüzde 25'inde ilk tanı alma şeklidir(14). Pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımının göstergeleri arasında adacık hücresi otoantikoları, insüline karşı otoantikolar, glutamik asid dekarboksilaza karşı otoantikolar ve anti-tirozin fosfataz ve anti-fogrin otoantikoları bulunur. Bu otoantikorlardan biri ve daha fazlası, başlangıçta açlık hiperglisemisi tespit edildiğinde, bireylerin % 85-90'ında bulunur(15).

2.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

T2DM, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda nispi bozulma ile karakterizedir. Daha önceden insüline bağımlı olmayan diyabet, tip 2 diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır. Diyabetli hastaların yaklaşık % 90-95'ini oluşturur. Muhtemelen bu diyabet formunun birçok farklı nedeni vardır. Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, β hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez. T2DM artmış obezite dereceleri ile belirgin şekilde artış gösteren ve sık görülen bir hastalıktır(16). T2DM hastalarının çoğu obezdir ve obezitenin kendisi bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Obez olmayan hastalarda da genellikle abdominal yağlanmada artış vardır.

T2DM sıklıkla yıllarca teşhis edilmez, çünkü hiperglisemi aşamalı olarak gelişir. Hiperglisemi erken aşamalarda hastanın klasik diyabet semptomlarından herhangi birini fark etmesi için yeterince şiddetli değildir. Bununla birlikte, bu hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon geliştirme riski altındadır. Bu kişiler normal veya yüksek insülin seviyelerine sahip olabilir. Kan şekeri seviyelerinin yüksek olması, β hücre fonksiyonları normalken daha yüksek insülin salınımına neden olur. İnsülin sekresyonu

bu hastalarda kusurludur ve insülin direncini telafi etmek için yetersizdir. İnsülin direnci, kilo verme ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile iyileşebilir ancak nadiren normale döner. İleri yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile birlikte T2DM gelişme riski artar(17).

Tip 2 DM'de majör risk faktörleri (18)

- Fazla kilolu olmak (Beden kitle indeksi ≥ 25 kg/m²)
- Irk (Afro-Amerikan, Latin Amerikalı, Asya-Amerikalı, Pasifik Adaları'ndan olanlar)
- Daha önceden tanımlanmış bozulmuş glukoz toleransı
- Fiziksel inaktivite
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg erişkinlerde)
- HDL kolesterol ≤ 35 mg/dL veya Trigliserid ≥ 250 mg/dL
- Gestasyonel diyabet öyküsü veya iri bebek doğuranlar
- Polikistik over sendromu

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel Diyabetes Mellitus, gebelik öncesinde aşikar diyabeti olmayan gebede ikinci ya da üçüncü trimesterde ortaya çıkan karbonhidrat intoleransıdır. Diyabet sıklığının yüksek olduğu toplumlarda daha sık olmakla birlikte, genel olarak tüm gebelerin % 2-4'ünde saptanır. Gebelik sırasında insülin direnci ve hiperinsülinemi mevcuttur. İnsülin direnci maternal hormonal değişiklikler ile birlikte plasentadan salgılanan bazı hormonlardan kaynaklanır. Yatkinliği olan bazı kadınlarda, gebelik sırasında oluşan insülin direncini düzeltmek için pankreas fonksiyonları yeterli olmadığında ortaya çıkar(18).

Diyabetin komplikasyonları önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.

Akut komplikasyonları;

- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz

- Hiperosmolar hiperglisemik durum
- Hipoglisemi

Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Makrovasküler komplikasyonlar:

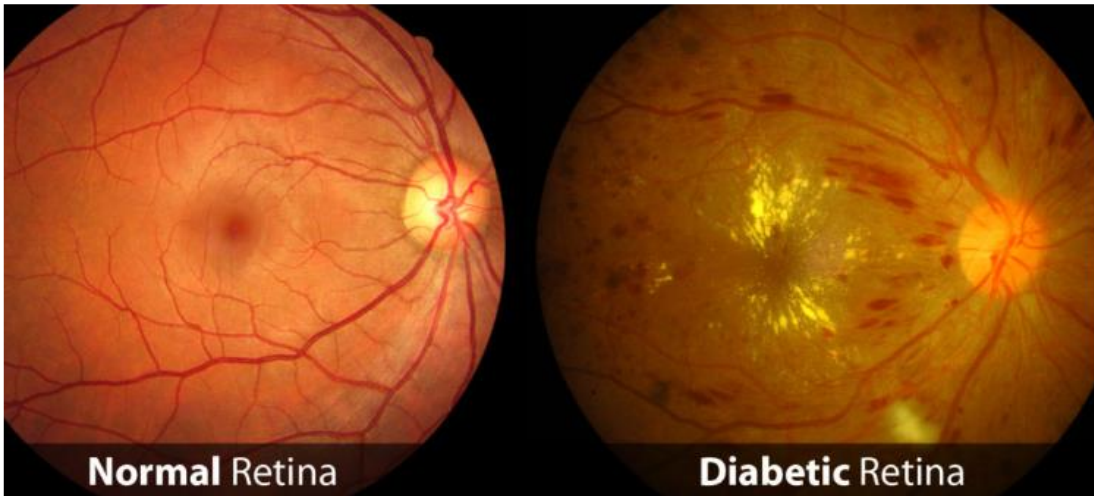
- Koroner arter hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati

2.2. Diyabetik Retinopati (DR)

Diyabetik retinopati, kronik hiperglisemiye bağlı olarak, retinal kapillerin, venüllerin ve arteriyollerin etkilendiği bir mikroanjyopati tablosudur(19). Kronik hiperglisemiye bağlı olarak kapiller endotel hücrelerinin sayısında azalma ve perisit kaybı söz konusudur. Bu durum kapiller geçirgenlikte artışa ve kan-retina bariyerinde bozulmaya neden olarak retinal hemoraji, maküler ödem ve sert eksüda oluşumu meydana gelir.



Şekil 1. Normal fundus ve diyabetik retinopatik fundus fotoğrafı

2.2.1. Epidemiyoloji

DR, DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Çalışma çağındaki popülasyonda önlenabilir körlüğün en önemli sebebidir(20). DRP'li hasta popülasyonu 2015'te 415 milyon düzeylerinde iken, sayının 2040'a kadar 642 milyona çıkması beklenmektedir(21). Güncel verilere göre, diyabet hastalarındaki DR gelişenlerin yaygınlık oranı %34,6 düzeylerinde iken, gelişmiş ülkelerde bu oran %40,3'e yakındır(22).

2.2.2. Risk Faktörleri

Wisconsin diyabetik retinopati epidemiyolojik çalışmasına göre; risk faktörleri arasında en önemli olanı diyabet hastalığının süresidir. İki yıldan daha kısa süreli tip 1 diyabeti olan kişilerde DRP insidansı %2 iken, on beş yıl ve üzeri süredir tip 1 diyabeti olan kişilerde DRP insidansı %98'e kadar ulaşmaktadır. İnsülinli veya insüliniz tedavi alan tip 2 diyabet hastalarında beş yıllık sürede DR gelişme insidansı %20 iken, 15 yıllık sürede DR gelişme insidansı %80'e ulaşmaktadır(23). Glisemik kontrolün zayıf olması, arteryal kan basıncı yüksekliği, uyku apne sendromu, nefropati gelişimi, lipit parametrelerinde düzensizlik, gebelik de DR gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleridir(23).

2.2.3. Patogenez

Diyabete bağlı oluşan kronik hiperglisemi, DRP'nin ilerlemesinin temel sebebidir. Normal şartlarda vücutta glikoliz ara ürünleri (AGE) sabit bir konsantrasyonda tutulur. Ancak iskemi varlığında, glikolitik aktivitede artış meydana gelir. Bu durum normal metabolik yollar ile kontrol edilebilen miktardan daha fazla glikolitik ara ürünün oluşmasına sebep olur(24). Kontrolsüz hiperglisemi durumu aldoz redüktaz yolunu aktive ederek sorbitol birikimine, protein kinaz C aktivasyonuna, AGE'lerin oluşumuna, oksidatif strese ve anjiyojenik yolların aktivasyonuna neden olur. Bu alternatif yolların normoglisemik koşullarda aktivitesi önemsenmeyecek kadar düşük düzeydedir. Ancak, diyabete bağlı kan glukoz seviyelerinin yükseldiği durumlarda bu yolların da etkinliği arttığı için, vücutta oksidatif stres oluşumu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi tetiklenir ve diyabetin komplikasyonları meydana gelmeye başlar. ROS seviyelerinin artması ve antioksidan moleküllerin azalması, inflamasyonu artırarak

oksidatif stres için elverişli bir zemin oluşur ve sonuç olarak vücutta DR gibi uç organ hasarı komplikasyonları meydana gelir(3).

Sorbitol (Poliol) Yolu

Hücre içindeki glikoz, retina hücrelerinde heksokinaz tarafından işlenir. Diyabete bağlı olarak hücre içi glikoz seviyeleri heksokinazın doyumunu aşacak kadar yükselebilir. Bu durumda fazla glikoz sorbitol yoluna yönlendirilir(24). Aldoz redüktaz enzimi, fazla glikozu sorbitole dönüştürür. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bu basamakta AR'nin kofaktörü olarak görev yapar, buna bağlı olarak glutatyon redüktazın etkisi azalır. Sorbitol, sorbitol dehidrojenaz (SDH) ile reaksiyona girerek fruktoza dönüştürülür. Fruktoz daha sonra fruktoz-3-fosfata fosforile edilebilir veya 3-deoksiglukozona dönüştürülebilir. Ayrıca sorbitol hücre dışına taşınamaz ve osmotik hasar nedeniyle hücre apoptozuna neden olur(25). Artan SDH aktivitesi tek başına reaktif oksidatif türlerinin (ROS) artmasına neden olur. Ayrıca AR aktivitesinin artması da NADPH tüketimini artırır. Bunun sonucu olarak glutatyon redüktaz aktivitesi azalır ve bu durum ROS'un indirgenmiş formuna dönüşümünü azaltır. Sonuç olarak retina hücrelerinde sitotoksik bir ortam oluşur(25).

Glikoliz Ara Ürünlerinin (AGE) Artması

AGE'ler, indirgeyici bir glikoz ile bir protein veya lipid arasındaki kovalent bağ reaksiyonu sonucu meydana gelirler. Sağlıklı bireylerde yavaş ve sabit bir oranda oluşmaya devam ederler. Ancak, diyabet hastalarında, hiperglisemi nedeniyle AGE oluşumu hızı belirgin şekilde artar(24). AGE'ler enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki mekanizma üzerinden oluşturulabilir. AGE'ler vücutta, NADPH oksidazı aktifleştirerek, süperoksit oluşumuna sebep olarak oksidatif strese sebep olabilirler(26).

Protein Kinaz C Yolağı

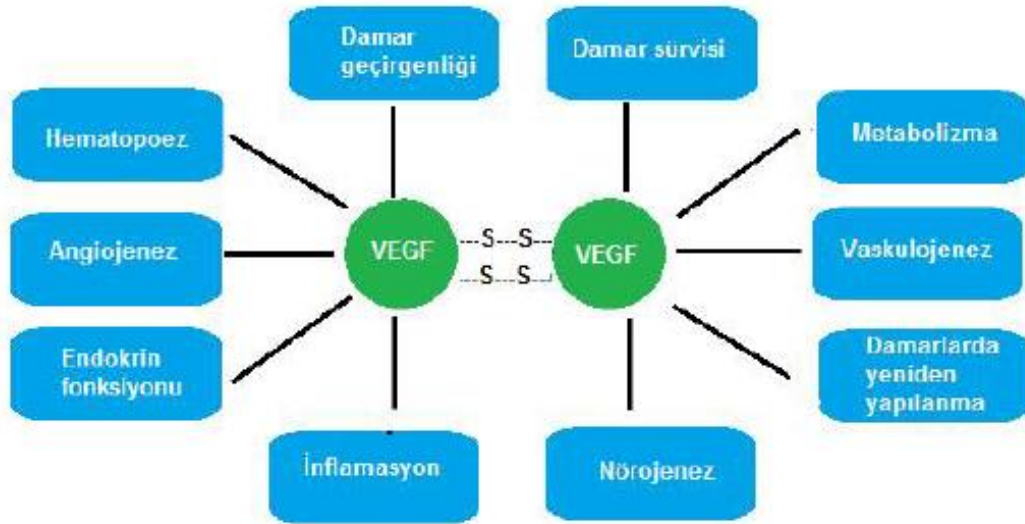
Kronik hiperglisemiye bağlı aktivitesi artan yolaklardan birisidir. Hiperglisemi nedeni ile dokulara glikoz girişi artar. Dokularda biriken glikoz; gliseraldehit-3-fosfata, gliseraldehit-3-fosfat da gliserol fosfata dönüştürülür. Gliserol fosfat diaçil gliserolün (DAG) prekürsörü olduğu için, hücre içerisinde DAG miktarı artar. Artan DAG, PKC enzim ailesinin uyarılmasına neden olur(27). PKC yolağının aktivasyonu vasküler geçirgenlik artışına, sitokin üretiminde artışa, bazal membranda kalınlaşmaya neden olur ve diyabet ile ilişkili mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde etkin rol oynar(27).

NADPH oksidaz enzimi, NADPH'ın NADP'ye oksidasyonundan sorumlu olan enzimdir. Birçok hücrede ROS oluşumunda görev alır. PKC yolağı sayesinde NADPH'ın fosforilasyonu ve membran translokasyonu sağlanarak NADPH aktif hale getirilir(27).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, diyabetik retinopati bulgularının ortaya çıkmasına neden olan önemli faktörlerden biridir. VEGF protein ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörünü (PGF) içerir. VEGF-A, VEGF reseptörü 1'e (VEGFR1 veya Flt-1) ve VEGF reseptörü 2'ye (VEGFR2) bağlanarak anjiyogenezise ve vasküler geçirgenliğin artışına aracılık eder. Bunun sonucu olarak iç kan-retina bariyeri bozulur, retinada ödem ve mikrohemoraji oluşmasına neden olur(24,28).

Diyabet kronik doku hipoksisine neden olmaktadır. Hipoksi sonucu VEGF, inflamasyon bölgesinde vaskülariteyi artırıp, proinflamatuvar mediyatörlerin inflamasyon bölgesinde toplanmasına neden olur ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetlenmesine yol açar(29). Artan inflamatuvar yanıt akut dönemde faydalı olabilir. Ancak kronikleşirse hücrelere ve organlara zarar verebilir. Uzun dönemde metabolik stres artışına, ödeme, immün sistem hücrelerinin invazyonuna ve skar oluşumuna neden olup, retinada kalıcı hasara sebebiyet verebilir.



Şekil 2. VEGF in sistemik farklı etkileri

İnflamasyon

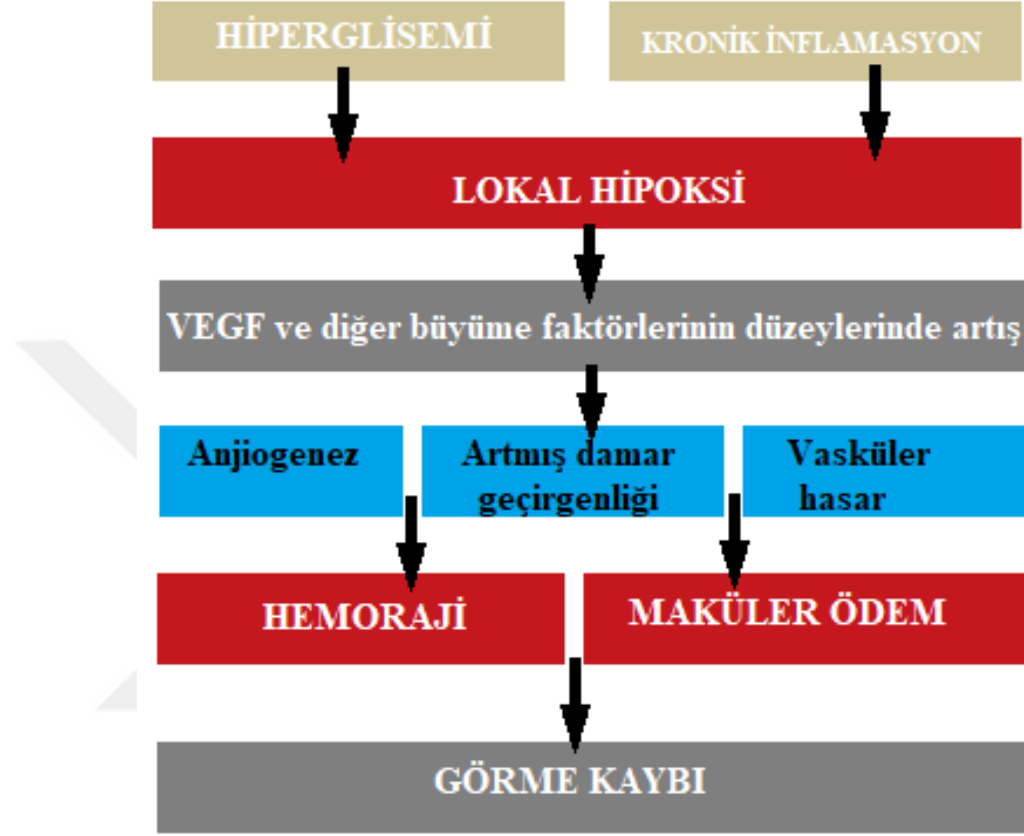
DRP'deki retina hasarının sebeplerinden birisi de sitokinler ve lökositlere bağlı oluşan düşük derecede kronik inflamasyon durumudur(30). İnflamasyona bağlı oluşan değişiklikler; vasküler geçirgenlikte artış, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, ödem, hücre apoptozu, anjiyojenik faktörlerin ekspresyonu ve neovaskülarizasyon şeklinde özetlenebilir. Diyabetik hastaların retinasında hastalığın erken evrelerinden itibaren inflamatuvar değişiklikler görülmektedir. Makrofajlar, monositler, nötrofiller, mikroglialar damar endoteline bağlanarak, kan-retina bariyerinin bozulmasına, kapiller damarlarda oklüzyona ve endotel hücre ölümüne neden olurlar(31). Bu değişiklikler monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), makrofaj inflamatuvar protein 1- α (MIP-1 α) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 β (MIP-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını indükler. Bu sitokinler diyabetik retinopatinin meydana gelmesinde ve progresyonunda aktif görev alırlar. Proinflamatuvar sitokinlerin vücuttaki düzeylerinin yükselmesi ile DRP'nin de şiddetinde artış meydana gelir(32).

Diyabetik retinopati daha önceki yıllarda tamamen mikrovasküler bir hastalık olarak kabul edilir iken, şu anda retina mikrosirkülasyonunda değişikliklere neden olan kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Retinadaki glial hücreler hiperglisemiye yanıt olarak proinflamatuvar sitokinler üretirler. Hiperglisemiye bağlı olarak kaspaz-1 aktive olur ve bunun sonucunda Müller hücrelerinin ölümüne yol açan IL-1 β üretilir(31).

IL-6, monositlerin ve T lenfositlerin infiltrasyonunda da doğrudan rol alabilen proinflamatuvar bir sitokindir. Kronik inflamasyona ve miyofibroblast hücrelerinde aşırı aktivasyona neden olabilir. Bunun sonucu olarak ekstraselüler matriks içeriği artar ve retina dekolmanına/laserasyonuna neden olabilecek fibrotik süreç hızlanır(31,33).

DR si olan hastaların aköz hümör ve vitreus sıvılarından yapılan çalışmalarda, bu sıvı içeriklerinde, büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre inflamatuvar süreçlerin, DR ile bağlantılı olduğu anlaşılmaktadır(34). Retinadaki hücrelerde nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'nin aktive olması, TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin gibi adezyon moleküllerinin seviyesinin artmasına

neden olur(35). NF- κ B'nin ve inflamatuvar yolların aktivasyonu; perisitlerin kaybına, mikroanevrizmaların oluşmasına, vasküler permeabilitenin artmasına neden olur. Bu süreçlerin sonucunda retinopati gelişir(35).



Şekil 3. DR patofizyolojisine ait akış şeması (29)

2.2.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

ICO (International Council of Ophthalmology) kılavuzuna göre yapılan diyabetik retinopati; nonproliferatif (hafif, orta, ciddi) ve proliferatif olarak sınıflanmaktadır(36).

Nonproliferatif DR (NPDR)

Hafif NPDR: Mikroanevrizma varlığı

Orta NPDR: Mikroanevrizma, mikrohemoraji, sert eksuda varlığı

Ciddi NPDR: 4 kadran mikroanevrizma veya 2 kadran venöz tesbihlenme veya bir kadran intraretinal mikrovasküler anomali varlığı ile karakterizedir.

Proliferatif DR (PDR)

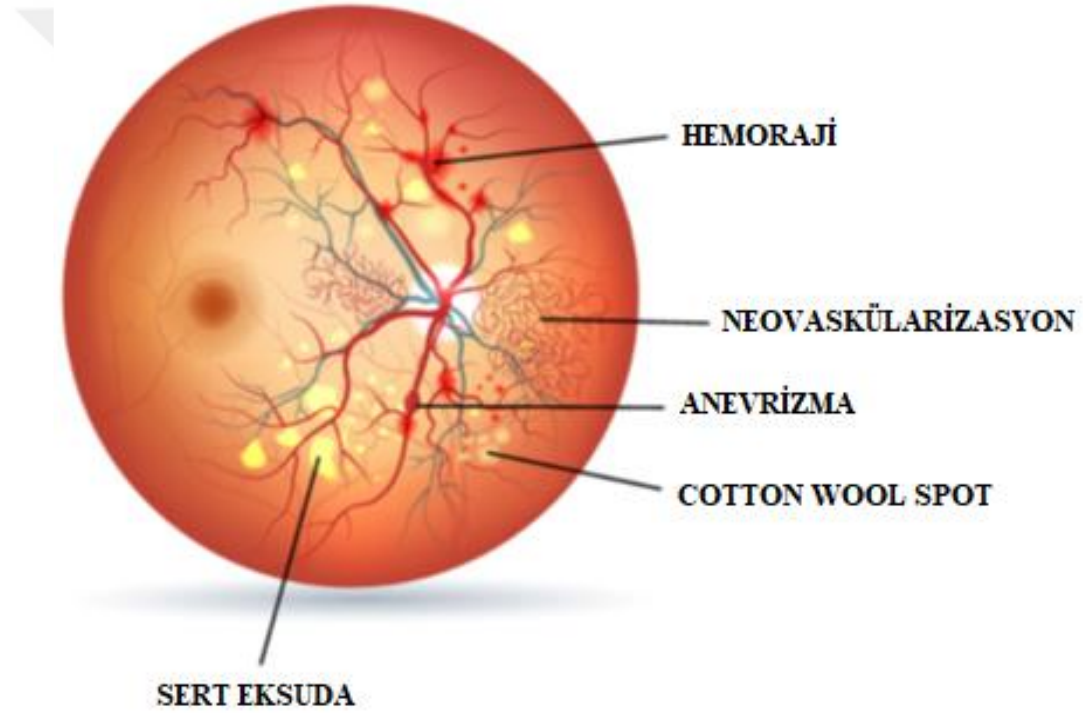
Retinanın, optik diskin, vitreusun veya irisin neovaskularizasyonu ile karakterizedir.

Vitreus ya da preretinal hemoraji de PDR göstergesidir.

Erken PDR: NVE ya da 1/3-1/4 disk çapından küçük NVD

Yüksek riskli PDR: 1/3-1/4 disk çapından büyük NVD veya preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi ile 1/3-1/4 disk çapından küçük NVD veya NVE ile birlikte VH ile karakterizedir.,

Ciddi PDR: fibrovaküler doku varlığı mevcuttur.



Şekil 4. DR retinal bulguları

2.2.5. Diyabetik Retinopatide Tedavi Yöntemleri

Diyabette obezite ve fiziksel inaktivite değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alır. DM'nin en sık görülen komplikasyonu, önlenebilir körlüğün de en sık nedenlerinden biri olan diyabetik retinopatidir. Diyabetin retinopatinin ilerlememesi veya durdurulması için erken evrelerde yaşam biçimi değişikliği kritik öneme sahiptir. Yaşam biçimi değişikliği asıl olarak sıkı glisemik kontrolü ve kan basıncı kontrolünü içerir. Bu hastalarda açlık kan glikoz değerlerinin 110 mg/dl altında, HbA1c'nin % 6,5 altında, arteriyel kan basınçlarının

130/85 mmHg altında olması önerilmektedir(37). Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nın tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı benzer bir randomize klinik çalışması sonuçlarına göre; daha sıkı kan şekeri kontrolü olan hastalarda, 10 yıllık takipte lazer tedavisine %29 oranında daha az ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir(30). Ayrıca, DMÖ olan hastaların 8 yıllık takiplerinde ortalama sistolik kan basınçlarında 10 mmHg ve diyastolik kan basınçlarında 5 mmHg düşüşün, lazer tedavilerinde %35'lik bir azalma sağladığı sonucuna varılmıştır(30).

Intravitreal Anti-VEGF İlaçlar:

Anti-VEGF ilaçlar, DRP'nin temel tedavi basamaklarından birini oluşturur. Şu anda, DR tedavisinde intravitreal olarak kullanılan anti-VEGF ilaçları arasında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olanlar; ranibizumab (Lucentis), aflibercept (eylea) ve off-label kullanılan bevacizumab (Altuzan, Avastin)'dir.

- Bevacizumab: VEGF antikorlarını içerir.
- Ranibizumab: VEGF antikor fragmanlarını içerir.
- Aflibercept: VEGF reseptörünü, immünglobulin Fc fragmanı ile birleştiren

füzyon proteini yapısındadır.

Anti-VEGF ajanların serebral enfarktüs, miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon gibi yan etkileri vardır(39).

Intravitreal Kortikosteroidler

İntravitreal olarak uygulanan steroid yapısındaki ajanlar; triamsinolon asetonid, deksametazon, fluosinolon asetonidtir. En yaygın kullanılanı; uzun salınımlı etki gösteren deksametazon implanttır. Vitreustaki inflamasyonu baskırlar. Ayrıca VEGF düzeylerini de azaltabilirler. En sık olarak glokom ve arka subkapsüler katarakt yan etkileri görülür.

Lazer Fotokoagülasyon

Panretinal fotokoagülasyon tedavisinde asıl amaç; neovaskularizasyon ve fibröz doku gelişimini engellemek, durdurmak ve gerilemesini sağlanmaktır. Lazer tedavisi anti-VEGF ajanlarla ve kortikosteroidler ile birlikte uygulanabilir.

Cerrahi Tedavi (Pars Plana Vitrektomi)

DR de görme kaybına neden olan komplikasyonlar gelişirse, vitreoretinal cerrahi açısından değerlendirmek gerekir. Kalıcı vitreus hemorojisi, ağır fibrovasküler proliferasyon, traksiyonel veya regmatojen retina dekolmanı ve premaküler retrohyaloid hemoroji vitrektomi endikasyonlarındandır. Cerrahi tedavide amaç komplikasyonların önlenmesi ve progresif ilerleyen PDR'nin seyrinin değiştirilmesidir.

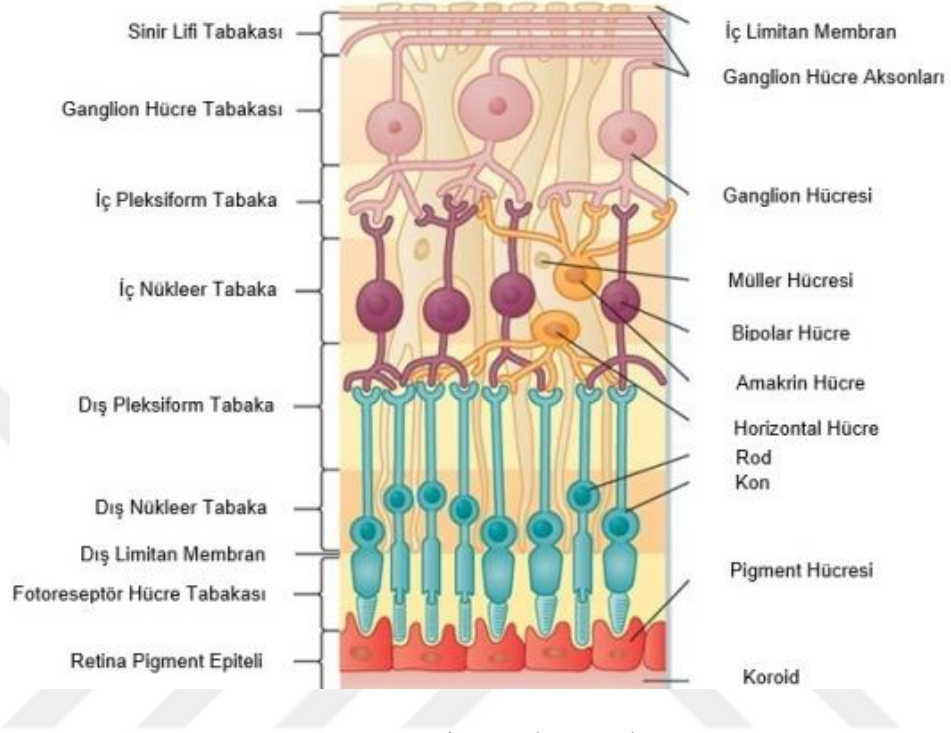
2.3. Retina Anatomisi

Nöral retina ışığı algılar, kısmi olarak işler ve optik sinir aracılığı ile oksipital kortekste ki görme merkezine ulaştırılmasına yardımcı olan dokuz katlı hücre tabakasından oluşur. Göz küresinin arka 2/3 ünü örter ve şeffaftır. Ora serratadan optik disk başına kadar uzanır ve iki bölgede sıkı yapışıklık gösterir. Bunlar ora serrata ve optik sinirdir. Retina ora serratada 0.1mm olup ince iken, optik sinirin temporalindeki papüllomaküler demet 0.56mm olup en kalın olduğu bölgedir(40).

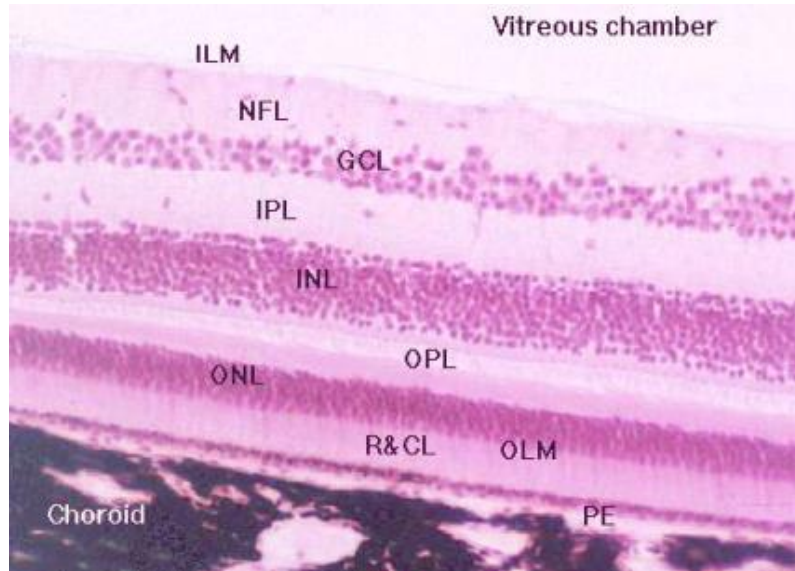
Retina içten dışa şu tabakalardan oluşur(40):

- **İç sınırlayıcı zar (ILM):** Retinayı vitreustan ayıran tabakadır. Müller hücreleri tarafından oluşturulur.
- **Sinir lifi tabakası (RNFL):** Gangliyon hücrelerinin aksonları oluşturur.
- **Ganglion hücreleri tabakası (GCL):** Gangliyon hücrelerinin gövdeleri oluşturur.
- **İç pleksiform tabaka (IPL):** Bipolar ve amakrin hücrelerinin gangliyon hücreleri ile sinaps yaptığı tabakadır.
- **İç nükleer tabaka (INL):** Bipolar, müller, horizontal, amakrin hücrelerinin gövdeleri oluşturur.
- **Dış pleksiform tabaka (OPL):** Bipolar ve horizontal hücrelerinin fotoreptörler ile sinaps yaptığı tabakadır.
- **Dış nükleer tabaka (ONL):** Fotoreseptör hücre gövdeleri oluşturur.
- **Dış sınırlayıcı zar (ELM):** Müller ve Fotoreseptörler oluşturur.

- **Rod ve kon hücrelerinin iç ve dış kısımları (Elipsoid Zon):** Fotoresptörlerin iç ve dış segmenti oluşturur.
- **Retina pigment epiteli (RPE)**



Şekil 5. Retinanın katmanları



Şekil 6. Retinanın katmanlarını gösteren histolojik kesit.

ILM: İç sınırlayıcı zar, NFL: Sinir lifi tabakası, GCL: Ganglion hücre tabakası, IPL: İç pleksiform tabaka, INL: İç nükleer tabaka, OPL: Dış pleksiform tabaka, ONL: Dış nükleer tabaka, OLM: Dış sınırlayıcı zar, PE: Pigment epiteli

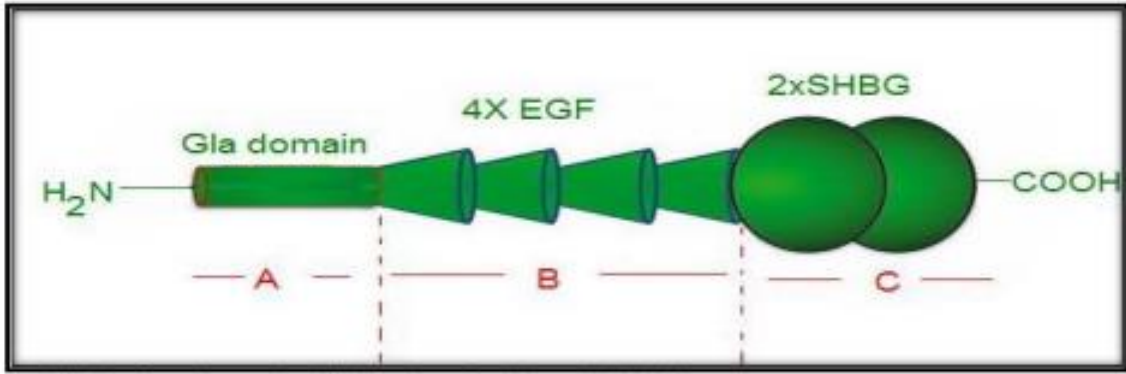
Maküla, optik diskin temporalinde ve üst ve alt vasküler ark arasında sınırlı 5- 6mm'lik bölgedir. Fovea; maküla merkezindeki 1,5mm çapındaki bölgedir. Foveal avasküler zon; makülanın merkezindeki yaklaşık 0,3-0,4mm'lik bölgedir ve retinal damarlardan yoksun bir bölgedir. Umbo ise makülanın merkez noktasıdır ve 150-200 mikron kalınlığındadır. Foveola 350 mikron çaplı, parafovea 500 mikron çaplı, perifovea 1500 mikron çaplı halkasal bölgedir(40).

Retinal Dolaşım

Retinanın beslenmesi koroidal dolaşım ve retinal dolaşım tarafından sağlanır. Vasküler iç retina retinal dolaşım ile oksijenizasyonunu sağlarken avasküler dış retina koroidal dolaşım ile beslenir. Oftalmik arterin dallarından olan santral retinal arter göze girdikten sonra 4 dala ayrılır ve iç nükleer tabaka seviyesinde seyrederek. Doku düzeyinde ise 4 farklı düzeyde vasküler ağlar bulunmaktadır. Radial peripapiller kapiller ağ sinir lifi tabakası seviyesinde ve optik disk çevresinde bulunur. Yüzeysel vasküler ağ retinal ganglion hücre tabakasında bulunurken son olarak derin vasküler ağ iç nükleer tabakanın iç ve dış sınırlarında 2 tabaka şeklinde bulunur. Dış pleksiform tabakadan başlamak üzere dış retinal katmanların beslenmesi ise koroidal dolaşım tarafından sağlanır(41).

2.4. Growth Arrest Specific Protein 6 (GAS6)

Growth Arrest Specific-6 (GAS6), plazma Vitamin K ailesine son eklenen proteinlerden biridir. GAS6, ilk defa 1988 yılında Schneider ve diğerleri tarafından tanımlanmıştır(42). 75 kDa molekül ağırlığına sahip ve 678 aminoasitten oluşan bir proteindir. Başlıca üç bölgeden oluşmaktadır: A bölgesinde N-terminal uç ve 11 γ - karboksi glutamik asitten oluşan Gla bölgesi bulunur. B bölgesinde 4 epidermal büyüme faktörü vardır. C bölgesi ise 2 globular laminin G benzeri birimden oluşan steroid hormon bağlayıcı globulin benzeri bölgedir(43).



Şekil 7. GAS6 molekül yapısı

GAS6 ve Protein S yaklaşık % 42 oranında aynı amino asit yapısına sahip olmasına rağmen GAS6'nın antikoagülan özelliği yoktur(6). Reseptör tirozin kinaz ailesinin alt ailesi olan Tyro, AXL ve Mer (TAM) reseptörlerinin ligandıdır. GAS6, fonksiyonlarını TAM reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. Bunlar içerisinde üzerinde en çok çalışılan mekanizma GAS6/AXL sinyal yolağıdır. Canlılığın devamı ve hücre göçünün aktifleştirilmesinde GAS6/AXL sinyal yolağı önemli role sahiptir(7,44,45).

Vasküler düz kas hücreleri dâhil olmak üzere birçok hücre tipinde, mezenjiyal hücreler, endotel hücreleri, kemik iliği, stromal hücreleri, makrofajlar, insan trombositleri ve plazmada bulunur(26,46–48).

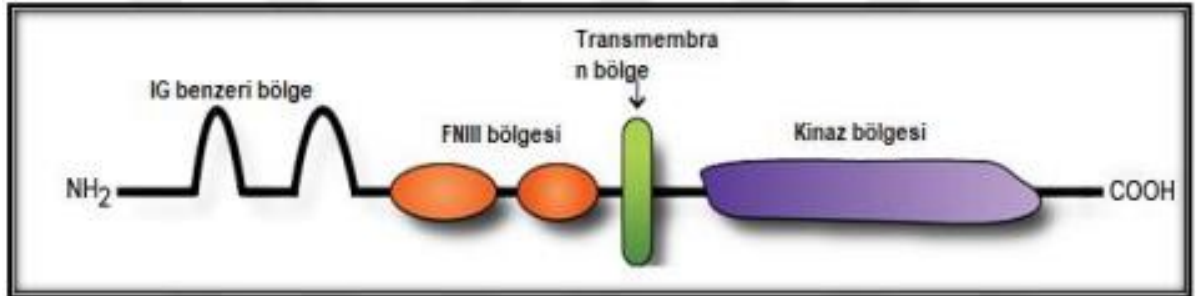
İnsanda birçok dokuda sentezlenen GAS6 proteininin birçok farklı hastalık türü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Birçok kanser türünün yanı sıra nefrotoksik nefrit, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, sistemik lupus eritematoz, preeklampsi, obezite, insülin duyarlılığı, inflamasyon, endotel disfonksiyon ve tip 2 diyabet, diyabetik nefropati gibi birçok farklı hastalıkla ilişkili olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır(8,49,50).

2.5. Tirozin Kinaz Reseptörü AXL

Reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar), sitoplazma ve hücre çekirdeğinde sinyal iletimini sağlayan transmembran proteinleridir. Bu fonksiyonları ile canlılığın devamı, büyüme, farklılaşma, yapışma ve hareketlilik dâhil olmak üzere normal hücresel süreçleri düzenlerler(51).

Reseptör tirozin kinaz (RTK) ailesinin 20 alt ailesinden birisi olan TAM reseptörleri Tyro3, AXL ve Mer reseptörleridir ve kısaca TAM reseptörleri olarak da adlandırılırlar. TAM reseptörleri ilk defa 1991 yılında Lai ve diğerlerinin (1991) yaptığı çalışmada klonlanmıştır. 1995 yılına kadar TAM reseptörlerinin fonksiyonlarını yerine getirirken yalnız işlev gördükleri düşünülmüş fakat daha sonraki çalışmalar ile Protein S ve GAS6 genlerinin TAM reseptörlerinin ligandları olduğu anlaşılmıştır(52).

AXL reseptörü ilk olarak 1991 yılında Liu ve diğerlerinin kronik miyeloid lösemili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada izole edilmiştir(53). AXL kısaltması O'Bryan ve diğerleri tarafından kontrol edilemeyen anlamına gelen Yunanca “anaxelektö” kelimesinden türetilmiştir(54). AXL geni kromozom 19 üzerinde kodlanmıştır. Glikolize olduğunda 140 kDa ağırlığındadır ve yapısında 894 adet amino asit bulunur(5,54). Soluble AXL (sAXL), AXL ın kanda sirküle olan formuna verilen isimdir. GAS6 ligandı olan AXL reseptörüne bağlandığında tirozin kinaz aktivitesi başlarken, reseptörün hücre dışı kısmı ayrılarak kanda dolaşan formuna dönüşür. Dolayısıyla sAXL düzeyi GAS6/AXL kompleksinin etkinliğinin ölçüsü olarak kabul edilebilir.



Şekil 8. AXL molekül yapısı

GAS6/AXL Sinyal Yolağı

GAS6/AXL sisteminin hücre sağkalımında, hücre çoğalmasında ve apoptozdan korunmasında önemli rolleri vardır. GAS6 ve AXL pekçok farklı hücre tipinde eksprese edilmektedir. Cavet ve arkadaşları düşük glikoz ortamında GAS6/AXL nın PI3K/Akt/mTor yolağını etkinleştirerek apoptozun engellendiğini, yüksek glikoz ortamında ise ras/ERK1-2 yolağını aktive ederek mitojenik etki sağladığını göstermişlerdir(45). PI3K/Akt/mTOR yolağı hücre siklusu, hücre yaşamı, protein sentezi, büyüme, metabolizma ve anjiogenez gibi önemli fizyolojik olaylarda rol alan merkezi bir sinyal akım sistemidir(55). Ras/ERK1-2 sinyal yolağı ise hücre çoğalması, hücre

farklılaşması ve büyümesinde görev almaktadır(56). TAM reseptörü yokluğunda regule olmayan immunité, otoimmunité ve inflamasyon gelişebilir. AXL ın soluble formu ve GAS6 plazmada belli konsantrasyonlarda bulunur ama genellikle akut faz reaksiyonlarında yükseldiği gösterilmiştir(50,57). Ayrıca GAS6/AXL sinyal yolağının vaskülarite üzerinde önemli rolleri vardır. Vasküler yaralanma ve vasküler yeniden yapılanma sürecinde AXL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(58). Ayrıca perisitlerde GAS6 ın sekrete edilmesi ve AXL ın endojenöz aktivitesinin inhibisyonunun vasküler kalsifikasyonu ve ateroskleroza artırdığı gösterilmiştir(59).



3. GEREÇ YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine Mayıs 2021 – Kasım 2022 tarihleri arasında muayene edilen, daha önce T2DM tanısı alarak takip edilen 70 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca kontrol grubunu oluşturmak üzere göz kliniği personeli ve göz polikliniğine başvuran kronik hastalığı olmayan bireyler arasından 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen her gönüllüye ayrıntılı göz muayenesi yapılmıştır. Snellen eşelinde görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopta ön ve arka segment detaylı muayenesi, Goldman aplanasyon tonometrisinde göz içi basıncı ölçümü ve optik koherens tomografi ile makula görüntülemesi gerçekleştirilmiştir.

Araştırmamız, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 17 Şubat 2021 tarihli, 96681246 sayılı girişimsel olmayan araştırmalar karar formu etik kurul onayı almıştır.

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından TTU-2021-11258 proje kodu ile desteklenmiştir.

Çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun şekilde organize edilmiştir.

3.1. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

a) Hasta grubu:

- 1. Retinopatisi olmaksızın takip edilen T2DM hastaları**

2. Nonproliferatif diyabetik retinopati ile takip edilen hastalar
3. Henüz tedavi almamış yeni tanı konulan proliferatif diyabetik retinopatili hastalar

b) Kontrol grubu:

1. Herhangi bir akut veya kronik hastalığı bulunmayan ve herhangi bir medikasyon almayan sağlıklı gönüllüler

3.2. Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri:

a) Hasta grubu:

1. Tip 1 Diyabet hastaları
2. Warfarin, statin ve heparin sodyum tedavisi veya vitamin K suplementasyonu alanlar
3. Sigara ve/veya alkol kullananlar
4. Aktif enflamasyonu olan hastalar
5. Daha önce intravitreal enjeksiyon tedavisi alanlar
6. Daha önce lazer fotokoagülasyon tedavisi alanlar
7. Diyabetik retinopati dışında oküler hastalığı olanlar
8. Diyabet dışında sistemik vasküler hastalığı olanlar
9. Herhangi bir kanser hastalığı olanlar veya daha önceden kanser tedavisi görmüş olanlar
10. 18 yaşından küçük olanlar
11. Gebeliği olanlar
12. HbA1c < 6,5 olan hastalar

b) Kontrol grubu:

1. Herhangi bir akut ve/veya kronik hastalığı bulunmayanlar
2. Herhangi bir medikasyon veya suplementasyon alanlar
3. 18 yaşından küçük olanlar
4. Gebeliği olanlar

5. HbA1c \geq 6,5 olan bireyler

Gönüllülerin HbA1c, böbrek fonksiyon testi gibi laboratuvar sonuçlarına hastane HBYS sistemi ve e-Nabız sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

Vaka grubunu T2DM hastalar oluşturmaktadır. Vaka grubu hastaların DR tiplerine göre ICO kılavuzu baz alınarak altgruplara bölünmüştür(36).

- Grup 1: DR si olmayan T2DM hastaları
- Grup2: NPDR si olan T2DM hastaları
- Grup3: PDR si olan T2DM hastaları
- Kontrol grubu: Sağlıklı gönüllüler

3.3. Numunelerin Toplanması ve Çalışılması

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz polikliniklerine başvuran çalışma kriterlerini sağlayan hastalardan kırmızı kapaklı boş kuru biyokimya tüpü kullanılarak serum elde etmek için 5 mL kan örneği alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu için gönüllü olan bireylerden kan örneği alınmadan önce girişimsel olmayan klinik araştırmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve hasta anamnez formu doldurulmuştur.

Alınan serum örnekleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarlarında, 2300 xg de 15 dak santrifüj edilerek ependorf tüplere pipetlenerek analiz yapıncaya kadar -70°C de muhafaza edilmiştir. Çalışma günü numunelerde GAS6, sAXL ve VEGF-A parametreleri üreticinin talimatları doğrultusunda ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

Kullanılan Ticari Kitleler

- 1) Human Growth Arrest-specific Gene-6 ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory; Cat.No: E2029Hu)
- 2) Human Soluble Tyrosine-protein Kinase receptor UFO ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory; Cat.No: E7400Hu)
- 3) Human Vascular Endothelial Cell Growth Factor-A ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory; Cat.No: E0050Hu)

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Vaka grubunu (n=70) T2DM hastaları oluşturmaktadır. Kontrol grubunu (n=33) sağlıklı gönüllüler oluşturmaktadır. Vaka grubu DR durumuna göre üç alt gruba ayrılmıştır.

Grup I de (n=25) DR olmayan T2DM hastaları, Grup II de (n=25) NPDR hastaları, grup III de (n=20) PDR hastaları yer almaktadır.

Vaka ve kontrol gruplarındaki gönüllülerin sayısal dağılımları, yaş ve cinsiyet ortalamaları, serum GAS6, sAXL, VEGF-A değerleri ortalamaları Tablo-1 de yer almaktadır.

Tablo 1. Gruplara ait ortalama değerler

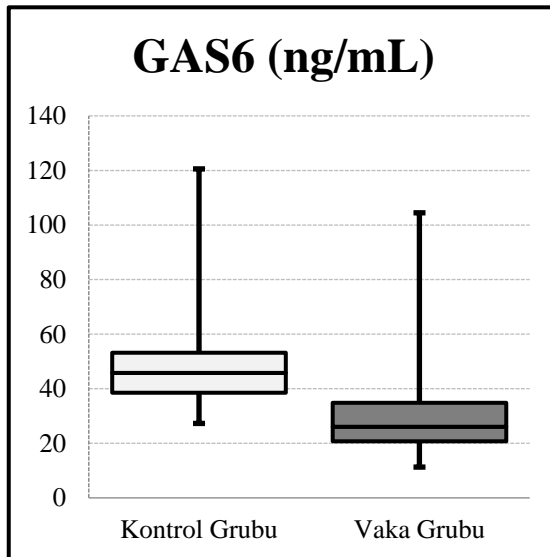
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	40.0 - 75.0	60.0	59.2 ± 7.5
Cinsiyet	Kadın		66 64.1%
	Erkek		37 35.9%
GAS6	11.3 - 120.6	32.5	36.3 ± 19.6
sAXL	307.0 - 1910.4	636.8	655.9 ± 233.7
VEGF-A	20.6 - 293.6	113.1	114.5 ± 41.6
Grup	Kontrol		33 32.0%
	I		25 24.3%
	II		25 24.3%
	III		20 19.4%

Vaka grubunun demografik değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından eşlenik olduğu görüldü. Vaka ve kontrol grupları GAS6, sAXL ve VEGF-A değerleri açısından karşılaştırıldı. Vaka grubunda GAS6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.000$, $p<0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sAXL düzeyi vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0.057$, $p>0.05$). Vaka grubunda VEGF-A düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p=0.001$, $p<0.05$). İlgili değerler Tablo-2 ve Grafik 1A, 1B ve 1C de verilmiştir.

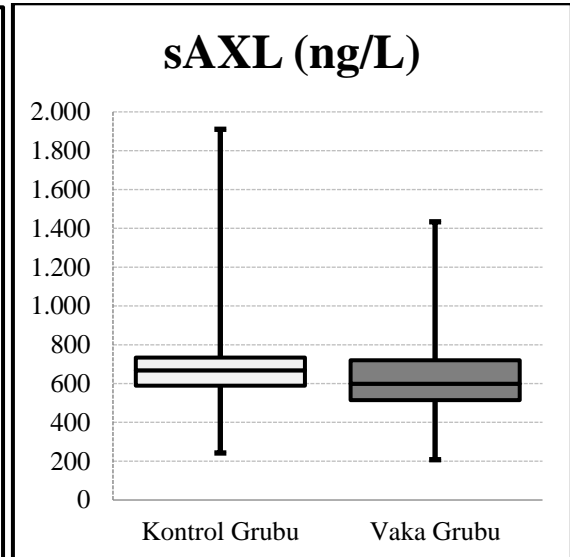
Tablo 2. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması ve GAS6, sAXL ve VEGF-A değerleri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu (Grup I+II+III)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	58.2 ± 7.8	57.0	59.7 ± 7.3	60.0	0.326 ^t
Cinsiyet	Kadın	21 63.6%	45 64.3%		0.949 ^{x²}
	Erkek	12 36.4%	25 35.7%		
GAS6 (ng/mL)	51.1 ± 19.8	45.8	29.3 ± 15.1	26.1	0.000 ^m
sAXL (ng/L)	717.2 ± 286.6	668.1	627.0 ± 200.0	599.0	0.057 ^m
VEGF-A (ng/L)	95.2 ± 40.2	88.5	123.6 ± 39.4	123.6	0.001 ^t

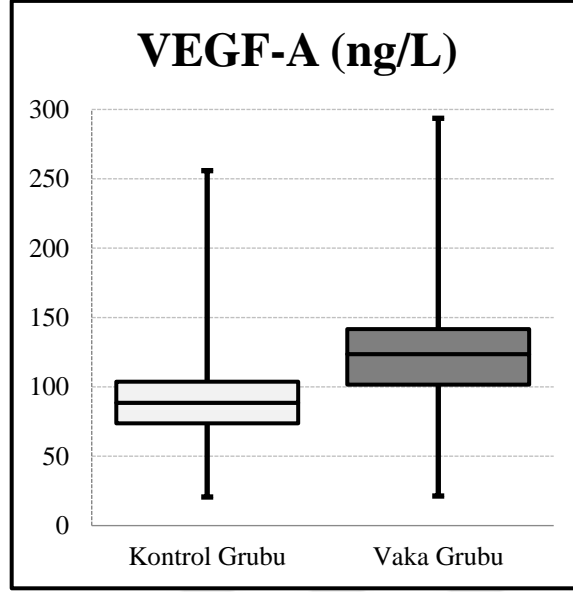
^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{x²}Ki-kare test



Grafik 1A. Vaka ve kontrol grubunda GAS6 düzeyleri



Grafik 1B. Vaka ve kontrol gruplarında sAXL düzeyleri

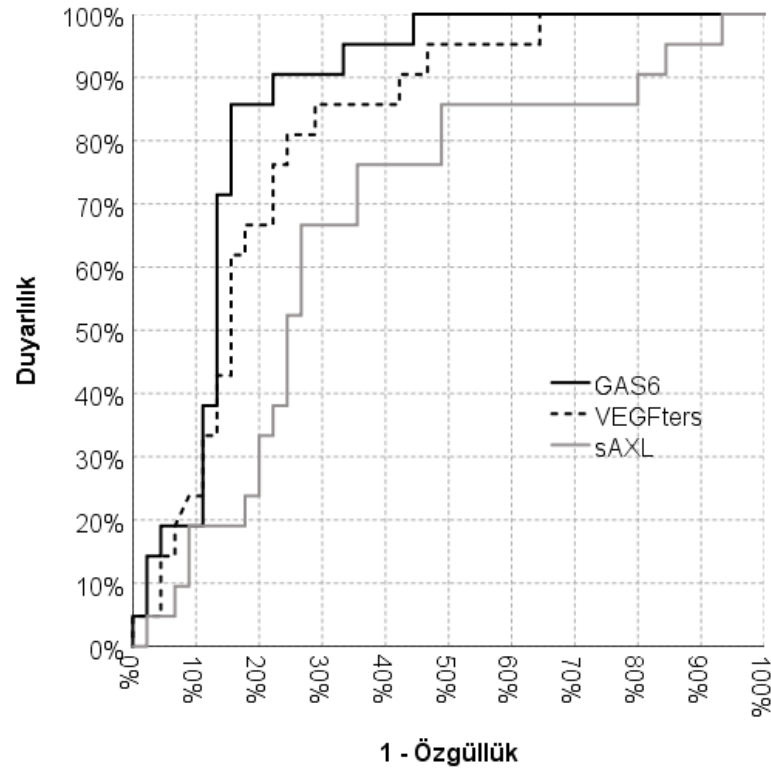


Grafik 1C. Vaka ve kontrol grubunda VEGF-A düzeyleri

GAS6, sAXL ve VEGF-A değerlerinin etki düzeyleri ROC eğrisine göre araştırıldığında vaka ve kontrol grubunda T2DM hastalarının ayırımında her üç parametrenin birbirlerinden bağımsız anlamlı etkinlikleri olduğu gözlenmiştir. Aralarında diyagnostik değeri en yüksek olan GAS6 dır(eğri altı alan=0.860). Diyagnostik değeri en düşük olan sAXL dır(eğri altı alan=0.673). (Tablo-3)

Tablo 3. ROC eğrisi verileri

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
GAS6	0.860	0.770 - 0.951	0.000
VEGF-A	0.808	0.703 - 0.913	0.000
sAXL	0.673	0.534 - 0.812	0.024



Grafik 4. ROC eğrisi

ROC eğrisi ile, vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı bulunan GAS6 ve VEGF-A cut-off değerleri araştırılmıştır. GAS6'nın, 38 ng/mL cut-off değerinde vaka ve kontrol grubunda T2DM hastalarını ayırmada duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %84.8 bulunmuştur. (Tablo-4)

Vaka ve kontrol grubunda sAXL değeri anlamlı farklı bulunmadığı için sAXL'a ait cut-off değeri hesaplanmamıştır.

VEGF-A'nın, 103 ng/L cut-off değerinde vaka ve kontrol grubunda T2DM hastalarını ayırmada duyarlılığı %74.3, özgüllüğü %75.8 bulunmuştur. (Tablo-4)

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarında GAS6 ve sAXL'ın duyarlılık, özgüllük ve cut-off değerleri

		Kontrol	Vaka	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	p
GAS6 (ng/mL)	< 38	5	60	85.7%	92.3%	84.8%	73.7%	0.000
	> 38	28	10					
VEGF-A (ng/L)	< 103	25	18	74.3%	86.7%	75.8%	58.1%	0.000
	> 103	8	52					

GAS6 ve VEGF-A değerleri etki düzeyleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubunda T2DM hastalarını ayırmada GAS6 ve VEGF-A değerlerinin anlamlı etkinlikleri gözlenmiştir ($p < 0.05$). Çok değişkenli modelde vaka ve kontrol grubunda T2DM hastalarını ayırmada GAS6 ve VEGF-A değerlerinin anlamlı-bağımsız birer parametre olabileceği anlaşılmıştır ($p < 0.05$). (Tablo 5)

Tablo 5. Tek ve çok değişkenli modelde lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
GAS6	0.919	0.884 - 0.956	0.000	0.920	0.884 - 0.957	0.000
VEGF-A	1.022	1.008 - 1.036	0.002	1.022	1.006 - 1.038	0.007

Lojistik Regresyon (Forward LR)

Altgruplar incelendiğinde, kontrol grubu, grup I, grup II ve grup III arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktur.

GAS6 değeri, grup I, grup II ve grup III te kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Grup II ve grup III de GAS6 değerinin grup I den anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Grup III de GAS6 değerinin grup II den anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. DR şiddeti arttıkça GAS6 düzeyinin anlamlı olarak azalması dikkat çekicidir. (Tablo-6)

Grup III deki hastaların tamamında (%100) GAS6 değeri 38ng/mL den düşük bulunmuştur. Bu oran grup II de %84, grup I de %76, kontrol grubunda %15.2 olarak bulunmuştur. GAS6 < 38ng/mL olan hasta oranı, grup I,II ve III de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup III de grup I e göre anlamlı olarak daha yüksektir. Grup II deki oran grup I ve III e göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. (Tablo-6)

sAXL ve VEGF-A değerleri, Grup III ile grup I, II ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Grup I, II ve kontrol grubu arasında

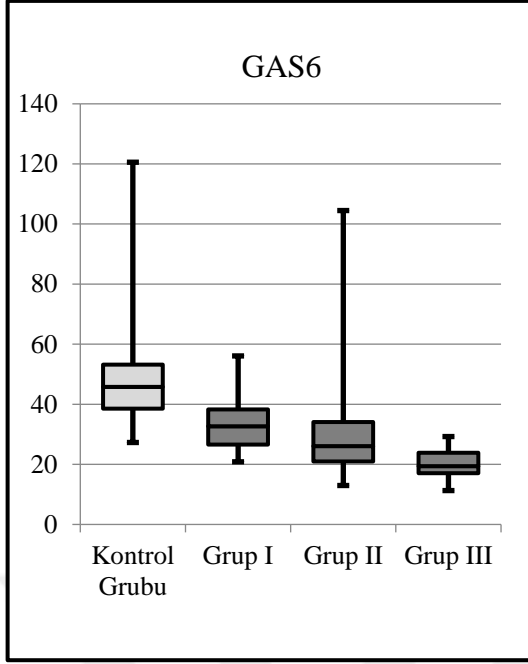
istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup III te sAXL değeri daha düşük iken, VEGF-A değeri daha yüksek bulunmuştur. (Tablo-6)

Grup III teki hastaların tamamında (%100) VEGF-A düzeyi 103ng/L den daha yüksek bulunmuştur. Bu oran grup II de %76, grup I de %52, kontrol grubunda %24.2 dir. VEGF-A>103 ng/L olan hasta oranı grup I, II ve III te kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Grup II ve III te ise grup I e göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Grup I ve grup II arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo-6)

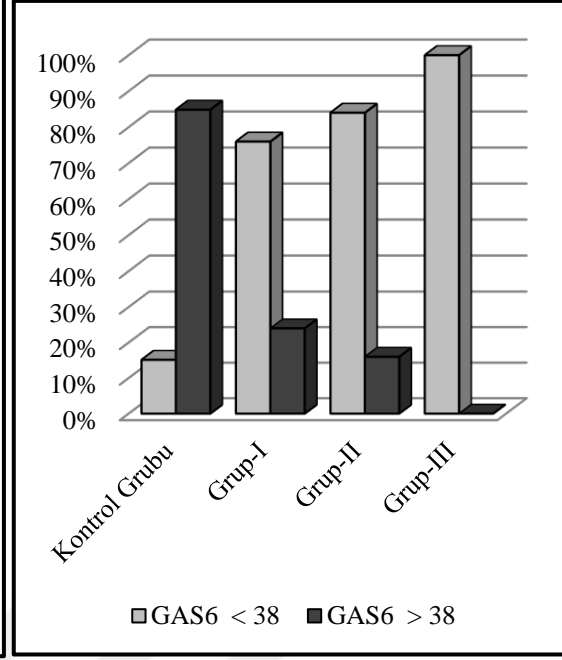
Tablo 6. Subgruplarda değişkenlerin analizi

	Kontrol Grubu	Grup-I	Grup-II	Grup-III	p
Yaş					
<i>Ort.±ss</i>	58.2 ± 7.8	58.8 ± 7.6	59.7 ± 6.5	61.0 ± 8.2	0.609 ^A
<i>Medyan</i>	57.0	59.0	61.0	60.0	
Cinsiyet					
Kadın n/%	21 63.6%	16 64.0%	16 64.0%	13 65.0%	1.000 ^{X²}
Erkek n/%	12 36.4%	9 36.0%	9 36.0%	7 35.0%	
GAS6					
<i>Ort.±ss</i>	51.1 ± 19.8	34.3 ± 9.7	31.9 ± 21.0	20.0 ± 5.0	0.000 ^K
<i>Medyan</i>	45.8	32.7	26.1	19.4	
GAS6					
< 38 n/%	5 15.2%	19 76.0%	21 84.0%	20 100%	0.000 ^{X²}
> 38 n/%	28 84.8%	6 24.0%	4 16.0%	0 0.0%	
sAXL					
<i>Ort.±ss</i>	717 ± 287	639 ± 203	685 ± 187	540 ± 192	0.012 ^K
<i>Medyan</i>	668	631	639	527	
VEGF-A					
<i>Ort.±ss</i>	95.2 ± 40.2	105.2 ± 36.3	120.6 ± 32.3	150.4 ± 37.9	0.000 ^A
<i>Medyan</i>	88.5	114.4	114.0	139.1	
VEGF-A					
< 103 n/%	25 75.8%	12 48.0%	6 24.0%	0 0%	0.000 ^{X²}
> 103 n/%	8 24.2%	13 52.0%	19 76.0%	20 100%	

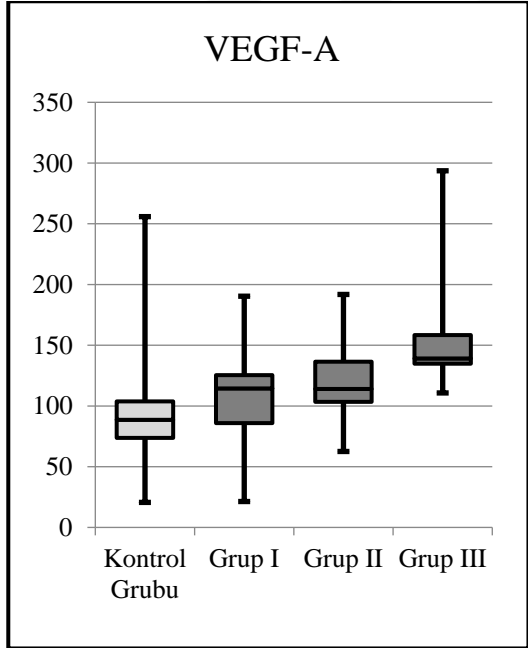
^A ANOVA / ^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test



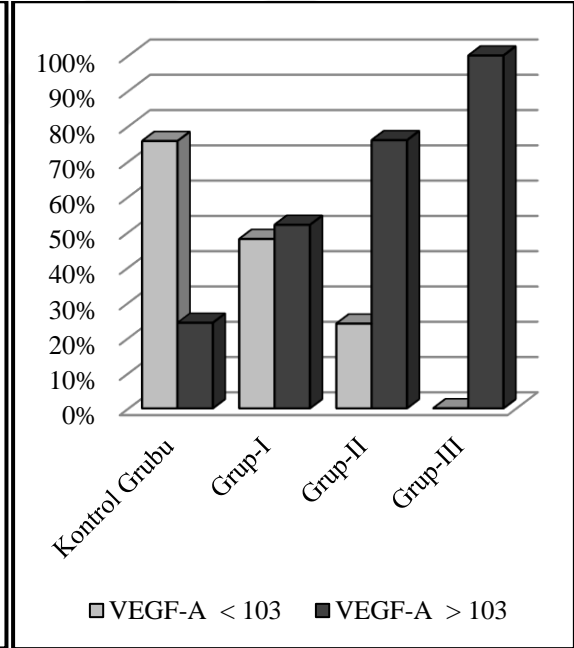
Grafik 5A. Gruplara göre GAS6 düzeylerinin kutu grafiği



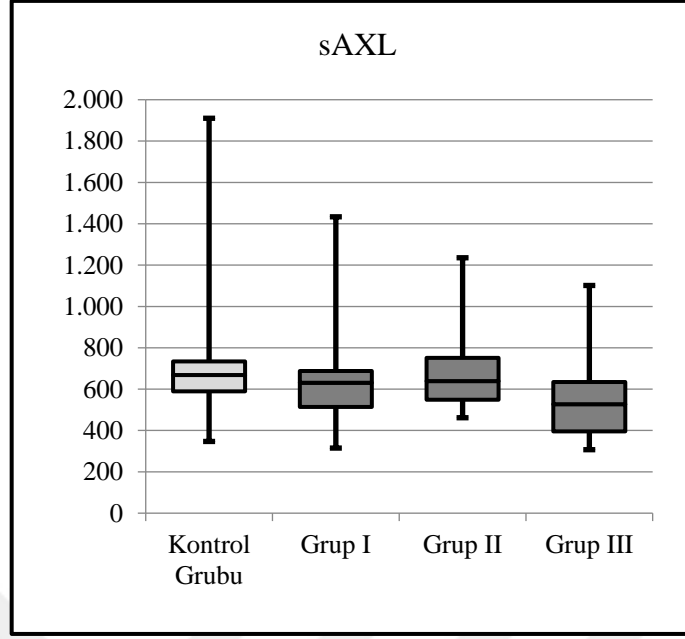
Grafik 5B. GAS6 nın 38 ng/mL cut-off değerine göre gruplardaki düzeyleri



Grafik 6A. Gruplara göre VEGF-A düzeylerinin kutu grafiği



Grafik 6B. VEGF-A nın 103 ng/L cut-off değerine göre gruplardaki düzeyleri

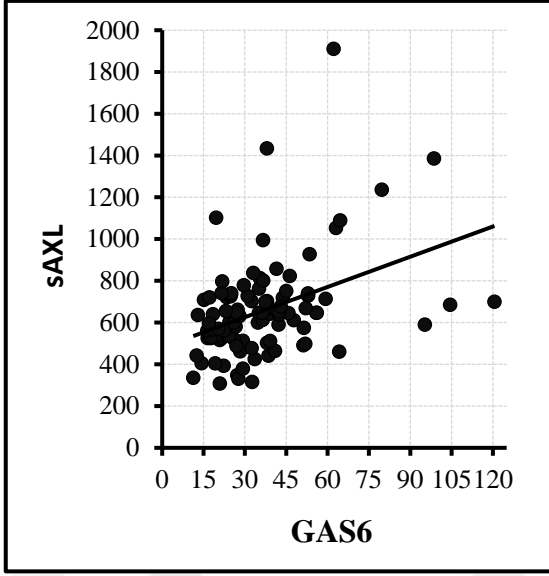


Grafik 7. Gruplara göre sAXL düzeylerinin kutu grafiği

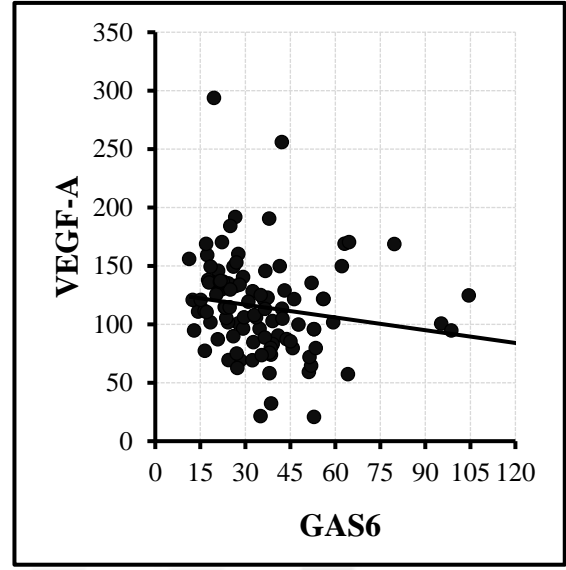
Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllülerde GAS6 ve sAXL düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, GAS6 ile VEGF-A arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. sAXL ile VEGF-A değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür. Spearman korelasyon analizi değerleri Tablo-7 de verilmiştir.

Tablo 7. Toplam populasyonda Spearman Korelasyon analizi

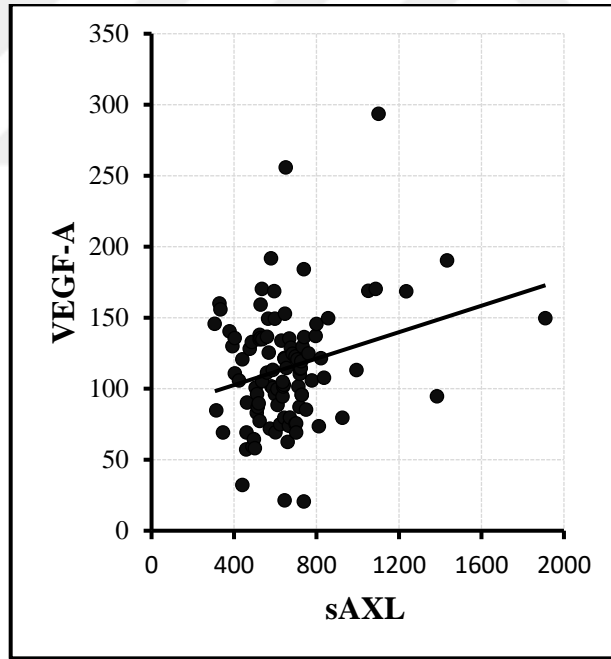
	sAXL		VEGF-A	
	r	p	r	p
GAS6	0.379	0.000	-0.279	0.004
VEGF-A	0.026	0.834		



Grafik 8A. GAS6 ile sAXL düzeyleri arasındaki korelasyon



Grafik 8B. GAS6 ile VEGF-A düzeyleri arasındaki korelasyon



Grafik 8C. sAXL ile VEGF-A düzeyleri arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2021 yılında dünya çapında 20-79 yaş aralığındaki toplumda 537 milyon kişinin diyabet ile yaşadığını tahmin etmiştir. Bu sayı 2013 yılında 382 milyon kişi iken 2045 yılında 783 milyon kişi olacağı, mevcut bilgiler ışığında öngörülmektedir(10).

Diyabetin en yaygın ve en spesifik komplikasyonu olan diyabetik retina hastalığı (diyabetik retinopati ve diyabetik makülopati) yetişkin çalışan popülasyonunda önlenebilir körlüğün önde gelen sebeplerinden biridir. Küresel hastalık yükü çalışması ile diyabetik retinopatinin (DR), körlüğün ve orta-şiddetli görme bozukluğunun 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde beşinci önde gelen sebebi olduğu bulunmuştur. Diyabetik göz hastalığından kaynaklanan görme kaybının yaşa göre standardize edilmiş küresel prevalansı 1990 yılından 2020 yılına kadar %14,9'dan %18,5'e yükselmiştir(2).

Hızla yaşlanan küresel nüfus, DM hastalarının yaşam süresinin artması ve yaşam tarzı değişikliklerinin DM riskini artırması daha yüksek düzeyde DR yükü ve tedaviye yönelik talebi beraberinde getirmektedir.

GAS6 vitamin K bağımlı protein ailesinin en son eklenen üyesidir. Lökositler, vasküler endotelial hücreler, plateletler, retina pigment epitel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri gibi pekçok hücre tipinde ekprese edilir. Ayrıca AXL, MerTK, Tyro3 gibi tirozin kinaz aktivitesi gösteren TAM reseptör ailesinin ligandıdır. Bu reseptörler arasında en yüksek affiniteyle AXL a bağlanarak aktivitesini gösterir(4). GAS6/AXL sinyal yolağının hücre

sağkalımında, hücre proliferasyonunda, apoptozun önlenmesinde, proinflamatuvar sitokin salınımında, akut faz yanıtında, inflamasyonda, anjiogenez ve vaskülarite üzerinde önemli etkileri vardır. Sinyal yolağının rolleri pekçok in vitro çalışmayla doğrulandığı gibi serum/plazma düzeyi ölçümüne dayanan farklı çalışmalar da yapılmıştır. Soluble AXL ise AXL ın hücre membranı dışındaki kısmının proteolizi sonucunda dolaşıma katılan halidir(60). GAS6 ve reseptörü sAXL ın pekçok farklı durumda serum/plazma düzeyleri değişkenlik göstermektedir.

GAS6/AXL sinyal yolağının inflamasyon ve doğal immun yanıt regülasyonunda önemli rolleri vardır. GAS6 nın TNF- α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu inhibe ettiği daha önce bildirilmiştir(61,62).

Bassyouni ve arkadaşları HCV ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan bireylerin plazma GAS6 ve sAXL düzeylerinin hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olarak kronik inflamasyonu baskılamak amacıyla arttığını göstermişlerdir(9).

GAS6/AXL sinyalizasyonunun rat akciğerinde iskemi-reperfüzyona bağlı ödem, inflamasyon ve hasara karşı koruyucu olduğu ve anti-inflamatuvar etkinliğinin olduğu gösterilmiştir(63).

Hsiao ve arkadaşları kanda dolaşan GAS6 düzeyinin adipozite, sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Obez adölesanlarda plazmada proinflamatuvar sitokinlerin, GAS6 ve sAXL düzeylerinin obez olmayanlara göre anlamlı daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Dolaşan GAS6 konsantrasyonunun doğrudan insülin direnci ve sistemik inflamasyonla pozitif korelasyon içinde olduğunu bildirmişlerdir(64).

GAS6 ve sAXL düzeyleri insülin direnci, obezite ve sistemik inflamasyonda artar fakat T2DM de sanılanın aksine düşüş gösterdiği farklı çalışmalarla gösterilmiştir. GAS6/AXL sisteminin obezite ve insülin direncinden T2DM gelişimine kadar farklı evrelerde farklı şekillerde eksprese edildiği düşünülmektedir(50). Bu durum Hung'un hipotezi ile açıklanabilir. T2DM patogenezinde kronik inflamasyon ve immun sistem aktivasyonu yer almaktadır. GAS6/TAM sinyali inflamatuvar cevabı inhibe eder. Yüksek glikozun proinflamatuvar etkisi, endotelial disfonksiyonla beraber GAS6/TAM sinyalinin baskılanmasına neden olur(49). Dahası yüksek GAS6 düzeyi, azalmış T2DM riski ile

ilişkilidir. Yani artmış GAS6/AXL cevabının T2DM den koruyucu olduğu düşünülmektedir(50).

Kan glikozunun uzun süreli göstergesi olan HbA1c ile GAS6 düzeyinin negatif korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir(9,50,65–68).

Fan ve arkadaşlarının T2DM hastalarında karotis aterosklerozu ve GAS6 arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yaptıkları çalışmada, 126 T2DM hastası 50 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmış ve T2DM grubunda plazma GAS6 düzeyi bizim çalışmamızla da uyumlu olarak anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(69).

Hung ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 100 T2DM hastası 96 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmış ve T2DM grubunda plazma GAS6 düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür(50). Bizim çalışmamızla da uyumludur.

Bizim çalışmamızda T2DM hastalarından oluşan vaka grubunda serum GAS6 düzeyi, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ayrıca lojistik regresyon analizine göre GAS6 düzeyinin T2DM hastalarını ayırmada anlamlı-bağımsız bir parametre olabileceği görüldü.

sAXL düzeyine bakıldığında T2DM hastalarının ortalama değeri kontrol grubuna göre kıyaslandığında düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.057$) sAXL düzeyi değerlerinde anlamlı fark bulunmaması GAS6'nın diğer iki TAM reseptörü (Mer, Tyro3) üzerinden de etkinliğini yürütmesi nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Hipergliseminin kendisi proinflamatuvar bir ortam olarak kabul edilmektedir. Retinal hücrelerin yüksek konsantrasyonda glukoz ile inkübasyonunun, proinflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olduğu gösterilmiştir(70,71). İnsanda hiperglisemi tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi insülin direncinden sorumlu tutulan sitokinlerin ve VEGF'in plazma seviyelerini artırır(71). Dolayısıyla T2DM'nin kendisi, sistemik kronik inflamasyon ve endotelial disfonksiyon sebebidir.

Diyabetik koşullar neovasküler mekanizmalarla ve vasküler homeostazisin bozulması sonucu meydana gelen mikro ve makrovasküler yataktaki değişimlerle karakterizedir. T2DM'nin mikrovasküler komplikasyonu olan DR de retinal hipoksi, inflamasyon ve vasküler permeabilitede artış söz konusudur. İleri evre olan PDR de esas patoloji retinal neovaskülerizasyondur. Çok sayıda çalışma VEGF'in diyabetik retinopati ve makülopati

gelişiminden sorumlu ana anjiyojenik faktör olduğunu ortaya koymaktadır ve VEGF seviyesi ile retinopati aktivitesi arasında korelasyon olduğu bilinmektedir(72,73).

Bizim çalışmamızda beklendiği üzere T2DM vaka grubundaki serum VEGF-A düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Regresyon analizinde çok değişkenli modele göre T2DM hastalarını ayırmada VEGF-A düzeyi değerinin anlamlı ve bağımsız etkinliği gözlemlendi. Neovaskülarizasyonla karakterize PDR hastalarının bulunduğu grupta serum VEGF-A değeri, DR olmayan T2DM, NPDR ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü. DR olmayan, NPDR ve kontrol grubu arasında VEGF-A açısından anlamlı fark bulunmadı.

GAS6/AXL sinyal yolağının vaskülaritede önemli rol oynadığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Neointima formasyonu, vasküler hasarlanma bölgesindeki doku iyileşme cevabının en önemli parçasıdır. Neointima formasyonunda çeşitli büyüme faktörleri ve mediatörler aracılığıyla vasküler düz kas hücrelerinde migrasyon ve proliferasyon meydana gelir. Melaragno, rat karotis arterlerinde balon kateter aracılığıyla meydana getirilen damar hasarı bölgesinde gelişen neointima formasyonunu immunohistokimyasal olarak inceleyerek, hasarlı bölgede AXL ekspresyonunun arttığını ve AXL ile GAS6 ın pozitif korelasyon içinde olduğunu göstermiştir(56).

Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) sistemi, hipoksiye verilen sistemik ve hücrel boyuttaki cevabın anahtar düzenleyicisidir. Hipoksik koşullarda doku düzeyinde HIF aracılı anjiogenez sağlanır. Pei-Yuan ve arkadaşları insan umbilikal ven endotel hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek glikoz ortamının AXL ve HIF ekspresyonunu baskıladığını ve hipoksiye sekonder anjiogenik cevabı azalttığını göstermişlerdir. Deneysel olarak sağlanan AXL overekspresyonunun bu durumu geri döndürerek hipoksiye sekonder anjiogenez yanıtını kurtardığını bildirmişlerdir(74).

Romatoid artrit (RA) sinovyal hücrelerin hiperplazisi, anjiogenez ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. O'Donnel ve arkadaşları RAlı bireylerin eklem sıvılarında GAS6 ve AXL tespit etmişlerdir. AXL ın vasküler endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edildiğini immunohistokimyasal yöntemlerle göstermişlerdir. Ayrıca GAS6 nın insan umbilikal ven endotel hücrelerine bağlanarak apoptozdan koruduğunu, ortama ilave edilen sAXL ın bu bağlanmayı engellediği bildirilmiştir(75).

AXL ın VEGF-A nın indüklediği vasküler geçirgenlik ve anjiogenez için gerekli olduğu daha önce gösterilmiştir(76). Wu ve arkadaşları PDR li bir hastanın vitrektomi ameliyatı esnasında alınan vitreusunda GAS6 seviyesinin, makuler delik için vitrektomize edilen bir hastanın vitreusuyla kıyaslamışlardır ve yükselmiş olduğunu ve PDR ye ait epiretinal membranda immunohistokimyasal metodla AXL ın aktive olduğunu göstermişlerdir. PDRli vitreus ile stimüle edilmiş insan retinal mikrovasküler endotelial hücre kültürüne AXL inhibitörü eklendiğinde, Akt nin inaktifleştiğini ve vasküler tüp formasyonunun körelerek anjiogenezin inhibe olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca AXLın DR deki anjiogenez ile iki farklı yoldan etkileşimi olduğu açığa çıkarılmıştır. İlki, GAS6 nın reseptörü AXL ile etkileşimi sonucu PI3K/Akt sinyal yolağı üzerinden anjiogenezi etkilediği, ikincisi ise VEGF in kendi reseptörü VEGFR yi uyarılmasından sonra hücre içi indirekt sinyal iletimiyle AXL ın stimüle edildiği gösterilmiştir(77).

Fan ve arkadaşlarının diyabetik hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise plazma GAS6 düzeyleri ateroskleroza olan hasta grubunda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(69).

Bizim çalışmamızda altgruplara bakıldığında ilginç olarak serum GAS6 düzeyi, PDR grubunda, NPDR ve DR olmayan T2DM ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü. NPDR grubunda, DR olmayan ve kontrol grubuna göre daha anlamlı olarak düşüktü. DR olmayan grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Kısacası DR şiddeti arttıkça GAS6 seviyesi de azalmaktaydı.

Serum sAXL düzeyi PDR grubunda, DR olmayan T2DM grubu, NPDR ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü. DR olmayan T2DM, NPDR ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmaya alınan tüm populasyon baz alındığında GAS6 ile sAXL arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. GAS6 ile VEGF-A arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. sAXL ile VEGF-A arasında ise anlamlı korelasyon bulunamadı. Serum GAS6 ve sAXL seviyelerinin retinal anjiyogenezle karakterize PDR grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmasının nedeni, GAS6 nın en yüksek affiniteyle AXL bağlanmasına rağmen dolaşımdaki serbest dolaşan GAS6 nın doku düzeyinde diğer TAM reseptörlerine (merTK, Tyro3) bağlanarak tükenmesi olabilir. Ayrıca GAS6 nın, artan GAS6/AXL sinyaline bağlı olarak proteolizle dökülen AXL a bağlanarak hem GAS6 nın hem de

sAXL ın tüklenmesi olabilir. Yada farklı bir bakış açısı ile bakılırsa GAS6 ve sAXL miktarındaki düşüklük, T2DM hastalarında PDR gelişimi için risk faktörü olabilir. İlgili mekanizmanın açıklığa kavuşturulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmadaki kısıtlılıkların, GAS6 nın bağlandığı diğer TAM reseptörlerinin ve DR patogenezindeki diğer büyüme faktörlerinin de çalışmaya dahil edilerek, ilgili parametrelerin daha büyük çalışma gruplarında vitreus düzeylerinin çalışılmasıyla aşılabileceğini düşünmekteyiz.

Retinal anjiogenez, PDR patolojisinde en önemli noktadır. Güncel olarak uygulanan tedavi modaliteleri, intravitreal uygulanan anti-VEGF ajanlar ve lazer fotokoagülasyon tedavisidir. Laser fotokoagülasyon retinayı tahrip edici bir yöntemdir, anti-VEGF ajanlara ise bazı hastalar zayıf yanıt vermektedir. GAS6/AXL sisteminin T2DM ve proliferatif retinopati gelişiminde rolü olduğu kesinleşmiştir. Mekanizmanın aydınlatılabilmesi için daha ileri klinik çalışmalara ve invitro çalışmalara gereksinim vardır. Gelecekte geliştirilecek yeni tedavi metodlarında bu sinyal yolağını hedef alan yeni moleküllerin de yer alacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, T2DM hastalarının serum GAS6 seviyeleri sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diyabetik retinopati şiddeti arttıkça GAS6 seviyeleri de beraberinde anlamlı olarak azalmaktadır.

Serum sAXL seviyesi, kontrol grubu ve diğer altgruplarla karşılaştırıldığında, PDR grubunda anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır.

Serum VEGF-A değeri T2DM hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik hastalar kendi aralarında incelendiğinde, beklenildiği üzere PDR hastalarında VEGF-A değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm populasyon baz alındığında, GAS6 ve sAXL arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur. sAXL ve VEGF-A arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. GAS6 ve VEGF-A arasında anlamlı negatif korelasyonun mevcut olduğu görülmüştür.

Çalışmamız T2DM hastalarını ayırt etmede düşük GAS6 ve yüksek VEGF-A serum seviyelerinin bağımsız birer parametre olduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, vd. Type 2 diyabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-22.
2. Steinmetz JD, Bourne RR, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HR, Jonas JB, vd. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-60.
3. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diyabetes care*. 2003;26(9):2653-64.
4. Nagata K, Ohashi K, Nakano T, Arita H, Zong C, Hanafusa H, vd. Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(47):30022-7.
5. Axelrod H, Pienta KJ. Axl as a mediator of cellular growth and survival. *Oncotarget*. 2014;5(19):8818.
6. Bakr SI, El Fedawy SF, Abbas AA, Shedid NH, Ahmed SF. Serum growth arrest specific protein 6 and its receptor (Axl) in SLE patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2015;37(2):61-6.
7. Stenhoff J, Dahlbäck B, Hafizi S. Vitamin K-dependent Gas6 activates ERK kinase and stimulates growth of cardiac fibroblasts. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;319(3):871-8.
8. Stepan H, Richter J, Kley K, Kralisch S, Jank A, Schaarschmidt W, vd. Serum levels of growth arrest specific protein 6 are increased in preeclampsia. *Regulatory Peptides*. 2013;182:7-11.
9. Bassyouni RH, Gomaa AA, Hassan EA, Ali ESG, Khalil MA, Mashahit MA, vd. Possible association of elevated plasma levels of growth arrest-specific protein 6 and

- the soluble form of tyrosine kinase receptor Axl with low Hepatitis C viral load in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Viral Immunology*. 2020;33(2):105-11.
10. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PLD, Sacre JW, Karuranga S, vd. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;183:109118.
 11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
 12. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, vd. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes care*. 2010;33(7):1665-73.
 13. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics*. 2005;52(6):1553-78.
 14. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of type 1 diabetes at presentation. *Diabetic Medicine*. 2013;30(2):170-8.
 15. Waldron-Lynch F, Herold KC. Advances in type 1 diabetes therapeutics: Immunomodulation and β -cell salvage. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2009;38(2):303-17.
 16. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the US population. *Diabetes care*. 1989;12(7):464-74.
 17. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(5):1714-21.
 18. Association AD. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes care*. 2006;29(1):S4.
 19. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, vd. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-817.

20. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 01 Ocak 2017;255(1):1-6.
21. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, vd. Global and regional diyabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diyabetes Federation Diyabetes Atlas, 9th edition. *Diyabetes Research and Clinical Practice*. 01 Kasım 2019;157:107843.
22. Thapa R, Bajimaya S, Sharma S, Rai BB, Paudyal G. Systemic association of newly diagnosed proliferative diabetic retinopathy among type 2 diyabetes patients presented at a tertiary eye hospital of Nepal. *Nepalese Journal of Ophthalmology*. 2015;7(1):26-32.
23. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Archives of ophthalmology*. 1989;107(2):244-9.
24. Kerimoğlu H, Türk HB. Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödeminde patogenezi. 2018;
25. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Experimental diyabetes research*. 2007;2007.
26. Nagai R, Murray DB, Metz TO, Baynes JW. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diyabetes complications. *Diyabetes*. 2012;61(3):549-59.
27. Geraldine P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation research*. 2010;106(8):1319-31.
28. Bandello F, Parodi MB, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, vd. Diabetic macular edema. *Macular Edema*. 2010;47:73-110.
29. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(5):75.
30. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, vd. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and

- nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(12):3071-8.
31. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in retinal and eye research*. 2013;34:19-48.
 32. Wang W, Lo AC. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1816.
 33. Friedlander M, Dorrell MI, Ritter MR, Marchetti V, Moreno SK, El-Kalay M, vd. Progenitor cells and retinal angiogenesis. *Angiogenesis*. 2007;10(2):89-101.
 34. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? C. 86, *British journal of ophthalmology*. BMJ Publishing Group Ltd; 2002. s. 363-5.
 35. Romeo G, Liu WH, Asnaghi V, Kern TS, Lorenzi M. Activation of nuclear factor- κ B induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes*. 2002;51(7):2241-8.
 36. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, vd. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 01 Ekim 2018;125(10):1608-22.
 37. Group ET of DRSR. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report number 19. *Ophthalmology*. 1995;113:1144-55.
 38. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 12 Eylül 1998;352(9131):837-53.
 39. Tolentino M. Systemic and Ocular Safety of Intravitreal Anti-VEGF Therapies for Ocular Neovascular Disease. *Survey of Ophthalmology*. 01 Mart 2011;56(2):95-113.
 40. Recep ÖF. Göz Anatomisi. C. 1. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2016. 200 s.
 41. KANSKI. İçinde: Klinik Oftalmoloji. 9. bs Güneş Tıp Kitabevi; 2020. s. 496.

42. Schneider C, M.King R, Lennart P. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell*. 1988;6(54):787-93.
43. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell*. 1988;53(4):505-18.
44. Melaragno MG, Fridell YWC, Berk BC. The Gas6/Axl system: a novel regulator of vascular cell function. *Trends in cardiovascular medicine*. 1999;9(8):250-3.
45. Melaragno MG, Cavet ME, Yan C, Tai LK, Jin ZG, Haendeler J, vd. Gas6 inhibits apoptosis in vascular smooth muscle: role of Axl kinase and Akt. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2004;37(4):881-7.
46. Cosemans J, Van Kruchten R, Olieslagers S, Schurgers LJ, Verheyen FK, Munnix ICA, vd. Potentiating role of Gas6 and Tyro3, Axl and Mer (TAM) receptors in human and murine platelet activation and thrombus stabilization. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(8):1797-808.
47. Angelillo-Scherrer A, de Frutos PG, Aparicio C, Melis E, Savi P, Lupu F, vd. Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. *Nature medicine*. 2001;7(2):215-21.
48. Nagai K, Arai H, Yanagita M, Matsubara T, Kanamori H, Nakano T, vd. Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(20):18229-34.
49. Kuo FC, Hung YJ, Shieh YS, Hsieh CH, Hsiao FC, Lee CH. The levels of plasma growth arrest-specific protein 6 is associated with insulin sensitivity and inflammation in women. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):304-9.
50. Hung YJ, Lee CH, Chu NF, Shieh YS. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunction. *Diabetes care*. 2010;33(8):1840-4.
51. Linger RM, Keating AK, Earp HS, Graham DK. TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. *Advances in cancer research*. 2008;100:35-83.

52. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(5):327-36.
53. Liu X, Gong Y, Jia J, Bai Y, Gui S, Wang T, vd. Plasma concentrations of sAxl are associated with severe preeclampsia. *Clinical biochemistry*. 2014;47(3):173-6.
54. O'Bryan JP, Frye RA, Cogswell PC, Neubauer A, Kitch B, Prokop C, vd. Axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. *Molecular and cellular biology*. 1991;11(10):5016-31.
55. Markman B, Dienstmann R, Tabernero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway—beyond rapalogs. *Oncotarget*. 2010;1(7):530.
56. Liu A, Prenger MS, Norton DD, Mei L, Kusiak JW, Bai G. Nerve Growth Factor Uses Ras/ERK and Phosphatidylinositol 3-Kinase Cascades to Up-regulate the N-Methyl-d-aspartate Receptor 1 Promoter. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(48):45372-9.
57. Bassyouni IH, El-Wakd MM, Azab NA, Bassyouni RH. Diminished soluble levels of growth arrest specific protein 6 and tyrosine kinase receptor Axl in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(1):53-9.
58. Melaragno MG, Wuthrich DA, Poppa V, Gill D, Lindner V, Berk BC, vd. Increased expression of Axl tyrosine kinase after vascular injury and regulation by G protein-coupled receptor agonists in rats. *Circulation research*. 1998;83(7):697-704.
59. Collett G, Wood A, Alexander MY, Varnum BC, Boot-Handford RP, Ohanian V, vd. Receptor tyrosine kinase Axl modulates the osteogenic differentiation of pericytes. *Circulation research*. 2003;92(10):1123-9.
60. Ekman C, Stenhoff J, Dahlbäck B. Gas6 is complexed to the soluble tyrosine kinase receptor Axl in human blood. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(4):838-44.
61. Giangola MD, Yang WL, Rajayer SR, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) attenuates neutrophil migration and acute lung injury in sepsis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2013;40(6).

62. Alciato F, Sainaghi PP, Sola D, Castello L, Avanzi GC. TNF- α , IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages. Wiley Online Library; 2010.
63. Peng CK, Wu CP, Lin JY, Peng SC, Lee CH, Huang KL, vd. Gas6/Axl signaling attenuates alveolar inflammation in ischemia-reperfusion-induced acute lung injury by up-regulating SOCS3-mediated pathway. PLoS One. 2019;14(7):e0219788.
64. Hsiao FC, Lin YF, Hsieh PS, Chu NF, Shieh YS, Hsieh CH, vd. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(2):E267-74.
65. Sheu ML, Ho FM, Yang RS, Chao KF, Lin WW, Lin-Shiau SY, vd. High glucose induces human endothelial cell apoptosis through a phosphoinositide 3-kinase-regulated cyclooxygenase-2 pathway. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2005;25(3):539-45.
66. Hsieh CH, Chung RH, Lee WJ, Lin MW, Chuang LM, Quertermous T, vd. Effect of common genetic variants of growth arrest-specific 6 gene on insulin resistance, obesity and type 2 diabetes in an Asian population. PloS one. 2015;10(8):e0135681.
67. Fouad NA, Eltaher SM, Abdullah OA, Metwally RA. Serum level of growth arrest-specific 6 (Gas6) protein and genetic variations in the Gas6 gene in patients with type 2 diabetes mellitus. Egypt J Immunol. 2015;22(1):41-7.
68. Özel M, Başkol G, Abedi AH, Atıcı Y, Saraçoğlu H, Sungur N, vd. Evaluation of Serum Growth Arrest-Specific 6/Soluble AXL Levels in Type 2 Diabetes Mellitus. Erciyes Medical Journal/Erciyes Tip Dergisi. 2022;44(4).
69. Fan H, Han J, Chen L, Feng B, Sun X, Shi B. Association between plasma growth arrest-specific protein 6 and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2022;
70. Zheng L, Kern TS. In vivo models of diabetic retinopathy. Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy. 2010;20:42-60.

71. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, vd. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106(16):2067-72.
72. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, vd. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(22):1480-7.
73. Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Matsuzaki T, Takayama M, vd. Comparison of the levels of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in aqueous fluid and serum with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *British journal of ophthalmology*. 1999;83(7):834-7.
74. Pei-Yuan Z, Yu-Wei L, Xiang-Nan Z, Song T, Rong Z, Xiao-Xiao H, vd. Overexpression of Axl reverses endothelial cells dysfunction in high glucose and hypoxia. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(7):11831-41.
75. O'Donnell K, Harkes IC, Dougherty L, Wicks IP. Expression of receptor tyrosine kinase Axl and its ligand Gas6 in rheumatoid arthritis: evidence for a novel endothelial cell survival pathway. *The American journal of pathology*. 1999;154(4):1171-80.
76. Wimmel A, Glitz D, Kraus A, Roeder J, Schuermann M. Axl receptor tyrosine kinase expression in human lung cancer cell lines correlates with cellular adhesion. *European journal of cancer*. 2001;37(17):2264-74.
77. Wu W, Xu H, Meng Z, Zhu J, Xiong S, Xia X, vd. Axl Is Essential for in-vitro Angiogenesis Induced by Vitreous From Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Zeynep Beyza AKDENİZ'e ait "Diyabetik ve Diyabetik Retinopatili Hastalarda Growth Arrest Spesific Protein 6 (GAS6) ve Tirozin Kinaz Reseptörü AXL Seviyelerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Tarih:

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :