



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AMFİZEM HASTALIĞINDA ADROPİN, DESNUTRİN VE
GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

NERGİS DOĞAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

SIVAS-2019

**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AMFİZEM HASTALIĞINDA ADROPİN, DESNUTRİN VE
GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

NERGİS DOĞAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEVTAP BAKIR**

SİVAS-2019

“Amfizem Hastalığında Adropin, Desnutrin ve Glukagon Benzeri Peptid-1 Düzeylerinin Belirlenmesi” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıp Fakültesi Biyokimya** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof. Dr. Sevtap BAKIR



Üye (Danışman) Prof. Dr. Sevtap BAKIR



Üye Prof. Dr. Zehra SEYFİKLİ



Üye Dr.Öğrt. Üyesi Serpil ERŞAN



ONAY

Bu tez çalışması, tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyde AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ



Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No: T-813).

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca emeğini ve desteğini esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr. Sevtap BAKIR'a sabır ve anlayışından dolayı yürekten teşekkür ederim. Tez çalışmamda kullandığım kan örneklerinin temin edilmesinde emeği geçen ve bilgi birikiminden yararlandığım Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Zehra SEYFİKLİ' ye, istatistiksel analizlerin değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ziyne ÇINAR'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Öğretim Görevlisi Dilara ÜLGER ÖZBEK'e, beni her zaman yüreklendiren ve destek olan sevgili arkadaşım Sinem DURMAZ'a içten teşekkür ederim.

Her zorlukta yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan, hayatım boyunca maddi manevi en büyük destekçim canım aileme; annem Asuman DOĞAN, babam Rüştü DOĞAN ve tıp bilgileriyle beni aydınlatan ablam Dr. Nazlı DOĞAN ERGÜT'e sonsuz teşekkür ve minnetimi sunarım.

Sivas, 2019
Nergis DOĞAN

ÖZET

AMFİZEM HASTALIĞINDA ADROPİN, DESNUTRİN VE GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Nergis DOĞAN

Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sevtap BAKIR

2019, 71 sayfa

Amfizem; patolojik olarak, alveollerin aşırı hava ile dolması sonucu genişlemeleri, alveol duvarında oluşan tahribat ve geri dönüşümsüz alveol kayıpları ile tanımlanan bir akciğer hastalığıdır. Çevresel veya genetik faktörlerin etkisiyle gelişen inflamatuvar hücre yanıtı, proteaz/antiproteaz dengesizliği, oksidatif stres, apoptozis, alveolar epitelde rejenerasyon bozukluğu gibi patolojik etmenler hastalığın gelişiminde rol oynar. Dispne, öksürük, hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması, iştahsızlık ve yoğun kilo kaybı en belirgin semptomlardır. Yüksek mortaliteye sahip amfizem hastalığında kesin tedavi yöntemi olmamakla beraber amaç; yaşam kalitesini artırmak, hastalığın ilerlemesini önlemek ve mortaliteyi azaltmaktır.

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubuna ait, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli etkileri olan Adropin, Desnutrin (ATGL) ve Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) serum düzeylerinin ölçülerek, bu parametrelerin amfizem hastalığı tanı ve tedavisinde olabilecek etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubunu, amfizem tanısı konmuş 35 hasta ve 35 sağlıklı birey oluşturmuştur. Yapılan deneysel analizler sonucunda Adropin ($p=0,002$), Desnutrin ($p=0,001$) ve GLP-1 ($p=0,006$) düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda amfizemli hastalarda serum Adropin, Desnutrin ve GLP-1 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu parametrelerin amfizem hastalığı teşhis ve tedavisine önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz. Elde edilen verilerin amfizem tedavisi için yapılacak daha kapsamlı araştırmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Amfizem, Adropin, Desnutrin, Glukagon benzeri peptid-1

ABSTRACT

DETERMINATION OF ADROPIN, DESNUTRIN AND GLUCAGON LIKE PEPTID-1 LEVELS IN EMPHYSEMA DISEASE

Nergis DOĞAN

Master's Thesis- Department of Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. Sevtap BAKIR

2019, 71 page

Emphysema; pathologically, alveoli is a lung disease with expansions, alveolar wall destruction and irreversible alveolar losses if filled with excess air. Pathological factors such as inflammatory cell response, protease/antiprotease imbalance, oxidative stress, apoptosis, and regeneration dysfunction in alveolar epithelium due to environmental or genetic factors play a role in the development of the disease. Dyspnea, cough, activity restriction as the disease progresses, loss of appetite and intense weight loss are the most obvious symptoms. Although there is no definitive treatment method for emphysema with high mortality, the aim is; to improve the quality of life, prevent the progression of the disease and reduce mortality.

The aim of this study was to measure the serum levels of Adropin, Desnutrin (ATGL) and Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), which have important effects on carbohydrate and lipid metabolism of the patient and control groups, and to determine the effects of these parameters on the diagnosis and treatment of emphysema.

The study group consisted of 35 patients diagnosed with Emphysema and 35 healthy subjects. As a result of experimental analysis Adropin ($p=0,002$), Desnutrin ($p=0,001$) and GLP-1 ($p=0,006$) levels were compared statistically; the difference between the patient and control groups was significant ($p<0,05$).

In conclusion, in our study, it was determined that serum Adropin, Desnutrin and GLP-1 levels decreased significantly in patients with emphysema. Therefore, we believe that these parameters will contribute significantly to the diagnosis and treatment of emphysema. We think that the data obtained will shed light on the more comprehensive research for the treatment of emphysema.

Keywords: Emphysema, Adropin, Desnutrin, Glucagon like peptide-1

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| TABLolar DİZİNİ..... | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| RESİMLER DİZİNİ..... | xi |
| KISALTMALAR / SİMGELER..... | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. Amfizem..... | 4 |
| 2.1.1. Tanım..... | 4 |
| 2.1.2. Tarihçe..... | 4 |
| 2.1.3. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.4. Risk Faktörleri | 6 |
| 2.1.5. Patogenez..... | 7 |
| 2.1.6. Patofizyoloji | 9 |
| 2.1.7. Sınıflandırma | 10 |
| 2.1.7.a. Sentriasiner (Sentrilobüler) Amfizem:..... | 10 |
| 2.1.7.b. Panasiner (Panlobüler) Amfizem..... | 10 |
| 2.1.7.c. Paraseptal (Distal) Amfizem:..... | 10 |
| 2.1.7.d. İrregüler Amfizem: | 10 |
| 2.1.8. Klinik Bulgular ve Tanı..... | 11 |
| 2.1.9. Tedavi | 13 |
| 2.2. Adropin | 13 |
| 2.3. Desnutrin (Adipoz Trigliserit Lipaz, ATGL)..... | 15 |
| 2.4. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) | 16 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 19 |
| 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler | 19 |
| 3.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler | 20 |
| 3.3. Hasta ve Kontrol Grubu | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3.1. Hastalar..... | 20 |
| 3.3.2. Kontroller | 20 |
| 3.4. Kan Örneklerinin Toplanması..... | 20 |
| 3.5. Adropin Düzeyi Ölçümü | 20 |
| 3.5.1. Kullanılan Çözeltiler | 21 |
| 3.5.2. Deneyin Yapılışı:..... | 21 |
| 3.5.3. Adropin Derişiminin Hesaplanması | 22 |
| 3.6. Desnutrin Düzeyi Ölçümü..... | 22 |
| 3.6.1. Kullanılan Çözeltiler | 23 |
| 3.6.2. Deneyin Yapılışı..... | 23 |
| 3.6.3. Desnutrin Derişiminin Hesaplanması..... | 24 |
| 3.7. Glukagon benzeri Peptid-1 (GLP-1) Düzeyi Ölçümü..... | 24 |
| 3.7.1. Kullanılan Çözeltiler | 25 |
| 3.7.2. Deneyin Yapılışı..... | 25 |
| 3.7.3. GLP-1 Derişiminin Hesaplanması..... | 26 |
| 3.8. İstatiksel Yöntem | 26 |
| 3.9. Araştırmanın Etik Yönü | 26 |
| 4. BULGULAR..... | 28 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 33 |
| 6. KAYNAKLAR | 40 |
| 7. EKLER | 51 |
| Ek 1. Soru Formu | 51 |
| Ek 2. Etik Kurul Karar Formu..... | 53 |
| Ek 3. Bilgilendirilmiş Olur Formu | 56 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 58 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Amfizem hastalığında risk faktörleri | 6 |
| Tablo 2. GOLD, bronkodilatör sonrası FEV ₁ 'e göre KOAH derecelendirmesi | 12 |
| Tablo 3. Grupların yaş yönünden analizi | 28 |
| Tablo 4. Grupların sahip oldukları meslek yönünden analizi | 28 |
| Tablo 5. Grupların sigara kullanımına bağlı analizleri | 29 |
| Tablo 6. Grupların sigara bırakma yönünden analizleri..... | 29 |
| Tablo 7. Grupların yıl içinde kullandıkları sigara paketi miktarı ve sigara bırakma süreleri yönünden analizleri | 30 |
| Tablo 8. Hasta grubundaki bireylerin klinik bulgular yönünden analizi | 30 |
| Tablo 9. Grupların beden kitle indekslerinin analizleri | 31 |
| Tablo 10. Grupların trigliserit yönünden analizleri..... | 31 |
| Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Adropin, Desnutrin ve GLP-1 düzeylerinin analizi | 31 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Adropin standart eğrisi | 22 |
| Şekil 2. Desnutrin standart eğrisi..... | 24 |
| Şekil 3. GLP-1 standart eğrisi..... | 26 |



RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Amfizemli bir hastada diyaframda konkavite (ince siyah oklar), damarsız alanlar (beyaz oklar) ve diyafram kubbesinde düzleşme (diyafram kubbesinin kostofrenik-vertebrofrenik hatta mesafesi- çizgiler)..... 12
- Resim 2.** Diyafram kubbesinin yukarı bakan konkavitesi (çizgili oklar) ve retrosternal parlak alanın genişlemesi (ince oklar)..... 12



KISALTMALAR / SİMGELER

| | |
|--------------------------------|--|
| AAT | : α -1-antitripsin |
| AKG | : Arter kan gazı |
| AMPK | : Adenozin monofosfat aktive edici protein kinaz |
| ATGL | : Adipoz Triglicerit Lipaz, Desnutrin |
| BMI | : Beden kitle indeksi |
| BOLD | : Burden of Obstructive Lung Disease |
| DAG | : Diaçil gliserol |
| DPP-4 | : Dipeptidil peptidaz-4 |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EC | : Endotel hücre |
| ELISA | : Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| Enho | : Enerji homeostazı ilişkili gen |
| eNOS | : Endotelyal nitrik oksit sentaz |
| FEV₁ | : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm |
| FVC | : Zorlu vital kapasite |
| GLP-1 | : Glukagon benzeri peptid-1 |
| GOLD | : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| HbA1c | : Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin) |
| HSL | : Hormona duyarlı lipaz |
| KOAH | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı |
| LTP | : Öğrenme ile ilişkili uzun süreli potansiyasyon |
| MAG | : Monoaçil gliserol |
| ME | : Makrofaj elastaz |
| MMP | : Metalloproteinaz |
| MPO-ANCA | : Miyeloperoksidan-Antinötrofil Sitoplazmik Antikor |
| NE | : Nötrofil elastaz |
| NO | : Nitrik oksit |
| NTS | : Nükleus Traktus Solitarius |
| PPARγ | : Peroksisom Proliferatörü Aktive edici Reseptör gama |

| | |
|--------------------------------|--|
| PR3 | : Proteaz 3 |
| rpm | : Revolutions per minute |
| SLPI | : Sekretuvar lökoproteaz inhibitörü |
| SpO₂ | : Oksijen satürasyonu |
| TAG | : Triaçil gliserol |
| T2DM | : Tip 2 Diabetes Mellitus |
| TG | : Trigliserit |
| TNF-α | : Tümör Nekrozis Faktör- α |
| UCP-1 | : Uncoupling protein-1 |
| YRBT | : Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi |



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amfizem, akciğerdeki hava akımı kısıtlılığı ile karakterize kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın bir parçası olarak kabul edilmektedir. KOAH, akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara karşı oluşturduğu anormal inflamatuvar bir reaksiyondur [1]. Meydana gelen kronik inflamatuvar yanıt, küçük hava yolu hastalığına veya akciğer parankimasında harabiyete yol açabilir [2]. Akciğer parankimasında meydana gelen patolojik değişiklikler *amfizem* olarak tanımlanır. Amfizem, aşırı fibrozis olmaksızın, akciğerlerde terminal bronşiollerin distalindeki hava boşluklarının ve alveol duvarlarının kalıcı ve anormal genişlemesi ile karakterize bir hastalıktır [3]. Anormal genişleyen alveol epitellerin hasar görmesi ve hatta parçalanmasıyla birlikte dokuda inflamatuvar yanıt oluşur ve geri dönüşümü olmayan alveol kayıpları gözlenir [4]. Gaz değişiminin yapıldığı yüzey alanı azalır ve akciğerler elastikiyetini kaybeder. Buna bağlı olarak alveollere dolan havanın dışarı çıkması güçleştiğinden ekspiratuvar hava akımı kalıcı olarak düşer. Akciğerde biriken havayla beraber toraks hacmindeki artış göğüs kafesinin ve solunum kaslarının işlevini azaltır. Soluk verme, soluk almadan daha zorlaştığından nefes tıkanıklığı ve öksürük gözlenir [5, 6]. Dispnenin ön planda olduğu semptomları hafif siyanoz, az miktarda balgam çıkarma, öksürük, hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması, hareketsizlik ve iştahsızlık takip eder. Büyük dudak solunumu, fiçî göğüs, solunum seslerinin belirgin azalması ve kaşeksi belirgin klinik bulgular arasındadır [7]. Ayrıca kalp, böbrek gibi hayati öneme sahip organlar fonksiyon kaybına uğrayabilir [5].

KOAH, günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak gösterilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre tüm dünyada 600 milyon KOAH hastası mevcuttur. KOAH görülme sıklığı, yaşa bağlı artış göstererek; 40 yaş üzeri bireylerde daha fazladır. 2010 yılında kronik solunum hastalıkları yüzünden gerçekleşen 3.8 milyon ölümün 2.9 milyonu KOAH kaynaklıdır [8]. KOAH'lı bireylerde ölümlerin % 20'si amfizem hastalığı sonucu gerçekleşir [9]. Türk Toraks Derneği'nin yayınladığı KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşî Raporu'na göre; KOAH, yüksek mortaliteye sahip hastalıklar arasında dünyada 4. sırada iken, ülkemizde 3. sıradadır [10]. Hastalık, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin genelde bir arada olması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra amfizemin gelişiminde yaş, beslenme yetersizliği,

solunum hastalığı geçmişi, maruz kalınan hava kirliliği, kronik sigara içiciliği ve bazı mesleki riskler önemli derecede rol oynar [11].

Amfizem hastalığında net bir tedavi yöntemi olmadığı için amaç; hastalığın ilerlemesini engellemek, semptomlarını en aza indirmek, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve mortaliteyi azaltmaktır.

KOAH'nın amfizem fenotipi için karakteristik olan ve kötü prognoz göstergesi kabul edilen kaşeksi, kas kütlesi kaybı ile seyreden metabolik bir sendromdur [12]. Yapılan çalışmalarda kilo kaybı ve düşük vücut ağırlığı ile yaşam süresi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Beden kitle indeksi (BMI) <20 kg/m² olan hastalarda ölüm artmıştır [13]. Bu bilgiler, beslenme ve kilo kaybı ile ilgili anormalliklerin düzeltilmesine yönelik çalışmalarla amfizem hastalarının yaşam süresinin ve kalitesinin artırılabilirliğini, tedavisi için de yeni fırsatlar oluşturulabileceğini düşündürmektedir.

Adropin, glukoz-yağ asidi metabolizmasının kontrolünü ve enerji homeostazının devamlılığını sağlayan önemli etkiye sahip bir peptid hormondur. Adropin ekspresyonu, açlık ve diyet besin içeriği ile regüle edilir [14]. Enerji homeostazı ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan adropin, en fazla pankreas olmak üzere, beyin, karaciğer, kalp, böbrek ve serebellum dokusundan sekrete edilir [15]. Adropin karaciğerde hepatik lipogenez enzimlerinin, adipoz dokuda da lipogenezin düzenleyicisi olan Peroksizom Proliferatörü Aktive edici Reseptör gama (PPAR γ)'nın salgılanmasını düzenler. Böylece karaciğer yağlanması ve insülin direncine karşı metabolizmayı korur; obezitede kilo kaybına yardımcı olur [16].

Desnutrin (Adipoz trigliserit lipaz, ATGL), trigliserit (TG) homeostazının düzenlenmesinde rol alan lipolitik bir proteindir. Kahverengi ve beyaz yağ dokusu başta olmak üzere iskelet kası, kalp kası ve testislerde de depolanmaktadır [17]. Triaçilgliserol (TAG) hidrolizine sebep olan Desnutrinin aşırı salınımı sonucu dokuda serbest yağ asitleri ve gliserol miktarında artış meydana gelir [18]. Desnutrin salınımı, hormonal sinyal tarafından doğrudan ya da dolaylı olarak uyarılır [19]. Desnutrin ekspresyonu açlık anında glukagon ve glukokortikoidler aracılığıyla artarken, tokluk anında ise insülin aracılığıyla azalır [20].

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) glukoz homeostazında önemli etkileri olan, inkretin ailesine mensup bir peptid hormondur. GLP-1, beslenmeyle artan glukoz

sonrası ince bağırsaktaki enteroendokrin L hücrelerinden salınır. Pankreas beta hücrelerindeki reseptörüne bağlanarak glukoz bağımlı insülin salgısının aktive olmasını ve alfa hücrelerinden de glukagon salgısının baskılanmasını sağlar. Böylece kan glukoz seviyesini düzenler [21]. Ayrıca GLP-1, gastrik boşalma inhibisyonunda rol aldığı için gıda alımının kontrolü, tokluk hissi ve akabinde kilo kaybının uyarılması gibi etkilere yol açar [22]. GLP-1, bağırsak L hücrelerinin yanı sıra az miktarda pankreas alfa hücrelerinden ayrıca nöron, beyin sapı ve hipotalamustan sekrete edilir [23]. GLP-1'in insülinotropik etkilerinin dışında apoptozu baskılama, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı koruma gibi nöroprotektif etkileri vardır [24].

Bu araştırmanın amacı, amfizem tanısı almış hastaların kan serumunda, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında etkileri olan ve hastalığın prognozunda rol alabileceği düşünülen Adropin, Desnutrin (ATGL) ve Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) düzeylerinin ölçülerek, hastalığın tanı ve tedavisi ile ilişkilerinin incelenmesidir. Literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın literatüre önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Amfizem

2.1.1. Tanım

Amfizem; patolojik olarak, alveollerin aşırı hava ile dolması sonucu genişlemeleri, alveol duvarında oluşan tahribat ve geri dönüşümsüz alveol kayıpları ile tanımlanan bir akciğer hastalığıdır [25]. Amfizemde meydana gelen bu hasarlar sonucu solunum yüzey alanı azalır ve akciğer elastikiyetini kaybeder. Buna bağlı olarak ekspiratuvar hava hacminde ciddi bir azalma ve alveollerde hava hapsi gözlenir. Soluk verme zorlaştığından hava ile dolan akciğerler gerilir ve toraks hacmi artar. Dolayısıyla dispne ve öksürük gözlenir. Hastalık ilerledikçe aktivite kısıtlaması, hareketsizlik ve iştahsızlık gelişir. Ayrıca dokulara kanla taşınan oksijen miktarı azalacağından bazı organ ve sistemlerde fonksiyon bozukluğu gözlenebilmektedir [5, 26].

2.1.2. Tarihçe

Amfizem ilk olarak 17. yüzyıl sonlarında Amsterdam'da Ruysch tarafından açıklanmaya çalışılmıştır. Aynı yüzyılda steteskopu bulan ve birçok otopsi çalışmaları yapan Fransız doktor Leanne, alveolar yapı ve harabiyeti hakkında önemli açıklamalar yapmıştır [25]. Ardından modern anlamda spirometrinin ilk kez İngiliz cerrah John Hutckinson tarafından icat edilmesiyle beraber özellikle kronik akciğer hastalıkları konusunda büyük gelişmeler olmuştur. 20.yy başlarında Orsas, akciğer elastik liflerin defektinin amfizeme neden olduğunu ortaya koymuştur [27]. 1950'li yıllardan itibaren amfizem patolojisini açıklamaya yönelik çeşitli tezler ortaya atılmaya başlanmıştır. 1958 yılında Ciba Vakfının hazırladığı Quest Sempozyumunda kronik bronşit ve amfizemin tanımlanması günümüzdekine en yakın haliyle yapılmıştır [28].

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde ölümlerin % 66'sından sorumlu tutulan, kanser, kalp-damar hastalıkları, kronik solunum hastalıkları ve diyabet gibi kronik hastalıklar son yılların en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. 2010 yılı verilerine göre; 3.8 milyon kronik solunum hastalıkları nedeni ölümlerin sadece 2.9 milyonu KOAH yüzünden yaşanmıştır [8]. Geçmişte KOAH ve amfizemin yeterince bilinmemesi, kabul edilir bir tanımlamasının yapılamayışı ve hastalıkla ilgili verilerin yetersiz kalması epidemiyolojik açıdan değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Hastaların, çoğunlukla hafif veya orta şiddetli seyreden durumlarda, % 60-85'ine KOAH tanısı konmamıştır ve bu

ciddi bir problemdir. 2002 yılında KOAH prevalansını ve yükünü araştıran BOLD'un (Burden of Obstructive Lung Disease) kurulması, aynı zamanda 2003 yılında GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) aracılığıyla uluslararası düzeyde, kabul edilebilir, standart bir KOAH tanı ve şiddetinin belirlenmesi bu konuda büyük ilerlemeler sağlamıştır [29].

Dünya genelinde 600 milyon KOAH'lı birey mevcuttur ve KOAH'lı bireylerin % 20'sinde amfizem hastalığı gelişmektedir [30]. KOAH görülme sıklığı ve ölüm oranları; 40 yaş üzeri bireylerde ve sigara içmeyenlere oranla içenlerde artış gösterir. Eski verilere göre kadınlara oranla erkeklerde daha sık gözlemlendiği belirtilirken, son yıllarda kadınlarda da sigara kullanımının artması ile beraber bu oran neredeyse eşitlenmiştir [31].

KOAH, yüksek mortaliteye sahip hastalıklar arasında dünya genelinde 4.sırada yer almaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımının artması, kötüleşen çevre koşulları, sosyo-ekonomik eşitsizlikler ve yaşlı nüfusun fazlalaşması ile beraber KOAH-amfizem prevalansında ve mortalitesinde ciddi bir artış gözlenmektedir. En çok sakat bırakan hastalıklar içerisinde KOAH; 2002 dünya genelinde 11. sıradayken, 2030'da 5. sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise KOAH, en çok sakat bırakan hastalıklar içerisinde 8. sıradadır [10].

1976 yılında Ankara / Etimesgut bölgesinde 40+ yaş KOAH prevalansının % 13,6 (erkeklerde % 20.1, kadınlarda % 8.2) olduğu; 2004 yılında Adana'da yapılan BOLD çalışmasıyla 40+ yaş KOAH prevalansının ise % 19,1 (erkeklerde % 28.5, kadınlarda % 10.3) olduğu kayıtlara geçmiştir [32, 33]. Sağlık Bakanlığı tarafından Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) yöntemi kullanılarak Türkiye'de ölüm nedenlerini sıralamayı amaçlayan çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH 3. sırada yerini almaktadır [34, 35].

KOAH ve amfizem, ülkemiz de dâhil olmak üzere dünya genelinde teşhis ve tedavisine önem verilmesi gereken ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Zamanında tanı ve doğru tedavi için hastalığın prevalansı, insidansı, risk faktörleri, mortalitesi ve hastalığın yükü ile ilgili yeterli veriye sahip olabilmek oldukça önemlidir. Bu anlamda ulusal ve uluslararası epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir.

2.1.4. Risk Faktörleri

Amfizemin çoğunlukla genetik yatkınlık, kişiye özel durumlar ve çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (Tablo-1).

Tablo 1. Amfizem hastalığında risk faktörleri

| Genetik faktörler | α -1-antitripsin eksikliği |
|-----------------------------|--|
| Çevresel Faktörler | Partikül maruziyeti ✓ Sigara kullanımı (puro, pipo vs.) ✓ Pasif sigara içiciliği ✓ Mesleki maruziyetler ✓ Ev içi hava kirliliği ✓ Dış ortam hava kirliliği Sosyoekonomik durum Beslenme |
| Kişiye ait faktörler | Yaş Cinsiyet Akciğer büyüme ve gelişimi Aile öyküsü Solunum yolu hastalığı öyküsü |

Bilinen tek genetik faktör α -1-antitripsin (AAT) eksikliğidir ve amfizem hastalarının sadece % 1-2'sinde gözlenen bir durumdur [36]. AAT en çok hepatositlerde az miktarda da fagositler ve alveolar epitel hücrelerinde üretilen bir glikoproteindir. Bu glikoprotein nötrofil elastazın akciğer dokusuna hasar vermesini önler yani antiproteaz olarak görev alır. Eksikliğinde proteaz-antiproteaz dengesi bozulur ve doku harabiyeti oluşur [37].

Amfizem gelişiminde en etkili ve yaygın risk faktörü sigara içiciliğidir. Sigara içerken her bir nefeste toksik bileşenler, hidrojen peroksit ve hidroksil anyon gibi güçlü serbest radikaller ve organik radikalleri barındıran duman akciğerlere alınır. Oluşan oksidatif stres sonucu inflamatuvar reaksiyonlar meydana gelir [9]. Sigara, puro, pipo, nargile vs. gibi tütün kullananlarda ve pasif içicilerde; kullanmayanlara ve tütün dumanına maruz kalmayanlara göre amfizem görülme riski çok daha fazladır [38]. Meslek icabı maruz kalınan bazı toz, duman, kimyasal maddeler; ısınmak, yemek

yapmak için kullanılan katı atık yakıtlar ve egzoz gazı kaynaklı hava kirliliği gibi pek çok etken solunum fonksiyon bozukluğuna sebep olmaktadır [39, 40].

Daha önce yapılmış çalışmalarda yetersiz beslenme ve aşırı kalori kısıtlamasının akciğerde alveol hasarlarına neden olduğu kanıtlanmıştır. Açlığın yoğun yaşandığı İkinci Dünya Savaşı sırasında incelenen biyopsilerde amfizemin geliştiği gözlenmiştir [41].

Yaşlanmanın doğrudan hastalık oluşum ve gelişim mekanizmasında etkisi olup olmadığı çok iyi bilinmemekle beraber, amfizem çoğunlukla ileri yaş bireylerde gözlenmektedir. Bu yüzden yaş, amfizem için risk faktörleri arasında değerlendirilir. Eskiden amfizemin kadınlara oranla erkeklerde daha fazla görülmesi erkek hastalığı olarak nitelendirilmesine sebep olurken, son yıllarda bu oran kadın-erkek arasında eşitlenmiştir. Bu durum özellikle gelişmiş ülkelerde sigara içicilik oranının kadınlarda ciddi oranda artmasına bağlanmaktadır [42].

Akciğer büyüme ve gelişimi; hamilelik, doğum ve çocukluk dönemini etkileyen birçok durumla ilişkilidir. Bu dönemlerde akciğerlerin olgunlaşmasını ve yeterli düzey fonksiyona erişmesini engelleyen etkenler (hamilelik döneminde annenin sigara kullanması, çocuklukta aktif veya pasif sigara dumanına maruziyet, doğum ağırlığı, beslenme, solunum yolu hastalıkları öyküsü vb.) amfizem gelişimine katkı sağlar [43].

2.1.5. Patogenez

Yapılan çalışmalar sonucunda amfizem hastalığının gelişiminde rolü olduğu düşünülen birçok etken öne sürülmüştür. Bunlar; inflamatuvar hücre yanıtı, proteaz/antiproteaz dengesizliği, oksidatif stres, apoptozis, alveolar epitelde rejenerasyon bozukluğu. Aslında her bir etken birbiriyle bağlantılı ve birbirini tetikleyen durumlara neden olur.

Çevresel veya genetik birçok risk faktörlerinin etkisiyle akciğer parankiminde proinflamatuvar gen ekspresyonunun artması ve makrofaj, nötrofil, T lenfositler gibi hücrelerin salınmasıyla beraber inflamatuvar bir yanıt oluşur. Salınan bu inflamatuvar hücreler proteaz miktarını artırarak hem inflamasyonun devamlılığına hem de doku harabiyetine katkı sağlamış olurlar [44].

Proteaz/antiproteaz dengesi teorisine göre; akciğer ekstrasellüler matriks proteinlerini yıkan proteazlar ve onların faaliyetlerini kontrol eden antiproteazlar akciğerlerde bir denge halindedir. Proteaz sayısı ya da aktivitesindeki artış

antiproteazlarca sınırlandırılmadığında doku yıkımında önemli derecede artış gözlenir. Nötrofillerden salınan nötrofil elastaz (NE) başta olmak üzere, nötrofil kollajenaz, katepsin G, proteaz 3 (PR3); makrofajlardan salınan makrofaj elastaz (ME), katepsinler (B, K, S, L), metalloproteinaz ve lenfositlerden salınan metalloproteinazlar (MMP) akciğer elastininin parçalanmasına sebep olarak bağ dokusu hasarına yol açarlar [45, 46]. Buna ek olarak AAT, sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLPI) ve α -2-makroglobulinler gibi antiproteazlar bazı çevresel ya da genetik faktörler sebebiyle faaliyet gösteremez ve proteazları inhibe edemezler. Elastik doku yıkımının denetlenememesi sonucunda amfizem hastalığı gelişir ve meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür [47].

Oksidatif stres; antioksidan savunmanın yetersiz kalması ve reaktif oksijen radikallerinin miktarının artması sonucu gözlenen bir durumdur. Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidrojen radikali, monokloramin, nitrojendioksit gibi oksidanlar özellikle sigara dumanı, solunan kimyasal ve immün hücrelerden köken alır [48]. Bu oksidanların aşırı salınımı sonucu oksidan-antioksidan dengesi bozulur ve oksidatif stres sonucu inflamatuvar yanıt oluşur. Oksidatif stres, birçok biyomolekülü okside ederek işlev bozukluğuna ve apoptoze sebep olur. Ayrıca oksidatif stres; α -1-antitripsin gibi antiproteazları inaktive ederek, proteazların aktivitesini artırarak, elastin yıkımını hızlandırarak ve inflamatuvar genleri aktive ederek proteaz-antiproteaz dengesinin bozulmasına sebebiyet verir [49].

Apoptozis hücre ölümü, yerine yeni hücre yapımı, normal hücre sirkülasyonu ve immün cevap regülasyonunda etkin görev alarak akciğer homeostazının devamlılığını sağlar [50]. Akciğerlerin apoptotik temizleme mekanizmalarında meydana gelen fonksiyon kaybı, bu hücrelerin sekonder nekroza uğramasına ve yerinin yeni hücrelerle doldurulamamasına sebep olur. Bu defekte proteazlar, kollektinler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), oksidanlar ve sigara dumanı gibi etkenler yol açar. Sekonder nekroz, proteazların salınımını ve inflamasyonu artırarak amfizem gelişimine katkı sağlar [51].

Alveolar epitelde rejenerasyon bozukluğu, geri dönüşü olmayan hasarın sonucudur. Sağlıklı bir akciğer, yavaş da olsa, doku hasarından sonra kendini tamir etme özelliğine sahiptir. Bu hasarın tamirinde en önemli görev, solunum gazlarının değişiminin yapıldığı yer olan alveolar epitel hücrelerindedir. Alveolar epitelin tip 2 pnömositleri alveollerdeki yüzey gerilimini düzenleyen sürfaktanı üretir ve ayrıca

alveolar hasarın onarılmasında, homeostazının sağlanmasında önemli görev alır. Oluşan hasar sonrası tip 2 pnömositler çoğalıp, tip 1 ve tip 2 pnömositlere farklılaşarak alveolar epitelin rejenerasyonunu sağlarlar [52]. Solunan zararlı partiküller, sigara dumanı, diğer bütün patojenler, apoptozis, hücrel yaşlanma ve oksidanlar bu onarım mekanizmasında aksamalara yol açar. Alveollerin rejenerasyon yeteneğini kaybetmesi amfizem hastalığının oluşumu ve gelişimine katkı sağlar.

2.1.6. Patofizyoloji

Amfizem mekanizmasında rol alan patolojik etkenler beraberinde birçok fizyolojik anormallik ve semptomların gözlenmesine yol açar.

Amfizemin en belirgin patofizyolojik bulgusu, egzersiz esnasında daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlaması ve hava hapsidir [1]. Alveol epitellerin hasar görmesi ve hatta parçalanmasıyla birlikte dokuda inflamatuvar yanıt oluşur ve geri dönüşü olmayan alveol kayıpları gözlenir [4]. Gaz değişiminin yapıldığı yüzey alanı azalır ve akciğerler elastikiyetini kaybeder. Buna bağlı olarak alveollere dolan havanın dışarı çıkması zorlaştığı için ekspiratuvar hava akımı kalıcı olarak düşer. Akciğerde biriken havayla beraber toraks hacmindeki artış göğüs kafesinin ve solunum kaslarının işlevini azaltır. Soluk verme, soluk almadan daha zorlaştığından dispne, öksürük, aktivite kısıtlaması ve hafif siyanoz gözlenir [5, 6]. Hastalık ilerledikçe ventilasyon / perfüzyon oranında meydana gelen dengesizlik hipoksemi ve bazen de hiperkapni gelişmesine yol açar [53]. Bu durumda hayati öneme sahip organlara taşınan oksijen miktarı azalacağından, kalp, böbrek gibi organlarda fonksiyon kaybı gözlenir [5]. Zamanla hastanın hafıza, dikkat gibi bilişsel işlevlerinde aksamalara rastlanabilir [54]. Amfizem hastalarında iştahsızlık ve kilo kaybı gözlenmesi hastalığın seyri ve derecelendirilmesi açısından önemlidir. Vücut ağırlığındaki azalma; yağ kitlesi kaybına, kas kitlesi kaybına ya da her ikisine birden bağlı olarak gelişebilir. Özellikle iskelet kas kitlesi kaybındaki % 20-35'lik artış ileri amfizem hastalarında gözlenen ve mortalite riskini artıran bir durumdur [55]. Amfizem hastalarında hızla kaybedilen vücut ağırlığı; yetersiz kalori alımı, artan bazal metabolizma hızı, sistemik inflamasyon ve doku hipoksisi gibi etkenlerle açıklanmaya çalışılmıştır [56, 57]. Hastalık ilerledikçe gelişen yorgunluk, hareketsizlik ve sosyal izolasyon zamanla depresyon, anksiyete gibi psikolojik sorunlara yol açabilir [54].

2.1.7. Sınıflandırma

Amfizem sınıflandırılırken hasarın asinuslerdeki anatomik dağılımı baz alınarak 4 alt gruba ayrılır [58].

- a. Sentriasiner (Sentrilobüler) Amfizem
- b. Panasiner (Panlobüler) Amfizem
- c. Paraseptal (Distal) Amfizem
- d. İrregüler Amfizem

2.1.7.a. Sentriasiner (Sentrilobüler) Amfizem: Asinuslerin santral ve proksimal kısımlarındaki genişlemelerle tanımlanan ve en sık gözlenen amfizem tipidir. Distal kısımlar normaldir. Aynı asinus ve lobül içinde hem amfizematöz hem de normal havayolları beraber gözlenir. Akciğerin üst loblarında doku hasarı daha yoğundur. Genellikle kronik sigara içicilerinde ve kömür işçilerinde gelişen bir amfizem türüdür. Amfizematöz alanlarda çoğunlukla siyah renkli makrofajlar birikir. Bronş ve bronşiyollerin çevresinde enflamasyon oldukça fazla olduğundan hastalık genelde kronik bronşitle beraber seyreder [59, 60, 61].

2.1.7.b. Panasiner (Panlobüler) Amfizem: Bu amfizem tipinde ‘pan’ öneki asinuslerin tamamını vurgular. Yani asinuslerdeki genişleme respiratuvar bronşiolardan başlayarak alveollere kadar devam eder. Enflamasyon en düşük seviyededir. Genelde akciğerlerin alt kısmında gözlenir. Gelişiminde en önemli etken AAT eksikliğidir [59, 60, 61].

2.1.7.c. Paraseptal (Distal) Amfizem: Bu tip amfizemde asinusların sadece distal kısmında defekt vardır. Plevranın altında ve interlobüler septa boyunca amfizematöz alan yoğunlaşır. Akciğerin üst kısmında daha sık gelişir. Paraseptal amfizemin en belirleyici özelliği; lobüllerin periferinde çoklu ve sürekli, genişlemiş hava boşluklarının varlığıdır. Bazen kist benzeri yapılar oluşabilir. Bu tip amfizemde bül oluşumu gözlenirse primer bülloz amfizem adını alır ve genç yaşlarda pnömotoraks gelişmesine yol açabilir [59, 60, 61, 62].

2.1.7.d. İrregüler Amfizem: Fibrozis ile beraber gözlenen hava yolu genişlemesidir. Amfizematöz alanlar dağınıktır. Genellikle klinik olarak belirsizdir. Skarlaşmayla ilgili olduğu için ancak dikkatli bir otopsiyle saptanabilir [59, 60, 61].

2.1.8. Klinik Bulgular ve Tanı

Fiziksel muayene ile elde edilen klinik bulgular amfizem tanısı koymada tek başına yetersiz olmakla birlikte değerlendirme açısından atılan ilk adımdır.

İnspeksiyonda; büzük dudak solunumu, fiçı göğüs (göğüs ön ve arka çapında artış), yardımcı solunum kaslarının kullanılması, abdominal-diyafragmatik solunum, hafif siyanoz ve pretibiyal ödemle sık karşılaşılır [63]. Oskültasyonda; egzersiz anında daha belirgin olmak üzere dinlenme anında da solunum seslerinde bazı anormallikler saptanır. Solunum seslerinde belirgin azalma, hırıltılı solunum ve ekspiryum süresinde uzama amfizem hastalarında rastlanan bulguların başında gelir [64]. Akciğerlerdeki hava hapsine bağlı olarak sterno-kardiyak mesafenin artması sonucu kalp seslerinin zor duyulması veya sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda aritmi, taşikardi önemli bulgulardandır. Amfizemde kilo kaybına bağlı olarak gelişen kaşeksi, hastalığın seyrinin kötüye gittiğinin en önemli işaretidir. Kaşeksi; yağ dokusu kaybıyla beraber iskelet kas kaybı ya da sadece iskelet kas kaybı ile tanımlanan, sağkalım üzerinde olumsuz etkileri olan kompleks bir metabolik sendromdur [65]. Kaşeksinin solunum ve iskelet kasları üzerinde çok fazla olumsuz etkisi vardır. BMI < 20 kg/m² olan hastalarda ölüm artmıştır [13].

Doktorun fiziksel muayenesi sonucu elde edilen bulgularla amfizem tanısı koymak tek başına yeterli olmayacağı için bazı tetkiklerden yararlanılır.

Spirometri; KOAH şüphelenilen durumlarda tanı ve takip için spirometriden faydalanılır. Amaç ekspiratuvar akım hızındaki azalmayı ortaya koymaktır. Zorlu vital kapasite yani maksimum inspirasyonun derin bir ekspresyonla çıkarılabilen hava hacmi (FVC) ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) ölçülerek elde edilen FEV₁ / FVC oranı bize KOAH varlığı ve şiddeti hakkında bilgi verir. Postbronkodilatör olarak ölçülen bu oranın % 70'in altında olması hava yolu sınırlanmasının belirgin kanıtıdır. KOAH'lı olgularda her iki ölçüm de sağlıklı bireylere oranla daha azdır. Spirometri sonuçları değerlendirilirken yaş, boy, kilo, cinsiyet ve ırka özgü referans aralıklar baz alınmalıdır. FEV₁ değeri, erken dönem KOAH dışında, hastalığın tanı ve takibi için kullanılan en önemli ölçüttür. GOLD, standart veriler elde etmek amacıyla FEV₁ değerini temel alarak KOAH'ı derecelendirmiştir [1]. (Tablo-2)

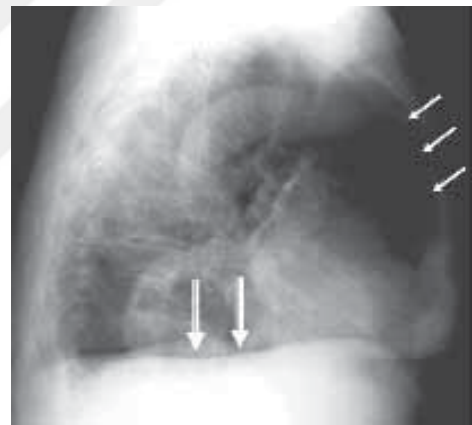
Tablo 2. GOLD, bronkodilatör sonrası FEV₁'e göre KOAH derecelendirmesi

| EVRE | FEV ₁ (%) | FEV ₁ / FVC (%) |
|-------------------|---|----------------------------|
| Evre I: Hafif | ≥ 80 | < 70 |
| Evre II: Orta | 50-80 | < 70 |
| Evre III: Ağır | 30-50 | < 70 |
| Evre IV: Çok ağır | < 30 ya da <50 ve kronik solunum yetmezliği olanlar | < 70 |

PA (Posteroanterior) akciğer grafisi; Amfizem ağırlıklı KOAH olgularına özgü bazı anormalliklerin saptanmasını sağlar. Bunlar; akciğer hacminde bariz artış, damar görüntüsünün silikleşmesi, damla kalp görüntüsü, saydamlık artışı, diyafram kubbesinin düzleşmesi ve aşağıda gözlenmesi ve bazen bül varlığıdır [64]. (Resim-1, Resim-2) [66].



Resim 1. Amfizemli bir hastada diyaframda konkavite (ince siyah oklar), damarsız alanlar (beyaz oklar) ve diyafram kubbesinde düzleşme (diyafram kubbesinin kostofrenik-vertebrofrenik hatta mesafesi- çizgiler) [66].



Resim-2: Diyafram kubbesinin yukarı bakan konkavitesi (çizgili oklar) ve retrosternal parlak alanın genişlemesi (ince oklar) [66].

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT); Amfizem teşhisinde, tip ve şiddetinin belirlenmesinde oldukça etkindir. Düşük atenüasyonlu bölgelerin varlığı en önemli amfizem belirtisidir. Çapı birkaç milimetreden bir santimetreye kadar değişebilen, çoklu ve yuvarlak düşük atenüasyon bölgeleri sentriasiner amfizemde gözlenir. Hastalığın daha ileri evrelerinde bu bölgeler birbiriyle kaynaşır ve tüm lobülü kapsar. Bu durum genelde panlobüler tip amfizemde görülür. YRBT, büllöz amfizemin belirlenmesinde de oldukça etkindir [67].

Arter Kan Gazları (AKG); FEV₁ <50 olan hastalarda SpO₂ (oksijen saturasyonu) ölçülür. SpO₂'nin % 92 altında olduğu durumlarda arter kan gazı bakılmalıdır. Orta şiddetli KOAH ve ileri derece amfizem hastalarında AKG, akut veya kronik solunum yetersizliğinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Önceleri hafif veya orta şiddetli seyreden hipoksemi, ilerleyen evrelerde artarken beraberinde hiperkapni de gelişebilir. AKG ölçümü ile, hipoksemi, hiperkapni ve pH değerleri takip edilebilir [68].

2.1.9. Tedavi

Amfizem hastalığının net ve kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Bu yüzden çoğunlukla amaç; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları en aza indirmek, komplikasyonlara engel olmak, egzersiz toleransı ile beraber yaşam kalitesini artırmak ve mortaliteyi azaltmaktır. Tedaviye risk faktörlerinden mümkün olduğunca kaçınmak ve hastalıkla mücadele edebilmek için hasta eğitimi ile başlanmalıdır. Hastalığın özellikleri, seyri, hekimle iletişim kurmanın ve egzersizin önemi anlatılarak hasta bilinçlendirilmelidir. Semptomları azaltmak ve komplikasyonları önlemek için farmakolojik destek verilebilmektedir [1].

2.2. Adropin

Ateşe vermek (aduro) ve yağlar (pinguis) anlamına gelen kelimelerle isimlendirilmiş bu peptid hormon, enerji homeostazının ve insülin yanıtının devamlılığının sağlanmasında oldukça etkindir. 7,927 kDa molekül ağırlığında ve ilk 33 amino asidi sinyal peptidi olarak işlev gören, 76 amino asit dizisinden oluşan bir proteindir. İnsan, fare ve ratlarda adropin amino asit dizilimi aynıdır [14]. Serum adropin seviyesi insanlarda cinsiyet farklılığı göstermemektedir [69]. 9. kromozomda yer alan Enho tarafından kodlanan Adropin, en fazla pankreas olmak üzere, beyin, karaciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak (Paneth hücreler), serebellum ve umbilikal venden sekrete edilir [15].

Adropin enerji ihtiyacı ve beslenmeye göre dolaşıma salınır. Beslenmedeki yağ içeriği oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada yağ oranı fazla besinler verilen farelerde adropin düzeylerinin arttığı, aç bırakılan farelerde ise azaldığı gözlenmiştir. Enho geni bulunmayan farelerde ise insülin direnci ve yağ kitlesinde artış söz konusudur. Adropin, karaciğerde hepatik lipojenik gen ekspresyonunu ve adipoz dokuda PPAR γ 'yı düzenleyerek lipogenez regülasyonunda görev alır [14]. Yapılan araştırmalarda serum adropin düzeyinin obez olan bireylerde obez olmayan bireylere göre düşük olduğu belirlenmiştir [70].

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı konmuş kadınlar ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kadınlarla yapılan bir çalışmada adropin seviyeleri kıyaslanmıştır. Sonuçta gestasyonel diabetes mellitus tanısı konmuş bireylerin adropin düzeyinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğu tespit edilmiştir [71]. Adropinin aşırı salınması veya sistemik olarak uygulanması sonucu kilo kaybı, insülin direnci, diyabet, dislipidemi ve yağlı karaciğer hastalığında iyileşme, obezitede bozuk glukoz metabolizmasının düzenlenmesi ve metabolik stres faktörlerinin azalması gibi önemli etkiler gözlenmiştir [16, 72].

Adropin bütün bu metabolik etkilerin yanı sıra kardiyovasküler ve endotel fonksiyonu korumak ve düzenlemek gibi nonmetabolik etkilere de sahiptir. Vasküler endotel hücrelerden salınan adropin, endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu ile nitrik oksit (NO) salınımını düzenler. Böylece dolaylı olarak vazodilatasyon sağlayarak kan akışını artırır. İskemik dokuya yapay adropin verildiğinde kanlanma sağlanarak tekrar iyileşme gözlenmiştir [16]. Yapılan bir çalışmada Tip 2 DM hastalarının endotel disfonksiyonu olan bireylerde olmayan bireylere oranla serum adropin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Sonuçta adropin düzeyinin endotel disfonksiyonunun saptanmasında iyi bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür [73].

Adropin seviyesinin koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda etkili olduğu diyabeti olan ve olmayan bireylerde yapılan çalışmayla kanıtlanmıştır. Serum adropin düzeyi, koroner ateroskleroz skoru arttıkça her iki grupta da azalmıştır. Diyabetin varlığıyla beraber düşük adropin seviyesi süresindeki artış koroner ateroskleroz görülme riskini artırmaktadır. Sonuçta adropinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları önleme ya da iyileştirmek amacıyla kullanılabileceği düşünülmüştür [74]. Başka bir çalışmada ise kalp yetmezliği tanısı konmuş bireylerle sağlıklı bireylerin serum adropin düzeyleri karşılaştırıldığında; kalp yetmezliği olan bireylerin serum adropin düzeyi sağlıklı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalığın şiddeti arttıkça adropin düzeylerinin arttığı da gözlenmiştir. Elde edilen veriler sonucunda yüksek adropin düzeyinin kalp yetmezliği patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir [75].

2.3. Desnutrin (Adipoz Trigliserit Lipaz, ATGL)

Açlık anında ya da enerjiye ihtiyacın arttığı durumlarda, enerji homeostazını sağlayan proseslerden biri de lipolizdir. Lipoliz; adipositlerde depolanan trigliseritlerin hidrolizle yağ asidi ve gliserole parçalanarak salınmasıdır. Bu süreç bazı hormonlar tarafından kontrol edilen lipazların aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Desnutrin, adipoz dokuda yağ katabolizmasında görev alan lipolitik proteinlerden biridir [19]. Lipolizde yeni bir enzim olarak 2004 yılında keşfedilen molekül farklı gruplar tarafından Desnutrin, ATGL ve kalsiyum bağımsız fosfolipaz A2 olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bitki, mantar, sinek ve diğer omurgalılarda da desnutrinin otolog gen ve proteinleri literatürde yerini almıştır [76, 77, 78].

486 aminoasitlik, 53.6 kDa ağırlığında tek peptitten oluşan desnutrin en fazla beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iskelet kası, kalp kası ve testis gibi dokularda bulunmaktadır [17]. Desnutrin-ATGL salınımı, açlık ya da egzersiz gibi enerji ihtiyacının arttığı durumlarda glukagon ve glukokortikoid hormonları tarafından uyarılır [20]. TAG homeostazının sağlanmasında oldukça önemli olan desnutrin, majör triaçilgliserol lipaz (TAG lipaz) olarak değerlendirilmektedir. Desnutrin, adipoz dokuda triaçil gliserollerini yağ asidi ve diaçil gliserole hidroliz eder ve birinci basamak için hız sınırlayıcı enzim görevindedir [77]. Lipolizde bu süreci, protein kinaz A (PKA)'nın HSL'nin sitozolden lipit damlacığına geçişini kolaylaştırmak için aktive olması takip eder. G α s çiftli β -adrenerjik reseptörlerine bağlanan katekolaminler, adenilat siklazı aktiveleştirir. Böylece artan cAMP seviyesi cAMP bağımlı PKA'yı aktive eder. PKA tarafından fosforillenen HSL, DAG'ı MAG ve ikinci yağ asidine hidroliz eder. Bunun yanı sıra PKA, peripilini hidroliz ederek lipazın yağ damlacığına daha fazla etki etmesini kolaylaştırır. MAG ise; MAG lipaz ile üçüncü bir yağ asidi ve gliserol oluşmak üzere hidroliz edilir [76, 79]. Lipolizin en önemli inhibitör hormonlarından biri olan insülin, adipositlerdeki reseptörlerine bağlanarak bir sinyalleşme ağ sürecini başlatır. Fosfodiesteraz 3B (PDE3B)'nin aktive olmasıyla cAMP yıkımı başlar ve böylece cAMP bağımlı PKA aktivasyonu da azalır. Sonuçta lipoliz inhibisyonu gerçekleşir. Bunun yanı sıra beslenme durumunda desnutrin-ATGL salınımı, insülin tarafından FoxO1 yoluyla baskılanır [80, 81]. İnsülin tarafından desnutrinin down regüle edilmesi, bu enzimin obezite, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozuklukların gelişimine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Fare ve insan Desnutrin primer yapısında, özellikle enzim aktif bölgesindeki patatin domainde % 95'ten fazla olmak üzere, % 84 oranında dizi benzerliği vardır. Desnutrin defektli fareler üzerinde yapılan çalışmalar sayesinde desnutrinin lipolizdeki önemi ve görevi araştırılmıştır [82]. HSL ve Desnutrin-ATGL defektli farelerle yapılan çalışmalarda iki grubun verileri kıyaslandığında, desnutrinin HSL'ye göre 10 kat daha fazla TG özgünlüğü gösterdiği anlaşılmıştır [17]. Desnutrin defektli farelerde beyaz yağ dokudan yağ asit salınımı % 75'den fazla oranda azalmakta ve bütün dokularda TG miktarında ciddi artış gözlenmektedir. Doku ve organlarda aşırı TG birikimi enerji homeostazının bozulmasına, çeşitli fizyolojik defektlere, kalp kasında myopatilere, termogenezde artışa, kalp yetmezliğine ve erken ölümlere sebep olmaktadır [19]. Transgenik farelerde adipoz dokuda artan desnutrin seviyesi ile beraber lipolizde ve yağ asidi oksidasyonunda artış gözlenir. Böylece diyetle bağlı obeziteye karşı korunma söz konusudur. Lipoliz oranındaki artış sonrası farelerde serum yağ asidi düzeyi değişmezken, insanlarda çeşitli metabolik yan etkiler dolayısıyla yükselmektedir. Bu yüzden adipositlerde lipolizin kısmi aktivasyonu ile daha etkili tedavi ve korunma yolları elde edilebilir [82].

2.4. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)

Besin alımı sonrası gastrointestinal sistem özel hücrelerinden salınan ve insülin sekresyonunun artmasına sebep olan hormonlar *inkretinler* olarak adlandırılır. İnkretinler ilk kez La Barre tarafından 1929'da keşfedilmiştir [83]. Oral yolla verilen glukozun eşdeğer ölçüde intravenöz yolla verilen glukozu göre daha fazla insülin stimüle etmesi inkretin etkisiyle açıklanır. Yemek sonrası insülin salınımının totalde % 60'ından inkretin etkisi sorumludur [84]. İnce bağırsağın yukarı bölümü K hücrelerinden salınan glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP), aşağı bölümü L hücrelerinden ve kolondan salınan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) inkretinler gibi davranan iki hormondur [85].

29 amino asitten oluşan GLP-1, glukoz homeostazının düzenlenmesinde önemli etkileri olan bir polipeptiddir [86]. Glukoz bağımlı insülin salgısını uyararak ve glukagon salgısını baskılayarak kan glukoz seviyesini düzenler [21]. GLP-1, glukoz varlığında pankreas beta hücresinde bulunan G protein ilişkili (GLP-1R) reseptörüne bağlanır. Reseptör aktivasyonu adenilat siklaz aktivitesi ve hücre içi cAMP artışı ile gerçekleşir. PKA aktivasyonunu, kalsiyum kanallarının açılması ve intrasellüler kalsiyum miktarındaki artış sonucu nörotransmitter salınımı takip eder. Böylece

ekzositoz yoluyla insülin salınımı gerçekleşir [87]. GLP-1, kan glukoz seviyesinin 250 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda yani sadece yüksek seviyeye ulaştığında insülin sekresyonunu aktive eder. Sonuçta glukozla uyarılmamış insülini etkilemez ve hipoglisemiye yol açmaz [88]. Ayrıca GLP-1 ve glukozun tek başına intrasellüler zar potansiyelini değiştirmeye gücü yetmezken, beraber olduklarında aktivasyon sağlayabildikleri tek β -hücre deneylerinde kanıtlanmıştır [89]. GLP-1, glukokinaz ve GLUT-2 ekspresyonunda rol alarak glikolizi artırır ve glukozun dokuya geçişini kolaylaştırır [90]. Ayrıca β -hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozunun inhibisyonunda etkili olarak β -hücre homeostazının korunmasında da görev alır [91, 92].

GLP-1, bağırsak L hücrelerinin yanı sıra az miktarda pankreas alfa hücrelerinden, ayrıca nöron, beyin sapı ve hipotalamustan da sekrete edilir [23]. Beyinde Nükleus Traktus Solitarius (NTS)'daki nöronlardan sekrete edilen GLP-1, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğini uyarır. Böylece gıda alımının kontrolü, tokluk hissi, gastrik boşalma inhibisyonu ve akabinde kilo kaybının uyarılması gibi etkilere yol açar. Ayrıca açlık-tokluk merkezine de ulaşarak pankreasın uyarılmasını sağlar. [23, 93].

GLP-1'in etki mekanizmaları göz önünde bulundurulduğunda obezite ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisine büyük ölçüde yarar sağlayacağı düşünülmüştür. Ancak dolaşımdaki yarılanma süresinin 1-2 dakika olması ve proteolitik bir enzim olan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından inhibe edilmesi tedavi amaçlı kullanımını engellemektedir. Buna karşılık DPP-4 enzime dirençli GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri geliştirilerek inkretin kökenli tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. Eksenatid ve Liraglutid, diyabette tedavi amaçlı kullanılan GLP-1 analoglarıdır. Dolaşımdaki yarı ömürleri daha uzun, DPP-4 enzime karşı dirençli ve insülinotropik etkiye sahiplerdir [86].

Yapılan birçok çalışmada GLP-1'in anti-diyabetik özelliğinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkilerinin de olduğu saptanmıştır. GLP-1 analogu olan Eksenatid ile yapılan çalışmada enflamasyonda ve kaspaz 3 aktivitesinde ciddi oranda azalma gözlenmiştir [94].

Başka bir çalışmada Liraglutid sayesinde insan umbilikal ven epitelinde NO düzeyinde artış, TNF- α 'nın aktive ettiği sitokin sekresyonunda ise önemli oranda azalma gözlenmiştir [95].

GLP-1'in nöronların büyümesi ve onarımı ile ilgili genlerin ekspresyonu, apoptoz inhibisyonu, oksidatif strese koruma ve inflamasyonun baskılanması gibi nöroprotektif etkileri vardır. Alzheimer oluşturulmuş farelerde yapılan bir çalışmada GLP-1'in amiloid β -peptid seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir [96]. Sonuçta Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için GLP-1 ve analogları geliştirilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır.

Beyinde nöral kök hücre çoğalmasını aktive eden GLP-1, öğrenme ile ilişkili uzun süreli potansiyasyonu (LTP) artırır [85]. Fruktoz oranı fazla besinlerle beslenen ve yağlı karaciğer hastalığı geliştirilen ratlarda yapılan çalışmada, anlamlı derecede azalan bilişsel performans GLP-1 ile tedavi edilmiştir. Sonuçta ratlarda oluşan kognitif gerileme azalmıştır [97]. Yine yağlı karaciğer hastası ratlarda yapılan çalışmayla GLP-1'in stereotipik davranışlar üzerindeki etkisine bakılmıştır. GLP-1 verilen ratlarda bu davranışların azaldığı gözlenmiştir [98].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- Santrifüj (Hettich Rotina 380R; Almanya)
- Otomatik pipet uçları (mavi, sarı, beyaz, Gillson; ABD)
- ELISA okuyucusu (GF-M3000 MICROPLATE READER; Çin)
- ELISA mikro plak yıkayıcısı (GF-W3000; Çin)
- Elektronik hassas terazi (Sartorius 000032; Almanya)
- Manyetik karıştırıcı (TM 14S)
- Etüv (Lab Companion, 37°C)
- Vortex (WiseMix; Kore)
- PH Metre (ADWA; Romanya)
- Falcon Tüp (ISO LAB tubes/sterile; Almanya)
- Eldiven (Beybi Latex M)
- Ependorf tüp (1500 µL)
- Derin Dondurucu (-80, Ariston; İtalya)
- Buzdolabı (Arçelik; Türkiye)
- Mikropipetler (1000 µL, 500 µL, 100 µL, Gillson; ABD)
- Çoklu pipetler (500 µL, 100 µL, Gillson; ABD)
- Balon joje (100 ml, 250 ml)
- Su Banyosu
- Buz banyosu
- Damıtık su
- Tüplük
- Parafilm (BEMIS; ABD)
- Balık
- Huni
- Mezür
- Peçete
- Küvet

3.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler

- Human Adropin ELISA Kit (SinoGeneClon- Katalog No: SG-11594)
- Human Desnutrin ELISA Kit (SinoGeneClon- Katalog No: SG-10503)
- Human Glukagon like peptid-1 ELISA Kit (SinoGeneClon- Katalog No: SG-10241)

3.3. Hasta ve Kontrol Grubu

3.3.1. Hastalar

Bu çalışmada hasta grubu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde Amfizem tanısı konulan 35 bireyden oluşturuldu. Hastalar yaş bakımından 50 yaş ve üzeri, cinsiyet bakımından ise ayırım gözetmeksizin rastgele seçildi.

3.3.2. Kontroller

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran, herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan, yaş bakımından hasta grubuyla benzer dağılım gösteren, cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin, sağlıklı 35 birey kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubundaki tüm bireyler çalışmaya gönüllü olarak dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hasta ve kontrol grupları için 'Soru Formu' dolduruldu [Ek-1].

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Hasta ve kontrol grubuna dâhil edilen bireyler bilgilendirilip, Aydınlatılmış Onam Formu okutularak imzalatıldıktan sonra, her bireyin sağ veya sol ön kolundan yaklaşık 5'er ml venöz kan biyokimya tüplerine alındı. Kan örnekleri 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ependorf tüplere alınarak, çalışma gününe kadar -80° C' de muhafaza edildi.

3.5. Adropin Düzeyi Ölçümü

Hasta ve Kontrol grubuna ait bireylerin serumlarında, Human Adropin ELISA kiti kullanılarak, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümünde ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Deneyin her aşamasında kit prospektüsüne uyulmuştur.

Prensip: Serum örnekleri Human Adropin'e karşı yüksek oranda saf monoklonal antikorla kaplanmış kuyucuklara eklenir. Bu antikorlara bağlanan serumdaki Human Adropin üzerine biotinlenmiş Adropin antikoruna ilave edilir. Oluşan bu komplekse HRP-konjugat eklenir. Daha sonra komplekse sırayla Kromojen A ve B solüsyonları

eklenerek mavi renk oluşumu gözlenir. Oluşan rengin şiddeti serum Adropin düzeyini yansıtır.

3.5.1. Kullanılan Çözeltiler

-Human Adropin Standart: (270 pg/mL) 0.5 mL orijinal standart çözeltiden, standart seyreltici solüsyon ile 5 farklı derişimde ½ oranında standartlar hazırlandı.

-Standart Seyreltici: 1.5 mL

-HRP-konjuge reaktif: 6 mL

-Örnek seyreltici: 6 mL

-Yıkama Çözeltisi: 20 mL yıkama çözeltisi (x30) alınarak 580 mL distile su ile seyreltilmiştir.

-Kromojen A: 6 mL

-Kromojen B: 6 mL

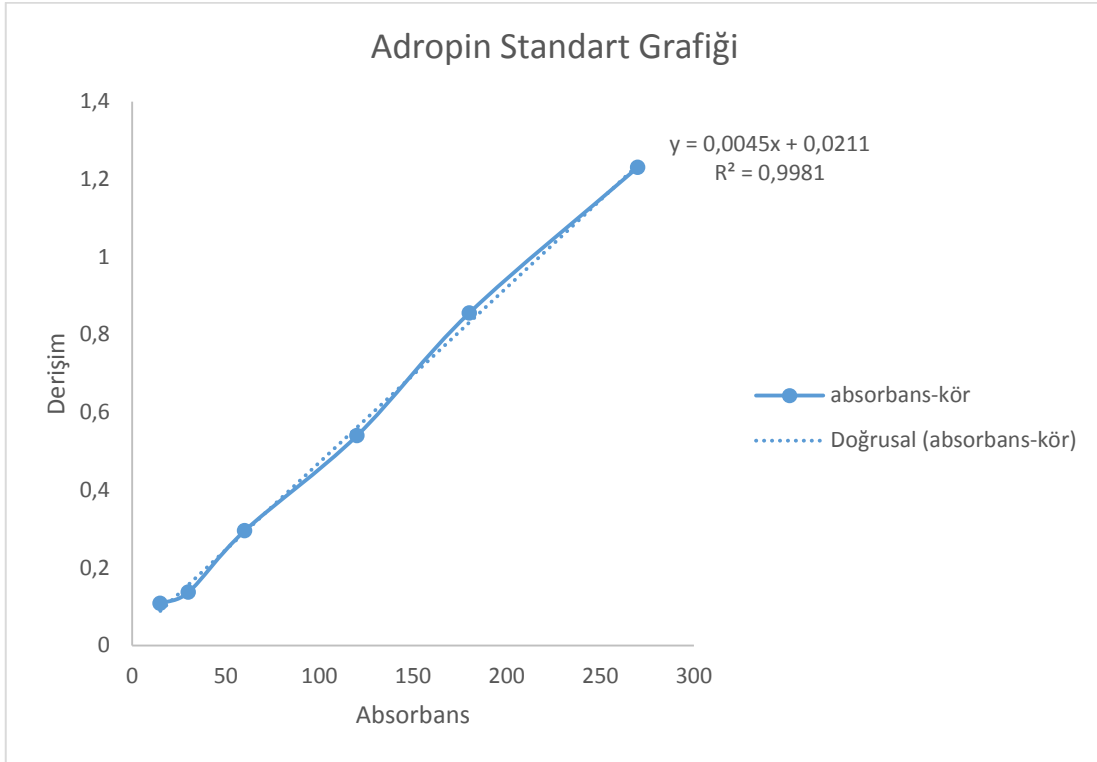
-Stop Çözeltisi: 6 mL

3.5.2. Deneyin Yapılışı:

1. Deneye başlamadan önce tüm numune ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Human Adropin standardı, standart sulandırıcı yardımıyla 180 pg/mL, 120 pg/mL, 60 pg/mL, 30 pg/mL, 15 pg/mL olacak şekilde seyreltildi ve 5 adet Adropin standardı elde edildi.
3. Blank olarak seçilen kuyucuğa sadece örnek seyreltici konuldu.
4. 50 µL standart ve 40 µL numune örnekleri kuyucuklara eklendi.
5. 10 µL Adropin antikoru numune kuyucuklarına eklendi.
6. Plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 30 dk inkübe edildi.
7. İnkübasyondan sonra kuyucuklar 350 µL yıkama çözeltisiyle 5 kez yıkandı.
8. Blank hariç tüm kuyulara 50' şer µL HRP-konjuge reaktif eklendi, plağın ağzı kapatılarak 30dk. 37°C' de inkübe edildi.
9. Yıkama işlemi tekrarlandı.
10. Daha sonra sırasıyla 50' şer uL Kromojen A ve B solüsyonları eklenerek 15 dk. 37°C' de ışıktan uzak inkübe edildi. Bu solüsyonların eklenmesiyle mavi renk oluşumu gözlemlendi.
11. Bu aşamadan sonra her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek 15 sn. çalkalandı, oluşan sarı renkli kompleksin absorbansı 450 nm dalga boyunda okundu.

3.5.3. Adropin Derişiminin Hesaplanması

5 farklı derişimde hazırlanan Adropin standartlarının 450 nm dalga boyunda absorpsanları ölçüldü. Standart absorpsanlarından kör absorpsanı çıkarılarak derişime karşı absorpsan grafiği çizildi ve standart eğri denklemi oluşturuldu. Bu grafik ve denklemden faydalanarak numunedeki Adropin derişimi hesaplandı ve pg/mL olarak ifade edildi (Şekil-1).



Şekil 1. Adropin standart eğrisi

3.6. Desnutrin Düzeyi Ölçümü

Hasta ve Kontrol grubuna ait bireylerin serumlarında, Human Desnutrin ELISA kiti kullanılarak, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümünde ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Deneyin her aşamasında kit prospektüsüne uyulmuştur.

Prensip: Serum örnekleri Human Desnutrin'e karşı yüksek oranda saf monoklonal antikorla kaplanmış kuyucuklara eklenir. Bu antikorlara bağlanan serumdaki Human Desnutrin üzerine biotinlenmiş Desnutrin antikorları ilave edilir. Oluşan bu komplekse HRP-konjugat eklenir. Daha sonra komplekse sırayla Kromojen A ve B solüsyonları

eklenerek mavi renk oluşumu gözlenir. Oluşan rengin şiddeti serum Desnutrin düzeyini yansıtır.

3.6.1. Kullanılan Çözeltiler

-Human Desnutrin Standart: (27 ng/mL) 0.5 mL orijinal standart çözeltiden, standart seyreltici solüsyon ile 5 farklı derişimde ½ oranında standartlar hazırlandı.

-Standart Seyreltici: 1.5 mL

-HRP-konjuge reaktif: 6 mL

-Örnek seyreltici: 6 mL

-Yıkama Çözeltisi: 20 mL yıkama çözeltisi (x30) alınarak 580 mL distile su ile seyreltilmiştir.

-Kromojen A: 6 mL

-Kromojen B: 6 mL

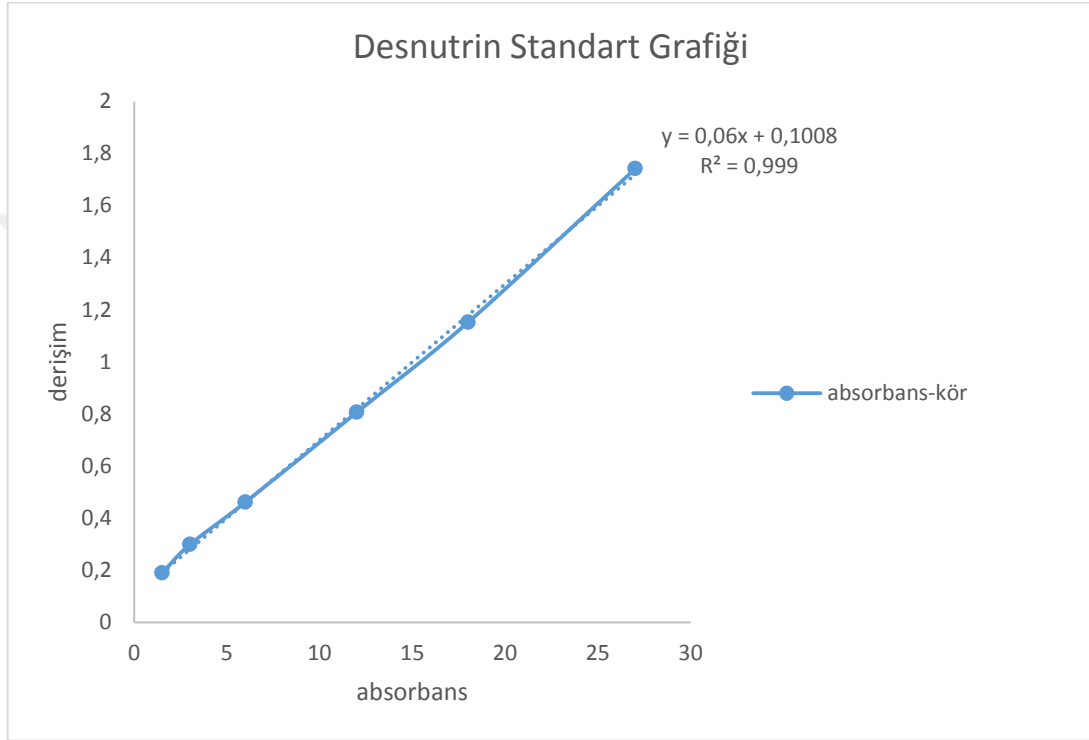
-Stop Çözeltisi: 6 mL

3.6.2. Deneyin Yapılışı:

1. Deneye başlamadan önce tüm numune ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Human Desnutrin standardı, standart sulandırıcı yardımıyla 18 ng/mL, 12 ng/mL, 6 ng/mL, 3 ng/mL, 1.5 ng/mL olacak şekilde seyreltildi ve 5 adet Desnutrin standardı elde edildi.
3. Blank olarak seçilen kuyucuğa sadece örnek seyreltici konuldu.
4. 50 µL standart ve 40 µL numune örnekleri kuyucuklara eklendi.
5. 10 µL Desnutrin antikorunu numune kuyucuklarına eklendi.
6. Plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 30 dk inkübe edildi.
7. İnkübasyondan sonra kuyucuklar 350 µL yıkama çözeltisiyle 5 kez yıkandı.
8. Blank hariç tüm kuyulara 50' şer µL HRP-konjuge reaktif eklendi, plağın ağzı kapatılarak 30dk. 37°C' de inkübe edildi.
9. Yıkama işlemi tekrarlandı.
10. Daha sonra sırasıyla 50' şer uL Kromojen A ve B solüsyonları eklenerek 15 dk. 37°C' de ışıktan uzak inkübe edildi. Bu solüsyonların eklenmesiyle mavi renk oluşumu gözlemlendi.
11. Bu aşamadan sonra her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek 15 sn. çalkalandı, oluşan sarı renkli kompleksin absorbanısı 450 nm dalga boyunda okundu.

3.6.3. Desnutrin Derişiminin Hesaplanması

5 farklı derişimde hazırlanan Desnutrin standartlarının 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü. Standart absorbanslarından kör absorbansı çıkarılarak derişime karşı absorbans grafiği çizildi ve standart eğri denklemleri oluşturuldu. Bu grafik ve denklemlerden faydalanarak numunedeki Desnutrin derişimi hesaplandı ve ng/mL olarak ifade edildi (Şekil-2).



Şekil 2. Desnutrin standart eğrisi

3.7. Glukagon benzeri Peptid-1 (GLP-1) Düzeyi Ölçümü

Hasta ve Kontrol grubuna ait bireylerin serumlarında, Human GLP-1 ELISA kiti kullanılarak, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümünde ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Deneyin her aşamasında kit prospektüsüne uyulmuştur.

Prensip: Serum örnekleri Human GLP-1'e karşı yüksek oranda saf monoklonal antikorla kaplanmış kuyucuklara eklenir. Bu antikorlara bağlanan serumdaki Human GLP-1 üzerine biotinlenmiş GLP-1 antikorları ilave edilir. Oluşan bu komplekse HRP-konjugat eklenir. Daha sonra komplekse sırayla Kromojen A ve B solüsyonları eklenerek mavi renk oluşumu gözlenir. Oluşan rengin şiddeti serum GLP-1 düzeyini yansıtır.

3.7.1. Kullanılan Çözeltiler

-Human GLP-1 Standart: (360 ng/L) 0.5 mL orijinal standart çözeltiden, standart seyreltici solüsyon ile 5 farklı derişimde ½ oranında standartlar hazırlandı.

-Standart Seyreltici: 1.5 mL

-HRP-konjuge reaktif: 6 mL

-Örnek seyreltici: 6 mL

-Yıkama Çözeltisi: 20 mL yıkama çözeltisi (x30) alınarak 580 mL distile su ile seyreltilmiştir.

-Kromojen A: 6 mL

-Kromojen B: 6 mL

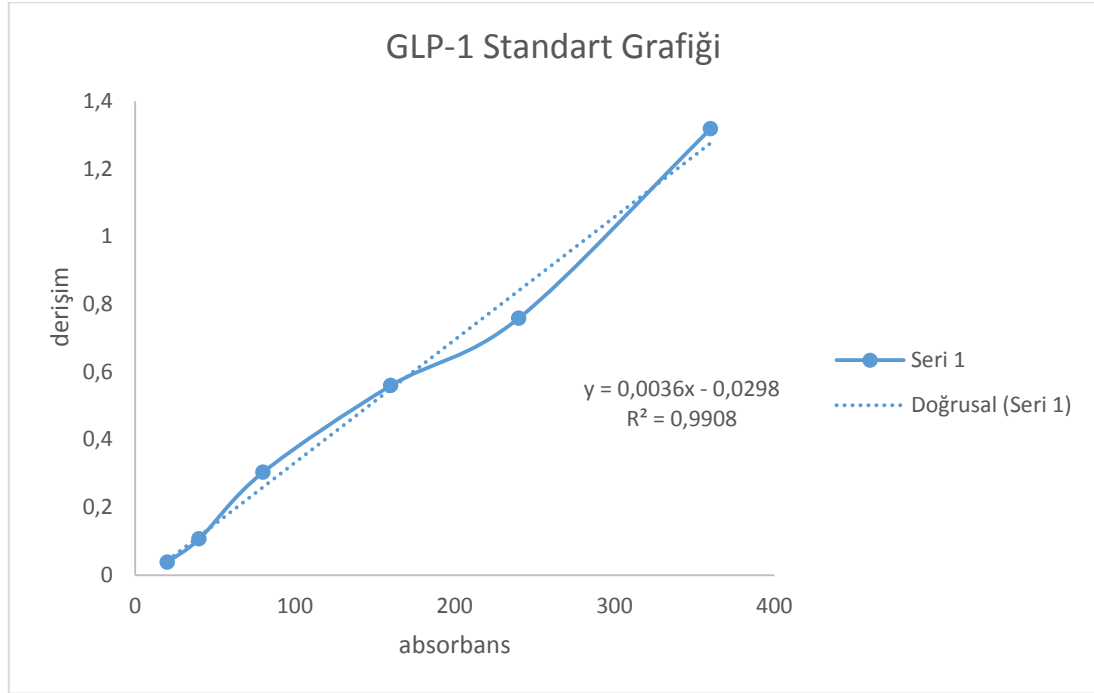
-Stop Çözeltisi: 6 mL

3.7.2. Deneyin Yapılışı:

1. Deneye başlamadan önce tüm numune ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Human GLP-1 standardı, standart sulandırıcı yardımıyla 240 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L, 20 ng/L olacak şekilde seyreltildi ve 5 adet GLP-1 standardı elde edildi.
3. Blank olarak seçilen kuyucuğa sadece örnek seyreltici konuldu.
4. 50 µL standart ve 40 µL numune örnekleri kuyucuklara eklendi.
5. 10 µL GLP-1 antikorunu numune kuyucuklarına eklendi.
6. Plağın üzeri kapatılıp 37°C' de 30 dk inkübe edildi.
7. İnkübasyondan sonra kuyucuklar 350 µL yıkama çözeltisiyle 5 kez yıkandı.
8. Blank hariç tüm kuyulara 50' şer µL HRP-konjuge reaktif eklendi, plağın ağzı kapatılarak 30dk. 37°C' de inkübe edildi.
9. Yıkama işlemi tekrarlandı.
10. Daha sonra sırasıyla 50' şer uL Kromojen A ve B solüsyonları eklenerek 15 dk. 37°C' de ışıktan uzak inkübe edildi. Bu solüsyonların eklenmesiyle mavi renk oluşumu gözlemlendi.
11. Bu aşamadan sonra her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek 15 sn. çalkalandı, oluşan sarı renkli kompleksin absorbansı 450 nm dalga boyunda okundu.

3.7.3. GLP-1 Derişiminin Hesaplanması

5 farklı derişimde hazırlanan GLP-1 standartlarının 450 nm dalga boyunda absorbanları ölçüldü. Standart absorbanlarından kör absorbanı çıkarılarak derişime karşı absorban grafiğı çizildi ve standart eğri denklemi oluşturuldu. Bu grafik ve denklemden faydalanarak numunedeki GLP-1 derişimi hesaplandı ve ng/L olarak ifade edildi (Şekil-3).



Şekil 3. GLP-1 standart eğrisi

3.8. İstatiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver: 22.0) programına yüklenerek değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinde Man Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon analizi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki² testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

3.9. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Uygulamaya geçmeden önce Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul

Başkanlığı'ndan 26.06.2018 tarihli ve 2018-06/19 sayılı karar ile onay alınmıştır [Ek-2].
Çalışmaya katılan bireylerden Bilgilendirilmiş Onam Formu alınmıştır [Ek-3].



4. BULGULAR

Bu araştırmada 35'i amfizem tanısı konmuş hasta grubu, 35'i sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 70 bireylik bir çalışma grubu yer almaktadır.

Tablo 3. Grupların yaş yönünden analizi

| | grup | N | Mean | Std. Deviation | Sonuç |
|-----|---------|----|-------|----------------|--------|
| Yaş | kontrol | 35 | 63,31 | 9,95 | t=1,63 |
| | hasta | 35 | 66,86 | 8,03 | p=106 |

Tablo-3'e göre her iki gruptaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4. Grupların sahip oldukları meslek yönünden analizi

| meslek | | S | grup | | Toplam |
|----------------|---|-------|---------|-------|--------|
| | | | kontrol | hasta | |
| alışmıyor | S | 12 | 0 | 12 | |
| | % | 34,3 | 0,0 | 17,1 | |
| fırıncı | S | 0 | 2 | 2 | |
| | % | 0,0 | 5,7 | 2,9 | |
| ifti | S | 3 | 18 | 21 | |
| | % | 8,6 | 51,4 | 30,0 | |
| kahveci | S | 0 | 2 | 2 | |
| | % | 0,0 | 5,7 | 2,9 | |
| şöfor | S | 1 | 2 | 3 | |
| | % | 2,9 | 5,7 | 4,3 | |
| memur | S | 8 | 6 | 14 | |
| | % | 22,9 | 17,1 | 20,0 | |
| oto tamircisi | S | 0 | 2 | 2 | |
| | % | 0,0 | 5,7 | 2,9 | |
| işçi | S | 8 | 1 | 9 | |
| | % | 22,9 | 2,9 | 12,9 | |
| esnaf | S | 2 | 2 | 4 | |
| | % | 5,7 | 5,7 | 5,7 | |
| serbest meslek | S | 1 | 0 | 1 | |
| | % | 2,9 | 0,0 | 1,4 | |
| Toplam | S | 35 | 35 | 70 | |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | |

$X^2=35,77$ $p=0,001$ $p<0,05$ önemli

Tablo-4'e göre her iki gruptaki bireyler meslek yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubundaki bireylerin büyük bir bölümünü işçiler oluştururken; hasta grubunu daha çok çiftçiler oluşturmaktadır.

Tablo 5. Grupların sigara kullanımına bağlı analizleri

| | | | Grup | | |
|--------|-----|---|---------|-------|--------|
| | | | kontrol | hasta | Toplam |
| sigara | var | S | 19 | 35 | 54 |
| | | % | 54,3 | 100,0 | 77,1 |
| | yok | S | 16 | 0 | 16 |
| | | % | 45,7 | 0,0 | 22,9 |
| Toplam | | S | 35 | 35 | 70 |
| | | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

$X^2=20,74$ $p=0,001$ $p<0,05$ önemli

Tablo-5'e göre her iki grup sigara kullanımı yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerin hepsi sigara kullanmaktadır.

Tablo 6. Grupların sigara bırakma yönünden analizleri

| | | | grup | | |
|----------------|------------|---|---------|-------|--------|
| | | | kontrol | hasta | Toplam |
| Sigara bırakma | bırakmış | S | 10 | 17 | 27 |
| | | % | 52,6 | 48,6 | 50,0 |
| | bırakmamış | S | 9 | 18 | 27 |
| | | % | 47,4 | 51,4 | 50,0 |
| Toplam | | S | 19 | 35 | 54 |
| | | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

$X^2=0,08$ $p=0,776$ $p>0,05$ önemsiz

Tablo-6'ya göre her iki gruptaki bireyler sigara bırakma yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 7. Grupların yıl içinde kullandıkları sigara paketi miktarı ve sigara bırakma süreleri yönünden analizleri

| | Grup | N | Mean | Std Deviation | Sonuç |
|-------------------------|---------|----|-------|---------------|----------|
| Sigara paket/yıl | kontrol | 19 | 52,37 | 10,58 | t=0,27 |
| | hasta | 35 | 51,57 | 10,20 | p=0,788* |
| Sigara bırakma süre/yıl | kontrol | 10 | 15,30 | 9,77 | t=2,55 |
| | hasta | 17 | 8,12 | 4,89 | p=0,017* |

Tablo-7'ye göre her iki gruptaki bireyler yıl içinde kullandıkları sigara paketi miktarı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark önemsizdir ($p>0,05$).

Her iki gruptaki bireyler sigara bırakma süreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$). Kontrol grubundaki bireyler sigarayı daha uzun süre önce bırakmışlardır.

Tablo 8. Hasta grubundaki bireylerin klinik bulgular yönünden analizi

| Klinik Bulgular | Var (%) | Yok (%) |
|-----------------|-----------|-----------|
| Yakınma | 35 (100) | – |
| Dispne | 35 (100) | – |
| Göğüs ağrısı | 10 (28,6) | 25 (74,4) |
| Öksürük | 25 (71,4) | 10 (28,6) |
| Balgam | 9 (25,7) | 26 (74,3) |
| Hemoptizi | – | 35 (100) |
| Alerji | 9 (25,7) | 26 (74,3) |
| Tüberküloz | 6 (17,1) | 29 (82,9) |
| Soygeçmiş | 13 (37,1) | 22 (62,9) |
| Muayene bulgusu | 35 (100) | – |
| Çomak parmak | 13 (37,1) | 22 (62,9) |
| Fıçı göğüs | 27 (77,1) | 8 (22,9) |
| Siyanoz | 24 (68,6) | 11 (31,4) |
| Vizing | 28 (80) | 7 (20) |
| Ronkus | 18 (51,4) | 17 (48,6) |
| Ral | 11 (31,4) | 24 (68,6) |
| Sessiz | 16 (45,7) | 19 (54,3) |

Tablo 9. Grupların beden kitle indekslerinin analizleri

| | grup | N | Mean | Std. Deviation | Sonuç |
|-----|---------|----|-------|----------------|----------|
| BMI | kontrol | 35 | 28,98 | 4,39 | t=15,48 |
| | hasta | 35 | 17,34 | ,64 | p=0,001* |

Tablo-9'a göre her iki gruptaki bireyler BMI yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubu BMI açısından kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Tablo 10. Grupların trigliserit yönünden analizleri

| | grup | N | Mean | Std. Deviation | sonuç |
|-------------|---------|----|--------|----------------|----------|
| Trigliserit | kontrol | 35 | 175,94 | 70,34 | t=5,84 |
| | hasta | 35 | 100,49 | 29,77 | p=0,001* |

Tablo-10'a göre her iki gruptaki bireylerin trigliserit ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerin trigliserit düzeyleri daha düşük bulunmuştur.

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Adropin, Desnutrin ve GLP-1 düzeylerinin analizi

| | | N | Mean | Std. Deviation | ortanca | Minimum | Maximum | Sonuç |
|-----------|---------|----|-------|----------------|---------|---------|---------|----------|
| ADROPİN | kontrol | 35 | 71,12 | 50,27 | 61,31 | 27,53 | 325,53 | P=0,002* |
| | hasta | 35 | 51,34 | 32,61 | 45,31 | 14,20 | 197,53 | |
| DESNUTRİN | kontrol | 35 | 6,47 | 4,09 | 5,37 | 3,69 | 26,85 | P=0,001* |
| | hasta | 35 | 4,45 | 1,61 | 4,25 | 1,67 | 10,74 | |
| GLP-1 | kontrol | 35 | 71,65 | 68,74 | 51,44 | 23,11 | 386,17 | P=0,006* |
| | hasta | 35 | 45,42 | 19,34 | 41,72 | 24,78 | 134,78 | |

* $p<0,05$ önemli

Tablo-11'e göre her iki gruptaki bireylerin Adropin, Desnutrin ve GLP-1 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Adropin, Desnutrin ve GLP-1 düzeylerinin hasta gruplarda daha düşük olduğu saptanmıştır.

Yaş ile Adropin ($r = 0,07$), Desnutrin ($r = -0,04$) ve GLP-1 ($r = -0,05$) arasında bulunan ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir ($p > 0,05$).

Hasta grubunda BMI ile Adropin ($r = 0,08$), Desnutrin ($r = 0,11$) ve GLP-1 ($r = -0,04$) arasında bulunan ilişki katsayıları önemsiz ve çok küçüktür ($p > 0,05$).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Belirgin bir fibrozis olmadan terminal bronşiyollerin distalinde bulunan hava keselerinin kalıcı ve tahrip edici genişlemesi amfizem olarak tanımlanır. Klinikte hastalarda ilerleyici bir dispne gözlenir. Hastalık ilerledikçe iştahsızlık ve kilo kaybını takiben gelişen kaşeksi kötü prognoz göstergesidir. Amfizemli hastalarda kapiler hasarın olması nedeniyle hastalığın ileri dönemlerinde hipoksemi ortaya çıkar. Amfizem patolojik bir tanımlama olup akciğer parankiminde gaz değişiminin yapıldığı alveolar duvarın yıkımını göstermektedir [99]. Amfizem kronik inflamasyonun alveol ve terminal hava yollarına ve nötrofil elastaza (NE) etkisinden oluşur. Ayrıca α -1-antitripsin eksikliği sonucunda da amfizem gözlenir. Amfizemli dokularda inflamatuvar hücrelerin ürettiği proteazlar, proteaz-antiproteaz dengesinin bozulmasına ve doku yıkımının artmasına neden olur. Amfizemde elastin ve kollajen yıkımı artar [100].

Yapılan bu çalışmayla amfizemli hastalarda karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli etkileri olan Adropin, Desnutrin (ATGL) ve Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) serum düzeylerinin ölçülerek, bu parametrelerin amfizem hastalığı tanı ve tedavisinde olabilecek etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Amfizem metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri bu parametrelerle inceledik. Literatür taraması sonucunda amfizem hastalığında bu parametrelerle yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bu anlamda çalışmamızın literatüre önemli katkılar sağlayacağını umut etmekteyiz.

Adropin lipid metabolizmasının ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde kilo kaybından bağımsız olarak etkilidir. Enerji homeostazı ve metabolik adaptasyonda hızlıca önemli rol oynar. Enerji metabolizması ile ilgili salınan bir peptid olan adropin yeni tedavilerin geliştirilmesinde etkin rol almaktadır. Enho ekspresyonu ile karaciğer tarafından salınan adropin, çeşitli makrobesin maddelerinin tüketilmesine bağlı olarak periferel lipid homeostazıyla ilgilidir. Salınım enerji durumu ve makrobesinlerin tüketilmesiyle oluşan endokrin sinyal veya hepatositlerde oluşan parakrin etki sonucu oluşur [14].

Yapılan bir çalışmada adropinin damarsal etkisine bakılmıştır. Adropinin eNOS ekspresyonunu direkt olarak artırdığı ve bu mekanizmayla endotel hücre (EC)

fonksiyonunu düzenlediği düşünülerek bir hipotez oluşturulmuştur. Sonuçta koroner arterde adropinin eNOS protein seviyelerini arttırdığını bulmuşlardır. Adropinle eNOS oluşumunun ve eNOS ile ilgili olayların artması EC ile ilgili kritik olaylarda etkilidir. Bunlar; proliferasyon, migrasyon, geçirgenlik, apoptozdur ve hepsi eNOS aktivasyonu ile artar. Diyabet ve obezite gibi hastalıklarda adropin bazlı tedaviler endotel fonksiyonunu, angiogenezi ilerlemesini ve ateroskleroza düzeltebilir [16].

Bir başka araştırmada alkolle indüklenmiş sirozda adropin düzeyine bakılmıştır. Adropin karaciğer dışında beyin ve pankreasta da üretilir. Derişimi patolojik durumlarda değişir. Adropinin düşük seviyelerine obeziteye bağlı insülin direnci, gestasyonel diyabet, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve endotel disfonksiyonu neden olur. Adropin seviyelerinin artması kalp hastalıkları, tip 2 diyabet ve diyabetik nefropatide görülür. Sonuçta adropin düzeyleri sirozlu hastalarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Adropin seviyesinin yükselmesi, feed back mekanizması aktivasyonu sonucu ekstra hepatik sentezinin artmasıyla bağlantılı olabilmektedir [101].

Bir araştırmada MPO-ANCA (miyeloperoksidan-antinötrofil sitoplazmik antikor) birlikteliği ile oluşan akciğer harabiyetinde adropin seviyelerine bakılmıştır. ANCA ile oluşan vaskülitler hayatı tehdit eder, böbrek ve akciğer harabiyetine sebep olurlar. Enho mutasyonu sonucu oluşan adropin eksikliğinde endotel hücre aktivasyonu gerçekleşir. TNF- α ile indüklenen vasküler inflamasyon görülür. Sonuçta Enho mutasyonu veya adropin eksikliğinin endotel hücre aktivasyonunda önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür [102].

Diğer bir çalışmada polikistik over sendromlu hastalarda adropin ve lipokalin düzeyleri incelenerek; adropinin insülin bağımsız azaldığı ve polikistik over için iyi bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır [103].

NO, özellikle pulmoner hipertansiyon olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde önemli etkilere sahiptir. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin düzenlenmesinde NO'den yararlanır. NO birçok hastalıkta selektif pulmoner vazodilatör olarak kullanılır [104]. NO akciğerde fizyolojik bir haberci olabilir. NOS akciğer epiteli ve diğer pulmoner hücrelerde mevcut olup, sinirsel bronkodilatasyon aracıdır [105].

Bir araştırmada KOAH'lı hastalarda nitrik oksit düzeyi düşük bulunmuştur [106]. Amfizem, akciğerdeki hava akımı kısıtlılığı ile karakterize KOAH'nın bir parçası

olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple amfizemli hastalarda da NO düzeyinin düşük olması beklenmektedir. Biz de araştırmamızda amfizemli hasta kan serumlarında adropin düzeylerini kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin kan serumuna göre daha düşük bulduk. eNOS ekspresyonunda direkt etkisi olan Adropin seviyesindeki düşüşün NO sentezinin azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. İlerleyen zamanlarda yapılacak çalışmalarda amfizem hastalığında NO çalışılıp literatüre önemli katkılar sağlanacağı ve belkide amfizem tedavisinde kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Bunun yanı sıra, daha önce incelenen pek çok çalışmada olduğu gibi Adropin seviyesi patolojik durumlarda değişebilmektedir. Amfizem hastalarında oluşan kronik inflamasyonun etkisiyle meydana gelen patolojik süreçler Adropin sentezini olumsuz etkilemiş ve serum Adropin düzeyini düşürmüş olabilir.

486 amino asitlik adiposit bir protein olan Desnutrin (ATGL) düşük enerji durumlarında lipaz görevi görür. Dolayısıyla trigliserit hidrolizi arttığında desnutrin sentezi artar [76]. Desnutrin, adipositlerde AMPK ile fosforile edilir ve lipoliz artar. Yağ asidi oksidasyonu termogenenin UCP-1 indüksiyonu oluşur [107]. Yağ asitleri beyaz adipoz dokuda lipit damlacıklarında triaçil gliserol halinde depolanır. Bunlar enerji oluşumu için başlıca substrattır. Triaçil gliserollerini yağ asidi ve diaçil gliserole hidroliz eden ATGL, lipolizde birinci basamak için hız sınırlayıcı enzim olarak görev yapar [77]. Yağ asitlerinin plazmada yükselen derişimi ve fazla lipit depolanması, insülin hedef dokularda insülin rezistansı ve tip 2 diyabet oluşmasında majör faktördür. Bu sonuç hormon duyarlı lipaz ve ATGL eksikliği olan farelerle yapılan çalışmadan elde edilmiştir [19].

Yapılan bir çalışmada ATGL ve HSL' nin trigliserit yıkımına katkıda bulunan majör enzim olduğu, in vitro hücre kültürlerinde gösterilmiştir. ATGL ve HSL' nin etkisi inhibitör kullanılarak bulunmuştur. Trigliserit hidrolizi için ATGL ve HSL adipoz dokuda en önemli lipazlardır [17].

Kaşeksili kanser hastalarında yapılan bir araştırmada ATGL ve HSL düzeylerine bakılmıştır. Kaşekside kas ve adipoz doku kaybı vardır. Çalışmada ATGL veya HSL eksikliğinin lipoliz inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Farelere akciğer karsinoma veya B16 melanoma hücrelerinin enjeksiyonu tümör büyümesine, beyin adipoz doku kaybına ve gastrocnemius kasın belirgin azalmasına neden olur. Tümör dirençli ATGL eksikliği olan farelerde adipoz doku lipolizi, miyozit apoptozu, proteozomal kas yıkımı

ve kas kaybı oluşur. Sonuçta adipoz lipit depoları katabolizmasının artışı beyaz adipoz doku ve kas kaybına neden olur [108].

Göçmen H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; stabil KOAH hastalarında serum TG düzeyinin amfizem paterni ve hastalığın ağırlığını gösteren parametreler ile ilişkisi tespit edilmiştir. Serum TG düzeyleri ile spirometrik değerler arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Amfizem parametrelerinin serum TG düzeyi düşük olgularda daha azaldığı gözlenmiştir. Bunun üzerine, serum TG düzeyinin hastalığın ağırlığını, amfizem yapısını ve hipoksinin sistemik etkilerini göstermede etkin bir parametre olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sonuçta sistemik inflamasyona bağlı KOAH'da zamanla artış gösteren hipoksi, lipit metabolizmasını etkilemiş ve serum TG düzeylerinde azalma gerçekleştirmiştir [109].

Başka bir araştırmada KOAH hastalarında lipit parametreleri incelenmiştir. Bu hastalarda serum lipit düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hipoksik ortamda glikoliz yolunda asetil CoA'nın oluşmaması ve lipit yapımında azalma olması şeklinde açıklanmıştır [110].

Biz de çalışmamızda hasta grubu serum Desnutrin ve TG düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulduk. KOAH'da hastalığın gelişimiyle beraber artan hipoksi düzeyi, lipid metabolizmasında bazı değişikliklere, bazı bozulmalara yol açmıştır. Hipoksi sonucu serum heparin düzeylerinin artmasıyla ilişkili olarak lipoprotein seviyesinin arttığı Göçmen H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tespit edilmiştir. Bunun sonucunda serum lipit seviyesinin olumsuz etkileneceği düşünülmektedir. Ayrıca KOAH ve amfizem gibi hipoksemik şartlar varlığında pirüvik asit glikoliz yoluyla laktik aside dönüşür. Bu durum da serum lipit düzeylerinde düşüşe neden olur. Bu bilgiler ışığında amfizemdeki kronik inflamasyon sonucu artan hipoksiyle beraber lipit metabolizması bozulmuş, TG ve Desnutrin düzeyi azalmış olabilmektedir. Bu sonuç bizim bulgularımızla uyumludur.

Gıda alımı sonrası bağırsaktan inkretin hormonlar şeklinde tanımlanan hormonlar salgılır. Bunlar glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) olarak adlandırılır. İleum ve kolonda bulunan L hücrelerinden salınan GLP-1, insülin salınımını artırır. Bu hormonlar hayvan deneyleri sonucu erken dönem diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer alır. GLP-1, hipergliseminin azalmasında, glukoz bağımlı insülin sekresyonunun uyarılmasında ve

vücut ağırlığının azalmasında etkilidir [111]. 29 amino asitten oluşan bir hormon olan GLP-1, esas olarak pankreas adacık hücrelerine etki ederek beta hücre proliferasyonu ve yenilenmesini sağlar. Pankreas adacık dışındaki reseptörleriyle gastrik sekresyon ve boşalmayı baskıladığı gibi kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkilere de sahiptir [93, 112].

Alzheimer ve diğer nörodegeneratif hastalıklarda GLP-1 çalışılmıştır. İn vitro ve in vivo çalışmalar GLP-1'in koruyucu etkisinin önemini ve Alzheimer, Parkinson gibi nörodegeneratif hastalıklarda nöronal büyüme faktöre benzer hareket ettiğini kanıtlar niteliktedir. GLP-1 kullanımının insülin ile karşılaştırılınca, hipoglisemiyi engellemede ve normoglisemik kişilerde kullanımı daha avantajlıdır. GLP-1 analogları ile yapılan prelinik çalışmalarla Alzheimer ve Parkinson için ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Alzheimerda yapılan çeşitli prelinik çalışmalar GLP-1 analogu olan 'liraglutid'in birçok koruyucu etkisinin altını çizmiştir. Bunlar sinaptik potansiyel değişimi, nöroinflamasyon ve amiloid oluşumu azalmasıdır. En önemli olanı ise hafıza fonksiyonlarının artmasıdır. Bu veriler ışığında, GLP-1'in nörodegeneratif hastalıklar için koruyucu etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır [113].

Başka bir çalışmada diyabette GLP-1 ile santral ve periferel sinir sistemi araştırılmıştır. GLP-1'in iştah düzenlenmesi, glukoz homeostazı ve nörokoruyucu etkisine bakılmıştır. GLP-1; HbA1c'nin azaltılması, insülinin stimile edilmesi, glukagon sekresyonunun inhibisyonu ve vücut ağırlığının azaltılması gibi tip 2 diyabeti düzeltici etkilere sahiptir. Pek çok çalışma GLP-1'in nörokoruyucu etkisi olduğunu gösterir. Diyabete bağlı serebrovasküler hastalıklarda koruyucu ve azaltıcı rol oynayabilir. Sonuçta GLP-1'in tip 2 diyabette ve birçok metabolik yolda koruyucu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir [114].

Bu bilgileri destekler nitelikteki başka bir çalışma ise; Vasküler endotelial hücrelerde GLP-1 analogu olan Liraglutid ile yapılmıştır. Liraglutid'in NO oluşumunu indüklediği ve TNF- α 'yı inhibe ettiği, ayrıca NF-KB aktivasyonunu artırdığı saptanmıştır. Liraglutid, eNOS'u fosforilleyip eNOS aktivitesini artırır [95].

Yapılan birçok çalışmada GLP-1'in anti-diyabetik özelliğinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkilerinin de olduğu saptanmıştır. GLP-1 analogu olan Eksenatid ile yapılan çalışmada enflamasyonda ve kaspaz 3 aktivitesinde ciddi oranda azalma gözlenmiştir [94].

Biz de çalışmamızda kontrol grubuna göre hasta grubu serum GLP-1 düzeylerini düşük bulduk. Daha önce yapılan pek çok çalışmanın desteklediği bilgiler ışığında; KOAH gibi birçok akciğer hastalığının tedavisinde kullanılan serum NO miktarının azalmış olabileceğini ve GLP-1 seviyesini de bu yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra, serum GLP-1 seviyesindeki azalışın, amfizemli hastaların karbonhidrat-lipit metabolizmasında meydana gelen defektten de kaynaklanmış olabileceği muhtemeldir. Anti-inflamatuvar özelliğe sahip GLP-1 seviyesi, amfizem hastalarındaki kronik inflamasyon maruziyetinden olumsuz etkilenmiş olabilmektedir.

Sonuç olarak, Adropin, Desnutrin ve GLP-1 düzeylerinin amfizem patofizyolojisindeki etkilerini tespit etmek amacıyla yaptığımız bu çalışmada; Adropin ($p=0,002$), Desnutrin ($p=0,001$) ve GLP-1 ($p=0,006$) düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Amfizemli hastalarda serum Adropin, Desnutrin ve GLP-1 düzeyleri, herhangi sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireylere göre daha düşüktür. eNOS ekspresyonunda etkisi olan Adropin ve GLP-1 seviyesindeki düşüşün NO sentezinin azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca amfizemli hastalarda görülen iştahsızlık ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak yaşanan kilo kaybı sonucu Adropin ve GLP-1 düzeyleri azalmış olabilir. Adropinin enerji ihtiyacı ve beslenmeye göre dolaşıma salınması ve gastrointestinal sistem hormonu olan GLP-1'in de besin alımı sonrası kan glukoz seviyesindeki artışa bağlı olarak sekrete edilmesi, amfizemli hastalarda seviyelerinin azalmasını olası kılmaktadır. Desnutrin seviyesindeki azalmanın ise amfizem hastalığında gelişen hipoksi sonucu meydana gelen bazı defektlere ve dolayısıyla TG düzeyinin azalmasına bağlı olabileceği kanısındayız. Hipoksik ortamda asetil CoA'nın oluşmaması, pürivik asitin glikoliz yoluyla laktik aside dönüşmesi, serum heparin seviyesinin artmasıyla beraber lipoprotein lipaz sentezindeki artış ve sonuçta serum lipit düzeyinin olumsuz etkilenmesi gibi durumlar gözlenir. Böylece TG ve Desnutrin seviyesi düşmüş olabilir. Bunların yanı sıra amfizem hastalığında gelişen kronik inflamasyona maruziyet sonucunda ve karbonhidrat-lipit homeostazının bozulmasıyla beraber serum Adropin, Desnutrin ve GLP-1 seviyeleri azalmış olabilmektedir.

Elde ettiğimiz bulgular, literatürdeki ilk verileri oluşturacağından, zamanla yapılabilecek daha kapsamlı araştırmalara ışık tutar niteliktedir. Bu parametrelerin

amfizem hastalığı teşhis ve tedavisiyle ilgili yeni gelişmelere önemli katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf
2. Yüksel, M., & Balcı, A. A. (2015). Göğüs Cerrahisi: " Kırmızı Kitap". Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s.301-312.
3. Snider, G. L., Kleinerman, J., Thurlbeck, W. M., & Bengali, Z. H. (1985). The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases, workshop. *Am Rev Respir Dis*; 132: 182-185.
4. Sharafkhaneh, A., Hanania, N. A., & Kim, V. (2008). Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(4), 475-477.
5. Cooper, J. D., Patterson, G. A., Sundaresan, R. S., Trulock, E. P., Yusen, R. D., Pohl, M. S., & Lefrak, S. S. (1996). Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 112(5), 1319-1330.
6. Weissler, J. C. (1987). Southwestern Internal Medicine Conference: Pulmonary emphysema: current concepts of pathogenesis. *The American journal of the medical sciences*, 293(2), 125-138.
7. Shapiro, S. D., Snider, G. L., & Rennard, S. I. (2005). Chronic bronchitis and emphysema. Laboratory findings (chest radiography). In: Mason RJ, Mumiy JF, Broaddus VC, Nadel JA, editors. MUITay and Nadel's Textbook of respiratory medicine, 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 1118.
8. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., ... & AlMazroa, M. A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2095-2128.
9. Baraldo, S., Turato, G., Saetta, M., 2012, Pathophysiology of the Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Respiration*, 84,89–97.
10. Türk Toraks Derneği, KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu (2010).
11. Morris, D. G., & Sheppard, D. (2006). Pulmonary emphysema: when more is less. *Physiology*, 21(6), 396-403.

12. Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., ... & Marks, D. (2008). Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition*, 27(6), 793-799.
13. Landbo, C., Prescott, E. V. A., Lange, P., Vestbo, J., & Almdal, T. P. (1999). Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(6), 1856-1861.
14. Kumar, K. G., Trevaskis, J. L., Lam, D. D., Sutton, G. M., Koza, R. A., Chouljenko, V. N., ... & Ferrante Jr, A. W. (2008). Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism*, 8(6), 468-481.
15. Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Yilmaz, M., Kalayci, M., ... & Kendir, Y. (2013). Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, 380(1-2), 73-81.
16. Lovren, F., Pan, Y., Quan, A., Singh, K. K., Shukla, P. C., Gupta, M., ... & Verma, S. (2010). Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*, 122(11_suppl_1), S185-S192.
17. Schweiger, M., Schreiber, R., Haemmerle, G., Lass, A., Fledelius, C., Jacobsen, P., ... & Zimmermann, R. (2006). Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 281(52), 40236-40241.
18. Duncan, R. E., Wang, Y., Ahmadian, M., Lu, J., Sarkadi-Nagy, E., & Sul, H. S. (2010). Characterization of desnutrin functional domains: critical residues for triacylglycerol hydrolysis in cultured cells. *Journal of lipid research*, 51(2), 309-317.
19. Zechner, R., Kienesberger, P. C., Haemmerle, G., Zimmermann, R., & Lass, A. (2009). Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *Journal of lipid research*, 50(1), 3-21.
20. Hoy, A. J., Bruce, C. R., Turpin, S. M., Morris, A. J., Febbraio, M. A., & Watt, M. J. (2011). Adipose Triglyceride Lipase-Null Mice Are Resistant to High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance Despite Reduced Energy Expenditure and Ectopic Lipid Accumulation. *Endocrinology*, 152(1), 48-58.
21. Drucker, D. J. (2006). The biology of incretin hormones. *Cell metabolism*, 3(3), 153-165.

22. Li, Y., Hansotia, T., Yusta, B., Ris, F., Halban, P. A., & Drucker, D. J. (2003). Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates β cell apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(1), 471-478.
23. Drucker, D. J., & Asa, S. (1988). Glucagon gene expression in vertebrate brain. *Journal of Biological Chemistry*, 263(27), 13475-13478.
24. Hölscher, C. (2014). Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *Journal of Endocrinology*, 221(1), T31-T41.
25. Taraseviciene-Stewart, L., & Voelkel, N. F. (2008). Molecular pathogenesis of emphysema. *The Journal of clinical investigation*, 118(2), 394-402.
26. Hind, M., & Maden, M. (2011). Is a regenerative approach viable for the treatment of COPD?. *British journal of pharmacology*, 163(1), 106-115.
27. Snider, G. L. (1995). Defining chronic obstructive pulmonary disease. In *Chronic obstructive pulmonary disease* (pp. 1-8). Springer, Boston, MA.
28. American Thoracic Society. (1995). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*, 152, 577-120.
29. Chapman, K. R., Mannino, D. M., Soriano, J. B., Vermeire, P. A., Buist, A. S., Thun, M. J., ... & Aldington, S. (2006). Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 27(1), 188-207.
30. Buist, A. S. (1996). Risk factors for COPD. *European Respiratory Review*, 6(39), 253-258.
31. Tzanakis, N., Anagnostopoulou, U., Filaditaki, V., Christaki, P., Siafakas, N., & COPD Group of the Hellenic Thoracic Society. (2004). Prevalence of COPD in Greece. *Chest*, 125(3), 892-900.
32. Baykal, Y. (1976). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks*, 24, 3-18.
33. Kocabas, A., Hancioglu, A., Turkyilmaz, S., Unalan, T., Umut, S., Cakir, B., ... & Buist, S. (2006). Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(Suppl A), A543.
34. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.

35. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey 2006.
36. Foreman, M. G., Campos, M., & Celedón, J. C. (2012). Genes and chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Clinics*, 96(4), 699-711.
37. Bals, R. (2010). Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(5), 629-633.
38. Jindal, S. K., Aggarwal, A. N., Chaudhry, K., Chhabra, S. K., D Souza, G. A., Gupta, D., ... & Vijayan, V. K. (2006). A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian journal of chest diseases and allied sciences*, 48(1), 23.
39. Mannino, D. M., Homa, D. M., Akinbami, L. J., Ford, E. S., & Redd, S. C. (2002). Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ*, 51, 1-16.
40. Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (Eds.). (2006). *Global burden of disease and risk factors*. The World Bank.
41. Lee, J. H., Hanaoka, M., Kitaguchi, Y., Kraskauskas, D., Shapiro, L., Voelkel, N. F., & Taraseviciene-Stewart, L. (2012). Imbalance of apoptosis and cell proliferation contributes to the development and persistence of emphysema. *Lung*, 190(1), 69-82.
42. Aryal, S., Diaz-Guzman, E., & Mannino, D. M. (2013). COPD and gender differences: an update. *Translational Research*, 162(4), 208-218.
43. Annesi-Maesano, I. (2006). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Monograph*, 38, 41-70.
44. Yıldırım, N. (2005). KOAH patogenezi (Ed. Umut, S., Yıldırım, N. Kronik Obstrüktif Akciger Hastaligi (KOAH). Doctoral dissertation) .Turgut yayıncılık, İstanbul, p.41-57.
45. Travis, J., Pike, R., Imamura, T., & Potempa, J. (1994). The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 150(6), S143.
46. Tuder, R. M., McGrath, S., & Neptune, E. (2003). The pathobiological mechanisms of emphysema models: what do they have in common?. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 16(2), 67-78.

47. Stockley, R. A. (1997). New perspectives on the protease/antiprotease balance. *European Respiratory Review*, 7(43), 128-130.
48. MacNee, W. (2001). Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *European journal of pharmacology*, 429(1-3), 195-207.
49. Rahman, I. (2005). Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys*, 43(1): 167-88.
50. Hung, R. W., & Chow, A. W. (2004). Dissecting the "end game": clinical relevance, molecular mechanisms and laboratory assessment of apoptosis. *Clinical and investigative medicine*, 27(6), 324-345.
51. Henson, P. M., Vandivier, R. W., & Douglas, I. S. (2006). Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease?. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(8), 713-717.
52. Fujino, N., Ota, C., Takahashi, T., Suzuki, T., Suzuki, S., Yamada, M., ... & Kubo, H. (2012). Gene expression profiles of alveolar type II cells of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *BMJ open*, 2(6), e001553.
53. Saryal, B., & Acıcan, T. (2003). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara, s.50-55.
54. Van Ede, L., Yzermans, C. J., & Brouwer, H. J. (1999). Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*, 54(8), 688-692.
55. Schols, A. M. W. J. (2000). Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine*, 6(2), 110-115.
56. Agusti, A. G. N., Noguera, A., Sauleda, J., Sala, E., Pons, J., & Busquets, X. (2003). Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 21(2), 347-360.
57. Baarends, E. M., Schols, A. M., Slebos, D. J., Mostert, R., Janssen, P. P., & Wouters, E. F. (1995). Metabolic and ventilatory response pattern to arm elevation in patients with COPD and healthy age-matched subjects. *European Respiratory Journal*, 8(8), 1345-1351.
58. Stern, E. J., & Frank, M. S. (1994). CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR. American journal of roentgenology*, 162(4), 791-798.

59. Chung, K. F. (2005). The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(4), 347-354.
60. Wright, J. L., & Churg, A. (2006). Advances in the pathology of COPD. *Histopathology*, 49(1), 1-9.
61. Husein, A. N., & Kumar, V. (2005). The Lung. In: Kumar AV, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed: Elsevier Saunders. p.711-72.
62. Teramoto, S., & Fukuchi, Y. (1996). Bullous emphysema. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2(2), 90-96.
63. Hansel, T. T., & Barnes, P. J. (2004). Clinical aspects of COPD. In: Hansel TT, Barnes PJ (Eds). *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. The Parthenon Publishing Group, London, p.77-115.
64. Kalyoncu, F. (1998). Hava yolu hastalıkları. Barış, İ. (Ed.), *Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım Kitabı. Atlas Kitapçılık*, Ankara, s.101-47.
65. Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., ... & Davis, M. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The lancet oncology*, 12(5), 489-495.
66. Mirici, A., & Kocabaş, A. (2008). Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Galenos Yayıncılık*, İstanbul.
67. Webb, W. R. (1997). Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR. American journal of roentgenology*, 169(3), 637-647.
68. Wagner, P. D. (1991). Effects of COPD on gas exchange. *Cherniac NS. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia: WB Saunders Company*, 73-79.
69. Sayın, O., Tokgöz, Y., & Arslan, N. (2014). Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 27(5-6), 479-484.
70. Butler, A. A., Tam, C. S., Stanhope, K. L., Wolfe, B. M., Ali, M. R., O'keeffe, M., ... & Havel, P. J. (2012). Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3783-3791.

71. Celik, E., Yilmaz, E., Celik, O., Ulas, M., Turkcuoglu, I., Karaer, A., ... & Aydin, S. (2013). Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of perinatal medicine*, 41(4), 375-380.
72. Celik, A., Balin, M., Kobat, M. A., Erdem, K., Baydas, A., Bulut, M., ... & Aydin, S. (2013). Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovascular therapeutics*, 31(3), 174-178.
73. Topuz, M., Celik, A., Aslantas, T., Demir, A. K., Aydin, S., & Aydin, S. (2013). Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Investigative Medicine*, 61(8), 1161-1164.
74. Wu, L., Fang, J., Chen, L., Zhao, Z., Luo, Y., Lin, C., & Fan, L. (2014). Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 52(5), 751-758.
75. Lian, W., Gu, X., Qin, Y., & Zheng, X. (2011). Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Internal medicine*, 50(15), 1523-1527.
76. Villena, J. A., Roy, S., Sarkadi-Nagy, E., Kim, K. H., & Sul, H. S. (2004). Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *Journal of Biological Chemistry*, 279(45), 47066-47075.
77. Zimmermann, R., Strauss, J. G., Haemmerle, G., Schoiswohl, G., Birner-Gruenberger, R., Riederer, M., ... & Zechner, R. (2004). Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*, 306(5700), 1383-1386.
78. Jenkins, C. M., Mancuso, D. J., Yan, W., Sims, H. F., Gibson, B., & Gross, R. W. (2004). Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48968-48975.
79. Holm, C. (2003). Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc T*, 31, 1120-1124.

- 80.** Langin, D. (2006). Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacological Research*, *53*(6), 482-491.
- 81.** Choi, Y. H., Park, S., Hockman, S., Zmuda-Trzebiatowska, E., Svennelid, F., Haluzik, M., ... & Taira, M. (2006). Alterations in regulation of energy homeostasis in cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B-null mice. *The Journal of clinical investigation*, *116*(12), 3240-3251.
- 82.** Haemmerle, G., Lass, A., Zimmermann, R., Gorkiewicz, G., Meyer, C., Rozman, J., ... & Kratky, D. (2006). Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science*, *312*(5774), 734-737.
- 83.** Nauck, M. A. (2011). Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *The American journal of medicine*, *124*(1), S3-S18.
- 84.** Elrick, H., Stimmler, L., Hlad Jr, C. J., & Arai, Y. (1964). Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *24*(10), 1076-1082.
- 85.** Hölscher, C. (2010). The role of GLP-1 in neuronal activity and neurodegeneration. In *Vitamins & Hormones*, Vol. 84, pp. 331-354.
- 86.** Manandhar, B., & Ahn, J. M. (2015). Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogs: Recent Advances, New Possibilities, and Therapeutic Implications. *Journal of Medicinal Chemistry*, *58*(3), 1020-1037.
- 87.** Holz, G. G., Kiihtreiber, W. M., & Habener, J. F. (1993). Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature*, *361*(6410), 362.
- 88.** Fehmann, H. C., Göke, R., & Göke, B. (1995). Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocrine reviews*, *16*(3), 390-410.
- 89.** Gromada, J., Dissing, S., Bokvist, K., Renström, E., Frøkjær-Jensen, J., Wulff, B. S., & Rorsman, P. (1995). Glucagon-like peptide I increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting β TC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilization. *Diabetes*, *44*(7), 767-774.

90. Buteau, J., Roduit, R., Susini, S., & Prentki, M. (1999). Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia*, 42(7), 856-864.
91. Drucker, D. J. (2003). Glucagon-like peptide-1 and the islet β -cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*, 144(12), 5145-5148.
92. Egan, J. M., Bulotta, A., Hui, H., & Perfetti, R. (2003). GLP1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 19(2), 115-123.
93. Sobrino Crespo, C., Perianes Cachero, A., Puebla Jiménez, L., Barrios, V., & Arilla Ferreiro, E. (2014). Peptides and food intake. *Frontiers in endocrinology*, 5, 58.
94. Cechin, S. R., Perez-Alvarez, I., Fenjves, E., Molano, R. D., Pileggi, A., Berggren, P. O., ... & Pastori, R. L. (2012). Anti-inflammatory properties of exenatide in human pancreatic islets. *Cell transplantation*, 21(4), 633-648.
95. Hattori, Y., Jojima, T., Tomizawa, A., Satoh, H., Hattori, S., Kasai, K., & Hayashi, T. (2010). RETRACTED ARTICLE: A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia*, 53(10), 2256.
96. Perry, T. A., & Greig, N. H. (2004). A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1. *Current drug targets*, 5(6), 565-571.
97. Erbaş, O., Sarac, F., Aktuğ, H., & Peker, G. (2014). Detection of impaired cognitive function in rat with hepatosteatosis model and improving effect of GLP-1 analogs (exenatide) on cognitive function in hepatosteatosis. *The Scientific World Journal*, 2014.
98. Erbaş, O., Akseki, H. S., Solmaz, V., Aktuğ, H., & Taşkıran, D. (2014). Fatty liver-induced changes in stereotypic behavior in rats and effects of glucagon-like peptide-1 analog on stereotypy. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 30(9), 447-452.
99. Ulubay, G., Yıldız, Ö. (2013). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, *Rotatıp Kitapevi*, Ankara, s-81.
100. Hogg, J., & Senior, R. (2002). Chronic obstructive pulmonary disease c 2: Pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax*, 57(9), 830-844.

- 101.** Prystupa, A., Kiciński, P., Luchowska-Kocot, D., Sak, J., Prystupa, T., Chen, K. H., ... & Załuska, W. (2018). Afamin and adropin in patients with alcohol-induced liver cirrhosis. *Ann Agric Environ Med*, 25(3), 527-531.
- 102.** Gao, F., Fang, J., Chen, F., Wang, C., Chen, S., Zhang, S., ... & Liu, Q. (2016). Enho mutations causing low adropin: a possible pathomechanism of MPO-ANCA associated lung injury. *EBioMedicine*, 9, 324-335.
- 103.** Gök, S. (2014). Polikistik over sendrom'lu hastalarda adropin ve lipokalin düzeylerinin incelenmesi, Doctoral dissertation, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pamukkale.
- 104.** Güray, A., Samancı, N., Ovalı, F., & Dağoğlu, T. (1997). Nitrik oksit: fizyolojisi ve klinik önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17(2), 115-119.
- 105.** Kılıç, H., & Yıldız, L. (1998). Hastalık ve Sağlıkta Nitrik oksit. *AÜTD*, 30: 75-80.
- 106.** Tanboğa, K., Bilgin, C., Akdoğan, M., Özkan, A. D., & Çakar, A. E. (2019). Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA) Tedavisinin Nitrik Oksit (NO) ve Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Düzeylerine Etkisi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 13-23.
- 107.** Ahmadian, M., Abbott, M. J., Tang, T., Hudak, C. S., Kim, Y., Bruss, M., ... & Wang, Y. (2011). Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype. *Cell metabolism*, 13(6), 739-748.
- 108.** Das, S. K., Eder, S., Schauer, S., Diwoky, C., Temmel, H., Guertl, B., ... & Zimmermann, R. (2011). Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science*, 333(6039), 233-238.
- 109.** Göçmen, H., Ediger, D., Uzaslan, E., & Ege, E. (2011). Stabil Kronik Obstruktif Akciğer Hastalarında Serum Trigliserit Düzeyinin Amfizem Paterni ve Hastalığın Ağırlığını Gösteren Parametreler ile İlişkisi. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi*, 33(4), 289-294.
- 110.** Ergen, H., Saraç, S., Saygı, A., Arslan, Z., & Köklü, S. (2008). Assesment of serum lipid values in COPD patients. *Eurasian Journal of Pulmonology*, 10(3), 168-171.
- 111.** Çolak, R. (2012). Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(1s), 30-38.

- 112.** Güçlü, F., Ozmen, B., Hekimsoy, Z., & Kafesciler, S. O. (2007). Glukagon like peptid-1. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 27(3), 386-393.
- 113.** Calsolaro, V., & Edison, P. (2015). Novel GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *CNS drugs*, 29(12), 1023-1039.
- 114.** Muscogiuri, G., DeFronzo, R. A., Gastaldelli, A., & Holst, J. J. (2017). Glucagon-like peptide-1 and the central/peripheral nervous system: crosstalk in diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(2), 88-103.



7. EKLER

Ek 1. Soru Formu

| Adı Soyadı | Yaş/cins | Doğum yeri/yaşadığı | Meslek | Boy | Ağırlık | Telefon |
|------------|----------|---------------------|--------|-----|---------|---------|
| | | | | | | |

Dosya Numarası:

Sigara Öyküsü

| Sigara/süre | Paket/yıl | Bırakmış | Süre | Alkol/süre | Diğer/süre |
|-------------|-----------|----------|------|------------|------------|
| | | | | | |

Yakınmaları

| Dispne/süre | Göğüs ağrısı/süre | Öksürük/süre | Balgam/süre | Hemoptizi/süre |
|-------------|-------------------|--------------|-------------|----------------|
| | | | | |

MMRC Skalası

| | | |
|---|---|--|
| 0 | Nefes darlığı yok | |
| 1 | Yokuş çıkarken ya da düz yolda hızlı hareket ederken dispne olması | |
| 2 | Düz zeminde yaşlılarına göre daha yavaş hareket etmesi ya da durmak zorunda kalması | |
| 3 | Düz zeminde 100 m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalması | |
| 4 | Eve bağımlı olması, giyinirken bile nefes darlığının olması | |

Komorbiter

| Diyabet | KAH | HT | KKY | Böbrek hast. | GİS Hast. | Psikiatrik | Osteoporoz | İnme |
|---------|-----|-------------|-----|--------------|-----------|------------|------------|-------|
| | | | | | | | | |
| Anemi | | Bronşektazi | | OSAS | | Malignite | | Diğer |
| | | | | | | | | |

Özgeçmiş

| Alleji | Ameliyat | Hobiler | Tbc | Asbest | Biyomass |
|--------|----------|---------|-----|--------|----------|
| | | | | | |

Dosya Numarası:

| | | | | |
|------|-------|--------|-----|-------|
| KOAH | Astım | Kanser | Tbc | Diğer |
| | | | | |

Soygeçmiş

Kullandığı ilaçlar;

Muayene Bulguları

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------|---------------------------|-----|--------|----------------|
| Doğal | Fıçı göğüs | Siyanoz | Vizing | Ronküs | Ral | Sessiz | Pretibial ödem |
| | | | | | | | |
| Yardımcı solunum kaslarını kullanma | Büzük dudak solunumu | Boyun venöz dolgunluğu | Ekspiryumda Uzama | Solunum seslerinde azalma | | | |
| | | | | | | | |

Kan Gazları

| | | | | | | |
|----|-----------------|----------------|------------------|-----------------|-------|-----------------------|
| pH | CO ₂ | O ₂ | HCO ₃ | SO ₂ | Diğer | Pulse SO ₂ |
| | | | | | | |

Solunum fonksiyon testleri

| | | | | | | | |
|-------|-----|-----------|-----------|---------------|------|-------|------|
| FEV 1 | FVC | FEV 1/FVC | FEF 25-75 | EKO bulguları | USOT | Nebül | NİMV |
| | | | | | | | |

Akciğer grafisi;

Toraks BT;

Ek 2. Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Amfizem hastalığında Adropin, Desnutrin ve Glukagon benzeri peptid-1 düzeylerinin belirlenmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | | |
|----------------------|------------------|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas |
| | TELEFON | 0 346 219 10 10 / Dahili: 2092 |
| | FAKS | - |
| | E-POSTA | cuetikkurul@gmail.com |

| | | | | | |
|--|--|---|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Prof. Dr. Sevtap Bakır | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Biyokimya | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı | | | |
| | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | -- | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | -- | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | -- | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | -- | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | | <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| Diger ise belirtiniz | | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Gülay Ediririr
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Amfizem hastalığında Adropin, Desnutrin ve Glukagon benzeri peptid-1 düzeylerinin belirlenmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | |
|--------------------------------|---|--------------------------|-------------------|--|--|
| | | ARAŞTIRMA PROTOKOLU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | |
| | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | |
| | DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:2018-06/19 | Tarih: 26.06.2018 | | | |
| | <p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p> | | | | |

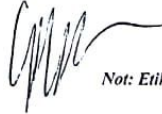
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---------------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönm |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | İmza | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| | | | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönm | Gastroenteroloji | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | İzinli |
| Doç. Dr. Ayşe Demirkazık | Biyofizik | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | İzinli |
| Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan | Protetik Diş Tedavisi | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |
| Doç. Dr. Gülay Yıldırım | Tıp Tarihi ve Etik | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |
| Doç. Dr. Ahmet Altun | Tıbbi Farmakoloji | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |
| Dr. Öğret. Üyesi Ziyet Çınar | Biyoistatistik | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |
| Dr. Öğret. Üyesi Mahmut Ekici | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |
| Dr. Öğret. Üyesi Hatice Acar Çınar | Din Psikolojisi | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |
| Uzm. Dr. Levent Sağlam | Aile Hekimi | Hafik ASM | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |
| Uzm. Dr. Mustafa Tosun | Dermatoloji | Sivas Numune Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | İzinli |

Etik Kurul Başkan Vekili

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Gülay Yıldırım

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer aldığı her sayfaya imza atmalıdır.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | | Amfizem hastalığında Adropin, Desnutrin ve Glukagon benzeri peptid-1 düzeylerinin belirlenmesi | | | | | | | |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | | | | | | | | | |
| Öğrt. Gör. Mehmet Sevim | Hukukçu | Cumhuriyet Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Öğret. Mehmet Şahin | Türk Dili Edebiyat Öğretmeni | Sivas Kongre Anadolu Lisesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Gülay Yıldırım
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı takdirde, başkan vekili tarafından imzalanmalıdır.



Necide DOĞAN
C.Ü. Hastahanesi
Başhekim Yardımcısı

Ek 3. Bilgilendirilmiş Olur Formu



C. Ü. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Amfizemli (nefes darlığı, öksürük, iştah ve kilo kaybı seyreden şikayetlerle birlikte akciğer filmi ve solunum testleri (SFT) ile tanısı kesinleştirilen kronik bir akciğer hastalığıdır) hastalarda Adropin, Desnutrin ve Glukagon benzeri peptid-1 (bir takım laboratuvar testleri) düzeylerinin araştırılması’dır.

Bu araştırmanın amacı, Amfizem tanısı almış olan hastaların, kan serumunda bazı laboratuvar testleri yaparak, hastalığın seyri hakkında önemi olduğu düşünülen değişkenlerin araştırılıp hastalığın tedavisine katkıda bulunmaktır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada sizin sağ veya sol ön kolunuzdan kan örneği alınacak, alınan kanlar özel tüplerde -80°C de çalışma gününe kadar saklanacak ve bir takım biyokimyasal değişkenlerin analizi Biyokimya laboratuvarımızda yapılacaktır. Bu araştırmada yer almanız için, size amfizem tanısı konduğu anda çalışmaya katılmak istemeniz ve 5-10 mL (1-2 tüp) kan vermeniz yeterli olacaktır. Alınan kanda Adropin, Desnutrin ve GLP-1 düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülecektir. Bu araştırma sizin gibi amfizem tanısı konmuş 55 yaş ve üzeri 35 gönüllü hastadan ve çalışmanın güvenilirliğini karşılaştırmak için, 55 yaş ve üzeri 35 sağlıklı ve gönüllü, kontrol grubundan oluşmaktadır. Kontrol grubuna alınan gönüllülerin de sadece 5-10 ml kan vermesi yeterli olup, kanlarında; hasta grubuyla aynı değişkenler analiz edilecek ve karşılaştırma yapılacaktır. 35 kontrol ve 35 hasta grubu tamamlandığında kan alma işlemi sonlandırılacaktır. Hasta ve kontrol grubu için beklenen riskler aynıdır. Çalışma 1 yıl sürecektir.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Bu araştırma esnasında size ilaç adı altında herhangi bir madde verilmeyecek veya herhangi bir cerrahi müdahalede bulunulmayacaktır. Sadece sizden tanı aldığımız tarihten bugüne kadar olan otomasyon sistemi üzerindeki bilgilerinizi (yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik bilgileriniz ve kan testleri sonuçlarınız) incelemek ve az miktarda kan almak için izin istemekteyiz. Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen istenen tahlilleri yaptırmak, araştırmacının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırmacıya ulaştırmaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof.Dr. Zehra SEYFİKLİ veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.
- 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05423381954 numaralı telefondan araştırmacı doktorunuz Prof.Dr. Zehra SEYFİKLİ ’ye başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her

türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarılabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Nergis DOĞAN

Görevi: Yüksek lisans öğrencisi

Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Tel.-Faks: 0554 6186843

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

| | |
|----------------------|-------------------------|
| Ad-Soyad | Nergis DOĞAN |
| Doğum Yeri ve Tarihi | Sivas, 24.04.1987 |
| Medeni Hali | Bekâr |
| Yabancı dil | İngilizce |
| e-posta: | nergisdogan87@gmail.com |

Eğitim Bilgileri

| | |
|---------------|--|
| Lise | Cumhuriyet Anadolu Lisesi, SİVAS, 2005 |
| Üniversite | Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fak. Biyoloji Bölümü, ESKİŞEHİR, 2013 |
| Yüksek Lisans | Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, SİVAS, 2019 |

İş Tecrübesi

| | |
|--------------------------------|---------------|
| Anadolu Tıp Teknolojileri A.Ş. | Biyolog, 2015 |
|--------------------------------|---------------|