



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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ
PATOGENEZİNDE HIPOKSİNİN BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

DUYGU GÜLER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

SİVAS-2015

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ
PATOGENEZİNDE HİPOKSİNİN BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

DUYGU GÜLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HÜSEYİN AYDIN**

SİVAS-2015

“Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Patogenezinde Hipoksinin Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan	Prof. Dr. Hüseyin ÖZYURT	_____
Üye	Doç. Dr. Sulhattin ARSLAN	_____
Üye (Danışman)	Doç. Dr. Hüseyin AYDIN	_____

ONAY

Bu tez çalışması 20/04/2015 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ÇELİKSÖZ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, 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 ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No. T-583)

ÖZET

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ PATOGENEZİNDE HİPOKSİNİN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Duygu GÜLER
Yüksek Lisans Tezi
Biyokimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Hüseyin AYDIN
2015, 43 sayfa

Bu çalışmanın amacı; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'nda oluşan hipoksinin etkilediği düşünülen HIF-1 α , VEGF-A, VEGFR-2 ve Anjiyostatin düzeylerinin KOAH hastalarında belirlenmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada (KOAH) tanısı konmuş toplam 60 hasta (30 birey hipoksik, 30 birey nonhipoksik) ve 30 sağlıklı kontrolün kan örnekleri değerlendirildi. Kontrol grubu, hasta grupla yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren; hipoksiye neden olacak herhangi bir hastalığı olmayan ve sigara içmeyen bireylerden oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubu serum örneklerinden, hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), vasküler endothelial growth factor-A (VEGF-A), vasküler endothelial growth factor reseptör-2 (VEGFR-2) ve anjiyostatin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar SPSS (Ver: 22.0) programı ile değerlendirildi.

Çalışma sonucunda, hipoksik, nonhipoksik ve kontrol grupları arasında HIF-1 α seviyelerindeki fark anlamlı (P=0,001, P<0,05) bulunmuştur. VEGF-A ve VEGFR-2 düzeylerinde; hipoksik gruptaki artış kontrol grubuna göre anlamlı iken (P=0,001, P<0,05), nonhipoksik gruba göre anlamsız bulunmuştur (p>0,05). Nonhipoksik gruptaki artış kontrol grubuna göre anlamsızdır (P>0,05) Anjiyostatin düzeylerinde ise gruplar arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur (p>0,05).

Anahtar kelimeler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Hipoksi, Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1 α , Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör-2, Anjiyostatin.

ABSTRACT

EFFECT OF HYPOXIA TO SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS AT PATOGENESIS OF CRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Duygu GÜLER
Master of Science Thesis
Department of Biochemistry
Supervisor: Assist. Prof. Dr. Hüseyin AYDIN
2015, 43 pages

The aim of this study is to determine HIF-1 α , VEGF-A, VEGFR-2 and Angiostatin levels considered to be affected by hypoxia in COPD and to compare with the control group.

In this study, the blood samples of 60 patients with COPD (30 individuals with hypoxia and 30 individuals without hypoxia) and 30 healthy controls were evaluated. Controls who are non-smokers and without any pulmonary disease which can cause hypoxia, have similar age and gender with the patient group.

Hypoxia-inducible factor -1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) and angiostatin levels were determined from serum samples of patient and control group, using ELISA method. The results were evaluated by the SPSS program (Ver: 22.0).

According to the results of our study, differences in HIF-1 α levels were found statistically significant between hypoxic, non-hypoxic and control groups ($P=0,001$, $P<0,05$). While VEGF-A and VEGFR-2 levels were significantly increased in the hypoxic group compared to the control group, ($P=0.001$, $P<0.05$); they were not significant according to the non-hypoxic group ($p>0.05$). The increase in the non-hypoxic group was not significant according to the control group ($p>0.05$). Furthermore, angiostatin levels were not found statistically significant between all groups ($p>0.05$).

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Hypoxia, Hypoxia Inducible Factor-1 α , Vascular Endothelial Growth Factor-A, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2, Angiostatin.

TEŞEKKÜR

Tez alıőmam sűresince yaptıęı katkılardan dolayı danıőmanım Do. Dr. Hűseyin AYDIN'a,

Yűksek lisans eęitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gűsteren Anabilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. Sevtap BAKIR ve Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki bűtűn űęretim űyelerine,

Tezim için hastaların seçiminde yardımcı olan Doç. Dr. Sulhattin ARSLAN'a ve istatistiksel hesaplamalarda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a,

Hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemedikleri ve bu desteęin her zaman benimle olduęu gűvenini verdikleri için aileme,

Yűksek lisans eęitimim sűresince varlıęını yanımda hissettięim herkese teőekkűr ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.2.1. Mortalite	2
2.1.2.2. Morbidite ve Prevalans	3
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.3.1. Kalıtsal α -1 Antitripsin Eksikliği	4
2.1.3.2. Sigara	4
2.1.3.3. Mesleki Maruziyet	4
2.1.3.4. Hava Kirliliği	5
2.1.3.5. Akciğer Gelişiminde Etkili Faktörler	5
2.1.3.6. Hava Yolu Hiperreaktivitesi ve Astım	5
2.1.4. Patoloji	6
2.1.5. Patogenez	6
2.1.5.1. İnflamasyon	6
2.1.5.2. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği	8
2.1.5.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği	8
2.1.6. Fiziopatoloji	9
2.1.6.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu	9
2.1.6.2. Hava Akımı Kısıtlanması	9
2.1.6.3. Pulmoner Hiperinflasyon	9
2.1.6.4. Solunum Kas Fonksiyonları	10
2.1.6.5. Gaz Alış Verişi	10
2.1.6.6. Pulmoner Hipertansiyon	11
2.1.6.7. Sistemik Enflamasyon	11
2.1.7. Tanı Yöntemleri	12
2.1.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri	12

2.1.7.2. Arter Kan Gazları (AKG)	14
2.2. KOAH'ta Hipoksi	14
2.3. KOAH'ta Hipoksinin Etkilediği Bazı Belirteçler	15
2.3.1. HIF-1 α	15
2.3.2. VEGF-A	16
2.3.3. VEGFR-2	16
2.3.4. Anjiyostatin	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Grupları	19
3.2. Ön İşlemler	19
3.3. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması	19
3.4. Gereçler	20
3.5. Belirteçlerin Serum Düzey Tayini	20
3.6. Çalışılan Testin Prensibi	20
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	21
5. BULGULAR	22
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	24
7. KAYNAKLAR	30
EKLER	37
EK-1: C.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı	37
EK-2: Çalışmanın İsim Değişikliği İçin Etik Kurul Onay Belgesi	40
EK-3: Hasta ve Kontrollere Ait Onam Formu	41
ÖZGEÇMİŞ	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
	No
Şekil 2.1. KOAH'ta hücrel mekanizmalar	8

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
	No
Tablo 2.1. KOAH'ta risk faktörleri	3
Tablo 2.2. KOAH'taki hücrel infiltrasyon ve yapısal değişiklikler	6
Tablo 2.3. GOLD 2014 rehberine göre KOAH evrelemesi	13
Tablo 5.1. Gruplara Ait Yaş ve Cinsiyet Değerlerinin Karşılaştırılması	22
Tablo 5.2. Grupların HIF-1 α , VEGF-A, VEGFR-2 ve Angiostatin Ölçümlerinin Karşılaştırılması	23

KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
HIF-1α	Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1 Alfa
VEGF-A	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü - A
VEGFR-2	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör-2
KDR	Kinaz-insert-Domaini-içeren Reseptör
HRE	Hipoksi Responsiv Element
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECM	Ekstraselüler Matriks
MMPs	Matriks Metalloproteazlar
AAT	α -1 Antitripsin
SLPI	Sekretuar Lökoproteinaz İnhibitörü
TIMP	Doku Matriks Metalloproteaz İnhibitörü
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
RV	Rezidüel Volüm
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
TLC	Total Akciğer Kapasitesi
IC	İnspiratuvar Kapasite
IRV	İnspiratuvar Yedek Hacim
V/Q	Ventilasyon / Perfüzyon
NO	Nitrik Oksit
FVC	Zorlu Ekspiryum Manevrası
FEV1	Zorlu ekspiryumun ilk bir saniyesi içinde dışarı atılan hava hacmi
FVC (VC)	Zorlu veya yavaş vital kapasite
kDa	Kilodalton
O₂	Oksijen
PAO₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
ARNT	Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Translokator
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences programı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH, genellikle ilerleyici olan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir ve tam olarak geri dönüşümü olmayan bir hastalıktır. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir. Zararlı gazlara ve partiküllere, özellikle de sigara dumanına karşı akciğerlerde gelişen inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. KOAH'ta inflamasyon sadece solunum yolları ile sınırlı kalmayıp sistemik etkiler de göstermektedir (1-3).

KOAH'da semptomların alevlenmesi gaz değişiminde meydana gelen bozukluklar ve dolaylı olarak meydana gelen hipoksi ile ilişkilidir. Hipoksi, dokunun artmış oksijen kullanımı ve venöz kandaki oksijen basıncının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (4). Bundan dolayı meydana gelen ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranlarında dengesizlikler de bu değişimlerin major belirleyicisi olarak saptanmıştır (5).

Hipoksiye cevapta Hipoksi-İndüklenebilir Faktörler (HIF) sinyal iletiminde görev yapar. HIF'lerin uyarılması, proanjyogenik faktörlerin artmasına sebep olur. Bu sayede yeni damar oluşumu gerçekleşir, besin ve oksijen sağlanır. HIF'ler HIF-1 ve HIF-2 oksijene duyarlıdır. Oksijen dağılımını ve oksijen eksikliğinde hücre adaptasyonu kolaylaştıran transkripsiyon faktörleridir. Heterodimerik bir molekül olan HIF, oksijene duyarlı bir α -alt biriminden (HIF- α) ve yapısal olarak eksprese olan β alt biriminden (HIF- β) oluşur. Hücreler hipoksiye maruz kalınca HIF- α stabilize olup, çekirdek içinde HIF- β ile birleşerek aktif HIF'i oluşturur (6).

HIF-1 α , spesifik artırıcı elementlere bağlanıp gen transkripsiyonunu artırır. Hipoksi, HIF-1 α 'in Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A (VEGF-A) gen promotor bölgesindeki Hipoksi Responsiv Element'e (HRE) bağlanmasını indükleyerek VEGF-A'nın transkripsiyonunu artırır (7).

Anjiyogenez oluşumunu baskılayan yapıların en önemlilerinden biri anjiyostatindir. Bu tür yapılar özellikle kanser tedavisinde yeni ilaçlar olarak denenmektedir. Anjiyogenezisi aktive eden ve baskılayan yapılar organizmada bir denge ve uyum içinde çalışırlar (8,9).

Bu çalışmada KOAH'ta ortaya çıkan hipoksi ile birlikte HIF-1 α , VEGF-A, VEGFR-2 ve anjiyostatin seviyelerindeki değişimlerin, hastalığın patogenezinde etkili olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

KOAH, genellikle ilerleyici olan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterizedir ve tam olarak geri dönüşümü olmayan bir hastalıktır. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir. Zararlı gazlara ve partiküllere, özellikle de sigara dumanına karşı akciğerlerde gelişen inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. KOAH'ta inflamasyon sadece solunum yolları ile sınırlı kalmayıp sistemik etkiler de göstermektedir (1-3).

Sıklığı ve şiddeti artan alevlenmelerle seyreden KOAH, tedavi edilebilen ve önlenebilen bir hastalıktır (10,11).

Kronik hava yolu kısıtlanması, küçük hava yollarındaki parankimal yıkım ve daralma sonucunda ortaya çıkar. Kronik inflamasyon küçük hava yollarında yapısal değişimlere sebep olur. Bu parankimal yıkım ve inflamatuvar süreç, alveoler tutamakların kaybına ve akciğerlerin elastik geri dönüş basıncının azalmasına sebep olur.

Obstrüksiyon; hava yolu düz kas kasılması, inflamasyon ve aşırı mukus salgılanması ile bağlantılıdır. Bütün bu değişiklikler, hava yollarının ekspirasyon sırasında açık kalmasına engel olur. Hava akımı kısıtlanması spirometri ile ölçülür. Spirometri; basit, ucuz, tekrarlanabilir bir testtir ve uygulanması kolaydır (12,13).

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. Mortalite

KOAH günümüzde önemli bir hastalık olup, öncelikli ölüm nedenlerinden biridir. 2003 yılında KOAH, dünyada en sık karşılaşılan ölüm nedenleri arasında 5. iken, 2020 yılında bu sıralamada 3. olması beklenmektedir (14).

Türkiye'de 5 milyon kişinin etkilendiği, yılda 25 bin kişinin hayatını kaybetmesine sebep olan KOAH, ülkemiz için önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı'nın birlikte yürüttüğü "Ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması"nda KOAH'ın Türkiye'de üçüncü sıradaki ölüm nedeni olduğu belirtilmiştir (tüm ölümlerin % 5,8'i) (15).

2.1.2.2. Morbidite ve Prevalans

KOAH prevalansı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ve Dünya Bankası'nın desteğiyle yapılan "Küresel Hastalık Yüğü Çalışması"na göre dünyada 1990'da, erkekler için 9,34/1000, kadınlar için 7,33/1000 olarak tahmin edilmiştir (16).

Ülkemizde de Aralık 2003 - Ocak 2004 tarihleri arasında Adana'da yapılan KOAH'ta hastalık yüğü çalışmasının ilk sonuçlarına göre KOAH prevalansının 40 yaş üstü nüfusta %20 civarında olduğunu belirtilmiştir (17).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH ile bağlantılı olan risk faktörleri temelde, çevresel faktörler ve konakçı ile ilgili faktörler olarak iki grupta sınıflandırılabilir (*Tablo 2.1.*). KOAH'ın kişisel genetik duyarlılık ve olumsuz çevre şartlarının etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (16).

KOAH gelişiminde rol oynadığı belirlenmiş öncelikli risk faktörleri; kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği, sigara, çevresel ve mesleki olarak zararlı gaz ve tozlara maruz kalmadır (18).

Tablo 2.1. KOAH'ta risk faktörleri

Çevresel Faktörler	Konakçı İle İlgili Faktörler
Sigara içimi	A-1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki maruziyetler	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı cevaplılığı
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb.)
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

2.1.3.1. Kalıtsal α -1 Antitripsin (AAT) Eksikliği

Alfa-1 antitripsin eksikliği, KOAH gelişimine neden olduğu en iyi bilinen genetik faktördür (19). Alfa-1 antitripsin, normalde akciğerde bulunan ve karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Bu proteaz enzim inhibitörü, inflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke eder. Başlıca rolü nötrofil elastaz inhibisyonudur (20,21).

Kalıtsal α -1 antitripsin eksikliğinde, AAT'nin serum düzeyinde belirgin bir azalma olup, 30-40 yaşları arasında amfizem gelişme riski olduğu gözlenmiştir (22). Bu eksiklik otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Genç yaşta şiddetli KOAH ortaya çıkanlarda, özellikle bu kişilerin ailelerinde varsa, bu genetik hastalıktan şüphelenilmelidir (23).

2.1.3.2. Sigara

KOAH'ın nedenleri arasında bilinenlerden en önemlisi sigaradır. Sigara içenlerde, %20 civarında KOAH gelişme riski vardır ve yaş ile beraber bu oranda belirgin bir artış gözlenir (24).

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde, yaklaşık 35 yaşından itibaren FEV1 değeri yılda yaklaşık 25-30 ml azalır. Sigaranın etkilerine duyarlı bireylerde günlük sigara tüketimi ile orantılı olarak bu azalma daha hızlı olur ve yılda 150 ml'ye ulaşabilir. Sigaranın zararlı etkilerine duyarlı bireyleri belirleyebilecek herhangi bir laboratuvar testi bulunmamaktadır.

İçilen sigaranın miktarı ve FEV1 değerindeki yıllık azalma arasındaki ilişkinin yanı sıra, kişilerin hayatının hangi döneminde sigara dumanına maruz kaldığı da önemli bir veridir. Gebelik sürecinde sigara kullanan annelerin çocuklarında, 8-12 yaş aralığında ölçülen FEV1 değerlerinin %1,3 kadar daha düşük olduğu belirlenmiştir. Sigara içenler, sigara içmeye genellikle, maksimum akciğer fonksiyonlarına henüz erişilmemiş olan ergenlik çağında başlamışlardır. Sigara içen adolesanların, 15-20 yaş aralığında FEV1 seviyesinin %8 kadar daha düşük olduğu gözlenmiş ve sigara içmeyen yaşlılarıyla karşılaştırıldıkları zaman maksimum akciğer foksiyonlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (16,25).

2.1.3.3. Mesleki Maruziyet

İş ortamlarında organik veya inorganik toz, duman ve gazlara maruz kalanlarda KOAH'a daha çok rastlanmaktadır. Kadmiyum, kömür tozu, silika, izosiyonat buharları ve solventlerin KOAH riskini artırdığı bilinmektedir (17).

2.1.3.4. Hava Kirliliği

Hava kirliliği, çocukluk döneminde akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek KOAH'ta alevlenmeleri, hastanelere başvuru sayısını ve mortaliteyi arttırmaktadır.

Hava kirliliğinin yüksek olduğu şehirlerde yaşayan kişilerde solunum sistemi rahatsızlıklarına daha fazla rastlandığı ve bu kişilerin akciğer fonksiyonlarında hafif oranda azalma olduğu gözlenmiştir. Dışarıdaki hava kirliliği gibi ev içindeki hava kirliliği de önemlidir. Ülkemizin özellikle kırsal kesimlerinde, iyi havalandırılmayan kapalı mekanlarda biyolojik katı yakıtların yemek pişirme sırasında veya ısınmak gibi amaçlarla kullanılması KOAH için önemli risk faktörlerindedir (26).

2.1.3.5. Akciğer Gelişiminde Etkili Faktörler

Sigara içen anne adaylarında erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile daha çok karşılaşılmaktadır. Düşük doğum ağırlığı da akciğer gelişiminde olumsuz etki yapar. Bu şekilde doğan çocuklar, sigara içiminden bağımsız olarak, daha sık ve ağır biçimde viral ya da bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu geçirirler. Bundan dolayı erişkinlikte beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları daha zor olacaktır. Solunum fonksiyonları düşük olan kişilerde KOAH gelişim riskinin arttığı gözlenmiştir (27). Aynı şekilde düşük doğum ağırlığından ve erken doğumdan bağımsız olarak, çocukluk döneminde sık ve ağır şekilde viral veya bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi de akciğer fonksiyonlarını etkileyip, KOAH gelişiminde temel oluşturmaktadır. Ayrıca geçmişlerinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan kişilerde KOAH'ın 2 ila 4 kat kadar daha fazla gözlendiği şeklinde bilgiler bulunmaktadır (28).

2.1.3.6. Hava yolu Hiperreaktivitesi ve Astım

Çocukluk çağından itibaren bronş aşırı duyarlılığı hikayesi olan ya da astım sebebiyle tedavi gören bireylerde KOAH riskinin de arttığı şeklinde görüşler mevcuttur (29). Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmaların verileri, bu risk faktörleri bulunan kişilerde, bulunmayanlara nazaran KOAH riskinin 12,5 kat arttığını göstermektedir (30). Astımlı hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada ise bu hastaların %20'sinde artan yaş ile birlikte KOAH geliştiği gözlemlenmiştir. Astım hastalarında uzun yıllar sürecinde meydana gelen KOAH, oranı rastlantı sonucu ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği oranından fazladır (31).

2.1.4. Patoloji

KOAH'da patolojik değişiklikler; pulmoner damarlarda, akciğer parankiminde, küçük (periferik) hava yollarında ve büyük (proksimal) hava yollarında gözlenir (*Tablo 2.2.*) (32). Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonuna, infiltrasyonun sebep olduğu kronik inflamasyona ve onarım mekanizmalarının uygun çalışmaması sonucu oluşan yapısal değişikliklere bağlı olarak gelişir (32-34).

Tablo 2.2. KOAH'taki hücreyel infiltrasyon ve yapısal değişiklikler

	Hücreyel İnfiltrasyon	Yapısal Değişiklikler
Büyük hava yolları (Trakea ve iç çapı >2mm olan bronşlar)	Makrofaj CD8 T lenfosit Nötrofil (ağır olgularda) Eozinofil (bazı hastalarda ve alevenmelerde)	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde squamöz metaplazi
Küçük hava yolları (İç çapı <2mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD8 lenfosit (hava akımı obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili) B lenfosit (lenfoid folliküller) Fibroblast Nötrofil (az miktarda/ağır olgularda) Eozinofil (az miktarda/hafif ve alevenmelerde)	Hava yolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
Akciğer parankimi (solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar harabiyeti Epitel apoptozisi Sentirasiner amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD8 T lenfosit	Endotelial disfonksiyon İntimal kalınlaşma Mediyal hipertrofi (daha az sıklıkla) Adventisyal inflamasyon

2.1.5. Patogenez

2.1.5.1. İnflamasyon

KOAH gelişimine neden olan solunan zararlı gazların ve partiküllerin akciğerde kronik inflamasyona sebep olduğu, doku tahribatını indüklediği, normal koşullarda tahribatın

sınırlanmasına yardımcı olan savunma mekanizmalarına zarar verdiği ve onarım mekanizmalarını bozduğu tespit edilmiştir. KOAH patogeneğinde kronik inflamasyonun etkisi büyüktür (35).

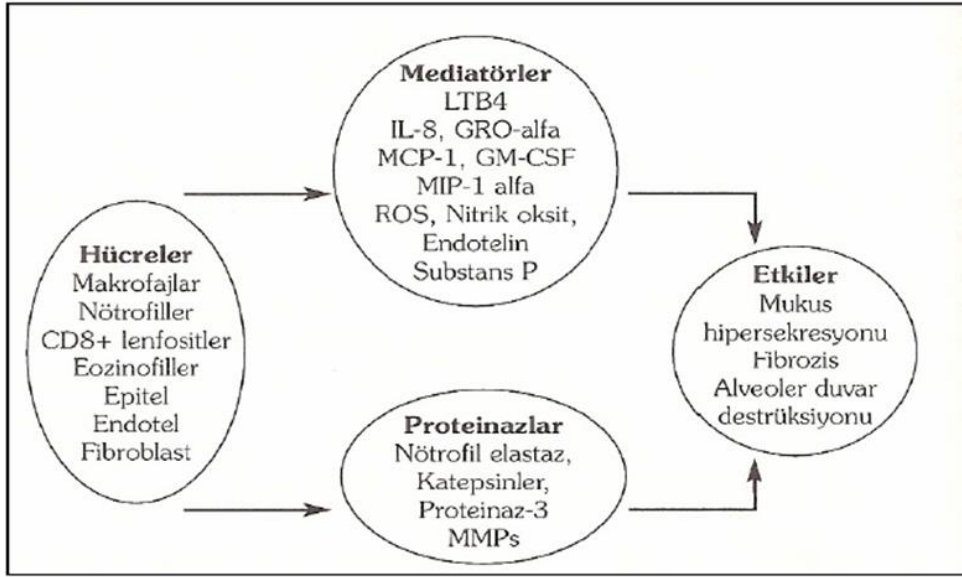
En önemli etken olan sigara dumanı maruziyetiyle beraber;

1. Akciğerin küçük hava yollarına inflamatuvar hücre göçü,
2. İnflamatuvar hücrelerden akciğer ekstraselüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz ortaya çıkması ve ECM hasarı,
3. Elastik lif ve diğer ECM bileşenlerinde seçici olmayan onarım görülmektedir.

Sadece KOAH'lılarda değil, diğer sigara kullananlarda da inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen, toplumdaki ağır sigara içicilerinin sadece %15'inde KOAH gelişmektedir. Fakat KOAH'ı olmayan ve sigara içenler ile KOAH'ı olan ve sigara içen hastaların akciğerlerinde izlenen inflamasyon arasında net bir fark ortaya koyulamamıştır. KOAH'ı olan ve sigara içen hastalardan alınan doku örneklerinde, havayolunun yeniden yapılanmasını destekleyen küçük hava yolları düz kas kitlesi ve CD8⁺ T lenfosit infiltrasyonunda artış olduğu belirtilmiştir (36).

İnflamasyondan başka, akciğerlerde meydana gelen proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar inflamasyonun bir sonucu da olabilir, çevresel ya da genetik faktörlerden de kaynaklanabilir.

KOAH hastalarının hava yollarında, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış olmaktadır. Aslında bu hücrelerin hangilerinin, hastalık patogeneğine veya ilerlemesine ne kadar katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Fakat KOAH hastalarında inflamatuvar hücreler (*Şekil 2.1.*) arasında belirgin bir etkileşim olduğu bilinmektedir (35).



Şekil 2.1. KOAH'ta hücresel mekanizmalar

2.1.5.2. Proteaz -Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesizliğinin nedenleri:

- 1) proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışı,
- 2) antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonudur.

KOAH'ta, nötrofilik elastazdan başka, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matriks metalloproteazlar (MMPs) da görev alır. Bu proteazlar, alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve mukus salgısını artırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler: α -1 antitripsin (AAT), doku MMP inhibitörü (TIMP), sekretuar lökoproteinaz inhibitörü (SLPI)'dür (37).

2.1.5.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesizliği hem antioksidanlardaki azalmadan hem de oksidan yükteki artıştan kaynaklanabilir. Oksidanlar başka bir ifadeyle reaktif oksijen türleri (ROS), endojen olarak fagositlerden veya ekzojen olarak tütün dumanından ve diğer hücrelerden kaynaklanmaktadır. Oksidanlar;

- 1) akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak,
- 2) mukus hipersekresyonu yaparak,
- 3) antiproteazları inaktive ederek,
- 4) direkt proteazların etkinliğini artırarak,
- 5) plazma eksudasyonuna neden olarak,

6) redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu arttırarak akciğer patogeneze katkı sağlarlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltıp inflamatuvar genlerin ekspresyonunu da arttırmaktadır (38).

2.1.6. Fizyopatoloji

2.1.6.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

KOAH'ta lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisi ile mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir (40). Epidermal büyüme faktörü (EGF); aşırı mukus salınımı ve mukus salgılayan hücre hiperplazisi üzerinde önemli rol oynamakta, sigara dumanı gibi uyanların mukus salınımı üzerine etkilerini düzenlemektedir (39).

2.1.6.2. Hava Akımı Kısıtlanması

KOAH'ta en belirgin fizyopatolojik bulgu, eforla daha çok belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır (32,40,41). Mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direnci artar ve elastik yapı parçalanır. Bunun ardından hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı ortaya çıkar (40). KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüzdür. Elastin-kollajen ağının parçalanması sonucu meydana gelen 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü kısmı; inflamasyon, aşırı mukus salınımı ve hava yolu düz kas kasılmasına bağlıdır. KOAH'ta erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma görülür. Orta ve ileri KOAH'ta ise başta FEV1 olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, geri çekim basıncında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma görülür (42-44).

2.1.6.3. Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı sebebiyle destek yapısından mahrum kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona sebep olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve

fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemlerinde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da katılır (33). Hava yollarında hava akımına karşı direncin artması, hızlı ve yüzeysel solunum sebebiyle normal ekspirasyon tamamlanmadan bir sonraki inspirasyonun başlaması, hava hapsi gibi etkenler dinamik hiperenflasyona neden olur. Bu etki efor sırasında daha çok belirginleşir. Her bir solukla alınan hava volümünün ekspirasyonda yeterince atılamaması sebebiyle, ekspirasyon sonu alveol içi basınç (intrensek PEEP- PEEP_i) yükselir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer hacimlerinde soluma, hastanın ventilatuvar pompası üzerine olumsuz etki gösterir ve mekanik dezavantaja sebep olur. Bu hastalarda, dinlenme sırasında hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar yedek hacim (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek hacimlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum oksijen tüketiminin ve solunum kasları üzerindeki mekanik işin artması sonucunda dispne, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu pulmoner gaz alış verişinde bozulma ve egzersiz kapasitesinde azalmaya sebep olur (45,46).

2.1.6.4. Solunum Kas Fonksiyonları

Stanescu ve ark. KOAH'lı hastalarda soluk alıp vermede artma, akciğer hiperinflasyonunun oluşturduğu mekanik dezavantaj, elektrolit dengesizlikleri, gaz alış verişinde bozulma, malnütrisyon ve sistemik inflamasyona bağlı kas kütlesi kaybı gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu geliştiğini ve özellikle inspiratuvar kas gücünde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Orta ve çok ağır KOAH'lı hastaların yaklaşık yarısında maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar ağız basıncının azaldığı görülür (47).

2.1.6.5. Gaz Alış Verişi

Sağlıklı erişkinlerde bile ventilasyon-perfüzyon dağılımının düzensiz olduğu bilinmektedir. KOAH olgularında bu dengesizlik daha da belirginleşmektedir. Damar yatağındaki uygunsuz kan akımı dağılımı ile solunum yollarındaki uygunsuz gaz dağılımı dengesiz olarak eşleştiğinden V/Q uygunsuzluğuna, PA-aO₂'nin büyümesine neden olur. Hafif ve orta KOAH olgularında obstrüksiyon ve kan akımındaki bozulma ventilasyon ve perfüzyonun birlikte bozulmasıyla sonuçlanır. Şiddetli KOAH olgularında ise ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği belirgindir. KOAH olgularında bazı alanlarda ventilasyonun azaldığı alveollerde perfüzyon belirgin şekilde artmış

olarak devam ederken (V/Q azaldığı üniteler, şanta benzer etki) aynı olguda farklı alanlarda ventilasyonun belirgin olarak arttığı alveollerde perfüzyon çok azalmıştır (V/Q arttığı üniteler, ölü mesafe ventilasyonu). Bu tip olgularda, V/Q= 0 olduğu şant alanlarında olabilir. Bu olgular daha çok amfizem komponentinin olduğu olgulardır (47).

2.1.6.6. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'ta hastalığın ileri evrelerinde hafif veya orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda kor pulmonale ve sağ ventrikül dilatasyonu ile sonuçlanabilir. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direncin artmasıyla ilişkilidir. Sigara dumanı ve inflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Endotel fonksiyon bozukluğu büyüme faktörleri ve vazoaaktif faktörler arasında dengesizliğe neden olarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin gibi vazokonstrüktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişmesinde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstriksiyona sebep olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) neden olur (48).

2.1.6.7. Sistemik İnflamasyon

KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyon ile birlikte, mekanizması kesin olmamakla beraber düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki inflamasyon TNF- α , IL-1B ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına sebep olmaktadır. Alevlenmeler esnasında bu artış daha da belirgin olur. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye sebep olmakta, komorbid durumları başlatmakta ya da şiddetini artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi) gibi durumlarda da KOAH'ta olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artması, tüm bu hastalıkların benzer bir sistemik inflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (32).

2.1.7. Tanı Yöntemleri

Öksürük, balgam çıkarma ya da dispne bulunan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan bir hastada KOAH tanısı düşünülmelidir (16). Hastalığın erken dönemlerinde çoğu hastada hiçbir belirti bulunmaz. Başlangıçta aralıklı ya da her gün öksürük yakınması gözlenir. Öksürük yakınmalarında çoğunlukla balgam çıkarma da eşlik eder. Balgam genelde mukoid, alevlenme dönemlerinde pürülan görünümündedir. Kış aylarında enfeksiyona bağlı olarak öksürük ve balgam şiddeti artar. Dispne hastaların çözüm aradıkları temel belirtidir ve yıllar içinde ilerleyerek hastanın yatağa bağımlı hale gelmesine neden olabilir. KOAH'ta belirtilerin şiddetiyle akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki bulunur (49). Hastalar genelde, 1.saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) değerleri beklenenin %50'si olduğunda hafif egzersizler sırasında nefes darlığı hissetmeye başlar. Hekime başvurulduğunda FEV1 değeri genelde 1,5 litrenin altındadır. Tanı, hava akımı kısıtlamasının objektif bir yöntemle ölçülmesi ile, tercihen spirometriyle doğrulanmalıdır. Hasta; spirometrik anormalliğin ağırlığına, belirtilerin düzeyine, solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar bulunmasına göre değerlendirilir (16).

2.1.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri KOAH'ın tanısında; ağırlığının saptanmasında, prognoz ve etiyolojisinin saptanmasında, tedaviye yanıtın incelenmesinde en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. KOAH'da spirometrede tespit edeceğimiz en önemli değişiklikler ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanmadır. Ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanma, zorlu vital kapasite manevrasıyla ortaya konulabilir (50).

FVC (VC): Zorlu ya da yavaş vital kapasite, KOAH'ın erken döneminde ve amfizem komponentinin geri planda olduğu olgularda genellikle korunmuş olarak bulunur. Fakat ileri evrelerde, özellikle rezidual volümdeki (RV) artış ile beraber vital kapasite azalmış olarak bulunabilir. Bu durum bazen yanlış bir şekilde kombine tipte ventilasyon defekti olarak değerlendirilebilmektedir. Aslında buradaki gerçek bozukluk obstrüksiyona bağlı olarak gelişen hiperinflasyon sonucu vital kapasitenin azalmasıdır. Böylesi durumlarda akım volüm halkasında obstrüksiyon gözlenmesi ve akciğer volümlerinin incelenmesinde RV ve TLC'nin (Total Akciğer Kapasitesi) artmış olarak bulunması tanıyı destekler. Yine KOAH'ın ileri dönemlerinde solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak VC'de azalma meydana gelebilir (50).

FEV1: Zorlu vital kapasite manevrası ile ölçülebilen FEV1 değeri, hastanın ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkardığı hava miktarını gösterir. Tek başına FEV1'in obstrüksiyon göstergesi olarak alınması bazı durumlarda yanlış değerlendirmeye neden olabilmektedir. Restriksiyonu olan olgularda FEV1 vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak azalabilirken, başlangıç değerleri yüksek olan olgularda obstrüksiyon gelişmesine rağmen FEV1 değeri %80'lerin üstünde kalabilmektedir. Fakat obstrüksiyonu kanıtlanan olgularda hastalığın ağırlığını en iyi gösteren parametrelerden biri FEV1'dir (50).

FEV1/FVC: Sadece FEV1 değerine bakmak, erken obstrüksiyonun değerlendirilmesinde yetersiz olabilmektedir. FEV1/FVC'nin mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerdendir ve prediksyon değerinden bağımsızdır (50).

KOAH tanısı koymada spirometrik tetkik çok önemlidir. Hava yolu obstrüksiyonu varlığı spirometrik olarak gösterilmelidir. KOAH'la ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometre ile kanıtlanması konusunda ortak görüş söz konusudur (*Tablo 2.3*) (16).

Tablo 2.3. GOLD 2014 rehberine göre KOAH evrelemesi

FEV1/FVC < %70 olan hastalarda	
Evre 1 (hafif)	FEV1 ≥ %80 (beklenen)
Evre 2 (orta)	%50 ≤ FEV1 < %80 (beklenen)
Evre 3 (ağır)	%30 ≤ FEV1 < %50 (beklenen)
Evre 4 (çok ağır)	FEV1 < %30 (beklenen)

Hava akımı kısıtlanmasını tanımlarken bronkodilatör sonrası FEV1/FVC değerinin <%70 olması temel alınıp spirometrik hava akımı kısıtlaması dört evrede değerlendirilmektedir (Hafif, Orta, Ağır, Çok Ağır). Akciğer hacimleri ve akımları yaşlanma sürecinden etkilendiği için; FEV1/FVC sabit oranının kullanılmasının, hafif

KOAH'lı olan yaşlı erişkinlerde fazladan tanıya, 45 yaşın altındaki genç erişkinlerde ise eksik tanıya yol açacağı bilinmektedir. Tek başına FEV1 değerini temel alan bir evreleme sisteminin yetersiz olması ve alternatif bir evreleme sistemini destekleyen kanıtlar bulunmaması nedeniyle, evreleme yaklaşımı terk edilmiştir. En ağır spirometrik derece olan evre 4'te solunum yetmezliğine gönderme yapılması keyfi bir yaklaşım sayılarak bu göndermeden vazgeçilmiştir (51).

Ekspiratuar akım hızları: Hava yolu obstrüksiyonu için ekspiratuar akım hızlarının (FEF25, 50, 75, 25-75) ölçümü çok daha duyarlıdır. En sık kullanılan FEF25-75 veya maksimum ekspiryum ortası akım hızı, ekspire edilen volümün orta pozisyonundaki (%25-75) ortalama akım hızını yansıtır. Ekspiratuar akımlar volüme bağımlı olduklarından dolayı, TLC ve RV' nin düştüğü özellikle restriktif olgularda, FEV1/FVC oranının normal olmasına, akım-volüm halkasında ekspiratuar akımlarda konkavite görülmemesine rağmen, ekspiratuar akımlar düşük bulunabilir. Ağır obstrüksiyon olan olgularda ekspirasyon süresinin kısalması nedeniyle FEF 25-75 yanlışlıkla yüksek bulunabilir (52).

2.1.7.2. Arter Kan Gazları (AKG)

AKG analizi invazif bir yöntem olup GOLD rehberi; FEV1<%40 olan olgularda AKG önermektedir. Akut ataklarda ortaya çıkan solunum yetmezliğinde AKG analizi mutlaka yapılmalıdır. Değerlendirmenin sağlıklı olabilmesi için örneklerin oda havasında alınması gerekir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gerekir. Akut olgularda pH değişimlerinin monitorizasyonu akut ekzaserbasyonun prognoza etkisinin belirlenmesinde de önemlidir (5).

2.2. KOAH'ta Hipoksi

Hipoksi, genel bir tanım olarak hücrelere oksijen (O₂) temininin veya hücrelerde O₂ kullanılmasının azalmasıdır. Hipoksinin temel nedenleri olarak, azalmış alveolar parsiyel O₂ basıncı (PAO₂), azalmış difüzyon kapasitesi, dolaşım yetmezliği, hemoglobinin taşıma kapasitesi sayılabilir. (53).

KOAH'da semptomların alevlenmesi gaz değişiminde meydana gelen bozukluklar ve dolaylı olarak meydana gelen hipoksi ile ilişkilidir. Bundan dolayı meydana gelen V/Q oranlarında dengesizlikler de bu değişimlerin major belirleyicisi olarak saptanmıştır (5). Semptomların alevlenmesi sırasında tespit edilen artmış hipoksi,

dokunun artmış oksijen kullanımı ve venöz kandaki oksijen basıncının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (4).

KOAH'lı hastalarda hipoksinin direktken olmasının sebeplerinden biri de ventilatuvar kontrolün düzensiz olmasıdır. Kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda hipoksiye cevap olarak oluşan ventilatuvar cevap çok etkili değildir (54). Bu durum kronik hipoksisi olan hastalarda da meydana gelmektedir (55). Duranti ve ark.'na göre olguların çoğunda bu süreç santral sinir sistemi ile ilişkili değildir. Çünkü KOAH'ta hastalığın ilerlemesiyle birlikte solunum kaslarına gelen sinirsel uyarıların sıklığı artmaktadır (56). Daha çok periferik mekanizmalara bağlı oluşan inspiratuvar kaslardaki fonksiyon bozukluğu ve dolayısıyla meydana gelen hiperinflasyon ana neden olarak kabul edilebilir (57).

Hafif KOAH olgularında egzersiz genel olarak V/Q oranında düzelleme yapar ve ventilasyonun dağılması daha eşit olacağından gaz değişiminde meydana gelen bozuklukları düzeltebilir (58). Ama Dantzker ve D'Alonzo ile O'Donnell ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar sonucunda, daha ağır olgularda V/Q'daki eşitsizlik ve periferik oksijen harcanması artmıştır, dinamik hiperinflasyon alveolar hipoverventilasyonuna ve dolayısıyla egzersize bağlı oluşan hipoksiye sebep olabilmektedir (59,60).

2.3. KOAH'ta Hipoksinin Etkilediği Bazı Belirteçler

2.3.1. HIF-1 α

HIF-1, hücrel oksijen düşüşüne yanıt veren majör bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1'in HIF-1 α (oksijenle regüle edilen) ve HIF-1 β [aryl hydrocarbon receptor nuclear translocation (ARNT)] olmak üzere iki alt ünitesi mevcuttur (61-65). Ryan ve ark. HIF-1 β 'nın tüm hücrelerde bulunduğunu ve yeterli oksijen varlığında stabil durumda olduğunu belirtmişlerdir. HIF-1 α düzeyleri normal fizyolojik koşullarda düşük olmakla birlikte hipoksi durumunda düzeyleri ciddi olarak artmaktadır. Moleküler düzeyde hipoksik yanıtın büyük kısmı HIF-1 α ile kontrol edilmektedir. HIF-1 α düşük oksijen seviyelerine adaptasyonda gereklidir ve tam eksikliği embriyonik ölüme neden olmaktadır (66). Maxwell ve Salnikow'a göre HIF-1 α regülasyonu 3 basamakta olmaktadır; protein stabilitesi, fosforilasyon ve nükleer transkripsiyon. Bu basamaklar oksijen değişikliği ile aktive olmaktadır. Hipoksi varlığında HIF-1 α , HIF-1 β 'ya bağlanarak heterodimerizasyona ve HIF-1 kompleksinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum bir grup transkripsiyonel olayı düzenlemektedir (67). Bu kompleks hedef genlerdeki hipoksik bağlayıcı bölgelere bağlanmaktadır. Bu hedef genlerin hücre ömrü,

glikoliz, anjiogenez, eritropoez ve demir metabolizması gibi bir takım olaylarla düzenlenmektedir (68).

2.3.2. VEGF-A

Bütün büyüme faktörleri arasında üstünde en çok çalışılan faktör VEGF (vascular endothelial growth factor)'dir. Vasküler permeabilite faktörü veya vaskulotropin olarak da bilinir. Beş izoformu tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E'dir. VEGF-A'nın iki tip reseptörü mevcuttur; VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (kinase insert domain-containing receptor; KDR). VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR-3 (Flt-4) reseptörü üzerinden etkilidir. VEGF-B sadece VEGFR-1 reseptörüne yüksek affinite gösterirken, VEGF-E sadece VEGFR-2 reseptörüne bağlanır. Ayrıca yeni izole edilen neuropilin-1 (NP-1) VEGF için koreseptör olup VEGF-A'nın VEGFR-2 reseptörüne bağlanımını arttırdığı belirtilmektedir (69). VEGF-A endotelial hücreleri ve monositleri uyararak doku faktörü (TF) yapımını artırır, böylece koagülasyon zincirini aktifleştirir. VEGFR-1'lere karşı geliştirilen antikörler retinal ve tümoral anjiyogenezisi inhibe eder. VEGF vasküler gelişim, tümör anjiyogenezisi ve ovülasyonda görev yapar. Hipoksi, VEGF ekspresyonu için major regülatördür (70).

Dai ve Rabie, VEGF-A'nın fizyolojik ve patofizyolojik anjiyogenezisin temel mediatörü olduğunu söylemişlerdir. VEGF-A ve VEGFR-1'e bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında rol alır. Aynı zamanda vasküler geçirgenlik (permeability) faktörü olarak da bilinir ve kültüre edilmiş düz kas hücrelerinde üretilir. Yapısal olarak VEGF-A'nın, dimerin her kutbunda reseptör bağlayan bölgesi olan bir antiparalel dimer olduğunu öne sürmüşlerdir (71).

2.3.3. VEGFR-2

VEGFR-2 (kinaz-insert-domaini-içeren reseptör; KDR olarak da bilinmektedir) 200-230 kDa'luk yüksek affiniteli bir VEGF reseptörüdür. Tüm endotelial hücre cevaplarının hemen hepsini ileten bir glikoproteindir. VEGF-A, B, C, D ve F'nin tüm izoformlarına bağlanır. Bu reseptör, insanlarda tirozin kinaz reseptörleri için yapılan endotelial cDNA taramaları sırasında tanımlanmıştır ve daha önceden keşfedilmiş olan fare fetal karaciğer kinazı-I (flk-1) ile %85 oranında ortak bir sekans kimliğine sahiptir. VEGFR-2 oluşturamayan fareler, hematopoetik ve endotelial prekürsörlerin gelişiminde çeşitli defektler göstererek embriyoda 9,5.nci günde ölmektedir. Bu tür prekürsör hücrelerde olduğu kadar endotel hücrelerinde, başlangıç aşamalarında

bulunan hematopoetik kök hücrelerde ve umbilikal kordun stromasında normalde VEGFR-2 reseptörleri eksprese edilmektedir. Fakat inaktif durumda bulunan erişkin damar yapısında VEGFR-2 mRNA'sı downregüle edilmiş gibi gözükmektedir. VEGFR-1 her ne kadar VEGF için daha yüksek bir affiniteye sahip olsa dahi, VEGFR-2 ligandla bağlandıktan sonra tirozin ile çok daha etkin bir biçimde fosforile edilir. Sonrasında intraselüler pek çok yolak aktive olur ve endotel hücrelerinde mitogeneze, kemotaksise ve morfolojik değişimlere neden olur (72).

VEGFR-2 esas olarak endotelial hücre yüzeylerinde lokalizedir ve intraselüler sinyal iletimini başlattığı düşünülmektedir ki bu da endotelial hücrelerin integrin bağımlı göçü ile ilişkilidir. Çünkü integrin $\alpha V\beta 3$ ile kompleks oluşturabilir ve endotelial hücre proliferasyonu, migrasyonu ve in vivo anjiogenezisi indükleyebilir. Bu durum NRP1 reseptörünün varlığında daha da güçlü olmaktadır. VEGFR-2 knockout farelerde aşırı bozulmuş vaskülogenezis ve hematopoez embriyo döneminde gösterilmiş ve buda embriyonun ölümüyle sonuçlanmıştır. Dahası VEGFR-2 ekspresyonu diferensiyasyon bağlantılı durumda görünür ve doğum sonrası azalır (71).

2.3.4. Anjiyostatin

Hipoksi ve inflamasyon uyarısı sonucu aktivatör faktörlerin artması ve inhibitör faktörlerin azalması ile anjiyogenez başlamaktadır. Anjiyostatin de anjiyogenezde rol oynayan inhibitör faktörlerdendir (73,74).

Potansiyel tedavi edici antikanser ajan olarak anjiyostatinin keşfi, subkutan olarak implante edilmiş Lewis Lung (akciğer) karsinomasının (3LL) uzaklaştırılmasının ardından akciğer metastazlarının büyümesindeki artış ile sonuçlanan araştırmayla başlamıştır. Metastatik tümör büyümesinin primer tümör kitlesi tarafından engellenmesi bazı klinik çalışmalarda incelenmiştir. Göğüs ve kolon karsinomalı hastalarda bir kısım primer tümör kitlesinin cerrahi olarak çıkarılması uzak alanlardaki metastazların hızlı bir şekilde büyümesiyle sonuçlanabilir. Anjiyostatin, dolaşımdaki bir anjiyogenez inhibitörü olup 3LL tümörü taşıyan farelerin idrar ve serumunda Folkman Laboratuvarı tarafından keşfedilmiştir. Bu inhibitör, büyüyen primer tümör varlığında dolaşımda çoğalır ve primer tümörün uzaklaştırılmasından sonra dolaşımdan kaybolur. Bu yüzden primer Lewis akciğer karsinomasının kesilip alınması dolaşan anjiyostatinin azalması ile sonuçlanır ve bu da anjiyogenezis ve akciğerdeki mikrometastazların büyümesini hızlandırır (75-78). İn vivo olarak anjiyostatin, metastazların anjiyogenezise bağımlı büyümesi kadar deneysel primer tümör büyümesini de engeller (79). Kemirgen

anjyostatini ile uyumluluk sergileyen ve in vitro olarak insan plazminojenin elastaz proteolizi ile üretilen proteolitik parçalar endotel hücreleri üzerinde inhibitör aktiviteye sahiptir. Başlangıç çalışmalarında elde edilen insan anjyostatini 40, 42 ve 45 kDa olarak 3 moleküler ağırlık içerir ve her üç molekül de endotel hücre çoğalmasını benzer şekilde inhibe eder (80). Anjyostatin 3LL tümör büyümesi ile ilişkili olarak in vivo tarzda keşfedilmesine rağmen, tümör hücrelerinin direkt olarak anjyostatini üretmeleri mümkün değildir. Çünkü tümör hücreleri anjyostatin ve plazminojen üretimi için gerekli olan mRNA sentezinden yoksundur. Anjyostatin in vitro olarak plazminojen sınırlı elastaz sindirimi sayesinde üretilebilir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışma kapsamına, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi ve Sivas Numune Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi'nde KOAH tanısı ile yatan 40 erkek ve 20 kadın olmak üzere toplam 60 hasta alındı.

Hastaların FEV₁/FVC değerleri %70'ten düşüktü. FEV₁<50 olan ağır hastalar ve FEV₁>50 olan ağır olmayan hastalar ile çalışıldı. KOAH'lı hastalar, hipoksik ve nonhipoksik olmak üzere iki gruba ayrıldı. pO₂<55mmHg olanlar hipoksik, pO₂>55mmHg olanlar nonhipoksik olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu ise, hipoksiye neden olacak hiçbir sağlık problemi olmayan ve sigara içmeyen, 20 erkek ve 10 kadın olmak üzere 30 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

3.2. Ön İşlemler

Çalışma, başlamadan önce C.Ü. Klinik ve İlaç Araştırma Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek 1). Çalışmaya dâhil edilen tüm hasta ve kontrol grubundaki bireyler tarafından onam formu dolduruldu (Ek 2). Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan maddi destek sağlandı. Çalışma kapsamına alınan her kişiye, "Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Onam Metni" okutulup bireyler bilgilendirildi ve "Bilgilendirilmiş Onam Formu" taraflarından imzalandı. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan ve böylece araştırma kapsamına alınmayı kabul eden bireyin bilgileri "Veri Kayıt Formu'na kaydedildi. Daha sonra bireye spirometre ile solunum fonksiyon testleri [1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) ve zorlu vital kapasite (FVC) ölçümü] yapıldı ve bu ölçümler de kaydedildi.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması

Çalışma kapsamına alınan her kişiden, HIF1- α , VEGF-A, VEGFR-2 ve Anjiyostatin analizleri için, 5 ml venöz kan alındı. Örnekler alındıktan 30 dakika sonra 2000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 5 ayrı eppendorf tüpe ayrıldı. Ayrılan serumlar analiz gününe kadar Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C'deki derin dondurucuda saklandı. Yeterli sayıda materyal toplandıktan sonra uygun zamanlarda ve şartlarda analizler yapıldı.

3.4. Gereçler

- Spirometre (CareFusion)
- Tam otomatik ELISA cihazı (ChemWell 2902)
- Santrifüj cihazı (Hettich, Universal 32)
- Derin dondurucu (WiseCry -85 °C Freezer)
- Distile su cihazı (Kros Clinic)
- Sarf Malzemeler: otomatik pipet, balon joje, mezür, vakumlu kan alma tüpleri, eppendorf tüpler, pipet uçları

3.5. Belirteçlerin Serum Düzey Tayini

-85°C'lik derin dondurucudan çıkarılan serumların çözünmesi ve oda ısısına gelmesi için beklenip homojen hale gelmesi sağlandı. ELISA yöntemini kullanan ticari kit (EASTBIOPHARM) ve ChemWell Tam Otomatik ELISA Cihazı ile ölçüm yapıldı. Serumda HIF-1 α , VEGF-A, VEGF-R2 ve anjiyostatin düzeyi ölçümü için kullanılan ELISA yöntemi, üretici firmanın önerdiği protokol çerçevesinde, hiçbir modifikasyon yapılmadan uygulandı.

3.6. Çalışılan Testlerin Prensibi

Serum HIF-1 α , VEGF-A, VEGF-R2 ve anjiyostatin düzeyinin ölçümünde ELISA yöntemi kullanıldı.

Bu deneyde spesifitesi çok yüksek iki tane monoklonal antikor kullanılmaktadır. Bu belirteçlere spesifik monoklonal antikor, plaktaki küçük kuyucuklara sabitlenmiştir. Standartlar ve serumlar kuyucuklara pipetlendikten sonra düzey tayini yapacağımız belirtecin bir kısmı sabit antikorlara bağlanır. Bağlanmamış olanlar yıkama ile uzaklaştırılır. Kuyucuklara enzim bağlı monoklonal antikor eklenir. Yıkama ile bağlı olmayan enzim-antikor kompleksleri uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenir. Belirteç miktarı ile orantılı olarak mavi renk gelişir. Stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulur ve sarı renk oluşumu gözlenir. 450 nm'de absorbans okunur ve standart eğri kullanılarak miktar tayini yapılır.

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS (versiyon 22.0) programına yüklenerek veriler değerlendirilmiştir. Değerlendirmede parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov) varyans analizi, Tukey testi; parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Kruskal Wallis testi ve khi-kare testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

5. BULGULAR

Bu çalışmada, kesin tanı konulmuş 30 hipoksik, 30 hipoksik olmayan toplam 60 KOAH'lı hastanın kan serumları; kontrol grubunda ise sigara içmeyen, sağlıklı 30 bireyin kan serumları kullanıldı.

Tablo 5.1. Gruplara Ait Yaş ve Cinsiyet Değerlerinin Karşılaştırılması

	Yaş	Cinsiyet			
		Kadın	%	Erkek	%
Hipoksik	64,64±9,36	9	30,0	21	70,0
Nonhipoksik	67,86±8,36	10	33,3	20	66,7
Kontrol	63,43±8,61	10	33,3	20	66,7
	F=2,04	x ² =0,10			
	p=0,136	p = 0,950			

Hipoksik, hipoksik olmayan ve kontrol gruplarına ait yaş ve cinsiyet değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Hasta grubu, KOAH hastalarının FEV₁ ve pO₂ değerlerine göre sınıflandırıldı. Hastaların FEV₁/FVC değerleri %70'ten düşüktü. FEV₁<50 olan ağır hastalar ve FEV₁>50 olan ağır olmayan hastalar ile çalışıldı. KOAH'lı hastalar, hipoksik ve nonhipoksik olmak üzere iki gruba ayrıldı. pO₂<55mmHg olanlar hipoksik, pO₂>55mmHg olanlar nonhipoksik olarak değerlendirildi.

Tablo 5.2. Grupların HIF-1 α , VEGF-A, VEGFR-2 ve Angiostatin Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hipoksik	Nonhipoksik	Kontrol	Sonuç
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
HIF-1α	24,45 \pm 3,03	22,84 \pm 5,22	20,18 \pm 4,09	F=16,72 p=0,001*
VEGF-A	27,50 \pm 8,17	23,55 \pm 5,20	21,10 \pm 4,51	F=8,21 p=0,001*
VEGFR-2	4,95 \pm 0,84	3,88 \pm 0,14	3,79 \pm 0,13	F=50,44 p=0,001*
Angiostatin	6,78 \pm 5,04	5,96 \pm 1,58	6,25 \pm 2,55	KW=1,05 p=0,590

*p<0,05: önemli

Her üç gruptaki bireylerin HIF-1 α ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulundu (p<0,05). Hipoksi artarken HIF-1 α seviyesinin de arttığı gözlemlendi. Gruplara ait HIF-1 α değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında hipoksik ile hipoksik olmayan, hipoksik ile kontrol ve hipoksik olmayan ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu (p<0,05).

Her üç gruptaki bireylerin VEGF-A ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulundu (p<0,05). Hipoksik grupta VEGF-A seviyesinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Gruplara ait VEGF-A değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında hipoksik ile hipoksik olmayan, hipoksik ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu (p<0,05); hipoksik olmayan ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı değildi (p>0,05).

Her üç gruptaki bireylerin VEGFR-2 ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulundu (p<0,05). Hipoksik grupta VEGFR-2 seviyesinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Gruplara ait VEGFR-2 değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında hipoksik ile hipoksik olmayan, hipoksik ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı bulundu (p<0,05); hipoksik olmayan ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı değildi (p>0,05).

Her üç gruptaki bireylerin Anjiyostatin ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı değildi (p>0,05).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

KOAH, tüm dünyada önemli kronik morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Günümüzde KOAH dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almakta ve önümüzdeki yıllar içerisinde hastalığın prevalansında ve mortalitesinde ciddi bir artış olacağı tahmin edilmektedir (82).

Hipoksi, genel bir tanım olarak hücrelere oksijen (O_2) temininin veya hücrelerde O_2 kullanılmasının azalmasıdır. Hipoksinin temel nedenleri olarak, azalmış alveolar parsiyel O_2 basıncı (PAO_2), azalmış difüzyon kapasitesi, dolaşım yetmezliği, azalmış hemoglobinin taşıma kapasitesi sayılabilir. (53).

KOAH ilerledikçe alveolar hipoksi ve bunun sonucu oluşan hipoksi prevalansı artmaktadır. Hipoksi gelişmesi hastalığın ileri evreye geçtiğini gösterir. Meydana gelen doku hipoksisi KOAH'ta komorbiditelerinin oluşmasında önemli bir faktördür. V/Q uyuşmazlığı KOAH'ta hipoksinin ana sebeplerindedir. Bu süreç pulmoner kapiller yatakta meydana gelen yıkıcı amfizemöz olaylar ve ilerleyici hava akışı kısıtlanması sonucu oluşur (83). KOAH'ta semptomların alevlenmesi gaz değişiminde meydana gelen bozukluklar ve dolaylı olarak meydana gelen hipoksi ile ilişkilidir. Barbera ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda atak sırasında hipoksinin kötüleşmesinin artmış V/Q eşitsizliği ve artmış oksijen tüketimi sonucu olduğunu saptamışlardır (84).

Bu çalışmada arter kan gazı testi sonuçlarına göre gruplandırılan 30 hipoksik, 30 hipoksik olmayan 60 KOAH hastasından alınan kan örnekleri ile çalışıldı. Kontrol grubu ise, hipoksiye neden olabilecek herhangi hastalığı olmayıp sigara içmeyen 30 gönüllü bireyden oluşturuldu. Çalışmamızın amacı, KOAH hastalarında ortaya çıkan hipoksinin, bazı biyokimyasal parametrelerin (HIF-1 α , VEGF-A, VEGFR-2, angiostatin) serum düzeyindeki değişiminin değerlendirilmesi olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark anlamlı değildi.

Çalışmamızda HIF-1 α serum düzeyinin KOAH hastalarında kontrol grubuna göre artmış olduğunu saptadık. Gruplara ait HIF-1 α değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında hipoksik ile hipoksik olmayan, hipoksik ile kontrol ve hipoksik olmayan ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).

HIF-1, hücrel oksijen düşüşüne yanıt veren majör bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1'in HIF-1 α (oksijenle regule edilen) ve HIF-1 β [aryl hydrocarbon receptor nuclear translocation (ARNT)] olmak üzere iki alt ünitesi mevcuttur (61,64,85-87).

Bizim çalışmamızla benzer olarak; ELISA yöntemini kullanılan Tao ve arkadaşlarının çalışmasında, KOAH hastalarından alınan akciğer dokusu ve serum örneklerindeki HIF-1 α seviyesinin, normal akciğer fonksiyonuna sahip sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (p<0,01). Bununla birlikte hava akımı kısıtlılığı ile pozitif korelasyon bulunmuştur (88).

Lee ve arkadaşları da HIF-1 α ekspresyonunu ELISA yöntemi ile tayin etmişlerdir. Normal akciğer fonksiyonlu sigara içmeyenler, sağlıklı sigara içiciler ve kronik bronşitli sigara içenlerden oluşan onar kişilik çalışma grubu ile çalışmışlardır. Sonuçta; kronik bronşitte, sağlıklı sigara içicilere göre HIF-1 α , VEGF ve VEGFR-2 ekspresyonlarında artış gözlemlenmiş ve HIF-1 α ile VEGF arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. (89).

Başka bir çalışmada Yasuo ve arkadaşları, 26 kişiden oluşan KOAH'lı hasta grubunun akciğer dokusunda HIF-1 α ekspresyonunu incelemiş ve HIF-1 α ekspresyonunun şiddetli KOAH'ta akciğer dokusunda azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca HIF-1 α ve VEGF protein seviyelerinin yaştan bağımsız olduğunu, sigara içme hikayesi ile ilgili olmadığını söylemişlerdir (90).

HIF-1 α düzeyleri normal fizyolojik koşullarda düşük olmakla birlikte hipoksi durumunda düzeyleri dramatik olarak artmaktadır. Moleküler düzeyde hipoksik yanıtın büyük kısmı HIF-1 α ile kontrol edilmektedir. HIF-1 α düşük oksijen seviyelerine adaptasyonda gereklidir (66). Bizim çalışmamız da bununla uyumlu olarak, hipoksi durumunda HIF-1 α seviyesinin arttığını göstermiştir.

Hipokside HIF-1 aktivasyonunun hangi mekanizmayla başladığı tam anlaşılamamıştır. Aril hidrokarbon reseptör nükleer translokator (ARNT) ve HIF-1'in fonksiyonel aktivitesi posttranskripsiyonel olaylarla düzenlenir. ARNT, O₂'den etkilenmez; HIF-1 α proteini ise normoksik koşullarda ubiquitin-proteazom sistem tarafından hızlıca yıkılır. Hipoksi arttığında yıkımı azalan HIF-1 α birikir ARNT ile dimerize olup hipoksi-responsive element (HRE)'i oluşturur. HRE de çeşitli genlerin promotor bölgelerine bağlanır (91-93). HIF-1 α 'yı hipoksik gruptan yüksek bulmamın nedeni, yıkımındaki azalmadan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda VEGF-A serum düzeyinin KOAH hastalarında kontrol grubuna göre artmış olduğunu saptadık. Hipoksik olmayan gruptaki artış istatistiksel olarak

anlamli değil iken ($p>0,05$), hipoksik gruptaki artış istatistiksel olarak anlamli ($p<0,05$) bulundu.

Bütün büyüme faktörleri arasında üstünde en çok çalışılan faktör VEGF (vascular endothelial growth factor)'dir. Vasküler permeabilite faktörü veya vaskulotropin olarak da bilinir. Beş izoformu tanımlanmıştır. Bunlar VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E'dir. VEGF-A'nın iki tip reseptörü mevcuttur; VEGFR-1 (Flt-1) ve VEGFR-2 (kinase insert domain-containing receptor; KDR). Ayrıca yeni izole edilen neuropilin-1 (NP-1) VEGF için koreseptör olup VEGF-A'nın VEGFR-2 reseptörüne bağlanımını arttırdığı belirtilmektedir (69). VEGF-A endotelial hücreleri ve monositleri uyararak doku faktörü (TF) yapımını artırır, böylece koagulasyon zincirini aktifleştirir. VEGFR-1'lere karşı geliştirilen antikolar retinal ve tümoral anjiyogenezisi inhibe eder. VEGF vasküler gelişim, tümör anjiyogenezisi ve ovülasyonda görev yapar. Hipoksi, VEGF ekspresyonu için major regülatördür (70).

Krenn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mikrovasküler dansite değişmeden VEGF-A ($p <0.05$), ve HIF-1 alfanın ($p <0.05$) protein seviyeleri, kontrol grubuna göre kistik fibrozisli (KF) akciğerde artmıştır. Akciğer nakli sırasında ve öncesinde, VEGF-A serum konsantrasyonları KOAH hastalarına göre KF ($P <0.05$) daha yüksek olduğu saptanmıştır (94).

Bir başka çalışmada, KOAH alevlenmesi gösteren hasta grubunda alevlenme dönemi (ilk ölçüm) ile 6 hafta sonraki iyileşme döneminde (ikinci ölçüm) VEGF-A düzeyleri karşılaştırılıp akut alevlenme döneminde VEGF düzeyleri, iyileşme dönemindeki ölçümlere göre daha yüksek saptanmıştır (95).

Cheng ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; stabil KOAH hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda dolaşımdaki serum VEGF düzeylerine bakılmış ve kontrol grubuna göre KOAH hasta grubunda VEGF düzeylerinin yüksek olduğunu gösterilmiştir (96).

Mittermayer ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; sağlıklı gönüllülerde deneysel olarak uyarılan sistemik inflamasyon sonrası, dolaşımdaki VEGF konsantrasyonlarında belirgin bir artış gözlemlenmiştir (97).

Kiernesznawska ve ark.'nın yaptığı, KOAH'ın şiddeti ile VEGF ve reseptör düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada; orta şiddette KOAH'ı olan 20 hastada ve çok şiddetli KOAH'ı olan 10 hasta ile 10 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda VEGF ve reseptörlerinin (VEGFR-1, VEGFR-2) serum düzeylerine bakılmıştır. Orta şiddette KOAH hasta grubunda VEGF düzeyleri ve şiddetli KOAH'ı

olan hasta grubunda VEGFR-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmış ve FEV1 ile VEGF arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (98).

Valipour ve ark.'nın VEGF' nin KOAH'ta sistemik inflamatuvar belirteçler ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada da; 60 KOAH (30'u alevlenme gösteren, 30'u stabil) hasta grubu ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda, dolaşımdaki VEGF düzeyleri ile SFT, arter kan gazı değerleri karşılaştırılmıştır. KOAH alevlenme gösteren hasta grubunda VEGF düzeyleri, stabil KOAH ve kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. 6 hafta sonraki iyileşme döneminde tekrarlanan ölçümde VEGF düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (99).

Angiyogenezisi aktive eden faktörler arasında yer alan VEGF-A'nın rolü önemlidir. VEGF-A'nın yapımını oksijen yokluğu kontrol etmektedir. Hipoksida HIF-1 VEGF-A'nın promotörüne bağlanmakta ve yapımını arttırmaktadır. Sitoplazmada VEGF-A'nın m-RNA'nın bloke edilmesi, bazı sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri (örneğin epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü b, keratinosit büyüme faktörü, interlökin 1b, prostoglandin E2 gibi) de VEGF-A'nın yapımını arttırmaktadır (8,100,101). Buna dayanarak, VEGF-A'nın da HIF-1 α gibi anlamlı olarak artması, beklediğimiz bir sonuçtu. Zaten hipoksida HIF-1 α , VEGF'ler ve eritropoetin genlerinin indüksiyonu için gereklidir. HIF-1 α artınca VEGF genlerinin indüklenip sentezinin artacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda VEGF-R2 serum düzeyinin KOAH hastalarında kontrol grubuna göre artmış olduğunu saptadık. Hipoksik olmayan gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p>0,05$), hipoksik gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulundu.

VEGFR-2 (kinaz-insert-domaini-içeren reseptör; KDR olarak da bilinmektedir) 200 -230 kDa'luk yüksek affiniteli bir VEGF reseptörüdür. Tüm endotelial hücre cevaplarının hemen hepsini ileten bir glikoproteindir. VEGF-A, B, C, D ve F'nin tüm izoformlarına bağlanır. VEGFR-1 her ne kadar VEGF için daha yüksek bir affiniteye sahip olsa dahi, VEGFR-2 ligandla bağlandıktan sonra tirozinle çok daha etkin bir biçimde fosforile edilir. Sonrasında intraselüler pek çok yolak aktive olur ve endotel hücrelerinde mitogeneze, kemotaksise ve morfolojik değişimlere neden olur (72).

Kasahara ve arkadaşlarının çalışmasına göre; VEGF ve VEGFR-2 proteini amfizem hastalarında belirgin şekilde azalmıştır. Sigara nedeniyle oluşan amfizem, alveoler yapıların kaybı ile karakterizedir. Bu alveoler yapının kaybolmasını, septal

endotel hücrelerinin apoptozu ve akciğerdeki VEGF ve reseptörü VEGFR-2'nin ekspresyonundaki azalmaya bağlı olduğunu varsaymışlardır (102).

John ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre ise; sigara dumanı maruz kalan rat akciğerinde VEGF ve VEGFR-2 seviyeleri azalmış, sigara içen KOAH hastalarında da VEGF ve VEGFR-2 ekspresyonları sigara içmeyenlere göre azalmıştır (103).

Kranenburg ve arkadaşlarının immun vasküler ve solunum yolu yumuşak kas hücrelerinde, bronşlarda, bronşiyoler ve alveoler epitelde ve makrofajlar içinde VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 tespit ettikleri çalışmada, bronşiyal VEGF ekspresyonu KOAH'lı hastaların mikrovasküler düz kas hücresi ve havayolu düz kas hücresinde, KOAH olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, 1.7 ve 1.6 kat, $p < 0.01$). Bronşiyal havayolları ile ilişkili periferel pulmoner arterlerin intimal ve medyal vasküler düz kasında (1.7 ve 1.3 kat, $p < 0.05$) da VEGF ekspresyonu KOAH'lılarda daha fazla bulunmuştur (104).

Akciğerde VEGF ve VEGFR-2'nin mRNA seviyeleri, hipoksi ve NO bağımlı mekanizma tarafından etkilenir. Kronik hipoksi sırasında akciğerde endojen NO üretimi yükselir ve bu yüzden VEGF gen ekspresyonu NO bağımlı bir mekanizma tarafından düzenlenebilir (downregülasyon) (105,106).

Çalışmamızda anjiyostatin serum düzeyinde, KOAH hastaları ile kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Hipoksi ve enflamasyon uyarısı sonucu aktivatör faktörlerin artması ve inhibitör faktörlerin azalması ile anjiyogenez başlamaktadır. Anjiyostatin de anjiyogenezde rol oynayan inhibitör faktörlerdendir (73,74).

Anjiyostatin gibi endostatinin de anjiyogenezin güçlü bir inhibitörü olduğu bilinmektedir (107). Asai K ve ark.'nın 20 astımlı hasta ve 9 sağlıklı bireyden alınan indüklenmiş balgamların incelendiği çalışmada, anjiyogenik faktörlerin (VEGF, anjiyopoetin-1, anjiyogenin) düzeyleri, astımlı hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. Fakat antianjiyogenik faktörlerin (endostatin, anjiyopoetin-2) düzeyleri değişmemiştir. VEGF/endostatin oranı yaklaşık iki kat artmıştır (108). Bizim çalışmamız da bu sonucu desteklemektedir.

KOAH, astım gibi solunum yolu hastalıklarında anjiyogenik anahtar tetikleyen mekanizmalar henüz bilinmemesine rağmen, son çalışmalar, astımatik havayollarında koruyucu antianjiyogenik ve proanjiyogenik faktörler arasında bir dengesizlik olduğunu gösteriyor (108-113).

Hipoksi, mitokondriyal elektron transport zincirini kısmi inhibe ederek ROS (reactive oxygen species) oluşumunu artırır. Bu oksidanlar sitozole geçer ve ikincil mesajcı olarak HIF-1 α stabilizasyon yolunu aktive eder (114). HIF-1 α bu yolla da yükselmiş olabilir. ROS, VEGF, eritropoetin ve glikolitik enzim oluşumunu da artırır. Oluşan ROS molekülleri hücre içi kalsiyum artışıyla proteaz ve fosfolipazları aktive eder. Bu da doku hasarına yol açar.

Sonuç olarak; KOAH'lı kişilerde oluşan hipoksi durumunda HIF-1 α , VEGF-A, VEGFR-2'nin arttığını, anjiyostatinin ise değişmediğini gözlemledik. İncelediğimiz faktörlerin KOAH patogenezindeki ve hipoksideki yerinin ve rolünün daha iyi değerlendirilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-38.
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
3. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
4. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63: 1110-17.
5. Barbera JA, Roca J, Ferrer A et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285-1291.
6. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. Review, *Blood* 2005; 105: 1383-95.
7. Holmes DI, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. Review, *Genome Biology* 2005, 6: 209.
8. Rosen SL. Inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor. *Heamatol Oncol Clin N Am*. 2002; 16: 1173-1187.
9. Shan NG, D'Amore PA. Therapeutic angiogenesis for cardiovascular disease. *Curr Control Trials Cardiovasc. Med*. 2001; 2(6); 278-285.
10. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of patients with chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009 (www.goldcopd.org)
12. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.
13. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
14. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease. Definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1191.
15. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Derneği 4. Kış Okulu*. <http://www.toraks.org.tr>.
16. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006 (www.goldcopd.org).
17. Kocabaş A. KOAH 'da doğal gelişim. Umut S.Yıldırım N (eds) *Kronik obstrüktif akciğer Hastalığı*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD kitapları dizisi, 2005; s: 10-27.
18. Buist AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996,(6)39, 253-258.
19. Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-40.

20. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1851-4.
21. Burrows B. Differential diagnosis of chronic obstructive Pulmonary Disease *Chest* 1990; 97 (2):165-985.
22. Wiedermann HP, Stoller JK. Lung disease due to alpha 1 antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm med* 1996; 2: 155-160.
23. American thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and astma. *Am. Rev. Respir dis* 1987; 136 (1): 225-44.
24. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
25. Zielinski J, Bednarek M, Gorecka D et al. Increasing COPD awareness. *Eur Respir J* 2006; 27: 833-852.
26. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99(1): 93-98.
27. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
28. Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-81.
29. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the "Dutch hypothesis". *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
30. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
31. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7
32. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
33. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.
34. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Türkkani G. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Tuberk Toraks* 2003; 51: 123-31.
35. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (ed), Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21-33.
36. Fishman AP. State of art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 775-794.
37. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp C, Fabbri L. Cellular and structural bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9
38. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 373-85.
39. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117(suppl): 219S-23S.
40. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-6.

41. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21.
42. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33 (7 Suppl): S647-55.
43. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-63.
44. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
45. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-63.
46. Rossi A, Poggi R, Roca J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8: 379-404.
47. Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, eds). *Respiratory Medicine*. WB Saunders, Edinburg, 2003; 1155-1170.
48. Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
49. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(4): 1185-1189.
50. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ERS Consensus Statement, *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2014
52. McFadden ER Jr. Pulmonary structure, physiology, and clinical correlates in asthma. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF J, Yunginger JW, Busse WW (eds) *Allergy: Principles and Practice*, 4 th ed. st. Louis. mosby, 1993: 672-693.
53. Anderson JD, Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heartdisease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardioprotection. *High Alt Med Biol*. 2011; 12: 45-55
54. Flenley DC, Franklin DH, Millar JS. The hypoxic drive to breathing in chronic bronchitis and emphysema. *Clin Sci*. 1970;38: 503-518.
55. Bradley CA, Fleetham JA, Anthonisen NR. Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 120: 21-30.
56. Duranti R, Misuri G, Gorini M, Goti P, Gigliotti F, Scano G. Mechanical loading and control of breathing in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995; 50:127-33
57. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 122: 1434-40
58. Barbera JA, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ussetti P, Rodriguez-Roisin R. Gas exchange during exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease. Correlation with lung structure. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144:520-25.

59. Dantzker DR, D'Alonzo GE. The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:1135–39.
60. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: The role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166: 663–8
61. Wenger RH, Gassmann M. Oxygen(es) and the hypoxiainducible factor-1. *Biol Chem* 1997;378:609–16
62. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxiainducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:4304–8
63. Soucek T, Cumming R, Dargusch R, Maher P, Schubert D. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. *Neuron* 2003; 39:43–56
64. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 588–94.
65. Ratcliffe PJ, O'Rourke JF, Maxwell PH, Pugh CW. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression. *J Exp Biol* 1998; 201:1153–62.
66. Ryan HE, Lo J and Johnson RS. HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J.* 1998; 17: 3005–3015.
67. Maxwell P, and Salnikow K. HIF-1, An Oxygen and Metal Responsive Transcription Factor. *Cancer Biol. Ther.* 2004; 3: 29-35.
68. Hofer T, Wenger H, Gassmann M. Oxygen sensing, HIF-1 α stabilization and potential therapeutic strategies. *Pflugers Arch* 2002; 443:503–7.
69. Bader BL, Rayburn H, Crowley D, Hynes RO. Extensive vasculogenesis, angiogenesis and organogenesis precede lethality in mice lacking all α v integrins. *Cell.* 1998; 95: 507-19.
70. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation.* 1996; 93:1493-5.
71. Dai J. and Rabie ABM. VEGF: an Essential Mediator of Both Angiogenesis and Endochondral Ossification. *J Dent Res* 2007; 86: 937-950.
72. Terman BI, Dougher Vermazen M, Maglione D, Lassam NJ, Gasporadowicz D, and Bohlen P. Identification of the KDR tyrosine kinase a reseptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys. Res Commun* 1992; 187:1579-86
73. Konukoğlu D, Turhan SM. Molecular basis of angiogenesis mechanisms and tumor angiogenesis. *Cerrahpaşa J Med* 2005; 36: 42-48.
74. Kılıç T, Yıldırım Ö, Şahin S, Pamir MN. Glial tümörlerin anjiyogenezi. *Türk Nöroşürji Dergisi.* 2005; 15: 1, 1-9
75. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-328.
76. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer,* 2002; 2: 563-572.
77. Gornez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol,* 1997; 74: 111-122.

78. Ring P, Johansson H, Hoyhtya M, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-2) in human colorectal cancer: A predictor of tumor stage. *Br J Cancer*, 1997; 76: 805-811.
79. Li M, Huang X, Zhu Z, Zhao Q, Wong M, Gorelik E. The therapeutic efficacy of angiostatin against weakly- and highly-immunogenic 3LL tumors. *In Vivo* 2002; 16: 577-82.
80. Tutton MG, George ML, Eccles SA, Burton S, et al. Use of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as a surrogate for tumour expression in colorectal cancer patients.
81. Pesta M, Holubec L Jr, Topolcan O, et al. Clinicopathological assessment and quantitative estimation of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-7 and Inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in colorectal carcinoma tissue samples. *Anticancer Research* 2007; 27: 1863-1868.
82. Mathers CD, Loncor D. Projection of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
83. Gibson GJ. *Clinical Tests of Respiratory Function*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009.
84. Barbera JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodriguez-Roisin R. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141:895-901.
85. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4304-8 .
86. Soucek T, Cumming R, Dargusch R, Maher P, Schubert D. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. *Neuron* 2003; 39:43-56 .
87. Ratcliffe PJ, O'Rourke JF, Maxwell PH, Pugh CW. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression. *J Exp Biol* 1998; 201:1153-62.
88. Tao H, Luo W, Pei H, Zhu S, Zhang M, Chen B, He J, Zhang M, Zhou R. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 α in patients with chronic obstructive pulmonary disease and smokers with normal lung function, *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2014; 30:852-5.
89. Lee SH, Lee SH, Kim CH, Yang KS, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SH, Lee SY, Kim JH, Shin C, Shim JJ, In KH, Kang KH, Lee SY. Increased expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1 α in lung tissue of patients with chronic bronchitis, *Clin Biochem*. 2014; 47:552-9.
90. Yasuo M, Mizuno S, Kraskauskas D, Bogaard HJ, Natarajan R, Cool CD, Zamora M, Voelkel NF. Hypoxia inducible factor-1 α in human emphysema lung tissue, *Eur Respir J*. 2011; 37:775-83.
91. Salceda S and Caro J. Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1 α) Protein Is Rapidly Degraded by the Ubiquitin-Proteasome System under Normoxic Conditions. *J. Biol. Chem*. 1997; 272:22642-22647.
92. Kallio PJ, Pongratz I, Gradin K, McGuire J. and Poellinger L. Activation of hypoxia-inducible factor 1 α : Posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 1997; 94: 5667-5672.
93. Semenza GL. Perspectives on Oxygen Sensing. *Cell* 1999; 98: 281-284.
94. Krenn K, Klepetko W, Taghavi S, Paulus P, Aharinejad S. Vascular endothelial growth factor increases pulmonary vascular permeability in cystic fibrosis patients undergoing lung transplantation, *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32:35-41.

95. Yöntem Gök N; Gönenç Ortaköylü M, Bahadır A, Alkan F, Çağlar E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Vasküler Endotelial Growth Faktör ile İnflamasyon Belirteçlerinin Kan Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Fonksiyonel Parametrelerle Arasındaki İlişki. *Solunum* 2013; 15: 25-31.
96. Cheng SL, Wang HC, Yu CJ, Yang PC. Increased expression of placenta growth factor in COPD. *Thorax* 2008; 63: 500-6.
97. Mittermayer F, Pleiner J, Schaller G, Weltermann A, Kapiotis S, Jilma B et al. Marked increase in vascular endothelial growth factor concentrations during escherichiac endotoxin-induced acute inflammation in humans. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 758-61.
98. Kierszniewska-Stepien D, Pietras T, Górski P, Stepien H. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 75-9.
99. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 225-32.
100. Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: Role of vascular Endothelial Growth Factor. *Seminars in Oncology*, 2002; 29(6) Suppl. 16; 3-9.
101. Ferrara N. Role of Vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: Therapeutic Implications. *Seminars in Oncology*, 2002: Vol 29 (6) Suppl 16; 10-14.
102. Kasahara Y, Tudor RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema, *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:737-44.
103. Marwick JA, Stevenson CS, Giddings J, MacNee W, Butler K, Rahman I, Kirkham PA. Cigarette smoke disrupts VEGF165-VEGFR-2 receptor signaling complex in rat lungs and patients with COPD: morphological impact of VEGFR-2 inhibition, *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* Published 1 May 2006 Vol. 290no. 5, L897-L908.
104. Kranenburg AR, de Boer WI, Alagappan VKT, Sterk PJ, Sharma HS. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 2005; 60:106-113.
105. Tudor RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. Modulation of gene expression by nitric oxide. *J Clin Invest*. 1995; 95:1798-807.
106. Barer G, Emery C, Stewart A, Bee D and Howard P. Endothelial control of the pulmonary circulation in normal and chronically hypoxic rats. *J. Physiol*. 1993; 463:1-16.
107. O'Reilly MS, Bohem T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J: Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88:277-285.
108. Asai K, Kanazawa H, Otani K, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Imbalance between vascular endothelial growth factor and endostatin levels in induced sputum from asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:571-575.
109. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in

- asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:295–301.
110. Feltis BN, Wignarajah D, Zheng L, Ward C, Reid D, Harding R, Walters EH. Increased vascular endothelial growth factor and receptors: relationship to angiogenesis in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1201–1207.
 111. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 595–599.
 112. Feltis BN, Wignarajah D, Reid DW, Ward C, Harding R, Walters H. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma. *Thorax* 2006; 62: 314–319.
 113. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1034–1038.
 114. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker P. T. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998; 95: 11715–11720.

EKLER

EK-1

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipoksik Olan ve Olmayan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Patogenezinde Biyokimyasal Parametrelerin Önemi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Aydın			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Akademik amaçlı araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

(Handwritten signatures and initials)

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			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					
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
Diğer:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2013-01/09	Tarih: 08.01.2013					
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.						

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof. Dr. Ayhan Koyuncu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayhan Koyuncu	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Saadetin Kılıçkap	Medikal Onkoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Erol Kisli	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya Toker	Periodontolog	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık Çançalar	Biyofizik ABD	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziyne Çınar	Biyoistatistik ABD	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Köksal Deveci	Biyokimya Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ali Kaya	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Yrd. Doç. Dr. Fatih Kılıçlı	Endokrinoloji Bilim Dalı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Mutlu Doğan	Genel Cerrahi	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Öğr. Gör. Engin Daşlı	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Öğret. Şemsettin Ağtaş,	Biyoloji Öğretmeni	Sivas Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>

EK-2:



T.C.
Cumhuriyet Üniversitesi
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı : 2013-09/24
Konu :

24.09.2013

Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Aydın

Etik kurulumuzun 08.01.2013 tarih ve 2013-01/09 numaralı kararı ile onay verdiğimiz **“Hipoksik Olan ve Olmayan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Patogenezinde Biyokimyasal Parametrelerin Önemi”** konulu çalışmanızda **“Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Patogenezinde Hipoksinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi”** şeklindeki isim değişikliği kurulumuzda yeniden değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Unvanı	Adı Soyadı	Etik Kurul	Uzmanlık Dalı	İmzası
Prof. Dr.	Emin Yener Gültekin	Başkan	Üroloji
Doç. Dr.	Saadettin Kılıçkap	Başkan Yrd.	Medikal Onkoloji	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr.	Köksal Deveci	Raportör	Biyokimya	Katılmadı
Doç. Dr.	Erol Kisli	Üye	Genel Cerrahi
Doç. Dr.	Hülya Toker	Üye	Periodontolog
Doç. Dr.	Ayşe Demirkazık Çançalar	Üye	Biyofizik
Yrd. Doç. Dr.	Ziyet Çınar	Üye	Biyoistatistik
Yrd. Doç. Dr.	Gülay Yıldırım	Üye	Tıp tarihi ve Etik	Görevli
Yrd. Doç. Dr.	Ali Kaya	Üye	Çocuk Hastalıkları
Yrd. Doç. Dr.	Ahmet Altun	Üye	Farmakoloji
Yrd. Doç. Dr.	Fatih Kılıçlı	Üye	Endokrinoloji	Görevli
Uzm. Dr.	Mutlu Doğan	Üye	Genel Cerrahi
Uzm. Dr.	Levent Sağlam	Üye	Aile Hekimi
Öğr. Gör.	Engin Daşlı	Üye	Avukat
Öğretmen	Şemsettin Ağtaş	Üye	Biyoloji Öğretmeni

EK-3



**C. Ü. TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “**Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Patogeneğinde Hipoksinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi**”. Bu araştırmanın amacı, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanısı almış olan vakaların kan örneklerinde HIF-1 α , anjiyogenezin aktivatörlerinden (VEGF-A), VEGFR-2 anjiyogenez inhibitörlerinde anjiyostatin düzeylerini belirlemektir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen istenen tahlilleri yaptırmak, araştırmacının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırmacıya ulaştırmaktır.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Bu araştırmaya katılacak olursanız sende kan alacağız. Kan alınırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir.

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 0 533 376 09 03 numaralı telefonda araştırmacı doktorunuz Hüseyin AYDIN’a başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma CÜBAP tarafından 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. Araştırmacı 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 araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa 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: Gönüllüden bu kısmı kendi el yazısıyla yazması istenecektir.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla 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:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

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

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.** Konuyla ilgili olarak C.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Duygu GÜLER
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 01.07.1985
Mesleği	Kimyager
Yabancı Dil	İngilizce
Medeni Hâli	Bekâr
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 58140-SİVAS
E-posta Adresi	d.guler@hotmail.com.tr

Eğitim Durumu

Lise	Sivas Selçuk Anadolu Lisesi, 2003
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 2011