



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ**



BÜNYAMİN SEVİM

DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

DIYARBAKIR-2018

KARDİYOPULMONER HASTALIKLARDA SERUM APELİN DÜZEYLERİ

**Dr.Bünyamin SEVİM
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Birgül IŞIK**

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

DIYARBAKIR 2018



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ**



KARDİYOPULMONER HASTALIKLARDA SERUM APELİN DÜZEYLERİ

**Dr.Bünyamin SEVİM
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Birgül IŞIK**

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

DİYARBAKIR 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İktisadi Bilimler Anabilim Dalı
Doktora öğrencisi Dr. Binyamin Sevim 'nın hazırladığı
"Kardiyopulmoner Hastalıklarda Serum Amino Düzeyleri"
başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 10/12/2018

Danışman Prof. Dr. F. Bircül Işık

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı

Üye

Üye

Üye

Üye

Prof. Dr. Nuriye Mente Prof. Dr. İbrahim Çimen
Prof. Dr. Fuat Dilmec
Prof. F. Bircül Işık
Doç. Dr. İbrahim Kaptan

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19/12/2018
tarih ve 30/18 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

20/12/2018

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü





**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ**



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

20/12/2018

Bünyamin Sevim

İmza

TEŞEKKÜR

Çalışmamın gerçekleşmesindeki her aşamada değerli desteğini hissettiğim, yetişmemdeki hem bilimsel hem de insani katkıları ve gösterdiği yakın ilgisi ve sabrı nedeniyle değerli hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. F. Birgül IŞIK'a,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında doktora eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım değerli tüm hocalarıma, anabilim dalı başkanımız kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Nuriye METE'ye,

Tezimin planlanması ve hasta seçimindeki teorik desteğinin yanında, çalıştığı bölümün imkânlarıyla da desteğini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Sayın Prof. Dr. M.Recep IŞIK'a ve Göğüs Hastalıkları Kliniğindeki başta asistan Dr.Serdar KESKİN ve hemşire Mehmet YÜREK olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına,

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP 15034 numaralı proje ile desteklenmiştir. Bu desteği esirgemeyen DÜPAB yetkililerine,

Doktora eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, başta değerli büyüğüm Doç.Dr. Özlem DEMİRPENÇE olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve personele,

Çalışma sonuçlarımın istatistiksel analizinde sabrını ve minnetsiz ilgisini, yardımlarını esirgemeyen değerli kardeşim Uzm.Dr.Ayhan AKTAŞ'a ve yine katkılarından dolayı asistan Emre DİRİCAN'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri ve duaları olan değerli Anneme, Babama; yüreklendirici desteği ve güveniyle hep varlığını hissettiğim eşim Zeynep'e ve eğitimim nedeniyle babalık görevimi ihmal ettiğim, yüce Allah'ın güzel hediyeleri olan çocuklarım; Hanne, İbrahim Kerem ve Meva'ya sevgilerimle...

Dr. Bünyamin SEVİM

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	v
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	vii
1.1.ÖZET.....	1
1.2.ABSTRACT.....	3
2.GİRİŞ ve AMAÇ.....	4
3.GENEL BİLGİLER.....	7
3.1.KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı).....	7
3.1.1.Tanımı ve etiyolojisi.....	7
3.1.2.Epidemiyoloji, tanı ve tedavisi.....	8
3.1.3.Patogenez ve patofizyolojisi.....	11
3.1.4.KOAH'a eşlik eden komorbiditeler.....	16
3.2.Apelinerjik Sistem.....	19
3.2.1.Apelin reseptörü (APJ veya APLNR).....	19
3.2.2.Apelin.....	21
3.2.3.Apelin'in patofizyolojik etkileri.....	25
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4.1.Araştırma Grubunun Oluşturulması.....	30
4.2.Kan Örneklerinin Toplanması.....	31
4.3.Human APLN Kitinin Çalışma Prensipleri.....	33
4.4.Numunelerde APLN Çalışılması.....	33
4.5.İstatistik Analizi.....	35
5.BULGULAR.....	36

5.1.Çalışmaya Katılan Katılımcıların cinsiyet, yaş, hastalık grubu ve kan parametrelerinin tanımlayıcı bilgileri.....	36
5.2.Katılımcılarla oluşturulan sınıflandırmalardaki gruplara ait parametrelerin karşılaştırmalı bulguları.....	39
6.TARTIŞMA.....	46
7.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
8.KAYNAKLAR.....	52
9.ÖZGEÇMİŞ.....	63
10.EKLER.....	65
10.1.Etik Kurul.....	65
10.2.İntihal Raporu.....	66

KISALTMALAR VE SİMGELER

KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
CRP	C-Reaktif Protein
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Hemoglobin A1c (Glikozillenmiş Hemoglobin)
FEV1	Zorlu Expirasyonun 1.saniyesinde Atılan Volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
APJ/APLNR	Apelin reseptörü
EKO	Transtoraksik ekokardiyografi
LVEF veya EF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
ERS	European Respiratory Society
ATS	American Thoracic Society

TABLÖLAR

Tablo 1.Uluslararası topluluklardan GOLD, ATS, ve ERS'nin yapmış olduğu KOAH tanımları (1,2,3)	9
Tablo 2. KOAH'ın şiddetine göre spirometrik sınıflandırılması (1, 2, 7).	10
Tablo 3. KOAH'ta patolojik değışiklikler (16)	13
Tablo 4. Tüm katılımcıların yaş cinsiyet ve sigara öyküsü gibi demografik özellikleri	37
Tablo 5. Birinci Sınıflandırmayla elde edilen grupların sayı ve yüzdeleri	38
Tablo 6. İkinci sınıflandırmayla elde edilen grupların sayı ve yüzdeleri.....	39
Tablo 7. Katılımcılarla oluşturulan hasta ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı parametrelerin karşılaştırılması	40
Tablo 8. KOAH ve Komorbid KOAH gruplarının parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 9. Komorbidite artışına göre oluşturulan gruplarda EF, PABs ve Hb değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 10. Komorbidite artışına göre oluşturulan gruplarda D-Dimer, Troponin, Wbc, Neu, Crp, Hct, Sedimentasyon, HbA1c ve glukoz değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 11.Birinci sınıflandırma ile oluşturulan KOAH, Komorbid KOAH ve kontrol gruplarının ve cinsiyete göre Apelin değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 12. İkinci sınıflandırma ile oluşturulan grupların Apelin düzeylerinin karşılaştırılması.....	45

ŞEKİLLER

Şekil 1. KOAH'ta küçük havayolu obstrüksiyonu (9).....	11
Şekil 2. KOAH'taki Patofizyolojik Etkileşim (20).....	16
Şekil 3. G proteine bağlı reseptör ailesinden ve transmembran olan APJ/APLNR reseptörü (48).....	20
Şekil 4. Apelin formlarının amino asit dizileri ve olgunlaşma şeması. (59).....	22
Şekil 5. GPCR'lerde standart Gαq/11, Gα12/13, Gαi/o ve Gαs aracılı sinyal yolağı. 23	
Şekil 6. Apelinin sinyalizasyon aşamasında kullandığı yolaklar (61).	25
Şekil 7. Normal ve disfonksiyonel endotel varlığında, apelin ve APJ'nin oluşturduğu vazomotor yanıtlarda kullandığı yolaklar (70)	27

Kardiyopulmoner Hastalıklarda Serum Apelin Düzeyleri

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Dr.Bünyamin Sevim

Danışmanı: Prof.Dr. Fatma Birgül Işık

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

1.1.ÖZET

Amaç: KOAH gibi kardiyak ve pulmoner tutulumu ifade eden klinik bir tabloda, apelin düzeylerinin KOAH'a eşlik eden komorbidite varlığı veya komorbiditenin sayısal artışıyla ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubumuz 63 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu ile oluşturuldu. Hasta grubunun %79,37'si (50 kişi) erkeklerden, %20,63'ü (13 kişi) ise kadınlardan oluşurken, kontrol grubunun ise %62,22'si (28 kişi) erkeklerden, %37.78'i (17 kişi) de kadınlardan oluşmaktaydı.

Bulgular: Çalışma iki sınıflandırma üzerinden yürütüldü. İlk sınıflandırmada; GOLD kriterlerine göre sadece KOAH olan (n=10), komorbid KOAH olan (n=53) ve sağlıklı kontrol grubu olan (n=45) üç grup oluşturuldu. Bu karşılaştırmada sadece kontrol grubunun değeri diğer iki gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır. İkinci sınıflandırmayı ise hastaları artan komorbiditelerine göre elde ettiğimiz gruplar üzerinden gerçekleştirdik. 4 hasta, 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 5 grubun elde edildiği bu sınıflandırmamızda ilk gruba sadece KOAH (n=10); 2.gruba KOAH ve bir komorbiditeli (n=20); 3.gruba KOAH ve iki komorbiditeli (n=21); 4.grubumuza KOAH ve üç komorbiditeli hastaları (n=12) ve 5.gruba da kontrolü (n=45) dahil ettik. Bu karşılaştırmamızda ise sadece kontrol grubunun değeri diğer 4 gruba göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Sonuç: Önceki çalışmalarla KOAH'taki artışı bildirilen Apelinin, ek komorbidite varlığından da, artan komorbidite sayısından da etkilenmediği çalışmamızda gösterilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç apelinin KOAH'ta tanısal veya tedavi sürecinde rolü olmakla beraber, komorbidite varlığında veya artan komorbidite sayısında tanısal ya da prognostik bir değerinin olmayacağını düşündürmektedir. Bu

değerlendirmenin tanıları kesinleştirilmiş ve daha geniş ölçekli hasta grupları ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apelin, KOAH, Komorbidite



Serum Apelin Levels in Cardiopulmonary Diseases

Student's Surname and Name: Bünyamin Sevim

Adviser of Thesis: Prof.Dr. Fatma Birgül Işık

Department: Medical Biochemistry

1.2.ABSTRACT

Objectives: In a clinical picture expressing cardiac and pulmonary involvement such as COPD, apelin levels were investigated for the presence of comorbidities associated with COPD or a numerical increase in comorbidities.

Methods: Our study was conducted with 63 patient and 45 control groups. While 79.37% of the patient (n=50) group were composed of males and 20.63% of them (n=13) were composed of females, 62.22% of the control group (n=28) were composed of males and 37.78% of the control group (n=17) consisted of women.

Results: Our study was conducted through two classifications. In the first; we have 3 groups; COPD (10), comorbid COPD (53) and control (45). In this comparison only the value of the control was significantly lower than the others. We conducted the second classification relying on the groups that we obtained according to the increased comorbidity of the patient. In that, we obtained 5 groups; only COPD (n=10), COPD and 1 comorbidity (n=20), COPD and 2 comorbidities (n=21), COPD and 3 comorbidities (n=12) and control group 5 (n=45). In this comparison, only the value of the control group was significantly lower than the other 4 groups.

Conclusion: Apelin was found not to be affected by the increased comorbidity from the presence of additional comorbidity in our study. This seemed to suggest that apelin, together with could have a role in diagnosis or treatment processes, will not have a diagnostic or prognostic value in the presence or absence of comorbidity or increased comorbidity. The diagnosis of this assessment should be supported by a defined and broader patient group.

Key Words: Apelin, COPD, Co-morbidity

2. GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyonun sadece pulmoner değil sistemik olduğu bildirilmiştir. Tanısal açıdan spirometrik ölçümde FEV1/FVC<%70 tespit edilmesi anlamlı bir kriter olarak değerlendirilir (1,4).

Alveol duvarının yıkımı ile oluşan “Amfizem” ve mukus hipersekresyonu sonucu gelişen “Kronik Bronşit” komponentlerinden oluştuğu şeklindeki değerlendirme artık KOAH tanımında kullanılmamaktadır. Zira amfizem daha çok patolojik; kronik bronşit ise klinik bulguları ifade eden ve bağımsız da gelişebilen klinik bir tablodur (1).KOAH’ta bronşial sistemde histopatolojik olarak özellikle intimal (endotelial) ve medial (düz kas) tabakalarda vasküler değişiklikler ve anjiogenezis artışı bildirilmiştir (4).

Pulmoner hipertansiyon, ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanmış bir patolojidir. Güncel sınıflandırmaya göre 5 gruba ayrılmaktadır:

1. Pulmoner Arter Hipertansiyonu
2. Sol kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
3. Akciğer hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyon
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
5. Diğer tip pulmoner hipertansiyon

KOAH’ta pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı düşünülen temel faktör hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondur. Yine endotelial disfonksiyon ile beraber damarların inflamatuvar infiltrasyonu, anjiyogenezis ve amfizem nedenli mekanik şişme basıncının da etkili olabileceği düşünülmektedir. PAH hastalarında düşük plazma Apelin düzeyleri ve pulmoner endotelial hücrelerde azalmış apelin

ekspresyonu bildirilmiştir. Bu nedenle de apelinin pulmoner arterial hipertansiyonda biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (18).

Pulmoner emboli, sistemik venlerden gelen trombüslerin pulmoner vasküler sistemde obstrüksiyonla sonuçlanması ile gelişir. Pulmoner embolinin %90'dan fazlası alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanır. Mortalitesi ve görülme sıklığıyla özellikle komorbid kardiyovasküler hastalıklarda daha da sık karşılaşılan bir patolojidir. Pulmoner Emboli ve apelin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarla, pulmoner embolide normal sağlıklı gruba göre apelin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (27).

Apelin ise 1998 yılında sıgır midesinden izole edilerek tanımlanmıştır (28). 77 aminoasitlik bir prepropeptid olarak salınan apelinin Apelin-17, Apelin-13, Apelin-12 ve Apelin-36 olmak üzere 4 tane izoformu bulunmaktadır. Endotelial hücrelerde üretilen bu peptid, son yıllarda adipoz doku üyesi bir adipositokin olarak tanımlanmaktadır. Özellikle adipogenez (yağ dokusu artışı) sırasında Apelin ekspresyonunun arttığının anlaşılmasıyla, obezite ile ilişkisi bildirilmiştir. Apelin reseptörü APJ'nin özellikle kardiyovasküler ve pulmoner endotel hücreleri gibi bir çok periferik alanda geniş yayılım gösterdiği bildirilmiştir. Yine embriyonal damar endoteliumunda yüksek düzeyde tespit edilmiş olması apelinin güçlü bir şekilde damar proliferasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir. Damar düz kas hücrelerindeki APJ'ye bağlandığında Gq sinyal sistemi üzerinden **vazokonstrüksiyon**; endotelial hücre yüzeyindeki APJ'ye bağlandığında ise endotelial hücrede Gq ve Gi sinyal sistemleri ile eNOS artışına, difüze olup damar düz kasına giren eNOS da **vazodilatasyona** neden olur (29-32).

Amfizem sonucu gelişen kapiler yıkım pulmoner sistemde bulunan endotel ve düz kas hücre harabiyetine neden olmaktadır. Bu harabiyet sonucu Apelin plazma düzeylerinin etkilenecek değiştiği bildirilmiştir. Zira Apelin damar endoteliumundan salınmaktadır. Pulmoner ve kardiyovasküler sistemdeki etkisi bilinen Apelinin, yoğun bir şekilde endotelial ve düz kas tabakalarındaki harabiyete eşzamanlı olarak anjiogenezisin de eşlik ettiği KOAH'ta düzeylerinin artış gösterdiği bildirilmiştir (62).

KOAH'ta apelin düzeylerine yönelik yapılmış olan çalışmalarda, KOAH'taki apelin düzeylerinin komorbidite varlığı veya komorbidite artışı ile ilişkilerini belirten her hangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu bağlamda KOAH'a eşlik eden komorbidite

varlığında veya artan komorbidite sayısında apelin düzeylerinin nasıl etkilendiğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda apelin düzeylerinin KOAH hastalarına eşlik eden komorbidite varlığı veya artan komorbidite sayısından nasıl etkileneceği araştırıldı. Böylece KOAH tanısı almış hastalarda apelin düzeylerinin eşlik eden komorbidite ile ilişkisi ortaya konarak, komorbid KOAH hastalarında apelinin tanısal ve/veya prognostik değerine ışık tutmayı amaçladık.



3. GENEL BİLGİLER

3.1 KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

3.1.1 Tanımı ve etiyolojisi

Yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle bütün dünyada görülen ölümler, hastalıklar ve iş göremezliklerin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam eden Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) bilim dünyasının dikkatlerini üzerinde tutmaya devam etmektedir. KOAH'ın tanımı konusunda tam bir mutabakat oluşmadığından birçok kuruluşun kendi tanımını yaptığı gözlenmektedir. Hazırladığı raporlarla KOAH konusunda daha çok etkinliğe sahip olan GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) topluluğunun tanımına göre (1) *“Önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalık olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül ya da gazlara karşı güçlü bir kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla karakterizedir. Hastalarda hastalığın genel şiddetine alevlenmeler ve komorbiditeler katkı yapar”*.

Özellikle her organizasyonun hazırlamış olduğu KOAH raporu ve/veya tanımında vurguladığı temel noktalar, hastalığın önlenebilirliği ve tedavi edilebilirliği ile beraber, hava akımı kısıtlanmasının ilerleyici ve geri dönüşsüz olmasıdır (Tablo 1).

GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease), ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) gibi her üç topluluk tarafından hazırlanan raporlarda vurgulanan temel risk faktörü zararlı partikül ve gazlara maruziyet olarak bildirilmektedir. Bu zararlı partikül ve gazlardan hastalık etiyolojisinde suçlanan en yaygın risk faktörü olan tütün kullanımı halen birinci sırada yer almaktadır. Bununla birlikte açık alan, kapalı alan veya mesleki hava kirliliğine yol açan biomass yakıt tüketimi; yine genetik bir faktör olan α 1-

antitripsin eksikliği gibi artık daha iyi tanımlanmış olan diğer risk faktörleri de bulunmaktadır (1,2). Risk faktörü olarak değerlendirilen diğer durumlar; akciğerin büyümesi ve gelişmesi, oksidatif stres, cinsiyet, yaş, solunumsal enfeksiyonlar, sosyoekonomik durum, beslenme ve ek hastalıklardır (6).

3.1.2 Epidemiyoloji, tanı ve tedavisi

2016 yılında yayınlanan en güncel analizlerden olan Küresel Hastalık Yüğü 2015 çalışmasına göre bulaşıcı olmayan ölüm nedenleri arasında KOAH, 3. en sık neden olarak yerini koruduğu bildirilmiştir. 2015 yılında sadece kronik solunumsal hastalıklardan 3,8 milyon kişi hayatını kaybetmiştir (5). Bunlar başta KOAH olmak üzere astım, mesleki akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyondur. Kronik solunumsal hastalıklar içinde en yüksek orana sahip olan KOAH olduğundan, KOAH'tan ölümler yaklaşık 3 milyonu bulmaktadır.

Tablo 1. Uluslararası topluluklardan GOLD, ATS, ve ERS'nin yapmış olduğu KOAH tanımları (1,2,3)

KOAH TANIMLARI	
GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease)	Önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalık olan Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül ya da gazlara karşı güçlü bir kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla karakterizedir. Hastalarda hastalığın genel şiddetine alevlenmeler ve komorbiditeler katkı yapar.
ERS (European Respiratory Society)	Düşük maksimum ekspiratuar akım ve yavaşlamış zorlu akciğer boşalması ile karakterize, yavaş ilerleyen ve genellikle geri dönüşümsüz bir bozukluktur.
ATS (American Thoracic Society)	Tam olarak geri dönüşümü olmayan bir hava akımı kısıtlılığı ile karakterize olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Hava akımındaki kısıtlama genellikle ilerleyici olup, hava yolu duyarlılığı ile ilişkili olabilir ve kısmi olarak geri dönüşlü olabilir.

Kronik balgam ve kronik öksürüğe eşlik eden dispne varlığında KOAH düşünülmelidir. Hastalığın en temel tanısal parametrelerinden olan solunum fonksiyon testinde bronkodilatatör sonrası FEV1/FVC<%70 değerinin tespit edilmesi aynı zamanda persistan hava akımı kısıtlanmasını ifade eden KOAH açısından anlamlı kabul edilmektedir (1,2). KOAH'ın spirometrik değerlendirmesini esas alan sınıflandırma ile amaçlanan hastaya tedavi yaklaşımında kılavuzluk edecek bir şemanın geliştirilmesidir (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH'ın şiddetine göre spirometrik sınıflandırılması (1,2,7).

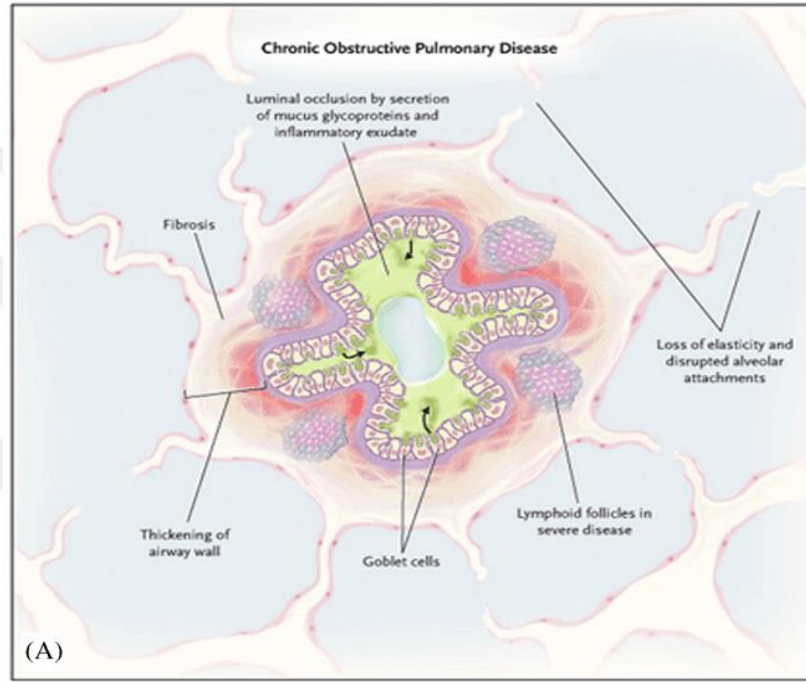
Şiddeti	Post-Bronkodilatör FEV1/FEV	Beklenen FEV1 %
Riskli	>%70	>%80
Hafif KOAH	< %70	FEV1≥%80
Orta KOAH	<%70	%50 ≤FEV1<%80
Şiddetli KOAH	<%70	%30 ≤FEV1<%50
Çok Şiddetli KOAH	<%70	<%30ya da <%50 ve kronik solunum yetmezliği

KOAH tedavi algoritmasında sırasıyla tercih edilen ajanlar:

- 1- Beta2 agonistler, antikolinergik ajanlar, teofilin ve kombinasyonları
- 2- İnhal kortikosteroidler
- 3- İnhal Kortikosteroidler + bronkodilatörler
- 4- Oral kortikosteroidler
- 5- Fosfodiesteraz 4-inhibitörleri
- 6- Metilksantinler
- 7- Diğer Farmakolojik Ajanlar (Aşılar, Antibiyotikler ve Alfa1-Antitripsin Arttırma Tedavisi, Mukolitikler, Antitussifler)
- 8- Diğer Tedaviler (Rehabilitasyon, Oksijen) (1)

3.1.3 Patogenez ve patofizyolojisi

KOAH temel olarak hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yatakta meydana gelen değişiklikler ile ilgili gelişen patolojik bir süreç sonucu ortaya çıkmaktadır. Hava yolları ve parankimdeki histopatolojik değişiklikler KOAH'ın temel bulgusu olan hava akımı kısıtlılığının ana nedenini oluşturmaktadırlar (8).



Şekil 1. KOAH'ta küçük havayolu obstrüksiyonu (9)

Büyük havayolları olan bronşlarda bulunan submukozal bezlerin zararlı partikül ve gazlara maruziyetiyle genişlemesi ve iltihaplanması ile oluşan mukus hipersekresyonu, silialı hücre sayısında ve boyutunda azalma, goblet hücre sayısında artış gibi faktörler mukosiliyer yetersizliğe yol açar. Bu durum kliniğe balgam ekspektorasyonu olarak yansır. Daha ileri uçlardaki periferik havayolları olan bronşiolle KOAH'ta esas olarak patolojik değişime maruz kalan anatomik bölgelerdendir. Bronşiollelerin kronik obstrüktif inflamasyonu bir takım histopatolojik değişimle sonuçlanır. Bu değişimde rol alan temel iki etmen yapısal remodelling (yeniden yapılanma) ve gelişen inflamatuvar süreçtir. Gelişen bu yapısal remodelling

kapsamında bronşioalveoler bağlantılarda destrüksiyon, fibrozis, düz kas hipertrofisine bağlı lümen daralması, goblet hücre metaplazisi, bronşiol duvar inflamasyonu ve buna bağlı duvar kalınlaşması gerçekleşmektedir (7-9) (Şekil 1).

KOAH'ta santral hava yollarında daha hafif görülen değişiklikler, küçük havayollarında daha baskın şekilde gözlenir. Küçük havayollarından sonra gelen respiratuvar bronşiolle ve alveollerde yine inflamasyona bağlı oluşan yıkım ile hava boşluğu artışı (amfizem) gelişir. Tüm bu histoanatomik değişimler bir takım patofizyolojik gelişmeleri tetikler. Periferik hava yollarındaki değişiklikler, aşırı mukus salgılanması ve lümen daralmasına sebep olarak obstrüktif bir tablo oluşturur ve böylece hava akımı kısıtlanması gelişir. Temelde hava akımı kısıtlılığına sebep olan tablo periferik hava yolu obstrüksiyonu ve/veya interstisyel alandaki amfizematöz değişikliklerdir (11). Amfizem oluşumuyla neticelenen alveolar destrüksiyonda çok sayıda mediyatör ve inflamatuvar hücrenin rol oynadığı ortaya konmuştur (12) (Tablo 3).

GOLD 2017 raporunda KOAH patogenezinde rol alan faktörler 6 başlık altında ele alınmıştır (1):

- a) **Oksidatif Stres:** Oksidatif stresin KOAH, kanser ve ateroskleroz gibi birçok hastalık patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. Özellikle tütün tüketiminde oksidan stres artmakla beraber antioksidan savunma sisteminin de zayıfladığı bildirilmektedir (13). Bu durumun, tütün tüketimiyle gelişen hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin rolünü güçlendirdiği düşünülmektedir. Günümüzde oksidatif stresin, KOAH patogenezinde major predispozan bir faktör olduğu anlaşılmıştır (14,15). KOAH hastalarının balgamında, ekshale ettikleri havada ve serum düzeylerinde oksidatif stres biyomarkerlerinin arttığı ortaya konmuştur (1). Yine α 1-antitripsin ve sekretuar lökosit proteaz inhibitörü (SLPI) gibi antiproteazların işlevini bozarak elastinin parçalanmasını da hızlandırdığı düşünülmektedir (10).

Tablo 3. KOAH'ta patolojik değişiklikler (16)

Proksimal Havayolları (trakea, bronş>2mm)	<i>İnflamatuvar hücreler:</i> ↑Makrofajlar, ↑CD8+ (sitotoksik) T lenfositler, az nötrofil ve eozinofiller <i>Yapısal Değişiklikler:</i> ↑Goblet hücreleri, genişlemiş submukozal bezler (ikisi de mukus salgısını artırır) ve epitelin skuamoz metaplazisi
Periferik Havayolları (Bronşioller<2mm)	<i>İnflamatuvar hücreler:</i> ↑Makrofajlar, ↑T lenfositler (CD8+ > CD4+), ↑B lenfositler, lenfoid folliküller, ↑fibroblastlar, az nötrofil ve eozinofiller <i>Yapısal Değişiklikler:</i> Havayolu duvar kalınlaşması, peribronşial fibrozis, luminal inflamatuvar eksuda, havayolu daralması (obstruktif bronşiolitis) Artmış inflamatuvar yanıt ve eksuda hastalık şiddetiyle koreledir.
Akciğer Parankimi (respiratuvar bronşioller ve alveoller)	<i>İnflamatuvar hücreler:</i> ↑Makrofajlar, ↑CD8+ T lenfositler <i>Yapısal değişiklikler:</i> Alveolar duvar yıkımı, endotelyal ve epitelyal hücrelerin apoptozu↑ Sentrilobular amfizem: Solunum bronşiollerinin dilatasyon ve yıkımı; en sık sigara içenlerde gözlenir. Panasinar Amfizem: Alveolar keselerin yanı sıra solunum bronşiollerinin yok oluşu; en sık alfa-1 antitripsin eksikliğinde gözlenir.
Pulmoner Damar Sistemi	<i>İnflamatuvar hücreler:</i> ↑Makrofaj, ↑T(CD8+) lenfositler <i>Yapısal değişiklikler:</i> İntima kalınlaşması, endotelyal hücre disfonksiyonu, ↑düz kas → pulmoner hipertansiyon

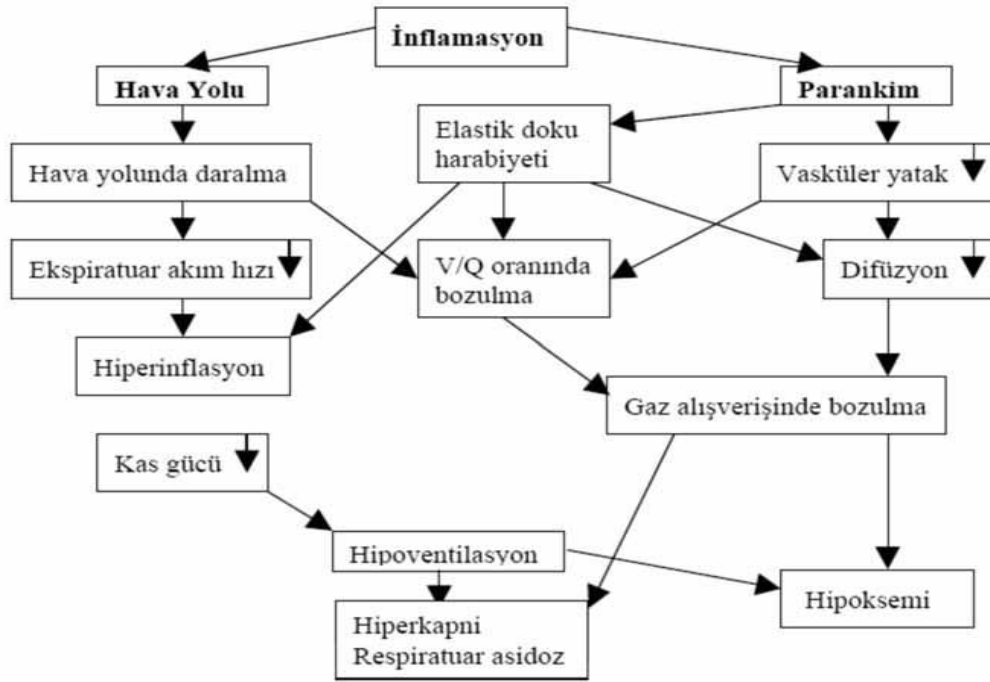
- b) **Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği:** Normalde vücutta proteaz aracılı etkileri dengeleyen endojen antiproteazların varlığı ve aktiviteleri proteazlar lehine bozularak amfizem gelişimi tetiklenmektedir. Proteazların KOAH'ta temel olarak elastin yıkımını artırarak amfizem oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte epitelde bulunan goblet hücreleri ve submukozal glandlardan mukus salgılamasını da etkili şekilde indükledikleri bildirilmiştir (10). Hastalıkta rol alan temel proteazlar, nötrofil elastaz, proteinaz-3, cathepsin G ve matrix metalloproteinazlardan MMP-1 ve MMP-9'dur.
- c) **İnflamatuvar Hücreler:** KOAH'ta inflamasyonla ilgili çalışmalar yoğunlaştıkça ne kadar karmaşık ve sistemik bir inflamatuvar sürecin işlediği anlaşılmaktadır. Bu inflamatuvar sürece bağışıklık elemanlarının yanı sıra yapısal hücreler olan endotelial hücreler, fibroblastlar ve hava yolu ile alveollerdeki epitelyal hücreler de dahil olmaktadır. KOAH'taki inflamasyon makrofaj, nötrofil, eozinofil, mast hücresi, doğal katil hücreler ve lenfoid hücreler, dendritik hücreler gibi doğal immünite hücreleri ile beraber kazanılmış bağışıklık hücreleri olan T ve B lenfositlerin katıldığı kompleks bir süreci ifade etmektedir (10,14).
- d) **İnflamatuvar Mediyatörler:** KOAH'ta rol alan çok sayıda mediyatör genel olarak kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri ve proinflamatuvar sitokinler olarak üç grupta değerlendirilebilir (1,10). CCL2, MCP1, CCR2, CXCL1, GRO- α , CXCL8, CXCR2, CXCR3, TGF- β , GM-CSF, CXCL9(MIG), IF-Gama, TNF- α , NK-k β , AP-1, makrofajlardan ve epitel hücrelerinden salgılanan çok sayıda mediyatörlere örnek olarak verilebilir.
- e) **Peribranşial ve İnterstisyel Fibrozis:** Fibrozis KOAH'ta gelişen yeniden yapılanmanın temel komponentlerindendir. KOAH'taki kronik obstrüktif bronşiolitin zemininde fibrozis bulunmaktadır (10).

- f) **KOAH ve Astımdaki inflamasyonların Farkı:** Her ne kadar ikisinin patogeneğinde benzer şekilde hava yolları inflamasyonu olsa da rol oynayan mediyatörlerin ve hücrelerin farklılaştığı bilinmektedir. Bununla birlikte ortak paternde hastalarda hem KOAH hem Astım patogeneğinde rol alan elemanlar ortak olarak görülebilmektedir (1). Bu farklılık doğal olarak anatomik dağılımı ve tedavi yaklaşımlarını da farklılaştırmaktadır (10).

KOAH patogeneğinde rol alan tüm bu mediyatör ve hücrelerin yol açtığı bir takım patofizyolojik değişiklikler hastalığın kliniğini ortaya çıkarmaktadır (Şekil 2). Aşırı mukus salgınımı ve siliyer fonksiyon bozukluğu kronik bronşit ve balgam atılımına yol açmaktayken, hava yollarındaki kronik inflamasyon ve remodelling (yeniden yapılanmaya) bağlı gelişen ve KOAH'ın en temel bulgularından olan hava akımı kısıtlanması ise FEV1 ve FEV1/FVC'de düşüşe sebep olmaktadır. Yine hava hapsi (pulmoner hiperinflasyon) ve gaz alış-verişinde anormallikler (V/Q dengesizliği nedeniyle) gözlenir. Pulmoner vasküler yatakla ilgili olarak küçük pulmoner arterlerin hipoksiye maruziyeti ile vasküler düz kas hipertrofisi gelişir. KOAH ve interstisyel akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyonun gelişimini tetikleyen majör faktörün hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon olduğu bildirilmektedir (18). Aynı zamanda endotelial hasarla salınan vazoaktif mediatörlerin dengesizliği pulmoner vasküler direnç artışına yol açarak, pulmoner hipertansiyonun gelişimine ayrıca katkı sağladığı bilinmektedir (1,17, 19).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla KOAH'ta alevlenmelerle daha da artan ve fakat stabil dönemlerde de belli bir düzeyde olan sistemik inflamatuvar bir süreç tanımlanmaktadır. Kesin bir mekanizma açıklaması olmamakla beraber IL-6, TNF- α ve IL-1 β benzeri mediyatörlerin lokal tutulumu aşır, sistemik dolaşıma karışması neticesinde geliştiği düşünülen bu sistemik inflamasyonun, KOAH'ın komorbiditelerini şiddetlendiren veya ortaya çıkaran önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir.

Bu inflamasyonun KOAH'ta görülen kaşeksi, iskemik kalp hastalığı, normositer anemi, osteoporoz, diyabetes mellitus, depresyon gibi sistemik sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir (1,19). Persistan sistemik inflamasyonu olan hastalarda alevlenme sıklığının ve beraberinde mortalitenin arttığı gösterilmiştir (14).



Şekil 2. KOAH'taki Patofizyolojik Etkileşim (20)

3.1.4. KOAH'a eşlik eden komorbiditeler:

KOAH'ın sistemik boyutlara ulaşan inflamasyonunun zemininde alevlenen ve/veya ortaya çıkan komorbiditelerden, Apelin ile ilişkisi daha önce belirtilen hastalıkları çalışmamız kapsamına aldık. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH hastalarında görülen komorbiditeler sıklık sırasına göre, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kanser ve serebrovasküler hastalık olarak bildirilmiştir (21). Çalışma kapsamına aldığımız komorbiditeler ise arteriyel hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, kalp yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı ve diyabetes mellitustur.

a)Aterosklerotik Kalp Hastalıkları:

Toplumda sık karşılaşılan periferik vasküler hastalıklar ve iskemik kalp hastalıkları KOAH hastalarına eşlik eden komorbid bir hastalık olarak yaygın sıklıkta görülmektedir. KOAH ve koroner arter hastalıklarının ileri yaş, tütün tüketimi gibi ortak risk faktörleri olmasına rağmen bu durum birlikte görülme sıklıklarını tek başına açıklayamamaktadır (22). KOAH hastalarında FEV1'deki her %10'luk düşüş, %30 artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (23). KOAH'a eşlik eden aterosklerotik kalp hastalıklarının patogenezinde temelde endotelial disfonksiyonla birlikte, KOAH'ta gözlenen sistemik inflamasyonun rol aldığı düşünülmektedir (24).

b)Kalp Yetmezliği:

KOAH hastalarına sıklıkla eşlik eden komorbiditelerden biri de kalp yetmezliğidir. Hem KOAH hem de kalp yetmezliği yaygın olarak yorgunluk ve nefes darlığı ile bulgu verdiğinden karıştırılabilen klinik tablolardır (25). Çok geniş klinik spektruma sahip olan kalp yetmezliği, EF (Ejeksiyon fraksiyonu)'nun korunduğu aşamadan, ciddi yetmezlik bulgularının görüldüğü kliniğe kadar farklı tablolarda karşımıza çıkabilmektedir. Normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu>%55 kabul edilir ve EF <%40 olmadan klinik semptomlar farkedilememektedir (26).

c)Hipertansiyon:

Tüm dünyada yaygın şekilde görülen hipertansiyon, erken ölüm ve morbiditenin önlenabilir önemli bir risk faktörüdür (33). Klinikte en çok karşılaşılan esansiyel hipertansiyonun yanı sıra sekonder nedenli hipertansiyon da görülebilmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenlerinin çoğunu oluşturan böbrek hasarı, koroner hastalıklar, serebral olay ve akut koroner sendrom için ana prognostik faktörlerden biri olan hipertansiyonun tüm dünyadaki sırasıyla birinci ve üçüncü en sık ölüm nedenleri olan kardiyovasküler hastalıklar ve inme riskini arttırdığı bilinmektedir (34). KOAH hastaları büyük çoğunlukla sigara içicisi ve ileri yaştaki hastalardan oluştuğundan doğal olarak hipertansiyona aday olabilmektedirler. Bazı

çalışmalarda hastanede yatan ileri evre KOAH hastalarının önemli bir kısmına hipertansiyonun eşlik ettiği gösterilmişti. Son dönemlerde yapılan yeni bir çalışma KOAH'ın bağımsız olarak hipertansiyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (35).

d) Diyabetes Mellitus:

Toplumda giderek artan obezite, beraberinde insülin direncinin gelişmesini ve eşlik eden diğer risk faktörleri de varsa diyabetin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Diyabet, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. Diyabetteki kronik hiperglisemik tablo, başta göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlar gibi farklı organların uzun vadeli hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği ile ilişkilidir (36). Amerikan Diyabet Derneği'ne göre Diyabetes Mellitus, bazılarının farklı etiyolojilere sahip alt tipleri de olabilen 4 ana tipte sınıflandırılır: Tip-1 (immün, idiyopatik), Tip-2, Gestasyonel Tip ve Diğer Spesifik Tipler (Genetik bozukluklara, infeksiyonlara, kimyasallar, ilaçlara, endokrinopatilere, ekzokrin pankreas hastalıklarına vb. bağlı tipler). Yapılan çalışmalarla KOAH'ın erken evresinde olan hastalarda bile genel nüfusa göre Diyabete yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur (37). Buna mukabil astımda bu riskin artmamış olması, aralarındaki inflamatuvar patern farklılığına dikkatleri çekmiş ve KOAH'ta görülen sistemik inflamatuvar sürecin bu artışta rol alabileceğini düşündürmüştür. Zira bu sistemik inflamasyonda IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler insülin direncini tetikleyerek diyabete yol açmaktadır (38).

e) Pulmoner Emboli:

Birçok risk faktörü ile tetiklenip, sistemik venlerde oluşan trombüslerin pulmoner vasküler sistemde obstrüksiyonla sonuçlanması ile gelişir. Pulmoner emboli, büyük oranda (%87–97) alt ekstremitelerden kaynaklanmaktadır. Özellikle de uyluğun derin venlerinden kopan trombüsler tabloya yol açmaktadır (39). Venöz tromboembolizmli hastaların %75'inde, damar içi pıhtılaşmaya yol ačan (Virchow triadı) endotel hasarı, staz ve hiperkoagülabiliteden birini tetikleyen bir faktör saptanmaktadır. Bunlar edinsel (immobilizasyon, obezite, kanser, gebelik vb.) ve genetik (Faktör V Leiden

mutasyonu, Protein C ve S eksiklikleri gibi) birçok faktör nedenli oluşabilmektedir. Yatan hastalarda tanınal olarak yaygın şekilde kullanılan D-Dimer, trombüsün yıkımı sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. Bu biyobelirtecın özgüllüğü yüksek ama özgünlüğü düşüktür (40). Miyokard enfarktüsü ve stroktan sonra üçüncü en sık görülen akut kardiyovasküler hastalıktır. Özellikle hastanede yatan hastalarda pulmoner embolinin sıklığı artmaktadır (41).

f)Pulmoner Hipertansiyon:

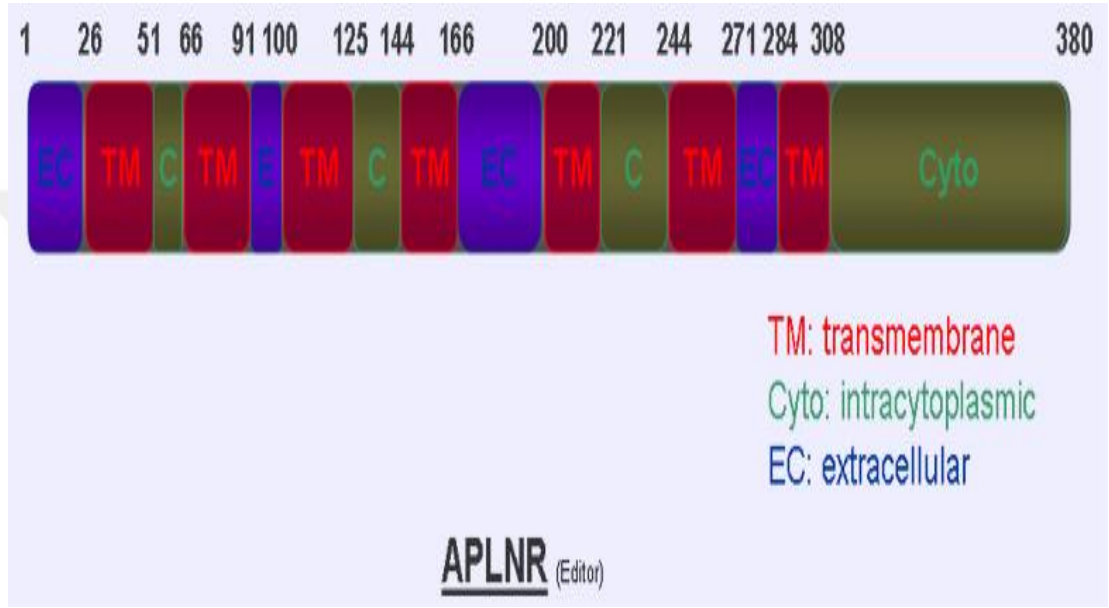
Pulmoner arter basıncının 20 mmHg'yı aşması olarak tanımlanır. Birçok akciğer hastalığı bu duruma yol açmakla beraber en sık karşılaşılan neden KOAH'tır. KOAH'a sıklıkla eşlik eden komplikasyonlardan olan pulmoner hipertansiyonun KOAH'ta görülme nedeni olarak genelde hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon suçlanmaktadır. Hücresel düzeydeki patofizyolojisinde vasküler endotelial hücrelerden salınan ve vasküler yeniden yapılanmayı (remodelling) tetikleyen mediyatörlerin rol aldığı bildirilmiştir (42). PAH hastalarında düşük plazma Apelin düzeyleri ve pulmoner endotelial hücrelerde azalmış apelin ekspresyonu bildirilmiştir. Bu nedenle de apelinin pulmoner arterial hipertansiyonda biyobelirteç olarak kullanılabileceğı önerilmiştir (18).

3.2. Apelinerjik Sistem

3.2.1. Apelin reseptörü (APJ veya APLNR)

Ters farmakolojik etkiyle keşfedilmiş bir molekül olarak, önce reseptörleri (APLNR/APJ), daha sonra da bu reseptörlerin endojen ligandı olduğu anlaşılan Apelin molekülü keşfedilmiştir (43). 1993 yılında O'Dowd ve arkadaşları, insan kromozomunda 11q12.1 üzerinde lokalize ve anjiotensin reseptörü (AT-1) geni ile önemli ölçüde dizi benzerliğine sahip (%30) bir gen klonladıklarını bildirdiler. Class

A (Rodopsin-like) G-proteine bağılı reseptör ailesinden olan ve APJ adını verdikleri bu reseptörün ligandı uzun süre tespit edilemediği için reseptör “orphan/yetim” olarak tanımlandı. Moleküler ağırlığı 42,660 Da olan APJ reseptörü, 7 transmembran bölgesi bulunan 380 aminoasitten oluşmaktadır (31, 47) (Şekil 3).



Şekil 3. G proteine bağılı reseptör ailesinden ve transmembran olan APJ (APLNR) reseptörü (48)

APJ reseptörlerinin dağılımı ile ilgili fare, rat ve insan üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada, özellikle akciğer, meme dokusu ve kalp gibi periferik dokuların yanı sıra santral sinir sisteminde de bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Periferik dokuların çoğunda bulunan reseptörler genel olarak damarlar, kalp, mide, kolon, endokrin pankreas, kemik, iskelet kası ve dalak gibi geniş bir dağılım gösterir. Merkezi sinir sisteminde ise özellikle korteks, talamus, hippokampus, striatum ve serebellum gibi bölgelerde mRNA transkriptiyle karşılaştıldığı bildirilmiştir (45, 51, 52, 56). Matsumoto ve arkadaşları tarafından da APJ mRNA'sının beyin beyaz cevherinde özellikle glial hücrelerde ekspresyonu bildirilmiştir (46). Bu çalışmalar endojen ligandın merkezi sinir sisteminde muhtemel bir nörotransmitter olarak rol oynayabileceğini düşündürmüştür (45). Yine yapılan immunohistokimyasal

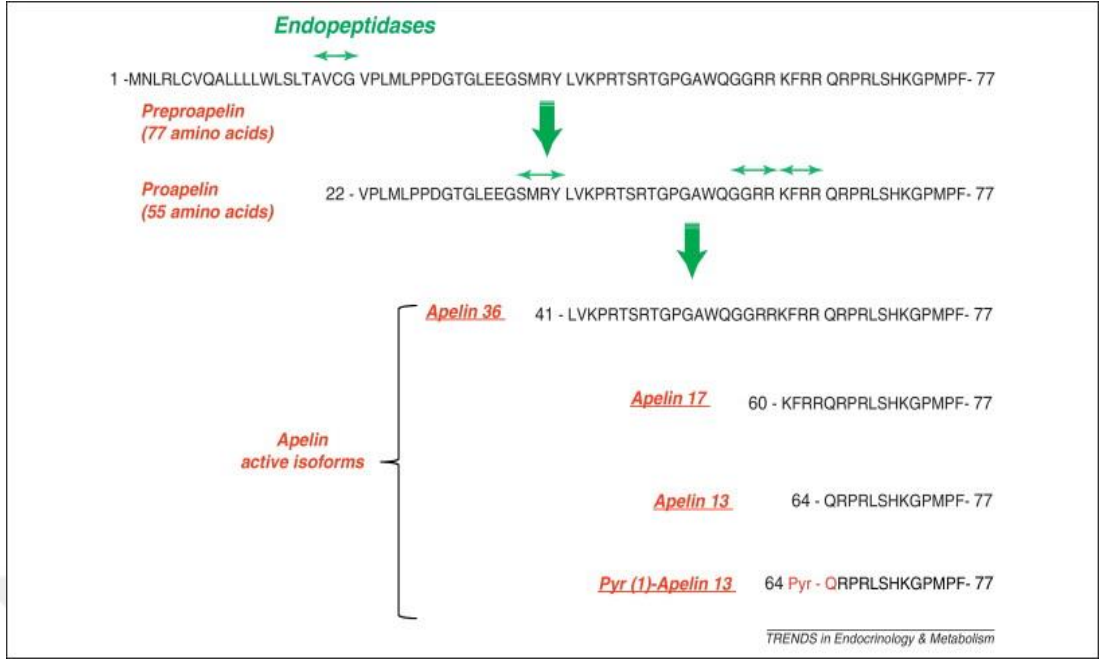
alışmalarla pulmoner, adrenal, renal, kk intramiyokardiyal damarların, koroner damarların, bk damarların ve endokardiyal tabakanın endotelial hcrelerinde daha yoğun olmak üzere farklı vasküler yataklardan gelen kan damarlarının vasküler düz kas hcrelerinde ve kardiyomiyositlerde de APJ'nin eksprese edildiği bildirilmiştir (47, 57, 58). Aynı çalışmada insan umbilikal ven endotel hcrelerinde de apelinin varlığı ortaya konmuştur (57).

Apelinerjik sinyal sisteminin sıvı homeostazı, kardiyovasküler regülasyon, anjiyogenez, enerji metabolizması, nöroendokrin stres yanıtı ve HIV-1 enfeksiyonu (55) gibi bir çok alanda rol oynadığı ortaya konmuştur. Aynı zamanda reseptörün ELABELA veya Toddler olarak adlandırılan yeni bir endojen ligandı da bağladığı yakın dönem çalışmalarda bildirilmiştir (31, 53, 54).

3.2.2. Apelin

APJ reseptörlerinin endojen ligandı olan Apelin ilk defa 1998 yılında Tatemoto ve arkadaşları tarafından sığır midesinden izole edilerek tanımlanmıştır. APJ'nin AT-1 ile homolojik benzerliğinin aksine, apelinin anjiyotensin II ile benzer homolojide olmadığı ve anjiotensin-II'nin APJ reseptörünü aktive etmediği de yine aynı çalışmayla gösterildi (28).

İnsan apelinini kodlayan ve APLN olarak adlandırılan gen, kromozomda Xq25-26.1 üzerinde lokalizedir (61). Başlangıçta 77 aminoasitli preproapelin olarak salınan prekürsör molekülden, endopeptidaz aktivitesiyle önce 55 aminoasitli proapelin molekülü meydana gelir.



Şekil 4. Apelin formlarının amino asit dizileri ve olgunlaşma şeması. (59)

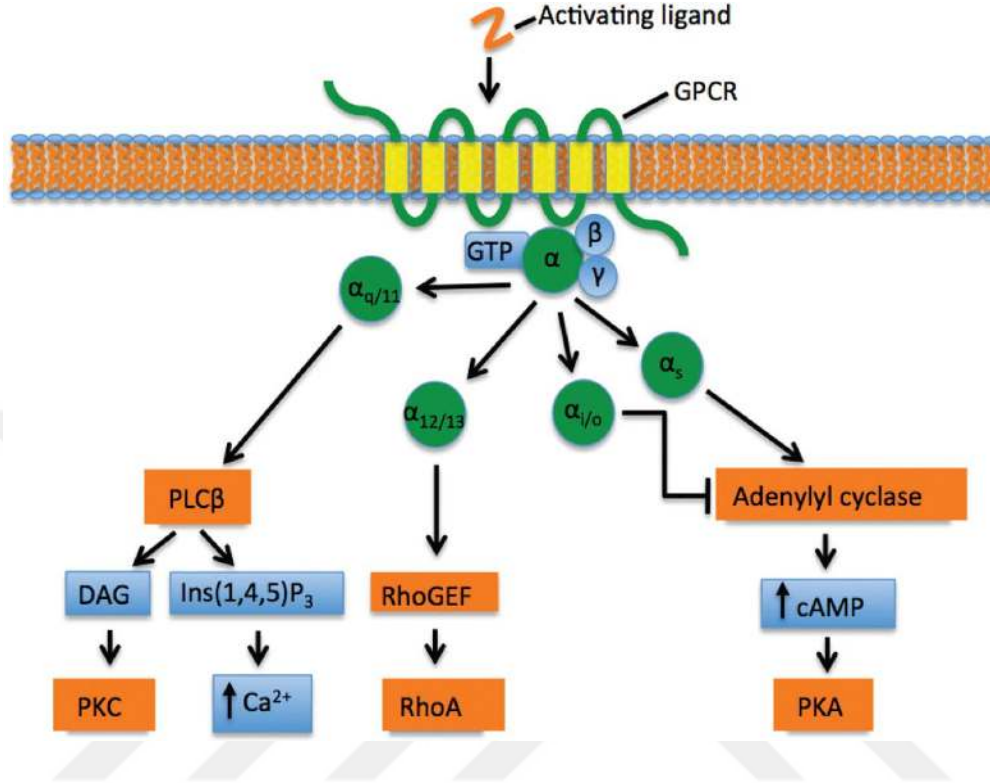
Ardından devam eden enzimatik bir dizi ayrışmayla proapelin, apelinin biyolojik olarak aktif olan izoformlarına dönüşür. Bu izoformlardan bazıları Apelin-36, Apelin-13, Apelin-17 ve Pyr(1)-Apelin-13'tür (İzoformların isimlendirilmesinde kullanılan numaralandırma, preproapelinin korunmuş C-terminal amino asit sayısı ile oluşturulmuştur) (31) (Şekil 4). Bunlardan Apelin-13 formu, postranslasyonel modifikasyona uğrayarak, N-terminal pozisyonundaki glutaminin piroglutamine dönüşmesi ile piroglutamatlanmış Apelin-13'ü (Pyr (I) apelin-13) oluşturabilmektedir (59).

Tanımlandığı tarih itibarıyla apelinin insan vücut dokularındaki dağılımı hakkında genişçe bir literatür oluşmuştur. Apelin ve reseptörü (APJ) periferde çok sayıda dokuda dağılım gösterdiğinden çoğu çalışmada sistemik bir tanımlama tercih edilerek “apelinergic sistem” ifadesi ile adlandırılmaktadır.

Apelin G-proteinin $G\alpha$ altbirimine bağlanır. $G\alpha$ 'nın subfilyal üyeleri $G\alpha_s$, $G\alpha_i/o$, $G\alpha_q/11$ ve $G\alpha_{12/13}$ 'tür (Şekil 5).

Her bir altgrup üyesinin aktivasyonu ile belli bir hücresel etki ortaya çıkmaktadır. Bunlardan $G\alpha_s$, adenilat siklaz (AC) aktivasyonunu; $G\alpha_i/o$, adenilat siklaz (AC) inhibisyonunu; $G\alpha_q/11$, fosfolipaz C- β (PLC- β) aktivasyonu ile beraber

hücre içi kalsiyum $[Ca^{2+}]$ artışı; $G_{\alpha 12/13}$ ise aktin sitoskeletonun düzenlenmesindeki rolüyle bilinen Rho GTPazların düzenlenmesini sağlar (31, 62).



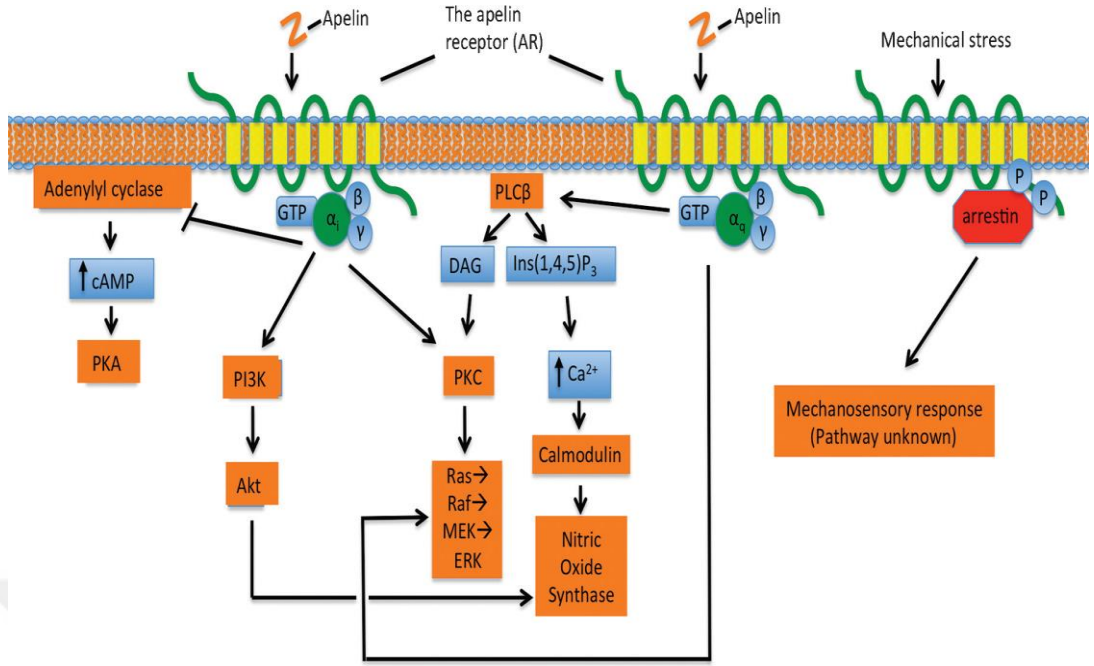
Şekil 5. GPCR'lerde standart $G_{\alpha q/11}$, $G_{\alpha 12/13}$, $G_{\alpha i/o}$ ve $G_{\alpha s}$ aracılı sinyal yolağı (31).

GPCR sinyal akışlarında ortaya çıkan $G\beta\gamma$ subünitlerinden oluşan heterodimerler önemli araçlar olarak rol oynarlar. Bu bağlamda $G_{\alpha i/o}$ yolağında serbestleşen $G\beta\gamma$ heterodimerlerinin doğrudan etkileşime girdiği Ca^{2+} ve K^{+} kanalları, fosfolipaz C- β (PLC- β), fosfoinositol 3-kinaz (PI3K), Src ve adenilat siklaz gibi moleküller bulunmaktadır. Bunlarla beraber bu dimerler, reseptör tirozin kinaz transaktivasyon yolağı üzerinden, indirekt olarak aktiflediği ERK kaskadını da aktive edebilmektedir (31).

Apelin ve APLNR/APJ bulunduğu her bir dokuda kullandığı farklı sinyal yollarıyla değişen fizyolojik sonuçlara yol açabilmektedir. Apelin, sinyalizasyonu sırasında heterotrimerik (α , β , γ) bir guanin nükleotid proteini olan G-protein'in $G_{\alpha i/Go}$ subünitine bağlanabilmektedir. G_{α} 'ya bağlandığı bu durumda öncelikli

olarak, bağlama tercihi $G_{\alpha i1}$ ve $G_{\alpha i2}$ 'dir (63). Fakat bununla birlikte bu etkileşimin hücre tipine göre değişiklik gösterebildiği de gösterilmiştir. Örnek olarak insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde (HUVECs) apelin reseptörünün $G_{\alpha i3}$ 'ü bağladığı gözlenmiştir (64). $G_{\alpha i}$ üzerinden adenilat siklaz inhibe edilir, cAMP üretimi azalabilir ve böylece protein kinaz A (PKA) aktivasyonunun inhibisyonu sağlanabilir. Ayrıca $G_{\alpha i}$, serin/threonin kinaz Akt (Protein Kinaz B/PKB) 'nin aktivasyonuna yol açan, fosfoinozitol 3-kinaz(PI3K)'ı aktive edebilir veya direkt olarak protein kinaz C (PKC)'yi aktive ederek mitojenik ERK (ekstrasellüler sinyalle düzenlenmiş kinaz) yolağının aktivasyonunu sağlayabilir (31).

Yine Apelin sinyalizasyonu sırasında $G_{\alpha q/11}$ 'e bağlanırsa, fosfolipaz C'nin (PLC- β) aktiflenmesine yol açar. Fosfolipaz C'nin (PLC- β) aktiflenmesi, fosfatidilinositol 4,5-bifosfatın (PIP2), inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve diaçil gliserole (DAG) hidrolizini uyarır. Ortaya çıkan diaçil gliserol, küçük bir G-proteini olan Ras'ın aktivatörü olan protein kinaz C (PKC)'yi aktifler. Protein kinaz C aktiflenince, Ras proteinini aktifler. Aktiflenen Ras da ya JNK aktivasyonuna yol açan kaskad ile transkripsiyon faktörleri olan SP-1 ve c-JUN'u aktifler ya da Raf-1'in MAPK kaskadı ile c-Jun gibi çok sayıda transkripsiyon faktörünü aktifler (Şekil 6).



Şekil 6. Apelinin sinyalizasyon aşamasında kullandığı yollar (61).

Apelin'in vazodilatör etkisini nitrik oksid (NO) bağımlı bir mekanizmayla ortaya koyduğu erken dönem çalışmalarla gösterildi (65). Fosfolipaz C-β ve protein kinaz C kaskadının bir ürünü olan hücre içi Ca^{+2} artışıyla kalmodulin aktive olur. Aktive olan kalmodulin de nitrik oksid sentazı (NOS) aktive eder.

Son olarak apelin reseptörünün, yolağı henüz net olarak aydınlatılamamış olan arrestin bağımlı olan fakat G-proteinden de bağımsız olan, mekanosensoriyal bir cevaba da aracılık ettiği bildirilmiştir (31).

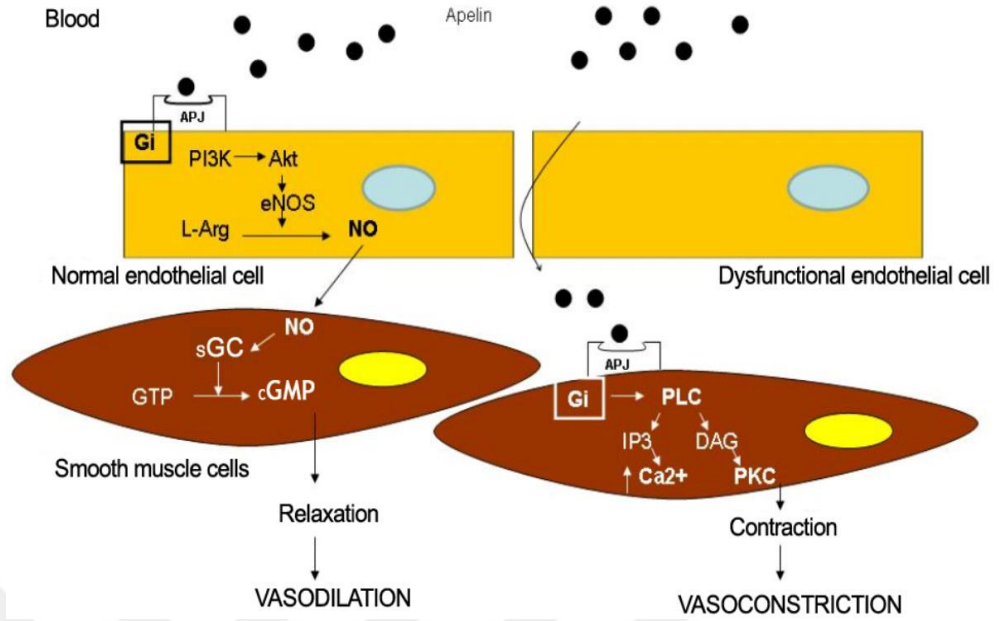
3.2.3. Apelin'in patofizyolojik etkileri

Vücutta yaygın olarak dağılmış bulunan apelin ve reseptörünün (APJ) bazı etkileri ve mekanizmaları tam olarak anlaşılmıştır. Özellikle kardiyovasküler etkiler,

sıvı homeostazı, angiogenezis ve enerji metabolizmasındaki rolleriyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

a) Kardiyovasküler ve Sıvı Homeostazı:

Yapılan çok sayıda çalışma ile kardiyovasküler sistem ve apelinergic sistem arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmaların ulaştığı bazı sonuçlar arasında farklılıklar bildirilmiştir. Molekölün ve reseptörünün doku dağılımı ile ilgili yapılan ilk dönem çalışmalarda ratlar ve insanlarda, kalpte ve kan damarlarında yüksek yoğunlukta ifade edildiği gösterildi (51, 52). Hem kalp dokusu ve hem de kan damar ağının endothelinde yaygın olarak varlığı bildirilen apelin/APJ çiftinin, kardiyovasküler sistem regülasyonunda rol alabileceği düşünülmüştür (47). Tatamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla NO (Nitrik Oksid) bağımlı bir mekanizmayla apelinin, ortalama kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (65). Aynı dönemde yapılan başka bir çalışmayla intravenöz ve intraserebroventriküler uygulanan apelin enjeksiyonlarıyla kardiyovasküler etkisi gözlenmiştir. Bu çalışmada intraserebroventriküler enjeksiyonla kalp ve ortalama arteriyel kan basıncında (MABP) bir değişiklik gözlenmezken, intravenöz uygulanan apelin-13 ardından kalp atımında artışla ilişkili bir MABP düşüşü gözlenmiştir. Aynı sonuç intravenöz uygulanan apelin-12'de de gözlenirken, apelin-10'un kardiyovasküler sistem üzerinde her hangi bir değişikliği gözlenmediği bildirilmiştir (47, 72). 2002 yılında Szokodi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile apelinin kardiyovasküler sistem üzerinde bilinen en güçlü inotropik ajanlardan olduğu ve kalp hızı ile kontraktilitesini düzenlediği bildirildi (66, 67). Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini ortaya koyan çalışmalarla esansiyel hipertansiyon ve akut koroner sendromlu hastalarda apelin düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (68). Apelinergic sistemin normal endotele sahip damarlarda oluşturduğu vazodilatasyon Akt aktivasyonu üzerinden gerçekleşmektedir. Aktive olan Akt bunu, eNOS'u (endothelial nitrik oksit sentaz) fosforilleyerek, NO'nun salınmasını böylece endotel altındaki vasküler düz kas hücrelerinde cGMP artışını sağlayarak gerçekleştirmektedir (47, 70) (Şekil 7).



Şekil 7. Normal ve disfonksiyonel endotel varlığında, apelin ve APJ'nin oluşturduğu vazomotor yanıtlarda kullandığı yollar (70)

Daha önce de belirtildiği üzere apelin ve reseptörü olan APJ'nin merkezi sinir sisteminde dağılım gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Fakat özellikle sıvı homeostazının düzenlendiği nöronların bulunduğu hipotalamik supraoptik ve paraventricüler nükleuslar ile ön hipofizde yoğun şekilde ligand reseptör çiftinin eksprese edildiği bildirilmiştir (45, 47, 51, 52, 56, 69, 71). Bu nükleuslarda apelin ve antidiüretik hormonun (ADH/Vazopressin) birlikte bulunması nörovazoaktif bir peptid olan apelinin de sıvı homeostazında belirgin bir rol oynadığını düşündürmektedir (31, 70, 71). Apelinin sıvı homeostazındaki rolüne yönelik yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Taheri ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan çalışmada apelin-13'ün intraserebroventriküler uygulanmasıyla su alımının tuz alımına kıyasla altı kat arttığı ayrıca ACTH ve kortikosteroidin önemli ölçüde arttığı; Prolaktin, FSH ve LH'ı ise azaldığı bildirilmiştir (73). Buna karşın diğer bazı çalışmalarda ise su alımının azaldığı veya değişmediği gibi farklı sonuçlar bildirilmiştir (31, 72). Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı gibi, apelin ve APJ, sıvı homeostazının önemli fizyolojik düzenleyicileri gibi

görülmektedir. Ancak, bu sisteme tam katılımlarını doğrulamak ve sinyalizasyonlarının karmaşıklığını anlaşılır kılmak için daha fazla çalışma gerekmektedir (31).

b) Anjiyogenezis:

Apelin ve reseptörü APJ'nin normal fizyolojik süreçlerde olduğu gibi patolojik süreçlerde de anjiyojenik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Özellikle patolojik birçok süreçteki rolünü ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarla apelinin, gelişmekte olan vasküler yapıların, özellikle segmentler arası damarların bir alt grubunda eksprese edildiğini gösterilmiştir. Hatta apelin veya APJ ekspresyonunun deneysel olarak inhibisyonu, embriyoların çoğunda segmentler arası damarların bozulmasına neden olur. Cox ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmayla kurbağa embriyosunun damarsal gelişiminde apelinin güçlü bir anjiyojenik faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (74). Bununla birlikte patolojik süreçlerin birçokunda rol aldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tümörlerde, sirozda, retinal hastalıklarda, miyokard enfarktüsünde, iskemik inmede, bacak iskemisinde, obezite ve diyabette apelinin anjiyogenezisi arttırdığı gösterilmiştir (75).

c) Enerji Metabolizması:

Apelinerjik sistemin enerji metabolizması üzerindeki etkileri araştırıldığında glikolipit metabolizması gibi fizyolojik süreçler, tip 2 diyabet, insülin rezistansı-sensitivitesi ve obezite gibi patolojik süreçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Birçok çalışmayla beyaz adipoz dokuda hem bulunan hem de sekrete edilen çok sayıda adipokin tespit edildikçe adipoz doku, sekretuvar endokrin bir organ olarak değerlendirilmiştir. Bu organda apelinin tanımlanması ilk olarak Tatamoto ve ekibi tarafından yapılan çalışmayla rat adipoz dokusunda (76), ardından Boucher ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla da insan adipoz dokusunda bulunduğu gösterilmiştir (77). Boucher ve ekibinin çalışmasında apelinin adipoz dokuda sadece üretilmediği aynı zamanda sekrete edildiği gösterilince bu dokudaki diğer birçok adipokinden

biri olarak değerlendirilerek, yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Metabolik etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda apelinin adipositlerde lipolizi inhibe ettiği ve yağ asidi salınımını azalttığı gösterilmiştir (61). Özellikle yapılan çalışmalarda hiperinslinemili obez farelerde apelinin yüksek oluşu insülinin apelin ekspresyonunu arttırdığını düşündürmüştür (70, 77). Diyabetik hastalarda apelin konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalardakinden daha fazla tip 1’de olan bu artış, obezitenin plazma apelin düzeylerinin ana belirleyicisi olmadığını düşündürmüştür. Tip 2 diyabetli hastalarda glikozile hemoglobinle negatif korelasyon, apelinin glisemik dengede ve hatta insülin duyarlılığında rol oynadığına işaret edebileceği bildirilmiştir. Bu bulgu aynı zamanda dolaşımdaki apelinin daha iyi bir glisemik kontrol ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (78, 79).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması

Çalışma grubu Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tbc Kliniği ve/veya polikliniğinde Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanısı ile Ağustos-Ocak 2016 tarih aralığında izlenmekte olan 63 hasta grubu ve yine aynı üniversite hastanesinin polikliniklerine başvuran 45 bireyden oluşan kontrol grubu ile oluşturulmuştur. Bu çalışma Helsinki Bildirgesinin belirlediği etik standartlara uygun olarak yapılmıştır ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun (15.04.2015 tarih ve 201 sayılı) almış olduğu kararı ile çalışma protokolü onaylanmıştır.

Hastalardan ve kontrol grubunu oluşturacak kişiler bilgilendirilerek, çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine ait bilgi onam formları alındı. Çalışmaya dâhil edilme ve dışlanma kriterleri göz önüne bulunduruldu. Yoğun bakımda yatıp da bilinci kapalı, sepsis, böbrek yetmezliği ve/veya çoklu organ yetmezlikleri gibi komplike durumlarla takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yine malignite tanısıyla tedavi ve takip edilen hastalarla beraber tüberküloz, hepatit olanlar çalışmanın dışında tutuldu. Hasta ve kontrol gruplarımızda çalışmaya dahil edilen komorbiditeler dışındaki kronik hastalığı olanlar yine çalışma dışında tutuldu.

Hastaların gerekli radyolojik (EKO, EKG, AC Grafisi) ve laboratuvar (Troponin-I, Kan Şekeri, D-Dimer, WBC, HbA1c, CRP, SFT, Sedimentasyon) tetkikleriyle birlikte serumda Apelin düzeyi mikro ELISA yöntemi ile çalışıldı. Çalışmamıza dâhil edilen tüm KOAH hastalarının yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1<%70 tespit edilmiş olması esas alındı. Diyabet için randomize bakılan kan şekeri $\geq$ 200 veya HgA1C>6 olması göz önünde bulunduruldu. Hasta grubumuzda pulmoner hipertansiyonlu kabul edilenlerin EKO sonucunda PABs değeri $\geq$ 35 mmHg olup PH tanısıyla takip edilmekteydiler. Aterosklerotik kalp hastalığı tanısıyla tedavi alan ve/veya Troponin-I değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edilen hastalar bu gruba dâhil edildi. Bu süreçte Troponin-I değerinde KOAH alevlenmelerinin tetiklediği hafif yükseklikler hasta özgeçmişinde koroner arter hastalığı da tanımlamıyorsa

anlamalı kabul edilmeyerek dışlandı. Pulmoner emboli grubuna dâhil edilen vakalar D-Dimer ≥ 2 olup, PE öntanı veya kesin tanısıyla yatan hastalardan oluşmaktaydı. Kalp yetmezliği tanısıyla yatan veya takip-tedavi edilen hastalardan oluşan grupta, klasik olarak LVEF<55 olanlardan oluşmaktaydı. Bununla birlikte 3 hastanın sol ventrikül performansını gösteren EF'lerinin korunmuş olmasına rağmen sağ kalp yetmezliği olarak değerlendirilip KY tanısıyla tedavi edildiği tespit edilmiştir. Anamnezinde ve/veya hastane bilgi sistemindeki kayıtlarından koroner arter hastalığı ile arteriyel hipertansiyon tanısı ve tedavisi alanlar tespit edildi. Komorbiditelere spesifik göstergelerle dahil edilen hastalar tespit edildikten sonra çalışmada 3 grup oluşturuldu:

1. Sadece KOAH hastalığı olanlar
2. KOAH+Komorbiditesi olan hastalar
3. Kontrol grubu

Ayrıca hastaların artan komorbidite sayılarıyla apelin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığına bakmak üzere hasta grubunda ikinci bir sınıflandırmaya da gidildi. Komorbiditesiz olup sadece KOAH olanlar “0.grup”(sıfır) kabul edilerek, her bir artan komorbidite sayısına göre “1.grup” (KOAH+1 komorbidite), “2.grup” (KOAH+2 komorbidite), “3.grup” (KOAH+3 komorbidite) şeklinde ayrıca bir sınıflandırmaya da gidilerek veriler karşılaştırıldı.

4.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubumuzdaki tüm bireylerden sabah 08:00-10:00 arasında kan numuneleri alındı. Biyokimyasal parametreler ve apelin için sarı kapaklı tüpe, hemogram ve HbA1c için mor kapaklı (EDTAlı) tüpe,

D-Dimer için mavi tüpe, Sedimentasyon için siyah tüpe alınan kanlar uygun şekilde transfer edilip, laboratuarda çalışıldı. Nüve - NF200 marka santrifüj cihazında 3000 devirde 5dk. santrifüj edilen biyokimya tüplerinden elde edilen serumlar apelin kitiyle çalışılmak üzere eppendorf tüplerine numaralanarak konduktan sonra (-80° C'de) Heto Ultra Freze - UF 4220 marka derin dondurucuda saklandı.

4.3. Human APLN Kitinin Çalışma Prensibi (90)

Human APLN (Apelin) ELISA kit mikrolate formatında hazırlanmış bir kittir. Tayin yöntemi olarak Competitive-ELISA yöntemi kullanılır. Kite sağlanan mikrotitrasyon plate, APLN ile önceden kaplanmıştır. Reaksiyon esnasında, örnek veya standarttaki Apelin, Apelin'e özgü Biotinlenmiş Algılama Antikoruyla bulunan siteler için katı faz destekçisi üzerinde sabit miktarda APLN ile rekabet eder. Fazla konjugat ve bağlanmamış numune veya standart plakadan yıkanır ve Horseradish Peroxidase (HRP) ile konjuge edilen Avidin her bir mikrolake kuyucuğa eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra bir TMB substrat solüsyonu her oyuga eklenir. Enzim-substrat reaksiyonu, bir sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve renk değişimi, 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerdeki APLN konsantrasyonu daha sonra örneklerin OD'si standart eğriye kıyasla belirlenir.

Kit setinde bulunan komponentler:

- a. Micro ELISA Plate
- b. Reference Standard
- c. Referans Standart ve Numune Seyreltici
- d. Konsantre Biotinlenmiş Tespit Antikoru
- e. Biotinlenmiş Tespit Antikor Seyreltici

- f. Konsantre HRP Konjugatı
- g. HRP Konjugat Seyreltici
- h. Konsantre Wash Buffer 25× (Yıkama Tamponu)
- i. Substrat Reaktifi
- j. Stop Solüsyonu
- k. Plate Yapıştırıcı

4.4. Numunelerde APLN Çalışılması

Derin dondurucuda bulunan numuneler çalışmaya başlanmadan önce oda sıcaklığında (18-25°C) bekletilerek çözülmeye bırakıldı.

Çalışmada kullanmadan 15 dakika önce standart hazırlandı. Bunun için 10,000 x g'de 1 dakika boyunca santrifüjlenen Standard, 1.0 mL Referans Standartı&Sample Diluent ile yeniden oluşturuldu. Yeni çözeltinin kapağı sıkıştırılıp, 10 dakika bekletildi. Ardından birkaç kez ters çevirilip tamamen çözüldükten sonra iyice pipet ile karıştırıldı. Önerilen konsantrasyonlara uygun şekilde standart oluşturuldu. (4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 0 pg / mL.)

30 mL olan konsantre Wash Buffer, 750 mL deiyonize su içine seyreltildi. Konsantrede kristaller kalmaması için kristaller tamamen çözünene kadar hafifçe karıştırıldı.

Deneyden önce gerekli Biotinlenmiş Tespit Ab miktarı hesaplandı (50 µL/kuyucuk). Stok tüpü kullanımdan önce santrifüjlenip, konsantre Biotinlenmiş Tespit Ab'u, Biotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici (1: 100) kullanılarak çalışma konsantrasyonuna seyreltildi.

Yine deney öncesinde HRP için gerekli miktar hesaplandı (100µL / kuyucuk). Konsantre HRP Konjugatı, HRP Konjuge Seyreltici (1: 100) kullanılarak çalışma konsantrasyonuna seyreltildi.

Deney Aşamasında Takip Edilen Prosedür:

- 1- Oda sıcaklığındaki tüm reaktifler yavaşça, köpürtülmeden karıştırıldı.
- 2- **Örnekleme ve Biotinlenmiş Detection Ab:** Kuyu başına 50µl Standart, Boş veya Numune eklendi. Boş kuyuya Reference Standard & Sample Diluent eklendi. Hemen her çukura 50 ul Biotinlenmiş Deteksiyon Ab çalışma solüsyonu ilave edilip, plate sızdırmazlık macun ile kapatıldı. Karıştırma işlemini tamamlamak için plakaya hafifçe vurduktan sonra 37 ° C'de 45 dakika inkübe edildi.
- 3- **Yıkama:** İşlemi üç defa tekrarlayacak şekilde her kuyu aspire edilip yıkandı. Her kuyucuk çok kanallı pipet (multi-channel pipette) kullanılarak, Wash Buffer (yaklaşık 350ul) ile doldurularak yıkandı. Son yıkamadan sonra, iyice süzülmesi için plaka ters çevirilip kalın temiz emici kağıdın üstüne kondu.
- 4- **HRP Konjugatı:** Her göze 100µl HRP Konjugat çalışma solüsyonu ilave edilip, yeni bir plate örtüsüyle ile örtüldü. Ardından 37 ° C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 5- **Yıkama:** Bu aşamadaki yıkama işlemi daha önce belirtilen prosedüre göre ama bu defa 5 kez tekrarlandı.
- 6- **Substrate:** Her oyuğa 90µl Substrat Çözeltisi eklendi. Yeni bir plate örtüsü ile örtüldü. Işıktan korunmasına dikkat edilerek, 37 ° C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi.
- 7- **Durdurma:** Stop solüsyonu her oyuğa 50µl eklenip rengin hemen sarıya döndüğü gözlemlendi. Durdurma çözeltisinin ekleme sırasının, substrat çözeltisi ile aynı olmasına dikkat edildi.
- 8- **Ölçüm:** 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropate okuyucu kullanılarak, her bir kuyucuğun optik yoğunluğunun (OD değerinin) okunması sağlandı.

Kullanılan Cihazlar:

- I. Santrifüj Cihazı (Nüve - NF200)
- II. Vorteks (Jeitech - VM-96EB)
- III. Derin Dondurucu (-80 °C’de) (Heto Ultra Freze - UF 4220)
- IV. Buzdolabı (-20 °C’de) (Arçelik- TE150)
- V. Otomatik Pipet (Axypet 20-200µl ,100-1000 µl ve 2-20 µl)
- VI. Elisa Okuma (BioTech - EL *800 UV)
- VII. Mikroelisa testi için yıkama cihazı (BioTech – EL *508)

4.5. İstatistik Analizi

SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılan çalışmamızda veriler % 95 güvenle analiz edildi. Kullanılan istatistiksel testlerin tümünde önemlilik sınırı 0,05 olarak belirlendi. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Normallik kontrolü için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testlerinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler; normal dağılım göstermeyenler için parametrik olmayan (non-parametrik) testler kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışma grubumuzu Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma ve uygulama hastanesinde Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğine başvuran 63'ü KOAH tanılı hasta ve 45'i sağlıklı olan sigara içmiş/bırakmış veya hiç içmemiş 108 birey oluşturmaktadır. Çalışma kapsamında incelenen 108 birey; cinsiyet, yaş, tanısal tetkik sonuçları, ek hastalık yükleri ve apelin düzeylerine göre gruplandırılarak söz konusu parametrelere ait elde edilmiş olan veriler karşılaştırılmıştır.

5.1. Çalışmaya Katılan Katılımcıların Cinsiyet, Yaş, Hastalık Grubu ve Kan Parametrelerinin Tanımlayıcı Bilgileri

Çalışmamızı oluşturan KOAH tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin tümünün %72,2'sini (n=78) erkekler; %27,78'sini ise (n=30) kadınlar oluşturmaktadır. Tüm hastaların %79,4'ü (n=50) erkeklerden, %20,6'sı (n=13) ise kadınlardan oluşmaktadır. Kontrol grubunun ise %62,20'si (n=28) erkeklerden, %37,80'i (n=17) de kadınlardan oluşmaktadır.

Çalışmamıza dahil olan tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunun yaşlarının, hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi.

Yine her bir grubun yaş ortalamasına bakıldığında, hasta bireylerin yaş ortalamasının $66,83\pm11,04$; kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamasının ise $53,16\pm16,08$ olduğu görülmüştür.

Yaş gruplandırmasında ise hastaların daha çok ileri yaş gruplarında kümелendiği (>50 yaş), buna karşın sağlıklı kontrol grubunun ise daha genç yaş grubunda (<50 yaş) bulunduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm katılımcıların yaş cinsiyet ve sigara öyküsü gibi demografik özellikleri

Özellik		Hasta (n=63)		Kontrol (n=45)	
		Sayı	%	Sayı	%
Yaş ($p<0,001$)*		66,83	$\pm 11,04$	53,16	$\pm 16,08$
Yaş Grubu	<50	4	6,3	23	51,1
	50-69	31	49,2	13	28,9
	>70	28	44,4	9	20,0
Cinsiyet	Erkek (n=78 - %72)**	50	79,4	28	62,2
	Kadın (n=30 - %28)**	13	20,6	17	37,8
Sigara	İçmiyor	18	28,6	24	53,3
	Kullanıyor/Bırakmış	45	71,4	21	46,7

*Hasta ve kontrol grubunun yaşları karşılaştırıldı. ($p<0,05$ anlamlı kabul edildi.)

**Tüm bireyler içindeki ilgili cinsiyetin sayı ve yüzdesi

***Ortalama ve standart sapma ($\pm SD$) kullanılmıştır.

Katılımcıların sigara öyküsüne bakıldığında, hasta grubunun %28,6'sının (n=18) sigara içmediği, %71,4'ünün (n=45) ise halen içmekte olduğu veya daha önce içmiş olduğu görülmüştür. Buna karşın kontrol grubumuzdaki sağlıklı katılımcıların %53,3'ü (n=24) sigara içmezken, %46,7'sinin (n=21) ise halen içmekte veya daha önce içmiş olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

İki temel karşılaştırma ve analiz üzerinden yürüttüğümüz çalışmamızda ilk karşılaştırmayı hasta grubumuzu komorbidite varlıklarına göre sınıflandırarak, kontrol grubuyla birlikte elde edilen üç grup (1-KOAH 2-Komorbid KOAH 3-Kontrol) üzerinden gerçekleştirdik.

İlk sınıflandırmamızda hastalarımızı iki gruba ayırdık. Bunlardan ilki KOAH hastalarıyla, ikinci grup ise KOAH zemininde komorbiditesi bulunan hastalarla oluşturuldu. Bu gruplardan sadece KOAH hastası olanlar 10 kişiden (%9,3) oluşmaktaydı. KOAH zemininde; diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, pulmoneremboli, pulmoner hipertansiyon, arteriyel hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığından herhangi bir veya bir kaçının bulunduğu komorbid KOAH hastaları 53 kişiden oluşurken (%49,1), kontrol grubunu oluşturan bireyler ise 45 kişiden (%41,7) oluşmaktaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Birinci Sınıflandırmayla elde edilen grupların sayı ve yüzdeleri

1.Sınıflandırmanın Grupları	Sayı (n)	Yüzde (%)
KOAH	10	9,3%
Komorbid KOAH	53	49,1%
Kontrol	45	41,7%

Çalışmamızda odaklandığımız ikinci karşılaştırma için ise tüm hasta bireylerden, artan komorbidite sayılarına göre bir sınıflandırma yaparak, dört grup elde etmiş olduk. Sadece KOAH olanlar 10 kişiden (%15,87), eşlik eden bir ek hastalığı olanlar 20 kişiden (%31,74), iki ek hastalığı olanlar 21 kişiden (%33,33), üç ve üstü ek hastalığı bulunanlar da 12 kişiden (%19,04) oluşmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. İkinci sınıflandırmayla elde edilen grupların sayı ve yüzdeleri

2.Sınıflandırmanın Grupları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sadece KOAH Olanlar	10	15,87
1 Ek Hastalığı Olanlar	20	31,74
2 Ek Hastalığı Olanlar	21	33,33
3 $\geq$ Ek Hastalığı Olanlar	12	19,04

5.2. Katılımcılarla Oluşturulan Sınıflandırmalardaki Gruplara Ait Parametrelerin Karşılaştırmalı Bulguları

Çalışmaya dâhil ettiğimiz katılımcıların seçmiş olduğumuz komorbiditelere uygun biyokimya, hemogram ve EKO bulgularından; EF, D-Dimer, Troponin, WBC, Neu%, CRP, Sedimentasyon, HbA1c, Hb, Hct, PABs, Glukoz gibi tanımlayıcı parametreleri hasta ve kontrol grubu olarak gösteren veriler Tablo5'te görülmektedir.

Araştırmaya katılanların oluşturduğu hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı parametreleri karşılaştırıldığında; EF, PABs, D-Dimer, Troponin, Wbc, Neu%, Crp, Sedimentasyon, HbA1c ve Glukoz ortalama değeri kontrol grubundaki sağlıklı katılımcılarda daha düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer parametreler olan Hb ve Hct değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Katılımcılarla oluşturulan hasta ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı parametrelerin karşılaştırılması

PARAMETRE	HASTA (n=63)		KONTROL (n=45)		P değeri*
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
EF (%)	57,37	7,11	62,78	2,51	<0,001
PABs(mm/Hg)	34,57	16,77	14,87	1,53	<0,001
D-Dimer (ng/mL)	1,22	2,33	0,24	0,08	<0,001
Troponin (mg/L)	0,03	0,05	0,01	0,01	<0,001
Wbc (10 ³ µL)	11,77	3,89	8,18	1,70	<0,001
Neu (%)	77,14	13,13	53,18	7,35	<0,001
CRP(mg/L)	3,23	4,55	0,20	0,06	<0,001
Hb(g/dL)	13,77	1,78	14,46	1,73	0,146
Hct(%)	43,80	5,79	44,36	6,28	0,575
Sedimentasyon (mm/sa)	20,83	17,33	5,64	2,83	<0,001
HbA1c(%)	6,24	1,44	4,68	0,57	<0,001
Glukoz(mg/dL)	134	77	86	9	<0,001

* p<0,05 anlamlı kabul edildi **Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda birinci sınıflandırma ile elde edilen sadece KOAH olanlara ve komorbid KOAH olanlara ait grupların parametreleri karşılaştırıldığında; PABs, CRP, Sedimentasyon ve HbA1c ortalama değeri sadece KOAH olanlarda daha düşük bulunurken (p<0,05), diğer parametrelerin ortalama değerleri ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 8)

Tablo 8. KOAH ve Komorbid KOAH gruplarının parametrelerinin karşılaştırılması

PARAMETRE	KOAH Olanlar (n=10)		Komorbid KOAH Olanlar (n=53)		P değeri**
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
EF (%)	58,50	3,37	57,15	7,62	0,766
PABs(mm/Hg)	23,10	5,34	36,74	17,33	0,011
D-Dimer (ng/mL)	0,51	0,24	1,35	2,52	0,145
Troponin (mg/L)	0,02	0,02	0,03	0,05	0,468
Wbc (10 ³ µL)	12,37	4,20	11,65	3,87	0,686
Neu (%)	72,63	19,61	77,99	11,60	0,598
CRP(mg/L)	1,64	3,66	3,53	4,67	0,039
Hb(g/dL)	13,85	1,57	13,76	1,83	0,955
Hct(%)	44,43	4,60	43,69	6,02	0,970
Sedimentasyon (mm/sa)	10,90	12,62	22,70	17,55	0,016
HbA1c(%)	5,12	1,86	6,45	1,26	0,017
Glukoz(mg/dL)	107	45	139	80	0,151

*Mann Whitney U test ** p<0,05 anlamlı kabul edildi

Tablo 9. Komorbidite artışına göre oluşturulan gruplarda EF, PABs ve Hb değerlerinin karşılaştırılması

PARAMETRE	GRUPLAR	Ortalama	±SD	P değeri*
EF (%)	1 Ek Hastalığı Olanlar	60,55	3,12	0,014
	2 Ek Hastalığı Olanlar	55,38	9,57	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	56,50	4,74	
	Sadece KOAH Olanlar	56,25	7,42	
PABs(mm/Hg)	1 Ek Hastalığı Olanlar	29,70	17,25	0,001
	2 Ek Hastalığı Olanlar	40,14	15,82	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	42,50	18,30	
	Sadece KOAH Olanlar	26,33	10,43	
Hb(g/dL)	1 Ek Hastalığı Olanlar	14,30	1,61	0,039
	2 Ek Hastalığı Olanlar	14,03	1,77	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	12,53	1,83	
	Sadece KOAH Olanlar	13,48	1,70	

* p<0,05 anlamlı kabul edildi

Çalışmaya katılan hastaların artan komorbidite durumlarına göre sınıflandırılmasıyla oluşturulan gruplara ait parametreler karşılaştırıldığında; D-Dimer, Troponin, Wbc, Neu, Crp, Hct, Sedimentasyon, HbA1c ve glukozun ortalama değerleri ile anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0,05$); EF, PABs ve Hb parametrelerinin ortalama değerleri ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). (Tablo 9 ve Tablo 10)

Tablo 10. Komorbidite artışına göre oluşturulan gruplarda D-Dimer, Troponin, Wbc, Neu, Crp, Hct, Sedimentasyon, HbA1c ve glukoz değerlerinin karşılaştırılması

PARAMETRE	Gruplar	Ortalama	±SD	P değeri*
D-Dimer (ng/mL)	1 Ek Hastalığı Olanlar	0,71	0,71	0,118
	2 Ek Hastalığı Olanlar	1,26	1,09	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	2,77	5,45	
	Sadece KOAH Olanlar	0,71	0,56	
Troponin (mg/L)	1 Ek Hastalığı Olanlar	0,01	0,01	0,170
	2 Ek Hastalığı Olanlar	0,04	0,07	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	0,02	0,01	
	Sadece KOAH Olanlar	0,02	0,02	
WBC (10 ³ µL)	1 Ek Hastalığı Olanlar	11,88	4,96	0,538
	2 Ek Hastalığı Olanlar	12,14	3,12	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	10,94	2,76	
	Sadece KOAH Olanlar	11,61	4,25	
Neu(%)	1 Ek Hastalığı Olanlar	73,91	11,42	0,173
	2 Ek Hastalığı Olanlar	82,11	10,52	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	81,07	9,82	
	Sadece KOAH Olanlar	70,54	18,42	
CRP (mg/L)	1 Ek Hastalığı Olanlar	3,67	3,98	0,099
	2 Ek Hastalığı Olanlar	3,27	5,70	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	4,14	4,37	
	Sadece KOAH Olanlar	1,65	3,32	
Hct(%)	1 Ek Hastalığı Olanlar	45,34	5,49	0,057
	2 Ek Hastalığı Olanlar	44,72	5,56	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	39,53	6,00	
	Sadece KOAH Olanlar	43,21	5,31	
Sedimentasyon (mm/sa)	1 Ek Hastalığı Olanlar	23,70	15,81	0,090
	2 Ek Hastalığı Olanlar	20,62	16,83	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	18,50	10,74	
	Sadece KOAH Olanlar	18,33	24,97	
HbA1c (%)	1 Ek Hastalığı Olanlar	6,61	1,51	0,097
	2 Ek Hastalığı Olanlar	6,36	1,26	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	6,43	0,77	
	Sadece KOAH Olanlar	5,25	1,74	
Glukoz (mg/dL)	1 Ek Hastalığı Olanlar	149	99	0,421
	2 Ek Hastalığı Olanlar	130	72	
	3 Ek Hastalığı Olanlar	147	61	
	Sadece KOAH Olanlar	104	41	

* p<0,05 anlamlı kabul edildi

Çalışmamızda oluşturduğumuz birinci sınıflandırma ile elde edilen grupların apelin değeri karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,05$), bu anlamlı ilişkinin kontrol grubundan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunun ortalama değeri diğer iki grup olan KOAH ve komorbid KOAH gruplarına göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır (Tablo 11).

KOAH grubu ile komorbid KOAH grubuna ait apelin düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,778$). Katılımcıların cinsiyet durumları ile apelin değeri karşılaştırıldığında; apelin değeri erkeklerde istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Birinci sınıflandırma ile oluşturulan KOAH, Komorbid KOAH ve kontrol gruplarının ve cinsiyete göre Apelin değerlerinin karşılaştırılması

Birinci Sınıflandırmaya Ait Gruplar		APELIN (pg/ml)		p değeri*
		Ortalama	$\pm$ SD	
Hastalık Grupları	KOAH	356	165	0,778**
	Komorbid KOAH	325	114	
	Kontrol	214	86	<0,001***
Cinsiyet	Erkek	306	123	<0,001
	Kadın	215	84	

Kruskal Wallis Varyans Analizi

* $p<0,05$ anlamlı kabul edildi

**KOAH ve Komorbid KOAH gruplarının karşılaştırılması ile elde edilen p değeri.

***Kontrol, KOAH ve komorbid KOAH gruplarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değeri

Çalışmamızda yaptığımız ikinci sınıflandırmayla artan komorbidite sayıları esas alınarak elde edilen grupların apelin değeri karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,05$), bu anlamlı ilişkinin kontrol grubundan kaynaklandığı bulunmuştur.

Sadece KOAH olan grup ile komorbidite artışına göre oluşturulan üç grubun apelin düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,829$). Kontrol grubunun ortalama apelin değeri diğer 4 gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. İkinci sınıflandırma ile oluşturulan grupların Apelin düzeylerinin karşılaştırılması

İkinci Sınıflandırmaya Ait Gruplar	APELIN (pg/ml)		P Değeri*
	Ortalama	$\pm$ SD	
KOAH	356	165	0,829**
1 Ek Hastalık	305	67	
2 Ek Hastalık	346	144	
3 Ek Hastalık	317	113	
Kontrol	214	86	<0,001***

* Kruskal Wallis Varyans Analizi * $p<0,05$ anlamlı kabul edildi

**Sadece hasta gruplarının kendi arasında karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

***Kontrol ile hastalara ait 4 grubun (toplam 5 grup) karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

6. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada ulaşılan sonuçlar ele alınırken dikkate alınması gereken bazı kısıtlılıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamızda sadece kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi komorbiditelerin varlığının yapılan nesnel tanısal tetkiklerle ortaya konmuş olmasıdır. Fakat diğer komorbiditelerin tanısı için kullanılan tetkiklerin tanısal duyarlılığının altın standart olmaması veya hastane bilgi sisteminden ve/veya hasta beyanına da danışılarak sözkonusu komorbidite açısından tanı ve tedaviyle takip edildiğinin tespit edilmiş olması çalışmamız açısından anılması gereken kısıtlılıklardandır. Ayrıca altın standart olmayan parametrelerin, KOAH ve/veya KOAH atak anında belli bir oranda normal referans aralığının dışında olması beklendiğinden, örneğin troponin, D-dimer gibi parametrelerin yaklaşık iki katına kadar olan hafif yükseklikler yatan ve çoğu alevlenme döneminde olan KOAH hastaları olmaları nedeniyle anlamlı kabul edilmeyerek normal olarak değerlendirildi. Hasta grubumuzun çok ileri yaşlarda olması ve buna karşın kontrol grubumuzu oluştururken hastalar kadar ileri yaşta sağlıklı birey bulamakta güçlük yaşandığından sağlıklı bireylerin daha genç yaş grubunda olmasından kaynaklı bir kısıtlılıktan da söz etmemiz gerekmektedir. Nitekim beklendiği üzere hasta ile kontrol yaşlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak yüksek anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). Yine KOAH'ın yaşadığımız toplumda erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olmasının da etkisiyle, çalışmaya dâhil edilen kadın grubunun yeterli büyüklüğe ulaşamadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

KOAH hastalarında komorbidite varlığının ve ayrıca komorbiditenin sayısal artışının hastaların serum apelin düzeylerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda hasta grubumuz 63, kontrol grubumuz ise 45 kişi ile oluşturulmuştur. Hasta grubunun %79,37'si ($n=50$) erkeklerden, %20,63'ü ($n=13$) ise kadınlardan oluşmaktadır. Kontrol grubunun ise %62,22'si ($n=28$) erkeklerden, %37,78'i ($n=17$) de kadınlardan oluşmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen hastalar, yapılan tanısal tetkiklere ek olarak hastane kayıtları ve hasta/hasta yakını beyanına dayanılarak, ilkinde komorbidite

varlıklarına göre, ikincisinde ise artan komorbidite sayılarına göre iki farklı sınıflandırmayla karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmalarımızın ilkinde hastalarımızı sadece KOAH olanlar, komorbid KOAH olanlar ve kontrol grubu olarak sınıflandırıp, gruplar arası apelin düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmamızdaki ikincisınıflandırmayı ise, KOAH hastalarını artan komorbidite sayılarına göre gruplandırarak gerçekleştirdik.

Patofizyolojik ve klinik açıdan hastalık tablosunun yüksek oranda hem kardiyovasküler hem de pulmoner bir tutulumu (kardiyopulmoner bir tabloyu) ifade etmesi nedeniyle çalışmamızın odağına Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığını (KOAH) almayı tercih ettik. KOAH tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Düz kas, endotelial hücreler, kalp ve akciğer gibi periferik organ ve dokularla ilişkili olan apelin molekülünün KOAH ile ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yoğun bir şekilde endotelial ve düz kas tabakalarındaki harabiyete eşlik eden anjiogenezisin de görüldüğü KOAH'ta apelin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (49).

Türk Toraks Derneği uzlaşısı raporuna göre komorbidite tanımı, *“KOAH’la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı”* ifade etmektedir (19). KOAH’a eşlik edebilen çok sayıda komorbidite bulunmaktadır. Bunlardan sadece hipertansiyon, diyabetes mellitus (Tip 2 DM), koroner arter hastalığı, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli ve kalp yetmezliğini çalışmamıza dâhil ettik.

Çalışma kapsamına aldığımız KOAH hastalarının %84,1’inde bu ek hastalıklardan birinin komorbidite olarak eşlik ettiği görülmüştür. Çalışmamızdaki bu oranlara benzer şekilde, Soydaş’ın yaptığı çalışmada da komorbidite olarak değerlendirilen bir veya daha çok hastalığın eşlik ettiği KOAH hasta oranının %89,4 olduğu bildirilmiştir (26).

Çalışma kapsamına aldığımız KOAH’lılara eşlik eden bu komorbiditelerin tek başına bir hastalık olarak bulunduğu durumlarda serum apelin düzeylerinin nasıl etkilendiği daha önce yapılmış çok sayıda çalışmayla raporlanmıştır. Bizim çalışmamızın amaçlarından biri de bu hastalıkların KOAH’la birlikte görüldüğü durumlarda serum apelin düzeylerinin nasıl etkileneceğinin gösterilmesidir. Bu kapsamda komorbidite olarak ele aldığımız hastalıkların temel hastalık olarak bulunduğu apelin ile ilişkisinin ortaya konduğu sözkonusu çalışmalardan bazıları anılabilir.

Pulmoner hipertansiyon (PAH) gelişiminde rol oynadığı düşünülen temel faktör hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon olmakla beraber morfolojik faktörler de bulunabilmektedir. KOAH hastalarında sıklıkla bulunan PAH'ta plazma Apelin düzeylerinin düştüğü ve pulmoner endotelial hücrelerde apelin ifadesinin azaldığı bildirilmiştir (18).

Pulmoner emboli ve apelin arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise pulmoner embolili hastaların normal sağlıklı gruba göre apelin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (27).

Chong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla kronik kalp yetmezliğinde, plazma apelin konstantrasyonlarının düştüğü gösterilmiştir (80). Bununla beraber belirgin kalp yetmezliği tablosunun gelişmediği kompanse sol kalp hipertrofinde apelin/APLNR mRNA ekspresyonunun değişmediği de bildirilmiştir (81,82).

Koroner arter hastalığında apelin düzeylerini araştıran Kadoglou ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada apelin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olduğunu ve apelin ile KAH şiddetinin ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir (83, 84).

Apelin, endotel bağımlı vazorelaksasyona yol açan ve arteriyel kan basıncını azaltan bir adipokin olarak da tanımlanmaktadır (88). Dolayısıyla da esansiyel hipertansiyonda dolaşımdaki apelin düzeylerinin düştüğü farklı çalışmalarla ortaya konmuştur (85, 86, 88).

Son olarak çalışmamız kapsamına aldığımız komorbiditelerden diyabetes mellitusun varlığında ise apelin düzeylerinin arttığı Dray ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla gösterilmiştir (87).

Çalışmamıza dâhil olan hasta grubundan elde edilen tanımlayıcı bulgulara bakıldığında Lökosit: $11,77 \pm 3,89 \times 10^3 \mu\text{L}$, Glukoz: $133 \pm 76 \text{ mg/dL}$, D-Dimer: $1,22 \pm 2,33 \text{ ng/mL}$, CRP: $3,23 \pm 4,55 \text{ mg/L}$ olarak tespit edilmiştir. Ayyıldız tarafından yapılan çalışmada ise hasta grubuna ait bu değerler Lökosit: $8,41 \pm 2,98 \times 10^3 \mu\text{L}$, Glukoz: $106,82 \pm 26,51 \text{ mg/dL}$, D-Dimer: $0,09 \pm 169 \text{ ng/mL}$, CRP: $0,5 \pm 60,1 \text{ mg/L}$ şeklinde bildirilmiştir (89).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları KOAH ve komorbid KOAH durumlarına göre sınıflandırdığımızda kan ve görüntüleme (EKO) parametreleri arasında PABs, CRP, Sedimantasyon ve HbA1c ortalama değerlerinin sadece KOAH'ı olan hasta grubunda daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Bununla

beraber diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tespit ettiğimiz anlamlı farkın komorbiditelerin varlığıyla veya etkisiyle açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü PABs ve HbA1c değerleri komorbidite tanısı koydurmakta dolayısıyla da komorbid durumlarda doğal olarak artışı beklenmektedir. CRP ve sedimantasyon değerleri ise KOAH'ta varolan sistemik inflamasyonu gösterdiğinden, komorbid grupta anlamlı yüksek bulunması bu değerlerin komorbid hastalıkların eklenmesiyle inflamasyon yükünün de arttığını düşündürmektedir.

Çalışmaya katılanların KOAH varlığında artan sayıda komorbidite sayılarına göre oluşturulan gruplar şeklinde sınıflandırılıp, parametreleri karşılaştırıldığında; D-Dimer, Troponin, Wbc, Neutrophil, C-reaktif protein (CRP), Hct, Sedimantasyon, HbA1c ve glukoz ortalama değerleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bununla beraber EF, Hb ve PABs parametreleri ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Bu durum hastaların komorbidite sayısı arttıkça kardiyak yetmezlik ve pulmoner hipertansiyon tablolarının daha da belirginleşerek şiddetlendiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda Hb değerleri açısından da özellikle en son grup olan üç ve üstü komorbiditenin eşlik ettiği hasta grubunda daha belirgin olan bir düşmenin olduğu, bu durum da artan kronik hastalık yükü ile izah edilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz ilk karşılaştırma için oluşturulan grupların (KOAH, Komorbid KOAH, Kontrol) apelin değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,05$), bu anlamlı ilişkinin kontrol grubundan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunun ortalama değeri diğer iki gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Katılımcıların cinsiyet durumları ile apelin değeri karşılaştırıldığında; apelin değeri erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Yine bu karşılaştırmamızda KOAH'a eklenen ek hastalık veya hastalıkların, sadece KOAH olanlara nazaran apelin değerini anlamlı düzeyde etkilemediği gösterilmiştir. Bu da KOAH'ta apelin düzeylerinin ek hastalık varlığından etkilenmediğini ve/veya ek hastalıkla ilişkilendirilemeyeceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde çalışmamızda yaptığımız ikinci sınıflandırmada elde ettiğimiz grupların apelin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamli iliŖki bulundu ($p<0,05$). Fakat bu anlamli iliŖkinin ilk karŖılaŖtırmada olduğu gibi yine kontrol grubundan kaynaklandđđı g r lm Ŗt r. Kontrol grubunun ortalama değeri diğer 4 gruba göre anlamli oranda d Ŗ k saptanmıŖtır. Sadece KOAH olan grup ile komorbidite artıŖına göre oluŖturulan    grubun apelin düzeyleri kendi aralarında karŖılaŖtırıldıđında ise istatistiksel olarak anlamli bir iliŖki saptanmamıŖtır ($p=0,829$). Dolayısıyla bu karŖılaŖtırma ile elde ettiğimiz sonuçlar, KOAH hastalarında artan komorbidite sayısının serum apelin düzeylerini etkilemediği, bu nedenle de komorbidite artıŖı ile apelinin iliŖkisinin olmadđđını d Ŗ nd rmektedir.

Ayada ve arkadaŖlarının yapmıŖ olduğu  alıŖmada da  alıŖmamıza benzer Ŗekilde KOAH hastalarında serum apelin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin bir Ŗekilde yükseldiği g sterilmiŖtir (49). Ayada ve arkadaŖlarının yapmıŖ olduğu  alıŖmada serum apelin düzeyleri KOAH olan hasta grupta 65.48 ± 6.3 pg/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 36.22 ± 3.1 pg/ml tespit edilmiŖken bizim  alıŖmamızdaki hasta gruplarda KOAH= 356 ± 165 pg/ml ve komorbid KOAH= 325 ± 114 pg/ml tespit edilmiŖ, sağlıklı kontrol grubumuzda ise apelin düzeyleri 214 ± 86 pg/ml olarak tespit edilmiŖtir.

Yaptđđımız analizdeelde ettiğimiz bulgulardan dikkat çeken bir diğer husus da  alıŖmamıza dahil olan hasta ve sağlıklı tüm bireylerin cinsiyetlerine göre serum apelin düzeylerinin karŖılaŖtırması ile elde edilen p değeridir. Erkek cinsiyette apelin düzeylerinin kadın cinsiyete göre belirgin Ŗekilde yüksek olduğunu tespit ettik. AraŖtırmamız kapsamına aldığımız bireylerden hasta grubunu oluŖturanların yüksek oranda erkek cinsiyet tarafından oluŖturulduđu ve erkeklerle kadınların aynı Ŗartlarda olmayabileceği göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bununla beraber bu bulgu, cinsiyet gruplarının her anlamda büyük oranda aynı Ŗartları sağladığı, daha uygun ve geniŖ örneklem gruplarıyla  alıŖılarak, apelin düzeylerinin cinsiyet ile iliŖkisinin daha net olarak ortaya konabilileceğini d Ŗ nmekteyiz.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Daha önce yapılan çalışmalarla KOAH'ta apelin düzeylerinin yükseldiği gösterilmişti (49). Kendi çalışmamızda ise KOAH'ta yükselen apelin düzeylerinin komorbidite varlığından ve/veya sayısından nasıl etkilendiğini ortaya koymayı amaçladık. Normalde tek bir klinik tablo olarak bireyde bulunduğu serum apelin düzeylerinin yükseldiği KOAH, DM, PE hastalıkları ve apelin düzeylerinin azaldığı KKY, PAH, KAH, ve HT hastalıkları KOAH'a eşlik edecek şekilde bir araya gelince apelin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiğini tespit ettik. Yine elde ettiğimiz bulgulara göre sadece KOAH'ı olanlar ile herhangi bir sayıda komorbiditesi olan KOAH'lıların apelin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca KOAH hastaları kendi aralarında komorbidite sayılarına göre gruplandırılarak apelin düzeyleri karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark tespit edilmedi. Dolayısıyla KOAH'ta apelin düzeylerinin komorbidite varlığından da sayısal artışından da etkilenmediğini göstermiş olduk.

Ulaşılan bu sonuçlar apelinin KOAH'ta tanı veya tedavi sürecinde rol oynayabileceğine işaret etmekle beraber, komorbidite varlığında veya artan komorbidite sayısında tanısal ya da prognostik bir değerinin olmayacağını düşündürmektedir. Elde ettiğimiz bu sonuçların tanılarını kesinleştirilmiş ve daha geniş ölçekli hasta grupları ile desteklenmesi gerekmektedir.

Bu sonuçlarla birlikte yaptığımız çalışmada tüm hastalarda cinsiyetin apelin düzeylerinde etkili olduğunu gösterebilecek bir bulgu elde edilmiştir. Bu bulgu ele alınırken grubumuzdaki erkek ve kadın hastalarının klinik olarak benzer şartlarda olmadığı, sayısal olarak eşit olmadığı (Erkek=78, Kadın=30) ve özellikle tüm erkeklerin çoğunluğunun (%65'i) hasta grupta yer aldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Varılan bu sonucun çalışmamızdaki kısıtlılıklar giderilecek şekilde, benzer kliniklere sahip, daha fazla sayıda ve kapsamlı kadın erkek gruplarıyla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Global Strategy For The Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Report 2017
2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23(6):932–46.
3. Ulubay G, Yıldız Ö., KOAH Tanımı, Önemi ve Gelişimi, I.Bölüm, Metintaş S., Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH), 1.baskı, Bil-Net Matbaacılık, Rotatıp Kitabevi, Ocak 2013: 3-33
4. Siafakas NM, Antoniou KM, Tzortzaki EG. Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007;2:453-62.
5. Wang H., Naghavi M. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, The Lancet, October 2016
6. Kocabaş Ali, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri, TTD Toraks Cerrahisi Bülteni, Mayıs 2010, Cilt 1, Sayı 2.
7. Nestor A.M., Peter K.J., Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Histopathology, Imflammation and Potential Therapies, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2007) 20: 462-472
8. Oluwaseun Ojo et al., Pathological changes in the COPD lung mesenchyme – Novel lessons learned from in vitro and in vivo studies. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2014); 29: 121-128

9. Barnes PJ. Small airways in COPD. N Engl J Med 2004; 350(26):2635–7.
10. Barnes P.J., Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms, Eur Respir J 2003; 22: 672–688
11. James C Hogg, Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease, Lancet 2004; 364: 709–21
12. Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pharmacol Rev 2004; 56: 515–548.
13. Birgul Isik, Ali Ceylan & Recep Isik. Oxidative Stress in Smokers and Non-smokers, Inhalation Toxicology, 2007; 19: 9, 767-769
14. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2016; 138 (1): 16-27.
15. Kirkham PA et al. Oxidative stress in COPD. Chest 2013;144:266-73.
16. GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Global Strategy For The Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2006
17. Barnes P.J., Celli B.R., Systemic manifestations and comorbidities of COPD. European Respiratory Journal, 2009. 33 (5) , pp. 1165-1185.
18. Charlotte U. Andersen, Søren Møllemejkær et al. Pulmonary Hypertension in COPD and Interstitial Lung Diseases. Int J Cardiol. 2013 Oct 3;168(3):1795-804. doi: 10.1016/j.ijcard. 2013.06.033. Epub 2013 Jul 11. Review.
19. Türk Toraks Derneği, KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, Türk Toraks Dergisi, Mayıs 2010, Cilt 11, Ek 1.
20. İlknur Başyigit, KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi, Türk Toraks Cerrahisi Bülteni, Cilt 1, Sayı 2, Mayıs 2010’dan naklen, Gulbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı; 2003: 21-33.

21. Çilli A, Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. KOAH'da Komorbiditenin Prognosta Etkisi, *Tuberk Toraks* 2004; 52; 1:52-55
22. Surya P. Bhatt, Mark T. Dransfield, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease, *Translational Research* October 2013, s.237-251
23. Arnon Blum, Claudia Simsolo, Rizak Sirchan. Vascular Responsiveness in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD, *European Journal of Internal Medicine* (2014); 25, 370–373
24. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133–138
25. Güder G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment, *European Journal of Heart Failure* (2014) 16, 1273–1282 Review doi:10.1002/ejhf.183
26. Soydaş Y. KOAH'lı Hastalarda Komorbidite ve Metabolik Sendrom Sıklığı, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.B.Dalı, Adana, 2009.
27. Selimoğlu Şen H., Kaplan İ., Abakay Ö. et al. Serum Apelin 13 Levels in Patients With Pulmonary Embolism *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Feb 18. pii: 1076029615572467.
28. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Oct 20;251(2):471-6.
29. Paulina P., Rute S.M., Cristina N., Jorge C., The Apelinergic system in the developing lung; Expression and signaling. *Peptides*. 2011 Dec;32(12):2474-83. doi: 10.1016/j.peptides. 2011.10.010. Epub 2011 Oct 12.
30. Louise M.HArkness, Varsha Kanabar, Hari S.Sharma, Gunilla Westergren-Thorsson, Anna-Karin Larsson-Callerfelt. Pulmonary Vascular Changes in

- Asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014 Dec;29(2):144-55. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.003. Epub 2014 Oct 12.
31. Nigel A. Chapman, Denis J. Dupré, and Jan K. Rainey. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR1 *Biochem. Cell Biol.* (2014)92: 1–10 [dx.doi.org/10.1139/bcb-2014-0072](https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0072)
 32. Wen-Ya Ma, Tse-Ya Yu et al. Plasma Apelin: A Novel Biomarker For Predicting Diabetes *Clinica Chemica Acta* 27 March 2014
 33. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J, Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016 Aug 9;134(6):441-50.
 34. Yoon SS, Ostchega Y, Louis T., Recent trends in the prevalence of high blood pressure and its treatment and control, 1999-2008. *NCHS Data Brief.* 2010 Oct;(48):1-8.
 35. Kim SH¹, Park JH, Lee JK, Heo EY, Kim DK, Chung HS. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(19):e6826.
 36. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care.* 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69.
 37. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008 Oct;32(4):962-9.
 38. Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM., Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr.* 2006 Summer;1(3):190-6.

39. MM Kamel, H. Moussa, A. Ismail. Prevalence of venous thrombo-embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2013) 62, 557–566
40. Türk Toraks Derneği, Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, 2015.
41. Chen WJ¹, Lin CC, Lin CY, Chang YJ, Sung FC, Kao CH, Yeh JJ., Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *COPD*. 2014 Aug;11(4):438-43.
42. Kıral N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Pulmoner Hipertansiyon. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) Solunum 2010;12(3): 101–111
43. Sandal S., Tekin S., Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. Derleme, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2013; 1: 55-62.
44. O'dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui LC, Kennedy JL, Shi XM, Petronis A, George SR, Nguyen T. A Human Gene That Shows Identity with the Gene Encoding the Angiotensin Receptor Is Located on Chromosome-11. *Gene* 1993; 136(1-2): 355-360.
45. O'dowd BF et al. A novel gene codes for a putative G protein-coupled receptor with an abundant expression in brain. *FEBS Letters* Volume 394, Issue 3, 7 October 1996, Pages 325-329
46. Matsumoto M, Hidaka K, Akiho H, Tada S, Okada M, Yamaguchi T. Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain. *Neurosci Lett*. 1996;219(2):119–122.
47. Klein MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*. 2005 Aug;107(2):198-211.

48. Audigier Y. APLNR (apelin receptor). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2010; 14(7):627-629.
49. Ceylan Ayada, Ümran Toru, Osman Genç, Server Sahin, Özlem Arik, Ismet Bulut. Increased Serum Level of Apelin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Respiratory Journal* 2015 46: Pa396.
50. Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB J*. 2004 Dec;18(15):1909-11
51. Kawamata, Y., Habata, Y., Fukusumi, S., Hosoya, M., Fujii, R., Hinuma, S., et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim. Biophys. Acta*, (2001) 1538(2–3): 162–171.
52. A.-M. O'Carroll, T.L. Selby, M. Palkovits, S.J. Lolait. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, (2000)1492, pp. 72-80
53. Chng, S.C., Ho, L., Tian, J., and Reversade, B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev. Cell*, (2013)27(6): 672–680.
54. Pauli, A., Norris, M.L., Valen, E., Chew, G.L., Gagnon, J.A., Zimmerman, S., et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science*, (2014) 343(6172): 1248636.
55. Choe, H., Farzan, M., Konkel, M., Martin, K., Sun, Y., Marcon, L., et al. The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* (1998) 72(7): 6113–6118.

56. Hosoya, M., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Fujii, R., Habata, Y., Hinuma, S., et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* (2000) 275(28), 21061–21067.
57. Klein MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept.* 2005; 126 (3): 233-40.
58. Klein, M. J., & Davenport, A. P. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept.* (2004) 118(3), 119– 125.
59. Isabelle Castan-laurell, Cédric Dray, Claude Knauf, Oxana Kunduzova, Philippe Valet. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends in Endocrinology & Metabolism* (May 2012) Volume 23, Issue 5, Pages 234-241
60. Alan G. Japp, David E. Newby. The apelin–APJ system in heart failure: Pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochemical Pharmacology*, 15 May 2008, Volume 75, Issue 10, Pages 1882-1892
61. Anne-Marie O'Carroll, Stephen J Lolait, Louise E Harris and George R Pope. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol.* 2013 Sep 11;219(1):R13-35.
62. Ahmed, S.M., and Angers, S. Emerging non-canonical functions for heterotrimeric G proteins in cellular signaling. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* (2013) 33(3): 177–183.

63. Masri B, Morin N, Pedebernade L, Knibiehler B, Audigier Y. The apelin receptor is coupled to Gi1 or Gi2 protein and is differentially desensitized by apelin fragments. *J Biol Chem*. 2006; 281(27):18317–18326.
64. Kang Y, Kim J, Anderson JP, Wu J, Gleim SR, Kundu RK, McLean DL, Kim JD, Park H, Jin SW, Hwa J, Quertermous T, Chun HJ. Apelin-APJ signaling is a critical regulator of endothelial MEF2 activation in cardiovascular development. *Circ Res*. 2013; 113(1):22–31.
65. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001; 99(2–3):87–92.
66. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, Pikkarainen S, Piuhola J, Rysa J, Toth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002; 91(5):434–440.
67. Berry MF, Pirolli J, Jayasankar V, et al. Apelin has in vivo inotropic effect on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110: 187- 93.
68. Gupta MD, Girish MP, Shah D, Rain M, Mehta V, Tyagi S, Trehan V, Pasha Q. Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:374-378.
69. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews* 2010; 62(3):331-342.

70. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol.* 2008 May;90(5):343-9.
71. Şahin, A, Saral, S. "Nöroendokrin Bir Peptid: Apelin". *ODÜ Tıp Dergisi* 2 (2016): 41-47
72. Reaux, A., De Mota, N., Skultetyova, I., Lenkei, Z., El Messari, S., Gallatz, K., et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem*, (2001) 77(4): 1085– 1096.
73. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 291(5): 1208-1212.
74. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol.* 2006 Aug 1;296(1):177-89
75. Lele Wu, Linxi Chen, Lanfang Li Apelin/APJ system: A novel promising therapy target for pathological angiogenesis *Clinica Chimica Acta* 466 (2017): 78–84
76. Wei, L., Hou, X., and Tatemoto, K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul. Pept.* (2005) 132: 27–32.

77. Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gestá, S., Guigne, C., Mazzucotelli, A., et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, (2005) 146:1764–1771.
78. Chantal Bertrand, Philippe Valet and Isabelle Castan-Laurell. Apelin and energy metabolism. *Frontiers in Physiology*, Apr, 2015, Volume 6, Article 115.
79. Habchi, M., Duvillard, L., Cottet, V., Brindisi, M. C., Bouillet, B., Beacco, M., et al. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* (2014) 81: 696–701.
80. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:355–60.
81. Charlotte U. Andersen, Ole Hilberg, et al. Apelin and Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ*. 2011 Jul-Sep;1(3):334-46. doi: 10.4103/2045-8932.87299.
82. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T., Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Nov; 41(5):798-806.
83. Xiao-Hua Yu, Zhi-Bin Tang, Li-Jing Liu et al., Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2014 Jan 20;428:1-8. doi: 10.1016/j.cca. 2013.09.001. Epub 2013 Sep 18.

84. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease — KOZANI STUDY. *Transl Res* 2010;155:238–46.
85. M. Przewlocka-Kosmala, T. Kotwica, A. Mysiak, W. Kosmala, Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction, *J. Hypertens.* (2011); 29 (5): 971–979.
86. A. Sonmez, G. Celebi, G. Erdem, S. Tapan, H. Genc, I. Tasci, C.N. Ercin, T. Dogru, S. Kilic, G. Uckaya, M.I. Yilmaz, M.K. Erbil, M. Kutlu, Plasma apelin and ADMA levels in patients with essential hypertension, *Clin. Exp. Hypertens.* (2010); 32 (3): 179–183.
87. Dray C, Debard C, Jager J, Disse E, Daviaud D, Martin P, et al. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(6):E1161–69.
88. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, et al. Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:333–6.
89. Fatih Ayyıldız, Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Fonksiyonel Parametreler İle İnflamatuvar Markırlar Arasındaki İlişki, Uzmanlık Tezi, 2008
90. Human APLN (Apelin) Elisa Kit, Elabscience, Catalog No: E-EL-H0456, 6th Edition, revised in June, 2015

9.ÖZGEÇMİŞ



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ**



Adı	BÜNYAMİN	Soyadı	SEVİM
Doğum Yeri	BATMAN	Doğum Tarihi	24.03.1983
Uyruğu	T.C.	Tel	0505 139 79 80
E-posta	sevim.bunyamin@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans (Y.Lisans)	EGE Ü. TIP FAKÜLTESİ	2007
Lise	BATMAN FATİH LİSESİ	2000

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Pratisyen Hekim	Mardin Merkez 4 Nolu Sağlık Ocağı (Mecburi Hizmet)	2007-2009
Acil Hekimi (Pratisyen)	Özel Batman, Özel Dünya ve Özel Farabim Hastaneleri	2009-2011
Aile Hekimi	Batman Merkez 7 Nolu ve 9 Nolu A.S.M.	2011-2014
Şube Müdürü	Batman Halk Sağlığı Müdürlüğü Aile Hekimliği Şubesi	2015-2016
Müdür Yardımcısı	Batman İl Sağlık Müdürlüğü	2017
Kamu Hastaneleri Başkan Yardımcısı	Batman İl Sağlık Müdürlüğü	2017- Devam

Yabancı Dil Sınav Notu								
KPDS/ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	71,25							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	78		
(Diğer) Puanı			

10.1.Etik Kurul Onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
201					
KARAR					
Prof. Dr. Fatma Birgül IŞIK, Prof. Dr. Mehmet Recep IŞIK, Dr. Bünyamin SEVİM araştırmacılar tarafından planlanan “Kardiyopulmoner Hastalıklarda Serum Apelin Düzeyleri” başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as “Serum Levels of Apelin in Cardiopulmonary Diseases” planned Fatma Birgül IŞIK, Mehmet Recep IŞIK, Bünyamin SEVİM has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 15.04.2015		Saat (Hour): 13:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Aydın ECE			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BOYUK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Yrd. Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Şahin KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	

10.2. İntihal Raporu

KARDİYOPULMONER HASTALIKLARDA SERUM APELİN DÜZEYLERİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 7	% 5	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
3	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.goldcopd.org İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.turkailehekderg.org İnternet Kaynağı	<% 1
7	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	kronikhastaliklar.thsk.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

9	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
10	ies.ijo.cn İnternet Kaynağı	<%1
11	KIRAL, Nesrin. "Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon", Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2010. Yayın	<%1
12	Serpil KARAOĞLANOĞLU, Numan AYDIN, Elif Aybala OKTAY, Zeynep YEŞİL DUYSUŞ, Ayşegül ŞAHİN, Fulya TOKSOY TOPÇU. "The Evaluation of the Effect of Tooth Brushing and Smoking Habits on DMFT Ratio with Respect to Demographic Data", Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 2018 Yayın	<%1
13	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
14	www.fizyolojikongresi2014.org İnternet Kaynağı	<%1
15	ELBİ, Hüseyin. "GOLD 2013 rehberine göre aile hekimliği sisteminde KOAH a yaklaşım Family physicians approach to COPD according to GOLD guidelines 2013", Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2014. Yayın	<%1

16	Juan Marco Figueira Gonçalves, Rafael Dorta Sánchez, María del Cristo Rodríguez Pérez, Pedro Viña Manrique et al. "Comorbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Canarias (estudio CCECAN)", Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 2017 Yayın	<%1
17	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
18	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
19	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
20	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
21	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
22	www.slideserve.com İnternet Kaynağı	<%1
23	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<%1
24	onlinelibrary.wiley.com İnternet Kaynağı	<%1

25	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
26	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
27	real-d.mtak.hu İnternet Kaynağı	<%1
28	TAÇOY, Gülten and BOYACI, Bülent. "Pulmoner Arteriyel Hipertansiyona Güncel Yaklaşım", MEBAS Medikal Basın, 2008. Yayın	<%1
29	thesesups.ups-tlse.fr İnternet Kaynağı	<%1
30	ATAHAN, Erhan, ÇAĞLAR, Erkan, ŞARKIŞ, Cihat and UĞURLU, Serdal. "Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofili", Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derneği, 2009. Yayın	<%1
31	www.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
32	www.tuberktoraks.org İnternet Kaynağı	<%1
33	GUNT, Ceren and ÇEKMEN, Nedim. "Pulmoner Hipertansiyon ve Weaning", Galenos Yayınevi, 2016.	<%1

Yayın

34

www.tkrcd.org.tr
İnternet Kaynağı

<%1

35

"Biomarkers in Kidney Disease", Springer
Nature, 2016
Yayın

<%1

Alıntılan çıkart

Üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 3 words

Bibliyografyayı Çıkart

Üzerinde