



T.C.  
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

SİGARA İÇEN BİREYLERDE PROLİN, HİDROKSİPROLİN  
PLAZMA DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE PROLİDAZ ENZİM  
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Tahire Betül KOR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2023





T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇEN BİREYLERDE PROLİN, HİDROKSİPROLİN  
PLAZMA DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE PROLİDAZ ENZİM  
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tahire Betül KOR

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Basri Furkan DAĞCIOĞLU

Bu araştırma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TTU-2022-2413 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA, 2023

## BEYAN

Bu tez çalışmasının bana ait bir çalışma olduğunu, çalışmanın başlangıcından itibaren yazımına kadar olan süreçlerin hepsinde gerekli kurum ve kuruluşlardan izin aldığımı ve bu kurum ve kuruluşların kurallarına uygun şekilde davrandığımı, patent ve telif haklarını ihlal eden etik dışı herhangi bir davranışımın olmadığını, bu çalışmadaki tüm bilgileri akademik ve etik kurullar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullandığım bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, tez çalışması sürecinde ortaya çıkan ücretlerin/masrafların laboratuvar kitleri ile ilgili olan kısımlarının Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından geri kalan kısımların ise kendi şahsım tarafından karşılandığını beyan ederim.

17.07.2023

Tahire Betül KOR

## TEŞEKKÜR

Bu tezin yazım süresince desteğini esirgemeyen, hoŐgörü, sabır ve ilgi ile bu teze yapmıŐ olduğu katkılarından ötürü değerli tez danıŐmanım Doç. Dr. Basri Furkan Dağcioğlu'ya

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübeleri ile asistanlık sürecimi destekleyen özellikle Doç. Dr. Ahmet Keskin olmak üzere Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi ve Ankara Şehir Hastanesi'nin değerli akademik ve uzman kadrosuna

TTU-2022-2413 nolu projemize vermiŐ olduğu destekten dolayı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne

Varlıklarıyla bana güç veren çocuklarım Meryem, Halil İbrahim ve Fatıma Zehra'ya, tez yazım sürecinin her aŐamasında bana destek olan, sevgili eŐim Ahmet Kor'a ve hayatımın her döneminde yanımda olan ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili babama, anneme ve biricik kardeŐim T. Fatih Dikici'ye teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

## SİGARA İÇEN BİREYLERDE PROLİN, HİDROKSİPROLİN PLAZMA DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

BEYAN .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tütün Tarihi ve Genel Özellikleri .....	3
2.2. Sigara Epidemiyolojisi .....	3
2.3. Dünya da Tütün Kontrolü .....	5
2.4. Türkiye de Tütün Kontrolü .....	6
2.5. Sigara İle Mücadele de Aile Hekimliğinin Rolü .....	7
2.6. Sigaranın Sağlığımıza Etkileri .....	8
2.7. Gebelik ve Laktasyon Dönemin de Etkileri .....	13
2.8. Sigara Dumanı ve Oksidatif Stres .....	13
2.8.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşum Mekanizması ve İşlevselliği .....	13
2.8.2. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri Kaynakları .....	14
2.8.3. Serbest Radikallerin Fizyolojik Etkileri .....	16
2.8.4. Oksidatif Stres .....	18
2.8.5. Oksidatif Stresin Biyobelirteçleri .....	18

2.9. Kollajen.....	19
2.9.1. Kollajenin Yapısı .....	19
2.10. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri .....	20
2.10.1. Prolidazın Yapısı .....	20
2.10.2. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu .....	21
2.10.3. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi .....	21
2.10.4. Prolin ve Hidroksiprolin'in Reaktif Oksijen Türleri ile İlişkisi .....	23
2.10.5. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi .....	24
<b>3. MATERYAL METOT .....</b>	<b>26</b>
3.1. Çalışma Tasarımı .....	26
3.2. Prolidaz, Prolin ve Hidroksiprolin için Kanların Toplanması ve Örneklerin Çalışılması .....	26
3.3. İstatistiksel Analiz .....	27
3.4. Etik Onayı ve Finansal Kaynak .....	27
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>37</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>38</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>51</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>52</b>

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Bazı Reaktif Oksijen Türleri.....	15
<b>Tablo 2.2.</b> Başlıca Endojen Antioksidanlar.....	17
<b>Tablo 2.3.</b> Başlıca Eksojen Antioksidanlar.....	18
<b>Tablo 3.1.</b> Gruplar Arasında Demografik Karakteristikler ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 3.2.</b> Multinomial Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları.....	31
<b>Tablo 3.3.</b> Bazı çalışma parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları.....	32

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 15 Yaş ve Üzeri Sigara Kullanan Bireylerde Kişi Başına Düşen Ortalama Günlük Sigara Adedinin Uluslararası Karşılaştırması.....	5
Şekil 2.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları.....	10
Şekil 2.3. Prolinin metabolik yollarla bağlantısı.....	22
Şekil 3.1. Çalışma Grupları Arasında Prolidaz Enzim Aktivitesini Gösteren Dağılım Grafiği....	30

## KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
CAT	Katalaz
CRP	C-Reaktif Protein
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Growth Faktör Reseptör
ErbB2	Eritroblastik onkogen B
ERK	Ekstraselüler signal Regülatör Kinaz
ETZ	Elektron Transport Zinciri
Eurostat	Avrupa Birliği İstatistik Ofisi
Fe	Demir
FEV	Forced Expiratory Volume
Gpx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
HER2	Human Epidermal Growth Faktör 2
HIF	Hypoxia İnducible Faktör
HOC1	Hipokloroz Asit
IFN-1	İnterferon tip 1
IFNR1	İnterferon tip 1 reseptör
IGF-1R	İnsülin Like Growth Faktor-1 Reseptör
IPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDM2	Mouse Double Minute 2
mTOR	Mammalian Target of rapamycin
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NASH	Non-Alkolik Steatohepatit

NO	Nitrit Oksit
NS5	Non Structural Protein 5
O <sub>2</sub>	Singlet Oksijen
O <sub>2</sub> -	Süperoksit Radikali
OH•	Hidroksil Radikali
P5C	Prolin 5 Karboksilat
PEPD	Peptidaz D
PI3K	Fosfsinositid3- kinaz
PRODH	Prolin Dehidrogenaz
RJ	Regional Jet
ROS	Reaktive oxygene species
SOD	Süperoksit Dismutaz
STAT3	Sinyal transducer ve transkripsiyon aktivatörü-3
TGF	Transforming Growth Faktör
TKÇS	Tütün Kontrol Çerçeve Sözleşmesi
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UV	Ultra Viole
WBC	White Blood Cell

## ÖZET

### **Sigara İçen Bireylerde Prolin, Hidroksiprolin Plazma Düzeylerinin Ölçümü ve Prolidaz Enzim Aktivitesinin Araştırılması**

**Amaç:** Tütün içimine bağlı çok sayıda hastalık tanımlanmıştır fakat tüm patofizyolojik mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu çalışma sigara içiciliğinin serum prolidaz enzim aktivitesi ve prolidaz enzim aktivitesinin ürünü olan prolin/hidroksiprolin düzeylerine olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Bu çalışma bir analitik vaka kontrol çalışması olarak tasarlandı. Çalışmaya 54 sigara içen, 43 sigarayı bırakmış ve 53 sigara içmeyen birey dahil edildi. Prolin, ve hidroksiprolin konsantrasyonları bir sıvı kromatografi/kütle spektrometri cihazı (Sciex QTrap 4500, Foster City, CA) kullanılarak analiz edildi. Serum prolidaz enzim konsantrasyonları spektrofotometrik teste göre Chinard reaktifi ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Prolidaz enzim aktivitesi ortalca değerleri sigara içen grupta hiç sigara içmeyen gruba göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı [ $\beta=0,003$ , OR=0,997, 95% CI (0,994-1,000),  $p=0,025$ ]. Çoklu karşılaştırmalarda hidroksiprolin ortalca değerleri kontrol grubunda sigara bırakmış gruba göre anlamlı daha yüksek saptanmışken ( $p=0,008$ ) multinomial lojistik regresyon analizinde anlamlı fark saptanmadı [ $\beta=-0,051$ , OR=0,951, CI 95%=(0,848-1,066),  $p=0,384$ ].

**Sonuç:** Sigara içenlerde serum prolidaz enzim aktivitesi hiç sigara içmeyenlerden önemli olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma prolidazın sigaraya bağlı gelişebilecek hastalıklardaki olası rollerini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sigara, prolidaz, KOAH, malignite.

## ABSTRACT

### Measurement of Proline and Hydroxyproline Plasma Levels and Investigation of Prolidase Enzyme Activity in Smokers

**Objective:** Many smoking-related diseases have been described, but not all pathophysiologic mechanisms have been elucidated yet. This study was planned to investigate the effect of cigarette smoking on serum prolidase enzyme activity and proline/hydroxyproline levels, the products of prolidase enzyme activity.

**Materials and methods:** This study was designed as an analytic case-control study. The study included 54 smokers, 43 quit smokers and 53 non-smokers. Proline and hydroxyproline concentrations were analyzed using a liquid chromatography/mass spectrometry instrument (Sciex QTrap 4500, Foster City, CA). Serum prolidase enzyme concentrations were determined by spectrophotometric assay with Chinard reagent.

**Results:** The median values of prolidase enzyme activity were found to be statistically lower in the smoking group than in the non-smoker group [ $\beta=0.003$ , OR=0.997, 95% CI (0.994-1.000),  $p=0.025$ ]. In multiple comparisons, hydroxyproline median values were significantly higher in the control group than in the smoker group ( $p=0.008$ ), but no significant difference was found in the multinomial logistic regression analysis. [ $\beta=-0.051$ , OR=0.951, 95% CI 95%=(0.848-1.066),  $p=0.384$ ].

**Conclusion:** Serum prolidase enzyme activity was found to be significantly lower in smokers than in non-smokers. This study supports the possible role of prolidase in smoking-related diseases.

**Keywords:** Smoking, prolidase, COPD, malignancy.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 23'ü sigara içmektedir ve sigara içimi koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kanserlerin çoğunluğu ve azalan üreme sağlığı dahil olmak üzere bir dizi destrüktif hastalıkla ilişkilendirmiştir (1). Tütün içimine bağlı gelişen hastalıkların kesin mekanizmaları henüz tamamen açıklığa kavuşturulmamış olsa da, solunan tütün dumanı vücuttaki eksojen ve endojen serbest radikallerin miktarını artırarak oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Bu artan oksidatif stres vazomotor disfonksiyona, artmış protrombotik ve azalmış fibrinolitik faktörlere, lökosit ve trombosit aktivasyonuna, artmış lipid peroksidasyonuna, artmış adezyon ve inflamatuvar moleküllere ve düz kas proliferasyonuna yol açmaktadır (2-5). Sigara dumanındaki kanserojenler DNA ile kovalent bağlar oluşturarak DNA eklentileri adı verilen moleküller oluşturmakta böylece DNA'ya doğrudan zarar vererek mutasyonlara neden olmakta ve neoplastik tümör oluşumuna yol açmaktadır (6, 7).

PEPD geni tarafından kodlanan prolidaz (peptidaz D), C-terminal prolin veya hidroksiprolin içeren imido dipeptitleri parçalayabilen tek enzim olan, her yerde eksprese edilen bir sitozolik metalloproteinazdır. Prolidaz, kollajen geri dönüşümü sırasında hız sınırlayıcı adımı katalize eder ve protein metabolizması, kollajen döngüsü ve matriksin remodeling sürecinde önemlidir. Bu nedenle prolidaz, yara iyileşmesi, inflamasyon, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve karsinogenez gibi birçok fizyolojik süreçte çok önemli bir rol oynar (8). Prolidazın nitrik oksit (NO) aracı fosforilasyonu enzim aktivitesini arttırmakta, fosforilasyonun inhibisyonu ise prolidaz enzim aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Prolidaz aktivitesi ile oluşan prolin ve hidroksiprolin ürünleri kollajen biyosentezini uyarmakta, Hipoksi ile İndüklenebilen Faktör (HIF)-la'nın degradasyonu önleyerek bu molekülü stabilize etmekte ve TGF reseptör aracılı yolları indüklemektedir (8, 9). Prolin ve prolin kalıntılarının posttranslasyonel hidroksilasyonu yoluyla üretilen hidroksiprolin kollajen proteininin primer yapısındaki tüm aminoasitlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (10). Prolin kollajen sentezine katılmanın yanı sıra hücrelerde redoks dengesinin sağlanmasında da görev almaktadır (11, 12). Prolinin de novo sentezi TGF- $\beta$  ile indüklenen kollajen protein üretimi ve organ fibrozu için çok önemlidir ve idiopatik pulmoner fibrozis

(IPF), karaciğer sirozu ve yara yeri iyileşmesi gibi durumlarda rol oynamaktadır (10, 13).

Son zamanlarda prolidazın katalitik aktivitesinden bağımsız hücresel regülasyonda bir biyolojik düzenleyici protein olarak yeni rollerinin olduğu ortaya çıkmıştır. Prolidaz human epidermal growth faktör reseptörleri EGFR/ErbB2 ve HER2/ErbB2 için bir ligand olarak işlev görmektedir. Prolidazın ekstrasellüler EGFR reseptörüne bağlanması; hücre çoğalması ve ekstrasellüler sinyal-regulator kinaz (ERK) 1/2, fosfoinositid 3-kinazlar (PI3K), protein kinaz B (Akt), rapamisininin memeli hedefi (mTOR) ve sinyal transdüser ve transkripsiyon aktivatörü-3 (STAT3) gibi mediatörlere etki ederek hücre çoğalması ve büyümesinde önemli olan aşağı akış yollarını uyarmaktadır. Ayrıca prolidaz aşırı eksprese edilmiş HER2/ErbB2 reseptörlerini bağlamakta ve internalizasyon ve degradasyona neden olan Src ile ilişkisini bozarak aşağı akış sinyalini inhibe etmektedir (14-17). Katalitik aktivitesinden bağımsız olarak prolidaz doğrudan bağlanma yoluyla p53 tümör baskılayıcı proteinini de düzenlemektedir. p53 fosforilasyonunun inhibisyonunu ve bunun MDM2 (mouse double minute 2) ile etkileşiminin bozulmasını içeren ikili bir mekanizma p53'ün sitozolde sekestrasyonuna yol açarak p53'ün hem transkripsiyona bağımlı hem de transkripsiyondan bağımsız aktivitelerini önlemektedir (18). Ek olarak prolidaz flavivirüs enfeksiyonu sırasında tip I interferon (IFN-I) immün yanıtının düzenleyicisi olarak rol oynamaktadır. Prolidaz IFN-I reseptörünün (IFNRI) olgunlaşması ve trafiği için esastır. Enfeksiyon sırasında flavivirüsler tarafından üretilen yapısal olmayan protein 5 (NS5) prolidazı bağlayarak IFN-I tepkisini azaltmaktadır (19).

Bu çalışma sigara içiciliğinin serum prolidaz ve prolidaz ürünü olan prolin/hidroksiprolin düzeylerine olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Araştırbildiğimiz kadarıyla, daha önce insanlarda sigara içiciliği ile prolidaz arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Biz bu çalışmada sigara içenler, sigarayı bırakanlar ve sağlıklı kontroller arasında serum prolidaz düzeylerini karşılaştırarak sigaraya bağlı gelişebilecek hastalıklarda prolidazın olası rollerine vurgu yapmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tütün Tarihi ve Genel Özellikleri

İlk tütün tarımı Amerika da yapılmaya başlanmıştır. Milattan önce 1500'lu yıllarda orta Amerika uygarlıklarından olan Mayalar ilk kez tütün yapraklarını kendi yaptıkları pipolarda, ufalayıp sararak, çiğneyerek ya da derilerine sürerek kullanmaya başlamışlardır. Daha sonra tütün kullanımı güney bölgelere İnkalar, kuzey bölgelere ise Kızılderililer tarafından yayılmıştır. Uzun yıllar sigara içmek sağlıklı bir davranış olarak benimsenmiştir. 16.asırda tütün “kutsal ot” ya da “tanrının şifası” olarak tabir edilmiştir (20). Yukatan yarımadasında tarihi taşlar üzerinde ilkel pipo figürleri ve değişik tütün kullanım biçimleri bulunmuştur. Christopher Columbus'un Kuba yolculuğu sırasında yerlilerin “tobacco” adını verdiği bitkiyi keşfetmesi ile Avrupalılar tütün ile tanışmıştır. Amerika da 1612 de tütün ticaretine başlanmıştır.1881 de sigara sarma makinelerinin bulunması ile tütün üretimi hızlanmış, RJ Reynolds'un 1913 de Camel markasını tanıtmasıyla dünya geneline yayılmıştır (21).

Osmanlı'da gemici ve tacirler vasıtası ile İstanbul'a tütün getirildiği ve tütün tarımının ilk Makedonya, Kırcalı, Yenice ve Anadolu bölgesinde Ege de yapıldığı kayıtlara geçmiştir. IV. Murat 1611 yılında tütün içmeyi yasaklamış, yapılan bütün yaptırımlara rağmen, tütün kullanımı devam etmiş, üretim alanı ise hızla genişlemiştir (22).

Ülkemizde paketlenmiş tütün üretimi 1874 de fabrikalar da başlamıştır. 1883 de ise tütün işletilmesi yetkisi dış borçlar nedeni ile Reji Şirketi'ne verilmiştir. 26.02.1923 tarih ve 558 sayılı kanun ile tütün üretimi, satışı ile ilgili işlemlerin devlet tarafından yürütülmesi kabul görmüştür. 1925 de tüm haklar yeniden Türkiye Cumhuriyeti Devleti'ne bırakılmıştır. 19.10.1983 tarih ve 2929 sayılı yasa ile tütün ve tütün ürünlerinin ithalat yasağı yürürlükten kaldırılmıştır (23).

### 2.2. Sigara Epidemiyolojisi

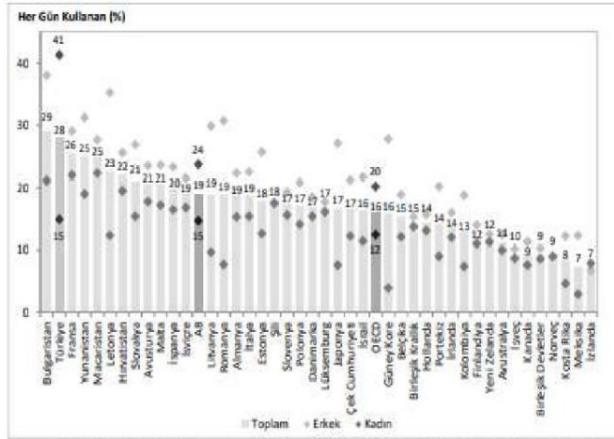
Dünya üzerinde yaklaşık bir milyar tütün kullanan kişinin %80'i gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü Küresel Tütün Salgını 2021

raporuna göre bir yılda tütün kullandığı için 8.7 milyon kişi tütün dumanına maruz kaldığı için ise 1,2 milyon kişi hayatını yitirmektedir. 2025 yılına gelindiğinde bu sayının 9 milyona ulaşması beklenmektedir (24). Tütün ürünleri kuzeyde popülerliğini yitirmiş olsa da, Orta Doğu, Asya, Afrika ve Pasifik gibi sanayileşmenin tam elde edemediği yerlerde pazarlanmaya devam etmektedir. Afrika, pazarlama için en büyük potansiyeldir (25).

2011 yılında Amerika da lise öğrencilerinin elektronik sigara (e-sigara) kullanımını %1,5 olmasına karşın 2020 de bu oran %19,6 olmuştur (24)

2016 yılı TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre ise 15 yaş ve üzeri devamlı ve ara sıra tütün kullanan ve kullanmayı bırakmış kişilerin toplam oranı %43,5 iken bu oran 2019 yılında %45,6'ya ulaşmıştır. Bununla birlikte erkeklerde %41,3, kadınlarda ise %14,9 oranında tütün kullanım oranı tespit edilmiştir. En çok tütün kullanan yaş grubu %42,8 oran ile 35-44 yaş arası olmuştur (26).

2021 sağlık istatistikleri yıllığı verilerine göre 15 yaş ve üzeri bireylerin her gün tütün ve tütün ürünü kullanma durumlarının uluslararası karşılaştırılmasında Bulgaristan %29 ile ilk sırada, Türkiye ise %28 ile ikinci sırada yer almaktadır (27). 15 yaş ve üzeri sigara kullanan bireylerde 2020 yılına ait kişi başına düşen ortalama günlük sigara adedinin uluslararası karşılaştırması Şekil 2.1'de gösterilmektedir (26).



Kaynak: TÜİK Türkiye Sağlık Araştırması 2019, OECD Health Data 2022, EUROSTAT Veri Tabanı  
 Not: Türkiye verisi 2019 yılına aittir. Ülke verileri 2020 yılına veya en yakın yıla aittir.

**Şekil 2.1.** 15 Yaş ve Üzeri Sigara Kullanan Bireylerde Kişi Başına Düşen Ortalama Günlük Sigara Adedinin Uluslararası Karşılaştırması (26)

### 2.3. Dünya da Tütün Kontrolü

1950 yılında ABD de Graham ve Wynder'in, Birleşik Krallık ta da Hill ve Doll'un sigaranın sağlık üzerine zararlı etkilerini ortaya çıkaran çalışmaları dünya genelinde tütün ticaretini olumsuz etkilemeye başlamıştır (28). 1962 de Avrupa da yayınlanan Royal College Report ve 1964 de Amerika da yayınlanan Surgeon General's Report verilerine göre akciğer kanseri ve sigara arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (28). ABD bu rapora göre tütün kontrolü açısından sigara paketleri üzerinde uyarıların yer alması ve sağlığa olumsuz etkileri hakkında halkın bilinçlendirilmesi için bazı uygulamalar getirmiştir (28). Ardından Singapur, Norveç ve Finlandiya gibi birçok ülkede de benzer uygulamalara geçilmiştir (28).TKÇS (Tütün Kontrol Çerçeve Sözleşmesi) ilk uluslararası tütün kontrolü sözleşmesi olarak 2003'te yürürlüğe girmiştir (29). 2008 yılında DSÖ tarafından TKÇS'ye katılan ülkelere tütün kontrolü konusunda başlıca altı maddeyi barındıran MPOWER yaklaşımı önerilmiştir (30).

Bu paketdeki maddeler şunları içermektedir (30).

- ✓ M (Monitor tobacco use and prevention policies): Tütün kullanım ve engelleme politikalarını izle,
- ✓ P (Protect people from tobacco smoke): Toplumunu tütün dumanından koru,
- ✓ O (Offer help to quit tobacco use): Sigarayı bırakmak isteyenlere yardım öner,
- ✓ W (Warn about the dangers of tobacco): Sigaranın zararları hakkında uyar,
- ✓ E (Enforce bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship): Sigara reklamı, tanıtımı ve sponsorluk yasağı getir,
- ✓ R (Raise taxes on tobacco): Vergiler ve fiyat miktarını artır,

#### **2.4. Türkiye de Tütün Kontrolü**

1980'den önceki tütün üretimi ve pazarlanması ile ilgili işlemlerin kontrolünü cumhuriyetin ilk kurumlarından olan Tekel sağlamaktadır (31). 24 ocak 1980 de alınan kararlar ile Türkiye'de tütün işletimi; Tekel kurumundan alınarak uluslararası şirketlere devredilmiş ve bu da promosyon, reklam gibi organizasyonların artmasına, tütün tüketiminin hızlanmasına neden olmuştur (32).

Ülkemizde tütünle mücadele de ilk yasal düzenleme olan 1996 yılında çıkarılan 4207 sayılı 'Tütün Mamullerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun' yürürlüğe girmiştir. Bu kanunla özellikle toplu taşıma araçlarında sigara kullanımına yasak getirilmiştir. 2004 yılında DSÖ'nün hazırladığı TKÇS protokolü imzalanmıştır. TKÇS ile birlikte 4207 sayılı kanun da düzenlemeler yapılmış ve 19.01.2008 de 5727 sayılı kanun uygulamaya koyulmuştur. Bu gelişmelerle birlikte Türkiye tütünsüz ülkeler sıralamasında ilk altı ülke arasına girmiş ve 2013 yılında Türkiye DSÖ raporunda M-POWER kriterlerinin tümünü uygulayan ilk ülke olduğu belirtilmiştir (33, 34).

## 2.5. Sigara İle Mücadele de Aile Hekimliğinin Rolü

Sigara bırakma danışmanlığı da sigara bağımlılığı kadar karmaşık ve zor bir süreçtir. Sigara ya karşı verilen mücadelede tüm sağlık personelinin çalışmasına ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Ülkemizde sigara kullanım oranlarının; hekimlerde %42,3, hemşirelerde %41,8 ve hemşirelik bölümü öğrencilerinde %8,6 olduğu görülmüştür (35).

Bu kadar sık görülen tütün kullanımı ile mücadelede ülkemizden en çok bulunan hekim kitlesi olan birinci basamak hekimlerinin görev sorumluluğu çok fazladır. Bu şekilde bir hizmet verebilmek için öncelikle buldukları yerin ve görevlilerin bu ihtiyaçlara cevap verebilecek konumda olması önem arz etmektedir (36).

ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü'nün sağlık merkezleri için belirlediği koşullar şu şekildedir (36):

- Doktor ve personel sigara kullanmamalı
- Çalışanların sigara kullanmaması taviz verilmez bir politika olarak kabul edilmeli
- Buldukları ortamda sigara bıraktırma ile ilgili afiş ve resimler olmalı
- Sigara bıraktırma ile ilgili eğitim materyali bulundurulmalı
- Sağlık personelinin sigara bıraktırma programına katılımı sağlanmalı ve gerekirse hastaya yardım sunabilmeli
- Her vizitte sigara kullanımını sorgulayan bir sistem oluşturulmalı
- Hasta kayıtlarında sigara kullanımı hakkında bilgi olmalı
- Hastaların sigara kullanımları takip edilebilmelidir.

Aile hekimliği, çekirdek yeterliliklerinden kapsamlı yaklaşımın bir parçası olan sağlığı koruma ve geliştirme stratejilerini uygun bir şekilde uygulayarak genel sağlık durumunun iyileşmesine katkı sağlamaktadır (37).

Her on sigara içicisinden yedisinin aile hekimlerini yılda en az bir kez ziyaret ettiği düşünüldüğünde; aile hekimliği sigara bırakma programlarını destekleme adına ana rolü üstlenmektedir (38). Ülkemizde sigarayı bırakma oranı %27,2 dir. 65 yaş üstü grupta en fazla olmakla birlikte 45 yaşından sonra bırakma oranı hızlı bir şekilde artmaktadır. Gençlerde ise bu oran %10'dan daha düşüktür. Ülkemizde 15 yaş ve üzeri sigara içenlerin yaklaşık %50'sinde son bir yılda sigarayı bırakma girişimi vardır ve herhangi bir nedenle bir sağlık kuruluşuna gidenlere sigarayı bırakma tavsiye oranı ise %43 olarak bildirilmiştir (39).

Kısa hekim tavsiyelerinin bırakma oranlarını iki katına çıkarabildiği (40), kendi başlarına bırakmaya çalışan ve tavsiye edilen bırakma yöntemlerini kullanmayanların çoğunluğunun ise sekiz gün içinde sigaraya yeniden başladığı gösterilmiştir (41).

Tekrarlanan taramalar klinik başarı oranlarını artırdığı için hastaların her ziyaretlerinde tütün kullanımı sorgulanmalıdır (42).

## **2.6. Sigaranın Sağlıkımıza Etkileri**

### **Sigara Dumanındaki Kimyasal İçerik**

Sigara dumanında; başta nikotin, ağır metaller ve N-nitrozaminler olmak üzere 7000'den fazla zararlı kimyasal bulunmaktadır (28). Nikotinic asetilkolin reseptörlerine agonistik etki yapan nikotin; daha çok rahatlatıcı etkisi nedeniyle sigara kullanımına neden olmaktadır (43).

Tütün bitkisinin koruyucu maddesi olarak bulunan nikotin, böcek ilacı olarak, zararlı böcek ve haşerelere karşı da kullanılmıştır (44). Kanser yapıcı etkisi belirgin olan N-nitrozaminlerin beyin, akciğer, karaciğer, mide, yemek borusu ve mesanede kanser yaptığı kanıtlanmıştır (45). Emilimi kolay olan kadmiyum ağır metali; tütün bitkisinin kökleri ile topraktan alınmakta; yaprağında ve sigara dumanında yüksek oranlarda bulunmaktadır (46).

Tütün bitkisinde depolanan diğer bir ağır metal olan kurşunun ise tek bir sigara tüketildiğinde bile vücuda 4-39 ng miktarında geçtiği bildirilmiştir (47).

Sigara dumanında bazı tütün bitkilerinde bulunan radon elementinin bozunması sonucu; Polonyum-210 ve Kurşun-210 izotopu gibi radyoaktif maddeler oluşmakta ve insan vücuduna geçmektedir (48).

### **Sigaranın Yol Açtığı Sağlık Sorunları**

Sigara dumanında bulunan toksinler kan dolaşımı ile vücudun her yerine ulaşır; çoğu organa hasar verebilirler. Sigara kullanma süresi, başlama yaşı, kullandığı ürünün miktarı ve niteliği gibi özellikler; ilgili hastalıklar ve mortalite düzeyi ile doğrudan ilişkilidir (38). Sigara içenler, içmeyen kişilere göre tahmini 20-25 yıl daha az yaşam süresine sahiptir (49).

#### Sigaranın Neden Olduğu Kanıtlanmış Bazı Hastalıklar (38):

- Kadınlarda azalmış doğurganlık
- Erken membran rüptürü, plasenta previa ve ablasyo plasenta
- Preterm eylem ve kısalmış gebelik süreci
- Prematür gelişim gösteren yaşla ilişkili akciğer kapasitesinde azalma
- Fetal gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı
- Çocuk ve adolesanlarda respiratuvar bulgular; öksürtük, balgam, wheezing ve dispne
- Çocukluk ve adolesan çağlarında yetersiz akciğer gelişimi
- İnfantlarda azalmış akciğer kapasitesi
- Çocukluk ve adolesan döneminde astımla ilişkili bulgular (ör. wheezing)
- Ani Bebek Ölümü Sendromu
- Subklinik ateroskleroz
- Koroner kalp hastalığı
- Abdominal aort anevrizması
- İnme
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)
- Akut respiratuvar enfeksiyonlar, pnömoni
- Erişkinin tüm respiratuvar bulguları; öksürtük, balgam, wheezing, dispne
- Zayıf veya yetersiz astım kontrolü

- Post-menapozal kadınlarda düşük kemik mineral dansitesi
- Kalça kırıkları
- Yara iyileşmesinde bozulma ve respiratuvar komplikasyonlarla seyreden olumsuz cerrahi sonuçlar
- Peptik ülser
- Katarakt
- Artmış iş gücü kaybı
- Akut miyeloid lösemi
- Safra kesesi, serviks, özofagus, böbrek, larinks, akciğer, oral kavite, farinks, pankreas, mide kanserleri

### **KOAH ve Solunum Yolu Hastalıkları**

Sigaranın sebep olduğu hastalıkların başında KOAH, solunum yolu hastalıkları, akciğer kanseri gelmektedir (50).

Sigara dumanında hava pasajlarını etkileyen birçok kimyasal madde vardır. Akciğere giren bu maddeleri vücut öksürükle dışarı atmaya çalışır. Hava yollarında bulunan silialar bu maddeler tarafından etkilenir ve işleyişi bozulur. Uyku halinde iken normal şekline gelen silialar özellikle sabah öksürüğüne neden olur ve daha önceden akciğerlere yerleşmiş zehirli maddeleri atmaya çalışır. Ancak sigaranın devamlı kullanılması ile bu silialar hareket yeteneğini kaybederler (51).

Sigara dumanındaki toksik ajanlar inflamasyona ve mukozal değişimlere neden olmakta ve solunum yollarında ciddi patolojik sorunlara yol açmaktadır. Bunlardan bazıları alveolar makrofaj aktivitesinde bozulma, peribronşiyal inflamasyon, mukozal klerenste azalma, küçük hava yollarında mukus tıkaçları, müköz bezlerde hiperplazi ve fibrozistir. Sigara bronş düz kaslarında kasılma yaparak hava yolu direncini oluşturmaktadır ve zamanla FEV (zorlu ekspirasyon hacmi) değeri azalarak KOAH meydana gelmektedir (50).

## **Kanser**

Sigaranın kanser yapıcı etkisi araştırılmış ve bazı mekanizmalar ortaya çıkarılmıştır. Bunlardan bazıları p-53 tümör supresör gen inhibisyonu DNA'daki metabolik bozukluk ve K-ras onkogen mutasyonlarıdır (38).

Sigara ile ilişkisi olduğu bulunan ilk kanser türü akciğer kanseridir. Ortalama her yıl 1,6 milyon kişi akciğer kanseri nedeni ile yaşamını yitirmektedir ve sigara içen akciğer kanserli hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir (52).

Geniş kohort çalışmaları ile sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki ispatlanmıştır. Akciğer kanseri olan hastaların %90 ı sigara kullanmakta ve sigara kullananların da % 20 si akciğer kanserine yakalanmaktadır (38, 53).

Sigara tüm akciğer kanser türlerinin bilinen en sık sebebidir. En sık tanı konulan türü; küçük hücreli olmayan akciğer kanserleridir ve dünya genelinde sigara kullanan 500 milyondan fazla kişi yüksek riske sahiptir (38, 52).

Sigara kullanan kişilerde larenks kanseri 20-30 kat daha fazla görülmektedir. Larenks kaynaklı kanser ölümlerinin ortalama %85'i, oral kavite kaynaklı olanların ise %70'i sigara ile doğrudan alakası olduğu görülmüştür. Sigara özofagus kanserleri için de bir risk faktörüdür ve günde en az bir paket sigara kullananların özofagus kanserlerine bağlı ölüm oranları hiç sigara kullanmayanlardan 10 kat daha yüksektir (38).

Vücudumuza aldığımız sigara dumanında bulunan karsinojen maddeler en son böbrekler ve mesaneye uğramakta ve en uzun süreli direk maruziyet burada olmaktadır (38).

Sigara dumanında bulunan benzen; lösemi için önemli bir risk faktörüdür ve sigara kullananlarda lösemiye bağlı ölüm oranı %50 daha fazla görülmektedir. Özellikle myeloid lösemi de bu risk daha fazladır (38).

## **Kalp ve Damar Hastalıkları**

Kalp damar hastalıkları dünya genelinde başlıca ölüm nedenleri arasındadır ve önlenebilir risk faktörlerinden en önemlisi sigaradır. Sigaranın neden olduğu oksidatif stres, insülin direnci ve sempatik sinir aktivasyonu sigara nedenli kalp ve damar hastalıklarının temelini oluşturmaktadır (51, 54).

Sigaranın trombosit aktivasyonu yapması ve endotel yapısını bozması sonucu arteriyel trombozlar ve ateroskleroz gelişmektedir. Bundan dolayı sigara akut koroner sendrom ve inme için önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Ayrıca serebral anevrizma ve subaraknoid kanamanın da nedenleri arasında gösterilmiştir (51, 54).

Miyokard enfarktüsü geçirme riski, kullanılan sigara miktarı ile orantılı olarak artmaktadır (38).

Periferik arter hastalığında 3 kat, abdominal aort anevrizmasında 5 kat, inmede ise 2 kat daha fazla risk faktörü olarak bulunmaktadır (54).

## **Diğer Sistem Hastalıkları**

Sigara kullanımı mide ve duodenum ülseri görülme oranını 2 kat artırmaktadır (49). Ayrıca kemik mineral dansitesini azaltmakta, başta postmenapozal kadınlar olmak üzere osteoporoz ve kırık riskini artırmaktadır (55). Osteoporoz oluşumunu açıklayan iki mekanizma ileri sürülmüştür. Birisi nikotinin östrojene antagonistik etki eden reaktif ürünleri artırması, diğeri de; nikotinin osteoblastik fonksiyonları baskılaması ile ilgilidir (51).

Sigara kullanımının yara iyileşmesi üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır (56).

Yaşla birlikte oluşan makula dejenerasyon riski ve katarakt oluşumunu artırmaktadır. Cilt yaşlanmasını kolaylaştırıp kırışıklıklara neden olmaktadır (49).

Pasif içiciliğe maruz kalmak inme riskinde %20-30 artışa neden olmaktadır. Günlük bir paketin üzerinde sigara tüketimi inme sıklığı altı kat artırmakta ve aynı anda hipertansiyon hastalığı eşlik ederse risk 20 kata çıkmaktadır (38).

Glukoz intoleransı insidansı sigara kullananlarda %22, pasif içiciler de%17, içip de bırakmış olan kişilerde %14 aktif ve pasif hiçbir şekilde maruz kalmayanlarda ise %12 olduğu saptanmıştır (57).

## **2.7. Gebelik ve Laktasyon Dönemin de Etkileri**

Gebelik döneminde sigaraya pasif ya da aktif olarak maruz kalmak perinatal mortalite ve morbiditeyi 2 kat artırır. Anne karnında ki bebeğe yeterli miktarda oksijen taşınmasına engel olur ve emzirenlerde anne sütüne geçen kimyasal maddeler hem süt üretimini; hem de sütteki vitamin C oranını azaltarak bebeğin beslenmesini olumsuz etkilemektedir. Bir tek sigara içimi bile fetüsü etkilemektedir ve anne adayları ne kadar az sayıda ve sürede sigara içerse bebeğin gelişimi de daha sağlıklı olacaktır (51).

## **2.8. Sigara Dumanı ve Oksidatif Stres**

Fizyolojik şartlarda, hücrelerde devamlı oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ve onlarla etkileşimde bulunan antioksidanlar bir uyum içindedir. Bu uyumun ROS lehine kayması yani hücrede süperoksit radikallerinin artması veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması oksidatif stresi ortaya çıkarır. ROS'daki birikme hücreye toksik etki eder ve hücredeki lipid, protein ve nükleik asitleri hasarlayarak, hücre içi sinyal yollarını bozar (58).

Sigara dumanındaki serbest radikaller vücudumuzun tüm hücresel yapılarına ve dokularına hasar verir. Sigara içilmeye başlandığı birkaç dakika içinde maksimum düzeye ulaşan serbest radikaller vücutta bulunan vitamin E, vitamin C, vitamin A gibi bazı antioksidan maddeleri tüketmektedir. Böylece vasküler duvarlarda oksidatif stres oluşumuna ve dolaylı olarak lipid peroksidasyona yol açmaktadır (51).

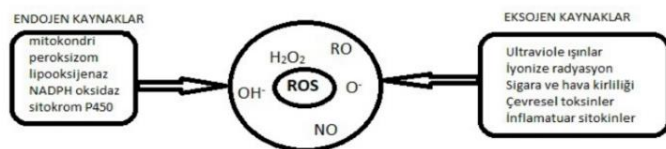
### **2.8.1.Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşum Mekanizması ve İşlevselliği**

Bir ve daha çok eşlenmemiş elektron bulunduran kararsız moleküller serbest radikaller olarak adlandırılırlar. Çevresel oksidanlar (sigara dumanı, alkol, ilaç toksisitesi, ultraviyole radyasyon, hava kirliliği, yoğun fiziksel aktivite gibi) ve metabolik süreçler (hücresel solunum) sürekli olarak ekzojen ve endojen serbest

radikalleri üretirler. Bu maddelerin güçlü oksidan özellikleri vardır ve kısa ömürlüdürler. Organizmada başka bir radikalle veya radikal olmayan bir ajanla birleşerek moleküler düzeyde pek çok biyolojik etkiye sebep olurlar. Sonunda organizma için önemli olan DNA, protein, lipid gibi yapıları oksidatif hasara uğrattırılar. (59).

### 2.8.2. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri Kaynakları

Serbest oksijen radikalleri aerobik canlılarda fizyolojik bir süreç olarak oluşmaktadır. Bu şekilde reaktif oksijen türü oluşmasına endojen kaynaklar denilmektedir (60). Aynı zamanda bazı kimyasal ve fiziksel faktörler gibi dış etkenler de reaktif oksijen türlerinin eksojen kaynakları olarak adlandırılmaktadır (61). Şekil 2.2' de reaktif oksijen türlerinin kaynakları gösterilmektedir (58)



Şekil 2.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları (58)

#### Endojen Kaynaklar

Endojen serbest radikal ve reaktif oksijen türleri esas olarak mitokondride elektron taşıma sisteminde oluşmaktadır (62).

NADPH oksidaz enzimi de başka bir endojen serbest radikal kaynağıdır. Bağışıklık sistemi elemanı olan makrofaj ve nötrofiller ortamda ki patojenleri yok etmek için NADPH oksidazı kullanarak süperoksit ve benzeri maddeler üretirler. Bununla birlikte tiroid dokusu, vasküler düz kas hücreleri, kardiyak monositler, endotelial hücreler ve fibroblastlar da hücre içi sinyal yollarında kullanmak için NADPH oksidaz enzimi ile süperoksit oluştururlar (63).

Lipoksijenazlar, siklooksijenazlar, ksantin oksidaz, sitokrom p450 enzimleri ve endoplazmik retikulumda flavoenzimleri de diğer endojen serbest radikal kaynaklarıdır (64).

### Eksojen Kaynaklar

Yaşadığımız çevre koşulları, kullandığımız ilaçlar ve diyetle aldığımız bazı ürünler eksojen serbest radikal kaynaklarını oluşturmaktadır.

Başta sigara dumanı olmak üzere asbest ve karbonmonoksit gibi kirli hava şartları, tolüen, tiner, formaldehit gibi kimyasallar, X-RAY ve UV ışınları ve çeşitli böcek ilaçlarına maruziyet; vücudumuzda ki reaktif oksijen türleri ve serbest radikalleri artırmaktadır (65).

Eksojen kaynaklar arasında bulunan hava kirletici maddeler; içerisinde farklı oksidanlar barındırması nedeni ile oldukça önemlidir (66). Tablo 2.1' de bazı reaktif oksijen türleri gösterilmektedir (58).

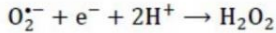
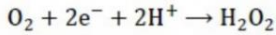
**Tablo 2.1.** Bazı Reaktif Oksijen Türleri (58)

Radikal Türler	Non-radikal Türler
Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )	Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )
Hidroksil Radikali (OH)	Singlet Oksijen ( $O_2$ )
Peroksil Radikali ( $RO_2$ )	Hipokloroz Asit (HOCl)
Hidroperoksil Radikali ( $HO_2$ )	Hipobromoz Asit (HOBr)

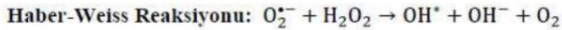
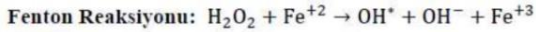
**Süperoksit ( $O_2^-$ ):** Diradikal durumdayken bir elektron alarak negatif yüklenen süperoksit radikali, süperoksit anyonu diye de ifade edilir. Bu olay özellikle mitokondride ATP üretimi esnasında gerçekleşir. Özellikle hidrojen peroksit oluşumunda görev alması canlı için büyük önem taşımaktadır (67).

**Hidroksil Radikali (OH•):** Reaktif oksijen türleri arasında en güçlü olanlardan birisidir. Çeşitli moleküllerle güçlü reaksiyonlara girip canlı organizmasındaki yapılara zarar verebilmektedir. Özellikle lipid ve protein gibi makromolekül yapılara elektron transferi yaparak veya bu yapılardan proton kopararak bu hasara neden olmaktadır (68).

**Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):** Genel olarak oksidazlar tarafından katalizlenen reaksiyonlarla oksijen molekülü 2 elektron alarak veya süperoksit anyonu 1 elektron alarak indirgenir. 2 adet H<sup>+</sup> molekülü ile birleşmesi sonucunda da hidrojen peroksit ortaya çıkar (58).



Hidrojen peroksit önemli oksidanlardan biri olmasa bile, serbest radikallerin oluşumunda etkili olmaktadır. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sayesinde reaktif özelliği güçlü olan hidroksil radikali ortaya çıkmaktadır (58).



**Singlet Oksijen(O<sub>2</sub>):** Moleküler oksijende elektron transferi gerçekleşerek oluşur (69). Başta DNA eşleşmesinde adenin-timin çiftinin guanin-sitozin'e dönüşmesine neden olarak; DNA da bozulmalara ve değişik mutasyonlara yol açmaktadır (67).

### 2.8.3. Serbest Radikallerin Fizyolojik Etkileri

Her gün vücudumuzda bir tek hücre de 10-20 bin arasında reaktif oksijen molekülü üretildiği varsayılmaktadır ve hücre farklılaşması, savunma sistemi ve düz

kas kontrolü gibi olaylar için gereklidir. Bu sayı arttıkça DNA, lipid ve protein gibi moleküllerde yapısal bozukluklar oluşmaya başlamaktadır. Bu yüzden fizyolojik olarak bulunan serbest radikallerin etkileri miktarına göre değişmektedir (70).

Reaktif oksijen ürünlerinin zararlı etkileri ile hücre ve doku düzeyinde birçok zincirleme reaksiyon gerçekleşmektedir. Birçok enzim ve antioksidan molekülden oluşan antioksidan savunma sistemi ile bu etkiden korunmak mümkün olmaktadır (71).

Antioksidanlar hücre hasarını önleyen serbest radikallerden organizmayı temizleyen maddelerdir. Vücudumuz tarafından fizyolojik olarak üretilir ya da dışarıdan alınabilirler. Bundan dolayı endojen ve eksojen antioksidanlar olarak gruplandırılabilirler (72). Tablo 2.2' de başlıca endojen Tablo 2.3'de başlıca eksojen antioksidanlar gösterilmektedir (72).

**Tablo 2.2.** Başlıca Endojen Antioksidanlar (72)

Enzim Şeklinde olan Antioksidanlar	Enzim Şeklinde Olmayan Antioksidanlar	
Glutatyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Seruloplazmin
Glutatyon peroksidaz (Gpx)	Albümin	Transferrin
Katalaz (CAT)	Ürik asit	Koenzim Q10
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon	Selenyum
	Melatonin	$\alpha$ -lipoik asit

**Tablo 2.3.** Başlıca Eksojen Antioksidanlar (72)

Vitamin Şeklinde Olanlar	İlaç Olarak Kullanılanlar
$\alpha$ -tokoferol	Ksantin oksidaz inhibitörleri (alloptürinol,oksiptürinol,pterin aldehit)
$\beta$ -karoten	NADPH oksidaz inhibitörleri(lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri,NSAI ilaçlar)
Folik asit	Rekombinant süperoksit dismutaz
Askorbik asit	Nonenzimatik radikal toplayıcılar
	Trolox-C (vitamin C analogu)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Demir redoks inhibitörleri
	Sitokinler
	Barbutiratlar
	Demir şelatörleri

#### **Antioksidan Olarak Kullanılan Gıdalar**

Yapılan çalışmalara göre antioksidan takviye edici gıdaların çoğu kronik hastalıkta faydalı olduğu gösterilse de, uzun vadede ki etkileri ve hangi hastalıkta ne kadar kullanılacağı açıklığa kavuşmamıştır. Bilhassa bu türdeki ürünlerin belirli bir dozun üzerinde alındığında pro-oksidan olabildiği gösterilmiştir (73).

#### **2.8.4. Oksidatif Stres**

Sağlıklı bireylerde dengede bulunan oksidan/antioksidan oranının oksidanlar lehine bozulması oksidatif stresi ortaya çıkarmaktadır (74).

#### **2.8.5. Oksidatif Stresin Biyobelirteçleri**

Bazı biyobelirteçlerle doku veya hücrede ortaya çıkan oksidatif stres belirlenebilir (75). Bu belirteçler hasarlı DNA, lipid, protein gibi yapılardan ortaya çıkan oksidasyon sonrası yapılar olabilir (76).

Antioksidan sistemdeki yapıların ve enzimlerin azalması da oksidatif stresin belirteçleri olarak kabul edilmektedir (77).

Prolidaz enzim aktivitesinin de oksidatif stres ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş ve bazı hastalıklarda ortaya çıkan oksidatif stresin biyokimyasal bir belirteci olabileceği bildirilmiştir (78-81).

Yapılan birçok çalışmada oksidatif stresin inflamatuvar bir mikro ortam oluşturması ve matrix metallerproteinleri indüklemesi nedeni ile kollajen yıkımına neden oldu gösterilmiştir (82).

## **2.9. Kollajen**

İnsan vücudunda en çok bulunan yapısal proteinlerden biri kollajendir ve yaklaşık olarak toplam protein miktarının %33 unu oluşturur. Prolin ve hidroksiprolin ise insan vücudunda en çok bulunan yapısal proteindir ve toplam protein kütesinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Kollajenin %20'den fazlasını da prolin ve hidroksiprolin oluşturur (83).

Bağ dokusunun esas bileşeni olan kollajen, birçok doku da fibroblastlar tarafından üretilir (84). Ayrıca presinozoidal hücreler ve hepatositlerin de kollajen oluşumunda görev aldığı iddia edilmektedir (85). Kollajen bağ doku iskeletinin temelini oluşturur. Hücrelerin çoğu kollajen bazal lamina veya matrikste bulunur. İnflamasyon, hücre hareketi, yara iyileşmesi, fetal gelişim ve trofoblast implantasyonu gibi olaylarda kollajen-hücre etkileşimi gereklidir. Vücudumuzda kollajenin % 85-90'ı Tip I kollajendir (85).

### **2.9.1. Kollajenin Yapısı**

Birbiri etrafında sarmal oluşturan üçlü polipeptit zinciri kollajen yapısını oluşturur. Alfa zincirleri de denilen bu yapı hidrojen bağları ile tutunmuştur ve kollajen çeşitliliğini sağlar (86). Kollajen sentezinde sırası ile proalfa zincirlerinin oluşumu-hidroksilasyon- çapraz bağ oluşumu meydana gelir. Yaklaşık olarak yarı ömrü 50 ile

300 gün arasındadır. Belirli bir süre sonra en güçlü lifler bile yenileri ile yer değiştirir (87).

## **2.10. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri**

1937 de Fruton ve primer yapısındaki tüm aminoasitlerin n intestinal mukoza yapısında ki karboksipeptidaz ve aminopeptidaz enzim aktivitelerini araştırırken prolin ve glisin dipeptidinin farklı bir enzim tarafından hidrolize olduğunu buldular ve daha sonra bu enzime prolidaz ismi verildi (88).

Hidrolaz enzimleri fosforik anhidrit, C-C, C-O ve C-N bağları olan bazların hidrolizini katalizlerler. Prolidaz enzimi (prolin dipeptidaz, iminopeptidaz, peptidaz D olarak ta adlandırılır), uluslararası kalsifikasyona göre; hidrolaz enzimleri grubunda EC 3.4.13.9'da yer alır. Ayrıca homodimerik, sitoplazmik bir metalloenzimdir (89). Diğer proteazlardan farklı olarak dimer yapıdadır ve katalize edici enzimlerdendir (90).

Enzimin prolidaz I ve prolidaz II olarak iki farklı izoenzimi bulunmaktadır ve bazı kimyasal özellikler ve substrat seçimi açısından farklı özellikleri vardır (91).

Prolidaz I enzimi glisin-prolin dipeptidine karşı aktivite gösterirken prolidaz II ise metionil-prolin i tercih etmektedir (92).

Prolidaz enziminin önemi ilk bulunduğu yıllarda tam olarak bilinemesi de daha sonra eritrosit, kas dokusu, beyin, uterus ve incebarsak mukozasında bulunduğu; ayrıca karsinogenez, inflamasyon, yara iyileşmesi, anjiyogenez, hücre farklılaşması ve embriyonik gelişmede önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir (93).

### **2.10.1. Prolidazın Yapısı**

Genelde monomer yapıda olan proteazların aksine prolidaz dimer yapıdadır ve sadece bu şekilde aktivite gösterir. Bununla birlikte glikoprotein yapısındadır ve %5 oranında karbonhidrat bulundurur (94).

F1-ATPaz enziminin  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerinin sırası ile prolidazın primer sırası benzerlik gösterirken (>%29) diğer proteinlerde bu benzerlik görülmez (95, 96). Prolidaz enziminin aktivitesi manganez ile 5-10 kat artarken; maksimum aktivite için manganezle birlikte enzimin aktif bölgesinde anyonik amino asit kalıntıları ve arjinin amino asidi bulunmalıdır (96). 1992 de Bai Hu ve ark.yaptıkları27 çalışmada enzimin her bir monomerinde iki aktif bölge tespit etmişlerdir. Bu bölgelerin manganez ile aktivasyonunda farklılık görülmüş ve substrat seçimleri de farklı olmuştur (94). Prolidaz enzimi için 7,6-7,8 Ph ideal olması ve izoelektronik noktasının da 4,4- 4,5 Ph ya uygun olması bünyesinde asidik aminoasitlerin bulunduğunu gösterir (97).

### **2.10.2. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu**

Prolidaz enzim geni PEPD ile sembol edilir. İnsanlarda 19.kromozomun kısa koluna yerleşmiştir. (19p 13,2 bölgesi) Prolidazın gen konumunun aydınlatılması ve tam aminoasit dizisinin belirlenmesi; enzimin yapısal ve fonksiyonel görevi, eksikliğinin metabolik açıdan önemi ve kalıtsal hastalıklarla ilişkisinin daha iyi anlaşılması açısından değerlidir (95). Kalıtsal prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak geçer. Hasta olan kişilerde özellikli yüz görünümü, iskelet anomalileri, hematolojik bozukluklar, mental retardasyon, cilt ülserleri, kronik enfeksiyonlar ve splenomegali görülebilir (98).

### **2.10.3. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi**

Hidrolazlar grubundan olan prolidaz özellikle c-terminalinde prolin ve hidroksiprolin taşıyan dipeptitlere etkili olduğu için kollajen yıkımında önemli bir yere sahiptir. Prolin içeriği yüksek olan prokollajenin parçalanmasını sağlar ve oluşan prolin tekrar kollajen yapımında kullanılır. Bu nedenle kollajen metabolizması için hız kısıtlayıcı enzimlerdendir (99, 100).

Kollajen diş, kemik ve bağ dokunun temelini oluşturur. İnflamasyon ve yara iyileşmesinde önemli bir yapıdır. Yapısında %20-25 prolin-hidroksiprolin, %33 glisin ve %5-11 oranında lizin -hidroksilizin bulunur. İlk olarak ribozomlarda preprokollajen üretilir ve bu sitede prokollajene dönüştürülür. Daha sonra hücre



parçalanmasında son basamakta, özellikle de prolin açısından zengin içeriği olan prokollajen yıkımında ve kollajen yapımında ki prolin kullanımında prolidaz gereklidir (103).

Prolinin tekrar protein sentezinde kullanılmasını sağlayan tek enzim prolidazdır ve C-ucunda prolin-hidroksiprolin bulunan yapıların hidrolizini katalizleyerek kollajen döngüsünü gösterme de spesifitesi yüksektir (94, 104). Prolidaz aktivitesindeki artış prolin miktarını sitoplazma da artırırken aynı zamanda kollajen sentezinde prolin kullanılarak prolin miktarı düşer. Bu nedenle prolin biyosentezi kollajen biyosentezi ile birlikte artar (105).

Kollajen sentezinin inhibe olduğunda artmış olan prolin aktivitesinin düşürülmesi için PRODH enzimi aracılığı ile mitokondride P5C üretilir (106). Bu sırada ATP üretilen elektron taşıma döngüsüne elektronlar taşınır ve bu elektronlar oksijen miktarını azaltılarak reaktif oksijen ürünleri açığa çıkarır. Çoğu zaman glukoz düşüklüğünde PRODH aktivasyonu ilk olarak enerji elde etmek ve yaşamını devam ettirmek için 51 ATP ortaya çıkarır (107). Dahası yeterli düzeyde glukoz konsantrasyonunda prolin P5C'ye dönüşürken yine reaktif oksijen türleri açığa çıkarılır. Sitoplazma ve mitokondride ki prolin-P5C dönüşümleri serbest radikal oluşumu ve apoptozun tetiklenmesine neden olabilir (108).

#### **2.10.4. Prolin ve Hidroksiprolin'in Reaktif Oksijen Türleri ile İlişkisi**

Non esansiyel aminoasitlerden olan prolin-hidroksiprolin prolidino halkası ile bir hidrojen atomunun birleşmesi sonucu oluşurlar. Halka şeklinde bir glutamat türevidirler. Radikal grubun amino ve  $\alpha$ -karbon grubuna aynı anda bağlanması siklik bir yapıya neden olur ve diğer aminoasitlerden farklı olmasını sağlar. Prolinin siklik yapıda olması polipeptit zincirin yapısını sınırlı tutmasını neden olur. Ayrıca prolin fonksiyonel bir grup içermez ve peptit bağlarının stabilizasyonuna katılamaz. Bu yüzden sadece prolin  $\beta$ -tabakalı ve  $\alpha$ -heliks yapıları ile uyum göstermez (97). Toplam serebral proteinin %5 ini prolin aminoasidi oluşturur ve nörotransmitter gibi işlev görür (109). Prolidaz; prolinin serebral dokudaki metabolizmasında aktif olarak görev alır (110). Prolidaz etkinliğinin artması serebral prolin miktarında artışa neden olur ve bu da glutamatın sinaptik boşluğa salınımını anormal bir şekilde artırır (111). Şizofreni

ve bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda prolidaz etkinliği artmış olarak saptanmış olup güvenli bir tanı testi olduğu fikri ortaya atılmıştır (112).

Falvine bağımlı bir enzim olan Prolin Dehidrogenaz iç mitokondriyal zarla bağlantılıdır (113). Prolinin P5C (prolin-5-karboksilat ) dönüşümünde rol alır. Bu sırada elektronlar ETZ (elektron transport zinciri) nde kullanılır ve oksijen direkt azaltılarak reaktif oksijen ürünleri açığa çıkarılır (114). Üretilen oksijen ürünleri ile intrinsik ve ekstrensek apoptozis indüklenir (115).

### **2.10.5. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi**

Otozomal resesif aktarılan prolidaz eksikliği 1968 de Goadma tarafından tarif edilmiş olup, milyon da bir görülen nadir bir metabolik hastalıktır (96). Genel olarak tipik yüz görünümü, mental retardasyon ve kronik bacak ülserleri görülen hastalığa splenomegali, otitis media, sinüzit, anemi de eşlik etmektedir. Ayrıca iminodipeptidürinin yoğun olması gama globülinlerin artması ile de karakterizedir (101). Prolidaz enzim miktarı sağlıklı kişilere göre %50 daha az olup yaklaşık günde 1-6 gr kadar prolin idrarla atılır (96). İdrarda ki imidopeptit miktarı tanıda kullanılırken deri fibroblastı, lökosit, eritrosit kültürlerinde de prolidaz aktivitesi ölçülebilir (92) Halen prolidaz eksikliğinin tedavisi net olarak ortaya konulamamıştır (96).

Yapılan birçok çalışmada miyotonik distrofi de prolidaz geninde bir patoloji olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca siroz, diyabet, skleroderma gibi kronik hastalıklarda da prolidaz enzim aktivitesi düşük olarak saptanmıştır. Prolidaz enzim aktivitesinin diğer birçok hastalıkla da alakası araştırılmıştır ancak net bir sonuca ulaşmak için yeterli düzeyde değildir (116).

Kronik karaciğer hastalarında erken fibroziste serum prolidaz enzim aktivitesi artmış bulunmuş olup fibrozis sürecini takipte kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır (117). Ayrıca NASH (non alkolik steatohepatit) li hastalarda ve meme, akciğer, over, endometrium, pankreas kanseri gibi birçok malignitede prolidaz enzim aktivitesi artmış olarak saptanmıştır (118-121).

Kollajen metabolizmasında ki değişikliklere bağlı olarak skleroderma ve siroz hastalarında serum prolidaz aktivitesi kontrol gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (116). Aksine psöriazis hastalarında bu aktivite yüksek çıkmıştır (122).

Romatoid artrit, ankilozan spondilit tanısı olan hastalarda prolidaz aktivitenin düşmesinin fiziksel fonksiyonelliğin azalmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (123).

Yine birçok çalışma da Behçet, metabolik sendrom, kronik hepatit, ve diyabetik nefropatide enzim aktivitesi azalmış; keratokonus, dekompanse karaciğer sirozu, silikozis ve miyeloproliferatif hastalık gibi bazı hastalıklarda da artmış olarak gösterilmiştir. Kollajen yapım ve yıkımında ve oksidatif stres durumlarında serum prolidaz enzim aktivitesinin ilişkili olduğu düşünölmüştür (124).

### 3. MATERYAL METOT

#### 3.1. Çalışma Tasarımı

Analitik bir vaka kontrol çalışması olarak tasarlanan çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine 01.09.2022-01.01.2023 tarihleri arasında herhangi şikayetle başvurmuş 18 yaş ve üzerindeki 54 sigara içen, 43 sigarayı bırakmış ve 53 sigara içmeyen birey dahil edildi. Sigara içen gruba en az altı aydır aktif sigara içicisi olan ve günde en az bir sigara içenler, sigarayı bırakmış olan gruba ise en az altı aydır sigara içmeyenler dahil edildi. Klinik sorgulamada pasif sigara içiciliği olanlar (yaşadığı ev içinde, çalışma ortamında veya sık gidiyorsa kafe, restoran vb. yerlerin sigara içilen alanlarında sigara dumana maruz kalanlar) sigarayı bırakmış olan ve kontrol grubuna dahil edilmedi. Çalışma gruplarına herhangi bir kronik hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı vb.), düzenli herhangi bir ilaç kullanımı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, gebeler ve herhangi bir malignite tanısı olanlar dahil edilmedi. Sigara içmeyen kontrol grubuna sigara içen ve bırakmış gruplarla benzer demografik, yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi (VKİ) olan bireyler seçildi. Çalışma 01.09.2022-01.05.2023 tarihleri arasında yapıldı.

#### 3.2. Prolidaz, Prolin ve Hidroksiprolin için Kanların Toplanması ve Örneklerin Çalışılması

Çalışma gruplarına dahil olan bireylerin kanları sabah 8-12 saatlik açlıktan sonra alındı. Venipunktür yoluyla alınan venöz kan örnekleri alınan daha sonra 1500 G'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere bölündü ve analiz zamanına kadar -80 °C sıcaklıkta saklandı. Prolin ve hidroksiprolin konsantrasyonları bir sıvı kromatografi/kütle spektrometri cihazı (Sciex QTrap 4500, Foster City, CA) kullanılarak analiz edildi. Örnekler kullanıma hazır ticari bir kit (Immuchrom, Heppenheim, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Serum prolidaz enzim konsantrasyonları, Myara ve arkadaşları tarafından tanımlanan spektrofotometrik teste göre Chinard reaktif ile belirlendi (117). Ölçümler bir Siemens Advia 1800 kimya analiz cihazı (Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) kullanılarak yapıldı. Rutin laboratuvar tetkiklerinden C-reaktif protein (CRP) seviyeleri Advia Chemistry-XPT

sistemleri (Siemens Healthcare Diagnostics Erlangen, Germany) kullanılarak tespit edildi. Tam kan hücreleri sayımları, Siemens Advia 2120 Hematology Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics) kullanılarak ölçüldü.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Sürekli değişkenlerin normallik dağılımını tespit etmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Q-Q Plot, Box Plot ve histogram gibi grafikler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için normal dağılan değişkenlerde ortalama ve standart sapma ( $\text{ortalama} \pm \text{SS}$ ) ve normal dağılmayan değişkenlerde medyan (çeyrekler arası aralık [IQR], [%25-%75]) kullanıldı. Çalışma parametreleri arasındaki korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Çoklu gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesinden sonra normal dağılan nicel değişkenlerde One-way Anova post hoc Tukey testi, normal dağılmayan nicel değişkenlerde ise Independent Samples Kruskal Wallis testi kullanıldı. Chi-square ve Fisher's exact testleri kategorik verilerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Multinomial logistik regression analizi bağımsız değişkenlerin kategorik değişkenler üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda P değeri için kabul edilen anlamlılık düzeyi  $<0,05$  kesme noktası iken, çoklu karşılaştırmalarda değerlendirme Bonferroni düzeltmesinden sonra yapıldı. İstatistiksel analizler Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22,0 paket programı kullanılarak yapıldı.

### **3.4 Etik Onayı ve Finansal Kaynak**

Bu araştırma Ankara Şehir Hastanesi 1 nolu Etik Kurulu tarafından 24.8.2022 tarih ve E1-22-2809 numarası ile onaylanmıştır ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TTU-2022-2413 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### 4. BULGULAR

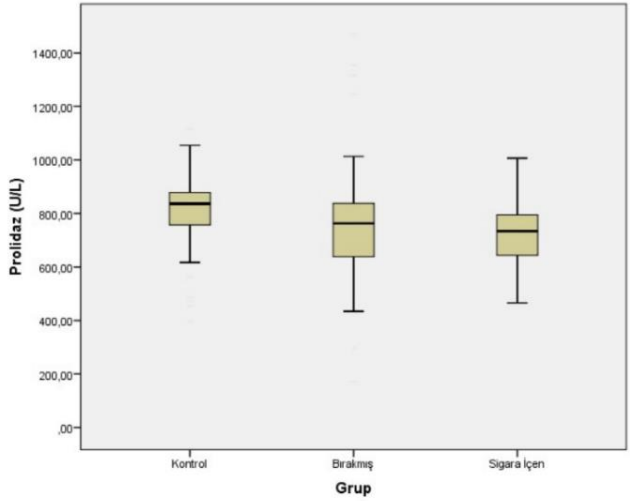
Gruplar arasında demografik özelliklerin ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 3.1'de gösterilmektedir. Kontrol grubuna 32 kadın 21 erkek olmak üzere toplam 53 kişi, sigarayı bırakmış gruba 25 kadın 18 erkek olmak üzere toplam 43 kişi, sigara içen gruba ise 30 kadın 24 erkek olmak üzere toplam 54 kişi dahil edildi ( $p=0,284$ ). Prolidaz enzim aktivitesinin ortanca değerleri en düşük sigara içen grupta [734,2 (643,8-799,6)] en yüksek ise kontrol grubunda [836,8 (755,2-884,2)] tespit edildi. Bonferroni düzelmesinde sonra gruplar arasında prolidaz enzim aktivitesi ortanca değerleri açısından yapılan çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılığın kontrol [836,8 (755,2-884,2)] ve sigara içen [734,2 (643,8-799,6)] gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı ( $p=0,002$ ). Hidroksiprolin ve prolin ortanca değerleri en yüksek kontrol grubunda iken sigarayı bırakmış ve sigara içen grupta daha düşük değerler tespit edildi. Hidroksiprolin ortanca düzeyleri açısından yapılan çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılığın kontrol [8,99 (5,76-11,22)] ve sigara bırakmış [6,05 (4,37-8,21)] grupları arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edildi ( $p=0,008$ ). Bonferroni düzelmesinde sonra prolin açısından yapılan çoklu karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,044$ ).

**Tablo 3.1.** Gruplar Arasında Demografik Karakteristikler ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Kontrol	Bırakmış	Sigara içen	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	32/21	25/18	30/24	0,284
Yaş, ortalama ± SD (yıl)	35,6±11,3	39,1±12,8	35,8±11,8	0,094
Vücut kitle indeksi, ortalama ± SD.	26,7±6,8	28,4±7,1	25,9±6,3	0,983
Sigara paket/yıl, medyan (IQR)	0	0	10 (5-20)	-
Hemoglobin, ortalama ± SD [x10 <sup>9</sup> /L]	16,8±5,8	14,4±4,6	14,9±5,1	0,277
Trombosit, ortalama ± SD [x10 <sup>9</sup> /L]	266,2±60,7	250,9±47,4	265,9±58,2	0,333
WBC, ortalama ± SD [x10 <sup>9</sup> /L]	6,42±2,5	6,33±2,34	5,92±2,51	0,309
Nötrofil, ortalama ± SD [x10 <sup>9</sup> /L]	3,54±1,8	4,17±2,2	3,9±2,1	0,341
Lenfosit, ortalama ± SD [x10 <sup>9</sup> /L]	1,91±0,7	1,66±0,68	1,8±0,89	0,343
Glikoz ortalama ± SD [mg/dL]	87,3±6,9	88,4±8,6	81,7±8,9	0,110
Kreatinin, ortalama ± SD [mg/dL]	0,71±0,11	0,76±0,14	0,75±0,19	0,141
Üre, ortalama ± SD [mg/dL]	25,6±6,6	28,3±8,2	27,7±8,3	0,196
ALT, ortalama ± SD [U/L]	20,9±8,6	25,7±11,8	26,3±14,2	0,244
AST, ortalama ± SD [U/L]	20,8±5,7	23,06±5,6	22,7±9,7	0,262
TSH, ortalama ± SD	1,59±0,54	1,36±0,11	1,74±0,46	0,229
CRP, ortalama ± SD [mg/L]	1,2±0,14	1,36±0,19	1,16±0,09	0,842
Prolidaz, medyan (IQR) [U/L]	836,8 (755,2-884,2)	762,6 (638,8-842,6)	734,2 (643,8-799,6)*	<b>0,002</b>
Hidroksiprolin, medyan (IQR) [µmol/L]	8,99 (5,76-11,22)	6,05 (4,37-8,21)*	6,45 (4,25-9,17)	<b>0,008</b>
Prolin, medyan (IQR) [µmol/L]	214,3 (166,8-265,1)	186,7 (120,6-226,1)	200,3 (138,2-234,1)	0,044

(WBC: Beyaz kan hücresi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: aminotransferaz, TSH: tiroid stimulan hormon, CRP: C-reaktif protein, \*Kontrol grubundan farklı olan grup.

Şekil 3.1'de çalışma grupları arasında prolidaz enzim aktivitesinin dağılım grafiği gösterilmektedir.



**Şekil 3.1.** Çalışma Grupları Arasında Prolidaz Enzim Aktivitesini Gösteren Dağılım Grafiği

Gruplar arasındaki karşılaştırmada prolidaz enzim aktiviteleri ve bazı parametreler ile oluşturulan modellerin multinomial lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 3.2’de gösterilmektedir. Prolidaz enzim aktivitesi ortanca değerleri sigara içen grupta hiç sigara içmeyen gruba göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı [ $\beta=0,003$ ,  $OR=0,997$ ,  $95\% CI (0,994-1,000)$ ,  $p=0,025$ ]. Hidroksiprolin ortanca değerleri kontrol grubunda sigara bırakmış gruba göre Independent Samples Kruskal Wallis testinde anlamlı olarak daha yüksek saptanmışken [sırasıyla 8,99 (5,76-11,22), 6,05 (4,37-8,21),  $p=0,008$ ] (Tablo 3.1) multinomial lojistik regresyon analizinde anlamlı fark saptanmadı [ $\beta=-0,051$ ,  $OR=0,951$ ,  $95\%CI (0,848-1,066)$ ,  $p=0,384$ ].

**Tablo 3.2.** Multinomial Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

			$\beta$	Std.Error	Wald	OR (CI %95)	p
Kontrol*	Sigara İçen	Sabit	1,693	1,253	1,825	-	0,177
		Yaş	0,047	0,019	1,406	1,023 (0,985-1,062)	0,236
		Prolidaz aktivitesi	-0,003	0,001	5,051	0,997 (0,994-1,000)	<b>0,025</b>
		Prolin	-0,002	0,003	0,329	0,998 (0,992-1,004)	0,566
		Hidroksiprolin	0,011	0,03	0,121	1,011 (0,952-1,072)	0,728
	Burakmuş	Sabit	0,421	1,226	0,118	-	0,734
		Yaş	0,047	0,019	2,925	1,001 (0,998-1,071)	0,055
		Prolidaz aktivitesi	-0,001	0,001	0,906	0,999 (0,996-1,001)	0,341
		Prolin	-0,005	0,003	1,877	0,995 (0,989-1,002)	0,171
		Hidroksiprolin	-0,051	0,058	0,756	0,951 (0,848-1,066)	0,384
Sigara içen*	Burakmuş	Sabit	-1,272	1,273	0,998	-	0,318
		Yaş	0,304	2,209	0,019	1,024 (0,988-1,062)	0,190
		Prolidaz aktivitesi	0,002	0,001	1,950	1,002 (0,999-1,004)	0,163
		Prolin	-0,003	0,003	0,697	0,997 (0,990-1,004)	0,404
		Hidroksiprolin	-0,061	0,058	1,109	0,941 (0,839,1,054)	0,292

(N=150,  $R^2=0,122$  (Cox-Snell),  $R^2=0,137$  (Nagelkerke), Model  $X^2(8)=17,165$ ,  $p=0,028$ , \* Referans katagori)

Prolidaz enzim aktivitesi ile diğer çalışma parametreleri arasındaki Spearman korelasyon analiz sonuçları Tablo 3.3'te gösterilmektedir. Prolidaz enzim aktivitesi ile prolin, hidroksiprolin, kreatinin, CRP, VKİ, sigara paket/yıl ve açlık glukozu arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmadı. Prolin ile hidroksiprolin ( $r=0,495$ ,  $p<0,001$ ), VKİ ile serum kreatinin ( $r=0,271$   $p=0,001$ ) ve VKİ ile açlık glukozu ( $r=0,201$ ,  $p=0,016$ ) arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edildi.

**Tablo 3.3.** Bazı çalışma parametreleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları

r (p)	Prolidaz	Prolin	Hidroksiprolin	Kreatinin	CRP	VKI	Sigara paket/yl	Açlık Glukozu
Yaş	0,061 (0,486)	0,010 (0,908)	0,033 (0,711)	0,159 (0,052)	0,143 (0,065)	0,085 (0,385)	0,026 (0,755)	0,010 (0,905)
Prolidaz	-	0,130 (0,137)	0,147 (0,093)	-0,075 (0,393)	0,019 (0,853)	0,012 (0,891)	-0,115 (0,191)	0,050 (0,573)
Prolin		-	<b>0,495</b> <b>(&lt;0,001)</b>	-0,078 (0,378)	0,013 (0,901)	-0,056 (0,523)	0,028 (0,729)	-0,008 (0,932)
Hidroksi prolin			-	0,053 (0,549)	-0,007 (0,944)	0,040 (0,554)	0,095 (0,279)	0,110 (0,216)
Kreatinin				-	-0,093 (0,393)	<b>0,271</b> <b>(0,001)</b>	0,050 (0,546)	0,110 (0,186)
CRP					-	0,027 (0,773)	-0,122 (0,195)	0,138 (0,144)
VKI						-	-0,050 (0,547)	<b>0,201</b> <b>(0,016)</b>
Sigara paket/yl							-	-0,072 (0,390)

VKI=Vücut kütle indeksi, CRP= C-reaktif protein

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada prolidaz enzim aktivitesi ortanca değerleri sigara içen grupta hiç sigara içmeyen gruba göre istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Hidroksiprolin ortanca değerleri sigara bırakmış grupta kontrol grubuna göre çoklu karşılaştırmalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş iken multinomial lojistik regresyon analizinde anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Bu çalışma insanlarda sigara içiciliğinin serum prolidaz enzim aktivitesi üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışma olmakla birlikte prolidaz enzim aktivitesinin birçok hastalıkla olan ilişkisi iyi bilinmektedir. Karaciğer sirozu (125), alkolik karaciğer hastalığı (126), non-alkolik karaciğer hastalığı (127) ve Hepatit C enfeksiyonunda (128) prolidaz enzim aktivitesinin yüksek olduğu ve prolidazın bu hastalıklardaki fibrotik süreçleri desteklediği bildirilmiştir. Osteogenesis imperfekta'lı (129) ve benign eklem hipermobilite sendrom'lu (130) hastalarda serum prolidaz enzim aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde prolidaz enzim eksikliği olan farelerin anormal iskelet yapısı sergilediği gösterilmiş ve prolidazın normal iskelet gelişimi için gerekli olduğu savunulmuştur (131). Uçar ve arkadaşları azalan kollajen döngüsü ile ilişkili olarak ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarının daha düşük serum prolidaz enzim aktivitesine sahip olduklarını bildirmişlerdir (123). Prolidazın kollajen sentezinde ve döngüsünde temel rol oynadığı ve prolidaz enzimindeki defeklerin mevcut prolin havuzunun azalması nedeniyle kollajen turnover'nda bozulmaya sebep olduğu gösterilmiştir (132). Ayrıca azalmış prolidaz enzim aktivitesine bağlı prolin eksikliğinin uygunsuz yara iyileşmesine neden olduğu saptanmıştır (88).

Sigaranın kollajen sentezine etkisini araştıran daha önceki yayınlar prolidazın kollajen sentezindeki bu biyolojik etkilerine sigara dumanındaki kimyasalların farklı mekanizmalarla müdahale edebileceğini göstermiştir. Jorgensen ve arkadaşları sigara içen kişilerde subkutan kollajen sentezin engellendiğini ve bu kişilerin daha düşük subkutan hidroksiprolin düzeylerine sahip oldukları böylece sigaranın bozulmuş yara iyileşmesine neden olduğunu tespit etmişlerdir (133). Ayrıca farklı çalışmalarda sigara dumanındaki kimyasallara bağlı kollajen sentezinin (134, 135) ve karaciğer protein sentezinin (136) baskılandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ise biz serum prolidaz enzim

aktivitesini sigara içenlerde hiç sigara içmemiş kontrollerden önemli olarak daha düşük saptadık. Daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmele birlikte bu sonuç sigaranın kollajen sentezi ve yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerine prolidaz ile olan etkileşimlerinin katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sigara içiciliği KOAH gelişiminin en önemli nedeni olduğu gösterilmiştir. Sigara dumanının akciğer dokusunda ve kanda metilasyonu indüklediği ve muhtemelen diğer süreçlerin yanı sıra ksenobiyotik metabolizmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Sigara dumanındaki kimyasalların epidermal büyüme faktörü ve ligandlarını indükleyerek up-regüle etmesinin sırasıyla skuamöz ve goblet hücrelerinde bazal hücre farklılaşmasını uyararak küçük hava yolu epitelinde değişikliklere, epitel bariyer fonksiyonunda ve mukosilyer klirensde bozulmalara yol açtığı bildirilmiştir (137). KOAH'lı hastalarda prolidaz enzim aktivitesini araştıran daha önceki çalışmalar prolidazın sigara ile benzer etki mekanizmaları ile KOAH'ta rol olabileceğini düşündürmüştür. Bu araştırmalar prolidazın epidermal büyüme faktörü için bir ligand olarak işlev gördüğünü (10) ve prolidaz enzim aktivitesinin KOAH hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulunduğunu (138-140) göstermiştir. Çalışmamızda ise aktif sigara içenlerde hiç sigara içmemiş olanlara göre serum prolidaz enzim aktiviteyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç prolidazın KOAH'ta sigaraya bağlı gelişen destrüktif hava yolları patofizyolojisinde önemli bir adımı temsil edebileceğini akla getirmiştir. Bu alanda moleküler düzeyde yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sigara dumanındaki kimyasallara bağlı gelişen en az 17 insan kanser türünün olduğu bildirilmiştir (1). Sigara çok sayıda mutasyona neden olmakla birlikte sigara ilişkili kanserlerde %53 oranında pozitif saptanan TP53 mutasyonu en sık görülen mutasyon olarak gösterilmektedir (141). İlginç olarak Yang ve arkadaşları prolidazın doğrudan bağlanma yoluyla p53 tümör baskılayıcı proteininin hem transkripsiyona bağımlı hem de transkripsiyondan bağımsız olarak aktiviteyi inhibe ettiği bildirmiştir (14). Prolidaz enzim aktivitesinin endometrial, özofagus, mide ve akciğer kanserlerinde ve malign melanomda yüksek olduğu ve bu durumun tümör metastazına izin veren artan kollajen sentezi ile ilişkili olduğu savunulmuştur (8). Malignitesi olan hastalarda premalign dönemde serum prolidaz enzim aktivitesini değerlendirilen prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise malignitesi olan hastalar

dışlama kriteri olduğu için prolidazın sigaraya bağlı gelişen kanserlerle olan ilişkisi değerlendirilememiştir. Bununla birlikte prolidazın kollajen turnoverini düzenleyerek yara yeri iyileşmesini destekleyen olumlu etkilerinin malignitelere invazyonu destekleyen kollajen sentez artışı veya p53 tümör baskılayıcı protein inhibasyonu üzerinden patojenik bir mekanizmaya dönüşümü olası gibi görünmektedir.

Prolidaz enzim aktivitesini düzenlediği bilinen primer mekanizmalar arasında  $\beta 1$  integrin reseptörünün (142), insülin benzeri growth faktör-1 reseptörü (IGF-1R)'nin (143) ve transforming growth faktör (TGF) reseptörünün (144) aktivasyonu yer alır. Bu reseptörlerin ligand kollajenlerinin IGF1 ve TGF $\beta$ 1 tarafından uyanılması sırasıyla prolidaz enzim aktivitesini ve hücre proliferasyonu ve büyümesi ile ilişkili aşağı akış süreçlerini etkiler. Prolidaz aktivitesinden sorumlu bu yolları sigara dumanındaki kimyasallar farklı mekanizmalar ile etkileyebilmektedir.  $\beta 1$  integrin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve hücre hareketliliğinde görev almaktadır.  $\beta 1$  integrinin farklı tümör hücre dizilerinin artan migrasyonu ve invaziv kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (145). Sigara dumanındaki nikotinin hücre zarında  $\beta 1$  integrin ekspresyon dengesini bozduğu tespit edilmiştir (146, 147). IGF-1 normal osteogenesis için gerekli olmakla birlikte insan kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli roller oynamaktadır. Artan sayıda epidemiyolojik veri dolaşımdaki yüksek IGF-1 düzeylerinin meme, prostat, kolon ve akciğer kanseri gelişimi için bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir (148, 149). Sigara paket yılı ile serum IGF-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyonunun olduğu (150) ve prenatal veya erken yaşta sigara dumanına maruz kalan çocuklarda daha yüksek IGF-1 düzeylerinin varlığı tespit edilmiştir (151). Sigara dumanının mezenkimal hücrelerde TGF- $\beta$ 1 sekresyonunu artırdığı (152) ve artan TGF- $\beta$ 1'in akciğer dokusunda kollajen I ve III birikiminin artmasına neden olarak KOAH'ın klinik bulgularını şiddetlendirdiği gösterilmiştir (153). Sigara dumanının prolidaz enzim aktivitesini düzenleyen yolları etkilediğini gösteren bu veriler sigaraya bağlı gelişebilecek kas-iskelet sistemi hastalıkları, KOAH ve malign neoplazm gibi durumlarda prolidazın olası rollerini desteklemektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında gruplardaki kişi sayısının görece az olması sayılabilir. Daha geniş katılımcı grupları üzerinde yapılacak çalışmalar ile ileri sürdüğümüz hipotezler netleştirilmelidir. Ayrıca, çeşitli hastalıklarda çalışılmış olmasına rağmen, sağlıklı bireylerde prolidaz enzim aktivitesi için bir kestirim

değerinin olmayışı sebebiyle, prolidaz aktivitesinin yüksekliği ve düşüklüğü gruplar arasında karşılaştırılarak yorumlanmıştır. Bununla birlikte, görebildiğimiz kadarıyla bu çalışma sigara içenlerde serum prolidaz enzim aktivitesinin düşük olduğunu gösteren ilk araştırma olup, uygunsuz yara yeri iyileşmesi, KOAH ve malign neoplazmlar gibi sigara dumanına bağlı gelişebilecek hastalıklarda prolidaz aktivitesinin olası rollerine vurgu yapmıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sigara toplu sağlığı açısından önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Sigara birinci basamakta önem arz eden konulardan biridir ve aile hekimlerinin tütünle mücadele konusunda aktif olarak yer alması gerekmektedir. Sigara ilişkili hastalıkların patofizyolojik yolları hakkında ilerleme kaydedilse de hala bu mekanizmalar yeterince anlaşılamamıştır. Prolidazın kollajen sentezindeki katabolik rollerinden başka çok sayıda hastalıkla ve malignitelerle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigaranın bazı patofizyolojik yolları ile prolidazın benzer biyolojik yollarının olması, sigara ilişkili hastalıklarda prolidaz aktivitesinin değişmesi ve bu çalışmada sigara içenlerde prolidaz enzim aktivitesinin anlamlı olarak düşük saptanması prolidazı sigara ilişkili hastalık gelişimini tahmin edebilecek bir belirteç ve terapötik yaklaşımlar için muhtemel bir aday yapmaktadır. Yapılacak ileri çalışmalar ile prolidaz enzim aktivitesi sigaraya bağlı gelişebilecek hastalıkları tahmin etmek için birinci basamakta kullanılabilecek bir belirteç olabilir ve uygun çalışmalarla desteklenebilirse, aile hekimliğinin temel yeterliliklerinden olan kapsamlı yaklaşımlar çerçevesinde sağlık ve iyiliğin teşviki için kullanılabilir. Ayrıca, sigara ile ilişkili hastalık gelişimi için bir prediktör olarak kullanılması mümkün olursa, başta aile hekimleri olmak üzere tüm hekimlerce koruyucu hekimlik kapsamında kullanılabilecek bir parametre olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Adams TN, Morris J. Smoking: StatPearls Publishing; 2023 Jan. .
2. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731-7.
3. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354(6312):618-22.
4. Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med*. 2015;127(3):338-41.
5. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2018;80:49-59.
6. Balbo S, Turesky RJ, Villalta PW. DNA adductomics. *Chemical research in toxicology*. 2014;27(3):356-66.
7. Miller EC. Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: Presidential Address. *Cancer Research*. 1978;38(6):1479-96.
8. Eni-Aganga I, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare J. PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease. *Front Mol Biosci*. 2021;8:723003.
9. Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, et al. Extracellular matrix and HIF-1 signaling: the role of prolidase. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1435-40.
10. Hamanaka RB, Mutlu GM. The role of metabolic reprogramming and de novo amino acid synthesis in collagen protein production by myofibroblasts: implications for organ fibrosis and cancer. *Amino Acids*. 2021;53(12):1851-62.
11. Jain M, Rivera S, Monclus EA, et al. Mitochondrial reactive oxygen species regulate transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem*. 2013;288(2):770-7.
12. Hecker L, Vittal R, Jones T, et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nat Med*. 2009;15(9):1077-81.
13. Wygrecka M, Alexopoulos I, Potaczek DP, Schaefer L. Diverse functions of apolipoprotein A-I in lung fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023;324(2):C438-C46.

14. Yang L, Li Y, Ding Y, Choi KS, Kazim AL, Zhang Y. Prolidase directly binds and activates epidermal growth factor receptor and stimulates downstream signaling. *J Biol Chem*. 2013;288(4):2365-75.
15. Yang L, Li Y, Zhang Y. Identification of prolidase as a high affinity ligand of the ErbB2 receptor and its regulation of ErbB2 signaling and cell growth. *Cell death & disease*. 2014;5(5):e1211-e.
16. Yang L, Li Y, Bhattacharya A, Zhang Y. Dual inhibition of ErbB1 and ErbB2 in cancer by recombinant human prolidase mutant hPEPD-G278D. *Oncotarget*. 2016;7(27):42340-52.
17. Yang L, Li Y, Bhattacharya A, Zhang Y. Inhibition of ERBB2-overexpressing Tumors by Recombinant Human Prolidase and Its Enzymatically Inactive Mutant. *EBioMedicine*. 2015;2(5):396-405.
18. Yang L, Li Y, Bhattacharya A, Zhang Y. PEPD is a pivotal regulator of p53 tumor suppressor. *Nature communications*. 2017;8(1):2052.
19. Lubick KJ, Robertson SJ, McNally KL, et al. Flavivirus antagonism of type I interferon signaling reveals prolidase as a regulator of IFNAR1 surface expression. *Cell host & microbe*. 2015;18(1):61-74.
20. Fidanci I, Oruc MA, Ozturk O, Selcuk MY, Unal M, Gumus Y. Tobacco Missions in Societies/Toplumlarda Tutune Yuklenen Misyonlar. *ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions*. 2019;6(S4):426-32.
21. Mackay J, Eriksen M, Eriksen MP. *The tobacco atlas*: World Health Organization; 2002.
22. Şahin G, Taşgil N. Türkiye’de tütün (*Nicotiana tabacum* L.) yetiştiriciliğinin tarihsel gelişimi ve coğrafi dağılımı / Le Développement Historique et la Dispersion Géographique de la Cultivation de Tabac en Turquie. *Doğu Coğrafya Dergisi*. 18(30).
23. Karabacak K. Türkiye’de tütün tarımı ve coğrafi dağılışı. *Coğrafi Bilimler Dergisi*. 2017;15(1):27-48.
24. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: addressing new and emerging products: World Health Organization; 2021.
25. Gilmore AB, Fooks G, Drope J, Bialous SA, Jackson RR. Exposing and addressing tobacco industry conduct in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2015;385(9972):1029-43.
26. TÜİK. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021. 58-60 p.

27. OECD. Health Statistics 2022: Definitions, Sources and Methods. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Table-of-Content-Metadata-OECD-Health-Statistics-2022.pdf>.
28. Wipfli H, Samet JM. One Hundred Years in the Making: The Global Tobacco Epidemic. *Annu Rev Public Health*. 2016;37:149-66.
29. Başol E, Songül C. Tütün tüketiminin ekonomik etkileri ve tütün kontrol politikaları üzerine bir inceleme. *Balkan Sosyal Bilimler Dergisi*. 2015;4(7).
30. Saraçoğlu S, Öztürk F. Türkiye’de tütün kontrol politikaları ve tütün tüketimi üzerine bir değerlendirme. *Politik Ekonomik Kuram*. 2020;4(1):20-44.
31. Nazmi B, Hilal O. Success story of smoke-free Turkey. 2011.
32. Karakaş DG, Yılmaz F. Türkiye’de Tütün Kontrolü: Sigara Vergileri ve Endüstrinin Fiyatlama Politikaları. “31 Mayıs Tütünsüz Bir Dünya Günü” Nedeniyle Özel Sayı.18.
33. Bilir N, Çakır B, Dağlı E, Ergüder T, Önder Z. Türkiye’de tütün kontrolü politikaları. *World Health Organization Report* Available from: URL: <http://www.euro.who.int/document/E.2010/93038>.
34. Kılınç O, Günay T. Türkiye tütün kontrolünde hangi noktada? Engeller ve çözüm önerileri. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2014;23:4-7.
35. Çan G, Özlü T, Bülbül Y, Torun P. Trabzon il merkezinde görev yapan doktorlarda sigara içme sıklığı.
36. Yalçın B, Şahin E, Özer C. Birinci Basamakta Sigara Bırakma Danışmanlığı: Derleme. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2009;21(3).
37. Güldal D, Günvar T, Mevsim V, Kuruoğlu E, Yıldırım E. Do the core competencies of family medicine relevant to patients’ expectations? *Turkish Journal of Family Practice*. 2012;16(3):107-12.
38. Rakel R, Rakel D. *Rakel Aile Hekimliği*. Saatçi PDE, editor: Elsevier; 2019. 1133-51 p.
39. Öztürk O, Yavuz E, Özdemir M, Ayraller A. Bir Aile Sağlığı Merkezi Bünyesinde Kurulan Sigara Bırakırma Kliniğine Müracaat Eden Hastaların Analizi. *Bağımlılık Dergisi*. 2023;24(4):507-13.
40. Fiore M. Treating tobacco use and dependence: 2008 update: clinical practice guideline: Diane Publishing; 2009.
41. Garrett BE, Dube SR, Trosclair A, et al. Cigarette smoking—united states, 1965–2008. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60(1):109-13.

42. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottesmesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *American journal of preventive medicine*. 2006;31(1):52-61.
43. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*: McGraw-Hill Medical; 2001.
44. Domino EF. Pharmacological significance of nicotine. Analytical determination of nicotine and related compounds and their metabolites: Elsevier; 1999. p. 1-11.
45. Hoffmann D, Adams JD, Brunnemann KD, Hecht SS. Formation, occurrence, and carcinogenicity of N-nitrosamines in tobacco products. ACS Publications; 1981.
46. Schneider G, Krivna V. Multi-element analysis of tobacco and smoke condensate by instrumental neutron activation analysis and atomic absorption spectrometry. *International journal of environmental analytical chemistry*. 1993;53(2):87-100.
47. Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2005;41(3):185-227.
48. Skwarzec B, Ulatowski J, Struminska DI, Borylo A. Inhalation of <sup>210</sup>Po and <sup>210</sup>Pb from cigarette smoking in Poland. *J Environ Radioact*. 2001;57(3):221-30.
49. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün kontrolü. *Toraks dergisi*. 2006;7(1):51-64.
50. Aslan D, Bilir N, Dilbaz H, et al. Tütün Bağımlılığı ile Mücadele El Kitabı. 2010.
51. Kaleli S. Sigaranın Sağlık Üzerine Zararlı Etkileri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2010;5(14):39-56.
52. Rahal Z, El Nemr S, Sinjab A, Chami H, Tfayli A, Kadara H. Smoking and Lung Cancer: A Geo-Regional Perspective. *Front Oncol*. 2017;7:194.
53. Özlü T, Bülbül Y. Smoking and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2005;53(2):200-9.
54. Türk H, Karaca M, Akı M. Sigaraya Bağlı Artan Kardiyovasküler Hastalık Riskini Düşürme. *Turkey Health Literacy Journal*. 2021;2(2):111-8.
55. Taşoğlu Ö, Özdemir O, Kutsal YG. Osteoporozlu hastalarda gözardı edilen bir risk faktörü: sigara kullanımı. *Turk J Osteoporos*. 2011;17(2):0-.
56. Baykan A, Baykan H. Sigaranın Yara İyileşmesi Üzerine Zararlı Etkileri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017.

57. Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose—a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diabetes and vascular disease research*. 2005;2(1):9-15.
58. Aslankoç R, Demirci D, Ümmahan İ, et al. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;26(3):362-9.
59. Sies H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*. 2020;9(9):852.
60. Alfadda AA, Sallam RM. Reactive oxygen species in health and disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:936486.
61. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2012;7(5):376-85.
62. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev*. 2014;94(3):909-50.
63. Brandes RP, Weissmann N, Schroder K. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation. *Free Radic Biol Med*. 2014;76:208-26.
64. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1245049.
65. Ozougwu JC. The role of reactive oxygen species and antioxidants in oxidative stress. *International Journal of Research*. 2016;1(8).
66. Møller P, Danielsen PH, Karotki DG, et al. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. 2014;762(Mutation research/Reviews in mutation research):133-66.
67. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;4(1).
68. Halliwell B, Adhikary A, Dingfelder M, Dizdaroglu M. Hydroxyl radical is a significant player in oxidative DNA damage in vivo. *Chemical Society Reviews*. 2021;50(15):8355-60.
69. Ciesielka A. Singlet oxygen discovery. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021(4):318-21.
70. Aejazuddin DQMA. Free radicals and their management. *American Journal of Pharmacy and Health Research*. 2018:1-10.

71. Ifeanyi OE. A review on free radicals and antioxidants. *Int J Curr Res Med Sci.* 2018;4(2):123-33.
72. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University.* 2016;1(1):65-76.
73. Hara Y, McKeehan N, Dacks PA, Fillit HM. Evaluation of the Neuroprotective Potential of N-Acetylcysteine for Prevention and Treatment of Cognitive Aging and Dementia. *J Prev Alzheimers Dis.* 2017;4(3):201-6.
74. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annual review of biochemistry.* 2017;86:715-48.
75. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52(4):601-23.
76. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers AD. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *J Hum Hypertens.* 2010;24(1):1-8.
77. Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2000;3(5):373-84.
78. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, et al. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2008;19(5):319-25.
79. Gecit I, Aslan M, Gunes M, et al. Serum prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels in patients with bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(5):739-43.
80. Hanifi Kokacaya M, Bahceci B, Bahceci I, Ramazan Dilek A, Dokuyucu R. Prolidase activity and oxidative stress in patients with major depressive disorder. *Psychiatria Danubina.* 2014;26(4):0-318.
81. Ozbay I, Topuz MF, Oghan F, Kocak H, Kucur C. Serum prolidase, malondialdehyde and catalase levels for the evaluation of oxidative stress in patients with peripheral vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(10):3773-6.
82. Kim KE, Cho D, Park HJ. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life sciences.* 2016;152:126-34.

83. Ramshaw JA, Shah NK, Brodsky B. Gly-XY tripeptide frequencies in collagen: a context for host-guest triple-helical peptides. *Journal of structural biology.* 1998;122(1-2):86-91.
84. Brodsky B, Persikov AV. Molecular structure of the collagen triple helix. *Adv Protein Chem.* 2005;70:301-39.
85. Rescan PY, Clement B, Grimaud JA, Guillois B, Strain A, Guillouzo A. Participation of hepatocytes in the production of basement membrane components in human and rat liver during the perinatal period. *Cell Differ Dev.* 1989;26(2):131-44.
86. Cole WG, Patterson E, Bonadio J, Campbell PE, Fortune DW. The clinicopathological features of three babies with osteogenesis imperfecta resulting from the substitution of glycine by valine in the pro alpha 1 (I) chain of type I procollagen. *J Med Genet.* 1992;29(2):112-8.
87. Onat T, Emerk K. TEMEL BİYOKİMYA 2. İzmir TÜRKİYE: Saray Medikal Yayıncılık ve Tic. Ytd.; 1997.
88. Dolenga M, Hechtman P. Prolidase deficiency in cultured human fibroblasts: biochemical pathology and iminodipeptide-enhanced growth. *Pediatr Res.* 1992;32(4):479-82.
89. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2007;28(13):1598-660.
90. Kucukdurmaz F, Efe E, Celik A, Dagli H, Kilinc M, Resim S. Evaluation of serum prolidase activity and oxidative stress markers in men with BPH and prostate cancer. *BMC Urol.* 2017;17(1):116.
91. Sugahara K, Ohno T, Arata J, Kodama H. The use of liquid chromatography-mass spectrometry for the identification and quantification of urinary iminodipeptides in prolidase deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993;31(5):317-22.
92. Ohhashi T, Ohno T, Arata J, Sugahara K, Kodama H. Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta.* 1990;187(1):1-9.

93. Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clin Chim Acta*. 2017;473:186-90.
94. Mock WL, Zhuang H. Chemical modification locates guanidinyll and carboxylate groups within the active site of prolidase. *Biochemical and biophysical research communications*. 1991;180(1):401-6.
95. Endo F, Tanoue A, Nakai H, et al. Primary structure and gene localization of human prolidase. *J Biol Chem*. 1989;264(8):4476-81.
96. Scriver CR, Smith RJ, Phang JM. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. *Metabolic basis of inherited disease*/[edited by] John B Stanbury[et al]. 1983.
97. Panteghini M, Pagani F, Yeo K-TJ, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clinical chemistry*. 2004;50(2):327-32.
98. Besio R, Gioia R, Cossu F, et al. Kinetic and structural evidences on human prolidase pathological mutants suggest strategies for enzyme functional rescue. *PLoS One*. 2013;8(3):e58792.
99. Wilk P, Uehlein M, Kalms J, Dobbek H, Mueller U, Weiss MS. Substrate specificity and reaction mechanism of human prolidase. *FEBS J*. 2017;284(17):2870-85.
100. Guszczyn T, Surazyński A, Zaręba I, Rysiak E, Popko J, Palka J. Differential effect of platelet-rich plasma fractions on  $\beta$ 1-integrin signaling, collagen biosynthesis, and prolidase activity in human skin fibroblasts. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017:1849-57.
101. Milligan A, Graham-Brown RA, Burns DA, Anderson I. Prolidase deficiency: a case report and literature review. *Br J Dermatol*. 1989;121(3):405-9.
102. Surazynski A, Milyk W, Palka J, Phang JM. Prolidase-dependent regulation of collagen biosynthesis. *Amino Acids*. 2008;35(4):731-8.
103. Alparslan S, Gultepe M. Serum prolidase activity: its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. *Turk J Biochem*. 1993;18:1-9.
104. Chamson A, Voigtlander V, Myara I, Frey J. Collagen biosynthesis anomalies in prolidase deficiency: effect of glycyl-L-proline on the degradation of newly synthesized collagen. *Clin Physiol Biochem*. 1989;7(3-4):128-36.

105. Surażyński A, Sienkiewicz P, Wolczyński S, Pałka J. Differential effects of echistatin and thrombin on collagen production and prolydase activity in human dermal fibroblasts and their possible implication in  $\beta$ 1-integrin-mediated signaling. *Pharmacological research*. 2005;51(3):217-21.
106. Liu W, Le A, Hancock C, et al. Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(23):8983-8.
107. Liu W, Phang JM. Proline dehydrogenase (oxidase), a mitochondrial tumor suppressor, and autophagy under the hypoxia microenvironment. *Autophagy*. 2012;8(9):1407-9.
108. Milyk W, Pałka JA. Potential role of pyrroline 5-carboxylate in regulation of collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2000;125(2):265-71.
109. Lajtha A, Toth J. Postmortem changes in the cerebral free amino acid pool. *Brain Res*. 1974;76(3):546-51.
110. Hui KS, Lajtha A. Prolidase activity in brain: comparison with other organs. *J Neurochem*. 1978;30(2):321-7.
111. Cohen SM, Nadler JV. Proline-induced potentiation of glutamate transmission. *Brain Res*. 1997;761(2):271-82.
112. Selek S, Altındag A, Saracoglu G, Celik H, Aksoy N. Prolidase activity and its diagnostic performance in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;129(1-3):84-6.
113. Phang JM, Liu W, Hancock C, Christian KJ. The proline regulatory axis and cancer. *Front Oncol*. 2012;2:60.
114. Zareba I, Pałka J. Prolidase - proline dehydrogenase/proline oxidase - collagen biosynthesis axis as a potential interface of apoptosis/autophagy. *Biofactors*. 2016;42(4):341-8.
115. Hu CA, Donald SP, Yu J, et al. Overexpression of proline oxidase induces proline-dependent and mitochondria-mediated apoptosis. *Mol Cell Biochem*. 2007;295(1-2):85-92.
116. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalığül Y, Barut Ş Siroz Hastalarında Kollajen Metabolizmasının Bozulması *Turk J Biochem*. 2005;29(1):1-172.

117. Myara I, Myara A, Mangeot M, Fabre M, Charpentier C, Lemonnier A. Plasma prolidase activity: a possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem.* 1984;30(2):211-5.
118. Horoz M, Aslan M, Bolukbas FF, et al. Serum prolidase enzyme activity and its relation to histopathological findings in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(3):207-11.
119. Palka J, Surazynski A, Karna E, et al. Prolidase activity dysregulation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(48):1699-703.
120. Cechowska-Pasko M, Palka J, Wojtukiewicz MZ. Enhanced prolidase activity and decreased collagen content in breast cancer tissue. *Int J Exp Pathol.* 2006;87(4):289-96.
121. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, Celik H, Aksoy N, Erel O. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with bronchial asthma. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(2):132-8.
122. Guven B, Can M, Genc M, Koca R. Serum prolidase activity in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(6):473-6.
123. Uçar D, Em S, Bozkurt M, et al. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* 2013;6:CMAMD. S12602.
124. Yıldırım Y, Kaya A, Kar T, Muftuoğlu T, Ayata A. Prolidase enzyme activity in conjunctiva and pterygium tissues. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2015;21:3275.
125. Abraham P, Wilfred G, Ramakrishna B. Plasma prolidase may be an index of liver fibrosis in the rat. *Clinica chimica acta.* 2000;295(1-2):199-202.
126. Brosset B, Myara I, Fabre M, Lemonnier A. Plasma prolidase and prolinase activity in alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta.* 1988;175(3):291-5.
127. Kayadibi H, Gultepe M, Yasar B, et al. Diagnostic value of serum prolidase enzyme activity to predict the liver histological lesions in non-alcoholic fatty liver disease: a surrogate marker to distinguish steatohepatitis from simple steatosis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(8):1764-71.
128. Duygu F, Koruk ST, Karsen H, Aksoy N, Taskin A, Hamidanoglu M. Prolidase and oxidative stress in chronic hepatitis C. *J Clin Lab Anal.* 2012;26(4):232-7.

129. Nijhuis WH, Eastwood DM, Allgrove J, et al. Current concepts in osteogenesis imperfecta: bone structure, biomechanics and medical management. *J Child Orthop.* 2019;13(1):1-11.
130. Em S, Ucar D, Oktayoglu P, et al. Serum prolidase activity in benign joint hypermobility syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):75.
131. Besio R, Maruelli S, Gioia R, et al. Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse. *Bone.* 2015;72:53-64.
132. Spodenkiewicz M, Spodenkiewicz M, Cleary M, et al. Clinical Genetics of Prolidase Deficiency: An Updated Review. *Biology (Basel).* 2020;9(5):108.
133. Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery.* 1998;123(4):450-5.
134. Sells Galvin RJ, Ramp WK, Lenz LG. Comparison of the effects of smokeless tobacco extract with the effects of prolyl hydroxylase inhibitors on collagenous and noncollagenous protein synthesis by osteoblasts. *Connective tissue research.* 1991;26(3):217-29.
135. Garrett RJ. Collagen and non-collagen protein synthesis in developing lung exposed to tobacco smoke. *Environ Res.* 1978;17(2):205-15.
136. Garrett RJ, Jackson MA. Effect of acute smoke exposure on hepatic protein synthesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979;209(2):215-8.
137. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2022;399(10342):2227-42.
138. Uysal P, Teksoz D, Aksan H, et al. Relationship between serum sialic acid levels and prolidase activity with airflow obstruction in patients with COPD. *Medicine.* 2022;101(11):e28949.
139. Gencer M, Aksoy N, Dagli EC, et al. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2011;25(1):8-13.
140. Ekin S, Arisoy A, Gunbatar H, et al. The relationships among the levels of oxidative and antioxidative parameters, FEV1 and prolidase activity in COPD. *Redox Report.* 2017;22(2):74-7.
141. Kytola V, Topaloglu U, Miller LD, et al. Mutational landscapes of smoking-related cancers in Caucasians and African Americans: precision oncology perspectives at Wake Forest Baptist Comprehensive Cancer Center. *Theranostics.* 2017;7(11):2914.

142. Palka JA, Phang JM. Prolidase activity in fibroblasts is regulated by interaction of extracellular matrix with cell surface integrin receptors. *Journal of cellular biochemistry*. 1997;67(2):166-75.
143. Sienkiewicz P, Palka M, Palka J. Oxidative stress induces IGF-I receptor signaling disturbances in cultured human dermal fibroblasts. A possible mechanism for collagen biosynthesis inhibition. *Cell Mol Biol Lett*. 2004;9(4A):643-50.
144. Surazynski A, Milyk W, Prokop I, Palka J. Prolidase-dependent regulation of TGF  $\alpha$  and TGF  $\beta$  receptor expressions in human skin fibroblasts. *European journal of pharmacology*. 2010;649(1-3):115-9.
145. Justo BL, Jasiulionis MG. Characteristics of TIMP1, CD63, and  $\beta$ 1-integrin and the functional impact of their interaction in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9319.
146. Snyder HB, Caughman G, Lewis J, Billman MA, Schuster G. Nicotine modulation of in vitro human gingival fibroblast  $\beta$ 1 integrin expression. *Journal of periodontology*. 2002;73(5):505-10.
147. Bulmanski Z, Brady M, Stoute D, Lallier TE. Cigarette smoke extract induces select matrix metalloproteinases and integrin expression in periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol*. 2012;83(6):787-96.
148. Al-Samerria S, Radovick S. Exploring the Therapeutic Potential of Targeting GH and IGF-1 in the Management of Obesity: Insights from the Interplay between These Hormones and Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9556.
149. Zhong W, Wang X, Wang Y, Sun G, Zhang J, Li Z. Obesity and endocrine-related cancer: The important role of IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1093257.
150. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(3):813-.
151. Dehmel S, Nathan P, Bartel S, et al. Intrauterine smoke exposure deregulates lung function, pulmonary transcriptomes, and in particular insulin-like growth factor (IGF)-1 in a sex-specific manner. *Sci Rep*. 2018;8(1):7547.

152. Mur C, Claria J, Rodela S, et al. Cigarette smoke concentrate increases 8-epi-PGF $2\alpha$  and TGF $\beta$ 1 secretion in rat mesangial cells. *Life Sciences*. 2004;75(5):611-21.
153. Ko J-W, Shin N-R, Park S-H, et al. Silibinin inhibits the fibrotic responses induced by cigarette smoke via suppression of TGF- $\beta$ 1/Smad 2/3 signaling. *Food and Chemical Toxicology*. 2017;106:424-9.

## 8. EKLER



T.C.  
SAGLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi  
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E1-22-2809

2809-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği'nde yapılması planlanan "Sigara İçen Bireylerde Prolin, Hidroksiprolin Plazma Düzeylerinin ölçümü ve Prolidaz Enzim Aktivitesinin Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

24/08/2022

Prof. Dr. Süreyya Barun  
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Tahire Betül Kor 1984 yılında Konya Karapınar'da doğmuştur. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimlerini Karapınar'da tamamlamıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2005-2011 yılları arasında tıp eğitimi almıştır. 2011 yılında Aksaray Gülağaç İlçe Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmet yapmıştır. Mayıs 2018'den itibaren T.C. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Ankara Şehir Hastanesinde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.