



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**SİGARA DUMANINA MARUZ BIRAKILAN SIÇANLARDA
GLP-1 ve DPP-4 DÜZEYİ**

MERVE UZUNER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ŞERİF DEMİR**

DÜZCE, 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

16 Kasım 2022

Merve UZUNER



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, desteği ve yardımlarıyla yanımda olan Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK ve Arş. Gör. Dr. Özge BEYAZÇİÇEK'e çok teşekkür ederim.

Tez sürecimin bütün aşamalarında her zaman bana yardımcı olan, yol gösteren Öğr. Gör. Dr. Kağan AĞAN'a, Deney sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Ali Gök'e istatistiksel analizlerdeki katkıları için Uzm. Dr. Nehir YÜKSEL'e teşekkür ederim.

Her türlü desteği sağlayarak bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her ne olursa olsun hep yanımda olan, hayatım boyunca sevgi ve hoşgörülerini esirgemeyen annem Güler YEŞİL'e, bu yolda tüm süreci benimle beraber geçirmiş olan, daima sabırla devam etmeme vesile olan, her zaman maddi manevi olarak benden desteğini, sevgisini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Caner UZUNER'e sonsuz teşekkür ederim.

16 Kasım 2022

Merve UZUNER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SİGARA.....	3
2.2. SİGARA DUMANI	3
2.3. SİGARA İÇİMİ.....	4
2.4. SİGARANIN ETKİLERİ.....	5
2.5. İNKREATİN	6
2.5.1. GLP-1	6
2.5.2. L Hücresi.....	7
2.5.3. GLP-1 Sentezi	7
2.5.4. GLP-1 ve Besin İçeriği	9
2.5.5. GLP-1'in Etkileri	9
2.5.5.1. GLP-1'in Hücre Proliferasyonu ve Neogenezi Üzerinde Etkisi.....	10
2.5.5.2. GLP-1'in Pankreas β -hücrelerine Etkisi.....	11
2.5.5.3. GLP-1'in Glukagon Sekresyonuna Etkisi	12
2.5.5.4. GLP-1'in Lipit Metabolizmasına Etkisi	12
2.5.6. GLP-1 Reseptörleri	12
2.5.7. GLP-1 Reseptör Agonistleri.....	13
2.5.7.1. Eksenatid.....	15
2.5.7.2. Liraglutid	15
2.5.7.3. Albiglutid	16
2.5.7.4. Semaglutid	16
2.5.7.5. Liksisenatid	17
2.5.7.6. Dulaglutid	17
2.5.7.7. Taspoglutid	17
2.6. GLP-1 VE NİKOTİN	18
2.7. DPP-4	19
2.7.1. CD-26 ve ADA	20
2.7.2. DPP-4 İnhibitörleri	20
2.7.2.1. Sitagliptin.....	22
2.7.2.2. Vildagliptin	22
2.7.2.3. Saksagliptin.....	23
2.7.2.4. Alogliptin	23
2.7.2.5. Linagliptin.....	24
2.8. DİYABET, GLP-1 VE DPP-4.....	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	26
3.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI	26
3.2. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE DOZLARI	26

3.3. SİGARA DUMAN ODASI TASARIMI	27
3.4. DENEY PROSEDÜRÜ	28
3.4.1. Kontrol Grup ve Ortam Havaına Maruz Kalan Grup (OH)	28
3.4.2. Akut Grup ve Sigara Dumanına Maruz Kalan Grup (AS).....	28
3.4.3. Kronik Grup ve Sigara Dumanına Maruz Kalan Grup (KS).....	28
3.5. CERRAHİ İŞLEMLER.....	28
3.6. ELİSA İŞLEMLERİ	29
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	33
4.1. SİGARA DUMANININ GLP-1 DÜZEYİNE ETKİSİ	33
4.2. SİGARA DUMANININ DPP-4 DÜZEYİNE ETKİSİ	33
4.3. GRUPLAR ARASINDA GLP-1 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.4. GRUPLAR ARASINDA DPP-4 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	35
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	40
6. KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Proglukagonun işlenmesi.....	8
Şekil 2.2. GLP-1'in pankreas beta hücresinden insülin salgılanmasının şeması	11
Şekil 2.3. DPP-4 inhibitörlerinin kimyasal yapısı	22
Şekil 3.1. Sigara dumanı maruziyeti için yaptırılmış olan kafes tasarımı.	27
Şekil 3.2. Elisa okumasında kullanılan cihaz.	29
Şekil 3.3. Kuyucuklar yıkandıktan sonraki hali.....	31
Şekil 3.4. Substrat A ve B solüsyonu eklenmiş hali.	31
Şekil 3.5. Stop solüsyonu eklenmiş hali.	32
Şekil 4.1. GLP-1 ortalama ve ss değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Şekil 4.2. DPP-4 ortalama ve ss değerlerinin karşılaştırılması.....	36



ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1. GLP-1'in çeşitli organlardaki etkinliği	10
Çizelge 3.1. Deney grupları, maddeler ve dozları.	26
Çizelge 4.1. GLP-1 düzeyleri(ng/L).	33
Çizelge 4.2. DPP-4 düzeyleri(pg/L).	33
Çizelge 4.3. GLP-1 değerleri için grupların ortalama ss ve ortanca(min-maks) değerleri.....	34
Çizelge 4.4. GLP-1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	34
Çizelge 4.5. GLP-1 düzeylerinin ikili karşılaştırılması.	35
Çizelge 4.6. DPP-4 değerleri için gruplarının ortalama, ss ve ortanca (min-maks) değerleri.....	35
Çizelge 4.7. DPP-4 düzeylerinin karşılaştırılması.	35



KISALTMALAR

ADA	Adenozin deaminaz
AS	Akut sigara dumanına maruz kalan grup
ATP	Adenozin-5-trifosfat
cAMP	Siklik adenozin mono fosfat
CO	Karbon monooksit
DPP-4	Dipeptidil peptidaz 4
Epac2	Guanin nükleoid değişim faktörü II
ER	Endoplazmik retikulum
ETS	Çevresel tütün dumanı
GIP	Gastrik inhibitör polipeptid
GLP-1	Glukagon benzeri peptid 1
GLP -1R	Glukagon benzeri peptid 1 reseptörü
GLP-1RA	Glukagon benzeri peptid 1 reseptörü agonistleri
GRP	Gastrin serbest bırakma polipeptidi
GRPP	Glisentini ilişkili pankreatik peptidler
HbA1c	Hemoglobin A1c
Ig-Fc	İmmünoglobulin G ağır zincir fragmanı
IPN	İnterpeduncular çekirdek
IP3	İnositol 1-4-5-trifosfat
IP3R	İnositol trifosfat reseptörü
KS	Kronik sigara dumanına maruz kalan grup
MHb	Medial habenular
MPGF	Büyük proglukagon parçası
Nac	N-asetilsistein
NO	Nitrit oksit
OH	Ortam havası verilen kontrol grubu
PC	Prohormon konvertaz
PC2	Prohormon konvertaz 2
PKA	Protein kinaz A
RYP	Ryanodin reseptörü
STZ	Streptozotosin

ÖZET

SİĞARA DUMANINA MARUZ BIRAKILAN SIÇANLARDA

GLP-1 VE DPP-4 DÜZEYİ

Merve UZUNER

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Kasım 2022, 48 sayfa

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), 30 veya 31 amino asitli bir peptittir. GLP-1'in, insülin sekresyonunu artırması, mide boşalmasını yavaşlatması gibi birçok metabolik etkileri vardır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) de glikoz metabolizmasında kritik bir rol oynayan peptidlerden biridir. DPP-4 inkretinlerin parçalanmasını sağlar ve kan glukozunu artırır. DPP-4, GLP-1'in parçalanmasında görev alır. Sigaranın içerdiği nikotin, GLP-1 hormonunu aktive ettiği düşünülmektedir. Sunulan çalışmanın amacı sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda kandaki GLP-1 ve DPP-4 düzeylerinin değişimini araştırmaktır. Elde edilen veriler, sigara dumanına maruz kalmanın, GLP-1, DPP-4 ve insülin düzeylerine etkisi konusunda fikir verecektir. Bu çalışmada 2-3 aylık ve 200-250 gr ağırlığında 21 adet dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar; kontrol, akut sigara dumanı, kronik sigara dumanı olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Sigara dumanı, duman odası oluşturularak inhalasyon yoluyla uygulanmıştır. Akut sigara grubundaki hayvanlar, toplam 10 adet sigara yakılarak dumana maruz bırakılmıştır. Kronik sigara dumanına maruz kalan grupta ise günde 2 defa her bir hayvan için 1 sigara yakılmış ve 14 gün boyunca bu işlem devam etmiştir. 24 saat sonra ise hayvanlardan kan örnekleri alınmıştır. Sıçanlardan alınan serumlardan GLP-1 ve DPP-4 düzeyleri Elisa yöntemiyle ölçülmüştür. Yapılan değerlendirmeler sonucunda sigara dumanı maruziyetinin GLP-1 düzeylerinin ortalamalarını yükselttiği bulunmuştur. Akut sigara dumanı maruziyeti kronik maruziyet ile karşılaştırıldığında; akut maruziyetin GLP-1 düzeyini daha fazla artırdığı bulunmuştur. Sigara dumanına akut ve kronik maruziyetinin DPP-4 düzeyi üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır. Sonuç olarak akut sigara dumanına maruz bırakılan sıçanlarda serum GLP-1 düzeyi daha yüksek bulunurken, DPP-4 düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi görülmemiştir.

Anahtar sözcükler: DPP-4, Elisa, GLP-1, Sigara dumanı, Wistar albino sıçan.

ABSTRACT

GLP-1 AND DPP-4 LEVELS IN RAT EXPOSED TO CIGARETTE SMOKE

Merve UZUNER

Düzce University

Institute of Graduate Studies, Department of Physiology

Master's Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

November 2022, 48 Pages

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a peptide with 30 or 31 amino acids. GLP-1 has many metabolic effects such as increasing insulin secretion and slowing gastric emptying. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is one of the peptides that play a critical role in glucose metabolism. DPP-4 enables the breakdown of incretins and increases blood glucose. DPP-4 is involved in the degradation of GLP-1. The nicotine contained in cigarettes is thought to activate the GLP-1 hormone. The aim of the present study was to investigate the changes in blood GLP-1 and DPP-4 levels in rats exposed to cigarette smoke. The data obtained will give an idea about the effect of exposure to cigarette smoke on GLP-1, DPP-4 and insulin levels. In this study, 21 female Wistar albino rats, 2-3 months old and weighing 200-250 g, were used. Rats; control, acute cigarette smoke, and chronic cigarette smoke. Cigarette smoke was administered by inhalation by creating a smoke chamber. Animals in the acute smoking group were exposed to smoke by burning a total of 10 cigarettes. In the group exposed to chronic cigarette smoke, 1 cigarette was burned for each animal twice a day and this process continued for 14 days. After 24 hours, blood samples were taken from the animals. GLP-1 and DPP-4 levels were measured in sera from rats by Elisa method. As a result of the evaluations, it was found that exposure to cigarette smoke increased the average of GLP-1 levels. When acute exposure to cigarette smoke is compared with chronic exposure; It was found that acute exposure increased the GLP-1 level more. There was no significant effect of acute and chronic exposure to cigarette smoke on DPP-4 level. As a result, while serum GLP-1 level was higher in rats exposed to acute cigarette smoke, no significant effect was observed on DPP-4 levels.

Keywords: Cigarette smoke, DPP-4, Elisa, GLP-1, Wistar albino rat.

1. GİRİŞ

Sigara kullanımı, gelişmiş ülkelerde erken ölüm nedenleri arasında en büyük risk faktörüdür. Sigara, bağlı ölümlerin %37'si vasküler hastalık, %28'i akciğer kanseri ve %26'sı diğer solunum yolu hastalıkları neden olmaktadır [1].

Sigara içenlerde bağımlılığın temel sebebi içerdiği nikotin bileşenidir. Nikotin ventral tegmental alandaki dopamin nöronları üzerinde uyarıcı etkiye neden olur. Yapılan çalışmalarda nikotinin GLP-1'i oluşumunu sağlayan arka beyindeki nöronları aktive ettiği gösterilmiştir. Sigarada bulunan nikotinin, kan şekeri seviyelerinde artışa sebep olduğu, tütün bağımlılığını ve tip 2 diyabet riskini büyük ölçüde artırdığı görülmüştür [2]. İnsanlar sigara dumanının içerdiği toksik kimyasal maddelere maruz kaldığında, hem sigara içmenin neden olduğu olumsuz sonuçlara, hem de nöronal ve immün-inflamatuar sistemler üzerindeki etkisine de maruz kalır [3]. Sigara dumanı, nikotin, karbon monoksit gibi bileşiklerde içinde olmak üzere 4.000'den fazla kimyasal içerir. Sigara dumanı insan vücudunda oksidatif strese bağlı olarak birçok patolojik olayın gelişimine sebep olur [4].

GLP-1, hem nörotransmitter hem de hormonal fonksiyona sahip bir peptittir. Bağırsaklarda olduğu kadar beyinde de üretilir. İnsanda başta kan şekeri ve beslenme davranışını düzenlemek gibi birçok olayda rol almaktadır [5]. GLP-1 ile nikotin alımı arasında sıkı bir ilişki vardır. GLP-1 nakavt fareler bir miktar nikotin maruziyetinden sonra, vahşi tipteki yavrularından daha fazla nikotin tükettikleri görülmüştür. Bu bulgular, nikotin alımını düzenlemede GLP-1 iletiminin rolü olduğunu desteklemektedir [6]. Nikotin GLP-1'i artırarak tokluk hissi oluşturduğu düşünülmektedir. GLP-1 yemek düzenindeki rollerine benzer bir şekilde nikotin alımını da azalttığı gösterilmektedir [7].

Diyabetli hastalarda sigara kullanımını artıran bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Diyabet, pankreastaki β hücrelerinden insülin üretiminin azalması veya insülin direncinin gelişmesi yoluyla metabolik komplikasyonlara ve kan şekeri seviyelerinde yükselmeye neden olur. Nikotinin insülin salınımını artırdığı bilinmektedir. Cruz ve ark. tarafından yapılan çalışmada insülin eksikliğinin nikotin alımını artırdığı gösterilmiştir [8]. Ferrario ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise GLP-1, amilin, leptin ve insülin dahil olmak üzere metabolik proteinlerin kan-beyin bariyerini geçtiğini ve davranışı modüle ettiğini

göstermişlerdir [9]. Başka bir çalışmada GLP-1 reseptör agonistleri, 2006'dan beri tip 2 diabetes mellitus tedavisi için onaylanmış ve kullanılmıştır ve daha sonra obezite tedavisi için de kullanılmaya başlanmıştır [10].

GLP-1, hem zararlı madde kullanımı hem de beslenme davranışı ile ilgili beyin alanlarında aktif rol oynar. Proteaz ailesinin bir üyesi olan DPP-4, GLP-1 biyoaktivitesini değiştiren enzim inhibitörüdür. Çeşitli dokularda bulunur ve vücut sıvılarında dolaşarak enzimatik aktivite gösterir. Glikoz ve iştah metabolizmasının düzenlenmesi, immün sistem gibi farklı fizyolojik olaylarda yer alır. DPP-4'ün bir substratı olan GLP-1'i dakikalar içinde parçalayarak etkisiz hale getirir. DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri glisemik kontrol için sıklıkla kullanılır fakat bunların nasıl etkilediği hakkında araştırmalar devam etmektedir [11].

Sitagliptin gibi DPP-4'ü bloke eden veya eksanatid gibi GLP-1 reseptörlerini (GLP-1R) uyan, GLP-1'in etkilerine benzer sonuçlar gösteren ilaçlar çeşitli hastalıkların tedavileri için kullanılmaktadır. Tip 2 diyabetli kemirgenlerde yapılan çalışmada, eksendin-4'ün; nikotin, kokain, amfetamin ve alkolün kullanımını ve bu maddelere olan ilgiyi azalttığı gösterilmiştir [12]. Eksendin-4 kullanımının nörotrofik ve nöroprotektif olduğu da söylenmektedir. Serebral iskemi sonrası oksidatif stresi, inflamatuvar yanıtı ve hücre ölümünü azalttığı, parkinson hastalığında kullanımının dopamin anormalliklerini düzeltebildiği ve dopaminerjik nöronlarının belirteçleri için pozitif hücre sayısını artırdığı söylenmektedir [13], [14]. Qi ve ark. alzheimer hastalığının amiloid beta modeli üzerinde liraglutidin etkisine bakmışlardır. Çalışmanın sonunda liraglutidin bilişsel bozulmayı azalttığı sonucuna varılmıştır [15]. Duda ve ark. obez ve KOAH'lı hastalar üzerinde liraglutidin etkisini araştırmışlardır. Kilo kaybı, zorlu vital kapasitesinde (FVC) ve karbonmonoksit (CO) difüzyon kapasitesinde artış ve CAT (KOAH değerlendirme testi) puanında iyileşme görülmüştür. Kısaca liraglutid akciğer fonksiyon testlerinde iyileşmeye neden olmuştur [16]. Sitagliptinin ise yağ oranı düşük besinlere ulaşma isteğini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca obeziteli hastalarda kilo vermeye yönelik tedavide kullanılmaktadır [17].

Bu çalışmanın amacı sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda kandaki GLP-1 ve DPP-4 düzeylerine bakılarak bunların nasıl etkileneceğini araştırmaktır. Sigara dumanının nasıl etki ettiğine dair bulgular sigara kullanımının henüz tam aydınlatılmamış bu sistem üzerindeki rolü konusunda bilgi verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİĞARA

Bütün tütün ürünleri tütün yaprağından üretilir. Amerika’da tütün yaprağı en az sekiz bin yıl öncesinde ekilmeye başlanmıştır. Tütün yaprağı ekiminin iki yıl öncesinde ise tütün içimi başlamıştır. 15. yüzyılda Colomb tütünü Avrupa’ya ilk kez getirerek bu endüstrinin gelişimine yardımcı olmuştur. Onlarca yıl içinde de tüm dünyaya yayılmıştır. 1880’lerde sigara pazarı büyümesinden dolayı tütün yaprağına olan talep önemli ölçüde artmıştır [18].

Sigara, kâğıt ile sarılmış ucunda filtresi bulunan tütün karışımından oluşur. Ucunda bulunan havalandırma sayesinde sigaradan gelen ana duman hava ile seyreltilir. Kullanılan sigara kâğıdı, filtre tipi, havalandırma derecesi ve tütün karışımının içerdiği kimyasal bileşim sigaranın kalitesini belirler [19].

Sigara içildiğinde ağızdan solunum sistemimize karışık bir hava girer. Ana akım ve yan akımdan meydana gelen iki tip duman soluruz. Ana akım sigara ağızdan çekildiğinde ağız ucundan çıkan dumandır. Yan akım ise sigaranın yanan ucundan ortama dağılan dumandır. Yan akım ve solunan ana akım atmosfere yayılır ve çevredeki ortam havası tarafından seyreltilir. Çeşitli fiziksel ve kimyasal reaksiyona uğrayarak ETS(Çevresel tütün dumanı) haline gelir [19].

2.2. SİĞARA DUMANI

Ana sigara dumanı yoğun katran partikülleri ve çeşitli gazlardan oluşan bir karışımdır. Yapılan deneysel çalışmalarda sigara dumanının tamamını bir filtre ile iki faza ayırmışlardır. İçeriğindeki 0-1 µm çapından büyük olan maddelere katran denilmiştir. Filtreden geçen kısım gaz fazı olarak isimlendirilmiştir. Her iki fazda toksinler ve kanserojen maddeler bulunmaktadır [20]. Bir sigaranın yaklaşık ağırlığı 1 gramdır. Sigara 20 mg ıslak katran, 350 ml gaz dumanından oluşmaktadır. Bu iki fazdaki radikaller birbirinden oldukça farklıdır. Katrandaki radikaller uzun ömürlüdür ve kararlıdırlar. Gaz fazı dumanındaki radikaller ise kısa ömürlüdür [21].

Çevresel tütün dumanının ana bileşeni yan akım dumanıdır. Çevresel tütün dumanında bulunan kimyasal bileşimler ve etkileşimler, havada kalma süresi ve soğuma yüzünden farklıdır. Yan akımda karbon monoksit, amonyak, formaldehit, benzen, nikotin, kanserojen organik bileşikler çeşitli gazlar ve partiküller bulunmaktadır [20].

Sigara dumanında, bilinen 100, bilinmeyen 900 kanserojen madde olmak üzere 4000 farklı kimyasal madde bulunmaktadır [22]. Sigara dumanındaki aerosoller gaz fazında dinamik halde dağılmışlardır [23]. Bu aerosolde reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri, CO, NO, nikotin, polisiklik hidrokarbonlar, kadmiyum, başka metal ve oksidanlar bulunmaktadır [4]. Yapılan toksikolojik çalışmalarda, dumanda immünomodülatör işleve sahip kimyasal madde ve gaz bulunmuştur [22]. Bu maddelerin akciğere solunumla alınması ya da toksik araçların salınımı ile doku hasarına yol açabileceği söylenmiştir [24].

2.3. SİGARA İÇİMİ

1994 yılında tütün şirketlerinin başkanları sigara hakkında bir rapor vermiştir. Bu raporda sigara içmenin hastalıklara neden olmadığı, bağımlılık yapmadığı ve çocuklara satılmadığı konusunda sözlere yer vermişlerdir. Bu rapordan 1 ay sonrasında ise bir sigara şirketine ait gizli dosyalar içeren bir posta San Francisco'daki California Üniversitesi'ne gelmiştir. Bu dosyada sigaranın erken ölüme yol açtığı, bağımlılığa neden olduğu, kalp rahatsızlıkları ve kanser gibi hastalıklara yol açtığı yönünde kanıtlar olduğu söylenmiştir. Sigara ve sağlıkla ilgili yapılan araştırmanın tamamen pazarlama için kurmaca olduğu ortaya çıkmıştır [25].

Sigara tüm dünyada önlenabilir olan erken ölüm nedenlerinin arasında ilk sırada yer almaktadır. Alışkanlıklar arasında en tehlikeli olmasına rağmen öncelikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere kullanımı her geçen gün yaygınlaşmaktadır [26].

Dünya genelinde yetişkinlerin onda biri sigara yüzünden ölmektedir. 2030'a kadar bu oran altıda bir olacağı düşünülmektedir. Yakın zamana kadar sigara yüzünden ölüm gelişmiş ülkelerde daha fazla gerçekleşirken, şimdi ise gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır. İnsanlar sigara içmeye genç yaşlarda başlarlar. Gelişmiş ülkelerde sigara içenlerin yüzde 80'i ergenlik çağında bu alışkanlığı edinirken, gelişmekte ya da gelişmemiş ülkelerde 20'li yaşlarda başlamaktadır. Fakat başlama yaşı hızla düşmektedir. Bugün çoğu ülkelerde fakirler zenginlerden sayıca daha fazla sigara içmektedir [27].

2.4. SİGARANIN ETKİLERİ

Sigara içimi 19. yüzyıldan beri başlıca sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. 2019 yılında tüm dünyada 1,14 milyar insan sigara kullanmaktadır. Bu kişilerin büyük bir çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. 15 yaşından büyük bireyler arasında sigara içme yaygınlığı erkeklerde %32,7 iken kadınlarda %6,62'dir. Dünya genelinde 2019 yılında 1,1 milyar sigara içen insanın 7,4 trilyon sigara eşdeğeri tütün kullandığı gösterilmiştir [22], [28].

Kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarına bağlı ölümlerin %50'sinden sigaranın sorumlu olduğu açıklanmıştır. Sigara dumanı tahribatı ilk olarak doğrudan solunum sistemi yolunda meydana gelir [22]. Sigara dumanı akciğer kanseri başta olmak üzere birçok kanserin ve solunum yolu enfeksiyonlarının başlıca nedenlerinden birisidir. Bunun nedeni sigaranın bağışıklık sistemimizi bozmasından dolayıdır. Bu sistem üzerinde akut etkiler pek görülmezken, uzun vadede sigara kullanımı ya da dumanına maruziyeti T lenfositlerinde hasara sebep olmaktadır. Nikotin, lenfositleri ya da nöroendokrin sistemi etkiler ayrıca immün sistemi baskılar [29].

Yapılan çalışmalarda sigara dumanı uygulanan fare ve tavşanların derisinde çeşitli iyi ve kötü huylu tümörlere, bağ dokusunda sarkom, akciğerinde karsinoma neden olmuştur [30]. Dumanın neden olduğu pulmoner hasar sonucu iltihaplanma görülmektedir. Bazı patojenler enfeksiyona neden olarak bağışıklık sisteminde hastalıklara neden olmaktadır. Kolonize olan patojenler artarak vücuttaki iltihabın artırmasına yol açmaktadır [22].

Sigara içimi, doğrudan temas ettiği respiratuvar sistem dışında başka sistemleri de etkileyebilmektedir. Sigara yemek borusu, böbrek ve mesane kanseri oluşma riskini artırmaktadır [31]. Kadınlarda erken menopoza, kısırlığa ve doğurganlığın azalmasına

Sigarayı düzenli kullanan kişiler, ruhsal durumlarını iyi hale getirmek, nikotin yoksunluğunun etkilerinden uzaklaşmak ve beynin nikotin düzeyini sabit tutmak amacıyla sigara kullanırlar. Sigara içenlerde daha yüksek dürtüsellik, stres ve daha düşük uyarılma seviyesi görülmüştür. ABD'de psikiyatrik tanılardan en yaygın olanı nikotine bağımlılıktır. Bu bağımlılık; kötüye kullanım, majör depresyon, anksiyete ile ilişkili olan problemlerdir [1].

2.5. İNKREATİN

Bayliss ve Starling 1902’de besinlerin alınmasından sonra pankreastaki bazı faktörlerin "sekretin" adlı bir hormonun salgılanmasını uyardığını söylemişlerdir [33]. Ardından, bağırsağın üst kısmından salınan ve pankreas uyarımına sebep olan faktöre “inkretin” adı verilmiştir. Inkretin kavramı, ağızdan alınan glukozun, intravenöz olarak verilen glukozdan daha fazla insülin salgılanmasına neden olmasıyla ortaya çıkmıştır. İlk inkretin olan glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP), bağırsak mukozasından izole edilerek bulunmuştur [34]. Daha sonraki yıllarda GLP-1 bir bağırsak peptidi olarak insülinotropik etkiye sahip inkretin hormon olarak tanımlanmıştır [35].

Besinler bağırsağa geçtiğinde GLP-1 ve GIP, mezenterik ve hepatoportal damarlara salgılanır. Ardından β hücreleri üzerindeki ilgili reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma sonucu ise insülin salgılanır. Bu iki peptid de glukoz bağımlı insülin salgısını artırır, aynı zamanda glisemik kontrolü iyileştirir. Bu mekanizma inkreatin etkisi olarak bilinir [36]. Bu inkreatin etki ile insülin salgılanmasının yaklaşık %50-70’ini oluşturur [37].

2.5.1. GLP-1

GLP-1, hem nörotransmitter hem de hormonal fonksiyonlarına sahip bir peptittir. Beyin ve bağırsak yolunda üretilir. İnsanda hem kan şekerini hem de beslenme davranışını düzenlemede rol oynar [5].

GLP-1’in biyolojik olarak aktif ve eş potansiyelli formları vardır. Bunlar GLP-1(7-36) amid ve glisin-uzatılmış GLP-1(7-37)’dir. GLP-1’in diğer iki minör formunun (1-37 ve 1-36) ise inaktif olduğu düşünülmektedir. Esas olarak aktif ana formu GLP-1(7-36)amiddir[35], [38]. Aktif form, preproglukagonun daha sonra ana proglukagon parçasının ayrıldığı enzimatik işlemlerin bir sonucudur [39]. İnaktif GLP-1 (1-37), glukoz metabolizması üzerinde hiçbir etki göstermezken, N-terminali kesilmiş bir form olan aktif GLP-1(7-37) insülinotropik olarak bilinmektedir [40].

Sistemik dolaşıma ulaşmadan, salgılanan GLP-1’in yarısı metabolize olmaktadır. Dolaşımda olan GLP-1’in yarı ömrü 2 dakikadır. GLP-1 aktivitesi için pankreasta bulunan adacık hücreleri, mide, kalp ve hipotalamusta üretilen GLP-1 reseptörü gereklidir [38].

2.5.2. L Hücresi

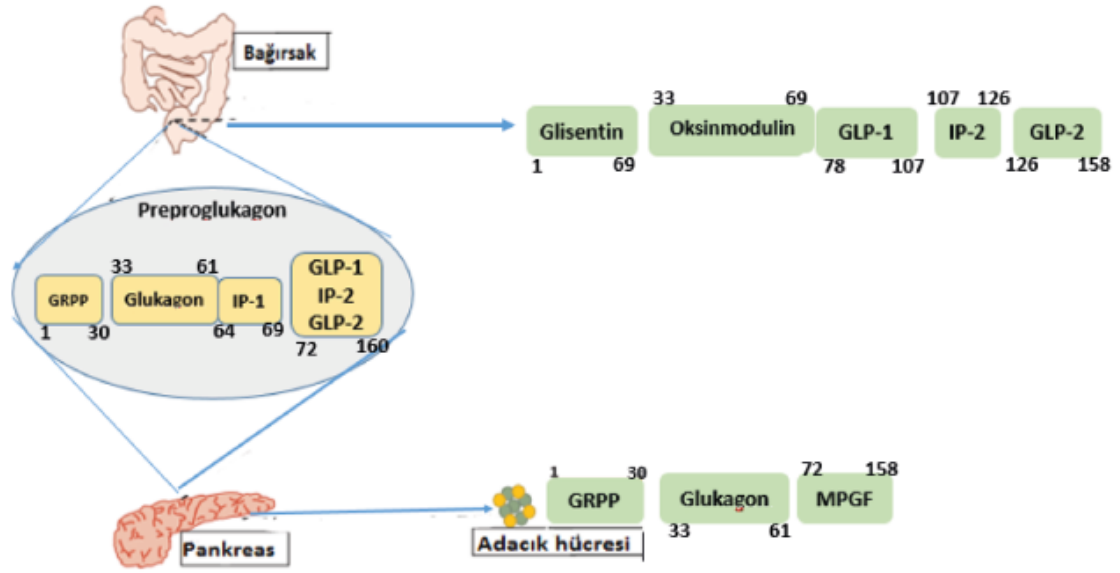
L hücresi uzun sitoplazması, üçgen şekli olan endokrin hücredir. Açık tip epitel hücreleri olarak tanımlanmıştır. L hücresi ağırlıklı olarak ileum ve kolonda bulunur. Bağırsak lümenindeki besinlerle doğrudan temas halindedir [41]. Uzun sitoplazması lümene kadar uzanır ve orada mikrovillus şeklinde çıkıntılar yapar. Taban kısmı ise laminaya dayanmıştır. Mikrovillus sayesinde besinin varlığını tespit eder. Bu, bilgiyi uyarıya dönüştürerek salgı oluşumunu başlatmasını sağlar. L hücreleri en fazla ileumda yerleşim gösterirler, kolonun distalinde de önemli miktarda bulunurlar [42].

L-hücresi apikal yüzeyi ile besinlerle ve bazolateral yüzeyi ile nöral ve vasküler dokuyla direk temas halindedir. Bunun sonucunda bu hücrelerden GLP-1 salgılanması, çeşitli besin, sinirsel ve endokrin faktörlerden etkilenir [43]. Başta yağlar ve karbonhidratlar açısından zengin olan öğün alımı, GLP-1 salgılanması için birincil fizyolojik uyarıcıdır [44].

2.5.3. GLP-1 Sentezi

Proglukagon geni enteroendokrin L-hücrelerinde ve pankreas a-hücrelerinde eksprese edilir [45]. GLP-1 ise sadece bağırsakta proglukagonun translasyonu sonrası işlenmesiyle sentezlenir [41]. L hücrelerinde GLP-1, proglukagondan ayrılarak 30 aminoasitlik bir peptid olarak salgılanır. Ayrıca GLP-1, soliter yolun çekirdeğindeki nöronlardan da sentezlenir [46]. Prohormon konvertaz (PC) enzimleri proglukagonu farklı dokularda farklı peptidler oluşturmak için değişime uğratırlar [37]. Proglukagon pankreas alfa hücrelerinde çoğunlukla prohormon konvertaz 2 (PC2) tarafından yıkılmaktadır. Bu parçalanmadan sonra glisentin ilişkili pankreatik peptidler (GRPP), glukagon, IP-1 ve büyük proglukagon parçası (MPGF) oluşmaktadır. MPGF beyinde ve bağırsakta, prohormon konvertaz 1/3 tarafından yıkılır ve GLP-1 üretilir. Bu esnada bunların dışında GRPP, oksintomodulin, IP-2 ve GLP-2 ortaya çıkmaktadır [47].

Preproglukagon mRNA'ları pankreas ve bağırsakta aynıdır, fakat ilk transkriptin translasyon sonrası işlenmesi dokularda oldukça farklıdır. Pankreasta proglukagon, GRPP (glisentin ile ilgili pankreas peptidi, proglukagon 1-30), GLP-1, GLP-2'ye işlenir. Bağırsakta proglukagon esas olarak glisentin (proglukagon 1-69) ve iki tane daha küçük peptit, GLP-1 ve GLP-2 olarak işlenir [41].



Şekil 2.1. Proglukagonun işlenmesi [48].

İnsanlarda ve kemirgenlerde besin alımından sonra GLP-1, hızla dolaşıma salgılanır. Salgılanması, iki fazlı olarak gerçekleşir. Birincil faz 10 – 15 dakika içinde gerçekleşir erken faz olarak da bilinir. Daha sonra ikinci faz gerçekleşir. 30 – 60 dakika sürer ve uzun faz olarak adlandırılır. GLP-1 salgılayan L-hücrelerinin büyük bir çoğunluğu ince bağırsağın distalinde yer almasından dolayı burada erken faz gerçekleşmez. Bu yüzden erken fazda L hücreleri GLP-1 salgılanmasına sadece aracılık eder [49]. Sekresyonun ikinci fazı büyük olasılıkla L-hücresinin besin maddeleri tarafından doğrudan uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Normal aç insanlardaki aktif GLP-1'in plazma seviyeleri 5-10 pmol/L'dir ve glukoz alımını takiben iki ila üç kat artar [50].

GLP-1, gıda tüketimin ardından dakikalar içinde kan plazmasında maksimum konsantrasyona ulaşır. Bunun nedeni birinci olarak sindirilmiş gıda bağırsaktan geçmeden önce ince bağırsak ve kolondaki L hücresine doğrudan temas eder [51]. İkinci olarak GLP-1 üreten nöronlar mideye besin geçişi ile aktifleşir. Duedonumdaki besin sinyallerini vagus siniri aracılığı ile iletir ve GLP-1 sekresyonunu etkiler. Bu temasla hem endokrin hem de nöral sinyaller birlikte GLP-1 salgısının hızla uyarır. Bu salgılanma L hücresi ile doğrudan, vagal yol ile dolaylı olarak gerçekleşir. Besinlerin yanı sıra, GIP, gastrin serbest bırakma polipeptidi (GRP) ve vagus siniri tarafından asetilkolin yoluyla iletilen uyarılar da GLP-1 salgısını uyarır [52].

GLP-1 endotel hücresinden salınır ve bazal lamina boyunca yayılır. Daha sonra kılcal damarlara geçer. Noduz gangliyondan kaynaklanan afferent duyuşal sinir lifleri ile

etkileşime girer. Önce nukleus solitarius çekirdeğine oradan hipotalamusa uyarılar gönderir [42].

2.5.4. GLP-1 ve Besin İçeriği

Alınan öğün içeriği karbonhidratlar ve yağlar bakımından zengin olduğunda GLP-1 salgılanması için birincil önemli uyarıcı olur. Oral olarak alınan karbonhidrat intravenöz alımdan ziyade GLP-1 salgılanmasını daha çok uyarır [43]. Karbonhidratlar oral yoldan verildiğinde L hücresi uyarılır ve pankreasın alfa hücre salgısı baskılanır. Bu salgılanmaya enteroglukagon sekresyonu denir [42]. Karbonhidrat ve yağ ağızdan alındığında bağırsak lümenine ve ileum segmentlerine doğrudan teması sayesinde GLP-1 salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarırlar. Karbonhidrat ve yağın aksine, proteinin L hücrelerinden proglukagon kaynaklı peptid salgılanmasını uyardığı çalışmalarda görülmemiştir [43].

Bunların içinden GLP-1 salgılanmasında en çok etkileyen karbonhidratlardır. Yağ ve proteinlerin ise GLP-1 düzeyi üzerindeki etkisi daha azdır. Yağ asitlerinin GLP-1 salgılanmasını uyardığı mekanizma net olarak bilinmemektedir. Sadece L hücreleri üzerinde tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağdan daha güçlü bir etkiye sahip olduğu araştırmalarla görülmüştür [53].

2.5.5. GLP-1'in Etkileri

GLP-1'in reseptörü GLP-1R'dir. Bu reseptöre bağlanarak GLP-1'in aktive edilmesi, insülin sekresyonunu, hücre proliferasyonu ve neogenezi, apoptoz inhibisyonu, inflamatuvar inhibisyonun azalması, hücre metabolizmasının artması gibi çeşitli hücre içi olayların gerçekleşmesine neden olur [54], [55].

GLP-1 ve reseptörü aynı zamanda beyinde eksprese edilir. Yapılan bir çalışmada intraserebroventriküler olarak uygulanan GLP-1 ve eksendin, ilişkisel ve uzamsal öğrenmeyi geliştirdiği gösterilmiştir. GLP-1R eksikliği olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada hipokampal reseptör geninin transferi ile öğrenme işlevinin yenilendiği görülmüştür. Hipokampal GLP-1 reseptörü çok fazla olan sıçanlarda gelişmiş hafıza ve öğrenme becerisi olduğu söylenmiştir. Beyindeki GLP-1 reseptörünün hem bilişsel işlevleri geliştirici hem de nöroprotektif ajanlar için yeni bir kapı olarak görülmektedir [56].

Çizelge 2.1. GLP-1'in çeşitli organlardaki etkinliği [57].

Pankreas
Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu uyarır ve β -hücre yanıtını güçlendirir. İnsülin kodlayan genin transkripsiyonunu güçlendirir, mRNA stabilitesini ve biyosentezi artırır. β -hücresi neogenezi ve proliferasyonunu uyarır. β -hücre apoptozunu inhibe eder. Glukagon salgısını inhibe eder. Somatostatin salgısını uyarır.
Gastrointestinal Sistem
Mide boşalmasını engeller. Mide salgılarının sentezini engeller.
Merkezi Sinir Sistemi
Yiyecek ve su alımını engeller. Tokluğu uyarır, vücut ağırlığı kaybını etkiler. Nörotrofik ve nöroprotektif aktiviteye sahiptir.
Kardiyovasküler Sistem
Endotel bağımlı bir mekanizma yoluyla vazodilatör aktiviteye sahiptir. Deneysel iskemi sonrası kardiyomiyosit apoptozunu inhibe eder.

GIP ve GLP-1 tokluk halindeki insülin salınımını artırır. GLP-1 iştah ve enerji alımı kontrolünde düzenleyici işleve sahiptir. Mide boşalmasını önleyerek tokluğu artırır ve enerji alımını bu sayede azaltır [58].

GLP-1, gastrointestinal sekresyonu ve motilitenin inhibisyonu sağlar. Bu etki, gastrin salgılanmasını ve intraduodenal stimülasyona yanıt olarak pankreas salgısını engellemeye yöneliktir [42].

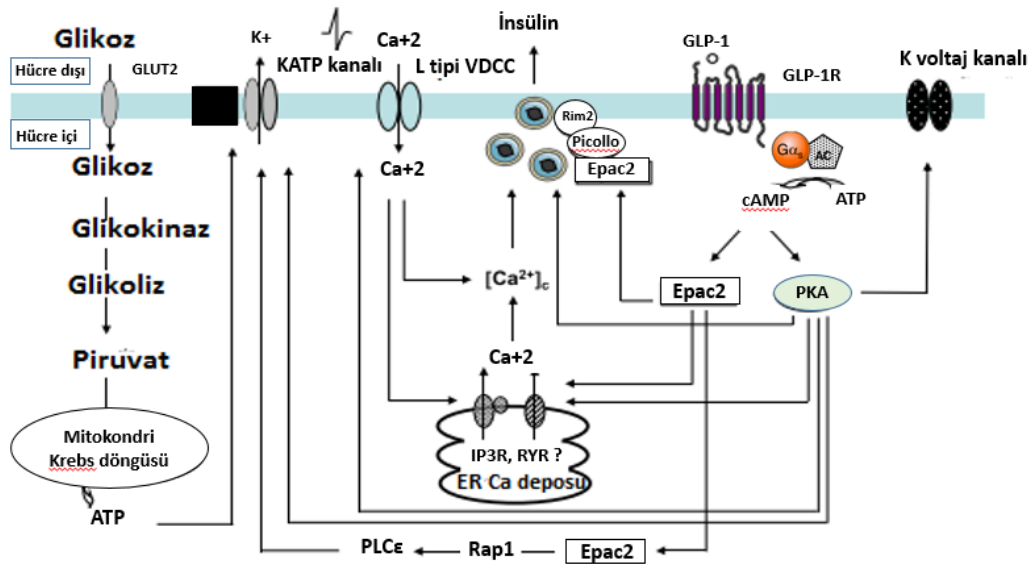
2.5.5.1. GLP-1'in Hücre Proliferasyonu ve Neogenezi Üzerinde Etkisi

GLP-1, hücre proliferasyonu ve adacık neogenezinin aktivasyonu ile hücre kütlesini artırır. Yapılan bir çalışmada hücre apoptozunu başlattığı bilinen streptozotosin (STZ) farelere uygulanmıştır. Bu ajanın uygulandığı farelere, GLP-1 agonisti olan eksendin-4 verilmiş ve bunun sonucunda glisemik kontrolde devamlı iyileşme ve insülin miktarında

artış görülmüştür. Eksendin-4 verilmesinin kesilmesinden haftalar sonra bile kan şekeri düşük kalmıştır. Eksendin-4, STZ ile indüklenen hücre apoptozisinin etkisini azaltmıştır. Ayrıca, GLP-1 reseptör geni bozulan farelere STZ uygulandığında hücre apoptozisi artmıştır [59].

2.5.5.2. GLP-1'in Pankreas β -hücrelerine Etkisi

β -hücrelerine glikoz GLUT2 taşıyıcıları ile girer. Glikoz, glukokinaz tarafından hızlıca fosforile edilerek hücre mitokondrisinde glikolize ve oksidasyona uğrayarak ATP'ye dönüştürülür. Bunun sonucunda ATP'ye bağlı potasyum kanalı kapanır. Hücre zarı depolarizasyona uğrar ve sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu insülin sekresyonunu tetikler. GLP-1, L-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılmasını sağlayarak kalsiyum girişini artırır. β -hücre GLP-1R, G α subunit proteini ile adenilat siklaza bağlanır. ATP cAMP'ye dönüşerek ikinci haberci yolların aktivasyonuna yol açar. Protein kinaz A (PKA) ve guanin nükleotid değişim faktörü II (Epac2), IP3 reseptörleri ve ryanodin (IP3R, RYR) içeren endoplazmik retikulumu (ER) etkileyerek kalsiyum çıkışını destekler. PKA, ATP'ye bağlı potasyum kanalının kapanmasını kolaylaştırır ve L-tipi VDCC (Voltaj kapılı potasyum kanalları) açık kalma süresinin artmasına neden olur. PKA aktivasyonu, voltaja bağlı potasyum kanallarını açılmasını önleyerek β -hücre repolarizasyon olmasını önler. Epac2 ayrıca Rap1/PLC ϵ sinyal ağı aracılığıyla ATP'ye bağlı potasyum kanalının kapanmasını destekler ve RIM2'ye bağlanarak piccolo ile etkileşime girer ve insülinin hücre zarına yerleştirilmesi ve füzyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur [11].



Şekil 2.2. GLP-1'in pankreas beta hüresinden insülin salgılanmasının şeması [11].

2.5.5.3. *GLP-1'in Glukagon Sekresyonuna Etkisi*

GLP-1'nin glukagon sekresyonu üzerindeki azaltıcı etkisi tam bilinmemektedir. Alfa hücreleri çevresindeki insülin hormonunun artışı, glukagon salgılanmasını parakrin şekilde inhibe edebileceği düşünülmüştür [42].

2.5.5.4. *GLP-1'in Lipit Metabolizmasına Etkisi*

Portal yatağın üzerindeki vagal afferent sinirler kaudal beyin sapına doğru çıkıntı yapar. Hücre gövdeleri ise nodoz ganglionlarında bulunur. Bu ganglionlarda GLP-1R varlığı araştırmalarda gösterilmiştir. Araştırmalarda izole birincil nodoz nöronlara GLP-1 verildiğinde hücre içinde kalsiyum artışı görülmüş ve aksiyon potansiyeli oluşmuştur. GLP-1'in insülin salınımı ve gastrik boşalmayı etkilemeden, portal venöz yatak ve nodoz ganglionlarıyla lipid düşürücü etkiye sahip olduğu bulunmuştur. GLP-1 bağırsaktaki portal ven yoluyla vagus sinirini kullanarak nodoz ganglionu ile beyne ulaşır. Bu da VLDL sekresyonu ve şilomikron sekresyonunu azaltır. GLP-1 bağırsak beyin ve karaciğer ekseninde lipit metabolizmasını düzenlediği çalışmalarla gösterilmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda postprandiyal lipit metabolizması değişir. Apolipoprotein B içeren şilomikron partikülleri, VLDL ve trigliserit seviyesinin plazmada aşırı artışına neden olur. Bunların sonucunda kardiyovasküler hastalıklar gelişmektedir. Yapılan çalışmada periferik olarak uygulanan eksendin-4'ün VLDL birikimini ve şilomikron partiküllerini azaltabildiği sonucuna varılmıştır [60].

2.5.6. **GLP-1 Reseptörleri**

GLP-1R, 463 aminoasitlik heptohelikal G-protein bağlayıcı reseptör olup hipokampus ve neokorteksteki piramidal nöronlarında ve serebellumdaki purkinje hücrelerinde üretilir. İnsülin üreten hücrelerin yanı sıra böbreklerde, akciğerde, kalpte, osteoblastlarda, periferik ve santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde bulunurlar [57].

GLP-1R, klasik G protein bağlı yapısına sahiptir. Adenilat siklaz bağlı bu reseptörler hücre zarına 7 kez nüfuz eder. Reseptörün moleküler kütlesi yaklaşık 65 kDa'dır [57].

GLP-1 reseptörü 1992 yılında Bernard Thorens tarafından sıçan pankreas adacığının kopyalanmasıyla bulunmuştur. Thorens daha sonra insan GLP-1 reseptörünü de kopyalamıştır. GLP-1, GIP ve glukagon, reseptörleri ile aynı ailedendir. Reseptör, adenilat siklaz ile G proteini aracılığıyla birleşir. Ayrıca pankreatik adacıkları, beyin, kalp ve mide dahil gastrointestinal sisteme dağılmış halde bulunmaktadır [42].

Yapılan araştırmalar sonucunda bağırsak L hücrelerinden salgılanan GLP-1, reseptörüne direk etki etmek yerine, gastrointestinal yolu innerve eden vagal afferentler üzerinden parakrin benzeri şekilde etki ederek gıda alımını azaltır [39].

2.5.7. GLP-1 Reseptör Agonistleri

Madsbad ve arkadaşları GLP-1 agonistlerini (GLP-1RA) insan GLP-1 ve eksendin-4 temelli olmak üzere iki gruba ayırmışlar. İnsan GLP-1 temelli olanlar haftada bir uygulanan taspaglutid, albiglutid ve semaglutiddir. Eksendin-4 temelli olanlar ise eksenatid günde bir ya da iki kez ya da haftada bir uygulanabilir iken liksisenatid ise sadece günde bir ya da iki kez uygulanabilir [61].

GLP-1RA, reseptörüne spesifik olarak bağlanır. Bu bağlanma pankreastaki beta hücrelerini insülin salgılanması için uyarır. Agonistler, farmakokinetik ve farmakodinamik olarak yani kısa ve uzun ömürlü olmasına göre tanımlanır. Kısa ömürlü olan agonistlerin yarı ömrü 2-4 saat olduğu için günde bir veya iki kez uygulanması gerektirir. Liraglutid gibi uzun etkili agonistlerin yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Albiglutid, dulaglutid, eksenatid ve semaglutid gibi agonistlerin yarı ömrü yaklaşık 14 gündür. Kısa etkili ve uzun etkili maddeler arasındaki bazı etkiler farklılık gösterir. Kısa ömürlü GLP-1RA'lar insülin sekreyonunu artırır ve mide boşalmasını yavaşlatır. Bunun sonucunda tokluk kan şekerini azaltır. Uzun ömürlü GLP-1RA'lar insülin salgılanmasını uyararak uzun süre için glukagon seviyesini düşürür ve açlık kan şekerini azaltır. Agonist maddelerin farklı yarı ömürlerinin olması ve farklı farmakodinamikleri, klinik çalışmalardaki farklı etkinliklerinin de açıklayabilir. Shyangdan ve ark. eksenatid, liraglutid, albiglutid, taspoglutid, liksisenatid ile yaptığı çalışmada tüm GLP-1RA'ların HbA1c'yi yaklaşık %1-1,2 oranında azalttığı bulmuşlardır. Glisemik kontrol açısından uzun yarılanma ömrü olan GLP-1RA'ların, daha kısa yarılanma ömrü olan GLP-1RA'lardan daha etkili olduğunu söylemişlerdir [62].

GLP-1RA obeziteli hastalarda kilo kaybı ve kan şekeri düzenlenmesi için kullanılır. Bunların yanı sıra GLP-1RA'ların uzun süreli kullanımı kan basıncını düzenler, kolesterolü düşürür ve kalp koruyucu etkilere sahiptir [63].

Serebral iskemi reperfüzyon hasarı üzerinde eksendin-4'ün nöro-koruyucu etkilerinin incelenmesi için farelerde bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada 60 dakikalık fokal serebral iskemi sonrası eksendin-4 enjeksiyonu uygulanmış ve değerlendirmeye alınmıştır. Sonuç olarak eksendin-4 enfarktüs hacmini azaltmış, fonksiyonel eksikliği daha iyi hale

getirmiştir ayrıca oksidatif stresi, inflamasyon yanıtı ve reperfüzyondan sonra hücre ölümünü azaltmıştır. cAMP seviyeleri bu grupta artmıştır. Bu artışın eksendin-4 'ün nöro-koruyucu etkisinin oluşumuna neden olduğunu düşündürmüştür [13].

Parkinson modeli oluşturulan yetişkin kemirgenlerde eksendin-4'ün beynin subventriküler bölgesinde bulunan nöral kök hücreleri üzerindeki fonksiyonel etkilerine bakılmıştır. Sonuç olarak bu bölgeden izole edilen nöral kök hücrelerde GLP-1R mRNA'sı ve proteininin artığı görülmüştür. Ayrıca in vitro olarak eksendin-4 bu nöral kök hücrelerin sayısını, mikrotübül ile ilişkili protein 2, β -III-tubulin ve nöron spesifik enolazını artırmıştır. Eksendin-4 ile birlikte bromodeoksiüridin intraperitoneal olarak verildiğinde bromodeoksiüridin-pozitif hücreleri ve doublecortin proteini üreten nöronal öncü hücrelerinin sayısını artırmıştır. Ayrıca eksendin-4 3 hafta boyunca parkinson hastalığının 6-hidroksidopamin modelinde tedavi olarak verilmiştir. Bu uygulamadan sonra hayvanlarda birkaç hafta boyunca amfetaminden dolayı rotasyonlarda bir azalma görülmüş ve histolojik analizlerde ise substantia nigra da tirozin hidroksilaz ve veziküler monoamin taşıyıcı 2-pozitif nöronların sayısı önemli ölçüde artmıştır. Bütün bunların sonucunda eksendin-4 yetişkin nörojenezini desteklediği, dopamin anormalliklerini düzeltebildiği ve parkinson hastalığında dopaminerjik nöronlarının belirteçleri için pozitif hücre sayısını artırdığı bulunmuştur [14].

Alzheimer hastalığının amiloid beta toksisitesi modelinde liraglutid kullanılmış ve probilişsel ve nöro-koruyucu etkilerine bakılmıştır. Amiloid plakların erken evresinde liraglutidin yaşa bağlı olarak hipokampal nöronal kayıp ile ilişkili uzamsal bellek fonksiyonundaki düşüşü geciktirdiği ya da kısmen durdurduğu görülmüştür [64]. Yine liraglutid ile ilgili yapılan bir çalışmada, GLP-1 analogunun nörotrofik ve nöroprotektif olduğu söylenmektedir. Yapılan çalışmada alzheimer hastalığının amiloid β modelini üzerinde etkilerine bakılmıştır. 8 hafta boyunca liraglutid uygulanan amiloid β modelli farelerde tau fosforilasyonunu azaldığı, Y Maze ve Morris Su Labirentinde hafıza bozulmalarını önlediği, hipokampal CA1 bölgesindeki piramidal nöronların yapısal değişikliklerini azaltıldığı görülmüştür. Bu sayede liraglutidin bilişsel bozulmayı azalttığını söylenmektedir [15].

Obezite ve KOAH'lı hastalarla yapılan çalışmada 40 haftalık liraglutid ile tedavide hastaların pulmoner fonksiyonu araştırılmıştır. Hastalara solunum fonksiyon testleri, 6 dakikalık yürüme testi ve KOAH değerlendirme testi yapılmış ve bunun sonucunda önemli kilo kaybı, zorlu vital kapasitesinde (FVC) ve CO difüzyon kapasitesinde artış ve

CAT puanında iyileşme görülmüştür. Yani liraglutid bazı akciğer fonksiyon ölçümlerini iyileştirdiği söylenmektedir [65].

2.5.7.1. Eksenatid

Eksenatid ABD ve Avrupa’da olan tip 2 diyabetli hastaların tedavisi için onaylanmış, GLP-1’in taklitidir. Eksenatid ile GLP-1’in aminoasit sekansının %53’ü benzerdir [66]. Gila canavarı kertenkelesinin tükürüğünde bulunan eksendin-4 hormonunun sentetik, 39 amino asitli versiyonudur. Bu peptidin yarı ömrü 2.4 saattir [67].

Eksenatid, GLP-1’in glukoz düzenleyici etkilerinden birkaçına sahiptir ve bunları akut alım ile gerçekleştirir. Bu etkiler insülin sekresyonunu artırması ve glukagon sekresyonunun baskılamasıdır. Kronik olarak alımda ise gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltır.

Eksenatid farklı olarak, DPP-4 tarafından yıkılmaya karşı direnç gösterir ve bu da daha uzun ömürlü olmasının sebebidir. Eksenatidin pankreastaki insülin salgılanması için GLP-1 reseptörlerini uyarılmasına yardım eder [66].

2.5.7.2. Liraglutid

Liraglutid 2009 yılının temmuz ayında Avrupa Birliği’ne, 2010 yılının ocak ayında Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri’nde kullanımı için onay almıştır. Liraglutid, GLP-1’in plazma yarı ömrünü artırmaya yönelik araştırmalar sırasında bulunmuştur. Mayada rekombinasyon ile üretilmiştir [68].

Liraglutid, insan GLP-1’in kimyasal yapısındaki bir aminoasitin yerinin ve bir yağ asidi yan zincirinin değiştirilmiş şeklidir [67]. Yapılan modifikasyonlar ile plazma proteinlerine bağlanması daha kolay olmuştur. Bu yüzden yarı ömrü 13 saattir. Liraglutid de GLP-1 reseptörünü aktive eder ve yüksek glukoz seviyesi olduğunda insülin salınımını ve glukagon sekresyonunu azaltır. Kan şekerini düşürür ve mide boşalmasını geciktirir[68].

ABD ve Avrupa’da liraglutidin günde bir doz uygulanması uygun görülmüştür[69]. Daha etkili olması için hem eksenatid hem de liraglutid birlikte subkutan enjeksiyon yoluyla verilir. Bu enjeksiyonlar ağırlı olduğundan ve uzun süre kullanım gerektirdiğinden hastalar tarafından genellikle sevilmez [67].

2.5.7.3. *Albiglutid*

Albiglutid, modifiye insan 30 aminoasitlik GLP-1'in iki kopyasından oluşan, alanin yerine glisin konulmuş ve albümine bağlı GLP-1 agonistidir. DPP-4'e karşı direnci artırmak amacıyla rekombine edilmiş bir proteindir. İnsanın doğal GLP-1'inin %97 homologudur. Albiglutidin yarı ömrü 5 gündür. Subkutan enjeksiyon ile uygulanmaktadır ve haftada bir doza izin verilmektedir [70]. Albiglutidin maksimum plazma konsantrasyonuna 2-4 günde ulaşır[71]. Plazmadaki konsantrasyonunun stabil hale gelmesi 4-5 hafta sonra olmaktadır [69].

2.5.7.4. *Semaglutid*

Semaglutid 183 saat yarı ömrüne sahip bir GLP-1 RA'yı temsil etmektedir. Deri altı ve oral şeklinde uygulanmaktadır. Kimyasal yapısındaki değişiklikler DPP-4'ün neden olduğu bozulmaya daha dirençli hale getirir ve yarı ömrünü uzatmış olur. Yapısındaki alfa amino izobutirik asidin DPP-4 tarafından bozulmayı azalttığı söylenmiştir. Orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde yarı ömrü 201 saat iken şiddetli böbrek yetmezliği için bu 221 saattir. Semaglutidin asıl vücuttan çıkarım yolu böbreklerdir. Deri altı uygulamada feçes ile az miktarda atılım gerçekleşebilir [72].

Bu ilaç ile liraglutidi geliştirmeye yönelik çalışmalarda bulunmuştur. Liraglutide kıyasla yarı ömrü daha fazladır. Semaglutid, GLP-1RA sınıfının en son onaylanmış ilacıdır [73]. Subkutan ve oral olarak uygulanan formları mevcuttur ve bu özelliği ile sınıfında tektir. Glisemik kontrolü iyileştirir aynı zamanda kilo vermeye yardımcı olur. Yıllar içerisinde olası güvenlik potansiyelleri nedeniyle endişeye yol açmıştır [73].

Klinik çalışmalarda semaglutidin iltihabı azalttığı, plazma lipidleri üzerinde olumlu etkileri olduğu ve sistolik kan basıncını düşürdüğü görülmüştür. Hipoglisemide semaglutid, glukagonu etkilemeden insülinin azalmasına neden olur. Yağ oranı yüksek gıdalara ulaşma isteğinin, iştahın azalmasına bağlı olarak vücut yağını azalttığı ve kilo kaybına neden olduğu söylenmektedir [17]. Yapılan bir çalışmada fazla kilosu olan ya da obez hastalarda haftada bir 2.4 mg uygulanan semaglutid ve yaşam tarzına da müdahale ile birlikte vücut ağırlığında anlamlı kalıcı azalmalara neden olmuştur [63]. Ping Zhongand ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada fazla kilolu ya da obez hastalara haftalık subkutan semaglutid uygulanmış ve vücut ağırlıklarını incelemişlerdir. Vücut kitle indeksinde ve kilolarında azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştirmede plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlılık elde edilmiştir.

Semaglutid obeziteli hastalarda yüksek tansiyon, diyabet, yüksek kan basıncı gibi rahatsızlıklardan en az biri olduğunda uzun süreli kilo yönetiminde kullanımına onay verilmiştir [63].

2.5.7.5. *Liksisenatid*

Liksisenatid 44 amino asit içeren eksendin-4'ün yapısını temel alan bir GLP-1 reseptör agonistidir. Tedavide günde bir kez kullanılır. Araştırma aşamasında liksisenatid insan GLP-1 reseptörüne bağlanırken seçicilik ve afinite göstermiştir. Liksisenatidin afinitesi normale göre yaklaşık dört kat daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda liksisenatidin β -hücre apoptozunu baskıladığı bulunmuştur. Ayrıca kemirgen ve izole insan pankreas adacıklarında β -hücre fonksiyonunu koruduğu ve insülin salgısını sabit tuttuğu görülmüştür [74]. Tip 2 diyabetli hastalarda liksisenatid günde bir kez alındığında hem açlık hem de tokluk kan şekerini düşürmektedir [75].

2.5.7.6. *Dulaglutid*

Dulaglutid, memeli hücre kültürü kullanılarak üretilmiştir [76]. İmmünoglobulin G ağır zincir fragmanına (Fc), GLP-1 analog dizisindeki N terminali ile bağlanan ve iki aynı disülfid bağlantılı zincirden meydana gelen füzyon proteinidir. Haftada bir uygulanması onaylanmıştır. IgG-Fc bağlantısı molekülün boyutunu artırdığından dolayı klirens azalır ve bu da böbrekler yoluyla atılımını sınırlamaktadır. Ayrıca doğal insan GLP-1'inden daha fazla yarı ömre sahiptir. GLP-1'in reseptörüne in vitro yüksek affinite ile bağlanarak insülin salgılanmasını artırır ve glukagon salgılanmasını baskılar. Bu yapının GLP-1 analog parçası, insan GLP-1'inin %90 homologudur [77], [78].

Dulaglutid subkutan enjeksiyonundan 24-72 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Haftada bir kez enjeksiyon ile de 2-4 hafta sonra kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarına ulaşır [76].

2.5.7.7. *Taspoglutid*

Taspoglutid, insan doğal GLP-1'in %93 homologudur. Kısa süreli faz 2 klinik çalışmalarda, haftada bir uygulanan taspoglutidin antihiperglisemik etkisi olduğu ayrıca kilo kaybına neden olduğu görülmüştür. Taspoglutid, yapısının 8. pozisyonunda alanin yerine aminoizobutirik asit, 35. pozisyonunda aminoizobutirik bulunan, 30 aminoasitlik GLP-1 türevidir. Plazmadaki proteazlara karşı bozulmaya dirençlidir. İnsan GLP-1'ine benzer şekilde reseptörüne bağlanma afinitesine sahiptir. Deri altına enjekte edildikten 24 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır ve yarı ömrü 14 günden fazladır [79], [80].

2.6. GLP-1 ve NİKOTİN

Tütün bağımlılığını sağlayan en önemli madde nikotindir. Bu etkileri nikotinik asetilkolin reseptörleri tarafından düzenlenir. Bu reseptörler ventral tegmental alanda bulunurlar. Nikotin hem ödüllendirici hem caydırıcı etkilere sahiptir [6]. Nikotin bağımlılığı kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalık gibi önemli sorunlara neden olmaktadır. Bu hastalıkların gelişiminin büyük kısmı nikotinin mezolimbik dopamin sistemi üzerindeki etkilerine bağlıdır [81].

Nikotin, nukleus traktus solitariusdaki GLP-1 nöronlarını aktive eder. GLP-1 ise medial habenular (MHb) interpeduncular çekirdek (IPN) devresini aktive ederek nikotin alımını azaltır. Ayrıca GLP-1'in yıkılması farmakolojik blokaj alımını artırır. Bundan anlaşılacağı üzere GLP-1 nöronları ilk olarak nikotinden kaçınılmasına teşvik eder daha sonra önleyici mekanizmaları devreye geçirir. Bu önleyici mekanizma MHb-IPN devresinin (doygunluk sensörleri) uyarımıyla gerçekleşir [6].

GLP-1 hipotalamus ve nukleus traktus solitariusta reseptörlerine bağlanarak gıda alımını ve vücut ağırlığını düzenler. GLP-1 in ayrıca ventral tegmental alan ve çekirdek akumbens gibi ödül alanlarında da bulunduğu söylenmiştir. Buda GLP-1'in bu ödül mekanizmasında rolü olduğunu düşündürmektedir [81].

GLP-1R aktive olduğunda kemirgenlerde gıda alımı azalmıştır. Bu nedenle GLP-1R'in mezolimbik dopamin sisteminde rolü olabileceği çıkarılmaktadır. GLP-1 nikotin kaynaklı ödül alımına dahil olabileceği bulunmuştur [81].

Fareler üzerinde yapılan çalışmada, sitagliptin ve eksenatid nikotin alımını azaltmıştır. GLP-1 reseptörü çıkarılmış farelerde vahşi tip farelere göre daha fazla nikotin tüketimi görülmüştür. Buna ek olarak nikotin, vahşi tip ve GLP-1R nakavt farelerde gıdaya yanıt vermeyi azaltmıştır [6].

GLP-1RA olan eksendin-4 ile yapılan çalışmada farelerde nikotinin mezolimbik dopamin sistemi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Eksendin-4 nikotinin lokomotor sistemi üzerindeki duyarlılığını bloke etmiştir. Nikotin bağımlılığı mezolimbik dopamin sistemine bağlı olduğundan dolayı GLP-1 reseptörünün buna yönelik kullanımını yeni hedef haline getirmektedir [6].

2.7. DPP-4

DPP-4 1966 yılında bir aminopeptidaz olarak tanımlanmıştır. Bundan yaklaşık 45 yıl önce Hopsu-Havu ve Glenner, insan karaciğerinde DPP-4 proteinin aktivitesini, iki yıl sonrasında Nagatsu ve ark. serum DPP-4 aktivitesini ve 1984'te ise Fox ve ark. DPP-4'ü bir lökosit antijeni olarak tanımlamışlardır. DPP-4 hücre membranından ayrılarak vücut sıvılarında dolaşabilir. Buna bağlı olarak beyin, omurilik ve eklem sıvısı gibi bazı vücut sıvılarında DPP-4 aktivitesi vardır. Birkaç çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, DPP-4'ün bağışıklık durumunu görmek için biyobelirteç olarak organ naklinde kullanılabileceği düşünülmüştür [82].

DPP-4 enzimi karaciğer olmak üzere farklı hücrelerde üretilen bir proteazdır. DPP-4 neredeyse her yerde eksprese edilir. Bu yerlerden başlıcaları böbrek, plasenta, safra kanalları, karaciğer, akciğer ve bağırsak epitel hücreleri, bazı endotel hücreleri lökosit alt sınıfları ve fibroblastların hücre yüzeyi, pankreasır [83].

İnsan DPP-4'ü 6 aminoasitlik sitoplazmik kuyruk, 22 aminoasitlik transmembran hidrofobik segment ve 738 aminoasitlik hücre dışı kısım olmak üzere toplam 766 amino asitten oluşmaktadır. Substratın dipeptidini N terminalinden ayırarak biyoaktivitesini değiştirir. Bir dizi liganda doğrudan bağlanabilir ve bu sayede çok sayıda hücreyel süreçte yer alır [84]. DPP-4'ün yapısında yan ve pervane olmak üzere iki açıklık vardır. DPP-4'ün substratı olan nöropeptid Y bu proteine yan açıklıktan girmektedir [85].

DPP-4; CD26 yani T lenfosit aktivasyon antijeni, adenoazin deaminaz (ADA) bağlayıcı proteini olarak da bilinir. Zira bağlı ya da çözünür olmak üzere iki formu bulunmaktadır [84]. Ansorge ve ark. membrana bağlı enzimin immün yanıtla ilgili süreçlerde yer alabileceğini bu yüzden çözünür formdan farklı olabileceğini söylemişlerdir [82]. DPP-4; tüm IL-2 salgılanması ve immunoglobulin sentezinin başlaması için önem teşkil eder [83].

DPP-4, birden çok organın endotelinde bulunabilen ve plazmada dolaşarak enzimatik aktivite gösteren bir enzimdir. DPP-4 ikinci amino asit alanin veya prolin olduğunda, N-terminal ucundan amino asit 2 ve 3 arasındaki peptitleri parçalar [86], [87]. DPP-4 substratları yani inkretinler olarak bilinen GLP-1 ve glukozu bağımlı insülinotropik peptit (GIP)'dir. DPP-4, GLP-1'i birkaç dakika içinde parçalayarak ve etkisiz hale getirir. Aktif GLP-1(7-36)'i DPP-4, bir dipeptit (His-Ala) ve GLP-1(9-36) amide parçalar [88].

2.7.1. CD-26 ve ADA

1966 yılında ilk kez CD26, DPP-4 aktivitesine sahip enzim olarak tanımlanmıştır. Bundan sonraki yıllarda DPP-4'ün, birçok dokuda üretilen hücre dışı zara bağlı bir glikoprotein olan CD26 ile aynı yapıda olduğu bulunmuştur [89], [90].

CD26 olarak bilinen DPP-4, 1993 yılında, ADA 19 için bağlayıcı protein olarak tanımlanmıştır. 110kD boyutundadır ve T lenfosit uyarıcı sinyal verir. Ayrıca ADA için reseptör görevi görür [90].

ADA geri dönüşümsüz olarak deaminasyona yani adenozin ve 29 deoksiadenozinin, inozin ve 29 deoksiinosine dönüşümüne aracılık eder. ADA aktivitesinin kalıtsal eksikliği, hücresel ve humoral bağışıklığın ciddi şekilde bozulmasına neden olur. Birçok dokudaki katalitik kısım CD26 olarak tanınan bir ADA bağlayıcı protein ile etkileşime girer ve bir kompleks oluşturur. Bu sayede her iki molekülün enzimatik aktiviteleri korunur. T lenfositinin yüzeyinde bulunan CD26 bir reseptör olarak görev yapar. Bunun sonucunda araştırmacılar bağışıklık düzenlenmesinde etkisinin olduğu düşünülmüşlerdir [91].

CD26, T lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonun artırılmasına yardım eder. CD26, CD41 hücreleri, birlikte eksprese edilir ve sitotoksik T lenfositlerini aktive etmek ve B lenfositleri tarafından immünoglobulin (Ig) sentezini başlatmak için yardımcı olurlar [92].

2.7.2. DPP-4 İnhibitörleri

DPP-4 inhibitörleri, glisemik kontrolü iyileştirir ve düzenlerler. Şu zamana kadar en az 11 farklı DPP-4 inhibitörü kabul edilmiştir. DPP-4 inhibitörleri, inkreatin hormonu olan GLP-1'in hızlı parçalanmasını önleyerek antihiperglisemik etkilerini artırmak amacıyla geliştirilmişlerdir [93].

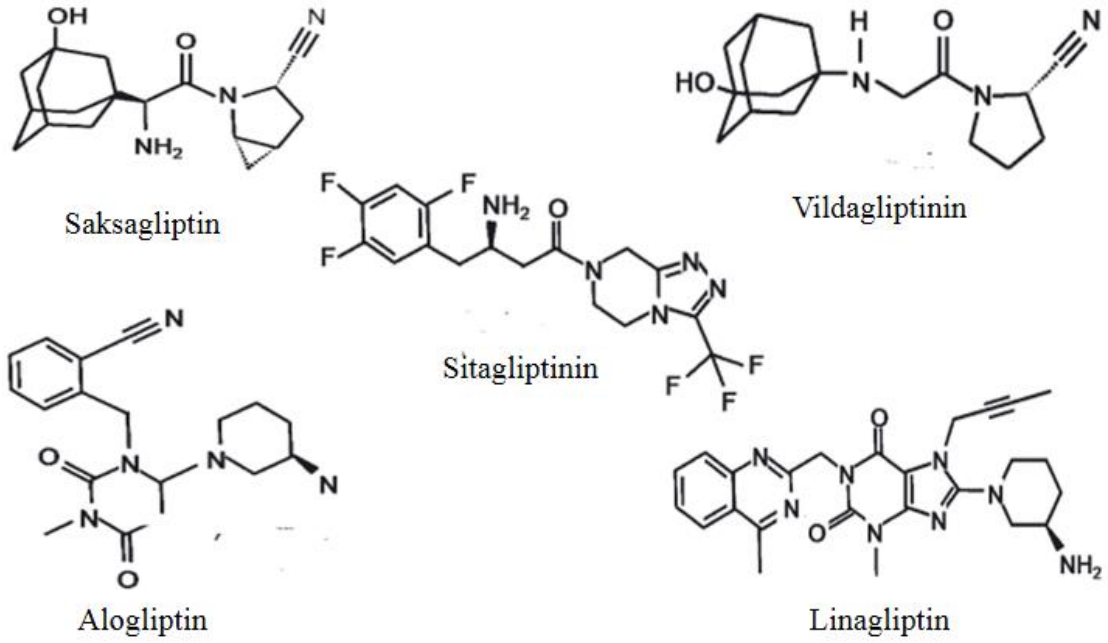
Gastrointestinal kanaldaki enteroendokrin hücrelerinden besin alımı ile salınan hormonlar DPP-4 tarafından parçalanmanın gerçekleştiği lokal kılcal damarlara yayılır ve hücre içinde dolaşırlar. Karaciğerle beraber damar sistemi boyunca bozulma meydana gelir. GLP-1, bağırsak duvarındaki lokal vagal afferentleri veya hepatoportal bölge veya karaciğerdeki duysal afferentleri etkileyerek beyine sinyal yollar. Efferent sinyal ile GLP-1, insülin artışına, pankreas adacıklarından glukagon salgılanmasının baskılanmasına ve mide boşalmasının gecikmesine sebep olur. DPP-4 inhibitörleri,

GLP-1 hormonunun bozulmasının engelleyerek aktif formlarının konsantrasyonlarını artırarak etkilerini uzatır [93].

DPP-4 inhibitörlerin tümü ağızdan alınabilen küçük moleküllerdir ve yeni bir antihyperglisemik ajan sınıfıdır. DPP-4 inhibitörleri arasında yapıları, absorpsiyonları, dağılımları, metabolizmaları ve eliminasyonları ile etki güçleri ve etki süreleri açısından bazı farklılıklar vardır [11]. DPP-4 aktivitesini hızlı ve spesifik bir şekilde durdurur. DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enzim aktivitesini engelleyerek besin alımından sonra aktif GLP-1 ve GIP seviyelerini 2 ile 3 kat arasında artışa sebep olur [62]. GLP-1, DPP-4 tarafından hızlı inaktivasyon nedeniyle etkileri kısa sürmektedir. Bu ajanlar GLP-1'in DPP-4 tarafından bozulmasını engelleyerek yarı ömrünü uzatırlar [94].

DPP-4 inhibitörlerinin anti-diyabetik etkileri vardır. Bunun altında yatan mekanizma hem yemekten sonra hem de tüm gün boyunca vücutta bulunan aktif GLP-1 ve GIP'in artan konsantrasyonlarıdır. Bu da insülin sekresyonunu artırır ve glukagon sekresyonunu azaltır. Bu inhibisyonun sonucunda açlık ve tokluk kan şekeri azalır. DPP-4 inhibisyonu tip 2 diyabette adacık beta ve alfa hücre fonksiyonunu iyileştirir [95]. Onaylanmış tüm DPP-4 inhibitörlerinin, benzer glisemik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [62].

Sitagliptin 2006 yılında diyabet tedavisi için ilk DPP-4 inhibitörü olarak onaylanmıştır. 2007 yılında sitagliptin ve glukofajinin kombinasyonundan olan bir ilaç ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. İkinci DPP-4 inhibitörü olarak ise saksagliptin onaylanmıştır. Vildagliptin adı verilen bir DPP-4 inhibitörü Avrupa ve Latin Amerika'da kullanılan metformin, sülfonilüre veya tiazolidindion ile oluşturulan bir kombinasyondur. Bunların dışında linagliptin ve alogliptin adı verilen iki DPP-4 inhibitörü de mevcuttur [96].



Şekil 2.3. DPP-4 inhibitörlerinin kimyasal yapısı [97].

2.7.2.1. Sitagliptin

Sitagliptin, DPP-4 aktivitesi için %50 inhibitör özelliği gösteren, oral olarak alınan, güçlü, aktif ve seçici bir inhibitördür. Aktif GLP-1 seviyesi üzerinde sitagliptin ve metforminin birlikte uygulanması daha fazla etkiye sahip olduğu görülmüştür. Sitagliptinin GLP-1'in yıkılmasını inhibe ederek aktif GLP-1 seviyelerini artırdığı, metforminin ise aktif ve toplam GLP-1 seviyelerini artırdığı bulunmuştur. Buna bağlı olarak ise bu ajanların farklı fakat birbirini tamamlayıcı mekanizmalar olduğunu görülmüştür [98].

Sitagliptin böbrekler tarafından dönüştürülmeden atılır bu yüzden böbrek yetmezliği görülen hastalarda dolaşımdaki sitagliptin düzeylerinin artmasına neden olur [95].

T2D'li fare ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sitagliptin, β -hücre sekresyonunun birinci ve ikinci fazını iyileştirmiştir. Maksimum salgı kapasitesini artırmıştır. Sitagliptin ve metformin ile kombinasyonu zucker diyabetik yağ (ZDF) sıçanlarında β -hücre fonksiyonunu ve bütünlüğünü korumuştur [11].

2.7.2.2. Vildagliptin

Vildagliptin oral olarak alınan, hızla emilen bir inhibitördür. Alındıktan yaklaşık 1.5 saat sonrasında konsantrasyonu plazmada maksimum seviyeye yükselir [99]. Tip 2 diyabetli

hastalarda tek başına tedavide ya da diğer anti-diyabetik ajanlarla birlikte kullanılarak etkisini gösterir[100]. Vildagliptin, yaklaşık %20'si değişmeden, geri kalanı hidroliz edilerek inaktif bir bileşiğe dönüşür ve idrar yoluyla atılır [95].

Vildagliptinin etkisi uzun sürelidir. Neredeyse tam bir inhibisyona neden olur. Besin alımına bağlı GIP ve GLP-1 artışını 24 saate kadar uzatır [101]. Bu inhibitör ile yapılan çalışmada akut ve kronik tedavilerde β -hücre fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir. Vildagliptin verilenlerde insülin salgı cevapları artırmıştır [11].

2.7.2.3. Saksagliptin

Saksagliptin oldukça güçlü bir DPP-4 inhibitörüdür. Vildagliptin ve sitaglipten daha fazla inhibisyon gücüne sahiptir. Günlük 5 mg tekrarlanan dozlardan sonra %70 inhibisyon gerçekleştirir. DPP-4 için DPP-2, DPP-8 ve DPP-9'a göre saksagliptin daha seçici davranır. Ortalama yarı ömrü yaklaşık 26 saattir[102]. Saksagliptin karaciğerde aktif bir bileşiğe dönüştürülerek böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılır [95].

Günlük tekrarlanan 2.5 mg saksagliptin uygulaması, GLP-1 düzeyini plaseboya göre 1.5-3 kat artışına neden olur. Bunun sonucunda ise glukagon seviyesi azalır, insülin salgılanmasında artış görülür. Bu etkiler sayesinde HbA1c seviyesi düşük bulunmuştur. GLP-1 salgılanması besin alımına bağlı olduğundan saksagliptinin etkileri de glukozaya bağlıdır. Tip-2 diyabetli hastalarda pankreas β -hücreleri üzerinde faydalı etkilere sahiptir [102].

Saksagliptin ile yapılan çalışmada tokluk ve açlık sırasında β -hücre fonksiyonunu iyi hale getirdiği ve tokluk glukagon konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir [11].

2.7.2.4. Alogliptin

Alogliptin güçlü, seçici, kinazolinon bazlı ve kovalent olmayan bir inhibitördür. DPP-4 için vildagliptin ve sitagliptinden daha fazla seçiciliğe sahiptir[103]. Alogliptin DPP-8 ve DPP-9'a göre DPP-4 için daha fazla seçicidir. Tip 2 diyabetli hastalarda alogliptin, glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla verilir. Bu inhibitörün diyet ve egzersiz ile beraber alınması önerilir. Alogliptin/metformin ve alogliptin/pioglitazon şeklinde kombinasyonları vardır. Alogliptin monoterapi olarak yada metformin, gliburid, pioglitazon ve insülin ile kombinasyon şeklinde verilerek çalışmalar yapılmıştır [104].

2.7.2.5. *Linagliptin*

Linagliptin oral olarak uygulanan, seçici ve rekabetçi bir inhibitördür. Sınıfında ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atılmayan ilk ajandır. Linagliptin, tip 2 diyabetli hastalarda günde bir kez ya da günde iki kez linagliptin/metformin kombinasyonu şeklinde kullanılması uygun bulunmuştur. İn vitro olarak değerlendirildiğinde linagliptin DPP-4 için DPP-2, DPP-8, DPP-9 ve diğer birçok peptidaza göre 10 bin kat daha fazla seçicidir. Linagliptin DPP-4'ten sitagliptin, alogliptin, saksagliptin ve vildagliptine göre yaklaşık 10 kat daha yavaş ayrılır [105].

Linagliptin, inkretin peptitlerin inaktivasyonunu engeller ve bu sayede insülin salınımını artırır ve glukagon salgılanmasını azaltır. Tip 2 diyabetli hastalarla 24 hafta boyunca faz 3 çalışmasında 5 mg linagliptin monoterapi olarak verilmiştir. Çalışmanın sonucunda kilo alımı olmamış, glisemik kontrol iyileşmiş ve düşük hipoglisemi riski görülmüştür. Ayrıca 102. haftaya kadar HbA1c de düşüş görülmüştür [106].

2.8. DİYABET, GLP-1 ve DPP-4

Dünyada diyabetli hasta sayısı 350 milyon kadardır 20 yıl içinde bu sayının ikiye katlayacağı tahmin edilmektedir. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere çeşitleri mevcuttur ve yaygın olan formu ise hastaların %90-95 ini oluşturan tip 2 formudur [67].

Tip 2 diyabet, insülin eksikliği veya insülin direncinin olduğu bir hastalıktır. Genetik yatkınlığa sahiptir. Anormal β -hücre fonksiyonu fazla miktarda glukagon sekresyonuna neden olur. Kusurlu β -hücre fonksiyonu ise GLP-1 ve GIP'e yanıtın azalması demektir. Tip 2 diyabette mikro ve makrovasküler komplikasyonlar görülür. Bunun sonucunda morbidite ve mortalite görülür [61].

Tip 2 formu için olan tedavide kullanılan ilaçların kilo alımı ya da hipoglisemi gibi yan etkileri görülmektedir. Birçoğu ise glisemik kontrolü sağlamada yetersizdir. GLP-1'in aktivitesi besin alımına bağlı olduğundan ilaçların yol açtığı hipoglisemiye neden olmamaktadır [67]. Tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri başarılı sonuçlar vermiştir. Yapılan çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda kilo alımı ve hipoglisemide azalma, HbA1c'de ise korunma ve azalma olmuştur [107].

Bu hastalığın tedavisinde ilk başta hiperglisemi için metformin ile başlanır. Sonraki aşamalarda kombine tedavi gereklidir. Bunun içinde metforminin yanında eskiden

sülfonilüre verilirken son on yıldır ise tiazolidindionlar verilmektedir. GLP-1'in yarı ömrü az olduğu için tip 2 diyabette daha uzun ömürlü GLP-1R agonistlerine ihtiyaç duyulmuştur. Yakın zamanda ise GLP-1R agonistleri ve DPP-4 inhibitörleride klinikte uygulanmaya başlamıştır. Bu tedaviler son yıllarda oldukça ilgi görmektedirler [61].

Sağlıklı ve tip 2 diyabetli kemirgen modelleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar göstermiştir ki; hastalığın erken döneminde GLP-1, beta hücrelerinin apoptoza karşı direncini artırır ve beta hücre kütle kaybını dengelemeye, glisemik kontrolü iyileştirmeye yardım eder. Bu da bize tip 2 diyabette bu ajanları kullanmayı teşvik eder [108].

Tip 1 diyabet otoreaktif T lenfositlerinin beta hücrelerini yok ettiği otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalar insülini dışardan almak zorundadırlar. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar ile karşılaşma riski taşırlar[108]. İn kreatinler tip 2 diyabette glukagon düzeyindeki artışı azaltmak, glukoz kontrolünü sağlamak, insülin salgılanmasını iyi hale getirmek için kullanılır. Tip 1 diyabetli hastalarda normal bireylere göre insüline direnç daha fazladır. Son zamanlarda inkreatinler tip 1 diyabetli hastalar üzerinde de denenmektedir. GLP-1 analogu liraglutid ile yapılan çalışmalarda tip 1 diyabetli hastalara verilen insülin dozunu azalmasına neden olmuştur [107].

Bozulmuş oral glukoz toleransı olan katılımcılar, sağlıklı gönüllüler ve tip 2 diyabetli hastalar arasında yapılan çalışmada, tip 2 diyabetli ve oral glukoz toleransı olan katılımcılarda yemekten sonra GLP-1 konsantrasyonunda düşüş görülmüştür. Bu kaybın ilerleyici olabileceği ve tip 2 diyabetli hastalarda inkretin etkisinin bozulmasını desteklediği düşünülmüştür. GLP-1 salgısının azalmasından dolayı, inkretin bazlı glukoz düşürücü ilaçlarla tedavi gerektirdiği söylenmiştir. GLP-1 salgılama yeteneğinin zamanla bozulması nedeniyle tip 2 diyabetin ileriki aşamalarında DPP-4 inhibitörlerinin işe yaramayacağı düşünülmüştür [50]

T2D'li hastalarda lipit metabolizması değişir. Bunun sonucunda apolipoprotein içeren şilomikron partikülleri, VLDL(çok düşük yoğunluklu lipoprotein) ve trigliserit seviyesi plazmada aşırı üretilir. Bu da aterosjenik yağ kalıntılarına sebep olarak kardiyovasküler hastalıklara neden olur. İnsülin ve besin alımıyla bağırsaktan salgılanan peptitlerin hepatik ve bağırsak lipit metabolizmasını düzenlediği görülmüştür [60].

GLP-1; bağırsak, beyin ve karaciğer doğrultusunda lipoprotein üretimini düzenlediği gösterilmiştir. Periferal olarak eksendin-4 uygulanması açlıkta VLDL birikimini ve toklukta şilomikron partiküllerini azalttığı düşünülmektedir [60].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI

Araştırmamızın hayvanların yetiştirilmesi, bakılması ve uygulamaların yapılması, deneyin sonlandırılması aşamasına kadar tüm basamakları 2022 Ocak-Nisan tarihlerinde Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DÜDAM) gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız için gerekli etik izni Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 17.11.2021 tarihli toplantısında 2021/11/09 karar no'lu belgeyle alınmıştır. Çalışmamızda 2-3 aylık, 200-250 gr ağırlığında 21 adet wistar albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan sıçanlar, Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Besin ve su alımları serbest bırakılan sıçanlar bu merkezde 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12 aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulmuştur.

3.2. DENEY GRUPLARI, MADDELER ve DOZLARI

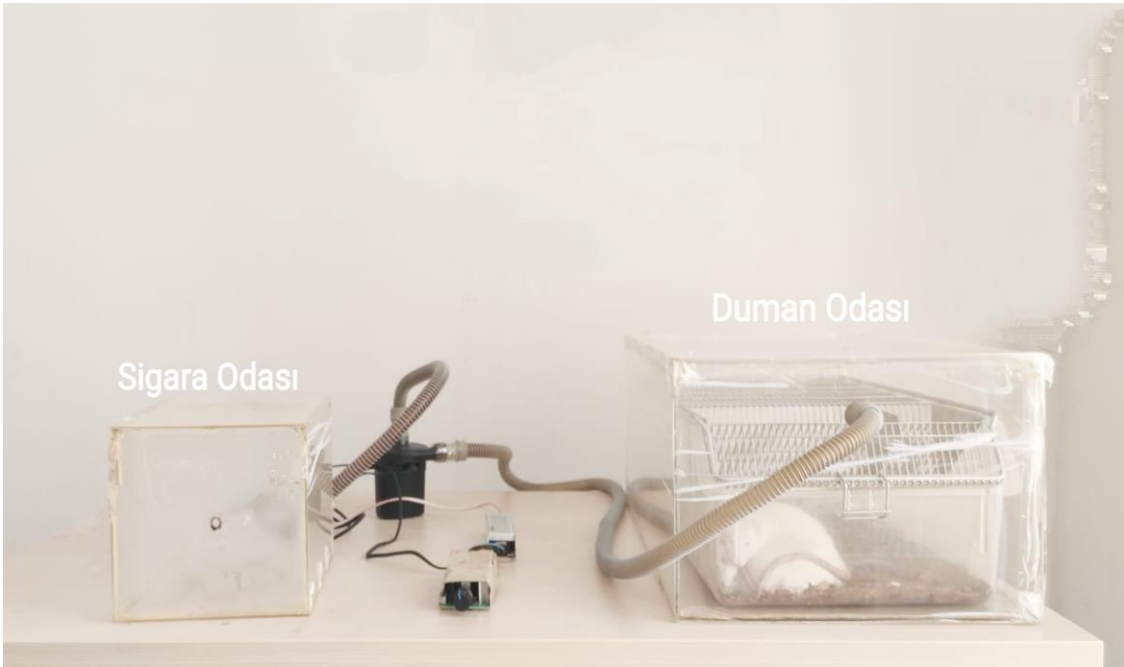
Çalışmada kullanılacak sıçanlar, her bir grupta 7 tane olacak şekilde rastgele kontrol (KO), akut(AS) ve kronik(KS) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Sıçanlara verilen maddeler ve dozları Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Deney grupları, maddeler ve dozları.

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Veriliş Şekli	Verilen Maddelerin Miktarı	Uygulanacak Süre	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (KO)	Ortam Havası	İnhalasyon	-	120dk/gün	7
2	Akut Sigara (AS)	Sigara Dumanı	İnhalasyon	10 adet yanan sigaranın dumanı	120dk/gün	7
3	Kronik Sigara (KS)	Sigara Dumanı	İnhalasyon	7 adet yanan sigaranın dumanı	2kez/gün + 120dk/gün	7

3.3. SİGARA DUMAN ODASI TASARIMI

Bu çalışma için kullanılan deney hayvanlarını sigara dumanına maruz bırakma düzeneği için 2 adet oda yapılmıştır. Büyük oda sigaraya maruz bırakma odası olarak ve küçük oda ise sigaranın yakıldığı duman odası olarak hazırlanmıştır. Deney hayvanları kendi kafesleriyle birlikte büyük odaya yerleştirilmiştir. Sıçanlara dumanı verilecek sigara zifir:10 mg, nikotin:1 mg ve karbonmonoksit:10 mg olacak şekilde seçilmiştir. Küçük odada oluşturulan sigara dumanı, hava pompası yardımı ile aspire edilerek hortum ile büyük odada bulunan sıçanlara verilmiştir. Pompa olarak çift yönlü hava pompası kullanılmıştır. Pompa çalıştıkça sigaralar yanarak dumanı çekilmiştir. Pompanın emiş gücüne göre sigara yakılıp bitene kadar ve sigara odasındaki ortama yayılan yan akım dumanının duman odasına geçme süresi hesaplanmış ve grup o süre boyunca ortam havasına maruz bırakılmıştır. Bu sayede tüm hayvanların eşit sürede duman odasında kalması sağlanmıştır (Şekil 3.1). Bu çalışma hayvanlara verilecek sigara adedi üzerinden tasarlanmıştır. Her grup günde aynı süre kadar duman odasında kalmıştır.



Şekil 3.1. Sigara dumanı maruziyeti için yaptırılmış olan kafes tasarımı.

3.4. DENEY PROSEDÜRÜ

3.4.1. Kontrol Grup ve Ortam Havaına Maruz Kalan Grup (OH)

Bu grupta yer alan hayvanlara ortam havası verilmiştir. Diğer gruplarla aynı şartlar altında, eşit sürede ve pompayla duman odasında uygulanmıştır. Bu uygulamadan önce duman odası sigara etkisinden arındırılmak üzere havalandırılmış ve temizlenmiştir. Sonrasında pompanın sigara dumanı için kullanılan hortumları değiştirilmiştir. Sigara odasında hortum açıkta bırakılarak pompayla ortam havasının duman odasına verilmesi sağlanmıştır. Bu işlem 1 gün 120 dakika (dk) boyunca uygulanmıştır. Sonrasında hayvanlar 24 saat sonra anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle öldürülmüştür.

3.4.2. Akut Grup ve Sigara Dumanına Maruz Kalan Grup (AS)

Bu grupta yer alan hayvanlar sigara dumanına duman odasında diğer gruplarla aynı şartlar altında ve eşit sürede pompa vasıtasıyla maruz bırakılmıştır. Toplamda 10 adet sigara peş peşe yakılarak pompaya bağlanmıştır. Hem sigaralardan gelen ana akım hem de sigara odasına dolan yan akım dumanı pompayla çekilerek duman odasındaki hayvanlara verilmiştir. Bu işlem sadece 1 gün 1 kez uygulanmıştır. Hayvanlar 24 saat sonra anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle öldürülmüştür.

3.4.3. Kronik Grup ve Sigara Dumanına Maruz Kalan Grup (KS)

Bu grupta yer alan hayvanlar diğer gruplar ile aynı şartlar altında duman odasına konulmuştur. Her hayvan için 1 adet sigara peş peşe yakılarak pompaya bağlanmıştır. Bu uygulama hafta sonu da dahil olmak üzere 14 gün boyunca günde 2 kez tekrarlanmıştır. 14 gün için toplam 196 adet sigara kullanılmıştır. Sigara odasına dolan ana akım dumanı ve yan akım dumanı pompayla çekilerek duman odasındaki sıçanlara verilmiştir. 15. günde hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle öldürülmüştür.

3.5. CERRAHİ İŞLEMLER

Tüm sıçanların kanları alınmadan önce ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg oranında dozları hesaplanarak intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Bütün hayvanlar tam anesteziye girdiklerinden emin olunduktan sonra kardiyak punctur yöntemiyle kanları alınmıştır. Daha sonra hayvanları servikal dislokasyonla ötenazi yapılmıştır. Alınan kanlar +4°C'de 4000 rpm 15 dk santrifüj edildikten (Nüve NF1200R, Nüve Sanayi

Malzemeleri İmalat ve Tic. A.Ş. Ankara, Türkiye) sonra serumları alınıp -80°C’de (Nüve DF590, Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Tic. A.Ş. Ankara, Türkiye) saklanmıştır.

3.6. ELİSA İŞLEMLERİ

Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda serumda GLP-1 ve DPP-4 bakmak için GLP-1 ve DPP-4 kitleri (BT LAB, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai Korain Biotech, Şanghay, Çin) kullanıldı. Değerlendirmeler için aşağıda listelenen işlem basamakları uygulandıktan sonra plateler Biotek Epoch makinası kullanılmıştır.



Şekil 3.2. Elisa okumasında kullanılan cihaz.

Kit içeriği:

- Standart (960pg/ml)
- Standart diluent
- Mikroelisa
- 96 kuyucuklu ELISA mikroplate
- Str-HRP
- 25X yıkama solüsyonu
- Biotin Antibody

- Substrat Solüsyon A
- Substrat Solüsyon B
- Durdurma solüsyonu

ELISA testi hazırlık aşaması

- Standartlar oluşturulurken 6 ependorf tüpü numaralandırılmış ve hazırlanmıştır. Her tüpe 120µL standart dilüent eklenmiştir. 6400 ng/L olan standarttan 120µL ½ dilüsyon yapılarak 3200ng/L 1. standart oluşturulmuştur. 1.standarttan 120µL alınıp ½ dilüsyon yapılarak 1600ng/L 2. Standart oluşturulmuştur. Her defasında hazırlanan standartlardan 120µL alınıp ½ dilüsyon yapılarak 3. standart 800ng/L, 4. standart 400ng/L, 5. standart 200ng/L ve 6. standart 100ng/L oluşturulmuştur. Her aşamada önce pipetaj sonrasında vortekslenerek homojen dağılım sağlanmıştır. Altı standart her kit için ayrı ayrı hazırlanmıştır.
- -80°C saklanan kanlar çalışmadan 12 saat önce -20°C'ye, 4 saat önce +4°C'ye, çalışmadan 1 saat önce oda sıcaklığında tutularak çalışma için hazır hale getirilmiştir.
- Vorteklenip homojenize edildikten sonra analizlerde kullanılmıştır.
- Yıkama solüsyonu 25X olarak gelmiştir. Yıkama solüsyonu yıkama tamponundan 20 mL dilue sudan ise 480ml konularak hazırlanmıştır.

ELISA testi basamaklarının uygulanması aşaması

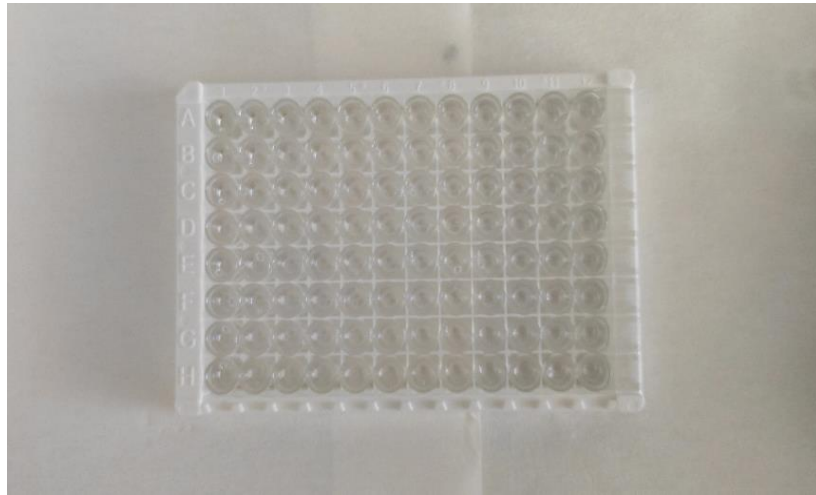
- 96'lık plate ilk iki kuyucuk blank kuyucuğudur. Bu kuyucuklar boş bırakılmıştır.
- Blankın hemen altından başlayarak 5 farklı standart 50 µL alınıp 10 farklı kuyucuğa koyulmuştur.
- Standartların yer aldığı kuyucukların hemen altından ise örneklerden 40 µL, biotin antibodyden 10 µL koyulmuştur.
- Her bir kuyucuğa Streptavidin-HRP 50 µL konulmuştur.
- Plate üstü kitin içinde bulunan şeffaf jelatinle kapatılarak buharlaşmaya karşı önlem alınmıştır. Ardından 60dk, 37°C'de etüvde inkübasyona bırakılmıştır.
- 60 dakika geçtikten sonra plate ters çevrilerek boşaltılmış daha sonra 5 kez tekrarlanmak suretiyle her kuyucuğa en az 300 µL önceden hazırlanan yıkama solüsyonuyla yıkanmıştır.

➤ Yıkama işlemi bittikten sonra tüm kuyucuklara ışığa maruz bırakmaktan kaçınarak 50 μ L Substrat solüsyon A ve 50 μ L Substrat solüsyon B eklenmiştir ve yine 10dk, 37°C’de etüvde inkübasyona bırakılmıştır.

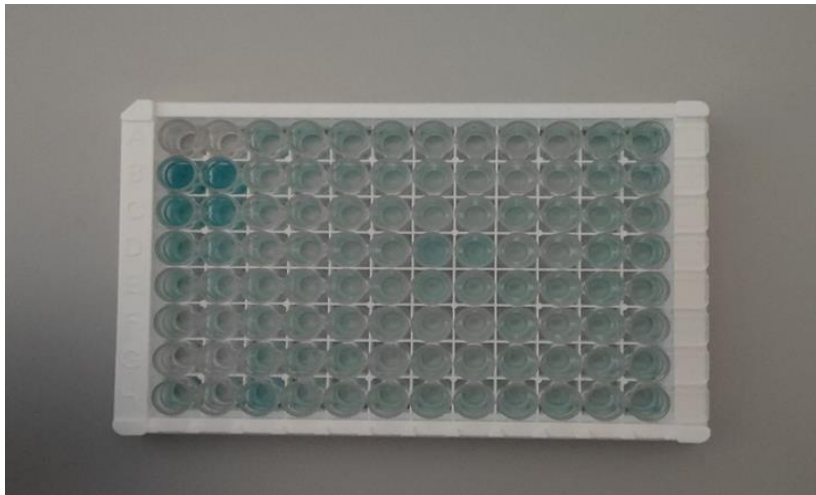
İkinci inkübasyon işleminden sonra 50 μ L stop solüsyon kuyucuklara eklenmiştir. Renk değişimi Şekil 3.5 da görülmektedir.

Stop solüsyon eklendikten sonra 15dk içinde 450nm dalga boyunda plate optik yoğunluk (optical density-OD) ölçülmüştür.

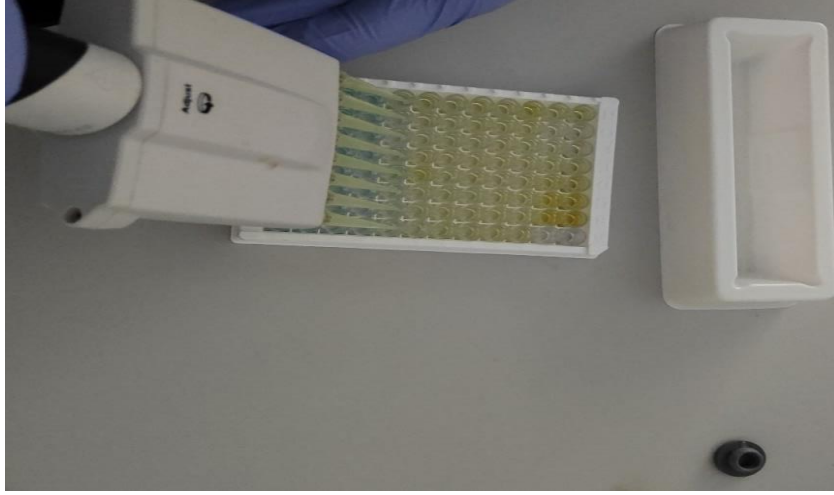
Daha sonra standartların yoğunluklarından ve OD değerlerinden yararlanılarak, standart eğrisi bulunmuş ve formülü hesaplanmıştır. Formülde örneklerin OD değerleri kullanılarak örneklerin yoğunlukları hesaplanmıştır.



Şekil 3.3. Kuyucuklar yıkandıktan sonraki hali.



Şekil 3.4. Substrat A ve B solüsyonu eklenmiş hali.



Şekil 3.5. Stop solüsyonu eklenmiş hali.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS Statistic 22 paket programı kullanıldı. Bağımlı gruplar arasında normallik varsayımı sağlanmadığı grupların ortalamalarının karşılaştırması için Friedman testi kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılığın kaynağının çözümü için Friedman post-hoc test yapılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılığın kaynağının çözümü için Conover testi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. SİGARA DUMANININ GLP-1 DÜZEYİNE ETKİSİ

Serum GLP-1 düzeyinin hesaplanmasında Elisa yöntemi kullanılmıştır. Akut, kronik ve kontrol gruplarının GLP-1 düzeyleri Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. GLP-1 düzeyleri(ng/L).

Gruplar	1	2	3	4	5	6	7
Kontrol	362,0	356,0	366,9	358,9	337,3	344,2	314,8
Akut Sigara	432,4	651,0	350,0	390,3	373,0	401,5	310,9
Kronik Sigara	329,4	339,6	337,3	207,5	281,8	269,1	625,8

4.2. SİGARA DUMANININ DPP-4 DÜZEYİNE ETKİSİ

Serum DPP-4 düzeyinin hesaplanmasında Elisa yöntemi kullanılmıştır. Akut, kronik ve kontrol gruplarının DPP-4 düzeyleri Çizelge 4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. DPP-4 düzeyleri(pg/L).

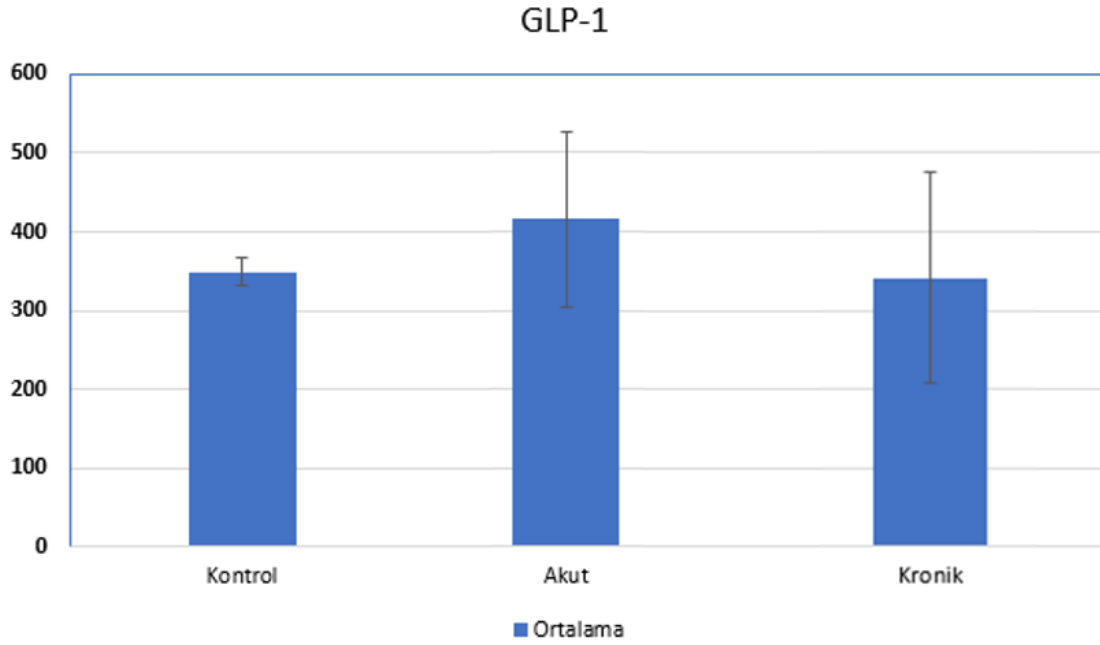
Gruplar	1	2	3	4	5	6	7
Kontrol	49,44	32,82	62,76	52,14	49,82	72,59	42,01
Akut Sigara	46,94	39,77	38,05	47,48	59,8	58,04	67,76
Kronik Sigara	75,89	53,7	31,99	29,72	44,81	65,85	113,4

4.3. GRUPLAR ARASINDA GLP-1 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Grubun kontrol ölçümünde GLP-1 düzey ortalaması $348,58 \pm 18,09$, akut dönem sigara maruziyeti sonrası GLP-1 ortalaması $415,58 \pm 110,76$, kronik dönem maruziyet sonrası ortalaması ise $341,50 \pm 134,01$ ’dir (Çizelge 4.3). Gruplar serum GLP-1 düzeyi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,005$).

Çizelge 4.3. GLP-1 değerleri için grupların ortalama ss ve ortanca(min-maks) değerleri.

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min	Maks	p
Kontrol	348,58	18,09	356,00	314,80	366,90	0.005
Akut Sigara	415,58	110,76	390,30	310,90	651,00	
Kronik Sigara	341,50	134,01	329,40	207,50	625,80	



Şekil 4.1. GLP-1 ortalama ve ss değerlerinin karşılaştırılması.

Çizelge 4.4. GLP-1 düzeylerinin karşılaştırılması.

Ölçümler	n	Sıra Ortalaması	X2	S	p
Kontrol	7	2,14	6,000	2	0,005
Akut	7	2,57			
Kronik	7	1,29			

Veriler daha ayrıntılı incelendiğinde Akut sigara grubunun ortalama serum GLP-1 seviyesi kronik gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi($p=0,048$). Akut sigara grubunun ortalama serum GLP-1 seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1$). Benzer şekilde kontrol grubunun ortalama serum GLP-1 seviyesi kronik sigara grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,326$) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. GLP-1 düzeylerinin ikili karşılaştırılması.

	p
Kontrol-Akut	1
Kontrol-Kronik	0,326
Akut-Kronik	0,048

4.4. GRUPLAR ARASINDA DPP-4 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Grubun kontrol ölçümünde DPP-4 düzey ortalaması $51,65 \pm 13,02$, akut dönem sigara maruziyeti sonrası DPP-4 ortalaması $51,12 \pm 11,03$, kronik dönem maruziyet ortalaması ise $59,33 \pm 29,17$ 'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,867$) (Çizelge 4.6).

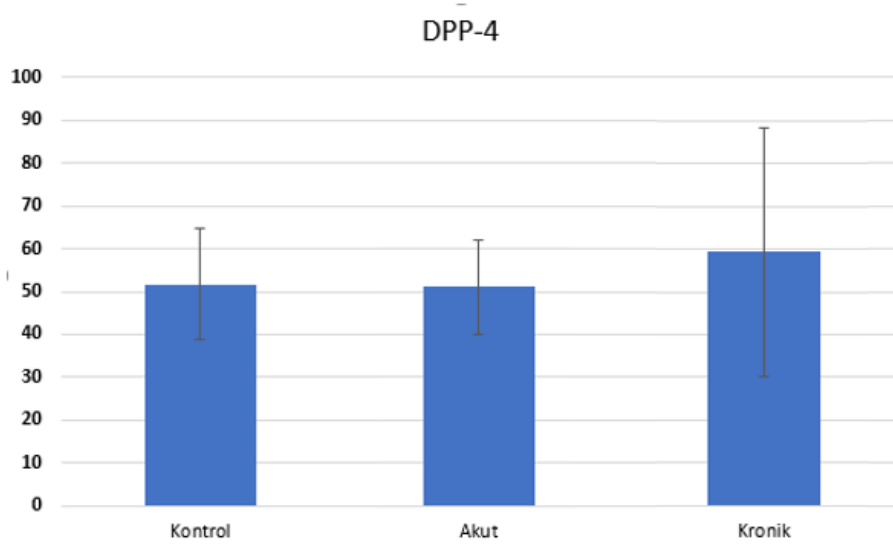
Çizelge 4.6. DPP-4 değerleri için gruplarının ortalama, ss ve ortanca (min-maks) değerleri.

Grup	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Min	Maks	p
Kontrol	51,65	13,02	49,82	32,82	72,59	0,867
Akut Sigara	51,12	11,03	47,48	38,05	67,76	
Kronik Sigara	59,33	29,17	53,70	29,72	113,40	

Kronik sigara grubunun DPP-4 düzeyi kontrol ve akut sigara gruplarına göre daha fazla bulunmuştur ancak bu düzey istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çizelge 4.7. DPP-4 düzeylerinin karşılaştırılması.

Ölçümler	n	Sıra Ortalaması	X2	S	p
Kontrol	7	2,14	0,286	2	0,867
Akut	7	1,86			
Kronik	7	2,0			



Şekil 4.2. DPP-4 ortalama ve ss değerlerinin karşılaştırılması.

Sigaranın başta solunum sistemi olmak üzere immün, kardiyovasküler gibi birçok sistem üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bu etkiler sigaranın içerdiği binlerce zararlı maddeden kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda sigaranın uzun süre kullanımı T lenfositlerinde hasara sebep olduğu anlaşılmıştır. Sigaranın içerdiği nikotinin ise nöroendokrin sistem gibi birçok sistemi etkilediği görülmüştür [23], [30].

Sigara dumanı uygulanan farelerin solunum sisteminde ya da cilt dokularında tümör oluşumları meydana gelmiştir. Ayrıca, enfeksiyona yatkınlığı artırdığı ve bağışıklık sisteminde hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir [23], [31].

Sigara dumanı uygulanan sıçanlarda östaki borusu mukozası histolojik olarak değerlendirildiğinde; silia kaybı, goblet hücrelerinde azalma ve skuamoz metaplazi gözlemlenmiştir [109]. Yang ve ark. yaptıkları çalışmada gebe fareler 2 hafta boyunca günde 2 saat sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Bu maruziyet sonunda karaciğer hasarı, hepatik steatozu artırdığı ayrıca hepatoselüler apoptozu ve inflamatuvar yanıtı sebep olduğu göstermiştir [110].

Rogers ve ark. yaptığı çalışmada sıçanlar 14 gün boyunca 25 sigaraya maruz bırakılmış, içme suyuna %1 oranında N-asetilsistein katılmıştır. Hava yolunun dört farklı yerinde epitel kalınlığına bakılmıştır. Üç yerde epitel kalınlığı %37-72 oranında artmış, salgı hücre sayısı ise dört bölgede %102-421 oranında artmıştır. Nötr glikoprotein içeren salgı hücreleri azalmış, asidik glikoprotein salgı hücreleri ise artmıştır. N-asetilsistein eklendiğinde sigara dumanı kaynaklı epitel kalınlaşmayı ve asidik glikoprotein içeren

salgı hücrelerin artmasını engellemiştir. Yani N-asetilsistein katılması hücre ve epitel hipertrofisini engellemiştir [111]. Park ve ark. oksidatif etkisine bakmak için 30 gün boyunca farelere sigara dumanına maruz bırakıp DNA'daki hücre serbest glutatyonu, protein S-tiyolasyon derecesini ve 8-okso-29-deoksiguanozini ölçmüşlerdir. Dokularda toplam serbest glutatyon önemli derecede azalmış, 8-okso-29-deoksiguanozini artmıştır. Sadece akciğerde yüksek seviyelerde oksitlenmiş glutatyon ve protein S-tiyolasyonu görülmüştür [112].

Çalışmamızda bu araştırmalar göz önünde bulundurarak üç grup oluşturuldu. Akut sigara grubundaki sıçanlar 1 gün boyunca, kronik grupta ise 14 gün boyunca sigara dumanına maruz bırakıldı. Üçüncü gruba ise temiz ortam havası solutuldu. Sigarada bulunan nikotin bize bu çalışmada sigaranın GLP-1 hormonunu ve buna bağlı olarak DPP-4 enzimini etkileyebileceğini düşündürdü.

Yapılan çalışmalarda sigaranın içeriğinde bulunan nikotinin GLP-1 mekanizması ile bağlantılı olduğu ve birbirini etkilediği gösterilmiştir. GLP-1 etkilerine sahip ilaçlarla yapılan çalışmalarda bu ilaçların nikotin alımını azalttığı bilinmektedir. Nikotin, nukleus traktus solitariustaki GLP-1 nöronlarını uyarır. GLP-1 iletimi interpeduncular çekirdeğe giden uyarıcı sinyallerin artmasına neden olur. Bu sinyal nikotine olan yönelimi azaltır, kaçınma davranışına teşvik eder. Bu sayede GLP-1'in nikotin alımını düzenlediği düşünülmektedir [113]. Bağımlılık oluşumunda nikotinin mezolimbik dopamin sistemi üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Bu durumda GLP-1 reseptörünün insanlarda nikotin alışkanlığını terk etmede tedavi stratejileri geliştirmek için hedef haline getirir. Eksendin-4 ile yapılan çalışmada farelere nikotin verilmiştir. Farelerde bu ilaç dopamin salınımı ve lokomotor stimülasyonu azaltmıştır. GLP-1 reseptörü çıkarılmış farelerde nikotin tüketim davranışı artmıştır. GLP-1'in salınmasına neden olan genlerde ya da iletilerde meydana gelen bir işlevsizliğin nikotin alımını artırdığı gösterilmiştir [6]. Diyabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada ise gruplara nikotin ve insülin verilmiştir. Bunun sonucunda diyabetik sıçanlarda serumda GLP-1 artışı görülmüştür. İnsülin verilen grupta ise bu artış daha fazla olmuştur [8].

GLP-1RA'lar obezite ya da fazla kilolu yetişkinlerde kilo yönetimi için de kullanılmaktadır. Obez yetişkinler ile yapılan bir çalışmada liraglutid günde bir kez olmak üzere 16 hafta boyunca verilmiştir. Liraglutidin vücut yağını önemli derecede azalttığı, iştah ve tat tercihini düzenlediği görülmüştür [114]. Obez hastalar üzerinde yapılan başka

bir çalışmada liraglutid 2 yıl boyunca tedavi olarak uygulanmış ve uzun vadede etkisi gözlemlenmiştir. İlaç hastalarda 2 yıl boyunca iyi tolere edilmiş ve kilo kaybına neden olmuştur. Sonuç olarak kardiyovasküler hastalıkların görülme riskini azaltmıştır [115].

Son zamanlarda obezite, diyabet gibi hastalıkların tedavisinde GLP-1 analogları ya da DPP-4 inhibitörleri fazlaca tercih edilmektedir. Tedavide bunların kullanılması glisemik kontrolü iyileştirmeye ve beta hücresi kaybını önlemeye yardım eder. Ayrıca diyabette kullanılan diğer ilaçlar gibi hipoglisemiye neden olmaması yüzünden tercih edilebilir. Tip 2 diyabette görülen kilo alımı da, bu tedavi yaklaşımları ile azalmaktadır [67].

Alzheimer hastalığının amiloid β modelini üzerinde liraglutidin etkilerine bakılan çalışmada 8 hafta boyunca farelere liraglutid verilmiş ve sonuç olarak tau fosforilasyonunu azalttığı, Y Maze ve Morris Su Labirentinde hafıza bozulmalarını önlediği, hipokampal CA1 bölgesindeki piramidal nöronların yapısal değişikliklerini azalttığı görülmüştür [15]. Yine alzheimer hastalığının amiloid modelinde hipokampal nöronal kayıp ile ilişkili uzamsal bellek fonksiyonundaki düşüşü geciktirmiş ya da kısmen durdurmuştur. Bu sonuçlara göre liraglutidin bilişsel bozulmayı azalttığını söylenmektedir [64].

Parkinson hastalığı üzerinde eksendin-4 denenmiş ve subventriküler nöral kök hücreleri üzerinde fonksiyonel etkileri incelenmiştir. Nöral kök hücreler izole edildiğinde GLP-1R mRNA'sı ve proteini ürettiği görülmüştür. Ayrıca eksendin-4 in vitro olarak bu hücrelerin sayısını, mikrotübül ile ilişkili protein 2, β -III-tubulin ve nöron spesifik enolazını artırmıştır. Bu hastalığın 6-hidroksidopamin modelinde 3 hafta boyunca eksendin-4 verildiğinde hayvanlarda birkaç hafta boyunca amfetaminden dolayı rotasyonda azalma görülmüştür. Histolojik analizlerde substantia nigra tirozin hidroksilaz ve veziküler monoamin taşıyıcı 2-pozitif nöronların sayısı önemli ölçüde artmıştır. Eksendin-4 ile birlikte bromodeoksiüridin intraperitoneal olarak verildiğinde bromodeoksiüridin-pozitif hücreleri ve doublecortin proteini üreten nöronal öncü hücrelerinin sayısını artırmıştır. Eksendin-4, parkinson hastalığında dopaminerjik nöronlarının belirteçleri için pozitif hücre sayısını artırdığı, nörojenezini desteklediği, dopamin anormalliklerini düzeltebildiği için önemli hale gelmiştir [14].

Serebral iskemi reperfüzyon hasarında eksendin-4 kullanılmıştır. Bir saat fokal serebral iskemi sonrasında ilaç uygulanmıştır. Eksendin-4 enfarktüs hacmini azaltmış,

fonksiyonel eksikliği daha iyi hale getirmiş, oksidatif stresi, inflamatuvar yanıtı ve reperfüzyondan sonra hücre ölümünü azaltmıştır. Bunlara bağlı olarak ise eksendin-4'ün nöro-koruyucu etkilere sahip olduğu söylenmiştir [13].

Yapılan tüm bu çalışmalara bakıldığında GLP-1 analogları ya da DPP-4 inhibitörlerinin çeşitli hastalıklarda tedavi seçeneği olarak kullanımının gün geçtikçe arttığını söyleyebiliriz.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda wistar albino dişi sıçanlar akut olarak 1 ve kronik olarak 14 gün boyunca sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Sıçanlardan alınan serumlarda GLP-1 ve DPP-4 düzeylerine bakılmıştır. Sigara dumanına maruziyet sonrası GLP-1 düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Akut sigara dumanı maruziyeti ortam havası verilen sıçanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da akut maruziyet GLP-1 düzeyini artırmıştır. Akut grup ile kronik grubun karşılaştırılmasında, akut maruziyette GLP-1 düzeyi, kronik maruziyete göre daha fazla artışı bulunmuştur. Kronik maruziyette ise GLP-1 düzeyi diğer gruplara göre daha az bulunmuştur. Bu durumun kronik gruptaki DPP-4 düzeyinin, GLP-1 düzeyi üzerindeki azaltıcı etkisinden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Gruplar arasında DPP-4 düzeyleri için kronik grupta; akut ve kontrol gruplarına göre bir artış söz konusudur fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Önceki çalışmalardan nikotin ve GLP-1 arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Nikotin alımının GLP-1 salınımı için olan yolu yani arka beyin nöronlarını etkilediği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki sigara dumanının kronik ve akut olarak maruziyeti karşılaştırıldığında GLP-1 hormonunu artırıcı mekanizmayı akut maruziyetin artırdığı bulunmuştur.

Sigara içimi ülkemizde hem ekonomi hem de sağlık açısından bize zarar veren bir konudur. Sadece sigara içme değil dumanına maruz kalma da insan sağlığına ciddi tehlike oluşturur. Sigarada bulunan nikotinin GLP-1 üzerinde etkisi olduğuna dair bilgiler yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrasında GLP-1 hormonu ve DPP-4 enzim inhibitörü üzerindeki etkisinin birlikte inceleneceği ilk çalışma niteliğini taşıyacaktır. Sonuç olarak sigara dumanı maruziyetin GLP-1'i artırdığı dolaylı olarak ise DPP-4 artışını sağlayarak DPP-4 üzerinden GLP-1'i azalttığı sonucuna varılmıştır.

Bu konuda daha uzun süreli ve daha yüksek miktarda sigara dumanı maruziyetinin, değerlerin değişiminde daha etkin bir rol oynayacağı düşünülmektedir. Bu bulgularla bağlantılı olarak sigara ile yapılabilecek çalışmalar, GLP-1 ve DPP-4'ün mekanizmasını etkileyen hastalıklara yönelik yeni tedavi yöntemlerine ışık tutabilir.

6. KAYNAKLAR

- [1] A. W. Bergen, N. Caporaso, “Cigarette Smoking”, *Journal of the National Cancer Institute*, c. 91, sayı 16, ss. 1365-1375, 1999.
- [2] A. Duncan vd., “Habenular TCF7L2 links nicotine addiction to diabetes”, *Nature*, c. 574, sayı 7778, ss. 372–377, 2019.
- [3] L. Czakó, A. Vincze, M. D. Li, X. Gui, ve Z. Yang, “Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge”, *Frontiers in Physiology*, c. 12, s. 673341, 2021.
- [4] A. Csordas ve D. Bernhard, “The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke”, *Nature Reviews Cardiology*, c. 10, sayı 4, ss. 219–230, 2013.
- [5] J. J. Holst, “Incretin hormones and the satiation signal”, *International Journal of Obesity*, c. 37, sayı 9, ss. 1161–1168, 2013.
- [6] L. M. Tuesta vd., “GLP-1 acts on habenular avoidance circuits to control nicotine intake”, *Nature Neuroscience*, c. 20, sayı 5, ss. 708–716, 2017.
- [7] G. R. Norton ve B. Barske, “The role of aversion in the rapid-smoking treatment procedure”, *Addictive Behaviors*, c. 2, sayı 1, ss. 21–25, 1977.
- [8] B. Cruz vd., “Insulin modulates the strong reinforcing effects of nicotine and changes in insulin biomarkers in a rodent model of diabetes”, *Neuropsychopharmacology*, c. 44, sayı 6, ss. 1141–1151, 2019.
- [9] C. R. Ferrario vd., “Homeostasis meets motivation in the battle to control food intake”, *Journal of Neuroscience*, c. 36, sayı 45, ss. 11469–11481, 2016.
- [10] D. J. Drucker, J. F. Habener, ve J. J. Holst, “Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides”, *Journal of Clinical Investigation*, c. 127, sayı 12, ss. 4217–4227, 2017.
- [11] S. Dalle, R. Burcelin, ve P. Gourdy, “Specific actions of GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors for the treatment of pancreatic β -cell impairments in type 2 diabetes”, *Cellular Signalling*, c. 25, sayı 2, ss. 570–579, 2013.
- [12] E. Egecioglu, J. A. Engel, ve E. Jerlhag, “The Glucagon-Like Peptide 1 Analogue, Exendin-4, Attenuates the Rewarding Properties of Psychostimulant Drugs in Mice”, *PLoS One*, c. 8, sayı 7, ss. 1–7, 2013.
- [13] S. Teramoto vd., “Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia”, *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, c. 31, sayı 8, ss. 1696–1705, 2011.
- [14] G. Bertilsson vd., “Peptide Hormone Exendin-4 Stimulates Subventricular Zone Neurogenesis in the Adult Rodent Brain and Induces Recovery in an Animal Model of Parkinson’s Disease”, *Journal of Neuroscience*, c. 28, sayı 2, ss. 326–338, 2008.

- [15] L. Qi vd., “Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model”, *European Journal of Pharmacology*, c. 783, ss. 23–32, 2016.
- [16] A. Dudu vd., “Respiratory Effects of Treatment with a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in Patients Suffering from Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, c. 17 ss. 405-414, 2022.
- [17] K. Pondel, K. Kawałko, K. Bielewicz, A. Chmura, ve A. Karaś, “Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists on the example of semaglutide on the cardiovascular system and their role in the treatment of obesity.”, *Journal of Education, Health and Sport*, c. 12, sayı 9, ss. 55–60, 2022.
- [18] J. Drope vd., (2022, Ağustos). *The Tobacco Atlas. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies*. ss. 52 2018. [Online]. Erişim: <https://tobaccoatlas.org>.
- [19] M. Borgerding ve H. Klus, “Analysis of complex mixtures - Cigarette smoke”, *Experimental and Toxicologic Pathology*, c. 57, sayı 1, ss. 43–73, 2005.
- [20] J. A. Dye, K. B. Adler, ve J. A. Dye, “Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract”, *Thorax*, c. 49, sayı 8, ss. 825–834, 1994.
- [21] W. A. Pryor, “Biological effects of cigarette smoke, wood smoke, and the smoke from plastics: The use of electron spin resonance”, *Free Radical Biology and Medicine*, c. 13, sayı 6, ss. 659–676, 1992.
- [22] L. E. C. Alexander, S. Shin, ve J. H. Hwang, “Inflammatory diseases of the lung induced by conventional cigarette smoke a review”, *Chest*, c. 148, sayı 5, ss. 1307–1322, 2015.
- [23] C. Wright, “Standardized methods for the regulation of cigarette-smoke constituents”, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, c. 66, ss. 118–127, 2015.
- [24] D. K. Bhalla, F. Hirata, A. K. Rishi, ve C. G. Gairola, “Cigarette smoke, inflammation, and lung injury: A mechanistic perspective”, *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, c. 12, sayı 1, ss. 45–64, 2009.
- [25] K. M. Cummings, A. Brown, ve R. O’Connor, “The cigarette controversy”, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, c. 16, sayı 6, ss. 1070–1076, 2007.
- [26] Z. A. Solak, T. Göksel, E. Erdinç, ve H. Üstün, “Sigara ile İlişkili Ciddi Akciğer Hastalığı Olanların Sigara İçen Yakınlarında Sigara Bırakma Tedavisinin Başarısı”, *Toraks Dergisi*, c. 3, sayı 3, ss. 248–252, 2002.
- [27] S. Chapman, “Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control”, *Tobacco control*, c. 8, sayı 2, ss. 196-201, 1999.
- [28] M. B. Reitsma vd., “Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019”, *Lancet*, c. 397, sayı 10292, ss. 2337–2360, 2021.
- [29] M. L. Sopori ve W. Kozak, “Immunomodulatory effects of cigarette smoke”, *Journal of Neuroimmunology*, c. 83, sayı 1–2, ss. 148–156, 1998.
- [30] D. Hoffmann ve I. Hoffmann, “The changing cigarette, 1950-1995”, *Journal of*

Toxicology and Environmental Health, c. 50, sayı 4, ss. 307–364, 1997.

- [31] J. A. Baron, C. La Vecchia, ve F. Levi, “The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, c. 162, sayı 2, ss. 502–514, 1990.
- [32] C. Dechanet vd., “Effects of cigarette smoking on reproduction”, *Human Reproduction Update*, c. 17, sayı 1, ss. 76–95, 2011.
- [33] W. M. Bayliss ve E. H. Starling, “The mechanism of pancreatic secretion”, *The Journal of physiology*, c. 28, ss. 325–353, 1902.
- [34] J. C. Brown ve J. R. Dryburgh, “Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans”, *Canadian journal of biochemistry*, c. 49, sayı 8, ss. 867–872, 1971.
- [35] C. Ørskov, L. Rabenhøj, A. Wettergren, H. Kofod, ve J. J. Holst, “Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans”, *Diabetes*, c. 43, sayı 4, ss. 535–539, 1994.
- [36] A. Waget vd., “Physiological and pharmacological mechanisms through which the DPP-4 inhibitor sitagliptin regulates glycemia in mice”, *Endocrinology*, c. 152, sayı 8, ss. 3018–3029, 2011.
- [37] J. E. Campbell ve D. J. Drucker, “Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action”, *Cell Metabolism*, c. 17, sayı 6, ss. 819–837, 2013.
- [38] L. L. Baggio ve D. J. Drucker, “Biology of Incretins: GLP-1 and GIP”, *Gastroenterology*, c. 132, sayı 6, ss. 2131–2157, 2007.
- [39] M. R. Hayes, B. C. De Jonghe, ve S. E. Kanoski, “Role of the glucagon-like-peptide-1 receptor in the control of energy balance”, *Physiology and Behavior*, c. 100, sayı 5, ss. 503–510, 2010.
- [40] J. Seufert vd., “Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, c. 84, sayı 2, ss. 670–676, 1999.
- [41] R. Eissele vd., “Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man”, *European Journal of Clinical Investigation*, c. 22, sayı 4, ss. 283–291, 1992.
- [42] J. J. Holst, “The physiology of glucagon-like peptide 1”, *Physiological Reviews*, c. 87, sayı 4, ss. 1409–1439, 2007.
- [43] G. E. Lim ve P. L. Brubaker, “Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell: The view from within”, *Diabetes*, c. 55, sayı Ek 2, 2006.
- [44] P. L. Brubaker, “The glucagon-like peptides: Pleiotropic regulators of nutrient homeostasis”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, c. 1070, ss. 10–26, 2006.
- [45] M. T. and H. S. K. Suda, H. Takahashi, N. Fukase, H. Manaka, “Distribution and molecular forms of glucagon-like peptide in the dog”, c. 45, sayı 19, ss. 1793–1798, 1989.
- [46] D. D’Alessio, “Is GLP-1 a hormone: Whether and When?”, *Journal of Diabetes Investigation*, c. 7, ss. 50–55, 2016.

- [47] Y. S. Lee ve H. S. Jun, “Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells”, *Metabolism: Clinical and Experimental*, c. 63, sayı 1, ss. 9–19, 2014.
- [48] D. Sharma, S. Verma, S. Vaidya, K. Kalia, ve V. Tiwari, “Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges”, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, c. 108, sayı August, ss. 952–962, 2018.
- [49] C Herrmann, R Göke, G Richter, H C Fehmann, R Arnold, “Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients”, *Digestion*, c. 56, sayı 2, ss. 117–126, 1995.
- [50] M. A. Nauck, I. Vardarli, C. F. Deacon, J. J. Holst, ve J. J. Meier, “Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: What is up, what is down?”, *Diabetologia*, c. 54, sayı 1, ss. 10–18, 2011.
- [51] D. J. Drucker ve M. A. Nauck, “The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes”, *Lancet*, c. 368, sayı 9548, ss. 1696–1705, 2006.
- [52] G. B. Fehmann HC, Göke R, “Cell and Molecular Biology of the Incretin Hormones Glucagon-Like Peptide-I and Glucose-Dependent Insulin Releasing Polypeptide”, *Endocrine reviews*, c. 16, sayı 3, s. 497, 1995.
- [53] P. L. Brubaker ve Y. Anini, “Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2”, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, c. 81, sayı 11, ss. 1005–1012, 2003.
- [54] J. Buteau, S. Foisy, E. Joly, ve M. Prentki, “Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic β -cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor”, *Diabetes*, c. 52, sayı 1, ss. 124–132, 2003.
- [55] C. Hölscher, “Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases”, *Journal of Endocrinology*, c. 221, sayı 1, ss. T31–T41, 2014.
- [56] M. J. During vd., “Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection”, *Nature Medicine*, c. 9, sayı 9, ss. 1173–1179, 2003.
- [57] E. Franek, G. Gajos, J. Gumprecht, A. Krętowski, B. Zahorska-Markiewicz, ve M. T. Małecki, “The role of glucagon-like peptide 1 in glucose homeostasis and in other aspects of human physiology”, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, c. 119, sayı 11, ss. 743–751, 2009.
- [58] A. Flint, A. Raben, A. Astrup, ve J. J. Holst, “Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans”, *Journal of Clinical Investigation*, c. 101, sayı 3, ss. 515–520, 1998.
- [59] Y. Li, T. Hansotia, B. Yusta, F. Ris, P. A. Halban, ve D. J. Drueker, “Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates β cell apoptosis”, *Journal of Biological Chemistry*, c. 278, sayı 1, ss. 471–478, 2003.
- [60] S. Hoffman, D. Alvares, ve K. Adeli, “GLP-1 attenuates intestinal fat absorption and chylomicron production via vagal afferent nerves originating in the portal vein”, *Molecular Metabolism*, c. 65, sayı Eylül, s. 101590, 2022.
- [61] S. Madsbad, U. Kielgast, M. Asmar, C. F. Deacon, S. S. Torekov, ve J. J. Holst, “An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists-available

- efficacy and safety data and perspectives for the future”, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, c. 13, sayı 5, ss. 394–407, 2011.
- [62] M. P. Gilbert ve R. E. Pratley, “GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials”, *Frontiers in Endocrinology*, c. 11, sayı Nisan, ss. 1–13, 2020.
- [63] P. Zhong, H. Zeng, M. Huang, W. Fu, ve Z. Chen, “Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis”, *Endocrine*, c. 75, sayı 3, ss. 718–724, 2022.
- [64] H. H. Hansen vd., “The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Improves Memory Function and Increases Hippocampal CA1 Neuronal Numbers in a Senescence-Accelerated Mouse Model of Alzheimer’s Disease”, *Journal of Alzheimer’s Disease*, c. 46, sayı 4, ss. 877–888, 2015.
- [65] A. Dudu vd., “Respiratory Effects of Treatment with a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in Patients Suffering from Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, c. 17, ss. 405–414, 2022.
- [66] R. S. Cvetković ve G. L. Plosker, “Exenatide: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea)”, *Drugs*, c. 67, sayı 6, ss. 935–954, 2007.
- [67] S. Ma, L. We, H. Yang, S. Deng, ve A. M. Jevnikar, “Emerging technologies to achieve oral delivery of GLP-1 and GLP-1 analogs for treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM)”, *Canadian Journal of Biotechnology*, c. 1, sayı 1, ss. 1–10, 2017.
- [68] D. J. Drucker, A. Dritselis, ve P. Kirkpatrick, “Liraglutide”, *Nature Reviews Drug Discovery*, c. 9, sayı 4, ss. 267–268, 2010.
- [69] B. Gallwitz, “Glucagon-like Peptide–1 Analogues for Type 2 Diabetes Mellitus”, *Drugs*, c. 71, sayı 13, ss. 1675–1688, 2011.
- [70] M. S. Rendell, “Albiglutide for the management of type 2 diabetes”, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*, c. 13, sayı 1, ss. 1–8, 2018.
- [71] J. Lau vd., “Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide”, *Journal of Medicinal Chemistry*, c. 58, sayı 18, ss. 7370–7380, 2015.
- [72] G. A. Christou, N. Katsiki, J. Blundell, G. Fruhbeck, ve D. N. Kiortsis, “Semaglutide as a promising antiobesity drug”, *Obesity Reviews*, c. 20, sayı 6, ss. 805–815, 2019.
- [73] M. M. Smits ve D. H. Van Raalte, “Safety of Semaglutide”, *Frontiers in Endocrinology*, c. 12, s. 645563, 2021.
- [74] M. Christensen, F. K. Knop, T. Vilsbøll, ve J. J. Holst, “Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus”, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, c. 20, sayı 4, ss. 549–557, 2011.
- [75] M. A. Pfeffer vd., “Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome”, *New England Journal of Medicine*, c. 373, sayı 23, ss. 2247–2257, 2015.
- [76] M. Sanford, “Dulaglutide: First global approval”, *Drugs*, c. 74, sayı 17, ss. 2097–2103, 2014.

- [77] A. J. Scheen, “Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes”, *Expert Opinion on Biological Therapy*, c. 17, sayı 4, ss. 485–496, 2017.
- [78] L. J. Scott, “Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes”, *Drugs*, c. 80, sayı 2. ss. 197–208, 2020.
- [79] C. J. L. Kueh, “Taspoglutide”, c. 31, sayı 9, ss. 393–395, 2014.
- [80] K. Retterstøl, “Taspoglutide : a long acting human”, c. 18, sayı 9, ss. 1405–1411, 2009.
- [81] E. Egecioglu, P. Steensland, I. Fredriksson, K. Feltmann, J. A. Engel, ve E. Jerlhag, “The glucagon-like peptide 1 analogue Exendin-4 attenuates alcohol mediated behaviors in rodents”, *Psychoneuroendocrinology*, c. 38, sayı 8, ss. 1259–1270, 2013.
- [82] S. Leicht vd., “CD26/dipeptidyl peptidase IV: A comparative study of healthy persons and kidney transplant recipients before and early after transplantation”, *Clinical Biochemistry*, c. 46, sayı 15, ss. 1383–1388, 2013.
- [83] J. L. Bednarczyk, S. M. Carroll, C. Marin, ve B. W. McIntyre, “Triggering of the proteinase dipeptidyl peptidase IV (CD26) amplifies human T lymphocyte proliferation”, *Journal of Cellular Biochemistry*, c. 46, sayı 3, ss. 206–218, 1991.
- [84] J. Huang vd., “Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Autoimmune Disease”, *Frontiers in immunology*, c. 13, s. 830863, 2022.
- [85] C. Klemann, L. Wagner, M. Stephan, ve S. von Hörsten, “Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4’s (DPP4) entanglement in the immune system”, *Clinical and Experimental Immunology*, c. 185, sayı 1, ss. 1–21, 2016.
- [86] B. Omar ve B. Ahrén, “Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors”, *Diabetes*, c. 63, sayı 7, ss. 2196–2202, 2014.
- [87] H. Ikushima vd., “Soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances transendothelial migration via its interaction with mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor”, *Cellular Immunology*, c. 215, sayı 1, ss. 106–110, 2002.
- [88] N. A. Thornberry ve B. Gallwitz, “Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)”, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, c. 23, sayı 4, ss. 479–486, 2009.
- [89] K. Ohnuma, N. Takahashi, T. Yamochi, O. Hosono¹, N. H. Dang, ve C. Morimoto, “Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function”, *Frontiers in Bioscience*, c. 13, ss. 2299–2310, 2008.
- [90] C. Morimoto ve S. F. Schlossman, “The structure and function of CD26 in the T-cell immune response”, *Immunological Reviews*, c. 161, ss. 55–70, 1998.
- [91] I. De Meester, S. Korom, J. Van Damme, ve S. Scharpé, “CD26, let it cut or cut it down”, *Immunology Today*, c. 20, sayı 8, ss. 367–375, 1999.
- [92] M. D. Gorrell, V. Gysbers, G. W. Mccaughan, ve C. Biology, “CD26 : A Multifunctional Integral Membrane and Secreted Protein of Activated Lymphocytes”, *Scandinavian journal of immunology*, c. 54, sayı 3, ss. 249–264, 2001.
- [93] E. S. Andersen, C. F. Deacon, ve J. J. Holst, “Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors?”, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, c. 20, sayı 1,

ss. 34–41, 2018.

- [94] G. A. Herman vd., “Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects”, *Journal of Clinical Pharmacology*, c. 46, sayı 8, ss. 876–886, 2006.
- [95] B. Ahren, “Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events”, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, c. 23, sayı 4, ss. 487–498, 2009.
- [96] D. Dicker, “DPP-4 inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors”, *Diabetes Care*, c. 34, sayı 2, ss. 276–278, 2011.
- [97] C. F. Deacon, “Diabetes: a Comparative Review”, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, c. 13, sayı 7, ss. 7–18, 2011.
- [98] S. Dhillon, “Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus”, *Drugs*, c. 70, sayı 4, ss. 489–512, 2018.
- [99] J. D. Croxtall ve S. J. Keam, “Vildagliptin”, *Drugs*, c. 68, sayı 16, ss. 2387–2409, 2008.
- [100] Y.-L. He, “Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vildagliptin”, *Clinical Pharmacokinetics*, c. 51, sayı 3, ss. 147–162, 2012.
- [101] M. Macauley vd., “Effect of Vildagliptin on Hepatic Steatosis”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, c. 100, sayı 4, ss. 1578–1585, 2015.
- [102] L. P. H. Yang, “Saxagliptin”, *Drugs*, c. 72, sayı 2, ss. 229–248, 2012.
- [103] S. T. Duggan, C. M. Chwieduk, ve M. P. Curran, “Erratum: Aliskiren: A review of its use as monotherapy and as combination therapy in the management of hypertension”, *Drugs*, c. 70, sayı 15, ss. 2011–2049, 2010.
- [104] A. B. Marino ve S. W. Cole, “Alogliptin: Safety, efficacy, and clinical implications”, *Journal of Pharmacy Practice*, c. 28, sayı 1, ss. 99–106, 2015.
- [105] E. D. Deeks, “Linagliptin: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus”, *Drugs*, c. 72, sayı 13, ss. 1793–1824, 2012.
- [106] A. Lewin vd., “Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes”, *Diabetes Care*, c. 38, sayı 3, ss. 394–402, 2015.
- [107] S. K. Garg vd., “Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: Investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial”, *Endocrine Practice*, c. 19, sayı 1, ss. 19–28, 2013.
- [108] J. Pettus, I. Hirsch, ve S. Edelman, “GLP-1 agonists in type 1 diabetes”, *Clinical Immunology*, c. 149, sayı 3, ss. 317–323, 2013.
- [109] I. W. Lee, E. K. Goh, H. J. Roh, C. H. Lee, B. J. Chung, ve K. M. Chon, “Histologic changes in the Eustachian tube mucosa of rats after short-term exposure to cigarette smoke”, *Otology and Neurotology*, c. 27, sayı 3, ss. 433–440, 2006.
- [110] D. Yang vd., “Effects of maternal cigarette smoke exposure on the progression of nonalcoholic steatohepatitis in offspring mice”, *Toxicological Research*, 2022.
- [111] D. F. Rogers ve P. K. Jeffery, “Inhibition by oral n-acetylcysteine of cigarette smoke-induced ‘ bronchitis’ in the rat”, *Experimental Lung Research*, c. 10, sayı

3, ss. 267–283, 1986.

- [112] E. M. Park, Y. M. Park, ve Y. S. Gwak, “Oxidative damage in tissues of rats exposed to cigarette smoke”, *Free Radical Biology and Medicine*, c. 25, sayı 1, ss. 79–86, 1998.
- [113] L. M. Tuesta vd., “GLP-1 acts on habenular avoidance circuits to control nicotine intake”, *Nature Neuroscience*, c. 20, sayı 5, ss. 708–716, 2017.
- [114] H. Kadouh vd., “GLP-1 analog modulates appetite, taste preference, gut hormones, and regional body fat stores in adults with obesity”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, c. 105, sayı 5, 2020.
- [115] A. Astrup vd., “Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide”, *International Journal of Obesity*, c. 36, ss. 843–854, 2012.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Merve UZUNER

Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji A.D. Tezli Yüksek Lisans	Düzce Üniversitesi	2022
Lisans	Odyoloji Bölümü	İstanbul Üniversitesi	2018
Lise		Dede Korkut Anadolu Lisesi	2012