



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN BİREYLERDE SİYALİK ASİT,
İNERLÖKİN-6 VE C-REKİTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

TARLAN SABAMEHR

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi GÖZDE ÜLFER

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca tecrübeleriyle bana örnek olan ve yol gösteren saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nesrin Emekli'ye,

Çalışmam süresince tezimin hazırlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde bana yol gösteren değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Gözde Ülfer' e,

Laboratuvar Çalışmam boyunca bana yardımcı ve destek olan laboratuvar teknikeri Arkadaşım Neslihan Özgün' e,

Deney sürecimde ve her sıkıştığım da bana yardım eden Çağrı Çakıcı 'ya
her zaman olduğu gibi maddi, manevi desteğini eksik etmeyen canım aileme' e,

Çok teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Obezite	6
4.1.1. Tanımı ve prevalansı	6
4.1.2. Obezitenin tanısı.....	6
4.1.3. Obezitenin etiyolojisi	7
4.1.3.1. Obezite gelişmesinde etki eden çevresel faktörler:	8
4.1.3.2. Genetik faktörler	8
4.1.4.Obezitenin yol açtığı hastalıklar.....	8
4.2. Oksidatif Stres	9
4.2.1 Serbest radikaller.....	10
4.2.1.1 Reaktif oksijen türleri.....	11
4.2.1.2. Reaktif nitrojen türleri.....	13
4.2.1.3. Serbest radikallerin vücuttaki etkileri	14
4.2.1.4. Metabolik sendrom(MetS)	15
4.3. C_Reaktif protein(CRP).....	16
4.3.1. CRP yapısı ve biyolojisi.....	16
4.3.1.1 CRP ve obezite arasındaki ilişki	17
4.3.2. Sitokinler	19
4.3.3. İnterlökinler.....	19
4.3.4. İnterlökin-6.....	19
4.3.4.1. IL-6 tanıtımı	19

4.3.4.2. IL-6 ve hastalık	22
4.3.4.3. IL-6 ve akut faz	22
4.3.4.4. IL-6 ve obezite	22
4.4. Siyalik Asit.....	23
4.4.1. Siyalik asit yapısı	23
4.4.2. Siyalikasit ve akut faz reaktantı	26
4.4.3. Siyalik asit ve obezite ilişkisi.....	26
5. MATERYAL ve METOT.....	28
5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri.....	28
5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	28
5.3. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri.....	28
5.3.1 CRP Ölçümü	28
5.3.1.1. Test prensibi	28
5.3.2. IL-6 ölçümü.....	29
5.3.2.1. Test prensibi	29
5.3.2.2. Reaktifler-çalışma solüsyonları.....	29
5.3.3. Total siyalik asit (SA) ölçümü	30
5.3.3.1. Test prensibi	30
5.3.3.2. Reaktifler- çalışma solüsyonları.....	30
5.4. Kullanılan Alet ve Cam Malzemeler.....	31
5.5. Deneyin Yapılışı.....	31
6.BULGULAR	33
6.1. İstatistiksel İncelemeler.....	36
7. TARTIŞMA	37
8.SONUÇ.....	39
9. KAYNAKLAR	40
10. EK-1 ETİK KURUL ONAYI.....	48
11. EK-2. ONAM FORMU	51
12. EK-3. ÖZ GEÇMİŞ.....	52

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AFR	Akut faz reaktant
BKİ/VKİ	Beden kitle indeks/vücut kitle indeks
CHD	Coronary heart disease (koroner kalp hastalığı)
CRP	C Reaktif proteini
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESH	eritrosit sedimentasyon hızı
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp (a)	lipoprotein (a)
LSA	lipide bağlı siyalik asit
MetS	Metabolik sendrom
Neu5Ac	N-asetil nöraminik asit
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes insülininden bağımsız diyabet
NOS	reaktif nitrojen türleri
PCT	prokalsitonin
PSA	Proteine bağlı siyalik asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
SA	Siyalik asit
SAA	serum amiloid A
SAT	Subkutan adipozite
TEKHARF	Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen
TNF-a	Tümör nekrozis faktör- α
TSA	Total siyalik asit
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VAT	Viseral adipozite
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	World health organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1.2.1 Beden Kitle İndeksi	7
Tablo4.1.4.1 Obezitenin yol açtığı hastalıklar(17).....	9
Tablo 5.5.1 Deneyin yapılışı	32
Tablo 6.1 Gruplara göre katılımcıların dağılımları	33
Tablo 6.2 Gruplara göre değerlendirmeler	33
Tablo 6.3 Hasta Grubunda Değişkenler Arası İlişkiler	35



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.2.1 Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması.....	6
Şekil4.2.1 Loksidatif stres.....	10
Şekil 4.2.1.1.1 Serbest radikal oluşum mekanizması.....	11
Şekil 4.2.3 Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu.....	13
Şekil 4.2.1.2.1 SerbestRadikaller	14
Şekil 4.2.1.2.2 Oksidatif StresOluşumu	14
Şekil 4.2.1.4.1Metabolik Sendrom.....	15
Şekil 4.3.1.1Pentamer şeklindeki CRP molekülünün şematik gösterimi.....	17
Şekil 4.3.4.1.1IL-6Vücutta Etkisi	21
Şekil 4.4.1.1Siyalik asit fonksiyonu.....	24
Şekil 6.1 CRP düzeyleri dağılımı.....	34
Şekil 6.2 IL-6 ölçümlerinin gruplara göre dağılımı	34
Şekil 6.3 Siyalik asit ölçümlerinin gruplara göre dağılımı	35
Şekil 6.4: CRP ile İL-6 ilişkisi	36

1. ÖZET

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN BİREYLERDE SİYALİK ASİT, İNTERLÖKİN-6 (IL-6) VE C-REAKTİF PROTEİN (CRP), DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Obezite, vücudun tüm organ ve sistemlerine etki eden vücutta bozukluklara hatta ölümlere yol açabilen kronik ve önemli bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre obezite dünyanın en riskli 10 hastalıklarından biridir (1).

Bu çalışmadaki amacımız obez bireylerde siyalik asit, CRP(C-reaktif protein) ve IL6 (İnterlökin-6) düzeylerini araştırmaktır. Bu amaçla yaşları 18 ile 65 arasında değişen 40 sağlıklı birey (kontrol) ve 40 obez bireyden (deney) 2 grup oluşturuldu. Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi Laboratuvarına başvuran bireylerden rutintetkikler için alınan serumlardasiyalik asit,CRP,IL6 ölçümleri iki grup arasında kıyaslandı.CRP immunotürbidimetrik metotla, siyalik asit spektrofotometrik metod ile ve IL6 ise ECLIA(electrochemiluminescence immunoassay metod) ile ölçüldü.Obez hasta grubunda siyalik asit,CRP ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$).Obezite ile akut faz reaktanı olan CRP ve siyalik asitin anlamlı ilişkisi tespit edildi.Ayrıca inflamasyonda önemli bir sitokin olan IL-6' nın anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

Bulduğumuz sonuçlar eşliğinde inflamasyon ve oksidatif süreçlerin kontrol edilmesiyle obezite takip ve tedavisinde çalışmamızın fayda sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Sözcükler:Obezite siyalik asit, Obezite IL-6, Obezite CRP.

2. ABSTRACT

Investigation and comparison of Sialic Acid, Interlukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels in obese and non-obese individuals

Obesity is a chronic and important disease that affects all organs and systems of the body and can lead to disorders and sudden death in human body. According to the World Health Organization (WHO), obesity is one of the 10 risky diseases in the world.

In this study we aimed to investigate sialic acid, CRP (C-reactive protein), and IL-6 (Interleukin 6) levels in obese cases. the study was conducted on two grup ,40 healthy individuals (control) and 40 obese individuals (patient) ,age 18 - 65 years were included. the study. Serum sialic acid, CRP, IL-6 levels were compared between two groups who applied to Medipol University Mega Hospital Laboratory for routine tests. CRP was measured by immunoturbidimetric method, sialic acid spectrophotometric method and IL-6 by ECLIA (Electrochemiluminescence method). Sialic acid, CRP and IL-6 levels were significantly higher in obese patients ($p < 0,01$). We determined Significant relationship between acute phase reactants like CRP and sialic acid with obesity . In addition, we found a significant increase in IL-6, which is an important cytokine in inflammation.

according to the results ,we believe that our study will be useful in following and treatment of obesity by controlling inflammation and oxidative processes.

Keyword: Obesity sialic acid, Obesity IL-6, Obesity CRP

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, vücuttaki yağ kitlesini vücudun yağsız kitlesine oranının artması ile meydana gelmektedir. Vücudun besinler ile aldığı enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanır(1).

Adipoz doku enerji kaynağıdır enerjiyi ve yağda çözülebilen vitaminleri depolayan, fiziksel koruma görevi olan ve vücut ısını düzenleyici bir dokudur(2).

Obezite adipoz dokunun metabolizmasını ve endokrin sistemin fonksiyonunu değiştirir ayrıca yağ asitleri, hormonlar ve proinflatuar moleküllerin salınımını artırır ki bunlar obeziteye bağlı komplikasyonlara yol açar. Obezite, toplam vücut kitlesinin bir parçasıdır ki nötral yağların (trigliseridler) adipoz dokuda depolanması sebebi ile oluşur, adipoz dokusunun endokrin ve metabolik fonksiyonlarda bozukluk ve değişiklikleri, kilo almada artışa ve buna bağlı fizyolojik sisteminde değişikliklere neden olmaktadır, adipoz dokusunda artış leptin üretiminin düzeylerinde artışa sebep olur ve leptin enerji alma ve depolanması ve aynı zamanda insülin duyarlılığına etki eden önemli bir regülatör hormondur (3).

Obezite oranı son 30 yıldır artmaktadır. Dünya çapında 300 milyondan fazla insan arasında önemli sağlık sorunları yaşanmaktadır(4). Obezite fazla kilolu olmak değildir belki genel bakış ve inanın aksine vücuttaki yağ oranının normalin üstünde olmasıdır, obezitenin evrensel yaygınlığı %8.2 olarak hesaplanmıştır(5).

Fizyolojik parametreler hipertansiyon, insülin duyarlılığı, serum trigliserit ve leptin konsantrasyonları ve aynı zamanda CHD (koroner kalp hastalığı), inme, osteoartrit, uyku apnesi, endometrial meme kanseri, prostat ve kolon gibi çeşitli hastalıklara yol açan bir risk faktörüdür(3, 6).

İnsüline bağlı olmayan diyabet mellitus (NIDDM) riskinin obeziteye bağlı olduğu gösterilmiştir. Metabolik araştırmalara göre obezite insülin reseptörlerinin azaltılmasının yanı sıra insülin direncine sebep olmaktadır. Ancak Glikoz metabolizmasında ortaya çıkan bu değişiklik kilo vermekle birlikte çözünebilir bir sorun olduğu bilinmiştir(7).

Beden kitle indeksi/vücut kitle indeksi (BKİ/VKİ), obeziteyi ölçmek için kullanılan cinsiyet farklılığını dikkate almayarak boy ve kiloya bağlı baskın bir indekstir. BKİ Ağırlık (kg) / boyunun karesine (m²) ile hesaplanır (8).

Obezite de teorik olarak alınan enerji ile harcanan enerjinin arasındaki dengesizliği düzelterek kilo alınması önlenir. Ayrıca, sağlıklı gıda seçimlerine sebep olan ve fiziksel aktiviteyi düşüren ve engelleyen ortamlar gibi değişik davranışsal ve sosyal faktörler obeziteye sebep olmaktadır.

Enerji üretimi sırasında, oksijen molekülleri serbest radikalleri oluşturmaktadır. Serbest radikaller reaktif ara ürünlerdir. Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki denge uygun fizyolojik fonksiyon için gereklidir (9). Serbest radikaller; lipitlere, proteinlere ve DNA bileşenlerine zarar verir. Serbest radikal oluşmasını kontrol altına almak için antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir. Fakat bazı durumlarda antioksidan serbest radikallerin zararlı etkisini engel cannot ve böylece oksidatif stres (OS) durumu ortaya çıkar (10).

Obezite, oksidatif stresin artışı ile karakterize edilir. Oksidatif stres obezitenin gelişmesine sebep olan bir mekanizma olabileceği ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara yol açmasında katkıda bulunduğu bildirilmiştir

Oksidatif stres mekanizması ve enflamatuvar faktörleri birbiriyle ilişkili olduğu yanı sıra, bunlarda bozulmalar insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarda da büyük riske sebep olmaktadır (11,12).

Metabolik sendrom; glukoz-insülin metabolizmasında bozukluk, dislipidemi, abdominal obezite ve yüksek kan basıncı ile gözüken ve genel olarak Tip 2 diabetes mellitus ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle bilinen bir bozukluktur (13). Kronik inflamasyonda salınan enflamatuvar sitokinler zarar verici kimyasallardır ve pek çok kronik hastalıklar sürecinde rol almaktadır. Örneğin damar sertliği, artrit, kardiyovasküler, metabolik sendrom, kanser, hipertansiyon, parkinson, astım, alzheimer hastalığı ve diyabet mellitus. Bu hastalıkların tümünün obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çünkü fazla kilo ile birlikte kronik sistemik enflamasyon artmaktadır. (14) Kronik inflamasyon neticesinde damar duvarındaki makrofajlardan

interlökin-6 (IL-6) interlökin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır, Metabolik sendromda IL-6 uyarılması ile C-reaktif protein (CRP)de artış ve bu artışın kardiyovasküler hastalık riskiyle bağlantılı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.

Ayrıca siyalik asidin kardiyovasküler hastalığında mortalite artışı ve serebrovasküler hastalıkla bağlantılı olduğu ve bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmiştir, siyalik asit serum düzeyleri Miyokard infarktüsünden sonra artışgöstermektedir(13).

Yapılan literatür taramasında obezlerde, Siyalik Asit, IL-6 ve CRP düzeylerini karşılaştırılan herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında bizim bu çalışmadaki amacımız obezlerde IL-6 , (CRP) ve siyalik asit değerlerinin belirlenmesi ve bunlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Obezite

4.1.1. Tanımı ve prevelansı

Obezite vücuttaki aşırı yağıbelirten bir terimdir. Obezite, dünyada ciddi bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı,dislipidemi, Tip 2 diabetes mellitus, prostat, inme, kanser gibi birçok hastalığa yol açmaktadır. Obezite çevresel ve genetik etmenlerin birbirini etkilemesinden meydana gelen multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Yüzyıllar öncesindeHipokrat “Ani ölüm şişmanlarda zayıflara göre daha sık görülür” diyerek, obezitenin olumsuz etkileri olduğunu görebilmiştir. Obezite ciddi sağlık sorunlarına sebep olarak, morbidite ve mortaliteartışına yol açmaktadır.Ayrıca kronik bir hastalık olduğuna göre bireysel ve toplumsal sorunlara sebep olur(15).

Obezite ile ilişkili olan ve görülen en önemli hastalık hipertansiyondur. Her 10 kilogram kilo artış ile sistolik kan basıncı 3 mmHg ve diyastolik kan basıncında ise 2,3 mmHg artış gözükmetedir.(16)Dünya çapında önemli bir sorun olmaya başlamıştır ve obezitenin prevelansı günden güne artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan çalışmalarda 2008 yılında obez bireyleri 400 milyondan 2015 yılında 700 milyona artış yapmıştır.DSÖ’ nün verilerine bakarak obezite her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadırki tip 2 diyabetiklerin %80’ini, kalp hastalarının %35’i ve hipertansiyon hastalarının %55’i buna dahildir(17).

4.1.2. Obezitenin tanısı

Beden kitle indeksi/vücut kitle indeksi (BKİ/VKİ), obeziteyi ölçmek için kullanılan cinsiyet farklılığını dikkate almayarak boy ve kiloya bağlı baskın bir endekstir.BKİ Ağırlık (kg) / boy karesi (m²) ile hesaplanır (8).

$$VKİ = \frac{\text{vücut ağırlığı(kg)}}{(\text{boy(m)})^2}$$

Şekil 4.1.2.1 Vücut Kitle İndeksi Hesaplaması

Aşağıdaki tabloda görüleceği gibi DSÖ' ye göre BKİ>30 kg/m² olan bireyler obez olarak sınıflandırılmaktadır. BKİ değeri kişinin vücudundaki yağ miktarı ile ilgili tahmin yürütmeyi de sağlamaktadır(18).

Tablo 4.1.2.1 Beden Kitle İndeksi

BKİ Değeri	Durum
<18.6 kg/m ²	Zayıf
18.5 – 24.9 kg/m ²	Normal Kilolu
25 – 29.9 kg/m ²	Fazla Kilolu
30-34.9	Obezite derece1
35-39.9	Obezite derece 2
>40	Morbid (Aşırı) Obezite derece 3

* Beden Kitle İndeksi Beden kitle indeksine göre obezite sınıflaması(17)

Obezite,vücut yağ oranının erkeklerde ortalama %25ve kadınlarda %33'ün üzerine çıkması ile tanımlanmaktadır ve bu oran yaşlanma ile beraber artmaktadır(15).

4.1.3. Obezitenin etiyolojisi

Obezite prevalansı son on yıldırartmaktadır. Bu artış her yaşta, cinsiyette, ırkta ve sigara içme durumuna bağlı olarak ortaya çıkmıştır(19).

Obezitede Çeşitli Risk Faktörleri:(20-22).

- Cinsiyet
- Sigara- alkol kullanımı
- Beslenme alışkanlıkları
- Sosyokültürel etmenler
- Gelir durumu,
- Yaş
- Hormonal ve metabolik etmenler,
- Genetik etmenler,
- Psikolojik problemler,
- Doğum sayısı,
- Doğumlar arası süre,
- Ailede obezite geçmişi,
- Menopoz

Türkiye dahil Tüm dünyada obezite prevelansı gittikçe artmaktadır. Obezite prevelansı Türkiye'de 24788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasının elde ettiği sonuca göre %22 bulunmuştur,TEKHARF çalışmasında 2000 yılında obezite prevelansı %2.9, kadınlarda %43, erkeklerde %21.1 olarak gösterilmiştir. Türkiye'de yüksek doğum sayısı ve düşük eğitim düzeyiolan kadınlarda obezite prevelansı dünya ortalamalarına göre kıyaslanınca çok daha yüksek bulunmuştur(18).

4.1.3.1. Obezite gelişmesinde etki eden çevreselfaktörler:

- Sosyal faktörler
- Kültürel faktörler
- Kişisel faktörler
- Biyolojik faktörler(15).

4.1.3.2. Genetik faktörler

Son yıllardakiçalışmalara göre obezitenin %25- %40 oranında ırsi olduğu ortaya çıkmıştır. Tek bir gen veya birçok gende bozukluklar obezitenin gelişimine neden olmaktadır. Çevresel etmenlerin ve genetik yapının yatkınlığının etkisinden obezite meydana gelir(23-24).

4.1.4.Obezitenin yol açtığı hastalıklar

Obezite prevelansıarttıkça obeziteye bağlı hastalıklarda da artış görülmektedir

Tablo4.1.4.1 Obezitenin yol açtığı hastalıklar(17)

1. Metabolik-hormonal komplikasyonlar • Metabolik sendrom • Tip 2 diyabet • İnsülin direnci, hiperinsülinemi • Dislipidemi 2. Kardiyovasküler sistem hastalıkları • Serebrovasküler hastalık • Konjestif kalp yetersizliği • Koroner kalp hastalığı • Tromboembolik hastalık 3. Solunum sistemi hastalıkları • Obezite-hipoventilasyon sendromu • Uyku apne 4. Sindirim Sistemi Hastalıkları • Safra kesesi hastalığı • Karaciğer hastalığı • Gastroözofajiyal Reflü hastalığı	5. Polikistik Over Sendromu 6. İmmün sistem disfonksiyonu 7. Cilt hastalıkları 8. Cerrahi komplikasyonlar 9. Kanser • Meme • Kolon • Dişi üreme: serviks, endometrium, over • Safra kesesi • Prostat 10. Obezitenin mekanik komplikasyonları • Osteoartrit • Artmış karın içi basıncı, 11. Psiko-sosyal komplikasyonlar
---	---

4.2. Oksidatif Stres

Obezite, metabolik sendrom gelişimine neden olan temel bir faktördür, yağların birikiminde oksidatif stresin artışı obeziteye bağlı metabolik sendrom da önemli bir patojenik mekanizmadır. İnsanlarda yağ birikimi sistemik oksidatif stres ile ilişkilidir(25).

Serbest radikallerin artışı ve/veya antioksidan savunma sisteminde yetersizlik oksidatif stresin gelişimine sebep olmaktadır.



Şekil4.2.1 Loksidatif stres

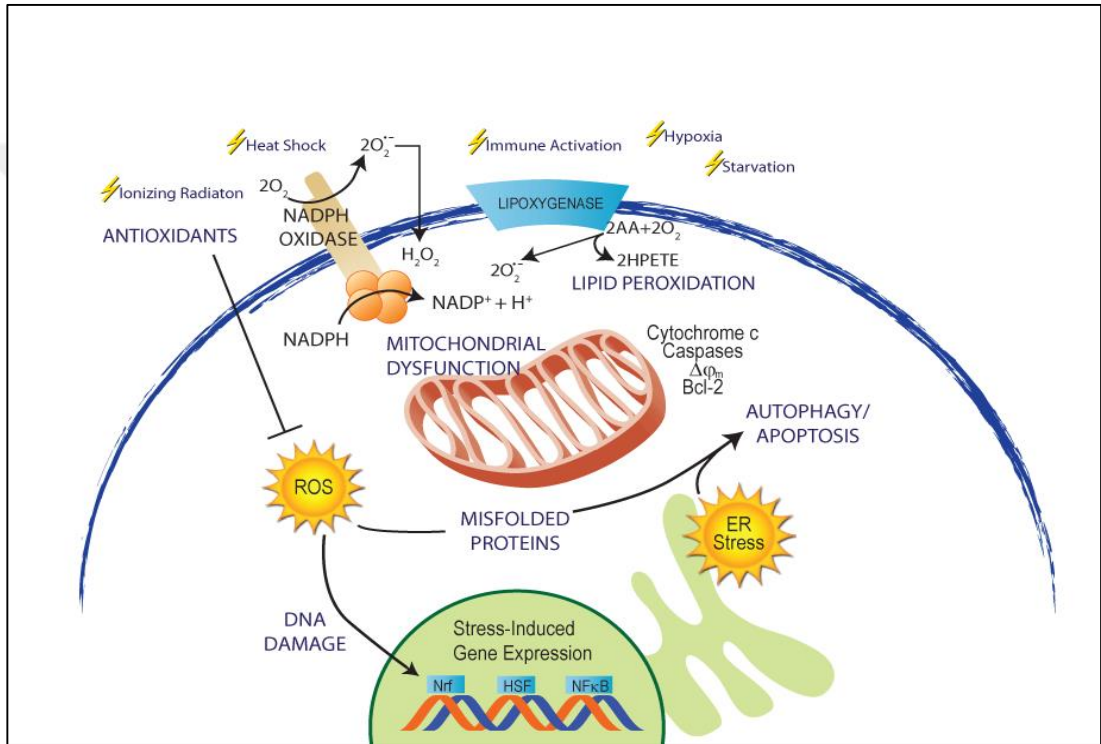
Yanlış ve kötü beslenmek fazla miktarda trans ve serbest yağ asitlerinin tüketimidir. Yağların fazla miktarda tüketilmesi adipoz dokuda depolanmalarına neden olur ve neticede yağ hücrelerinde artış çevredeki hücrelere baskı yaparak onlara zarar verir ayrıca aşırı yağ oksidasyonu meydana gelir ve oksidatif bileşenleri olan serbest yağ asitlerinde artışa neden olur ve böylece antioksidanlar ve serbest yağ asitleri gibi oksidatif bileşikler etkisiz ve yetersiz kalır ve oksidatif stres oluşur(26).

4.2.1 Serbest radikaller

Serbest radikaller son yörüngesinde bir veya daha fazla ortaklaşmamış elektronlardan oluşan atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller; iki gruba ayrılmaktadır reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen(NOS), patolojik durumlarda veya farklı fizyokimyasal koşullarda vücudumuzda çeşitli endojen sistemler tarafından üretilmektedir(9).

4.2.1.1 Reaktif oksijen türleri

Mitokondrideelektron transport zinciri reaksiyonları sonucunda oksijenden su oluşur. Bu süreçte, mitokondride oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmüyor, reaktif oksijen türleri oluşumuna kaynak oluşturur. Oksijen insan hayatı ve aerobik organizmaların yaşamı için elzem olmasına rağmen, vücutta metabolizma sırasında bazı reaktif oksijen türleri üretilmektedir ki vücuda şiddetle zarar verme potansiyeline sahipler(27).



Şekil 4.2.1.1.1 Serbest radikal oluşum mekanizması

Radikal türevler

- * Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$)
- * Hidroksil ($HO^{\cdot}$)
- * Hidroperoksit ($HO_2^{\cdot}$)
- * Peroksi ($ROO^{\cdot}$)
- * Alkoksi ($RO^{\cdot}$)
- * Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)

Radikal olmayan türevler

- * Singlet oksijen (1O_2)
- * Ozon (O_3)
- * Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- * Lipid hidroperoksit ($ROOH$)
- * Hipoklorik asit ($HOCl$)
- * Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Süperoksit radikali (O_2^-)

Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi veya ağır metallerinin otooksidasyonla oluşmaktadır. Direkt olarak zararlı değildir fakat hidrojen peroksit kaynağıdır ve ağır metallerinin indirgeyicisidir. Ayrıca nitrik oksit ile birleşerek nitrik oksidin zararlı etkilerinden sorumludur peroksinitriti oluşturur(28).

Hidroksil radikali ($HO\cdot$)

Reaktif oksijen türlerinin en güçlüsüdür, yarılanma ömrü çok kısadır. Fenton ve Heber-Weis reaksiyonu sonucu oluşan hidrojen peroksitten oluşmaktadır(29).

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

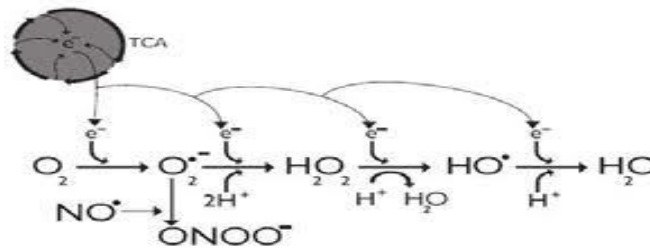
Süperoksit bir veya iki elektron eklenerek peroksidi meydana gelir ve Peroksit ile proton birleşerek hidrojen peroksit oluşur. Asıl üretimi süperoksitin dismutasyonu ile meydana gelmektedir. Serbest radikal olmamasına rağmen oksijenle kolaylıkla reaksiyona girerek bu kategoride yer almaktadır (29).

Hipoklorik asit ($HOCl$)

Kan plazmasında en aktif ve en oksidatif faktördür. Başta proteinler olmak üzere DNA'ya ve lipitlere zarar vermektedir. Önemli hedefi membran proteinleri ve bunların tiyol gruplarıdır (28).

Singlet O_2 (O_2^1)

Hücrelerde üretilir ve zararı daha az radikallerden biridir ve daha ileri etkileşimlerde güçlü oksidan moleküller oluşturabilmektedir. Fe/Cu gibi metallerin varlığında Fenton ve Haber- Weiss reaksiyonlarıyla O_2^1 ve H_2O_2 'den $HO\cdot$ oluşur. Cl^- varlığında O_2^1 ve H_2O_2 varlığında $HOCl$ oluşur. NO ile O_2^1 'den peroksinitrit oluşur (28).



Şekil 4.2.3 Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu

4.2.1.2. Reaktif nitrojen türleri

Nitrik oksit ve nitrojen dioksit Reaktif nitrojen türlerinden oluşur.

Nitrik oksit (NO)

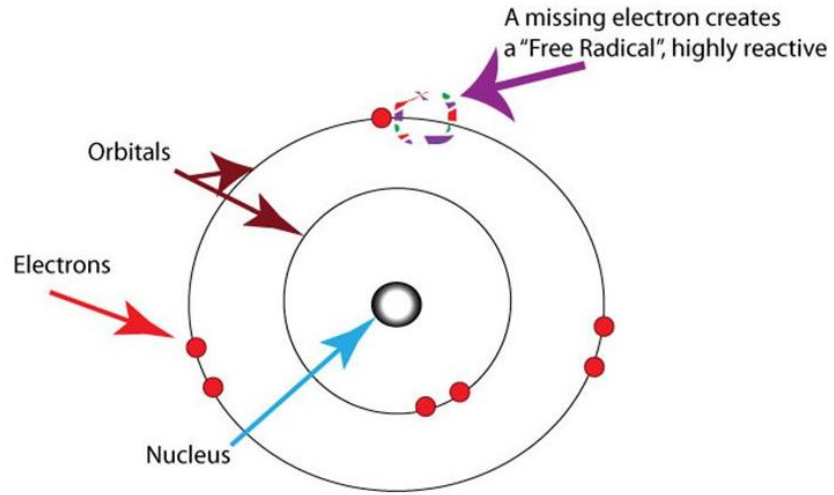
Nitrik oksit (NO.), reaktif azot türlerinin (RNS) en önemlisidir. Nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla Damar endotel hücrelerinde arjininden sentezlenmektedir. NO'nun vücuttaki ROS'lar ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO-) oluşturur. Güçlü bir oksidandır ve bunun da ilerleyen reaksiyonlarda OH radikali oluşturduğu bildirilmiştir.

Nitrojen dioksit (NO₂)

Oldukça reaktiftir ve biyolojik dokular için zararlı bir bileşiktir. NO oksijen ile temasta oksitlenir ve nitrojen dioksit meydana gelir (30). Organizmanın sağlıklı bir yaşama devam edebilmesi için oksidan-antioksidan dengesinin korunması gereklidir.

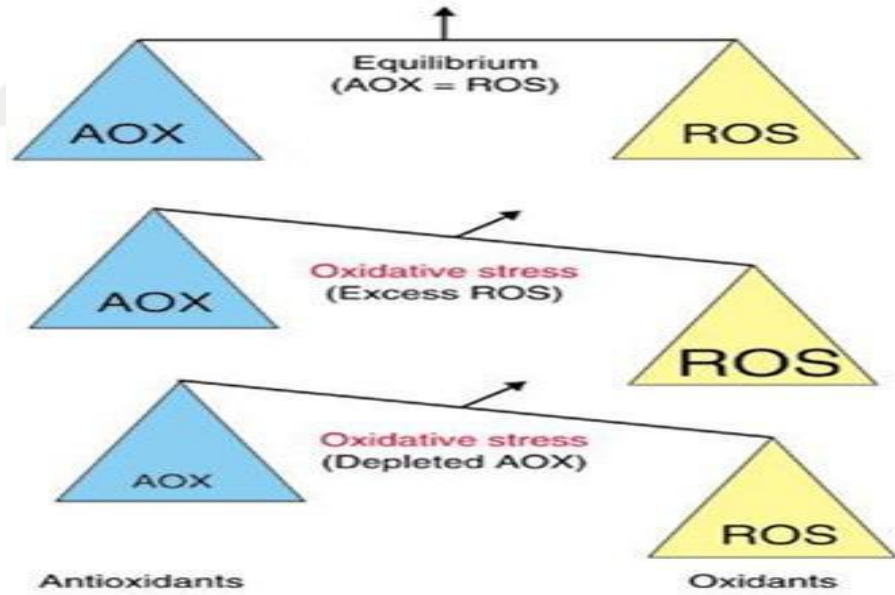
Serbest radikaller hem endojen olarak normal metabolik süreçlerde üretilir ve radyasyon, güneş ışınları, sigara gibi ekzojen etkenler serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır.

Serbest radikaller, reaktif yapıya sahip oldukları için lipitler, nükleik asitler ve proteinler olmak üzere tüm hücre bileşenlerine etki ederek zarar verebilirler. Örnek olarak hücre zarında bozukluklar ve enzimlerin etkisinde değişiklik yaparlar. DNA da zedelenme ve buna bağlı mutasyonlara sebep olurlar. Koenzimlerin etkisini protein ve diğer moleküller ile kovalent bağlar oluşturarak yavaşlamasına neden olurlar (9-31).



Şekil 4.2.1.2.1 SerbestRadikaller

Antioksidan savunma sistemleri serbest radikallerin zararını önlemektedir. Fakat bazı durumlarda antioksidan durum serbest radikallerin zararlı etkisini önleyemez ve oksidatif stres durumu meydana gelir (10).



Şekil 4.2.1.2.2 Oksidatif Stres Oluşumu

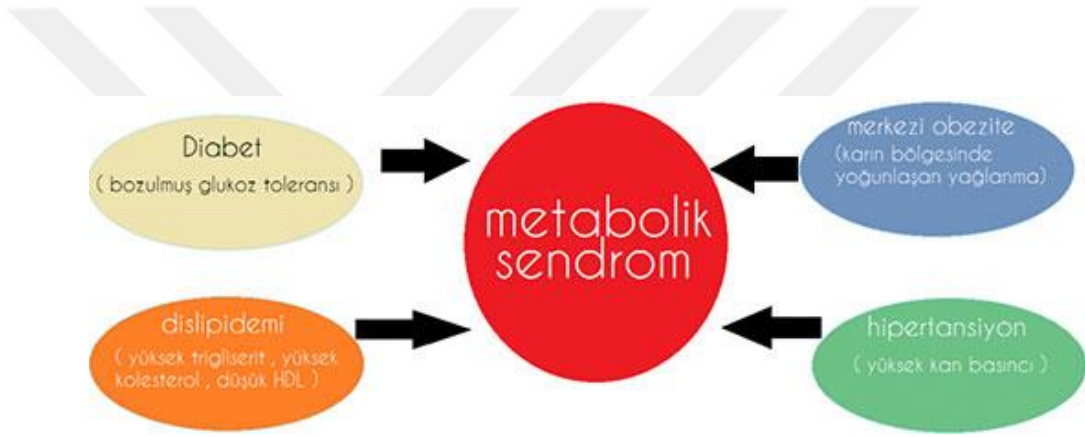
4.2.1.3. Serbest radikallerin vücuttaki etkileri

Serbest radikaller endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmıştır. Endojen serbest radikaller mitokondride üretilir. Ekzojen radikallerin kaynağı ise kimyasallar ve UV ışınlarıdır. Belli dozdaki reaktif nitrojen ve reaktif oksijen türevlerinin

fagositozla enfeksiyonlara karşı koruma, kanser hücrelerini lenfosit ve makrofajlar ile yok etme, hücre büyümesi, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi yararlı etkileri mevcuttur. Ama çok fazla radikalın varlığında radikallerin zararlı etkileri görülmektedir.

4.2.1.4. Metabolik sendrom (MetS)

MetS, abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan basıncının birleşmesinden meydana gelmektedir ve protrombotik durum, proinflamatuar durum, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve üreme bozuklukları dahil olmak üzere diğer komorbiditeler ile ilişkilidir(32).



Şekil 4.2.1.4.1 Metabolik Sendrom

1988'den beri, obezite veya daha da önemlisi abdominal obezite, insülin ve Glikoz metabolizma bozukluğu, hipertansiyon ve dislipidemi gibi birkaç kardiyovasküler risk faktörünün birleşimi Sendrom X diye tanımlanmıştır.

Bu sendroma zamanla farklı isimler verilmiştir: “metabolik sendrom”, “insülin rezistans sendromu”, “plurimetabolik sendrom”, “öldürücü dördlü”, “dismetabolik sendrom”(33).

Metabolic sendromu kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Dislipidemi kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışından sorumlu bir mekanizmadır, yani dislipidemi metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantıya neden olmaktadır(34).

Obezite prevalansı etkileyici bir şekilde artmaktadır. Obezitenin metabolik sendrom üzerinde etkisi ve buna bağlı olarak insülin direnci ve C-reaktif protein ile olan ilişkisi incelenmiştir. Metabolik sendromun prevalansı obezite artışıyla artmakta olduğu gösterilmiştir. Yağların birikiminde oksidatif stresin artışı ve obeziteye bağlı metabolik sendrom da önemli bir patojenik mekanizmadır(35).

Son araştırmalarda inflamatuvar mediatörler ve metabolik sendromun elemanları arasında bağlantı olduğu bildirilmiş, inflamatuvar mediator değerlerin dolaşımında artması kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi ile ilişkilidir. Ayrıca obezite kronik sublinik inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki bağlantının oluşmasına sebep olan faktörlerden birisidir(36).

4.3. C_Reaktif protein(CRP)

CRPhepatositler tarafından sentezlenen bir plazma proteinidir, inflmasyonda hassas ve dinamik bir sistemik markerdir (37).

Karaciğer, akut faz proteinleri için önemli sentez bölgesidir. İnsanlarda, akut faz proteinleri yani CRP ve serum amiloidA'nın artış seviyeleri plazmada gösterilir.Yıllardır akut faz protein sentezinin düzenlenmesinde role sahip olan mediyatörler araştırılıyor, monoksitler tarafından uyarılan sentezlenen ve salgılanan monokinler yani IL-1,IL-6 ve TNF-a; karaciğerde akut faz proteinlerin mediyatörü olarak bildirilmektedir(38). Dolaşımdaki konsantrasyonu, ciddi bir enfeksiyon veya önemli doku hasarına akut yanıtta 10.000 katına kadar yükselebilir(37).

Yaş, cinsiyet, BKİ, adipozite, hareketsizlik, fiziksel aktivite ve sigara içme CRP değerlerini etkilediği düşünülmektedir(39).

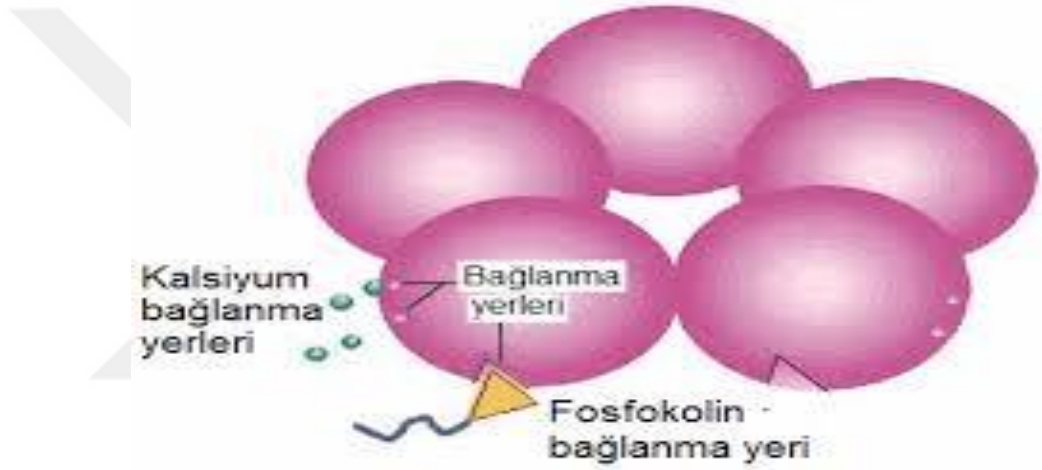
CRP,LDL' ye bağlanır ve atero-sklerotik plaklarda bulunur, bu nedenle CRP'nin koroner kalp hastalığında önemli rolü olabileceği öne sürülmüştür(37).

4.3.1.CRP yapısı ve biyolojisi

CRP, 1930yılında İlk olarak Tillet ve Francis pnömonili hastalarda tanımlanmıştır (40,41).

C-reaktif protein (CRP), homopentamerik yapıya sahipolan bir biri ile aynı ve disk şeklinde 5 alt ünitedenoluşmuş, her biri 23 dalton ağırlığındadır.CRP, ilk kez Streptococcus pneumoniae'nin,somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp ve çöktürme kapasitesine sahip olduğunu tespit edildiği için adlandırılmıştır(42,43).

Yapısal olarak fosfolipid bulunduran fosfolipid, apoptotik veya hasar görmüş plazma membranelarına, plazma proteinlerine bağlanır fakat sağlam hücreye bağlanmaz (44).Akut faz yanıtında hızlıca yükselir, 48 saat içinde binlerce kat artabilir ve hızlı bir şekilde eski seviyesine inebilir.Diüurnal değişmesi yoktur, yaş ve cinsiyet farkı göstermemektedir (45).



Şekil 4.3.1.1Pentamer şeklindeki CRP molekülünün şematik gösterimi

Plazma CRP karaciğerde sentezlenir. CRP'nin plazma yarı ömrü 19 saattir. Yanık, cerrahi, inflamatuvar hastalıklar, travma, akut miyokard infarktüsü maligniteler gibi durumlarda da CRP düzeylere yükselir (46).

Dolaşımdaki CRP seviyesi, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. CRP seviyesinde artışkardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğunu göstergesidir bazı çalışmalara göre CRP risk değerlendirmesinde yeni bir risk faktörü olabileceği göstermektedir(47).

4.3.1.1 CRP ve obezite arasındaki ilişki

Yağ hücreleri beyaz ve ya kahverengidir, kahverengi olan yağ hücreleri temel olarak yeni doğan bebeklerde bulunmaktadır. Adipositler,makrofajlar,endotel

hücreleri, fibroblastlar ve lökositleri içeren beyaz yağ hücreleri hormonal ve enflamatuar sistemlere aktif olarak katılır.

Aşırı yağlanma sistemik inflamasyonla ilişkilidir. Viseral adipozite(VAT) subkutan abdominal (SAT) adipoziteye göre obeziteye bağlı komplikasyonlara daha ilgilidir ve daha proinflamatuar olduğu gösterilmiştir. VAT ayrıca hipertrigliseridemi ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir (48,49).

CRP sağlıklı ve normal insanlardanadır bir proteindir.Prospektif çalışmalar CRP ve IL -6'nın diyabet mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların risk artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle inflamasyon ile obezite ve insülin direnci, diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi obeziteye bağlı olan bozukluklar arasında kritikbir ilişkisi olduğu beyan edilmiştir(48).

Dünya çapında çalışmaların CRP düzeyleri morbidite ve mortalite ile koroner kalp hastalıkları arasında önemli ilişki olduğunu göstermiştir. Lipit düzeyleri arttıkça ve buna bağlı olarak CRPdüzeyleri yükseldikçe koroner arter hastalıkları riski yükselmektedir(50) Ateroskleroz bir enflamatuar süreci olup ve buna bağlı farklı plazma inflamasyon faktörleri koroner hastalığın risk tahminine göre değerlendirebilir ki CRP bu enflamasiyonfaktörlerinden biridir

CRP vücutta inflamasyon, enfeksiyon ve doku zararında akut faz yanıtında çoğalan bir akut faz proteindir(43).AFRleriki gruba ayrılmaktadır. Pozitif AFR ler inflamasyona yanıt olarak serum konsantrasyonları artan ve negatif AFR ler inflamasyona yanıt olarak azalan proteinlerdir.Pozitif AFR'ler, CRP, serum amiloid A (SAA), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) prokalsitonin (PCT) vb sayılabilir(51).

Obezitesigara, diabetes mellitus, üremi, hipertansiyon, fiziksel aktivite, oral hormon tedavisi, kronik yorgunluk, alkol, yaşlılık vb gibi inflamatuvar olmayan veya düşük düzeyli inflamatuvar durumlarda CRP yükselmesi görülebilir(52).

Genel olarak, CRP, TNF-a ve IL-6 serum konsantrasyonları,ağırlık, BMI, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/ kalça ile doğru orantılıdır(53).

Son alışmalar obezitenin inflamatuvar bir durum olabileceğini göstermiştir, Inflamatuvar sitokinleryağ dokusu tarafından salgılanır ve karaciğerde, iskelet kasında insülin direncine sebep olan endokrin etki gösterir,sonuçta hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalıklarına yol açar (54).

4.3.2. Sitokinler

Sitokinlerin yapısı peptit veya glikoproteindir. İmmün ve hematopoetik sistemlerde büyüme ve farklılaşma sitokinler veya interlökinler tarafında regüle edilmektedir(55).

Sitokinler organizmada yabancı maddeler ve antijenlere karşı reaksiyonların düzenlenmesinde ve kontrol edilmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücrelerarası haberleşme ve ilişkileri ayarlayarak sistemik ve lokal inflamatuvar cevapta önemli role sahiptirler.

Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilmektedirler ve özelleşmiş bir dokudan yapılmadıkları için hormon olarak kabul edilemezler. Etkilerini otokrin ve parakrin şeklinde gösterirler. Sitokinlerin salınımı istirahatatta olan hücrelerden gerçekleşemez. Hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanma gerçekleşir.

4.3.3. İnterlökinler

İnterlökinler immün sisteminden salgılanan sitokinlerin önemli bir kısmı olup ve asıl görevleri immün sisteminde hücreleri uyarmaktır(56). İnterlökinler; her biri farklı biyolojik aktiviteye sahip olmaktadır bağışıklık ve enflamasyonda önemli rol oynayan makrofajlar, IL-1 ve IL-6'yı ve T hücreleri IL-2 ve IL-6 retmektedir.

4.3.4. İnterlökin-6

IL-6, 26 kd ağırlında olup 184 amino asit ve iki potansiyel N-glikozilasyon bölgesi artı dört sistein den oluşur (57). İnsanda IL-6 geni 7p21 kromozomunda lokalize olmuştur ve 5 ekson ve 4 intron dan oluşmaktadır.

4.3.4.1. IL-6 tanıtımı

İnterlökin-6 enflamatuvar ve proenflamatuvar etkili bir sitokindir. Monositlerin makrofajlara farklılaşmasını sağlamaktadır(58). Proinflamatuvar ve proaterogenetik

aktiviteleri nedeniyle en çok araştırılan sitokinlerdendir. IL-6, CRP ve fibrinojen gibi aterosklerotik hastalıklarda önemli rol oynar (59).

IL-1, IL-6 ve TNF, immün yanıtı hematopoezin ve enflamasyonun da rol oynayan multifonksiyonel sitokinlerdendir ve işlevleri birbiri ile örtüşmekte olup her biri kendine ait özelliklere sahiptir.

IL-6, B hücrelerin farklılaşma faktörü olarak tanımlanıp ve IL-6'nın asıl fonksiyonlarından biri, antikor indüksiyonudur (60).

IL-6, savunma mekanizmalarında santral role sahiptir. IL-6'nın hematopoetik üzerinde etkisi kanıtlanmıştır in vivo koşullarda spesifik antikor oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir(61).

Hepatik akut faz yanıtının güçlü uyarıcısıdır. Akut faz reaksiyonu, CHD için güçlü bir risk faktörü olan yüksek seviyeli fibrinojen ile ilişkilidir, damar duvarında IL-6 ile monositler otokrin ve parakrin etkisi gösterir ve fibrinojenlerin birikmesinde katkıda bulunur (62).

IL-6, pleiotropik aktiviteye sahip olan bir sitokindir; hepatositlerdeki CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve hepsidin gibi akut faz proteinlerinin sentezini indükler fakat albümin üretimini inhibe eder.

Ayrıca IL-6 antikor üretimini uyarılmasına ve efektör T-hücresi gelişimine sebep olarak elde edilen immünyanıtı üzerinde önemli bir rol oynar, üstelik bazı immün olmayan hücrelerin farklılaşmasına veya çoğalmasına sebep olur.

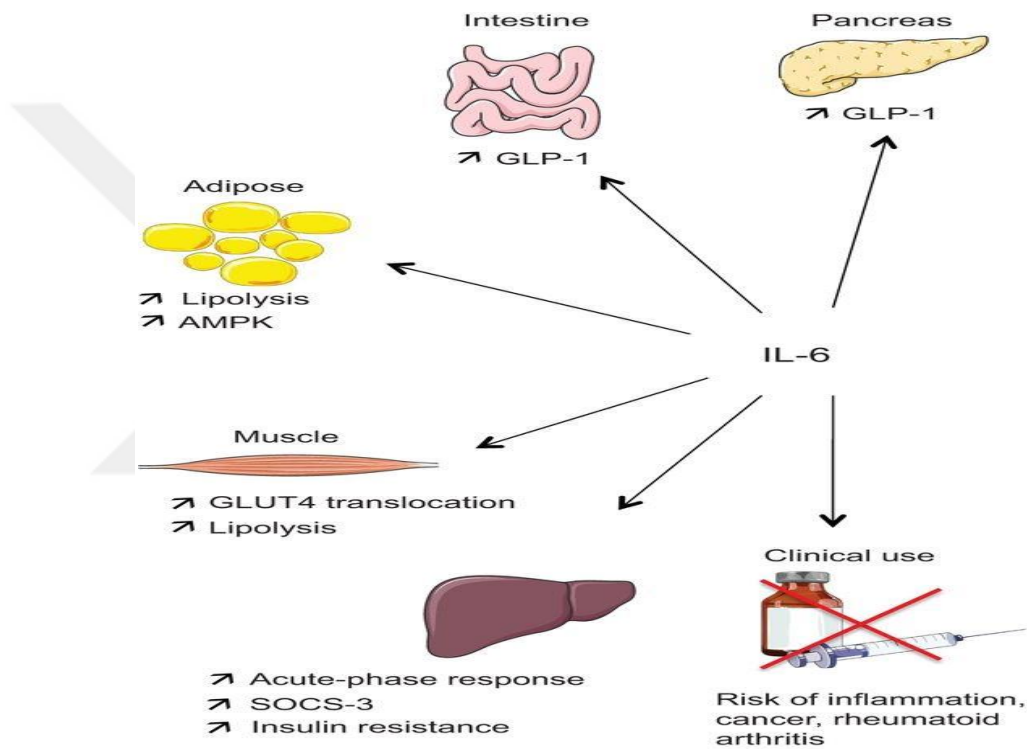
IL-6'nın Pleiotropik aktivitesi nedeniyle düzensiz ve sürekli üretimi, çeşitli hastalıkların başlamasına veya gelişmesine yol açar.

IL-6 enflamasyonun ilk aşamasında birlokal lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımından karaciğere doğru hareket eder, bunu takiben CRP, SAA ve fibrinojen gibi çeşitli akut faz proteinlerinin hızlı bir şekilde indüklenir ancak, fibronektin, albümin ve transferin üretimini azaltır(63).

Başta T ve B lenfositler olmak üzere keratinositler, fibroblastlar, monositler, endotelial hücreler, kemik iliği stromal hücreleri, mezenkimal hücreleri, astrositler ve mezenkimal hücreleri tarafından sentez edilir.

Monosit, Lenfosit, akciğer ve mesane hücreleri tarafından oluşturulabilir ayrıca hipernefroma, kardiyak miksoma, myeloma gibi tümörhücrelerinden de oluşturabilmektedir(57).

IL-6, insanda miyelom ve plazmasitoma için güçlü bir büyüme faktörüdür(55).



Şekil 4.3.4.1.1 IL-6 Vücutta Etkisi

IL-6 kas tarafından egzersize yanıt olarak veya adipoz dokusu tarafından özellikle obez durumunda salınabilir. IL-6, adipoz dokusunda lipolize sebep olur. Ayrıca, bağırsak ve pankreas üzerinde etki ederek inkretin GLP-1'in üretilmesini sağlamaktadır. Karaciğerde IL-6 sinyalleşmesi, SOCS-3 seviyesini yükselmesine ve buna bağlı insülin direncine yol açar. IL-6 Farklı kanser türleri ve romatoid artrit ile ilişkilidir ve proinflatuar durumu olduğu için klinik kullanımına uygun değildir(64).

4.3.4.2. IL-6 ve hastalık

IL-6, stres ve doku yaralanmaları gibi çevresel stres faktörlerine karşı hızlı bir şekilde üretilir.

IL-6'nın hastalık gelişimi ile olan ilişkisi ilk kez kardiyak miksoma vakasında gösterilmiştir. Ateş, yüksek CRP düzeyi ve hipergamaglobülinemi ile başvuran bir hastanın miksoma dokularından elde edilen sıvı kültürü, büyük miktarda IL-6 içeriyordu ki bu IL-6'nın kronik inflamasyon ve otoimmüniteye katıldığını gösteriyordu(65).

4.3.4.3. IL-6 ve akut faz

İnflamatuvar hastalıkları, enfeksiyon, travma ve benzeri durumlarda inflamasyona yanıt olarak bazı değişiklikler oluşmaktadır. Meydana gelen bu yanıt akut faz olarak adlandırılmıştır. Akut faz yanıtı metabolik, nöroendokrin ve hematopoetik, değişimlere sebep olmaktadır. Akut faz yanıtı, enfeksiyon, doku immünolojik bozukluklar hasarı, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklarında enfeksiyon nedeni ile doku homeostazının bozulmasına karşı bir organizma cevabıdır. Akut faz cevabı hasar görmüş organizmada fizyolojik homeostazı restore etmesi amacıyla yararlı olduğu düşünülmektedir

Bu değişimlerin gelişiminde bazı sitokinler rol sahibidir ve bu yanıt esnasında belli proteinlerin konsantrasyonlarında değişiklikler oluşmaktadır ki bu proteinler akut faz proteinleridir. Konsantrasyonları artan proteinler pozitif ve azalanlar ise negatif akut faz proteinleri olarak adlandırılmıştır. IL-6 önemli akut faz proteinlerinden biridir.

Çalışmalara göre IL-6 mortalite artışında güçlü ve bağımsız belirleyicisidir. IL-6, CRP gibi akut faz reaktanlarının regülasyonunda rol alan bir proinflamatuvar sitokindir (66,67).

4.3.4.4. IL-6 ve obezite

Obezitede, yağ dokusu sadece kantitatif olarak değişmez, yağ dokusu boyutunda ve sayısında artış meydana gelebilir yağ kütlesinde artış yağ dokusunda T lenfositlerin ve makrofajların aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu da adipoz dokuda

proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun artmasına neden olur, IL-6 sıklıkla metabolik inflamasyon durumunda tanınmıştır(68).

Obez bireylerde, IL-6, TNF'a,CRPve haptoglobin gibi proinflamatuar sitokinler ve akut faz proteinleri yüksektir(69).

Araştırmalar, toplam IL-6'nın üçte biri yağ dokusundan kaynaklandığını ve visseral yağ subkutan yağ dokusuna göre üç kat daha fazla IL-6 ürettiğinin tahmininde bulunmuşlar,IL-6 adipozite, inflamasyon ve KVH arasındaki ilişkide anahtar rol oynadığı ve birçok çalışmaya göre obez bireylerin IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir(39). Adipoz doku, enflamatuar mediatörlerin, örneği IL-6 nın bulunduğu asıl kaynaklardan biridir (70).

Son araştırmalara göre, dolaşımdaki IL-6 seviyelerinin obez kişilerde ve tip 2 diyabetli insanlarda yüksek olduğu ve bunun adipoz doku ve insülin direnciyle ilişkisini bulmak için BKI ve bel -kalça oranı ölçmeli ve açlık insülin direnci dikkate alınmaktadır, Buna rağmen hiçbir çalışma dolaşımdaki IL-6 düzeyleri ile adipozite, insülin etkisi ve insülin sekresyonu ölçümleri arasındaki ilişkiyi incelememiştir(71).

4.4.Siyalik Asit

Siyalik asitler, hayatın en önemli moleküllerinden biridir.Çoğunlukla hücrelerin ve moleküllerin yüzeyindeki oligosakarit zincirlerinin terminal pozisyonunda bulunan, nadir ve oldukça değişken bir kimyasal yapıya sahip bir şeker türüdür. Birçok biyolojik ve patolojik fenomende yer alırlar.Doğada 20'den fazla farklı siyalikasit çeşitli hayvan türlerine raslanılmıştır.

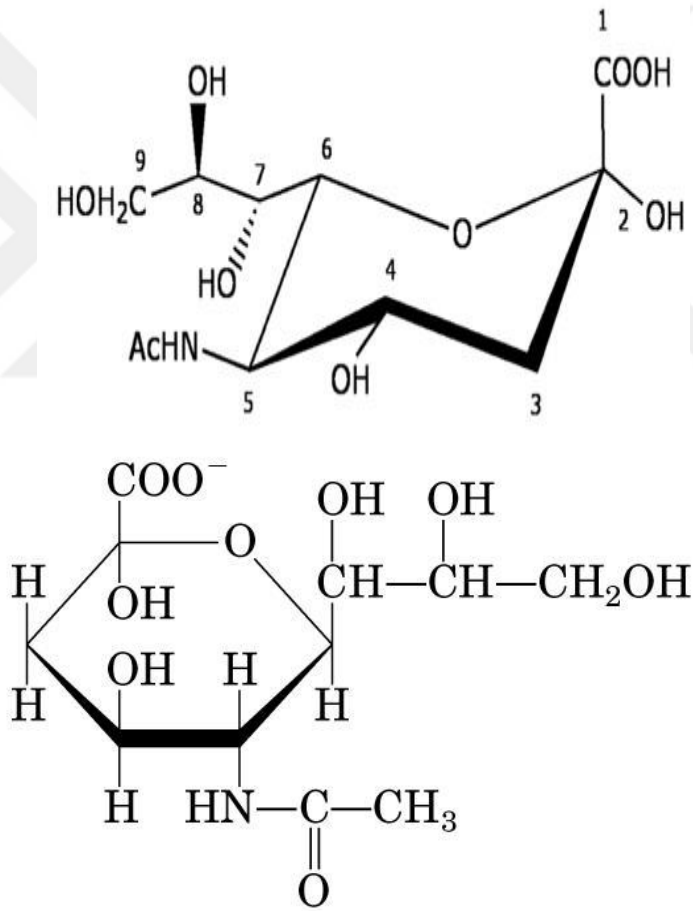
Siyalik asitler ikili rolesahiplerdir sadece yaşamın korunması ve adaptasyonu için vazgeçilmez olmakla kalmazlar, aynı zamanda hayatı tehdit eden bulaşıcı mikroorganizmalar tarafından da kullanılırlar(72, 73).

4.4.1. Siyalikasit yapısı

Siyalik asitler, yaklaşık 40 türevden oluşandokuz karbonlu şeker nöraminik asidin (N-asetilnöraminik asit Neu5Ac) asetillenmiş türevlerinden bir ailedir.

SA'lerin yapısal özellikleri arasında beşinci pozisyonda amino grubu ve birinci pozisyonda karboksil grubu; fizyolojik ortamda moleküle negatif yük vererek SA güçlü bir organik asit olarak karakterize edilir.

Hücre yüzeylerinin ve moleküllerin lipid veya proteine bağlı oligosakarid zincirlerinde terminal olarak bulunur. Glikan zincirlerin uç kısmına eklenir. Genellikle glikoproteinlerin ve glikolipidlerin karbonhidrat zincirlerinin indirgenmeyen ucunda bir terminal bileşeni olarak oluşur. Asidik yapısı vardır ve bundan dolayı hücre yüzeyine negatif yük verir, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimlerinde esas role sahiptir(73).



N-Acetylneuraminic acid (sialic acid)
(Neu5Ac)

Şekil 4.4.1.1Siyalik asit fonksiyonu

Siyalik asidin yapısal biyolojik fonksiyonlarının çeşitliliğine sebep olur, siyalikasidin asıl işlevi, hücrel ve moleküler tanıma ile ilgili olduğu bildirilmiştir(73). SAlar vücut sıvıları ve çeşitli dokularda oligosakkaritler, glikoproteinler, polisakkaritler ve glikolipitlerin bileşenleri olarak bulunurlar bunun için çok az miktarları serbest halde bulunur. %65-70 oranında hücre membranında glikoproteinler ve glikolipitlere ile bağı olarak görünürler(74). SAlerin yapılarındaki karboksil grupları nedeniyle iyonlaşma özelliklerine sahiptir ve hücre yüzeyine negatif polarite uygularlar(75). Negatif elektrik yüklü olduğu için, pozitif yüklü moleküllerin bağlanarak transportlarında ayrıca hücreler ve moleküller arası çekme ve itmede de önemli role sahiptir(76), ayrıca negatif polarite nedeniyle, trombosit eritrosit ve kanser hücrelerinde elektrostatik itme işlemlerinden sorumludur(75).

Hücreler ve moleküller arasındaki çeşitli tanıma işlemlerine katılırlar. Böylece, immün sistem, vücudun siyalik asit düzenlerine göre kendinden ve kendinden olmayan yapılar arasında ayırım yapabilir.

Şeker bir antijenik determinantı temsil eder. Örneğin kan grubu maddeleri, hormonlar ve sitokinler gibi birçok endojen maddenin reseptörleri için gerekli bileşendir.

Patojenik faktörler, örneğin toksinler (kolera toksin), virüsler (influenza), bakteriler (Escherichia coli, Helicobacter pylori) ve protozoa (Trypanosoma cruzi) siyalik asit içeren reseptörlerin yoluyla konakçı hücrelere bağlanırlar(76).

Karbonhidrat zincirinde terminal pozisyonları vardır. Boyutları ve negatif yüklerine göre molekülün subterminal kısmı için koruyucu olarak işlev yaparlar örneğin; glikoproteinlerin proteazlar tarafından bozunmasını önlerler(73). Total siyalik asit (TSA), protein bağı, lipid bağı ve serbest SA'nın toplamıdır. Başlıca 2 bölümden oluşmaktadır: Lipide bağı bölüm (lipide bağı siyalik asit (LSA)) ve proteine bağı bölüm (proteine bağı siyalik asit PSA). LSA oluşan başlıca lipoproteinler; VLDL , LDL , HDL ve lipoprotein (a) [Lp (a)]dır. Bunlardan Lp(a), apo(a)'da fazla miktarda siyalik asit içeriyor. Siyalik asidin proteine bağı bölümün önemli bir kısmı akut faz proteinleri oluşturur(76).

4.4.2. Siyalikasit ve akut faz reaktanı

Siyalik asit Glikoprotein yapısında olan akut faz proteinlerin terminal ucunda bulunduğu için akut-faz reaktantın bir göstergesidir (77). Tümoral, metabolizmal ve Enfeksiyöz hastalıklarda TSA düzeylerinde önemli artış görülmektedir. SA düzeyinin akut faz protein cevabına yol açan kronik karaciğer hastalığı, pnömoni, romatoid artrit, Behçet ve Crohn gibi hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (78).

İnsan plazmasında, orosomukoid, antitripsin, haptoglobin, seruloplazmin, fibrinojen ve transferinde çok miktarda SA bulunur.

Daha önce yapılan çalışmalara göre SA konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalıkları arasındaki ilişki olduğu gösterilmiştir, Succari arkadaşları ve Hrnçir akut miyokard enfarktüsü hastalarda serum siyalik asit konsantrasyonunun yükseldiğinin farkına varmışlar dolayısıyla serum siyalik asit konsantrasyonu, kardiyovasküler mortalitenin önemli göstergesidir(79).

Siyalik asidin kardiyovasküler hatalıkları risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Miyokard infarktüsünden sonra serum TSA düzeylerinde artış olduğu görülmüştür, Miyokard infarktüsünde siyalik asit konsantrasyonunun artmasının nedenleri tam olarak bilinmemiş olsa da glikoprotein, oligosakkarid, ve gangliozidlerde terminal siyalik asit kalıntılarını ayıran sialidazın aktivitesinde yükselme olduğu bildirilmiştir zira sialidaz aktivitesi miyokard infarktüslü bireylerde artış gösterdiği görülmüştür(80,81).

4.4.3. Siyalik asit ve obezite ilişkisi

Serum TSA'nın obezite ve inflamasyon markerler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Enflamatuar sürecinde SA konsantrasyonları arttığı ve yüksek SA düzeyleri ile inme ve kardiyovasküler mortalite riski arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir(82,83)

Obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkları arasındaki ilişkinin göstergesi olarak çeşitli biyomarkerlar önerilmektedir, örnek olarak: siyalik asit, tümör nekroz faktörü, C-reaktif protein, İL-6, serum amiloid(84).

SA' nın vücuttaki her yerde dağılımı ve lokasyonu göz önüne alındığında, obezite ve metabolik sendrom dahil çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere aracılık ve modüle edebilir.

TSA, BMİ a bağımsız olarak metaboliksendrom Komponentleri ile ilişkili olup ve metabolik sendrom riskini tahmin edebilmektedir(85).

Bildiğimiz gibi CRP, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığın tahminicisidir, bazı çalışmalara göre SA benzer şekilde obezite ile ilişkili hastalıkların bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir, ancak SA, daha az birey için değişkenlik göstermektedir ve akut faz proteinlerin aktivitesinin bütüncül bir markerı olarak etki etmektedir(86).

SA a1-antichymotrypsin, a1- antitripsin, haptoglobin ve orosomukoid gibi birçok akut faz proteinlerinterminal bileşenini oluşturur ve bu glikoproteinler total SA serum konsantrasyonu % 70'ini açıklar ayrıca stabil akut faz belirleyicisi olmak üzeriSA genel akut faz yanıtının yararlı bir göstergesi olabilir(87).

Ateroskleroz Riski çalışmalarına göre SA konsantrasyonu ortanın üzerinde olan bireylerde, ortanın altında olan bireylere kıyaslanınca 7 yıl sonra tip II diyabet olmaları 4kat daha fazladır(88).

5.MATERYAL ve METOT

5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Çalışmada dışlama kriterleri: diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, akut-kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, nefrotik düzeyde proteinüri, akut-kronik enfeksiyon, kollojen doku hastalığı, malignite gibi hastalıkların varlığı; antioksidan ilaç, vitamin takviyesi, lipit düşürücü ilaç, sigara ve alkol kullanımıdır.

5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Sağlıklı kontrol (n=40) ve obez hasta (n=40) grubundan ölçülecek. CRP, siyalik asit, İL-6 için 12 saatlik açlık sonrasında vakumlu jelli tüpe 10 mL kan alındıktan sonra oda sıcaklığında 15 dk pıhtılaşmaya bırakıldı. Kan oda sıcaklığında pıhtılaştıktan sonra koagülasyonu takiben 3000 rpm'de 10 dk sanrifüj edilip ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

5.3. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

- CRP ölçümü Roche\Hitachi cobasc601 sisteminde immünotürbidimetrik metod ile yapıldı.
- serum IL-6 tayini Roche\Hitachi cobasc 601 sisteminde elektrokemilüminesans metod (ECLIA) ile yapıldı.
- SA düzeylerini ölçmek için Warrenin geliştirilen tiyobarbitürik asit yöntemi kullanıldı.

5.3.1 CRP Ölçümü

5.3.1.1. Test prensibi

Partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik test.

İnsan CRP si, anti-CRP antikorları ile kapalı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edilir.

5.3.1.2. Reaktifler-alışma solüsyonları

- **R1** sığır serum albümini ve immünoglobülin (fare) ile TRIS tampon;
Koruyucu madde
 - **R2 gilsin** tampon içinde anti-crp(fare) ile kaplı latekspartikülleri;
Koruyucu madde
- R1 reaktifi B pozisyonundadır ve R2 reaktifi C pozisyonundadır

5.3.2. IL-6 ölçümü

5.3.2.1. Test prensibi

Sandviç prensibi, toplam test süresi:18 dakika.

1. Enküasyon:30mikrolitre numune, IL-6ya özgü biotinlenmiş monoklonal antikor ile enkübe edilir.
2. Enküasyon: streptavidin kapalı mikropartiküllerin ve rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş monoklonal IL-6ya özgü antikorun eklenmesinin ardından antikorlar numunedeki antiijenle bir sandviç kompleksi oluşturur.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi için aspire edilir. Bundan sonar bağlanmamış maddeler Procell/Procell M ile uzaklaştırılır elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunuindükler bu da bir foto çoğaltıcı ile ölçülür.

Sonuçlar 2 noktalı kalibrasyonla cihaza özgü şekilde oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu veya e-barkod aracılığıyla sağlanan bir ana eğri ile belirlenir

5.3.2.2. Reaktifler-alışma solüsyonları

Reaktif paketi IL-6 şeklinde etiketlenmiştir.

- M Streptavidin kapalı mikropartiküller (saydam kapaklı),1 şişe, 6.5 ml
:Streptavidin kaplı mikropartiküller 0.72 mg/ml;koruyucu madde.
- R1 Anti -IL-6-biotin (gri kapaklı),1 şişe,9ml:

Biyotinlenmiş monoclonal anti-IL-6 antikoru(fare) 0.9mikrog/ml; fosfat tamponu 95mmol/L, PH7.3;koruyucu madde.

- R2 Anti-IL-6 (RU)(bpy)(siyah kapaklı), 1 şişe,9ml

Rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoclonal anti-IL-6 antikoru (fare) 1.5mikrog/ml; fosfattamponu 98mmol/L Ph 7.3;koruyucu madde.

5.3.3. Total siyalik asit (SA) ölçümü

5.3.3.1. Test prensibi

Siyalik asit periyodik asit ile okside olarak beta-formilpürivik asit oluşur. Bu bileşik tiyobarbütik asit ile reaksiyona sokularak,549nm de maksimum absorbans veren renkli bir bileşiğe dönüştürülür. Bu ürün stabil değildir, bu nedenle sikloheksanon fazına çekilir. Oluşan rengin şiddeti 549nm de maksimum absorbansa sahiptir 549nm deki rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

5.3.3.2. Reaktifler- çalışma solüsyonları

- **H2SO4:**1 litrelik balon jojeye bir miktar distile su ilave ettikten sonra üzerine 2,71ml derişik sülfirik asit konur ve hacim distile su ile 1000 ml ye tamamlanır.
- **Sodyum Metaperiyodat (9M) FOSFORİK ASİT**(ortho fosforik asitiçinde): 250ml lik balon jojeye belli bir miktar distile su ilave edilir. Suyun üzerine 151,7ml fosforik asit ilave edilip karıştırılır. Bu karışımın üzerine 10.695 g Sodyum-metaperiyodat ilave edilir, karıştırılarak çözünmesi sağlanır. Hacim distile su ile 250 ml ye tamamlanır.(önceden hazırlanır, oda sıcaklığında karanlıkta saklanır)
- **0,5M Sodyum Sülfat (0,1 N H2SO4 içerisinde):** 500ml lik bir balon jojeye 35,5 g sodyum sülfat bir miktar 0,1 N sülfirik asit içinde çözüldükten sonar hacim 500 ml ye 0,1 N sülfirikasit ile tamamlanır.
- **%10 g Sodyum Arsenit(0,1N Sülfirik asit hazırlanan 0,5 M sodyum sülfat içerisinde):** 10g Sodyum Meta Arsenit tartılır, bir miktar 0,5 M Sodyum Sülfat

içerisinde çözülür, hacim 0,5M sodyum sülfat ile 100 ml ye tamamlanır(önceden hazırlanır, odasıcaklığında karalıktta saklanır)

- **%0,6 g TBA (0,1 N sülfürik asitte hazırlanan 0,5 M sodyum sülfat içerisinde):**0,6 g TBA tartılır, bir miktar 0,5 M sodyum sülfat içerisinde çözülür, hacim 0,5 M sodyum sülfat ile 100 ml e tamamlanır.(taze hazırlanır

Sikolohekzanon: orijinal şişeden kullanılır.

5.4. Kullanılan Alet ve Cam Malzemeler

- Otomatik pipetler (Eppendorf, Socorex, Microlit)
- Santrifüj
- Spektrofotometre
- Su banyosu
- Vorteks
- Hassas terazi
- Manyetik karıştırıcı
- Distile su cihazı
- Deney tüpleri
- Cam pipetler
- Balon jojeler
- Beherler
- Bagetler
- Portüpler

5.5. Deneyin Yapılışı

%10g lik doku homojenatı 10 dk 4000rpm de santrifüj edilir süpernatant ayrılır.

369 mikrolitre0,1 N H₂SO₄ ile 40 mikrolitre süpernatant karıştırılır tüplerin ağzı kapatılarak 1 saat 80 c de etüve hidroliz edilir.

Elde edilen hidrolizat numune olarak işaretlenmiş deney tüpüne konur

Tablo 5.5.1 Deneyin yapılışı

	NUMUNE
Hidrolyzat	0.2 ml
0.2 M Sodyum Metaperiyodat	0.1 ml
	20 dakika oda sıcaklığında beklenir
%10 Sodyum Arsenit	1ml
	Meydana gelen sarı renk kayboluncaya kadar çalkalanır
%0.6 g TBA	3ml
	100 c lik su banyosunda 15 dakika bekletilir. Bu süre sonunda tüpler su banyosunda alınarak buzlu su içinde oda ısısında soğutulur
Sikloheksanon	4.3 ml ilave edilir vortekslenir ve 10 dk 3000 rpm de santrifüj edilir. Kör olarak 1 ml sikloheksanon kullanılır organik fazing renk şiddeti 549nm de okunur.

Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı kullanılarak mg siyalikasit / g protein cinsinden hesaplanır(89).

6.BULGULAR

Bu çalışma, 40 obez (deney grubu) ve 40 normal kilolu (kontrol grubu) olmak üzere toplam 80 birey üzerinde yapıldı. Çalışmaya katılan sağlıklı bireylerin 33'ü kadın, 7'sierkek; obez katılımcıların 29'u kadın, 11'i erkektir.

Normal kilolu bireylerin yaş ortalaması $27,3 \pm 7,5$ iken obez bireylerin yaş ortalaması $37,8 \pm 10,8$ olarak bulundu ($p < 0.001$). Kontrol grubunun kilo (kg) ortalaması $58,5 \pm 8,2$ iken obez bireylerin kilo (kg) ortalaması $96,2 \pm 13,3$ olarak bulundu ($p < 0.001$). Kontrol grubunun boy (cm) ortalaması $163,5 \pm 7,7$ iken obez bireylerin boy (cm) ortalaması $166,9 \pm 8,8$ olarak bulundu ($p > 0.005$). Kontrol grubunun BKİ ortalaması $21,8 \pm 1,7$ iken obez bireylerin BKİ ortalaması $34,5 \pm 3,9$ olarak bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 6.1 Gruplara göre katılımcıların dağılımları

	Kontrol Grubu (n=40)	Deney Grubu (n=40)	t/z	p
Yaş ++	$27,3 \pm 7,5$	$37,8 \pm 10,8$	-4,738	0.000**
Kilo +	$58,5 \pm 8,2$	$96,2 \pm 13,3$	-16,078	0.000**
Boy ++	$163,5 \pm 7,7$	$166,9 \pm 8,8$	-1,808	0.071***
BKİ +	$21,8 \pm 1,7$	$34,5 \pm 3,9$	-19,812	0.000**

Normal dağılıma uyan parametrelerde t-test uygulandı (+: Bağımsız örneklem t-testi).

Normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann Whitney U Testi uygulandı (++:Mann Whitney U Testi).

*: $p < 0.005$, **: $p < 0.001$, ***: $p > 0.005$

Tablo 6.2Gruplara göre değerlendirmeler

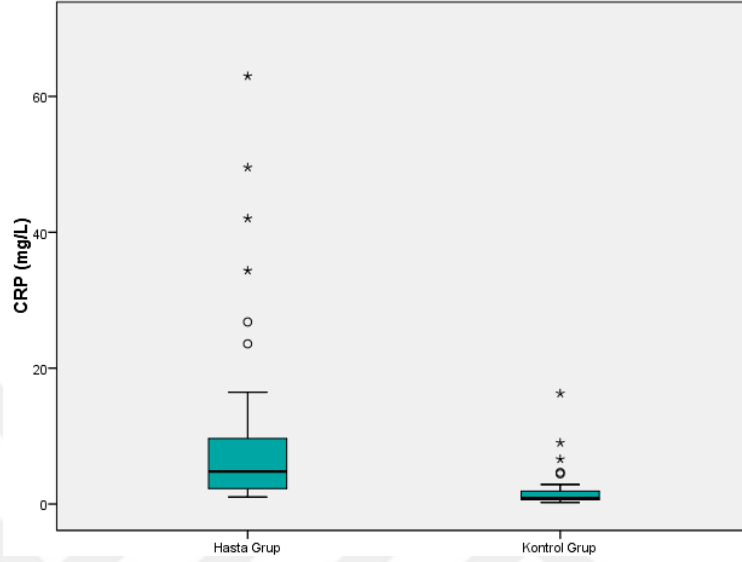
		Hasta Grup (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	p
CRP (mg/L)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,02-63,99 (4,79)	0,22-16,28 (0,81)	^a0.001**
	<i>Ort±Ss</i>	$10,35 \pm 14,31$	$1,93 \pm 2,97$	
IL-6 (pg/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,50-99,12 (2,21)	1,50-6,66 (1,50)	^a0.008**
	<i>Ort±Ss</i>	$7,24 \pm 17,17$	$2,23 \pm 1,38$	
SiyalikAsit (mg/g)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	44,68-80,49 (63,46)	42,88-71,19 (53,67)	^b0.001**
	<i>Ort±Ss</i>	$63,51 \pm 8,46$	$54,21 \pm 7,67$	

^aMann Whitney U Test

^bStudent t Test

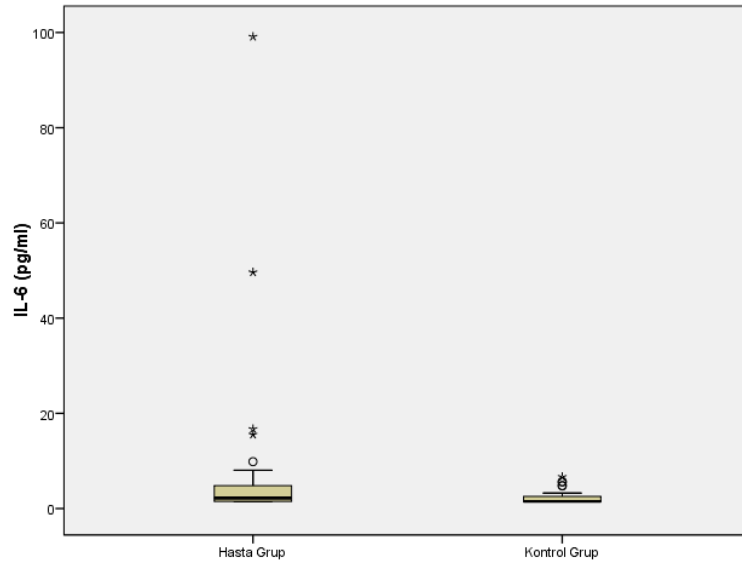
** $p < 0.01$

Gruplara göre CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,001$; $p<0.01$); hasta grupta CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.



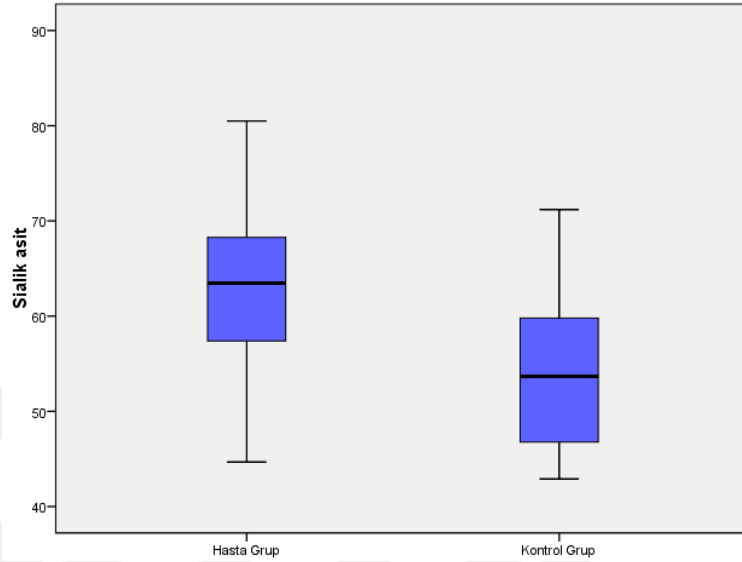
Şekil 6.1 CRP düzeyleri dağılımı

Gruplara göre IL-6 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.008$; $p<0.01$); hasta grupta IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.



Şekil 6.2 IL-6 ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Gruplara göre Sialikasit ölçümleri arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.001$; $p<0.01$); hasta grupta sialikasit düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.



Şekil 6.3 Sialik asit ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 2: Hasta Grubunda Değişkenler Arası İlişkiler

CRP (mg/L)- IL-6 (pg/ml)	<i>r</i>	0,889
	<i>p</i>	0,001**
CRP (mg/L)- Sialik Asid (mg/g)	<i>r</i>	-0,140
	<i>p</i>	0,394
IL-6 (pg/ml)-Sialik Asid (mg/g)	<i>r</i>	-0,116
	<i>p</i>	0,480

r: Spearman's korelasyon katsayısı

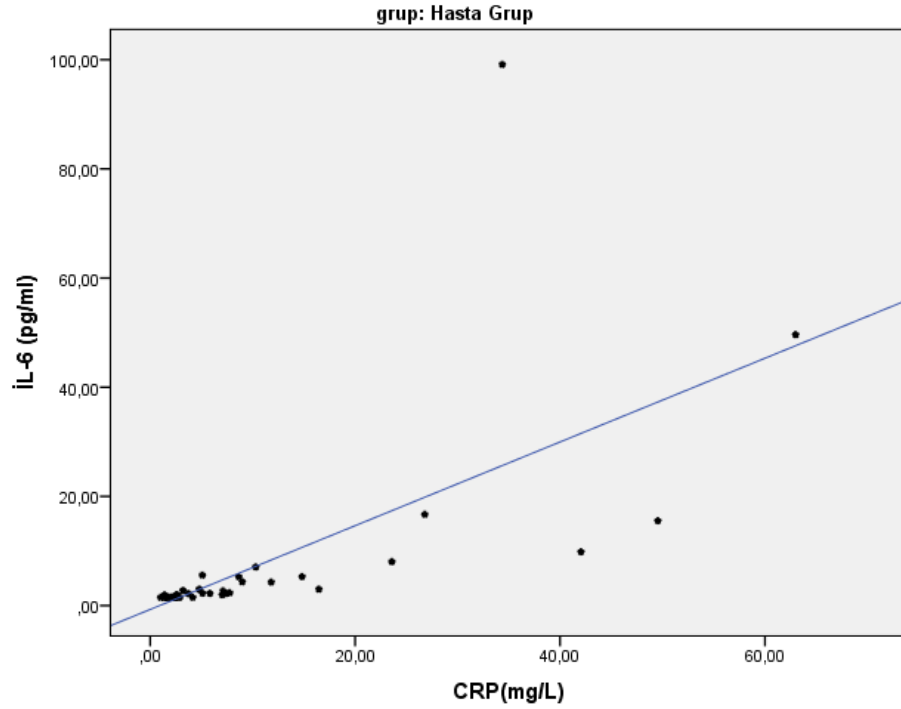
****** $p<0,01$

Hasta grubunda;

CRP ile IL-6 arasında pozitif yönde (CRP arttıkça IL-6 artan) çok iyi düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,889$; $p<0,01$).

CRP ile sialik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

IL-6 ile sialik asit arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).



Şekil 6.4: CRP ile İL-6 ilişkisi

6.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirmelerinde Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

7. TARTIŞMA

Obezite, oksidatif stresin artışı ile karakterize edilir. Oksidatif stres obezitenin gelişmesine sebep olan bir mekanizma olabileceği ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara yol açmasında katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Oksidatif stres mekanizması ve enflamatuvar faktörleri birbiriyle ilişkili olduğu yanı sıra, bunlarda bozulmalar insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarda da büyük riske sebep olmaktadır(11,12).

Obezitede, yağ dokusu sadece kantitatif olarak değişmez, yağ dokusu boyutunda ve sayısında artış meydana gelebilir yağ kütlesinde artış yağ dokusunda T lenfositlerin ve makrofajların aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu da adipoz dokuda proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artmasına neden olur, IL-6 sıklıkla metabolik inflamasyon durumunda tanınmıştır(68).

Obez bireylerde, IL-6, TNF'a, CRP ve haptoglobin gibi proinflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri yüksektir(69).

IL-6 antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkili bir sitokindir hepatik akut faz yanıtının güçlü uyarıcısıdır(58). Akut faz reaksiyonu,kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörü olan yüksek seviyeli fibrinojen ile ilişkilidir, damar duvarında IL-6 ile monositler otokrin ve parakrin etkisi gösterir ve fibrinojenlerin birikmesinde katkıda bulunur (62). IL-6 inflamasyonun ilk aşamasında bir lokal lezyonda sentezlendikten sonra , kan dolaşımından karaciğere doğru hareket eder, bunu takiben CRP , SAA ve fibrinojen gibi çeşitli akut faz proteinlerinin hızlı bir şekilde indükle edilircak, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır(63). IL-6 önemli akut faz proteinlerinden biridir Çalışmalara göre IL-6 mortalite artışında güçlü ve bağımsız belirleyicisidir IL-6, CRP gibi akut faz reaktanlarının regülasyonunda rolü olan bir proinflamatuvar sitokindir (66,67).

Araştırmalar, toplam IL-6'nın üçte biri yağ dokusundan kaynaklandığını ve visseral yağ subkutan yağ dokusuna göre üç kat daha fazla IL-6 ürettiğinin tahmininde bulunmuşlar.IL-6 adipozite, inflamasyon ve KVH arasındaki ilişkide anahtar rol

oynadığı ve birçok çalışmaya göre obez bireylerin IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir(39).

Son araştırmalara göre, dolaşımdaki IL-6 seviyelerinin obez kişilerde ve tip 2 diyabetli insanlarda yüksek olduğu ve bunun adipoz doku ve insülin direncile ilişkisini bulmak için BKİ dikkate alınmaktadır (71). Obez bireylerde yaptığımız bu çalışmamızda, diğer çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak inflamatuvar sürecin sitokini olan IL-6' da anlamlı yükselme tespit ettik. (68,69)

CRP bir akut faz proteinidir inflamasyonlarda sitokinler vasıtasıyla karaciğerde sentezlenir ve salınır (37)

Çalışmalara göre CRP'nin normal değerlerinde artış inme, periferik arter hastalıkları ve miyokard infarktüsü gibi hastalık riskinde önemli artışla neden olur(37,47).

Yapılan çalışmalarda lipit düzeyleri arttıkça ve buna bağlı olarak CRP düzeyleri yükseldikçe koroner arter hastalıkları riski yükselmektedir (50).

Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak, obez bireylerde CRP düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Siyalik asitler, akut-faz reaktantın bir göstergesidir dokuz karbonlu şeker nöraminik asidin (N-asetilnöraminik asit Neu5Ac) asetillenmiş türevlerinden bir ailedir(73). Siyalik asit Glikoprotein yapısında olan akut faz proteinlerin terminal ucunda bulunduğu için akut-faz reaktantın bir göstergesidir (77).

Succari, arkadaşları ve Hıncir akut miyokard enfarktüsü hastalarda serum siyalik asit konsantrasyonunun yükseldiğinin farkına varmışlardır dolayısıyla serum siyalik asit konsantrasyonu, kardiyovasküler mortalitenin önemli göstergesidir(79).

Çeltik 'in metabolik hastalıklarda yaptığı çalışmada hasta grubunda siyalik asit ve CRP anlamlı yüksek bulunmuştur, bizim çalışmamızda da siyalik asit ve CRP bu çalışmaya paralel saptanmış olup ,obez bireylerde anlamlı yüksek tespit edildi.

Çalışmış olduğumuz bu parametrenin obezite tedavisinden önce ve sonra ölçülerek değerlendirilmesi ek çalışmalarla desteklenebilir. Bunlara ek olarak obezitede artmış olan akut faz proteinleri ve proinflatuar sitokinlerin baskılanabilirliği araştırılabilir.

Bu sonuçlar eşliğinde obez ve obez olmayan bireylerde Siyalik asit, CRP, IL-6 düzeylerini birlikte değerlendirmemizin litaratüre katkısı olduğu düşüncesindeyiz.



9. KAYNAKLAR

1. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 47(18):326-32, 2014.
2. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obezite ve inflamasyon. *Türkiye klinikleri journal of medical sciences*. 25(5):636-41,2005.
3. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*.112(12):1796-808,2003.
4. Kennedy AP, Shea JL, Sun G. Comparison of the Classification of Obesity by BMI vs. Dual-energy X-ray Absorptiometry in the Newfoundland Population. *Obesity*.17(11):2094-9, 2009.
5. Ersoy R, Çakır B. Obezite. 2007.
6. Khan AA, Safdar M, Khattak MMAK, Khan A. Health risks of overweight and obesity-An over view. *Pakistan Journal of Nutrition*.2(6):350-60, 2003.
7. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care*.17(9):961-9, 1994.
8. Panel NOEIE. Treatment guidelines. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report: National Heart, Lung, and Blood Institute*; 1998.
9. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*.4(8):118, 2010.
10. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*.18(10):872-9, 2002.

11. Go Y-M, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*.50(4):495-509, 2011.
12. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free radical biology and medicine*.49(11):1603-16, 2010.
13. Çeltik H. Metabolik sendromlu hastalarda serum total siyalik asid, hassas C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinin incelenmesi. 2008.
14. Moore S. The Inflammation Syndrome: The Complete Nutritional Program to Prevent and Reverse Heart Disease, Diabetes, Allergies, and Asthma. *Geriatric Nursing*.25(4), 2004.
15. SerterR. Obezite Atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi. 2004.
16. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*.6(3):168-74, 2008.
17. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*.384(9945):766-81, 2014.
18. Kalan I, Yeşil Y. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Diyabet ve obezite*.78, 2010.
19. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdominal Radiology*.37(5):730-2, 2012.
20. Çayır A, Nazlı A, Köse SK. Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*.64(01):13-9, 2011.
21. Annagür BB. Obezitede çeşitli risk faktörleri ve dürtüsellik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*.2(4):572-82, 2010.
22. Goldstein MA. The MassGeneral Hospital for children adolescent medicine handbook: Springer; 2011.

23. Rhee KE, Phelan S, Mccaffery J. Early determinants of obesity: genetic, epigenetic, and in utero influences. *International journal of pediatrics*. 2012.
24. Herring MP, Sailors MH, Bray MS. Genetic factors in exercise adoption, adherence and obesity. *Obesity reviews*.15(1):29-39, 2014.
25. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome.114(12):1752-61, 2017.
26. Kılıç T. Mechanisms underlying obesity associated oxidative stress: the role of leptin and adiponectin. *The Anatolian Journal of Cardiology*.10(5):397-400, 2010.
27. Koca N, Karadeniz FJGMD. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri.16:32-7, 2003.
28. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA, 2015.
29. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular signalling*.24(5):981-90, 2012.
30. Ünver PB. Obezitede nitrik oksit, homosistein, leptin ve miyogloblin düzeylerinin araştırılması: İÜ; Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s.15-16, Malatya. 2009.
31. ValkoM, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 39.1: 44-84, 2007.
32. CornierMA, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*, 29.7: 777-822, 2008.
33. Moloney F, et al. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*, 80.4: 887-895, 2004.

34. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life sciences*, 73.19: 2395-2411, 2003.
35. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *350(23):2362-74*, 2004.
36. Eren ES, et al. Metabolik Sendrom, C-Reaktif Protein ve Fibrinojen İlişkisi. *PREVALENCE*, 19: 24, 2006.
37. Emerging Risk Factors Collaboration, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*, 375.9709: 132-140, 2010.
38. Castell JV, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*, 12.5: 1179-1186, 1990.
39. Thomas NE, Williams DRR. Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 18.5: 543-556, 2008.
40. Tillets WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, 52.4: 561-571, 1930.
41. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 7.2: 169-177, 1999.
42. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*, 38(2-3):189-97, 2001.
43. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12):1805-12, 2003.
44. Hack CE, Wolbink G-J, Schalkwijk C, Speijer H, Hermens WT, van den Bosch H. A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunology today*, 18(3):111-5, 1997.

45. ŞişmanAR, et al. C-Reaktif protein: Klinik önem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler. Türk Klinik Biyokimya Derg. 5.1: 33-41, 2007.
46. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome; Clin Chim Acta. Jan;351(1-2):17-29, 2005.
47. Schumacher, Wiebke, et al. Association between C-reactive protein genotype, circulating levels, and aortic pulse wave velocity. Hypertension, 53.2: 150-157, 2009.
48. Pou KM, et al. Clinical Perspective. Circulation, 116.11: 1234-1241, 2007.
49. CRP, HbA1c, lipid, and biochemical parameters and their relation with maternal visceral adipose tissue and subcutaneous fat tissue thickness. Turkish journal of medical sciences, 46.1: 6-12, 2016.
50. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. New England Journal of Medicine, 352(1):29-38, 2005.
51. Büyükberber N, Sevinç A. Enfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.12(2), 2003.
52. Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). Çocuk Enfeksiyon Dergisi.11(1):53-5, 2017.
53. Park HS, Park JY; Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. Diabetes research and clinical practice. 69.1: 29-35, 2005.
54. Hu FB, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes. 53.3: 693-700, 2004.
55. KishimotoT, et al. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. Blood. 86.4: 1243-1254, 1995.

56. PlataniasLC, Vogelzang NJ. Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects. *The American journal of medicine*. 89.5: 621-629, 1990.
57. Kishimoto T. "The biology of interleukin-6." *Blood* 74 1 1-10, 1989.
58. YarımGF,KazakF. Metabolik Sendrom ve Bileşenlerinde Sitokin Yanıtı. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5.1: 90-99.
59. RomanoM, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity*, 6.3: 315-325, 1997.
60. Akira S, et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *The FASEB journal*, 4.11: 2860-2867, 1990.
61. MatsudaT; HiranoT. Interleukin 6 (IL-6). *Biotherapy*, 2.4: 363-373, 1990.
62. Yudkin JS., et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis*, 148.2: 209-214, 2000.
63. TanakaT, Narazaki M, KishimotoT. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6.10: a016295, 2014.
64. Cron L; Allen T, FebbraioMA. The role of gp130 receptor cytokines in the regulation of metabolic homeostasis. *Journal of Experimental Biology*, 219.2: 259-265, 2016.
65. HiranoT, et al. Human B-cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84.1: 228-231, 1987.
66. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical journal*.265(3):621, 1990.
67. Maraş Y,KirazS. Akut Faz Proteinleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2.43: 16-19, 2006.
68. Mauer J, Denson JL, Brünig JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends in immunology*, 36.2: 92-101, 2015.
69. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British journal of nutrition*, 92.3: 347-355, 2004.

70. Eder K, et al. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, 58.11: 727, 2009.
71. Vozarova B, et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obesity research*, 9.7: 414-417, 2001.
72. Schauer R. Achievements and challenges of sialic acid research. *Glycoconjugate journal*. 17.7-9: 485-499, 2000.
73. Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 54.12: 1330-1349, 1998.
74. Gottschalk A, et al. Glycoproteins; their composition, structure and function. 1966.
75. Yılmaz M, Karapehlivan M, Kaya İ. Effects of zinc sulphate on transcaucasian barb, (Capoeta capoeta [Guldenstaedt, 1773]) plasma nitric oxide, malondialdehyde and total sialic acid levels. 2012.
76. Schauer R. Chemistry, biochemistry and biology of sialic acids. *Glycoproteins II*, 29: 243-402, 1997.
77. Mohebbi M, et al. Changes of serum amyloid A, haptoglobin, ceruloplasmin, fibrinogen, and lipid-associated sialic acid in sheep fed high grain rations with altered digestive functions. *Comparative clinical pathology*. 19.6: 541-546, 2010.
78. Sydow G., et al. The sialic acid content of the serum of cattle infected with bovine leukosis virus. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin*. 42.2: 194, 1988. Singh B, Choudhuri PC, Joshi HC. Serum mucoprotein and sialic acid in enzootic bovine haematuria. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 27.8: 678-681, 1980.
79. Lindber G, et al. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *Bmj*. 302.6769: 143-146, 1991.
80. Miyagi T, Tsuki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J. Biol. Chem*. 260, 6710-6, 1985.

81. Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadijcka MD. Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 114, 59-63, 1987.
82. Sillanauke P., Pönniö M, JÄÄSKELÄINEN, I.P. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *European journal of clinical investigation*, 29.5: 413-425, 1999.
83. Kurtul N., et al. The relationship between serum total sialic acid levels and adenosine deaminase activity in obesity. *Saudi medical journal*, 27.2: 170, 2006.
84. Zulet MA., et al. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutrición hospitalaria*. 22.5: 511-527, 2007.
85. Lu Z, et al. Serum sialic acid level is significantly associated with nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a cross-sectional study. *BioMed research international*, 2016, 2016.
86. Crook MA., Tutt P., Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes care*, 1993, 16.1: 57-60.
87. Lindber G, et al. Serum concentrations of total sialic acid and sialoglycoproteins in relation to coronary heart disease risk markers. *Atherosclerosis*. 103.2: 123-129, 1993.
88. Browning LM., et al. Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women. *International Journal of Obesity*. 28.8: 1004, 2004.
89. Warren L., et al. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J biol chem*. 234.8: 1971-1975, 1959.

10. EK-1 ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Ve Obez Olmayan Bireylerde Siyalik Asit, Interlökin-6 Ve C-Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin İncelenmesi Ve Karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Gözde ÜLFER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	15/03/2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15/03/2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 229		Tarih: 28/03/2018	
Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

* :Toplantıda Bulunma



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.10302
Konu : Etik Kurulu Kararı

29/03/2018

Sayın Gözde ÜLFER

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Obez Ve Obez Olmayan Bireylerde Siyalik Asit, Interlökin-6 Ve C-Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin İncelenmesi Ve Karşılaştırılması" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 29.03.2018 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrakın <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 6A4DD63EX4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mah. Ekinçiler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

11. EK-2. ONAM FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Obez ve Obez olmayan bireylerde siyalik asit, interlükün-6 (IL-6) ve C- Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması: Tez Çalışması

Sayın.....

Yukarıda ismi verilen çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, sizden rutin tahliller için alınacak kan örneğinde çalışmaya ait parametreler bakılacaktır. Çalışma ile amaçlanan obezitede oksidatif stresparametrelerinin araştırılmasıdır.

Çalışma ile ilgili bazı kişisel bilgileriniz kaydedilecektir(adınız, soyadınız, vb). Bu bilgiler gizlilik esaslarına göre korunacaktır. Çalışmaya katılmak tamamen kendi onayınıza bağlı olup, isterseniz çalışma dışı kalmayı talep edebilirsiniz. Araştırmacı da sizi çalışma dışı bırakabilir. Yapılacak testler için sizden ücret talep edilmeyeceği gibi, istediğiniz takdirde çalışma sonucu size bildirilecektir. Çalışmaya, ihtiyaç durumunda başka parametreler de eklenebilir.

☐ Araştırma sonucundan bilgi sahibi olmak istiyorum

☐ Araştırma sonucundan bilgi sahibi olmak istemiyorum

Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar:
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Tarlan Sabamehr Tel:
05531137571

Onam Formu:

Obez ve Obez olmayan bireylerde siyalik asit, interlükün-6 (IL-6) ve C- Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin incelenmesi ve karşılaştırılması:Tez Çalışması başlıklı araştırma bana sözlü olarak anlatıldı. Tüm sorularım cevaplandırıldı. Araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı-Soyadı:

12. EK-3. ÖZ GEÇMİŞ

Adı	Tarlan	Soyadı	Sabamehr
Doğum yeri	İran	Doğum tarihi	
Uyruğu	İran	T.C. Kimlik No	
E-mail	tarlansaba@gmail.com	Tel	5531137571

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Biyokimya Anabilim Dalı	2019
Lisans	Tabriz üniversitesi Ziraat fakültesi/bitki koruma	2015
Lise	Mobtakeran tabriz	2008

İş deneyimi

Görev	Kurum	Süre(yıl-yıl)
Asistan	Doç DR.Cavit Meclisi kliniği	2018-2019
Uluslararası hasta danışmanlığı	Medipol Mega Üniversite Hastanesi	2018
Labratuvar görevlisi	İran-tabriz jahad keshavarzi	2014

Yabancı Diller	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok İyi	Orta	iyi
Türkçe	Çok iyi	Çok iyi	iyi
Azerice	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS 18.0	orta