

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**OBEZİTEDE KRONİK İNFLAMASYONA SEBEP OLAN
MEDIATÖRLERE AİT GENETİK VARYASYONLARIN
ARAŞTIRILMASI**

**Eda EVGEN TÜLÜCEOĞLU
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi ÖYP Kurum Koordinasyon Birimi tarafından
06081-DR-15 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez. No: 182

ISPARTA – 2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU

SDÜ, Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD

ÜYE: Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU

SDÜ, Fen Edebiyat Fak. Kimya Böl. Biyokimya AD

ÜYE: Prof. Dr. Önder ÖZTÜRK

SDÜ, Tıp Fak. Dahili Tıp Bilimleri Böl. Göğüs Hastalıkları AD

ÜYE: Prof. Dr. Ayşe Gül MUTLU GÜL MEMİŞ

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fak. Moleküler Biyoloji ve Genetik Böl. Moleküler Hücre Biyolojisi AD

ÜYE: Doç. Dr. Zehra SAFİ ÖZ

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından, yapımına ve yazımına kadar geçen tüm aşamalarda herhangi bir etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki tüm bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı ve son olarak tezin yapılması ve yazımı sırasında patent ve telif hakları ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

“Obezitede Kronik İnflamasyona Sebep olan Mediatorlere ait Genetik Varyasyonların Araştırılması” adlı doktora tezi Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü tez önerisi ve yazma yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Eda EVGEN TÖLÜCEOĞLU

İmza


Danışman

Prof. Dr. Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU

İmza


ÖZET

Obezitede Kronik İnflamasyona Sebep olan Mediatorlere ait Genetik Varyasyonların Araştırılması

Obezite; vücutta fazla yağ birikimi ile sonuçlanan fizyolojik bir bozukluk olup vücut kitle indeksi (VKİ) değerine göre sınıflandırılır. VKİ, kilonun (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen obezite belirleme ve sınıflandırma kriteridir. Düşük derecede kronik inflamasyon ile ilişkilendirilen obezite dolaşımında artan yağ asiti ve inflamatuvar duruma katkıda bulunan immün hücrelerin kemoatraksiyonu ile karakterize edilir

İnflamazomlar, inflamatuvar cevabı başlatan immün hücrelerin doğuştan sahip olduğu sensör makromoleküllerdir. İnflamazomlar; Nod-like reseptörler (NLRs), Apoptozla ilişkili adaptör protein ASC ve Kaspaz 1 enzimden oluşan heptamer formdadır. Çalışmamızda NLR'lerin bir üyesi olan ve NLRP3 proteinini kodlayan *NLRP3*'e ait rs35829419 (C>A), rs4612666 (T>C), rs10754558 (G>C/T), rs10733113 (A>G), rs2027432 (A>G/T) ve rs3738448 (C>A) polimorfizimleri Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyon teknolojisi kullanılarak analiz edilmiştir. Anlamlı farklılık elde edilen rs35829419 (C>A) polimorfizm için grupların serum CRP seviyeleri ve ELİSA yöntemi ile NLRP3 seviyesi değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, rs35829419 (C>A) polimorfizminde obezite ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlılık bulunurken diğer polimorfizimler de istatistiki olarak anlamlılık bulunmamıştır. rs35829419 (C>A) polimorfizminde gruplar arasında CRP ve NLRP3 seviyelerinde de istatistiki olarak anlamlılık kaydedilmiştir. Genotipler ile CRP ve NLRP3 seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise rs35829419 (C>A) polimorfizminin koruyucu etkisi olduğunu kanıtlar derecede en düşük seviyeye polimorfik genotipde rastlanmıştır.

Bu çalışma, obezite oluşumu ve tedavisinde yapılacak diğer çalışmalar için temel bir yapı oluşturarak obezitenin önlenabilirliği noktasında yapılan bir ön çalışma olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, İnflamasyon, NLRP3

ABSTRACT

Investigation of Genetic Variations of Mediators Causing Chronic Inflammation in Obesity

Obesity is a physiological disorder that results in the accumulation of excess fat in the body and is classified according to body-mass index (BMI). BMI is the for obesity determination and classification accepted by the World Health Organization (WHO). It is defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m^2). Obesity associated with a low degree of chronic inflammation is characterized by the increase in circulating fatty acids and chemoattractions of immune cells that contribute to the inflammatory condition.

Inflammasomes are the innate sensor macromolecules of the immune cells initiating the inflammatory response. The inflammasome is a heptamer formed by Nod-like receptors (NLRs), the adaptor protein ASC and the enzyme caspase-1. In our study, the polymorphisms of the NLRP3 gene rs35829419 (C>A), rs412666 (T>C), rs10754558 (G>C/T), rs10733113 (A>G), rs2027432 (A>G/T) and rs378448 (C>A) were analyzed using real-time polymerase chain reaction. For the polymorphisms with significant differences, CRP and NLRP3 levels were examined.

As a result, rs35829419 (C>A) polymorphism was statistically significant between obesity and the control group. No other statistical significance was found in other polymorphisms. In rs35829419 (C>A) polymorphism statistical significance was also recorded in the CRP and NLRP3 levels between the groups. In the genotypes CRP and NLRP3 levels, rs35829419 (C>A) polymorphism has the protective effect which evidence was found to be at the lowest level in the polymorphic genotype.

This study will provide a basic structure for other studies in obesity formation and treatment and a preliminary study on the avoidability of obesity.

Keywords: Obesity, Inflammation, NLRP3

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın aslında bir başlangıcı olan lisansüstü eğitim sürecimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bu süreç boyunca verdiğim her emeği gözeten, desteğini, yardımlarını, bilgilerini asla esirgemeyen, her koşulda gözlenebilen neşesi ve herkese karşı tükenmeyen samimiyetiyle gönlümde yeri olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU'na,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübe ve eşsiz bilgilerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU ve Prof. Dr. Önder ÖZTÜRK'e, Materyal toplanmasına yardım ve destekleri ile her zaman yanımızda olan Dr. Taner GONCA'ya

Birbirimize her zaman destek olduğumuz ve olacağımız, en kötü zamanlarda bile moral kaynaklarım olan dostlarım Arş. Gör. Dr. Gülçin YAVUZ TÜREL, Arş. Gör. Dr. Dilek AŞCI ÇELİK, Arş Gör. Vehbi Atahan TOĞAY'a

İlk günden bu yana koşulsuz arkamda olan aileme ve eşim Süleyman TÛLÛCEOĞLU'na hayatımda gerçekleştirmek istediğim her şeyin sebebi haline gelen, her şeye anlam katan kızım Ece'ye SONSUZ TEŞEKKÛRLER.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite Tanımı ve Sıklığı	3
2.2. Obezitenin Neden Olduğu Komplikasyonlar.....	4
2.3. Adipoz Doku ve Obezite.....	6
2.4. İnflamasyon	8
2.5. Kronik İnflamasyon ve Obezite.....	9
2.6. İnflamazom	12
2.6.1. NLRP3 İnflamazom Yapısı, Oluşumu ve Aktivasyonu.....	12
2.7. Toll Like Reseptör 4 Sinyal Yolağı	14
2.8. C-Reaktif Protein (CRP).....	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem	18
3.2. Antropometrik Ölçümler.....	18
3.3. Kan örneklerinin Toplanması	18
3.4. DNA İzolasyon Protokolü	19
3.5. DNA Kalite Tayini.....	19
3.6. Primer Dizaynı	20
3.7. Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QRT-PCR).....	27
3.7.1. Reaksiyon Miks İçeriği	27
3.7.2. Çalışma Protokolü.....	28
3.8. Kan Örneklerinde İncelenen Biyokimyasal Parametreler ve Yöntemleri	29

3.8.1. ELISA Yöntemi ile NLRP3 Seviyelerinin Belirlenmesi	29
3.8.1.1. Yöntemin Prensibi.....	29
3.8.1.2. NLRP3 Ölçümü.....	29
3.8.1.3. Sonuçlarının Hesaplanması.....	30
3.9. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR	64
EKLER.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	70



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Vücut kitle indeksine göre obezitenin sınıflandırılması	3
Tablo 2.2. Bireylerin vücut kitle indeksinin yıllara göre dağılımı	3
Tablo 2.3. Bazı ülkelerde obezite yüzdeleri	4
Tablo 2.4. Çalışılan SNP'ler için belirlenen primerler ve çoğaltılan bölge uzunluğu.....	26
Tablo 2.5. Reaksiyon mix İçeriği	27
Tablo 2.6. Real Time PCR çalışma protokolü.....	28
Tablo 4.1. <i>NLRP3</i> rs35829419 (C>A) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi	32
Tablo 4.2. <i>NLRP3</i> rs35829419 (C>A) polimorfizminin A risk alleline göre obezite ile ilişkisi.....	33
Tablo 4.3. <i>NLRP3</i> rs35829419 (C>A) polimorfizminin C risk alleline göre obezite ile ilişkisi	33
Tablo 4.4. <i>NLRP3</i> rs35829419 polimorfik genotiplerinin vücut kitle indeksi kategorilerine göre CRP ve <i>NLRP3</i> seviyeleri.....	38
Tablo 4.5. <i>NLRP3</i> rs4612666 (T>C) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi	39
Tablo 4.6. <i>NLRP3</i> rs4612666 (T>C) polimorfizminin C risk alleline göre obezite ile ilişkisi	39
Tablo 4.7. <i>NLRP3</i> rs4612666 (T>C) polimorfizminin T risk alleline göre obezite ile ilişkisi	39
Tablo 4.8. <i>NLRP3</i> rs10754558 (G>C/ T) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi	41
Tablo 4.9. <i>NLRP3</i> rs10754558 (G>C/ T) polimorfizminin C/T risk alleline göre obezite ile ilişkisi.....	41
Tablo 4.10. <i>NLRP3</i> rs10754558 (G>C/ T) polimorfizminin G risk alleline göre obezite ile ilişkisi	41
Tablo 4.11. <i>NLRP3</i> rs10733113 (A>G) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi.....	43
Tablo 4.12. <i>NLRP3</i> rs10733113 (A>G) polimorfizminin G risk alleline göre obezite ile ilişkisi	43
Tablo 4.13. <i>NLRP3</i> rs10733113 (A>G) polimorfizminin A risk alleline göre obezite ile ilişkisi	43

Tablo 4.14. <i>NLRP3</i> rs2027432 (A>G/T) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi.....	45
Tablo 4.15. <i>NLRP3</i> rs2027432 (A>G/T) polimorfizminin G/T risk alleline göre obezite ile ilişkisi	45
Tablo 4.16. <i>NLRP3</i> rs2027432 (A>G/T) polimorfizminin A risk alleline göre obezite ile ilişkisi	45
Tablo 4.17. <i>NLRP3</i> polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi.....	47
Tablo 4.18. <i>NLRP3</i> rs3738448 (C>A) polimorfizminin A risk alleline göre obezite ile ilişkisi	47
Tablo 4.19. <i>NLRP3</i> rs3738448 (C>A) polimorfizminin C risk alleline göre obezite ile ilişkisi	47
Tablo 4.20. SNP'lerin genotiplere göre VKİ dağılımları	49
Tablo 4.21. Haplotip Analizi	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. NLRP3 Gen lokalizasyonu	14
Şekil 2.2. İnflamazom Yapısı	14
Şekil 2.3. TLR4 Yolağı.....	16



RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. Real Time PCR cihazında ham analiz sonuç görüntüsü.....	27
Resim 3.2. CFX96 Real Time PCR.....	28
Resim 3.3. Epoch, BioTek Instruments Elisa okuyucusu.....	30



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 3.1. NLRP3 standart grafiği.....	31
Grafik 4.1. VKİ kategorilerine göre CRP seviyeleri.....	34
Grafik 4.2. <i>NLRP3</i> rs35829419 polimorfizminde genotiplere göre CRP seviyeleri	35
Grafik 4.3. <i>NLRP3</i> rs35829419 polimorfizm genotiplerine göre VKİ seviyeleri.....	36
Grafik 4.4. VKİ kategorilerine göre NLRP3 seviyeleri	37
Grafik 4.5. <i>NLRP3</i> rs35829419 polimorfizminde genotiplere göre NLRP3 seviyeleri.....	37



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-LOX	: 5- lipoksijenaz
ASC	: Apoptoz ilişkili adaptör protein
BYD	: Beyaz yağ dokusu
CD14	: Farklılaşma Kümesi 14
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C-reaktif protein
FFA	: Serbest yağ asiti
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-18	: İnterlökin-18
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
İNOS	: İndüklenebilir nitrikoksit sentaz
KYD	: Kahverengi yağ dokusu
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MD-2	: Miyeloid Farklılaşma Faktörü 2
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NF-κB	: Nüklear Faktör Kappa-Beta
NLR	: Nod like reseptör
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
TGF-β1	: Transforming büyüme faktör- β 1
TIRAP	: TIR bölgesi içeren protein
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TRAF6	: TNF reseptör ilişkili faktör 6
UCP1	: uncoupling protein-1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Tarih boyunca açlık, kıtlık ve yokluklarla mücadele eden insanoğlu için fazla kilo ve obezite hemen tüm toplumlarda sağlık ve zenginlik göstergesi olarak algılanmıştır. Günümüzde açlık ve yokluk hala bazı toplumlarda var olsa da çoğu yerde beslenme noksanlığı ve enfeksiyon hastalıklarına bağlı sağlık problemleri yerini aşırı beslenme ve obezitenin getirdiği sağlık sorunlarına bırakmıştır. Obezite, başlangıçta gelişmiş ölkelerin sorunu olarak kabul edilirken, gelişmekte olan ölkelerde de gelir düzeylerinin artması, batı yaşam tarzının benimsenmesi, enerji alınımı artarken enerji harcamasının azalması ve kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte kaçınılmaz bir son haline gelmiştir. Sonuçta obezite prevalansı dünyada doğu-batı veya zengin-yoksul toplumu ayırt etmeksizin giderek artmaktadır. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir (1). Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılında yaptığı bir çalışmada Türkiye'de 19 yaş ve üzerindeki nüfusun %34,6'sının aşırı kilolu, %30,3'ünün ise obez olduğu belirlenmiştir. Dünya genelinde ise bu durum 2008 yılında 1,4 milyar fazla kilolu ve 400 milyon obez varken 2015 yılında 2,3 milyar fazla kilolu ve 700 milyon obez olduğu rapor edilmiştir.

Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, üreme bozuklukları, osteoartrit, respiratuvar ve gastrointestinal sistem hastalıkları, uyku apnesi ve bazı kanser türleri ile ilişkisi olduğu saptanan, kişilerin yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyen, dünya genelinde sıklığı giderek artan ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Fazla kilo ve obezitenin neden olduğu hastalıklar sonucunda her yıl 2,8 milyon insanın öldüğu Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bildirilmiştir.

Obezite ile ilgili sağlık harcamaları ölk ekonomilerini doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir. Dünya genelinde fiziksel hareketsizlik ve sağlıksız beslenmenin neden olduğu sağlık sorunları için yapılan harcamalar ortalama olarak sağlık harcamalarının %2-7'sini oluşturmaktadır.

Obezite epidemisinin dünyanın en önemli halk sağlığı mücadelelerinden birisi olduğu, eğiliminin özellikle çocuklar ve yetişkinler için alarm düzeyine ulaştığı ve

gelecek nesiller için daha çok sağlık yüküne yol açabileceği araştırmalar ile bildirilmektedir. Bu nedenle çağımızın en büyük sağlık problemlerinden birisi olan obeziteye neden olan etkenlerin araştırılması ve tedavi seçeneklerinin iyi bilinmesi, obezite ve komplikasyonlarının ideal tedavisinin tespit edilmesi açısından önem kazanmaktadır (2).

Bu tez çalışması obezite oluşumunu tanımlama ve sonuçları arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedeflemektedir. Dolayısıyla bu çalışma, obezitede inflamatuvar süreç ile ilişkili çok faktörlü risk skorlarını ortaya koyarak temel sağlık hizmetlerinde risk azalması üzerine yapılacak olan çalışmalar için temel bir yapı oluşturmayı amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite Tanımı ve Sıklığı

Obezite; vücutta fazla yağ birikimi ile sonuçlanan fizyolojik bir bozukluk olup vücut kitle indeksi (VKİ) değerine göre sınıflandırılır. VKİ, kilonun (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen obezite belirleme ve sınıflandırma kriteridir. $25 \leq VKİ \leq 29,9$ fazla kilolu, $VKİ \geq 30$ obez ve $VKİ \geq 40$ morbid obez olarak kabul edilmektedir. İdeal olan VKİ değeri ise 20-22 arasındadır (3).

Tablo 2.1. Vücut kitle indeksine göre obezitenin sınıflandırılması

Sınıflandırma	VKİ
Normal Kilolu	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25-29,9
Obez	30-39,9
Morbid Obez	≥ 40

Türkiye İstatistik Kurumunun 2015 verilerine göre ülkemizde obezite oranı 2008 yılında %15,2 iken 2014 yılında %31,1 oranında artış göstererek %19,9'a ulaşmıştır (Tablo 2.2.). Türkiye'ye ait değerler diğer bazı ülkeler ile karşılaştırıldığında ise en yüksek obezite oranı %28,7 ile ABD, ikinci sırada %22,2 ile İzlanda bulunmakta üçüncü sırada %19,9 ile Türkiye yer almaktadır (Tablo 2.3.).

Tablo 2.2. Bireylerin vücut kitle indeksinin yıllara göre dağılımı (4)

Yıl	Cinsiyet	Normal Kilolu (%)	Fazla Kilolu (%)	Obez (%)
2008	Toplam	48,2	32,4	15,2
	Erkek	48,1	36,9	12,3
	Kadın	48,2	27,4	18,5
2010	Toplam	45,5	33,0	16,9
	Erkek	46,1	37,3	13,2
	Kadın	44,7	28,4	21,0
2012	Toplam	44,2	34,8	17,2
	Erkek	44,7	39,0	13,7
	Kadın	43,6	30,4	20,9
2014	Toplam	42,2	33,7	19,9
	Erkek	43,7	38,2	15,3
	Kadın	40,7	29,3	24,5

Tablo 2.3. Bazı ülkelerde obezite yüzdeleri (4)

Ülkeler	(%) 2013
Türkiye *	19,9
ABD	28,7
Almanya	15,7
Belçika	13,7
Danimarka	14,2
Estonya **	19,0
Finlandiya	15,7
Fransa **	14,5
Hollanda	11,8
İsrail	15,7
İsveç	11,7
İsviçre **	10,3
İtalya	10,3
İzlanda **	22,2
Kanada	18,2
Kore	2,4

* Veri 2014 yılına ait

** Veri 2012 Yılına ait

2.2. Obezitenin Neden Olduğu Komplikasyonlar

Sağlıksız beslenen ve sedanter yaşayan obez kişilerin artan adipoz dokuları metabolik komplikasyonlar ve sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir.

Sürekli ve aşırı enerji alımı adiposit hipertrofinine neden olur. Adiposit hipertrofisi trigliserid ve/veya diğer lipit metabolitlerinin adipoz doku dışındaki (kas, karaciğer, pankreas gibi) organlara dağılması ile sonuçlanır. “Ektopik lipit depolama” olarak da bilinen bu durum, karaciğer ve kasda insülin sinyal yolağı ile etkileşim ve pankreatik beta hücrelerinin apoptozunda artmaya bağlı insülin sekresyonunda bozulmaya neden olması ile insülin direncini indükler. Obez yağ dokusunda mevcut olan yetersiz lipit depolama kapasitesi nedeniyle oluşan dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kronik olarak artması ile buna bağlı olarak hem insülin duyarlılığı hem de insülin sekresyonu azalmaktadır. Bu olayların biraraya gelmesi neticesinde tip 2 diyabet gelişimi gözlenir.

Sürekli ve aşırı enerji alınımı sonucunda indüklenen hipertrofik adipositler normal adipositler ile kıyaslandığında apoptoza daha eğilimli oldukları için yağ dokularında filtrelenemeyen makrofajlar gibi immünkompetan hücrelerin sayısında artışa neden olur. Artan immünkompetan hücreler pro-inflamatuar molekülleri salgılayarak yağ dokusuna yeni immünkompetan hücreleri çeker ve bu kısır döngü sonucunda artan pro-inflamatuar moleküller dolaşıma salınır. Dolaşımda artan pro-inflamatuar moleküller ise obezite, tip 2 diyabet ve ateroskleroziste sıklıkla karşılaşılan subklinik inflamasyon oluşumunda önemli rol oynar.

Obezite, yağ dokusunun özelliklerinden biri olan endokrin üretimini anlamlı olarak değiştirir. Obez kişilerin yağ dokusunda genellikle daha fazla pro-inflamatuar faktör ve insülin direnci indükleyen faktörler ile daha az anti-inflamatuar ve insülin duyarlaştıran faktör üretimi görülür. Hem adipositlerin kendilerinin hem de immünokompetan, fibroblast, endotelyal hücreler gibi non-adiposit hücrelerin obez hastalarda istenmeyen endokrin profiline katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Yapılan çalışmalar ile subkutanöz ve visseral yağ depoları karşılaştırıldığında her ikisinin yağ dokusu hormon üretiminde farklılık gösterdiği rapor edilmiştir. Visseral yağ dokusu obezitede metabolik ve pro-inflamatuar olarak daha zararlı bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, visseral obezite kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar için daha fazla risk oluşturmaktadır.

Obezite ve insülin direncinin adaptif immün cevabı bozabileceği çalışmalar ile tespit edilmiştir. Diyet ile oluşturulan obez farelerde T hücre cevabının bozulması sonucunda farelerin influenza virüs enfeksiyonu nedeniyle öldükleri rapor edilmiştir. Bu sonuç 19 farklı ülkeden gelen veriler ile de desteklenmektedir. Bu çalışmaya göre obezite H1N1 influenza virüs enfeksiyonu sonrasında çok büyük mortalite ve morbite ile ilişkilendirilmiştir (5).

Obez bireylerin yağ dokusunda üretimi artan pro-inflamatuar mediatörler insülin direncini indüklemenin yanında aterosklerozis gelişiminin artmasına da neden olmaktadır. Çünkü yağ dokusu pro-inflamatuar mediatörlerin yanında adezyon moleküllerinin, C-reaktif proteinin ve renin anjiyotensin sisteminin de dolaylı olarak kaynağıdır (6).

İnsülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktör (IGF) yolaklarının obezite ile bağlantılı olduğunun ve apoptozu inhibe ederek hücre bölünmesini uyardığının rapor edilmesi üzerine bu faktörler ile kanser gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

Obezite ile beraber beyaz adipoz doku hücrelerindeki artış adipoz endotelial hücrelerinin ve adipoz stroma hücrelerinin tümör hücrelerine dönüşümünü hızlandırmaktadır. Ayrıca obeziteye bağlı kronik inflamasyon ve insülin rezistansının tümörögenезle ilişkili olabileceği de düşünülmektedir.

Adipoz dokunun invazyon, büyüme, gelişme ve düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir adım olan neo anjiogenez tümör hücrelerine besin ve oksijen aktarımına da yardımcı olur (7).

Aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu hastalıklar sonucunda her yıl 2,8 milyon insanın öldüğü Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilmiştir.

2.3. Adipoz Doku ve Obezite

Yağ hücreleri, fetal dönemin 15. haftasından sonra fibroblastların preadipositlere dönüşümü ve devamında mitoz ile çoğalmaları sonucunda oluşurlar. Preadipositlerden oluşan bu yağ hücreleri büyüklük ve sayı olarak en çok yaşamın ilk 2 yılında değişime uğrarlar. Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücrelerinde mitoz görülmezken, hücrelerin sayıları artmayıp sabit kalır ve sadece hücre büyüklüğünde değişim gerçekleşir. Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısında ve büyüklüğünde artış), puberte sonrası obezite hipertrofik (sadece hücre çapı ve hacminde büyüme) olarak nitelendirilir (8, 9). Adipoz doku yaşamın herhangi bir döneminde sınırsız büyüme potansiyeline sahip olan tek organdır.

Adiposit hipertrofisi FFA (serbest yağ asiti)'nin serbest kalması ile sonuçlanır. FFA salınımındaki artış sebebi ise Perilipin ekspresyonundaki değişikliklerdir. Perilipinler yağ damlacıklarının (triacilgliserol) yüzeyini kaplayarak onları lipazlara karşı korurken FFA'nın serbest kalması da engellenmektedir. Ancak obez bireylerdeki yağ hücreleri büyüse bile perilipin noksanlığına sahiptirler ve bu durum hücrelerde lipoliz bazal oranını artırır (10).

Son alışmalar göstermiştir ki FFA'nın akut yükselmesi periferel ve hepatik insülin direncinin oluşmasının yanı sıra TNF- α , IL-1 β , IL-6'nın dahil olduğu bazı pro-inflamatuar sitokinlerin ve dolaşımda monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)'in artması ile sonuçlanan TLR4 aracılığı ile NF κ B yolağının aktive olmasına sebep olmaktadır. Bu durum FFA'nın obezite ya da yüksek yağlı beslenme ile inflamatuvar değişiklikler arasındaki birincil bağlantı olduğu fikrini desteklemektedir. Akut olarak artan plazma FFA'sına cevaben dolaşımda artan MCP-1, inflamasyon bölgesine makrofajların göçünün düzenlenmesi ile ilgilidir. Bu nedenle artan plazma MCP-1 seviyesi obez hayvanlarda adipoz dokuda filtrelenemeyen makrofajların gözlenmesini de açıklamaktadır.

Adipoz dokuda makrofaj artışı multifaktöriyeldir. Bu faktörlerden biri de; genişleyen adipoz dokuda (hipertrofi) patolojik olarak adiposit hücre ölümlerinin görülmesidir. Zaten adipoz dokuda l adipositlerin varlığı obezitenin işaretlerinden biridir (11).

Vücutta beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu vardır.

KYD'nun temel görevi enerji harcamasını ve termogenezi sağlamaktır. İ mitokondri membranında bulunan proton kanalları olarak görev yapan uncoupling protein-1 (UCP1) ısı olarak yayılan enerji üretiminde önemli bir göreve sahiptir. Mitokondride bulunan yüksek konsantrasyondaki sitokrom oksidaz adipositlere kahverengini vermektedir. KYD insanlarda neonatal dönemde bulunmaktadır. Sonradan ısı düzenleme mekanizmasının devreye girmesi ile beraber KYD, BYD ye dönüşür ve yetişkin kişilerde KYD bulunmaz.

BYD visseral yağ (karın boşluğundaki iç organlar etrafında yerleşmiş olan yağ, omental yağ) ve deri altı yağ olmak üzere iki Şekilde bulunur. BYD'nun temel görevi trigliserid yani enerji depolamaktır. Bunun yanı sıra, adipokin adı verilen peptid ve hormonları da sentezler. Leptin, adiponektin, resistin yağ dokusunda salgılanan adipokinlere örnektir (12).

BYD, obezite ile birlikte artış gösterir. Yağ dokusu içindeki trigliserid miktarı yağ dokusunun ağırlığını belirleyen en önemli faktördür. Yağ dokusunun arttığı veya azaldığı durumlar patolojik olup hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve

kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok metabolik hastalık ile doğrudan ilişkilidir. Yağ dokusunun salgıladığı adipokinlerin miktarında meydana gelen değişikliklerin bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Adipoz doku; matür adipositler, pre-adipositler, fibroblastlar ve makrofajlardan meydana gelir (yağ dokusunda en çok yer alan hücre tipi adipositler olmasına rağmen %10 oranında CD14⁺ ve CD31⁺ makrofajlarda bulunmaktadır. Yağ dokusundaki makrofajların miktarı yağlanma ile doğrudan ilişkilidir (13).

2.4. İnflamasyon

Akut İnflamasyon; enfeksiyon, yaralanma ve iritasyon gibi durumlarda vücudun meydana getirdiği fizyolojik bir süreçtir. Fakat bu süreç kronik hale dönüştüğünde kanserin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların gelişmesine sebep olabilir. Vücut akut inflamasyona cevap olarak etkilenen dokuyu iyileştirmek amacıyla başlattığı kimyasal sinyal ağı sonucunda lökositlerin (nötrofil, eozinofil, bazofil) aktivasyonunu ve damar sistemi ile hasarlı bölgeye göçünü sağlar. Bu süreç boyunca gerçekleşen olayları şu şekilde ifade edebiliriz: Adezyon molekülleri (L, P, ve E selektin) aktive edilir. Lökositlerdeki integrinler aktive edilerek tight adezyonlar tarafından vasküler endotel yüzeyine nötrofillerin immobilizasyonlarını kolaylaştırmak için upregüle edilir. Lökositlerin hasarlı alana endotel boyunca göç etmeleri metalloproteinaz (MMPs) gibi ekstraselüler proteinazlar tarafından kolaylaştırılır.

Hasarlı alana lökositlerin göçü kemokin olarak isimlendirilen kemotaktik sitokin familyası tarafından düzenlenir. Lökositler ilk olarak hasarlı bölgeye toplanırlar. Obezite ile beraber artan Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1), lökositleri hasarlı bölgeye çekme yeteneğindedir. Lökositlerin üzerinde eksprese olan MCP-1 reseptörü kemokin (C-C motif) reseptör-2 (CCR2) yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyali başlatırlar ve hücre migrasyonu ile aktivasyonu indükler (14, 15). Ardından monositler makrofajlara farklılaşırlar. Obez durumdaki adipoz doku makrofaj sayısı, zayıf adipoz doku makrofaj sayısının yaklaşık üç katıdır ve bu makrofaj hücreleri tüm adipoz doku hücre sayısının %40'ını oluşturur. Aktif adipoz doku makrofaj (ATM) sayısı obez kişilerdeki metabolik disfonksiyonun derecesi ile

ilişkilendirilmiştir. Aktive olduktan sonra makrofajlar lokal mikroçevreyi etkileyen sitokinler ve büyüme faktörlerinin ana kaynağını oluştururlar. Bu da demektir ki, makrofajlar obezite ilişkili inflamasyon ve hastalıklardan sorumlu temel hücrelerdir. Adipoz dokudaki makrofajların infiltrasyonu için gerekli kemokin reseptör CCR2-kemokin CCL2 kaskatının iptali şeklinde yapılan çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin metabolik fonksiyonlarında düzelme olduğu görülmüştür (5). Farklı fenotipik patern ve kemokin reseptör kullanımına göre, makrofajlar inflamasyonun olduğu yağ dokusuna eşit olarak dağılmazlar. Zayıf yağ dokusundaki dominant alt tip yerleşik makrofajlar olarak adlandırılan M2 makrofajlarıdır. Zayıf vücut kütlesi ve metabolik homeostaz ile ilişkilendirilen M2 makrofajları IL-10, IL-1, IL-1RA, IL-4 ve IL13 gibi anti-inflamatuar molekülleri üretirler. Obez adipoz dokuda yaygın olarak bulunan infiltratif makrofajlar ise M1 makrofajlardır. M1 makrofajlar Tümör Nekroz Faktör, IL-6, IL-1 β gibi pro-inflamatuar sitokinler salgırlar ve sonuç olarak obezite ilişkili inflamasyonun uyarılmasında merkezi bir role sahiptirler (5, 14, 15). Mast hücreleri histamin, sitokin ve proteaz gibi inflamatuvar mediatörlerin yanı sıra lipit mediatörlerine de katkıda bulunurlar. Benzer moleküler mediatörlerin çoğu ise akut ve kronik inflamasyonun her ikisinde de üretilirler.

Düşük derecede kronik inflamasyon ile ilişkilendirilen obezite, dolaşımda artan yağ asiti ve inflamatuvar duruma katkıda bulunan immün hücrelerin kemoatraksiyonu ile karakterize edilir (15).

2.5. Kronik İnflamasyon ve Obezite

FFA'ları depolayarak sağlık için kritik bir öneme sahip olan adipositler, zayıf bireylerde vücut yağ kütlesini düzenleyen hormonlar salgılamaktadır. Ancak kişi kilo almaya başladığında adipositler genişler ve bu kontrol mekanizması bozulur. Adipoz dokuda makrofajlar birikir ve inflamasyon başlar. Adipositlerdeki ve çevresindeki FFA depolama ve oksidasyon regülatörleri metabolik homeostazın kritik düzenleyicileridir.

Konuyu daha da detaylandırdığımızda, bireyler obez durumu ilerledikçe adipositleri genişler ve adipoz doku sistemik metabolizmayı etkileyecek şekilde

moleküler ve hücreyel değişikliklere uğrar. Zayıf ve obez kadınlar karşılaştırıldığında tüm vücutta adipositlerden gliserol ve FFA salınımının artışının hızlandığı görülmüştür ki muhtemelen bu durumda insülin direncine neden olmaktadır. FFA salınımının diğer bir artış sebebi olarak Perilipin ekspresyonundaki değişiklikler görülmektedir. Perilipinler yağ damlacıklarının (triacilgliserol) yüzeyini kaplayarak onları lipazlara karşı korur ve böylece FFA'nın serbest kalması engellenmiş olur. Ancak obez bireylerdeki perilipin noksanlığından dolayı yağ hücreleri büyümesi lipoliz bazal oranının artması ile sonuçlanmaktadır.

İkinci olarak obezitenin artmasıyla beraber adipoz dokuda bazı pro-inflamatuar faktörlerin artması gösterilebilir. Zayıf bireyler ile karşılaştırıldığında obez kişilerin adipoz dokusunda TNF α , İnterlökin-6 (IL-6), MCP-1, Transform büyüme faktör- β 1 (TGF- β 1), indüklenebilir nitrikoksit sentaz (İNOS), matriks metalloproteinaz (MMP), prokoagülan proteinler gibi pro-inflamatuar proteinlerin ekspresyonunun arttığı görülmüştür (16).

Obezite ile birlikte artan lipoliz oranına bağlı olarak adipoz dokuda zayıf/ölmek üzere olan adipositlerin sayısı artarken makrofaj sayısında da artış görülmektedir. Makrofajlar obez adipoz dokuda çoğu sitokinlerin üretiminden sorumludurlar. Adipoz doku TNF α ekspresyonunun yaklaşık tamamı, IL-6 ve İNOS'un önemli bir miktarı adipoz doku makrofajları tarafından salınır. Xu ve ark., obez farelerin adipoz dokularında insülin üretimindeki dramatik artışın sebebi olarak spesifik inflamasyon genlerin ekspresyonlarının makrofajlar tarafından arttırılmasını göstermiştir. Dahası, bu fareler insüline duyarlı bir ilaç olan rosiglitazon ile tedavi edildiğinde, bu genlerin ifadesinin azaldığı bildirilmektedir. Önemli bir protogonist (öncü) olarak adipoz doku inflamasyonu insülin direnci ve obezite ilişkili komplikasyonların gelişimini teşvik etmektedir.

İnflamasyonun obezite sekellerinin (bir hastalığın sonrasında ortaya çıkan patolojik değişimler) gelişmesine katkı sağladığı düşünölmektedir. Belli sitokinlerin adiponektin ekspresyonunu indirgediğı düşünölmürken, obezitede adiponektin üretiminin azaldığı rapor edilmiştir. TNF- α ile uyarılan monosit adezyon molekül ekspresyonunun güçlü bir inhibitörü olan adiponektin inflamatuvar cevap için önemlidir. Bu durum atherosclerosis ve obezite arasında önemli bir nokta olabilir.

Adipoz doku TNF- α konsantrasyonu, tip 2 diyabeti olan ve olmayan kişilerde insülin direnci ve obezite ile korelasyon göstermektedir. Obez kadınlarda adipoz doku TNF- α mRNA ekspresyonu açlık plazma glikoz, insülin, triaçilgliserol konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. TNF- α adiposit lipolizini artırır ve bu duruma perilipin üzerindeki etkisi aracılık ettiği düşünülmektedir. TNF- α , karaciğer ve kas gibi dokular üzerinde etkili olabilmek için kan dolaşımına yağ dokudan yağ asitlerinin serbest kalmasını sağlayarak sistemik insülin direncini artırır. Böylece, yağ dokusu TNF- α , yağ dokusunda lokal olarak hareket edebilmekte ve sonuçta periferik dokulardaki insülin direncini arttırmaktadır.

IL-6 ekspresyonu, obez adipoz dokusunda artmaktadır. Obez bireylerin yağ dokusu ile zayıf bireylerin yağ dokusu karşılaştırıldığında IL-6 ekspresyonunun obez yağ dokusunda 10 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca adipoz doku alanları arasında da IL-6 ekspresyonu çeşitlilik göstermektedir. Visseral adipositlerde periferik adipositlere göre ekspresyon daha fazladır ve adipoz dokudaki IL-6 ekspresyonunun %90'dan daha fazlası adiposit dışındaki diğer hücreler tarafından üretilmektedir.

IL-6'nın plazma konsantrasyonları, otokrin ve parakrin tarzda hareket eden TNF- α 'nın aksine obezite ile birlikte artar. Obez bireylerde yağ dokusu plazma IL-6 konsantrasyonlarının önemli bir belirleyicisidir zira bu oran toplam vücut üretiminin % 30'a kadar çıkmaktadır. İnsanlarda IL-6 lipoliz ve yağ oksidasyonu ile artarken plazma IL-6 konsantrasyonu ise insülin direnci ile korelasyon göstermektedir. Son çalışmalarda IL-6'nın karaciğerde insülin direncine neden olduğu görülmüştür. Yüksek IL-6 konsantrasyonu, tip 2 diyabet gelişimi ve miyokardiyal enfarktüs için bir belirleyicidir. Açıkcası bazı inflamatuvar mediatörler obezite ve obezite ilişkili kronik hastalıkların gelişmesinden sorumlu mekanizmalar ile ilişkilidir (11).

Obez olup sağlıklı kalabilen yetişkinler araştırıldığında bu koruma mekanizmasının inflamatuvar sinyalinin ve profilinin azaltılmasından kaynaklandığı bulunmuştur. Brd2 hipomorf fare çalışmalarında bloklanan inflamatuvar sinyal yolağı sonucunda obez hayvanlar insülin direnci, tip 2 diyabet ve kanserden korunmuştur. Obezite ilişkili kronik inflamasyonda, sitokinler, kemokinler ve ROS gibi pro-inflamatuvar mediatör üretiminin artması; onkogen, siklooksijenaz-2 (COX-2), 5- lipoksijenaz (5-

LOX), MMP ekspresyonunun artması; tümör hücrelerinin çoğalması, transformasyonu, metastazı, hayatta kalması, invazyonu, anjiyogenezi, kemoresistansı ve radyoresistansı için aracılık eden Nükleer Faktör Kappa-Beta (NF- κ B), sinyal transducer and transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), aktivatör protein-1 (AP-1), and Hipoksi ile indüklenen faktör-1 α (HIF-1 α) gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörleri üretiminin artması tümör genesizi etkileyecek moleküler mekanizmalardır (15).

2.6. İnflamazom

Doğal bağışıklık sistemi, kalıp tanıma reseptörlerinin (Pattern Recognition Receptors (PRR)) patojen ve tehlike (Pathogen- and Danger- Associated Molecular Patterns (PAMPs, DAMPs)) sinyallerini tanınması ile tetiklenerek, enfeksiyonları gidermek ve hasarlı dokuları onarmak üzere immün yanıtlardan oluşmaktadır. PAMP ve DAMP'lar tarafından PRR'lerin aktivasyonu ile baskılanan sinyal kaskatı aktive edilir ve çeşitli immün yanıtları düzenlenir. PRR'lerin en tanınmış üyeleri olan Toll like reseptör (TLR) ve C-tip lektin (CTL) üyeleri geniş çapta PAMP ve DAMP' ları algılayarak inflamatuvar sitokinlerin sentezinin artmasına sebep olan sinyal kaskatını stimüle ederler. Bunların yanında son çalışmalar ile NOD (Nucleotid-Binding Oligomerization Domain) like reseptör (NLRs) ve AIM2 (The Absent in Melonoma 2) like reseptör (ALRs) tanımlanarak bu gruba dahil edilmiştir. Bu reseptörler mikrobiyal bileşenleri, endojen tehlike sinyallerini algılayarak çoklu protein kompleksi olan inflamazom oluşmasına neden olabilirler. Belirlenen birçok inflamazom onları oluşturan proteine göre isimlendirilmiştir. Bugüne kadar belirlenen inflamazomlardan en iyi karakterize edilmiş ve güçlü bir şekilde steril inflamasyon ile ilişkilendirilmiş olan NLRP3 (NLR Pyrin Domain Containing 3) inflamazomdur. İnflamazom aktivasyonu yeni bir inflamatuvar sinyal olup, doğal immün sistem aktivasyonunda çok önemli bir role sahiptir (17).

2.6.1. NLRP3 İnflamazom Yapısı, Oluşumu ve Aktivasyonu

İnflamazomlar, inflamatuvar cevabı başlatan immün hücrelerin doğuştan sahip olduğu sensör makromoleküllerdir. İnflamazomlar tarafından çeşitli zararlı sinyallerin tanınması kaspaz-1'in aktivitesi ile sonuçlanır. Sonrasında ise özellikle

interlökin 1 β (IL1 β) gibi güçlü pro-inflamatuar sitokinlerin sekresyonu artar. Bu yol metabolik sürecin düzenlenmesinde inflamazom aracılı önemli bir süreçtir.

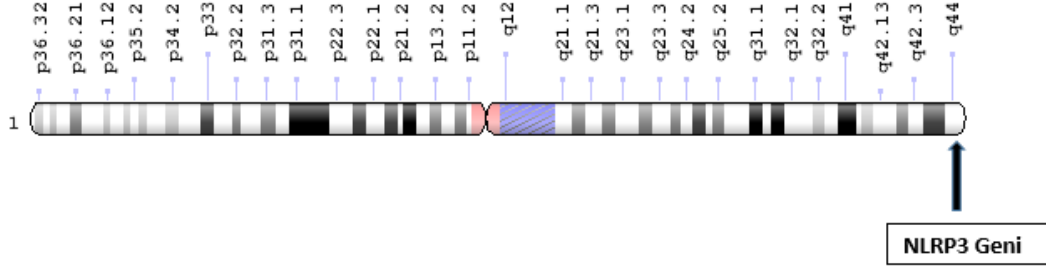
İnflamazomlar; Nod-like reseptörler (NLRs), Apoptozla ilişkili adaptör protein ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing a Caspase-Recruitment Domain), Kaspaz 1 enzimden oluşan heptamer formda bir yapıya sahiptir (18).

PRR'lerin alt grubu olan NLR ailesi insanlarda N terminal bölge konfigürasyonuna göre NLRA, NLRB, NLRC, NLRP olmak üzere 4 alt aileden ve 22 üyeden oluşur. NLR'ler, PAMP ve DAMP'ları algılayabilen enfeksiyon ve hücrel instabilite ile sonuçlanan hücrel stresin önemli sensörleridir. NLR'ler TLR'e benzer olarak patojen kaynaklı molekülleri tanıyarak yanıt oluşturabilir ve enfeksiyon boyunca savunmada görev alabilirler. TLR'den farklı olarak ise vezikül ya da hücre yüzeyindeki patojen ligantlara bağlanmanın aksine sitozoldeki molekül ve stres sinyallerine yanıt oluşturabilirler. İnflamazom aktivasyonunu teşvik eden DAMP'lar 3 kategoride toplanır. Bunlar; ekzojenik stresi uyaran ajanlar (aspet, silis, alum), hücrel ve metabolik sıkıntının endojen teşvik edicileri (ATP, ürik asit, ROS, mitokondrial disfonksiyonu) ve obezite ilişkili faktörler (yağ asiti/FFA seramid, hiperglisemi) (19).

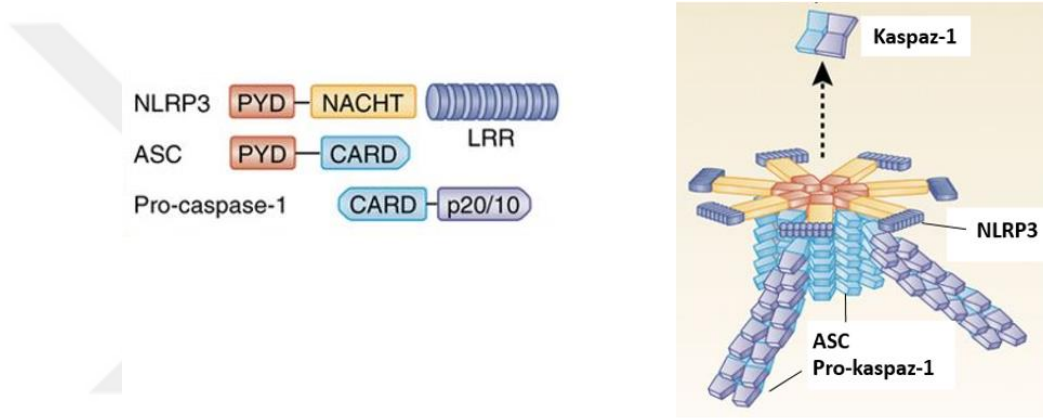
NLR'lerin bir üyesi olan NLRP3 proteini, *PYPAF1*, *CIAS1* ya da *NALP3* olarak da bilinen *NLRP3* tarafından kodlanmaktadır. Bu gen 1q44'de lokalize ve 9 eksone sahiptir. Tüm *NLRP3*'de yaklaşık 60 tane SNP tanımlanmıştır (20) (Şekil 2.1.).

NLRP3, lösince zengin tekrarlarla oluşan C terminal domain (LRR), orta NOD domaini (NACHT olarakta isimlendirilir) ve N terminal pirin domaini (PYD) olmak üzere toplamda 3 domainden oluşmaktadır (Şekil 2.2.). Sağlıklı bir hücrede NLRP3, NACHT domaini ve LRR arasındaki etkileşime göre otomatik olarak baskılanır. Hücrel stresin belirmesi sonrasında NACHT domainleri arasındaki homotipik etkileşim sonucu NLRP3 oligomerize olur. NLRP3'ün PYD domaini, N-terminal PYD ve C-terminal CARD olmak üzere iki domainden oluşan ASC'nin PYD domaini ile bağlanır. PYD domainleri bağlandıktan sonra ASC'nin diğer domaini olan CARD pro-kaspaz1'in CARD domaine bağlanarak inflamazom yapısı

bir araya gelmiş olur. Son olarak pro-kaspaz-1'lerin toplanması ile aktif kaspaz formunun oluşması sağlanır ve bu enzim de IL-1 β ve IL-18 gibi sitokinlerin aktif formunun oluşmasını sağlayarak immün savunmada görev alır (Şekil 2.2.) (21) .



Şekil 2.1. NLRP3 Gen lokalizasyonu (22)



Şekil 2.2. İnflamazom Yapısı (21)

2.7. Toll Like Reseptör 4 Sinyal Yolağı

Adipositlerdeki Toll-like reseptör-4 sinyali uzun zincirli yağ asitleri (FFA) ve lipopolisakkarit (LPS) tarafından aktive edilir. Bu durum NF- κ B aktivasyonu ile devam ederek IL-1 β , NLRP3, TNF- α , IL-1, IL-6, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (*iNOS*) ve *MCP-1* gibi inflamatuvar düzenleyici genlerin ekspresyonu ile sonuçlanır.

TLR4 sinyalinde MyD88 (miyeloid farklılaştırma faktörü 88) bağımlı ve MyD88 bağımsız olmak üzere 2 yolak tanımlanmıştır. MyD88 bağımlı sinyal yolağının pro-inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi doğal immünite etkenlerinin oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (23).

MyD88 aracılıklı TLR4 sinyal yolağı

1. CD14, bakteriyel LPS'yi tanıır

2006 yılında Shi ve ark. yapmış olduğı çalışmada LPS'nin yağ asiti komponenti olan lauric asitin makrofaj hücre hattında TLR4 sinyalini başlatabildiğı görülmüştür. Bu nedenle obeziteye bağı FFA artışı aynı şekilde TLR4 sinyalini de başlatabilir (24).

Bir diğerk çalışmada FFA gibi aşırı besin maddelerinin algılanması ve bulaşıcı patojenlerin algılanmasının aynı sinyal yolunu kullanabileceğı ve aynı inflamasyona neden olabileceğı gösterilmiştir (25).

TLR4 aktivasyonu için MD-2 (Miyeloid Farklılaşma Faktörü 2) ve CD14 (Farklılaşma Kümesi 14) birlikte görev yapar. Ekstraselüler bir protein olan MD-2, TLR4'ün hücre yüzeyi lokalizasyonu ve indüklenmesi durumunda uygun cevabın verilmesi için gereklidir (23). Zira MD2 mutant fareler ile yapılan hayvan çalışmalarında, LPS'ye yanıt oluşmadığı görülmüştür (26). TLR4, MD-2 ile bir kompleks oluşturarak sinyal kaskatını başlatır. LPS reseptörü olan CD14 ise bakteriyel LPS'nin, diğerk PAMP'ların, DAMP'ların tespit ve tanınmasında TLR4 ve MD-2 ile birlikte yardımcı reseptör olarak görev yapar. TLR4'ün ekstrasüleri kısmının aktivasyonu TIR (Toll/IL-1R homologu olduğı için TIR bölgesi adı verilmektedir) dimerizasyonuna ve alt moleküllerin bağlanması için konformasyonel değışikliklere neden olur (26).

2. TIRAP varlığında TLR4'e bağlanan MyD88 sonrasında bu komplekse IRAK'ı dahil eder.

Adaptör bir protein olarak görev yapan MyD88 proteini TLR4'ün TIR bölgesine bağlanır ancak bağlanması için TIRAP (TIR bölgesi içeren protein)'a da gerek duyar. Sonraki aşamada ise MyD88 terminal bölgedeki karboksil (COOH) kısmından IL-1 reseptör bağlantılı kinaz kompleksi (IRAK) ile birleşir (23).

3. IRAK kompleksten ayrılarak TRAF6'ya bağlanır.

Otofosforile olarak kompleksten ayrılan IRAK TRAF6 (TNF reseptör ilişkili faktör 6)'ya bağlanarak aktive olmasını sağlar. Aktive TRAF6'da TAK1'i (TGF-beta aktive kinaz 1) aktifler. TAK1, TAB1 (TAK1 bağlanma proteini 1) ve TAB2 (TAK1

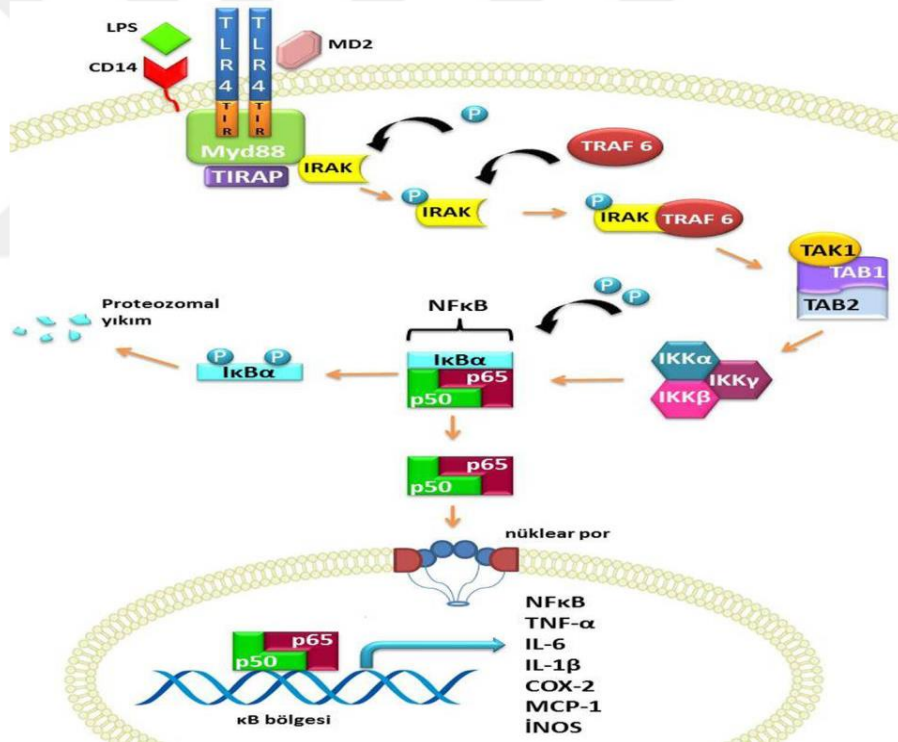
bağlanma proteini 2) ile bir sinyal kompleksi oluşturur ve NF-κB inhibitör protein [IκB] kinaz (IKK) kompleksini aktive eder.

4. NF-κB aktive olur.

NF-κB, sitoplazmada NF-κB inhibitör protein (IκB) sayesinde inaktif olarak bulunur. IKK kompleksi IκB'nin fosforilasyonunu uyararak fosforile olmasını ve bunun sonucunda kompleksten ayrılıp proteozomda yıkım yoluna girmesini sağlar. Böylece IKK kompleksi NF-κB'yı aktive eder.

5. Düzenleyici genler aktive olur.

NF-κB nükleusa geçer ve κB bölgesine bağlanır. Sonuç olarak, NF-κB aktivasyonu, *IL-1β*, *NLRP3*, *TNF-α*, *IL-1*, *IL-6*, *iNOS* ve *MCP-1* gibi inflamatuvar düzenleyici genlerin ekspresyonuna neden olur (23).



Şekil 2.3. TLR4 Yolağı (23)

2.8. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, iltihabi reaksiyonlar sırasında kanda miktarı artan ve başlıca karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanları adı verilen proteinlerden biridir (27). Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 mg/dL gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur.

İnflamasyon, enfeksiyon ve travmalar, miyokard infarktüsü, stres, cerrahi veya neoplastik proliferasyon sonrası serum düzeyi dramatik olarak artmaktadır (28). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselmektedir ve inflamatuvar hastalıkların aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (29).

CRP konsantrasyonlarının ölçülmesi, muhtemelen obezitenin klinik olarak değerlendirilmesi açısından en yakın olan laboratuvar testidir. Çünkü CRP ölçümü standardize edilmiştir ve kullanılabilirliği yüksek bir belirteçtir. Ayrıca CRP konsantrasyonları adiposit disfonksiyonu ve sistemik sonuçları ile yakından ilişkilidir. Gerçekten de, enfeksiyon veya diğer sistemik inflamasyonun yokluğunda, CRP konsantrasyonları adiposit disfonksiyonunun dolaşımdaki bir biyo-belirleyicisi olarak yorumlanabilir. Ancak, CRP seviyelerinin klinik uygulaması ve daha da önemlisi sağlık sonuçları üzerindeki potansiyel etkileri, VKİ, bel çevresi, trigliserid ve HDL-K konsantrasyonları gibi diğer adipozite belirteçleri dikkate alındığında henüz belirlenmemiştir. Kardiyovasküler hastalık değerlendirmesinde CRP ölçümünün kullanımı için öneriler mevcut olmasına rağmen (29), adipozitenin metabolik sonuçlarının değerlendirilmesinde CRP ölçümünün kullanılması önemli olabileceği gibi daha fazla araştırmayı da gerektirmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem

Çalışma, olgu-kontrol kesitsel ilişkilendirme çalışması olarak planlandı. Örneklem SDÜ Tıp Fakültesi ve Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarına başvuran 18-59 yaş aralığında 100 kontrol, 88 fazla kilolu, 152 obez ve 33 morbid olmak üzere toplam 373 gönüllü bireyden oluşturuldu. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınan bireylerin rutin tetkik olarak kanlarından elde edilen serum ve kan örnekleri kullanıldı. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulunun 09.07.2015 tarih ve 139 sayılı karar onayı ile gerçekleştirildi.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ve kilo değerleri kaydedildi. Boy ve kilo oranları kullanılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) kg/m^2 (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan kişiler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) obezite sınıflamasına göre; VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m^2 arasında olan bireyler normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m^2 arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0-39,9 arasında olan bireyler obez, ve ≥ 40 'dan büyük olan bireyler morbid obez grubu olarak sınıflandırıldı.

Her bir VKİ kategorisine ait NLRP3 varyantı genotipleri sayısının istatistiksel değerlendirmeye imkan sağlamadığından yine bu antropometrik parametreye göre, çalışmaya katılan bireyler Dünya Sağlık Örgütü kurallarına uygun olarak obez olmayan ($\text{VKİ} < 30 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere sınıflandırıldı.

3.3. Kan örneklerinin Toplanması

EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneklerinden DNA izolasyon kiti (Quick-gDNA™ MiniPrep (Capped), Zymo research) kullanılarak kitin öngördüğü protokole göre DNA izolasyonu yapıldı ve Tek Nükleotid Polimorfizm (SNP) analizleri için izole edilen DNA'lar -20 C° 'de analiz zamanına kadar bekletildi.

Separatör jel içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum kısmı ayrıldı. Serum örnekleri analize kadar -20°C'de muhafaza edildi.

3.4. DNA İzolasyon Protokolü

1. 100 µl kan örneğine 400 µl Genomic Lysis Buffer ilave edilir (4:1).

4-6 sn vortekslenir. Daha sonra 5-10 dk. oda sıcaklığında beklenir.

2. Hazırlanan karışım spin kolona aktarılır.

10.000 g de 1 dk santrifüj edilir.

3. Spin kolan yeni toplama tüplerine aktarılır.

Spin kolona 200 µl DNA Pre-Wash Buffer ilave edilir.

10.000 g de 1 dk. Santrifüj edilir.

4. 500 µl gDNA Wash Buffer spin kolona ilave edilir.

10.000 g de 1 dk. santrifüj edilir.

5. Spin kolonlar temiz bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılır.

Spin kolona 50 µl DNA Elution Buffer ya da su ilave edilir.

2-5 dk oda sıcaklığında inkübe edilir. Daha sonra 30 sn en hızlı ayarda santrifüj edilir.

Spin kolon atılır ve DNA elde edilir.

3.5. DNA Kalite Tayini

İzolasyon sonucunda elde edilen genomik DNA'ların Gerçek Zamanlı Polimeraz zincir Reaksiyonunda miktar tayininin doğru bir şekilde yapılabilmesi için mySPEC Nanodrop cihazı ile ölçümleri yapılarak her bir örnek için µg/ml cinsinden sonuçlar kaydedildi.

3.6. Primer Dizaynı

Primer3web version 4.1.0. kullanılarak belirlenen hedef diziden primer dizaynları yapıldı.

Çalışılan 6 SNP için tablo 4'de verilen primer dizileri belirlenmiştir. Tasarlanan primerler liyofilize halde temin edilmiş ve son konsantrasyon 200µM olacak şekilde sulandırılmışlardır.

rs 35829419 C>A için primer dizaynı

GGAAGGCCGACACCTTGATATGGTG[A/C]AGTGTGTCTCCCAAGCTCCTCTCA

AGGCTGGAGCTGCTGAAATGGATTGAAGTGAAAGCCAAAGCTAAAAAGC
TGCAGATCCAGCCCAGCCAGCTGGAATTGTTCTACTGTTTGTACGAGATG
CAGGAGGAGGACTTCGTGCAAAGGGCCATGGACTATTTCCCAAGATTG
AGATCAATCTCTCCACCAGAATGGACCACATGGTTTCTTCCTTTTGCATTG
AGAACTGTCATCGGGTGGAGTCACTGTCCCTGGGGTTTCTCCATAACATG
CCCAAGGAGGAAGAGGAGGAGGAAAAGGAAGGCCGACACCTTGATATG
GTG[A/C]AGTGTGTCTCCCAAGCTCCTCTCATGCTGCCTGTTCTCATGGG
TAAGGAAACTCGGCTTCCAGGTGCTTCCTCCTGCTTCCTCGCCAGCTTCTT
CTTGGCGCTTGCCTCCTCTCATCTCTTTTCAACTATCTTCCAAATACTGTT
GCCACAGCTACATCATAATGCCACCACTGTCTGTTTGAGACTCCTTCATG
AGCAAAGATTGATGTATGGTAGGTGGATAAATGGGATGAGGAAAAAAAAA
AATAAAACAAGGAACAAATGTTTGGGGAATGCCAGTTTAGCACAAGGTA
TTAAGT

G ve C oranı %55 olan aşağıdaki diziler forward ve reverse primer olarak belirlendi.

Forward: AGGAGGAGGAAAAGGAAGGC (%55)

Reverse: ATGAGAGGAGCTTGGGAGGA (%55)

rs 4612666 T>C için primer dizaynı

AGCTGAATGTAGGGAGCTGGGAAGA[C/T]GTAGTATTGGTGGGAGCTTGGAGAA

GTGTTGCTGGTGGGAATGTAAATGATGCAGCCACTATGGAAAACAGCAC
AGCAATTCCTAAAAAATAAATACAGAATTACTACTGGAGCCAGCATTTC
ACTGCTGGGTATATCTGCAAAAGAGTTCAAAGCAGGAACTCAGCCAGGA
CCGGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCATTTTGGGAGGCTGAGGCAGGTG
GATCACTGGAGGTCTGGGAGTTCGAGACTAGCCTGGCCATCATAGTAAAA
CCTTGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGCATGGTGGTGCATGC
CTGTAATCCCAGTTACTCGGGGTGGAGGCAAGAGAATCTTTTGAACCTGG
GAGGCGGGGGTTGCAGTGAGTCAAGATCCCGTCACTGTACTCCCGCCTGG
GTGACAGAGGAAGCATTAAAAAAAACAGAAGGCAGGAACTCAAACATG
TTATTTGTACATCTATGTCCATAGCAACACTATTAGAAATAGCCAAAAGG
TGAAATAACCAAACGTCCTTCAACGGATGAAGGGTGTGAAAAGTGCT
ATATATGTACATTCAGCTTTAAAAAGAATTCTAGTACACACTACAACATG
GATGAGCCTCGGGGACATTATGCTAAGTAAGATAAGCTAGACTCGAAAG
GGCAAATACTCTGATTGTCCTTATAGGAGGTGTCTAGAACAGACAGATTC
ATAGAGACAGGAAGAAACGTGGTTGCAGGCAATGGGAGGGCGGAGAGT
GGGAAGACATTGTTAATGGTTATGGAGTTTCAGTTCTGCAAGATGAAAG
GAGTTCTGGAGATGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
AAGGCCATTAATTGTGCACTTAAAAATGGTTAAAATGGTAAATTTTATTT
TACACGTATTTTACCACAATAAAGCTGAATGTAGGGAGCTGGGAAGA[C/
T]GTAGTATTGGTGGGAGCTTGGAGAATGCTTACTTGTTATTCCACCAAAT
GGAAAAGGAAATCAGAAGTGACATAGAGCTTGTGTCCACTCCCTTTCCA
TGTGTAAACTGGAGTAGAGGCAGTGGCAGGTACGGGTGCTTCCTTGTCCA
TGGTGGAGCGTGGGTGAGAGACATGACTGACATTCTGCCATCTCTATGGA

G ve C oranı %55 olan aşağıdaki diziler forward ve reverse primer olarak belirlendi.

Forward: CTGAATGTAGGGAGCTGGGA (%55)

Reverse: GGGAGTGGACACAAGCTCTA (%55)

rs 10754558 G>C/T için primer dizaynı

GACAATGACAGCATCGGGTGTTGTT[C/G/T]TCATCACAGCGCCTCAGTTAGAGG

GAGGACGCGGAGCACTCTGGGAGTTGTGGTCCCTCTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTTTTACATTTTAGAAGTGTGTGGAGTTTAGGGAAATGAAGAGATGAGA
CTTTTAAGGTTAACGACTCTGACAGAGTTATCTGAAGAGTGCAACCCAGG
CTTTCTATTTGCTTTTACAGGTTGTCTGAAATGTATTTCAATTATGAGACA
AAAAGTGCGTTAGAAACACTTCAAGAAGAAAAGCCTGAGCTGACCGTCCG
TCTTTGAGCCTTCTTGGTAGGAGTGGAACGGGGCTGCCAGACGCCAGTG
TTCTCCGGTCCCTCCAGCTGGGGGCCCTCAGGTGGAGAGAGCTGCGATCC
ATCCAGGCCAAGACCACAGCTCTGTGATCCTTCCGGTGGAGTGTCGGAGA
AGAGAGCTTGCCGACGATGCCTTCCCTGTGCAGAGCTTGGGCATCTCCTTT
ACGCCAGGGTGAGGAAGACACCAGGACAATGACAGCATCGGGTGTTGTT
[C/G/T]TCATCACAGCGCCTCAGTTAGAGGATGTTCCCTCTTGGTGACCTCA
TGTAATTAGCTCATTCAATAAAGCACTTTCTTTATTTTTCTCTTCTCTGTCT
AACTTTCTTTTTCTATCTTTTTCTTCTTTGTTCTGTTTACTTTTGCTCATA
TCATCATTTCCCGCTATCTTTCTATTAAGTACCATAACACAGAAGTAGTTG
ACTATATATTATGTTGAAATTTTATGGCAGCTATTTATTTAATTTAAATTT
TTGTAACAGTTTTGTTTTCTAATAAGAAAAATCCATGCTTTTTGTAGCTGG
TTGAAAATTCAGGAATATGTAAAATTTTTGGTATTTAATTAATTTGATTC
CTTTTCTTAATTTTAAAAAAGAGTACCTAGAAATTTTTCAAATTATTTCTC
TAAACCACTAAAGATAAATTAATTTGTTTGGTGCATTTTAAAAGTCACTT
TGGCAAATGATTCCATTGTAGATAATTTTTAAAACGTTACCTCAC

G ve C oranı %55 ve %52 olan aşağıdaki diziler forward ve reverse primer olarak belirlendi.

Forward: GACACCAGGACAATGACAGC (%55)

Reverse: TCTAACTGAGGCGCTGTGA (%52)

rs10733113 A>G için Primer Dizaynı

GCTTTTGTGTTGTTGTTGTTGTTGAT[A/G]TATTGTCTCAGCACCCCTATTATA
TT

TGTGTGTTGAACTCTTTAGGGCTGGTGTGTGTATGTGTGTGTGTGTTGAAC
TCTTTAGGGCTGGTGCATGGTGTGTGTATGTGTGTGTGTGTTGAACTCTTT
AGGGCTGGTGCCTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTTGAACTCTTTAGGGCTGG
TGTGTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTTGAACTCTTTAGGGCTGGTGCCTG
GTGAGGTGATTACTGTAACATCAGAGTGGAGTAGTAAGTAGAGTGTGTG
ATTCAGGTAAAGCATGAGACCTGAACTGGCTTCAACACCAGGCTCGGTC
ACTCATGCCATGTGTCTTTGAGCAGGTTACTTAACTATCTGTGCCTCACT
TGTGTTTTCTTAAAAATAACAAGAAACATTAGTATTGTTTTGCACAGTCTGT
TACAAGGGTGGAATGAATTGTTTCTTGTAAGCACTCAGAACAATGAGTG
GCACAGAGTGATACATGTTGAGGGCTTTTTGTTGTTGTTGTTGTTGAT[A/G
JTATTGTCTCAGCACCCCTATTATATTTTTACATGGAGGGGATAAAAAAAA
TCTTCTTAAGACAGGCCGCAAGAAGTAGTGACATTTTATTTTATTTATT
CTTTATTTTCTTATCTGTATAAATTTAAGGGCTACTGGTGCAATTTTGT
ACACGGATATATTGTGCAGTGGTGAAATCTGGGCATTTAGCGTAACTATC
ACCCGAATAACGTACATTTTACCCACGTAATTTCTCCTCCCTCACCCCT
GACACCGTCCCTACCCACCCTAGTCTCCAGGGTCTCTTACTCCATCCTCTGC
ATCCCTGTGGACACATAATTTAGCTCCCCTTGTAAGTGAAGAACATCTGG
TATTTGACTTTCTGTTCCCTCAGTTGTTTGGCTTAAGATAGTGTCTCCAAT
TCCATCCACATTGCAGCAAAGATATGACTTCATTTTTTTTATGGCCAAATA
GAATTCTTGTAGCGCAAATTTTAATTCATGAGCTACAATTCATG

G ve C oranı %52 ve %50 olan aşağıdaki diziler forward ve reverse primer olarak belirlendi

Forward: GCACAGTCTGTTACAAGGGTG (%52)

Reverse: TCTTGCGGCCTGTCTTAAGA (%50)

rs2027432 A>G/T için Primer Dizaynı

AGAATAAGCAGTTGGTTCCGATGAC[A/C/T]ACCACCTTTCTACAGAACTG
CAGAG

ATGTGGCAGGCATGCACACAAAGCCTCAGCTTGAGTAGCTTGAGGAGAG
ACACACACAGACCTACTCTGCAGCTCATGAGACGGCCGCAGGACCACAG
ACCGGCAAAGGCACAAGTTCAACAGAGCTTGGTGGGTGAGAGGCACTCG
CTCAGCCTCTGGGTGAGTGAAAAGGACGAGCACCCAGTTCAGTGGAGGG
ATGTCAGCAAATGACTGGGTCTGTCTGTGCCTCATACCTGTAAAAGGGTG
ACAATAATTGCCTGCTACTTCTTTAGATCTTCCAAATCTCCTAGACTCAGG
ATGGATGAACAAGTGGTTTTGCTTGAATTGCCCCCTCCTTGATCCCTTCA
TTATACTGCATTTGACCAAGCACTACATCAACCCAAATAACGGTACCTAT
CCTAGAAGGCTGTCAGAAAACACTGAGTGAATGGCTAAACGTGAGGCCT
TTAAAACAGAGCCTGGCACAGAGAAGCTAGAATAAGCAGTTGGTTCCGA
TGAC[A/C/T]ACCACCTTTCTACAGAACTGCAGAGAGAATGCTCTACAACA
TGAGAGAGGCATCTAGTCCTGCTTAGGGGCATGACAGCAGACCTGAGTC
TCCATGAACCAGGTGAAAGGTGTCATTCGGGGCTGGAGCTGAGGCAGGA
GCAGCAAAAACCTCAGGTGCTGAAGCTAGAGAGAAAGCAGACCAAATAT
GCTCCAAAAGAAAGGAGCTCAGCCTGGGTGCAGTGGCTCATGCCTGTAA
TCCCAGCACTTTGAGAGGCCAAGGCAGGCAGATCACAAGGTCAGGAGTT
TGAGACCAGCCTGGCCAACATGACGAAACCCCATCTCTACTAAAAATAT
AAAAAAAATAGCTGGGTGTGGTGGCGGGCACCTGTAATCCCAGCTACT
CAGGAAGCTGAGGCAAGAGAATCACTTGAACCTGGGAGGTGGAGGCTGC
AGTGAGCTGAGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAAGAGCAA
GACTCCATTTCAAAAAA

G ve C oranı %52 ve %55 olan aşağıdaki diziler forward ve reverse primer olarak belirlendi.

Forward: GACCAAGCACTACATCAACCC (%52)

Reverse: TCTGCTGTCATGCCCTAAG (%55)

rs 3738448 C>A için Primer Dizaynı

TGCAATGAATTTATAGCAGTCGCAG[A/C]CCCAGAAGGGGCAGGAAGGA
TGTGG

ACCCTCCCAGCTCCTGCCCCATCAGTCCTTCCATCTGCATCAGGATTCTGC
CTTTCTTCTGTGCTCCTTCCACCCTAACACCAGCACAAAAATCTGCTGCCC
TTTGGTCTTTAAGGAGGTTTGTTCCTTCTGTATATCCCATCCATCTTCTCC
CCTGGGAGGGATACTGGGCAAATCTGCTGAAGTCGTGGGTGTAACTAT
GGTTGCTGCCGCTGTCCTCCCCGCTTCCCCCGCCACATACACACACACG
AACTTGCACACGTAGAGCCCAAATAATGATAAAAGAACATTCCAGAAAT
GTTGTTGAAGCACAACTTGGAGACGCCAGAAGAAATTCCTAGTGCATTA
ACCAGGACAAGTTCTGCCCTCTGAACACAATCTCCCCCACTGCTCTCCCG
GTCCTGTCGCCCACACTGCCCCGCGGAGCTGGACTTACCCAGATGCCAGC
CTCAGGAACAGCTAGAGAGGAAATGCAATGAATTTATAGCAGTCGCAG[
A/C]CCCAGAAGGGGCAGGAAGGATGTGGTCTCCACTTACATCAGAGCAG
AGGCAGAGAGACTAATGGTTAATCACATAGCTGGATTTTCCAAATGGGA
TCAACAGTGTTGTCAAACCGTGTCTCGGTTCCATACTGGGGTTCACCTT
GCTCTCCTCTGAGGCACCCACAGAAGCAGGGTGGGAGGCCAGTATGAG
ATGGGGCTGGGGGTCAAATCGGCAGTGCTAAATGGATGTTGCCTCTGAC
ACTGCCCCTGCAACGGCTCCACTGAGAGTGAGGGAAGTGAACTAAGG
ACATGCCATGCGAGTGAGTAAAGAATCCAGAGCATGACCTGACCCAGCC
TTCAAACCTCAGAGTCCATGCCCTGTCCTCTCACAGCAAGATGGCTGGAA
GGCAGTACAGGTTCTCTCCGACATGTTCTACTTTTAAAGCACAAATTTTA
CTCCCTGACTCATTGACTCACCTGTTCCACTAACACTCACGGAATGGCTG
GTATGTGGC

G ve C oranı %55 olan aşağıdaki diziler forward ve reverse primer olarak belirlendi

Forward: GCCTCAGGAACAGCTAGAGA (%55)

Reverse: AGAGGAGAGCAAGGTGAACC (%55)

Tablo 2.4. Çalışılan SNP'ler için belirlenen primerler ve çoğaltılan bölge uzunluğu

Gen	rs	Forward Primer (5'- 3')	Revers Primer (5'- 3')	Annealing Sıcaklık	Çoğaltılan bölge uzunluğu
NLRP3	35829419	AGGAGGAGGAAAAGGAAGGC	ATGAGAGGAGCTTGGGAGGA	F-59°C, R-59°C	65 baz
NLRP3	4612666	CTGAATGTAGGGAGCTGGGA	GGGAGTGGACACAAGCTCTA	F-59°C, R-59°C	117 baz
NLRP3	10754558	GACACCAGGACAATGACAGC	TCTAACTGAGGCGCTGTGA	F-59°C,R-57°C	56 baz
NLRP3	10733113	GCACAGTCTGTTACAAGGGTG	TCTTGCGGCCTGTCTTAAGA	F-60°C,R-57°C	184 baz
NLRP3	2027432	GACCAAGCACTACATCAACCC	TCTGCTGTCATGCCCTAA	F-60°C,R-59°C	222 baz
NLRP3	3738448	GCCTCAGGAACAGCTAGAGA	AGAGGAGAGCAAGGTGAACC	F-59°C, R-59°C	206 baz

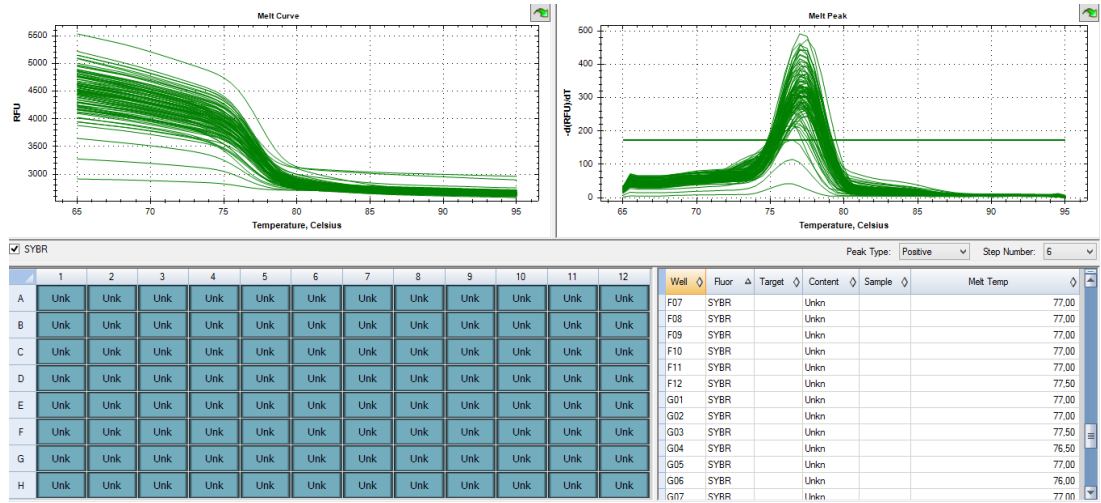
3.7. Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QRT-PCR)

3.7.1. Reaksiyon Miks İçeriği

Tablo 2.5. Reaksiyon mix İçeriği

İçerik	Miktar
SYBR green super mix (SYBR green süper miks içerisinde dNTP, Taq polimeraz, DNA polimeraz, MgCl ₂ , SYBR green I, enhancer, stabilizerler ve fluorescein)	5 µl
Forward primer	1 µl
Reverse primer	1 µl
Steril su	2 µl
Genomic DNA	2 µl
Total	10 µl

Yukarıdaki belirtildiği gibi 10 µl reaksiyon hacminde belirlenen protokol doğrultusunda Real Time cihazında (CFX96 Manager software version 3.1) çalışıldı. Çalışma sonrasında elde edilen melt curve ve amplifikasyon eğrisine göre sonuçlar yorumlandı (Resim 3.1.).



Resim 3.1. Real Time PCR cihazında ham analiz sonuç görüntüsü

3.7.2. Çalışma Protokolü

Tablo 2.6. Real Time PCR çalışma protokolü

Basamak	Sıc.°C	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç denatürasyonu ve enzim aktivasyonu	93 °C	3:00	1
Denaturasyon	93°C	00:15	40
Annealing	55 °C	00:30	
Melt Curve	65 °C- 95°C	0:05-0:5	1



Resim 3.2. CFX96 Real Time PCR

3.8. Kan Örneklerinde İncelenen Biyokimyasal Parametreler ve Yöntemleri

Serum NLRP3 seviyeleri, ticari ELISA kitleleri (SL27748 Hu, SunlongBiotech, HangZhou, China) kullanılarak kitin öngördüğü protokollere göre çalışıldı. Serum CRP seviyeleri nefelometrik (BN2 autoanalyser SIEMENS Diagnostic System) yöntem ile ölçüldü.

3.8.1. ELISA Yöntemi ile NLRP3 Seviyelerinin Belirlenmesi

3.8.1.1. Yöntemin Prensibi

NLRP3 düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yönteminin prensibi sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu ölçümde tamamen antijene (NLRP3) spesifik iki monoklonal antikör kullanılmaktadır. Birinci antikör (MAb-1) antijene spesifik antikördür ve mikrotiter pleyte immobilize edilmiştir. İkinci monoklonal antikör (MAb-2) ise aynı antijenin birinci antiköründen farklı epitopuna karşı oluşturulmuştur ve aynı zamanda da HRP ile konjuge edilmiştir. Kalibratörler ve test örnekleri pleyte ilave edilerek antijenin spesifik monoklonal antikora bağlanması sağlanır. Yıkamanın ardından ikinci antikör (MAb-2-HRP) ilave edilerek MAb-1-NLRP3-MAb-2-HRP sandviç kompleksi oluşturulur. Yıkama basamağının ardından enzim substratı eklenir ve enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1M H₂SO₄) ile sonlandırılır. Absorbanslar mikrotiter pleyt okuyucusu ile okunur. Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan rengin şiddeti örneklerdeki antijen konsantrasyonu ile direk olarak orantılıdır.

3.8.1.2. NLRP3 Ölçümü

Pleytteki her bir örnek kuyucuğa 40µL örnek seyreltme çözeltisi ilave edildi ve hemen üzerlerine her bir serum örneğinden 10 µL ilave edilerek 37°C 30 dakika bekletildi. Standartlar standart dilüenti ile kitin öngördüğü şekilde seyreltilerek standart kuyucuklarına 50 µL ilave edildi. İnkübasyonun ardından pleyt aspire edilerek boşaltıldı ve yıkama çözeltisi ile 5 kez yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucuklara 50 µL HRP-konjugat reaktifi ilave edilerek 37°C 30 dakika bekletildi. İnkübasyonun ardından ELISA pleyti yıkama tamponu ile üç kez yıkandı. Yıkamanın

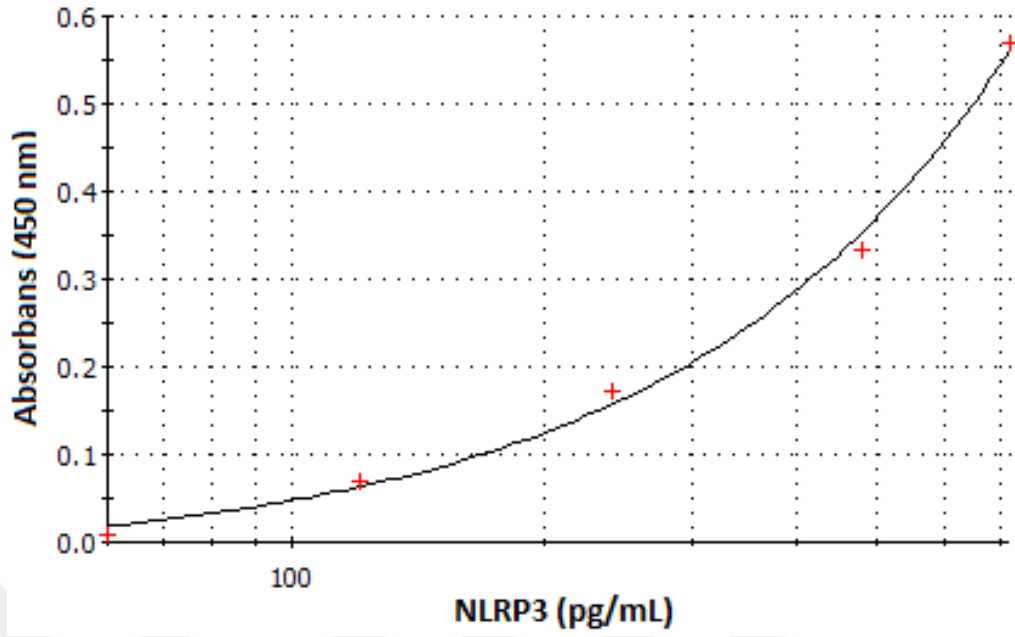
ardından kuyucuklara 50'şer μL kromojen A reaktifi ve hemen ardında 50'şer μL kromojen B reaktifi ilave edilerek yeterli renk oluşumuna kadar 37°C 'de bekletildi (10-20 dakika). İnkübasyon esnasında bağlı enzim konjugatı renksiz kromojeni mavi renkli ürüne dönüştürdü. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 50 μL durdurma çözeltisi ilave edildi. Durdurma çözeltisi ilavesinden sonra mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü. Standard ve serum örneklerinin optik absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (Epoch, BioTek Instruments, USA) ölçüldü.



Resim 3.3. Epoch, BioTek Instruments Elisa okuyucusu

3.8.1.3. Sonuçlarının Hesaplanması

Kalibratör ve örneklerin NLRP3 ELISA sonuçları mikrotiter pleyt okuyucusunda 450 nm'de okuma yapılarak belirlendi. Kalibratörler ikili olarak çalışıldı. Ortalama kalibratör "0" absorbans değerleri kalibratör ve serum örneklerinin absorbans değerlerinden çıkartıldı. Elde edilen farklı konsantrasyonlardaki kalibratör absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonların kalibrasyon grafikleri semi-logaritmik olarak Master Plex® programı kullanılarak 4-parametrelili lojistik regresyon yöntemi ile belirlendi. Serum NLRP3 konsantrasyonları standart grafiğe göre belirlendi (Grafik 3.1.).



Grafik 3.1. NLRP3 standart grafiği

($R^2 = 0,9951$; $a = -0,021$; $b = 1,080$; $c = 640186$; a: alt asimptot, b: eğim, c: x değerine karşılık gelen y değer)

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) istatistik programı 21 versiyonu ile belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların NLRP3 ve CRP seviyelerinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan veriler için ANOVA (tek yönlü varyans) uymayanlar için ise Kruskal-Wallis testi yapıldı. ANOVA analizinde gruplar arası farklılıkları ortaya koymak için LSD post-hoc testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ kabul edildi. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

Real Time PCR sonucunda, belirlenen genotiplerin allel ve genotip frekansları hesaplandı. Genotip ve alleller sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Her bir SNP, FINETTI programında (Erişim: <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>) analiz edilerek, allel ve genotip frekansları (Pearson χ^2 statistic), Odd ratios (OR), ve homozigot karşılaştırma, dominant, resesif ve allel modeller gibi genetik modellerin p değerleri hesaplandı. Hardy Weinberg Dengesi (HWE) ve Armitage's trend test FINETTI programı kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedeni olan obezite, dolaşımda artan yağ asiti ve immün hücrelerin kemoatraksiyonu ile karakterize edilen kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Kronik inflamasyon ve makrofaj göçü yıllardır obezitenin önemli bir özelliği olarak tanımlanır. Son çalışmalar ile görülmüştür ki adipoz dokudaki immün süreçler obezite uyaranlı inflamatuvar cevabın gelişmesinde merkezi rol oynar ve bu süreçler NLRP3 inflamazom aktivitesinin potansiyel rolünü gösterir (30).

Çalışmamızda, *NLRP3*'e ait rs35829419 (C>A), rs4612666 (T>C), rs10754558 (G>C/T), rs10733113 (A>G), rs2027432 (A>G/T) ve rs3738448 (C>A) polimorfizimleri Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyon teknolojisi kullanılarak analiz edilmiş ve aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

rs35829419 (C>A) Polimorfizmi

Tablo 4.1. *NLRP3* rs35829419 (C>A) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi

	Obez (n=185)	Kontrol (n=188)
Genotip frekansları		
Wild genotip	148 (%81,76)	121 (%66,120)
Heterozigot genotip	26 (%14,36)	46 (%25,13)
Polimorfik genotip	7 (%3,86)	16 (%8,74)
Allel Frekansları		
Wild alleli	0,889	0,786
Polimorfik alleli	0,110	0,213
Hardy-Weinberg dengesi testi		
F-inbreeding coefficient	0,269	0,250
P-Pearson's goodness of fit \times^2 (DF=1)	0,000274	0,000701
P-Log likelihood ratio \times^2 (DF=1)	0,001911	0,001321
P exact test	0,001792	0,001468

rs35829419 (C>A) Polimorfizminin Obezite ile ilişkisi

Tablo 4.2. *NLRP3* rs35829419 (C>A) polimorfizminin A risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
C'ye göre A	0,456	0,302-0,689	14,35	0,00015
CC'ye göre CA	0,459	0,268-0,786	8,28	0,00402
CC'ye göre AA	0,355	0,142-0,892	5,22	0,00061
CC'ye göre CA+AA (dominant model)	0,432	0,266-0,703	11,75	0,00061

Tablo 4.3. *NLRP3* rs35829419 (C>A) polimorfizminin C risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
A'ya göre C	2,194	1,452-3,315	14,35	0,00015
AA'ya göre CA	1,292	0,471-3,547	0,25	0,618666
AA'ya göre CC	2,815	1,122-7,063	5,22	0,02239
CC+CA'ya göre AA (resesif model)	2,395	0,96-5,969	3,71	0,05421

Hardy-Weinberg Dengesi (HWE), evrim mekanizmalarının var olmadığını varsaydığımız bir popülasyonda, her bir alelin frekansının nesiller boyunca sabit kalması gerektiğini gösteren dengedir. *NLRP3* rs35829419 (C>A) polimorfizminde, kontrol ve obez gruplarının genotip dağılımları HWE'ye uymamaktadır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.).

Çalışmada ayrıca akraba evliliği katsayısı F (sabitlenme istatistiği) hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 0,269 ve 0,250 olarak bulundu. Akraba evliliği katsayısı popülasyondaki heterozigosite düzeyini, heterozigotlardaki azalmanın HWE ile değerlendirilen seviyelere göre ölçülmesini tanımlamaktadır. Akraba evliliği katsayısı F değeri kontrol ve hasta grubunda birbirine yakın bulunmuştur.

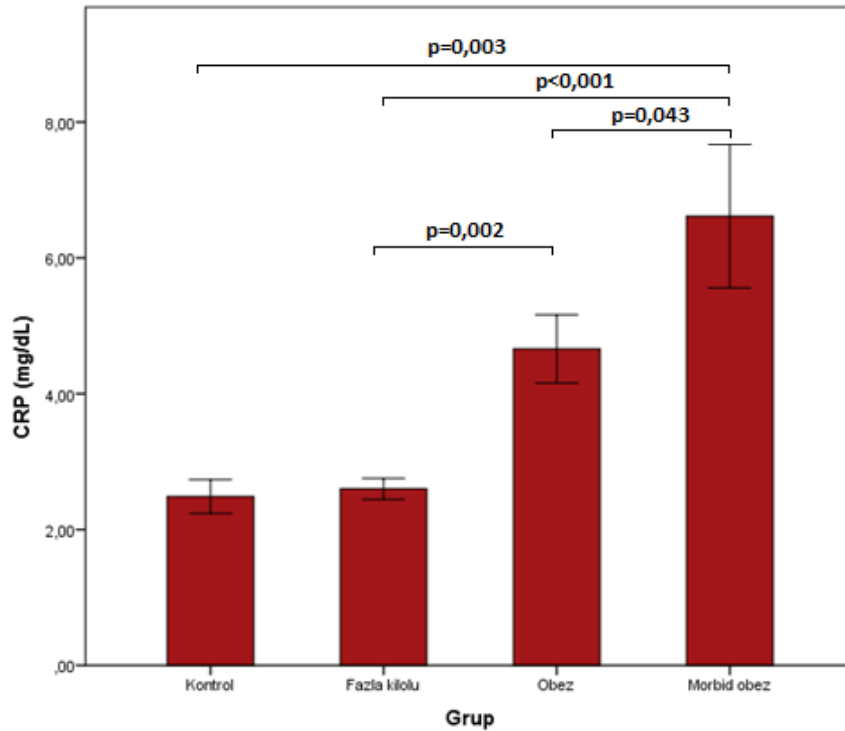
NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizminde wild allel, polimorfik allel ile karşılaştırıldığında obez grubunda kontrol grubundan önemli derecede yüksek frekansa (0,889&0,786 $p=0,00015$) sahip olarak bulunmuştur. Buradan wild allelin obezite için risk faktörü olduğu (OR=2,194, %95 CI=1,452-3,315, $p=0,00015$),

polimorfik allelin ise koruyucu etkisi (OR= 0,456, %95 CI= 0,302-0,689, p=0,00015) olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizminde wild genotip, heterozigot genotip ve polimorfik genotip frekansları obez grubunda sırasıyla %81,76, %14,36, %3,86 ve kontrol grubunda %66,12, %25,13, %8,74'dür. Wild ve polimorfik genotipler karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmakta ve wild genotip obez grubu ile ilişkilendirilmektedir (OR=2,815 %95 CI=1,122-7,063, p=0,022). Heterozigot genotip + polimorfik genotip, wild genotip ile karşılaştırıldığında ise OR=0,432, CI= 0,266-0,703, p=0,00061 sonuçlarına ulaşılmıştır.

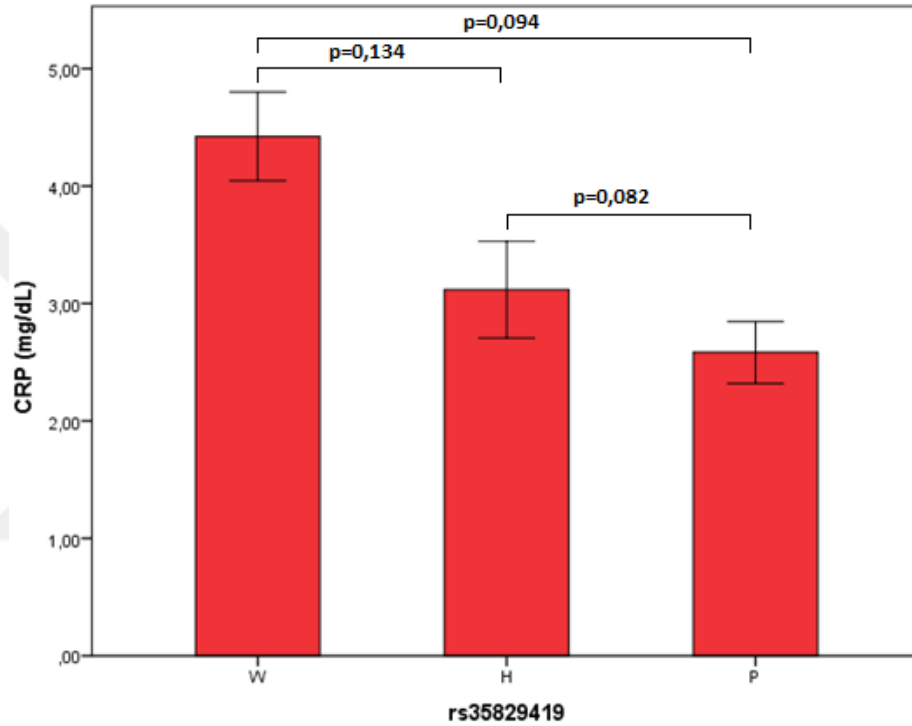
Armitage's trend test sonucunda total p=0,00078 olarak bulunmuştur. İstatistiki veri sonuçlarına göre rs35829419 (C>A) polimorfizminde wild allel obezite ile ilişkilendirilirken polimorfik allelin koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir (OR=1,781).

CRP seviyeleri kontrol, fazla kilolu, obez ve morbid obez olarak dört grup arasında karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık bulunurken (p<0,05), kontrolden morbid obeze doğru gidildikçe CRP seviyesinin arttığı görülmektedir (Grafik 4.1.).



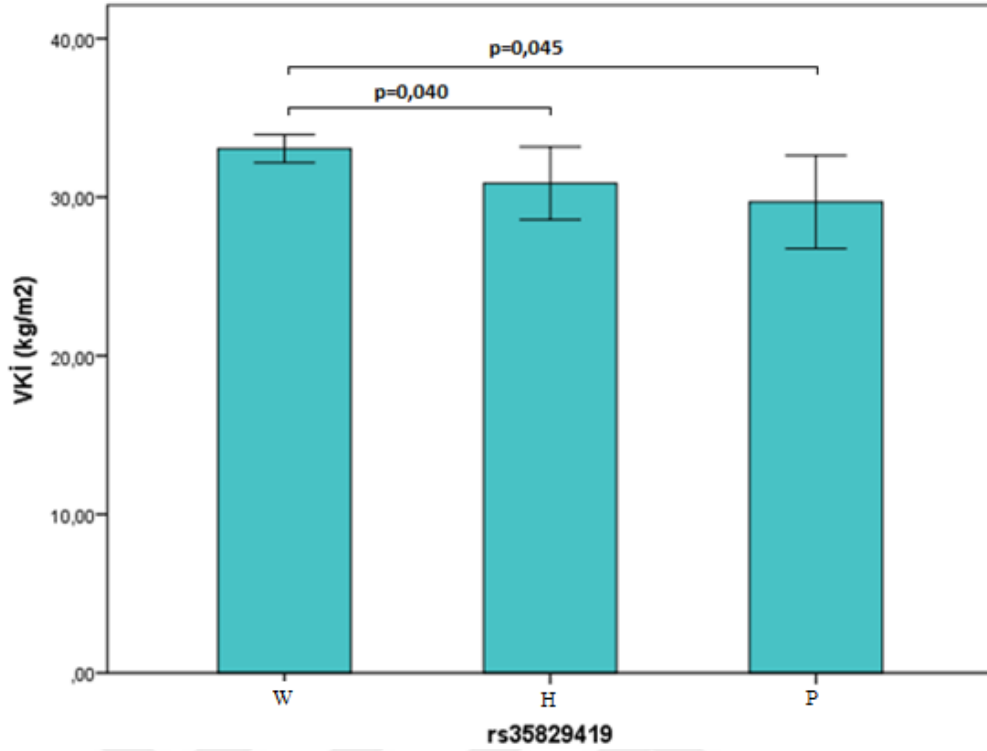
Grafik 4.1. VKİ kategorilerine göre CRP seviyeleri

NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizmi için CRP seviyeleri, genotiplere göre karşılaştırıldığında, değerler wild genotip, heterozigot genotip ve polimorfik genotip sırasıyla $4,42\pm 4,49$ mg/dL, $3,11\pm 2,40$ mg/dL ve $2,58\pm 0,91$ mg/dL, olarak tespit edilmiş. Wild genotipten polimorfik genotipe doğru gidildikçe bir azalma gözle çarpılmaktadır. Bu durum rs35829419 (C>A) polimorfizminin obezite de koruyucu etkisi olduğu sonucunu desteklerken istatistiki olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$, Grafik 4.2.)



Grafik 4.2. *NLRP3* rs35829419 polimorfizminde genotiplere göre CRP seviyeleri

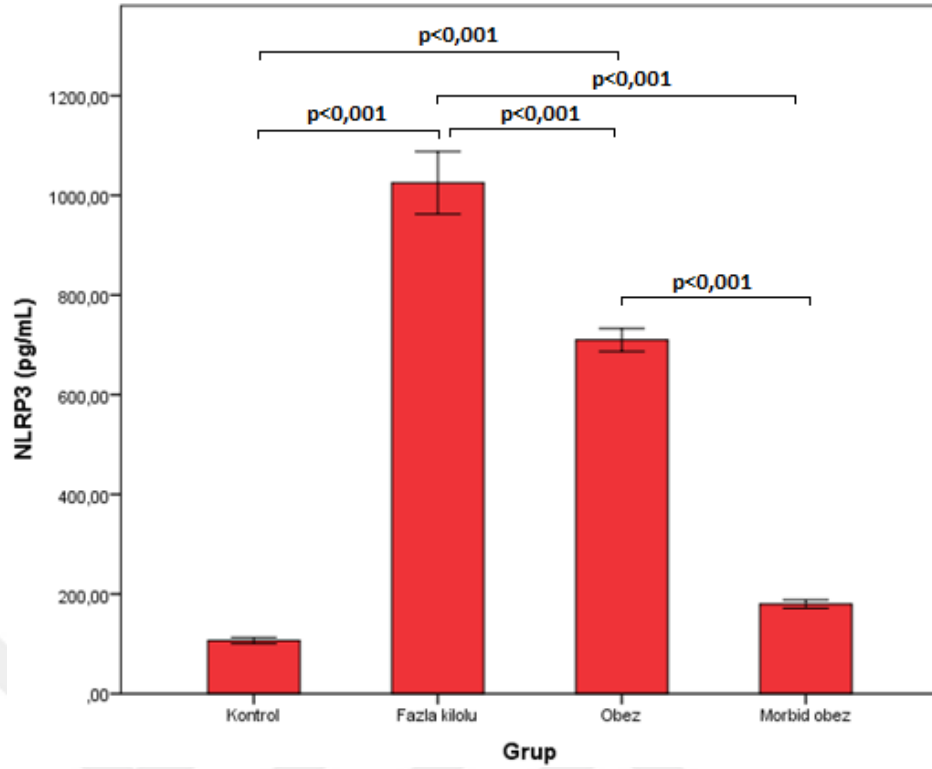
NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizminde bireylerin VKİ'leri genotiplere göre değerlendirildiğinde wild genotipe sahip bireylerde $31,15\pm 6,54$ kg/m², heterozigot genotipe sahip kişilerde $29,10\pm 6,30$ kg/m² ve son olarak polimorfik genotipe sahip bireylerde VKİ $28,18\pm 7,60$ kg/m² olarak belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar ile de görüldü ki polimorfik genotipe sahip bireyler daha düşük VKİ'ye sahiptir. Bu durum bizim polimorfik değişimimizin obeziteye karşı koruyucu olduğu durumunu destekler niteliktedir (Tablo 4.20.). Ayrıca VKİ ve genotipler arasındaki bu değişim istatistiki olarak da anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Genotip gruplar kendi içinde LSD post-hoc testi ile karşılaştırıldığında, wild grup ile heterozigot ve polimorfik grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4.3.).



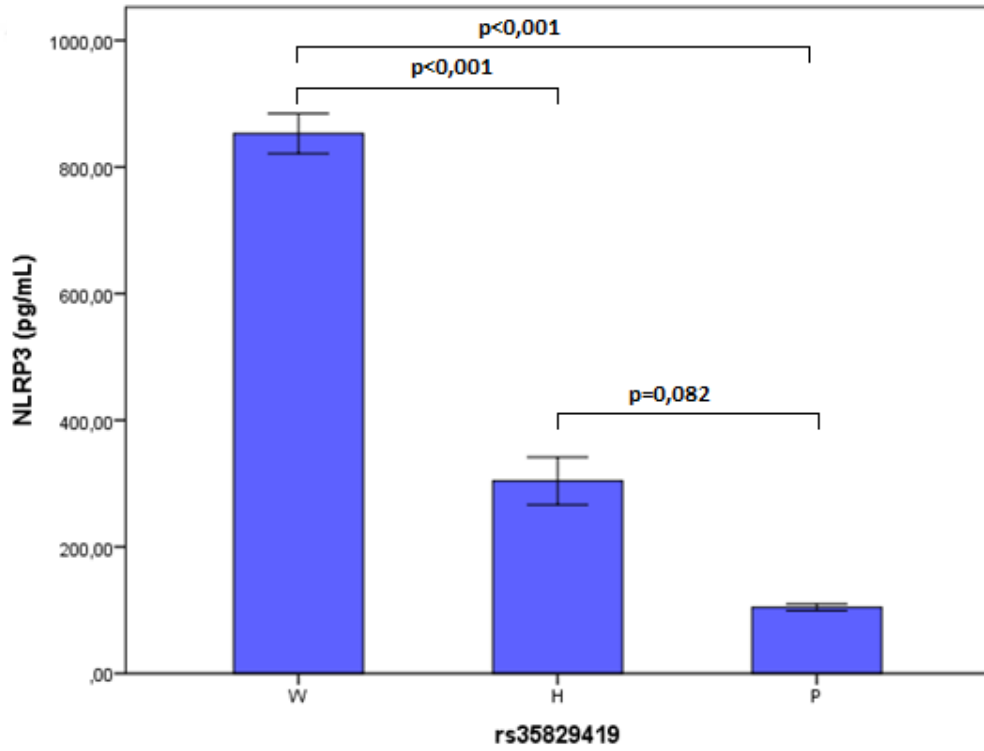
Grafik 4.3. *NLRP3* rs35829419 polimorfizm genotiplerine göre VKİ seviyeleri

NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizminde *NLRP3* seviyeleri, değişimi daha iyi görebilmek için kontrol, fazla kilolu, obez ve morbid obez olarak 4 grupta ve ELISA yöntemi ile belirlendi. *NLRP3* seviyesi sırasıyla Fazla kilolu>Obez>Morbid Obez>Kontrol olarak sıralandı. En düşük *NLRP3* seviyesi kontrol grubunda, en yüksek *NLRP3* seviyesi fazla kilolu grubunda görüldü (Grafik 4.4.). *NLRP3* seviyesine genotip grupları arasında bakıldığında koruyucu etkisi olduğunu belirlediğimiz polimorfizmin görüldüğü polimorfik genotipde en düşük seviyede görülürken sıralama wild>heterozigot>polimorfik bulundu (Grafik 4.5.).

NLRP3 seviyelerine VKİ ve genotip grupları içinde bakıldığında, *NLRP3* seviyesi açısından VKİ'nin tüm gruplarında (Grafik 4.4.), genotip gruplarında ise Wild genotip ile heterozigot ve polimorfik genotip grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Grafik 4.5.).



Grafik 4.4. VKİ kategorilerine göre NLRP3 seviyeleri



Grafik 4.5. NLRP3 rs35829419 polimorfizminde genotiplere göre NLRP3 seviyeleri

Tablo 4.4. *NLRP3* rs35829419 polimorfik genotiplerinin vücut kitle indeksi kategorilerine göre CRP ve *NLRP3* seviyeleri

NLRP3 konsantrasyonu (pg/mL)	n	W	n	H	n	P	p değeri	
Normal Kilolu	7	127,00±4,69	6	90,50±3,50	1	61,00±0,00	W-H	0,003
							W-P	*
							H-P	*
Fazla Kilolu	38	1353,55±26,87	12	591,91±18,77	8	115,75±6,31	W- H	<0,0001
							W- P	<0,0001
							H- P	<0,0001
Obez	82	802,17±13,29	12	183,16±3,90	2	88,50±0,70	W- H	<0,0001
							W- P	<0,0001
							H- P	<0,0001
Morbid Obez	15	200,60±4,42	4	123,75±6,29	1	90,00±0,00	W- H	0,003
							W- P	*
							H- P	*
CRP konsantrasyonu (mg/dL)		Wild		Heterozigot		Polimorfik	p değeri¹	
Normal Kilolu	7	2,58±1,09	6	2,45±0,88	1	2,00±0,00	W-H	1,000
							W-P	*
							H-P	*
Fazla Kilolu	38	2,68±1,35	12	2,54±0,92	8	2,27±0,39	W- H	0,719
							W- P	0,381
							H- P	0,626
Obez	82	4,90±5,10	12	3,21±3,60	2	7,05±5,38	W- H	0,269
							W- P	0,650
							H- P	0,981
Morbid Obez	15	7,05±5,38	4	5,57±1,21	1	4,20±0,00	W- H	0,920
							W- P	*
							H- P	*
VKİ (kg/m²)		Wild		Heterozigot		Polimorfik	p değeri¹	
Normal Kilolu	7	23,29±1,46	6	23,60±1,34	1	27,70	W- H	1,000
							W- P	*
							H- P	*
Fazla Kilolu	38	28,11±1,19	12	27,01±1,57	8	27,73±1,66	W- H	0,016
							W- P	0,459
							H- P	0,246
Obez	82	34,45±2,95	12	33,79±2,41	2	33,35±1,90	W- H	0,456
							W- P	0,393
							H- P	0,842
Morbid Obez	15	42,52±1,68	4	44,65±2,57	1	43,10	W- H	0,109
							W- P	*
							H- P	*

*İstatistiksel analiz yapılmadı

rs4612666 (T>C) Polimorfizmi

Tablo 4.5. *NLRP3* rs4612666 (T>C) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi

	Obez (n=185)	Kontrol (n=188)
Genotip frekansları		
Wild genotip	146 (%79,78)	149 (%80,54)
Heterozigot genotip	15 (%8,19)	22 (%11,89)
Polimorfik genotip	22 (%12,02)	14 (%7,56)
Allel Frekansları		
Wild alleli	0,838	0,864
Polimorfik alleli	0,163	0,135
Hardy-Weinberg dengesi testi		
F-inbreeding coefficient	0,696	0,491
P-Pearson's goodness of fit \times^2 (DF=1)	<0,001	<0,001
P-Log likelihood ratio \times^2 (DF=1)	<0,001	<0,001
P exact test	<0,001	<0,001

rs4612666 (T>C) Polimorfizminin Obezite ile ilişkisi

Tablo 4.6. *NLRP3* rs4612666 (T>C) polimorfizminin C risk alleleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
T'ye göre C	1,230	0,818-1,850	0,99	0,319
TT'ye göre TC	0,696	0,347-1,394	1,05	0,304
TT'ye göre CC	1,604	0,790-3,255	1,73	0,188
TT'ye göre TC+CC (dominant model)	1,049	0,628-1,751	0,62	0,855

Tablo 4.7. *NLRP3* rs4612666 (T>C) polimorfizminin T risk alleleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
C'ye göre T	0,813	0,541-1,223	0,99	0,319
CC'ye göre TC	0,434	0,170-1,108	3,09	0,078
CC'ye göre TT	0,624	0,307-1,266	1,73	0,188
TT+TC'ye göre CC (resesif model)	0,599	0,296-1,211	2,07	0,150

NLRP3 rs4612666 (T>C) polimorfizminde kontrol ve obez grubunda genotip dağılımları göz önüne alındığında her iki grupta HWE'ye uymamaktadır ($p<0,05$). Akraba evliliği katsayısı F (sabitlenme istatistiği) obez ve kontrol grubunda sırasıyla 0,696 ve 0,491 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.5.).

NLRP3 rs4612666 (T>C) polimorfizminde alleler karşılaştırıldığında polimorfik allel, obezite ile ilişkilendirilirken (OR=1,230, %95CI=0,541-1,223 $p=0,319$), wild allelin ise koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiş (OR=0,813, %95 CI=0,541-1,223, $p=0,319$) ancak her iki allel istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

NLRP3 rs4612666 (T>C) polimorfizminde wild genotip, heterozigot genotip ve polimorfik genotip frekansları obez grubunda sırasıyla %79,78, %8,1, %12,02 ve kontrol grubunda %80,54, %11,89, %7,56'dır (Tablo 4.5.). Genotipler karşılaştırıldığında polimorfik genotipin obez grubunda bariz bir artışı olduğu ve hastalık için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (OR=1,604, %95CI= 0,790-3,255, $P=0,188$). Wild genotipe göre karşılaştırılan dominant model heterozigot+mutant genotip için sonuçlar OR=1,049, %95CI=0,628-1,751, $p=0,855$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.6.).

Armitage's trend test sonucunda total $p=0,43151$ olarak belirlenmiştir. rs4612666 (T>C) polimorfizminde, polimorfik allel obezite için risk oluşturmasına rağmen istatistiki olarak ilişkilendirilememiştir.

Bu polimorfizimde genotipler VKİ'ne göre değerlendirildiğinde wild genotipe sahip bireylerde $30,47\pm 6,62$ kg/ m², heterozigot genotipe sahip bireylerde $28,98\pm 6,03$ kg/ m² ve polimorfik genotipe sahip bireylerde $33,18\pm 6,30$ kg/ m² olduğu tespit edilmiştir. VKİ'nin polimorfik genotipe sahip kişilerde en yüksek seviyeye ulaşması rs4612666 (T>C) polimorfizmin obezite için risk oluşturduğu bulgusunu desteklerken heterozigot genotipe sahip kişilerde paralel bir sonuca ulaşılmamıştır. Gruplar istatistiki olarak değerlendirildiğinde ise anlamlılık bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.20.).

rs10754558 (G>C/T) Polimorfizmi

Tablo 4.8. *NLRP3* rs10754558 (G>C/ T) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi

	Obez (n=185)	Kontrol (n=188)
Genotip frekansları		
Wild genotip	146 (%81,11)	138 (%77,09)
Heterozigot genotip	24 (%13,33)	31 (%17,31)
Polimorfik genotip	10 (%5,55)	10 (%5,58)
Allel Frekansları		
Wild alleli	0,877	0,857
Polimorfik alleli	0,122	0,142
Hardy-Weinberg dengesi testi		
F-inbreeding coefficient	0,378	0,291
P-Pearson's goodness of fit χ^2 (DF=1)	<0,001	<0,001
P-Log likelihood ratio χ^2 (DF=1)	<0,001	<0,001
P exact test	<0,001	<0,001

rs10754558 (G>C/ T) Polimorfizminin Obezite ile ilişkisi

Tablo 4.9. *NLRP3* rs10754558 (G>C/ T) polimorfizminin C/T risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
G'ye göre C/T	0,838	0,544-1,292	0,64	0,423
GG'ye göre GC/GT	0,732	0,409-1,309	1,11	0,291
GG'ye göre CC/TT	0,945	0,382-2,341	0,01	0,903
GG'ye göre GC+CC/GT+TT (dominant model)	0,784	0,470-1,306	0,88	0,349

Tablo 4.10. *NLRP3* rs10754558 (G>C/ T) polimorfizminin G risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
C/T'ye göre G	1,193	0,774-1,839	0,64	0,423
CC/TT'ye göre GC/GT	0,774	0,278-2,159	0,24	0,624
CC/TT'ye göre GG	1,058	0,427-2,620	0,01	0,903
GG+GC/GT'ye göre CC/TT (resesif model)	1,006	0,408-2,479	0,00	0,989

NLRP3 rs10754558 (G>C/ T) polimorfizminde kontrol ve obez grubunda genotip dağılımları göz önüne alındığında her iki grupta HWE'ye uymamaktadır ($p<0,05$). Akriba evliliği katsayısı F, obez ve kontrol grubunda sırasıyla 0,378 ve 0,291 olarak bulunmuştur (Tablo 4.8.).

NLRP3 rs10754558 (G>C/T) polimorfizminde obez grupta wild ve polimorfik allel frekansları sırasıyla 0,877 ve 0,122, kontrol grubunda 0,857 ve 0,142 olarak tespit edilmiştir. Yapılan HWE analizi sonucunda ise wild allel obezite için risk alleli olarak (OR=1,193 %95 CI=0,774-1,839, $p=0,423$) polimorfik allel koruyucu allel olarak (OR=0,838, %95CI=0,544-1,292, $p=0,423$) belirlenmiş ancak istatistiki olarak anlamlandırılmamıştır.

Genotip frekansları wild, heterozigot ve polimorfik olarak sırasıyla obez grubunda %81,11, %13,33 ve %5,55 olarak belirlenirken; kontrol grubunda %77,09, %17,31 ve %5,58'dir. Gruplar arasında genotip frekansları birbirine yakın çıkarken HWE analizinde wild genotip obezite ile ilişkili olarak bulunmuş ancak istatistiki anlamlılık tespit edilmemiştir (OR=1,058, %95CI=0,427-2,620, $p=0,903$).

Armitage's trend test sonucunda total $p=0,488$ olarak bulunmuştur. Wild allel ve genotip obezite ile ilişkilendirilmiş ancak istatistiki anlamlılık bulunamıştır.

Genotipler VKİ'lerine göre değerlendirildiğinde ise Wild genotipde $30,59\pm 6,68$ kg/m², heterozigot genotipde $30,34\pm 7,00$ kg/m², polimorfik genotip de $31,80\pm 5,43$ kg/m² olarak bulunmuş istatistiki anlamlılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.20.).

rs10733113 (A>G) Polimorfizmi

Tablo 4.11. *NLRP3* rs10733113 (A>G) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi

	Obez (n=185)	Kontrol (n=188)
Genotip frekansları		
Wild genotip	144 (%79,12)	150 (%80,64)
Heterozigot genotip	30 (%16,48)	32 (%17,20)
Polimorfik genotip	7 (%3,84)	5 (%2,68)
Allel Frekansları		
Wild alleli	0,873	0,892
Polimorfik alleli	0,126	0,107
Hardy-Weinberg dengesi testi		
F-inbreeding coefficient	0,223	0,141
P-Pearson's goodness of fit \times^2 (DF=1)	0,002	0,052
P-Log likelihood ratio \times^2 (DF=1)	0,007	0,079
P exact test	0,006	0,061

rs10733113 (A>G) Polimorfizminin Obezite ile ilişkisi

Tablo 4.12. *NLRP3* rs10733113 (A>G) polimorfizminin G risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
A'ya göre G	1,094	0,697-1,715	0,15	0,875
AA'ya göre AG	0,977	0,565-1,689	0,01	0,525
AA'ya göre GG	1,458	0,453-4,700	0,40	0,932
AA'ya göre AG+GG (dominant model)	1,042	0,626-1,734	0,02	0,696

Tablo 4.13. *NLRP3* rs10733113 (A>G) polimorfizminin A risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
G'ye göre T	0,914	0,583-1,434	0,15	0,696
GG'ye göre TC	0,670	0,192-2,340	0,40	0,528
GG'ye göre TT	0,686	0,213-2,210	0,40	0,525
AA+AG'ye göre GG (resesif model)	0,683	0,213-2,192	0,42	0,519

NLRP3 rs10733113 (A>G) polimorfizminde kontrol ve obez grubunda genotip dağılımları göz önüne alındığında obez grup HWE'ye uymamakta ($p<0,05$) kontrol grup ise HWE'ye uyan Mendeliyen bir popülasyon dağılımı göstermektedir ($p>0,05$). Akriba evliliği katsayısı F , obez ve kontrol grubunda sırasıyla 0,223 ve 0,141 olarak görülmektedir (Tablo 4.11.).

NLRP3 rs10733113 (A>G) polimorfizminde allel frekansları obez grubunda wild ve polimorfik allel sırasıyla 0,873 ve 0,126, kontrol grubunda 0,892 ve 0,107 olarak bulunmuştur. HWE analizi sonucunda polimorfik allel obezite ile pozitif ilişkili bulunurken (OR=1,094, %95CI= 0,697-1,715, $p=0,875$) wild allel obezite ile negatif ilişkili olarak bulunmuş (OR= 0,914, %95CI= 0,583-1,434, $p=0,696$) ancak her iki allel için de istatistiki anlamlılık tespit edilmemiştir.

Obez grubunda genotip frekansları wild, heterozigot ve polimorfik olarak sırasıyla %79,12, %16,48, %3,84 iken kontrol grubunda %80,64, %17,20 ve %2,68'dir. Gruplar arasında genotip frekansları birbirine yakın olarak bulunmuştur. HWE analizi sonucunda polimorfik genotip (OR=1,458, %95CI= 0,453-4,700, $p=0,938$) ve wild genotipe göre dominant model (OR=1,042, %95CI=0,626-1,734, $p=0,696$) obezite ile pozitif ilişkili bulunmuş ancak istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır.

Armittage's trend test sonucunda total $p=0,719$ 'dur.

Genotipler VKİ'ne göre değerlendirildiğinde Wild genotipde $30,55\pm 6,59$ kg/m^2 , heterozigot genotipde $30,18\pm 6,96$ kg/m^2 , polimorfik genotip de $31,59\pm 4,89$ kg/m^2 olarak bulunmuş istatistiki anlamlılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.20.)

rs2027432 (A>G/T) Polimorfizmi

Tablo 4.14. *NLRP3* rs2027432 (A>G/T) polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi

	Obez (n=185)	Kontrol (n=188)
Genotip frekansları		
Wild genotip	149 (%80,97)	143 (%76,06)
Heterozigot genotip	27 (%14,67)	35 (%18,61)
Polimorfik genotip	8 (%4,34)	10 (%5,31)
Allel Frekansları		
Wild alleli	0,883	0,853
Polimorfik alleli	0,116	0,146
Hardy-Weinberg dengesi testi		
F-inbreeding coefficient	0,289	0,254
P-Pearson's goodness of fit \times^2 (DF=1)	0,000	0,000
P-Log likelihood ratio \times^2 (DF=1)	0,000	0,001
P exact test	0,000	0,001

rs2027432 (A>G/T) Polimorfizminin Obezite ile ilişkisi

Tablo 4.15. *NLRP3* rs2027432 (A>G/T) polimorfizminin G/T risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
A'ya göre G/T	0,772	0,503-1,184	1,41	0,235
AA'ya göre AG/AT	0,740	0,426-1,286	1,14	0,284
AA'ya göre GG/TT	0,768	0,295-2,000	0,29	0,587
AA'ya göre AG+GG/AT+TT (dominant model)	0,746	0,746-1,228	1,33	0,248

Tablo 4.16. *NLRP3* rs2027432 (A>G/T) polimorfizminin A risk alleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
G/T'ye göre A	1,295	0,844-1,986	1,41	0,235
GG/TT'ye göre AG/AT	0,964	0,335-2,774	0,00	0,946
GG/TT'ye göre AA	1,302	0,500-3,393	0,29	0,587
AA+AG/AT'ye göre GG/TT (resesif model)	1,236	0,477-3,205	0,19	0,662

NLRP3 rs2027432 (A>G/T) polimorfizminde kontrol ve obez grubunda genotip dağılımları göz önüne alındığında her iki grupta HWE'ye uymamaktadır ($p<0,05$). Akriba evliliği katsayısı F , obez ve kontrol grubunda sırasıyla 0,289 ve 0,254 olarak bulunmuştur (Tablo 4.14.).

NLRP3 rs2027432 (A>G/T) polimorfizmin için allel frekansları obez grubunda wild ve polimorfik allel sırasıyla 0,883 ve 0,116 iken kontrol grubunda 0,853 ve 0,146'dır. Gruplar arasında allel frekans dağılımlarına bakıldığında 0,030'luk gibi küçük bir değişim söz konusudur. Obez grupta wild allel kontrol grubunda ise polimorfik allel bu oranda yüksek bulunmuştur. Yapılan HWE analiz sonucunda ise wild allel obezite için risk olarak bulunurken ($OR=1,295$, $\%95CI=0,844-1,986$, $p=0,235$) polimorfik allelin koruyucu etkisi olduğu ($OR=0,772$, $\%95CI= 0,503-1,184$, $p=0,235$) tespit edilmiştir ancak istatistiki anlamlılık bulunmamıştır.

Obez grubunda genotip frekansları wild, heterozigot ve polimorfik olarak sırasıyla %80,97, %14,67 ve %4,34 şeklinde tespit edilirken kontrol grubunda %76,06, %18,61 ve %5,31'dir. HWE analizi sonucunda wild genotip için $OR=1,302$, $\%95CI=0,500-3,393$, $p=0,587$ sonuçlarına ulaşılırken, Wild genotip+ heterozigot genotipe göre polimorfik genotip (resesif model) için $OR=1,236$, $\%95CI= 0,477-3,205$ $p=0,662$ sonuçlarına ulaşılmıştır.

Armitage's trend test sonucunda total $p=0,292$ olarak bulunmuştur. Wild allel obezite için risk allel olarak belirlenmiştir ($OR=1,195$).

VKİ'ne göre değerlendirilen genotiplerdeki sonuçlar ise Wild genotipde $30,89\pm 6,48$ kg/m^2 , heterozigot genotipde $29,45\pm 7,18$ kg/m^2 , polimorfik genotip de $29,05\pm 5,67$ kg/m^2 olarak belirlenmiştir. Genotipler arasında en yüksek değerin wild genotip de bulunması armitage's trend test sonucunda bulunan wild genotipin obezite için risk olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak yapılan ANOVA analizinde istatistiki anlamlılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.20.).

rs3738448 (C>A) Polimorfizm

Tablo 4.17. *NLRP3* polimorfizminin obez ve kontrol gruplarında genotip frekansları, allel frekansları ve Hardy-Weinberg dengesi testi

	Obez (n=185)	Kontrol (n=188)
Genotip frekansları		
Wild genotip	161 (%87,50)	160 (%85,10)
Heterozigot genotip	12 (%6,52)	18 (%9,57)
Polimorfik genotip	11 (%5,97)	10 (%5,31)
Allel Frekansları		
Wild alleli	0,907	0,898
Polimorfik alleli	0,092	0,101
Hardy-Weinberg dengesi testi		
F-inbreeding coefficient	0,611	0,473
P-Pearson's goodness of fit χ^2 (DF=1)	<0,001	<0,001
P-Log likelihood ratio χ^2 (DF=1)	<0,001	<0,001
P exact test	<0,001	<0,001

rs3738448 (C>A) polimorfizminin Obezite ile ilişkisi

Tablo 4.18. *NLRP3* rs3738448 (C>A) polimorfizminin A risk alleleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
C'ye göre A	0,905	0,557-1,473	0,16	0,689
CC'ye göre CA	0,663	0,309-1,420	1,13	0,287
CC'ye göre AA	1,093	0,452-2,646	0,04	0,843
CC'ye göre CA+AA (dominant model)	0,816	0,451-1,478	0,45	0,502

Tablo 4.19. *NLRP3* rs3738448 (C>A) polimorfizminin C risk alleleline göre obezite ile ilişkisi

	OR	%95 CI	X ²	P
A'ya göre C	1,104	0,679-1,797	0,16	0,689
AA'ya göre CA	0,606	0,197-1,868	0,76	0,381
AA'ya göre CC	0,915	0,378-2,214	0,04	0,843
CC+CA'ya göre AA (resesif model)	0,884	0,366-2,133	0,08	0,783

NLRP3 rs3738448 (C>A) polimorfizminde kontrol ve obez grubunda genotip dağılımları göz önüne alındığında her iki grupta HWE 'ye uymamaktadır ($p<0,05$). Akriba evliliği katsayısı F, obez ve kontrol grubunda sırasıyla 0,611 ve 0,473 olarak görülmüştür (Tablo 4.17.).

NLRP3 rs3738448 (C>A) polimorfizminin obez grubunda wild ve polimorfik allel frekanslar sırasıyla 0,907 ve 0,092, kontrol grubunda ise 0,898 ve 0,101'dir. HWE analizi sonucunda wild allel obezite için risk allel olarak bulunurken (OR=1,104, %95CI=0,679-1,797, $p=0,689$) polimorfik allel için OR=0,905, %95CI=0,557-1,473 ve $p=0,689$ sonuçlarına ulaşılmış ancak istatistiki olarak anlamlandırılmamıştır.

Gruplar arasında genotip dağılımlarına bakıldığında obez grubunda wild, heterozigot ve polimorfik genotipler sırasıyla %87,50, %6,52 ve %5,97, kontrol grubunda da %85,10, %9,57 ve %5,31 olarak bulunmuştur. Yapılan HWE analizi sonucunda polimorfik genotip obezite için risk olarak tespit edilmiş ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (OR=1,093, %95CI=0,452-2,646, $p=0,843$).

Armitage's trend test sonucunda total $p=0,474$ olarak bulunmuştur.

VKİ değerlerine göre genotiplerin gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirmek için yapılan ANOVA (tek yönlü varyans) analizinde wild genotip $30,69\pm 6,58$ kg/m², heterozigot genotip $30,53\pm 7,43$ kg/m², polimorfik genotip $28,68\pm 5,13$ kg/m² olarak bulunmuştur (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20..SNP'lerin genotiplere göre VKİ dağılımları

Değişken	Grup	Wild Genotip	Heterozigot Genotip	Polimorfik Genotip	ANOVA p
VKİ (kg/ m ²)	rs35829419	31,15±6,54 ^a	29,10±6,30 ^b	28,18±7,60 ^b	0,013
	rs 4612666	30,47±6,62 ^a	28,98±6,03 ^a	33,18±6,30 ^b	0,019
	rs 10754558	30,59±6,68 ^a	30,34±7,00 ^a	31,80±5,43 ^a	0,696
	rs 10733113	30,55±6,59 ^a	30,18±6,96 ^a	31,59±4,89 ^a	0,787
	rs 2027432	30,89±6,48 ^a	29,45±7,18 ^a	29,05±5,67 ^a	0,168
	rs 3738448	30,69±6,58 ^a	30,53±7,43 ^a	28,68±5,13 ^a	0,385

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir. a.b: Aynı harfi taşıyan ortalamalar LSD post-hoc testinde anlamlı olarak farklı değildir (p>0,05)

Haplotip Analizi

Haplotip analizi SNPstats programı (Erişim: <https://www.snpstats.net/start.htm>) ile yapıldı. %5' den düşük frekansa sahip haplotipler güç kaybını minimuma indirmek amacıyla değerlendirme dışı bırakıldı. En yaygın haplotip sırasıyla rs35829419(C>A), rs4612666 (T>C), rs10754558 (G>C/T), rs10733113 (A>G), rs2027432 (A>G/T), rs3738448 (C>A) polimorfizmlere ait C, T, G, A, A ve C olarak bulundu. Bu haplotipin frekansı 0,4304 olarak tahmin edildi. İki numaralı haplotipde (A-T-G-A-A-C) (OR= 0,57 %95 CI=0,34-0,98, P=0,044) obezite için koruyucu etki olduğu bulundu. Obez ve kontrol grubu arasındaki Global haplotip ilişkisi bulundu (p= 0,042) (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21.. Haplotip Analizi

	rs35829419 (C>A)	rs4612666 (T>C)	rs10754558 (G>C/T)	rs10733113 (A>G)	rs2027432 (A>G/T)	rs3738448 (C>A)	Frekans	OR %95 CI	P değeri
1.	C	T	G	A	A	C	0,4304	1	---
2.	A	T	G	A	A	C	0,0945	0,57 (0,34-0,98)	0,044
3.	C	T	G	G	A	C	0,0699	0,93 (0,50-1,74)	0,82
4.	C	C	G	A	A	C	0,0578	1,44 (0,75-2,76)	0,27
5.	C	T	G	A	A	A	0,0542	1,32 (0,68-2,56)	0,41
6.	C	T	C/T	A	A	C	0,0538	1,13 (0,57-2,24)	0,73
7.	C	T	G	A	G	C	0,0535	0,99 (0,50-1,93)	0,97
8.	*	*	*	*	*	*	0,09	0,39 (0,21-0,72)	0,0026

5. TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III; NHANES III)'nin tahminlerine göre 2030 yılında pek çok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağı ön görülmektedir. Avrupa ülkelerinde de benzer prevalans artışları söz konusudur. Türkiye'de ise obezite prevalansının gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmadığı bilinmektedir. Ülkemizde yetişkin toplumunda obezite prevalansı, %30'luk kritik oranı aşmıştır (1). Bu kadar hızlı bir artışın söz konusu olduğu durumda obeziteye yönelik araştırmalar her geçen gün daha da önem kazanmaktadır.

Obezite; dolaşımda ve dokuda artan kemokin ve pro-inflamuar sitokin seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Adipoz doku çok sayıda sitokin ve kemokinleri üretir ve salgılar. Obezitede artan pro-inflamuar sitokin salınımının nedenini açıklamak amacıyla yapılan bir çalışmada, farelerde 3 ay boyunca yüksek yağ diyeti ile bazı pro-inflamuar sitokinlerin üretim ve salınımını arttırmak amacıyla düşük dereceli hepatik inflamasyon geliştirilmiştir. Bu duruma sebep olarak ya bir diet bileşeninin ya da artan yağ dokudan salınan bir maddenin neden olabileceği şeklinde yorum yapılmıştır. Sonuç olarak ise bu duruma sebep olarak en güzel adayın FFA olduğu kanaatine varılmıştır. FFA'nın akut yükselmesi periferik ve hepatik insülin direncinin oluşmasının yanı sıra TNF- α , IL-1 β , IL-6'nın dahil olduğu bazı pro-inflamuar sitokinlerin ve dolaşımda MCP-1'in artması ile sonuçlanan NF κ B yolağının aktive olmasına sebep olmuştur. Böylelikle FFA'nın obezite ya da yüksek yağlı beslenme ile inflamuar değişiklikler arasındaki birincil bağlantı olduğu fikri desteklenmiştir. Akut olarak artan plazma FFA'sına cevaben dolaşımda artan MCP-1, inflamasyon bölgesine makrofajların göçünün düzenlenmesi ile ilişkilendirilir. Bu nedenle, artan plazma MCP-1 seviyesi obez hayvanlarda adipoz dokuda filtrelenemeyen makrofajların gözlenmesini de açıklamaktadır (25).

Yapılan araştırmalar yüksek yağlı diyetle inflamazom aktivasyonu arasındaki mekanik bir bağlantı olan, inflamazom kaynaklı lökotosiz ve adipoz doku inflamasyonunu teşvik eden spesifik metabolik faktörlerin bulunmasına yardımcı olmaktadır. Örneğin; obez insanların seramid ve palmitat gibi yağ asiti metabolitlerini önemli miktarda ürettikleri görülürken bu ürünler ile tip 2 diyabet

gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (5). Doymuş yağ asiti palmitat ve lipotoksik seramid, otofaji defekti ya da mitokondriyal ROS birikimi gibi mekanizmalar ile NLRP3 inflamazom aktivasyonunu teşvik etmektedir (5, 31).

Nod-like reseptörler (NLRs), Apoptozla ilişkili adaptör protein ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing a Caspase-Recruitment Domain), Kaspaz 1 enziminden oluşan heptamer formdaki inflamazomlar, inflamatuvar cevabı başlatan immün hücrelerin doğuştan sahip olduğu sensör makromoleküllerdir (18).

NLR'lerin bir üyesi olan NLRP3 proteini, *PYPAF1*, *CIAS1* ya da *NALP3* olarak da bilinen *NLRP3* tarafından kodlanmaktadır. Bu gen 1q44'de lokalizedir ve 9 ekson'dan oluşmaktadır. *NLRP3* gen, üzerinde yaklaşık 60 tane SNP tanımlanmış durumdadır (20) (Şekil 2.1.).

Vandanmagsar ve ark. 2011 yılında farklı metotlar ile yapmış oldukları çalışma ile obez ve tip 2 diyabetli kişilerde adipoz dokudaki NLRP3 ekspresyonunun azaltılması durumunda inflamasyon azalırken insülin hassasiyetinin arttığı, *NLRP3*'ün çıkartılması durumunda ise karaciğerde insülin sinyali artarken yağ deposunda obezite ilişkili inflamazon aktivasyonunun azaldığını belirlemişlerdir, obez farelerde *NLRP3* eliminasyonu ile yapılan çalışmada ise IL-18 ve adipoz dokudaki interferon gama ekspresyonunun azaldığı, saf T hücre sayısının arttığı ve yağ dokusundaki efektör T hücre sayısının azaldığı sonuçlarını elde etmişlerdir. Bu veriler doğrultusunda, NLRP3 inflamazomun tehlike sinyallerini algılayarak obezite ilişkili inflamasyon ve insülin direncine katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır (32).

Yapılan bir diğer çalışmada obezite; artan seramid, doymuş yağ asiti, ROS, mitokondrial fonksiyon bozukluğu ve nekrotik adipositlerden ATP salınımı ile ilişkilendirilmiştir. Görülmüştür ki bu faktörlerin hepsi makrofajlardaki NLRP3'ü aktive edebilmektedir. NLRP3 inflamazomun inhibisyonu durumunda obezite ilişkili inflamasyon seviyesinin düştüğü ve insülin hassasiyetinin geliştiği kaydedilmiştir (19).

Literatür araştırmamız sonucunda obezitede inflamazomun ve inflamazomda da NLRP3'ün önemi açık bir şekilde görülmüştür. Çalışmamızda obezitede

NLRP3'ün rolünü ortaya koyabilmek amacıyla rs35829419 (C>A), rs4612666 (T>C), rs10754558 (G>C/T), rs10733113 (A>G), rs2027432 (A>G/T) ve rs3738448 (C>A) polimorfizimler çalışılmıştır.

NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizmi ekson 3'de lokalize bir değişimdir. Bu değişim 705. Glutamin aminoasitin lisin aminoasiti ile değişmesi ile sonuçlanan missense mutasyon olarak rapor edilmiştir. Bu mutasyon sonucunda aşırı IL-1 β ve IL-18 seviyeleri oluştuğu ifade edilmiştir (20). Çalışmamız sonucunda wild allelin obezite için risk faktörü olduğu (OR=2,194, %95 CI=1,452-3,315, p=0,00015), polimorfik allelin ise koruyucu etkisi (OR= 0,456, %95 CI= 0,302-0,689, p=0,00015) olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Wild ve polimorfik genotipler karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmakta ve wild genotip obez grubu ile ilişkilendirilmektedir (OR=2,815 %95 CI=1,122-7,063, p=0,022). Armitage's trend test sonucunda total p=0,00078 olarak bulunmuştur.

Anlamlı bir farklılık bulduğumuz *NLRP3* rs35829419 (C>A) polimorfizmi CRP ve *NLRP3* seviye ölçümlerini kontrol, fazla kilolu, obez ve morbid obez olarak dört grupta yaptık. Bu şekilde çalışma grubunu dört gruba çıkarmamız bize ölçümleri yorumlamada ve değişimleri daha detaylı görmede fayda sağladı.

NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizmi CRP seviyesi, dört grup arasında karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık bulunurken (p<0,05), kontrolden morbid obeze doğru gidildikçe arttığı görülmektedir (Grafik 4.1.). CRP seviyesi ve genotipler karşılaştırıldığında wild genotipden polimorfik genotipe doğru gidildikçe bir azalma göze çarpmaktadır. Bu durum rs35829419 (C>A) polimorfizminin obezitede koruyucu etkisi olduğu sonucunu desteklerken istatistiki olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05) (Grafik 4.2.).

Bireylerin VKİ 'leri genotiplere göre değerlendirildiğinde wild genotipe sahip bireylerde 31,15 \pm 6,54 kg/ m², heterozigot genotipe sahip kişilerde 29,10 \pm 6,30 kg/ m² ve son olarak polimorfik genotipe sahip bireylerde VKİ 28,18 \pm 7,60 kg/ m² olarak belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar ile de görülmektedir ki polimorfik genotipe sahip bireyler daha düşük VKİ'ye sahiptir. Bu durum bizim polimorfik değişimimizin obeziteye karşı koruyucu olduğu durumunu destekler niteliktedir.

Ayrıca VKİ ve genotipler arasındaki bu değişim istatistiki olarak da anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$) (Grafik 4.3.).

NLRP3 rs35829419 (C>A) polimorfizminde *NLRP3* seviyesi sırasıyla fazla kilolu>obez>morbid obez>kontrol olarak sıralandı. En düşük *NLRP3* seviyesi kontrol grubunda, en yüksek *NLRP3* seviyesi fazla kilolularda görüldü (Grafik 4.4.). Elde ettiğimiz bu sonucu, vücutta ilk kilo artışı ile beraber bir çok sisteminde alarm durumuna geçmesi sonucunda inflamatuvar sürecin daha yoğun olması şeklinde yorumladık. İlerleyen süreçte vücut adaptesi ve farkındalıkla beraber gelen tedavi başlangıçları *NLRP3* seviyesinin fazla kilolu grupta en üst seviyeye ulaştıktan sonra obez ve morbid obezde görülen azalmayı açıklar nitelikte olduğu kanaatindeyiz.

NLRP3 seviyesine genotip grupları arasında bakıldığında koruyucu etkisi olduğunu belirlediğimiz polimorfizmin görüldüğü polimorfik genotipde en düşük seviyede görülürken sıralama wild>heterozigot>polimorfik oldu (Grafik 4.5.).

Römatoid artrit (RA) hastaları ile yapılan 2016 yılına ait çalışmada, İn vivo eklem inflamasyonu ve kırıldak yıkımının *NLRP3* inflamazom aktivasyonuna neden olması RA patolojisine katkısı olabilecek temel bir mekanizma olarak ifade edilmiştir. rs35829419 (C>A) polimorfizminin, *NLRP3* inflamazom aktivasyonunu arttırması nedeniyle hastalığın tanı ve erken tedavi sırasında daha aktif seyrine ve daha fazla inflamasyona neden olabileceği rapor edilmiştir. 128 RA ve 122 kontrol grubu ile yapılan çalışmada ne yazık ki bu polimorfizm hastalık ile ilişkilendirilememiştir (33).

Klen ve ark. uzun süren Tip 2 diyabetin (T2D) mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için yüksek risk oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Kişinin yaşam kalite ve süresini etkileyen bu süreçte *NLRP3*'e ait rs35829419 (C>A) polimorfizminin rolü araştırılmıştır. 181 T2D'li kişi ile yapılan çalışmada rs35829419 (C>A) polimorfizmi, periferik arter oklüzyonu, miyokardiyal infarktüs ve iskemik serebrovasküler hastalığın dahil olduğu makrovasküler komplikasyonlar için yüksek risk faktörü olarak tespit edilmiştir (34).

Pro-inflamatuvar sitokin IL-1 β , inflamatuvar süreçteki merkezi rolü nedeniyle en çok çalışılan moleküldür. IL-1 β 'nin gut, aterosklerozis ve T2D gibi çoğu metabolik hastalığı olumsuz etkilediği rapor edilmiştir. Makrofajlarda IL-1 β

üretiminde düzenlenmesinde NLRP3 proteininin kritik önemi keşfedilmesinden sonra dikkatler bu protein üzerinde yoğunlaşmıştır. 2013 yılı yayınında, fagositoz materyallerini algılayan şekilde ifade edilen NLRP3 proteini birçok hastalığın patogeneğinde kilit nokta olarak gösterilmektedir. Örneğin gut, aterosklerozis ve T2D gibi hastalıkların patogeneğinde çözünmeyen partiküllerin yer almasından dolayı “partiküllü hastalık” olarak tanımlanmaktadır. Gut hastalığının patogeneğinde ürik asit kristalleri, aterosklerozis de kolesterol, T2D’de amiloid proteinlerin yer alması makrofajlar tarafından fagositoz yapılmasına bu durumda NLRP3 aktivasyonuna neden olması şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca Haneklaus ve ark. yapmış olduğu bu çalışmada NLRP3 seviyesinde belirleyici olan üç yoldan bahsetmiştir. Bunlar;

- Toll like reseptörler tarafından NF-κB aracılığıyla NLRP3 transkripsiyonu aktive edilmesi,
- NLRP3 proteininin ubikütinasyona uğratılmayarak transkripsiyonel olmayan yolla seviyesinin arttırılması,
- Tam olarak açıklanamamış olsa da miR223 tarafından NLRP3 seviyesinin düzenlenmesi (35).

Obezitede NLRP3 seviyesinde belirleyici rol oynayan bu yolların ne derece etkin olduğu bilinmemektedir. Bu sebepten NLRP3 seviyesine dair elde ettiğimiz sonuçların yorumlanması yeterli olmayabilir.

CRP, karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanları adı verilen proteinlerden biridir. CRP’nin adipoz doku ile beraber arttığı rapor edilen çalışmada, obez erkeklerin %35’inde obez kadınların ise %60’ında CRP seviyelerinin arttığı, zayıf hayvan grubu ile obez hayvan gruplarının karşılaştırılarak yapılan çalışmada ise obez hayvan gruplarında CRP seviyelerinin 2 kat arttığı görülmüştür (36).

Çetintürk ve ark. 2018 yılı yayınında VKİ ve CRP arasında anlamlı ilişki bulduklarını rapor etmiştir. Ayrıca VKİ’nin CRP konsantrasyonu ile yüksek seviyede ilişkili olması CRP’nin bir adipozite parametresi olduğunu ve adipozitenin metabolik sonuçlarının değerlendirilmesinde CRP ölçümünün kullanılmasının önemli olabileceğini ifade etmişlerdir (37).

Önceden kanser ya da inflamatuvar bir hastalığı olmayan 46 obez ve 54 obez olmayan yetişkin ile yapılan bir başka çalışmada obez grupta CRP seviyesi önemli ölçüde yüksek çıkmıştır. Yapılan regresyon analizi sonucunda ise CRP ve VKİ'nin pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (38).

rs4612666 (T>C) polimorfizmi *NLRP3*'ün intron 7'de meydana gelen bir tek nükleotid değişimidir. Çalışmamızda rs4612666 (T>C) için polimorfik allel obezite ile ilişkilendirilirken (OR=1,230, %95CI=0,541-1,223 p=0,319), wild allelin ise koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiş (OR=0,813, %95 CI=0,541-1,223, p=0,319). Ancak her iki allel istatistiki olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Genotipler karşılaştırıldığında polimorfik genotipin obez grubunda bariz bir artışı olduğu ve hastalık için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (OR=1,604, %95CI= 0,790-3,255, P=0,188).

2016 yılında Bai ve ark. yapmış olduğu çalışmada, kronik ve kompleks bir hastalık olan Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde *NLRP3* polimorfizmlerinin katkısı olduğu ifade edilmiştir. 306 sağlıklı ve 286 Tip 2 diabetes mellitus kişi arasında yapılan çalışmada, rs10754558 (G>C/T) ve rs4612666 (T>C) polimorfizleri PCR-RFLP yöntemi ile analiz edilmiştir. rs4612666 (T>C) polimorfizminde çalışmanın yapıldığı populasyon ile hiçbir ilişki bulunamazken, diğer polimorfizim olan rs10754558 (G>C/T)'de CC genotipin ve C allelinin Tip 2 diabetes mellitus gelişimi için yüksek risk oluşturduğu rapor edilmiştir (39).

Akne lezyonları *NLRP3*'ün duyarlı gen olduğu düşünülerek tasarlanan çalışmada, rs10754558 (G>C/T) ve rs46122666 (T>C) tek nükleotid polimorfizmleri değerlendirildi. rs4612666 (T>C) polimorfizm için akne vulgarisli hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı sonuç bulunamazken, rs10754558 (G>C/T) polimorfizmde G allel frekansı akne vulgaris hasta grubunda yüksek frekansa sahip olarak rapor edilmiştir (40).

Çalışmamızda yer alan bir diğer polimorfizim olan rs10754558 (G>C/T) *NLRP3*'ün 3'UTR bölgesinde yer alan ve mRNA stabilitesi üzerine etkili olan bir genetik varyasyondur (41). Bu polimorfizmin çalışılması sonucunda, wild allel obezite için risk alleli olarak (OR=1,193 %95 CI=0,774-1,839,p=0,423) polimorfik allel ise koruyucu allel olarak (OR=0,838, %95CI=0,544-1,292, p=0,423) belirlenmiş

ancak istatistiki olarak anlamlandırılmamıştır. Gruplar arasında genotip frekansları birbirine yakın çıkarken HWE analizinde wild genotip obezite ile ilişkili olarak bulunmuş ancak istatistiki anlamlılık tespit edilmemiştir (OR=1,058, %95CI=0,427-2,620, p=0,903).

Epilepsi teşhisi konmuş 163 hasta ve 201 sağlıklı birey ile yapılan çalışmada, beyindeki inflamatuvar sürecin epilepsi ve nöbet patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülerek *NLRP3*'e ait rs2027432 (A>G/T), rs10754558 (G>C/T) ve rs4612666 (T>C) tek nükleotid polimorfizimleri çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda da yer alan bu üç polimorfizim için hastalıkla ilişkili anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (42).

2013 yılında Alzheimer'lı hastalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada doğal bağışıklık ve inflamatuvar cevabın alzheimer patogeneğinde rol oynadığı rapor edilmiştir. İnflamatuvar cevapta *NLRP3*'ün önemini vurgulanan bu çalışmada *NLRP3*'e ait rs2027432 (A>G/T), rs10754558 (G>C/T) ve rs35829419 (C>A) polimorfizimleri çalışılmış. rs2027432 (A>G/T) polimorfizmi için minor allel A'nın hastalık riskini arttırdığı ifade edilirken, rs35829419 (C>A) polimorfizmi için bizim çalışmamızda olduğu gibi minor allel A'nın koruyucu etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (41).

Imani ve ark. yaptıkları araştırma sonucunda *NLRP3* inflamazomun ürettiği pro-inflamatuvar sitokinler IL-18, IL-1 β ve kaspaz-1 enziminin MS hastalığı gelişiminde önemli olduğunu ifade etmişlerdir. 150 MS hastası ve 100 sağlıklı kişi arasında yaptıkları çalışma ile *NLRP3*'e ait rs10754558 (G>C/T), rs35829419 (C>A) ve rs4612666 (T>C) polimorfizimleri değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak; rs35829419 (C>A) ve rs4612666 (T>C) polimorfizimlerinde herhangi bir anlamlı sonuç bulunamazken, rs10754558 (G>C/T) polimorfizmi için CG genotipinin kontrol grubunda istatistiki olarak anlamlı sonuç verecek kadar yüksek ifade edildiğini belirlemişlerdir (43).

rs10733113 (A>G) polimorfizmi *NLRP3*'ün regülatör bölgesinde lokalizedir ve *NLRP3* ekspresyonunu ve IL-1 β seviyesini düzenlediği rapor edilmiştir (44, 45). rs10733113 (A>G) polimorfizminde, HWE analizi sonucunda polimorfik allel olan G obezite ile pozitif ilişkili bulunurken (OR=1,094, %95CI= 0,697-1,715, p=0,875),

wild allel olan A'nın obezite ile negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir (OR= 0,914, %95CI= 0,583-1,434, p=0,696). Ancak her iki allel için de istatistiki anlamlılık tespit edilememiştir. Genotip sonuçlarında, polimorfik genotip (OR=1,458, %95CI= 0,453-4,700, p=0,938) ve wild genotipe göre dominant model (OR=1,042, %95CI=0,626-1,734, p=0,696) obezite ile pozitif ilişkili bulunmuş ancak istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir.

NLRP3'e ait rs35829419 (C>A) ve rs10733113 (A>G) polimorfizmlerinin malign melanom hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı bir diğer çalışma da, her iki varyasyon için hastalık ile herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Ancak rs35829419 (C>A) polimorfizmi cinsiyete göre değerlendirildiğinde, erkek grupta A alleli hastalık için yüksek risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Aynı sonuca kadın grubunda rastlanmamıştır (44). Aynı polimorfizmlere bakılan ve ankilozan spondilit hastalarında yapılan bir diğer çalışmada ise her iki değişim için de aynı şekilde anlamlı sonuç bulunamamıştır (45)

NLRP3 polimorfizimlerinin, romatoid artrit, Crohn's hastalığı, AIDS, malign melanom, alzheimer, atopik dermatit gibi otoimmün ya da inflamatuvar cevap ilişkili çeşitli hastalıkların gelişiminde yatkınlığı mümkün olabileceği rapor edilmiştir. Yu ve ark. Avrupa toplumunda yapılan *NLRP1* ve *NLRP3* polimorfizmlerinin sedef hastalığı ile ilişkilendirilmesinden ilham alarak, Çin toplumunda bu sonuca ulaşmayı hedeflemişlerdir. Bir çok polimorfizmin değerlendirildiği bu çalışmada ne yazık ki rs10733113 (A>G) polimorfizimde sedef hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir sonuç ile karşılaşılmamıştır (46).

rs2027432 (A>G/T) polimorfizmi *NLRP3*'ün 5' flanking bölgesinde lokalizedir ve genin promotor aktivitesini arttıran bir tek nükleotid değişimidir (41). Yapılan HWE analiz sonucunda wild allel obezite için risk olarak belirlenirken (OR=1,295, %95CI=0,844-1,986, p=0,235) polimorfik allelin koruyucu etkisi olduğu (OR=0,772, %95CI= 0,503-1,184, p=0,235) tespit edilmiş ancak istatistiki anlamlılık bulunamamıştır. Wild genotip için OR= 1,302, %95CI=0,500-3,393, p=0,587 sonuçlarına ulaşılmıştır.

Zhang ve ark. 2011 yılında 718 travmalı kişi üzerinde yapılan, travma komplikasyonu olarak görülen sepsis ve multiorgan disfonksiyonuna neden olarak

immün sistemin verdiği uygunsuz inflamatuvar cevabın *NLRP3* üzerindeki değişimler ile tahmin edilebileceği görüşü üzerine tasarlanan çalışmada, rs2027432 (A>G/T) polimorfizmi sepsis ve multiorgan disfonkiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bunun üzerine hücre kültüründe LPS ile uyarılmış hücrelere A allel taşıyan gen ve G allel taşıyan gen transferi yapılarak IL-1 β ölçümü yapılmış. Sonuç olarak LPS ile stimüle edilmiş A alleli transfer edilen hücrelerde IL-1 β miktarı yüksek bulunurken, G alleli transfer hücrelerde IL-1 β miktarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca göre, rs2027432 (A>G/T) polimorfizminin promotör aktivite üzerine etkili olduğu kaydedilmiştir. Çalışmada yer alan diğer polimorfizmlerden olan rs3738448 (C>A), rs4612666 (T>C) ve rs10754558 (G>C/T) sepsis ve multiorgan disfonkiyonu ile ilişkilendirilmemişlerdir (47).

2017 yılında hasta grubu olarak preeklamsili bireylerin yer aldığı bir diğer çalışmada, hamileliğin ilk üç ayında trofoblast hücrelerde aşırı IL-1 β seviyesinin preeklamsi gelişimi için önemli bir patolojik bulgu olması nedeniyle, *NLRP3*'de ki rs2027432 (A>G/T) ve rs10754558 (G>C/T) polimorfizmleri çalışılmış. Çalışma sonucunda, rs2027432 (A>G/T) polimorfizminde bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir sonuç bulunamazken rs10754558 (G>C/T) polimorfizminde istatistiki olarak anlamlılık belirlenmiş ve G allelinin kontrol ve hasta grup arasında önemli farklılık gösterdiği kaydedilmiştir (48).

rs3738448 (C>A) polimorfizmi *NLRP3*'ün 5' flanking bölgesinde lokalizedir. HWE analizi sonucunda wild allel obezite için risk allel olarak bulunurken (OR=1,104, %95CI=0,679-1,797, p=0,689) polimorfik allel için OR=0,905, %95CI= 0,557-1,473 ve p= 0,689 sonuçlarına ulaşılmış ancak istatistiki olarak anlamlandırılmamıştır. Genotip sonuçlarına bakıldığında polimorfik genotip obezite için risk olarak tespit edilmiş ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (OR=1,093, %95CI=0,452-2,646, p=0,843).

Otoinflamatuvar bir hastalık olan gut, aşırı serum ürat (ürik asit) ve intraartikülerde (eklemiçi) biriken monosodyum ürat (MSU) kristalleri ile karakterize edilir. Konakçı kaynaklı DAMP olarak hareket ettiği rapor edilen ürik asit ve MSU, *NLRP3* aktivasyonunu sağlar. *NLRP3* aktivasyonu, intraselüler IL1- β aktif formuna aracılık eden inflamazom oluşumuna neden olur. Literatürde *NLRP3* gen

polimorfizmleri otoinflamatuvar hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Bundan yola çıkarak primer gut artriti ile *NLRP3* polimorfizmlerini ilişkilendirmeyi amaçlayan çalışmada, rs3738448 (C>A) ve rs4612666 (T>C) polimorfizmleri dahil 17 tane *NLRP3*'e ait polimorfizm Mass ARRAY yöntemi ile çalışılmıştır. Ne yazık ki analizler sonucunda sadece rs7512998 polimorfizmi anlamlı olarak sonuç vermiştir (49).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite, günümüzde dünyanın en önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir. Türkiye’de her geçen gün artan obezite sayısı bu gerçeklikten ülkemizin de geri kalmadığını göstermektedir. Obezite beraberinde bir çok hastalığın eşlik etmesi nedeniyle ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır.

Bu tez çalışmasında, obezite ve beraberinde gelişen diğer hastalıkların sebebi olarak inflamasyon ve inflamasyonun kaynağı inflamazom üzerinde durulmuştur. İnflamazom yapısında yer alan kompleks protein NLRP3’ü kodlayan gen üzerinde rs35829419 (C>A), rs4612666 (T>C), rs10754558 (G>C/T), rs10733113 (A>G), rs2027432 (A>G/T) ve rs3738448 (C>A) polimorfizimler, Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyon teknolojisi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda rs4612666 (T>C), rs10754558 (G>C/T), rs10733113 (A>G), rs2027432 (A>G/T) ve rs3738448 (C>A) polimorfizler açısından obezite ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, rs35829419 (C>A) polimorfizimde istatistiki olarak farklılık olduğu belirlendi. rs35829419 (C>A) polimorfizimi için elde edilen sonuçların daha iyi yorumlayabilmek amacıyla örneklemeler kontrol, fazla kilolu, obez ve morbid obez grupları şeklinde değiştirilerek CRP ve NLRP3 seviyeleri ölçülmüştür.

CRP seviyeleri kontrol, fazla kilolu, obez ve morbid obez olarak dört grup arasında karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık bulunurken ($p<0,05$), kontrolden morbid obeze doğru gidildikçe CRP seviyesinin arttığı belirlenmiş (Grafik 4.1.). rs35829419 (C>A) polimorfizmi için CRP seviyeleri, genotiplere göre karşılaştırıldığında, wild genotipden polimorfik genotipe doğru gidildikçe bir azalma olduğu göze çarpmaktadır. Bu durum rs35829419 (C>A) polimorfizminin obezitede koruyucu etkisi olduğu sonucunu desteklerken, istatistiki olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$, Grafik 4.2.)

NLRP3 seviyesinin sırasıyla fazla kilolu>obez>morbid obez>kontrol şeklinde görülmüştür. En düşük NLRP3 seviyesinin kontrol grubunda, en yüksek NLRP3 seviyesinin ise fazla kilolu grupta olduğu belirlenmiştir (Grafik 4.3.). NLRP3 seviyesine genotip grupları arasında bakıldığında koruyucu etkisi olduğunu

belirlediğimiz polimorfizmin görüldüğü polimorfik genotipde en düşük seviyede görülürken sıralama wild>heterozigot>polimorfik şekilde gerçekleşmiştir (Grafik 4.4.).

Çalışmamızda elde edilen bu sonuçların obezite oluşumu ve tedavisinde yapılacak diğer çalışmalar için ışık tutacağı ve obezitenin önlenabilirliği noktasında yapılan bir ön çalışma olacağı kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon, Çalışma, Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. In: Türkiye, Endokrinoloji, ve, Metabolizma, Derneği, editors. Obezite. Ankara: Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti; 2015.
2. Kayar H, Utku S. Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. Mersin Üniv Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013;6(2):1-8.
3. Anonim. World Health Organization. 20.02.2018 tarihinde erişildi. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. 2018.
4. Anonim. Türkiye'deki Obezite oranı %31,1 oranında arttı: Türkiye İstatistik Kurumu; 2015 [27.09.2017]. Available from: http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2015_58_20151008.pdf.
5. Dixit T-DKVD. Immunological complications of obesity. nature immunology. 2012;13(8):707-12.
6. Aygün N. Obezite tanımı, komplikasyonları, endokrin kontrolü ve beslenme tedavisi. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2014;30:45-9.
7. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. Current oncology reports. 2011;13(1):71-6.
8. ERGÜN A. Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2005;25(3):412-20.
9. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. Nature medicine. 2013;19(10):1338.
10. Wang Y, Sullivan S, Trujillo M, Lee MJ, Schneider SH, Brodin RE, et al. Perilipin expression in human adipose tissues: effects of severe obesity, gender, and depot. Obesity. 2003;11(8):930-6.
11. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. The American journal of clinical nutrition. 2006;83(2):461S-5S.
12. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. Jornal de pediatria. 2007;83(5):S192-S203.
13. Berköz M, YALIN S. Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2008;1(1).
14. Rocha VZ, Folco EJ. Inflammatory concepts of obesity. International journal of inflammation. 2011;2011.
15. Ramos-Nino ME. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. ISRN oncology. 2013;2013.
16. Ferrante A. Obesity- induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. Journal of internal medicine. 2007;262(4):408-14.

17. Gao L, Dong Q, Song Z, Shen F, Shi J, Li Y. NLRP3 inflammasome: a promising target in ischemic stroke. *Inflammation Research*. 2017;66(1):17-24.
18. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
19. Lukens J, Dixit VD, Kanneganti T-D. Inflammasome activation in obesity-related inflammatory diseases and autoimmunity. *Discovery medicine*. 2011;12(62):65.
20. Yang Z, Cao J, Yang Q, Zhang Y, Han L. NLRP 3 p. Q705K and CARD 8 p. C10X single nucleotide polymorphisms are not associated with susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta- analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(10):1481-91.
21. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature medicine*. 2015;21(7):677.
22. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NLRP3>. Erişim Tarihi 8.05.2019.
23. Özbayer CK, Hülyam; Yangı, Berat. Genetic Variants of TLR4 and TLR4 Signal Pathway and its Association with Insulin Resistance and Diabetes Risk. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2014;5(2):168-72.
24. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid–induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(11):3015.
25. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(3):635-46.
26. Kundakcı A. PA. Toll Benzeri Reseptörler/ Toll Like Receptors. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi/ Journal of the Turkish Society of Intensive Care*. 2012;10:63-73.
27. Bhutto IA, Baba T, Merges C, Juriasinghani V, McLeod DS, Luty GA. C-reactive protein and complement factor H in aged human eyes and eyes with age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(9):1323-30.
28. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149(1):139-50.
29. Haverkate E, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Group MBP. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *The Lancet*. 1997;349(9050):462-6.
30. Tuo Deng , Jun Cui , Christopher J. Lyon , Nan Zhang , Helen Y. Wang , Rong-fu Wang , et al. Inflammasomes and Obesity. *Obesity, Inflammation and Cancer*. 2013:25-60.
31. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *nature*. 2012;481(7381):278.

32. Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NALP3/NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Autoinflammation and Insulin Resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179–88.
33. Jenko B, Praprotnik S, Tomšić M, Dolžan V. NLRP3 and CARD8 polymorphisms influence higher disease activity in rheumatoid arthritis. *Journal of medical biochemistry*. 2016;35(3):319-23.
34. Klen J, Goričar K, Janež A, Dolžan V. NLRP3 inflammasome polymorphism and macrovascular complications in type 2 diabetes patients. *Journal of diabetes research*. 2015;2015.
35. Haneklaus M, O'Neill LA, Coll RC. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Current opinion in immunology*. 2013;25(1):40-5.
36. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*. 1999;282(22):2131-5.
37. Çetintürk T, Evgen Tülüceoğlu E, Bülbül A, Şahin Calapoğlu N, Öztürk Ö, M. C. Obezitenin Dolaşımdaki Galanin ve C-reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkileri: Kesitsel Çalışma Sonuçları. *Gelecek Vizyonlar Dergisi (fvj: Future Visions Journal)*. 2018;2(2):1-6.
38. 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*. 2005;69(1):29-35.
39. Bai L, Cao M, Zhai Q, Wang D, Hai J, Jin S, et al. Association of two common SNPs in NLRP3 with risk of type 2 diabetes mellitus and their interaction with environmental factors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(10):10499-506.
40. Shen C, Wang Q, Shen Z, Yuan H, Yu W, Chen X, et al. Genetic association between the NLRP3 gene and acne vulgaris in a Chinese population. *Clinical and experimental dermatology*. 2019;44(2):184-9.
41. Tan M-S, Yu J-T, Jiang T, Zhu X-C, Wang H-F, Zhang W, et al. NLRP3 polymorphisms are associated with late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese. *Journal of neuroimmunology*. 2013;265(1-2):91-5.
42. Wang H, Xu P, Liao D, Dang R, He X, Guo Y, et al. Association between NLPR1, NLPR3, and P2X7R gene polymorphisms with partial seizures. *BioMed research international*. 2017;2017.
43. Imani D, Azimi A, Salehi Z, Rezaei N, Emamnejad R, Sadr M, et al. Association of nod-like receptor protein-3 single nucleotide gene polymorphisms and expression with the susceptibility to relapsing–remitting multiple sclerosis. *International journal of immunogenetics*. 2018;45(6):329-36.
44. Verma D, Bivik C, Farahani E, Synnerstad I, Fredrikson M, Enerbäck C, et al. Inflammasome polymorphisms confer susceptibility to sporadic malignant melanoma. *Pigment cell & melanoma research*. 2012;25(4):506-13.

45. Kastbom A, Klingberg E, Verma D, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H, Wesamaa J, et al. Genetic variants in CARD8 but not in NLRP3 are associated with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:465-8.
46. Yu P, Hao S, Zheng H, Zhao X, Li Y. Association of NLRP1 and NLRP3 Polymorphisms with Psoriasis Vulgaris Risk in the Chinese Han Population. *BioMed research international*. 2018;2018.
47. Zhang A-Q, Zeng L, Gu W, Zhang L-Y, Zhou J, Jiang D-p, et al. Clinical relevance of single nucleotide polymorphisms within the entire NLRP3 gene in patients with major blunt trauma. *Critical care*. 2011;15(6):R280.
48. Xu L, Li S, Liu Z, Jiang S, Wang J, Guo M, et al. The NLRP3 rs10754558 polymorphism is a risk factor for preeclampsia in a Chinese Han population. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(11):1792-9.
49. Meng D-M, Zhou Y-J, Wang L, Ren W, Cui L-L, Han L, et al. Polymorphisms in the NLRP3 gene and risk of primary gouty arthritis Corrigendum in/mmr/8/6/1888. *Molecular medicine reports*. 2013;7(6):1761-6.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı	Obez obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların feno-genotipik özellikleri.				
Araştırmanın Protokol Kodu	(09.07.2015 tarih ve 139 sayılı karar)				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON	246.2113704			
	FAKS	246.2371165			
	E-POSTA	tipetik@sdu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	S.D.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜLERİ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Doç. Dr. Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU Doç. Dr. Mustafa CALAPOĞLU Arş. Gör. Eda EVGEN - Uzman Dr. Taner GONCA Yüksek Lisans Öğrencileri Defne CEBEÇİ, Seçil KARAKOÇ, Ayşe BÜLBÜL, Tuğba ÇETİNTÜRK			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08.06.2015	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	S.D.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				

Prof. Dr. Mustafa AKÇAM
Etik Kurul Başkanı

14 Ağustos 2015
ASLI GİBİDİR
İbrahim Etem
Bilgisayar İşletmeni
S.D.Ü. 2127

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		Obez obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların feno-genotipik özellikleri							
Araştırmanın Protokol Kodu									
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 139		Tarih: 09.07.2015						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mustafa AKÇAM							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN	Tıbbi Biyokimya	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin TOPÇUOĞLU	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Uzman Dr. İbrahim ERSOY	Kalp Damar Cerrahisi	Isparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Onur ÜNAL	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Isparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Halil KARAKOÇ	Biyomedikal	SDÜ Rektörlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma

ASLI GIBDİN
Bilgisayar İşletmeni
S.D.Ü. 2127

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Eda	Soyadı	EVGEN TÜLÜCEOĞLU
Doğum Yeri	NİĞDE/BOR	Doğum Tarihi	02.02.1987
Uyruğu	T.C	Telefon	05465520016
Elektronik Posta	eda.ksu@hotmail.com	Adres	Çünür Mah. 5401 Sok. Memursen Evler F Blok K:3 D:7 ISPARTA

Eğitim Bilgileri

	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Doktora	SDÜ Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD	2019
Yüksek lisans	PAÜ Fen Edebiyat Fak. Biyoloji Bölümü	2012
Lisans	KSÜ Fen-Edebiyat Fak. Biyoloji Bölümü	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
Araştırma Görevlisi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2013 -

Dil Puanı

Yabancı Dilleri	KPDS / ÜDS Puanı	Diğer Puanı
İngilizce	77	Yok