

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DEĞİŞİK YAŞ GRUBU İNSANLARDA SERUM SİALİK  
ASİT ve PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Ümit Volkan EKİNCİ**  
**Biyokimya Anabilim Dalı**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman**  
**Yrd. Doç. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN**

**2008-KARS**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DEĞİŞİK YAŞ GRUBU İNSANLARDA SERUM SİYALİK  
ASİT ve PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Ümit Volkan EKİNCİ  
Biyokimya Anabilim Dalı**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman**

Yrd. Doç. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN

2008-KARS

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı çerçevesinde Ümit Volkan EKİNCİ tarafından hazırlanmış olan **Değişik Yaş Grubu İnsanlarda Serum Sialik Asit ve Plazma Fibrinojen Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması** adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ..... ile .....edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi .../.../.....

Adı Soyadı

İmza

Başkan.....

Üye.....

Üye.....

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .....  
gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....  
Enstitü Müdürü

**Babam İsmail EKİNCİ'nin anısına**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Simgeler ve Kısaltmalar	I
Tablolar Dizini	II
Şekiller Dizini	III
Grafikler Dizini	IV
Önsöz	V
<b>1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER</b>	<b>1</b>
1.1 Yaşlanmanın Tanımı ve Önemi	2
1.1.1 Yaşlanma, Yaşlanma Tipleri	2
1.1.2 Yaşlanmanın Bölümleri	3
1.1.2.1 Moleküler Yaşlanma	4
1.1.2.2 Hücresel Yaşlanma	4
1.1.2.3 Doku ve Organ Yaşlanması	4
1.1.2.4 Kişisel Yaşlanma	5
1.1.2.5 Toplumsal Yaşlanma	5

1.1.3	Yaşlanmayla Birlikte Görülen Hastalıklar	5
1.1.4	Yaşlanma Sonucu Organizmada Meydana Gelen Biyokimyasal Değişiklikler	6
1. 2	Sialik Asit	8
1. 2.1	Sialik Asitin Biyomateryalde Bulunuşu	11
1.2.2	Sialik Asit Biyosentezi	12
1.3	Fibrinojenin Genel Özellikleri	14
1.3.1	Fibrinojen Metabolizması	15
1.3.2	Fibrinojenin Koagulasyon Mekanizmasındaki Önemi	16
1.3.2.1	Ekstrinsik Yol	16
1.3.2.2	İntrinsik Yol	17
1.3.2.3	Protrombinin Trombine Dönüşümü	17
1.4	Fibrinojen ve Sialik Asit Arasındaki İlişki	19
2.	<b>MATERYAL ve METOT</b>	21
2.1	Materyal	21
2.1.1	Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi	21
2.2	Metot	22
2.2.1	Kullanılan Araç ve Gereçler	22
2.2.1.1	Kimyasal Maddeler	22
2.2.1.2	Cihazlar	22
2.2.1.3	Çalışmada Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları	23
2.2.1.4.1	TSA Ölçüm Metodu	23
2.2.1.4.2	TSA İçin Standart Eğrisinin Hazırlanışı	24
2.2.1.4.3	Fibrinojen Ölçüm Metodu	25
2.2.2	İstatiksel Analizler	25
3.	<b>BULGULAR</b>	26
4.	<b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	31
5.	<b>ÖZET</b>	35
6.	<b>SUMMARY</b>	37

7.	<b>KAYNAKLAR</b>	39
8.	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	49

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

ALP:	Alkalem fosfataz
AFP:	Akut faz proteinleri
Ca <sup>+2</sup> :	Kalsiyum
CRP:	C-reaktif protein
DNA:	Deoksiribonükleik asit
F-6-P:	Fruktoz-6- fosfat
Gal:	Galaktoz
GlcNAc:	N-asetilglikozamin
IL:	İnterleukin
LDH:	Laktat dehidrogenaz
Man:	Mannoz

Na:	Sodyum
NANA:	N-Asetil nöraminik asit
NeuAc:	Nöraminik asit
OD:	Optik dansite
SA:	Sialik asit
TNF:	Tümör nekroz faktörü
TSA:	Total sialik asit

## TABLolar

Tablo 1.2.1. Sialik Asit Türleri ve Buldukları Yerler	10-11
Tablo 1.3.1. Kanda Bulunan Pıhtılaşma Faktörleri	18
Tablo 1.4.1 Fibrinojenin Karbonhidrat ve Amino Asit İçeriği	19
Tablo 2.1. TSA Ölçüm Metodu	24
Tablo 3.1. Cinsiyete Bağlı Olarak TSA (mg/dl) ile Fibrinojen (U/ml) Düzeyleri	28



Tablo 3.2.	Cinsiyet ve Yaşa Bağlı Olarak TSA (mg/dl) ile Fibrinojen (U/ml) Düzeyleri	28
Tablo 3.3.	Yaşa Bağlı Olarak TSA (mg/dl) ile Fibrinojen (U/ml) Düzeyleri	29

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.2.1.	Nöraminik Asit	9
Şekil 1.2.2.	NANA'nın Farklı Stereokimyasal Formülasyonları	9
Şekil 1.2.3.	Sialik Asitin Biyosentezi	13

Şekil 1.3.1. Fibrinojen Molekülünün Sistemik Görünümü	14
Şekil1.3.2. Protrombinin Trombine Çevrilmesi ve Fibrinojenin Fibrin İplikçiklerini Oluşturmak Üzere Polimerizasyonu	18
Şekil1.3.3. Fibrinojenin Glikopeptit Bölümünün Yapısı	20
Şekil 2.1. TSA Standart Grafiği	25

## **GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 3.1. Farklı Yaş Grubu Serum TSA Düzeyleri (mg/dl)	29
Grafik 3.2. Farklı Yaş Grubu Plazma Fibrinojen Düzeyleri (U/ml)	30

**ÖNSÖZ**

Hızla yaşlanan dünya nüfusu karşısında insanoğlu, asırlardır yaşlanmanın sırrını çözmeye çalışmış, genç ve uzun soluklu yaşamın formülünü bulmaya çabalamıştır. Belki de dünyanın en uzun süren çalışmasını devam ettirmektedir. Bu gün halen yaşlanma ile ilgili beklenen sonuçlar tam olarak elde edilememiştir. Yaşlanmanın önlenmesi mümkün olmasa da, yaşlanmayı geciktirerek daha kaliteli ve sağlıklı bir yaşamı temin etmek mümkün hale gelmiştir. Buda bilimsel olarak kanıtlanmış veriler sonucunda geliştirilen birçok programlar sayesinde başarılmıştır.

Son yüzyılda geriatri biliminin gelişmesine paralel olarak, yaşam süresi gelişmiş ülkelerde ortalama 47 yıldan 75 yıla çıkmıştır. İnsan ömrünün uzaması sonucu yaşlı nüfusunun artması ve buna bağlı olarak ta insan hayatının önemli bir dönemi olan yaşlılık evresi günümüzde daha fazla önem kazanmıştır. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan diabetes mellitus, üriner sistem hastalıkları, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer kronik hastalıkların teşhis ve tedavisi önem kazanmıştır. Bu hastalıklar 65 yaş ve üzerindeki kişilerde ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Bu verilerin ışığında, klinik biyokimya açısından tüm yeni bilgilere rağmen yaşlanma ile ilgili mekanizmalar ve yaşlanmanın biyokimyasal olarak normal değer aralığı henüz tam kesinlik kazanmamış olup, yaşlanmanın birçok sistemdeki etkileri üzerine bilgiler hala açıklığa kavuşmamıştır.

Kars ilinde ilk kez yapılan bu çalışma ile sağlıklı bireylerde değişik yaş gruplarında serum sialik asit ve plazma fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki araştırılarak, bu parametrelerin normal değerlerinin belirlenmesi amaçlandı. Elde edilecek verilerin ülkemiz ve dünyada oldukça az çalışılan yaşlanma biyokimyası ve ileri klinik biyokimyasal çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Yrd.Doç.Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN'a, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Şaban MARAŞLI'ya, Doç.Dr. Ayla ÖZCAN'a, İstatistik analizlerimin yapılmasında yakın ilgisinden dolayı Doç.Dr. Mehmet ÇİTİL'e, Arş.Gör.Dr. Onur ATAKİŞİ'ye, Arş.Gör. Metin ÖĞÜN'e, Arş.Gör. Oğuz MERHAN'a, Arş.Gör. Rahşan YÜCEYURT'a, kan örneklerinin alınması ve çalışılması sırasında yardımlarını esirgemeyen başta Kars Devlet Hastanesi çalışanlarına, İbrahim BEKİ'ye her zaman yanımda olan anneme ve ailemin tüm bireylerine teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## 1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Yüzyıllardır ölümsüzlüğün sırrını keşfetmeye çalışan insanoğlu, bu amaçla birçok yeni arayışlar içine girmiştir (28). Endüstrileşmiş batılı ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaşlı nüfus giderek artmaktadır (34). Sağlık bilimleri ve teknolojisinde sağlanan gelişmeler, savaş yıllarının geride kalmasıyla 1800'lü yıllarda ortalama 36 yıl olan insan ömrü bu gün 80 yıla kadar yükselmiştir (35). Son 50 yılda yaşam süresi %50 artış göstererek yaş piramidi, yaşlılığa doğru kaymış ve yaşlı grupların sayısı her geçen gün artmıştır (68). Yaşlı nüfusunda görülen bu artış, sağlanan teknolojik gelişmelerle birlikte, sağlıklı yaşam koşullarının iyileştirilmesi, insanların eğitim düzeyleri ile birlikte yararlanılan sağlık hizmetlerinin (tedavi ve koruyucu hizmetlerin) önemli oranda artmış olmasından kaynaklanmaktadır (34).

Günümüzde bir çok ülkenin doğum hızlarında genel bir düşüşe bağlı olarak toplumun yaşlı nüfus oranı artmaktadır (34). Yapılan genel nüfus sayımlarına göre ülkemizde 1985'te 3,2 milyon (%6,4), 1990'da 4 milyon (%7,1) ve 2000'de 5,7 milyon (%8,4) kişinin 60 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır (2). Yaşlı nüfusun artması sonucu insan popülasyonunda görülen mental ve motor fonksiyonlarda meydana gelen yetersizlikler ile artan nörodejeneratif bozukluklara bağlı olarak yaşlanma giderek önem kazanmaktadır (35). Bugün gelişmiş ülkelerin sorunu olarak görülen yaşlı nüfusundaki artış, yakın gelecekte gelişmekte olan ülkelerin de problemi haline gelecektir. Gelişmekte olan ülkelerin yaşlı gruplarının gereksinimlerine cevap verebilecek bir alt yapıya sahip olmadıkları bilinmektedir (1). Günümüz insanı daha uzun yaşamak ve yaşadığı bu süreyi daha yüksek yaşam kalitesiyle sürdürebilmek, yaşlanmayı yavaşlatarak, genç yaşamak ve genç görünmek istemektedir (28). Yaşam süresinin uzatılması önemli bir hedef olmakla birlikte, ileri yaşlarda yaşam kalitesinin daha iyi sürdürülmesi ise diğer bir hedef olarak görülmektedir (2).

Geriatric bilimi 20. yüzyılın getirdiği artan yaşlı nüfusun sağlık ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla gelişip şekillenen bir bilim dalıdır. Klinik yönüyle geriatric; tıbbi, sosyal, psikoloji ile etiksel oğeleri kapsayan ve nöroloji, psikiyatri, rehabilitasyon, sosyal hizmetler gibi bir çok bilim dalı ile multidisipliner işbirliği gerektiren ekip hizmetlerini vermektedir (8). Diğer taraftan metabolik olaylarla ilgili i ve dış etkenlerin farklı olduğu, ırk, cinsiyet, yaş, ağırlık, beslenme, fiziksel aktivite, ısı, coğrafi durum ve kültürel alışkanlıklar gibi birçok faktörün biyokimyasal parametreleri etkilediği ve ülkelere özgü olduğu göz önüne alınırsa, her ülkenin ve hatta şehirlerin kendine ait standart ortalama değerlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (87). Değerik yaş gruplarındaki insanlarda plazma fibrinojen ve serum sialik asit (SA) düzeyleri ile bu iki parametre arasındaki ilişkinin araştırılması çalışmanın amacını teşkil etmektedir. Ayrıca bu çalışma ile Kars ilinde sağlıklı bireylerde ilgili parametrelerin normal sınırları ilk kez belirlenmiş olup, SA ve fibrinojen arasındaki değerimler incelenmiştir. Elde edilen sonuçların konuyla ilgili daha ileri çalışmalara kaynak teşkil edebileceğini düşünmekteyiz.

## **1.1. YAşLANMANIN TANIMI ve ÖNEMİ**

### **1.1.1. Yaşlanma, Yaşlanma Tipleri**

Yaşlanma, karmaşık bir seri olaylar zinciri olup, nedenleri halen günümüzde tam olarak açıklanamamıştır (80). Genel anlamda yaşlanma, canlının tüm işlevsel fonksiyonlarında meydana gelen azalmalar olarak tanımlanabilir. Diğer bir ifade ile yaşlanma, organizmanın hücre, doku, organ ve sistemlerinde zamana bağlı olarak ortaya çıkan geriye dönüşümsüz yapısal ve fonksiyonel değeriklerin tümünü kapsamaktadır (11, 15, 35, 52).

Yaşlanma süreci incelendiğinde, kişinin takvim yaşına bağlı olarak bir *kronolojik yaşlanmanın* olduğu ve bu kronolojik yaşlanma içerisinde organizmanın yapı ve

fonksiyonlarında oluşan değişiklikler sonucu *biyolojik yaşılanmanın* meydana geldiği görülmektedir. Biyolojik yaşılanmaya bağlı olarak ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ise *fizyolojik yaşılanmayı* oluşturmaktadır. Bireylerde yaşılanma sürecinde algılama, öğrenme ve hislerin durumlarına göre bir *psikolojik yaşılanma* ile *sosyal yaşılanmadan* bahsedilebilmektedir (15, 44, 64, 74, 88). Kronolojik yaşılanma doğumla birlikte başlamakta, geçen yıllara bağlı olarak tüm bireylerde aynı seyretmektedir (44). Biyolojik ve kronolojik yaşılanma belirli bir denge içinde gerçekleşmemektedir. Bazı bireyler kronolojik, bazıları ise biyolojik olarak daha hızlı yaşılanmaktadır (44, 52). Biyolojik yaşılanma doğal olarak genetik, psikolojik etmenler ve yaşam standardının etkisi altındadır (44). Fizyolojik yaşılanma, kas kuvveti, hafıza, vücut postürü, beyin, kalp ve diğer birçok organda yaşla beraber yerine konulamayan hücre dejenerasyonları gibi yapısal ve fonksiyonel değişimleri içermektedir (14, 44). Psikolojik yaşılanma, zeka, dikkat, öğrenme, bellek, dil, görsel-uzamsal yetiler, akıl yürütme gibi bilişsel beceriler ile bilişsel esneklik alanlarındaki olumsuz tüm değişiklikleri kapsamaktadır. Bunun yanı sıra duygu durumu, güdümlenimler ve olaylarla baş etme becerileri gibi emosyonel davranış değişikliklerini de kapsamaktadır (30).

### **1.1.2. Yaşılanmanın Bölümleri**

Yaşılanmada multifaktöriyel etkenler sonucunda yeri, şekli ve şiddeti farklı bir çok değişim vücut fonksiyonlarında aşamalı bozulmalara neden olmaktadır (43, 55). Canlının doğumundan yaşamının sonuna kadar geçen sürede, yaşılanma 5 ana başlık altında incelenmektedir (84).



### **1.1.2.1. Moleküler Yaşlanma**

Yaşın ilerlemesi ile birlikte, kollajen makromoleküllerin birikimi ile intra-intermoleküler köprüler oluşmakta ve oluşan bu köprüler tendo, deri ve kan damarlarının elastikiyetinde azalmaya neden olmaktadır (84) .

### **1.1.2.2. Hücresel Yaşlanma**

Yaşla birlikte, çevresel ve kimyasal faktörlerin etkisi ile hücrelerin mutasyonu sonucu şekillenen hücresel değişimleri kapsamaktadır (84). Her hücresel bölünmede, telomerik uçlardan bir miktar DNA kaybedilmekte ve bu kısaltmaların da hücresel yaşlanmaya yol açtığı ileri sürülmektedir. Yaşlı bireydeki fibroblast, lökosit gibi somatik hücrelerin telomer uzunluklarının, gençlere oranla daha kısa olması hücresel yaşlanmayı desteklemektedir (6). Hasarlı protein yapıların (özellikle oksidasyona uğramış proteinlerin) fibroblastlar, keratinositler, eritrositler ve beyin dokusunda birikimi yaşla birlikte artmaktadır. Yaşla doğru orantılı artan bu hasarlı proteinlerin birikiminin, proteozomların yaşa bağlı degradasyonu sonucunda şekillendiği bildirilmektedir (11).

### **1.1.2.3. Doku ve Organ Yaşlanması**

Yaşlanma sürecinde organlarda meydana gelen değişiklikler, stres durumlarında devreye giren yedek kapasitede, sinirsel işlevlerde ve duyuşal değerlendirme yeteneğinde azalmalar şeklinde olmaktadır (84).

#### **1.1.2.4. Kişisel Yaşlanma**

Kişisel yaşlanma; canlının ilerlemiş yaşına bağlı olarak fonksiyonel yeteneklerinin azalması olarak tanımlanmaktadır (84). Bu dönemde fiziksel ve ruhsal işlevlerde belirgin yetersizlikler ortaya çıkmakta, günlük yaşam faaliyetleri sınırlanmakta ve giderek ortadan kalkmaktadır (13).

#### **1.1.2.5. Toplumsal Yaşlanma**

Bir popülasyonda bulunan 64 yaş üzerindeki nüfusun, tüm nüfusa oranı, toplumsal yaşlanma olarak adlandırılmaktadır (84). Toplumsal yaşlanma aile yaşantısındaki değişimin kötü bir habercisi olup, gençler ve yaşlılar arasındaki sayısal dengesizliği belirtmektedir (17).

#### **1.1.3. Yaşlanmayla birlikte Görülen Hastalıklar**

- a) Kalp Hastalıkları: Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü
- b) Serebrovasküler hastalıklar: Serebral arterlerde tıkanmalar, hemiplaji, felç, atriyal fibrilasyon, parkinson hastalığı
- c) Diabetes mellitus
- d) Kanser: Kolon, göğüs ve benzeri kanser çeşitleri
- e) Solunum Hastalıkları: Kronik bronşit, bronkojenik karsinom, tüberküloz
- f) İşitme Bozuklukları: Sağırılık

- g) Görme Bozuklukları: Senilmakular dejenerasyon, katarakt
- h) Mobilite Kaybı: Osteoartrit, kırıklar, karsinomların kemik metastazları
- i) Psikolojik Bozukluklar: Depresyon, hipokondriazis, uyku hastalığı, demans ve alzheimer hastalığıdır (34).

#### **1.1.4. Yaşlanma Sonucu Organizmada Meydana Gelen Biyokimyasal Değişiklikler**

İnsan ve hayvanlarda yapılan tüm vücut elektrolit incelemelerinde, hücre içi Na konsantrasyonunun ilerleyen yaşla arttığı ve bu artışında Na'un pasif diffüzyon artışından kaynaklanmış olabileceği bildirilmektedir (51). Yaşlanma sürecinde pineal bezin serotonininden melatonin oluşturma yeteneğinin azalmasına bağlı olarak, melatonin üretimi ve salınımında bir azalma gözlenmektedir (66).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte üre, kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, glikolize hemoglobin ve fruktozamin gibi parametrelerin plazma konsantrasyonları yükselmektedir. Albumin, folik asit, vitamin B<sub>12</sub> ve transferrin'in plazma düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (63, 80). Plazma total protein konsantrasyonunun yaşlanma ile birlikte çok küçük miktarda değişmesine karşılık,  $\alpha$ -1-antitripsin,  $\alpha$ -1-asit glikoprotein ve  $\gamma$ -globulin düzeylerinde artma olduğu ve haptoglobulin düzeylerinde ise bir değişme olmadığı belirtilmiştir (80). Yine yaşla birlikte glukoz toleransı bozulmakta ve insülin direnci artmaktadır (12).

İlerleyen yaşla vücut su miktarı vücut ağırlığının %53'üne kadar düşmektedir (4). Sodyum emiliminde ve atılımında bozukluk, konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesinde azalma, idrar asidifikasyonunda bozukluk, potasyum ve fosfatın geri emiliminde azalma görülmektedir (4). Yaşlanma süreciyle birlikte oksidatif protein hasarının göstergesi olan protein karbonil düzeyleri artmakta, plazma tiol düzeyleri ise azalmaktadır (21). Yaşlanma ile birlikte enzimlerin spesifik fonksiyonları azalırken ısıya karşı cevapları

değişmekte ve yapısal proteinlerin karbon içerikleri artmaktadır (61). Yaşlanma, dokularda oluşan lipit peroksit ürünlerinin artışı ile doğru orantılıdır (22, 49).

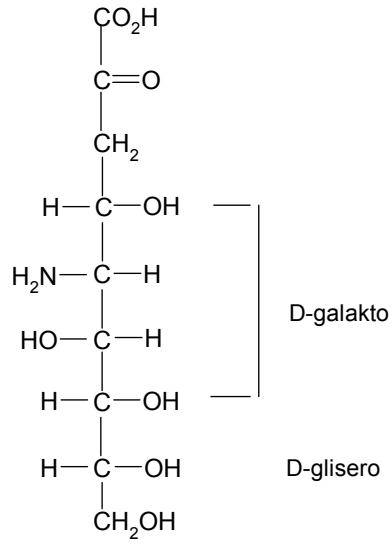
Genomik DNA'nın bütünlüğü, farklı DNA hasarlarına neden olan çevresel ajanlar ve serbest radikaller gibi endojen ajanlar tarafından sürekli tehdit altındadır. DNA hasarı replikasyon sırasında tamir edilemezse mutasyona ve sonuç olarak genomik kararsızlığa neden olur. DNA'da birçok özgün değişimi içine alan genomik kararsızlık, hem kanserin hem de yaşlanmanın önemli bir belirteci olduğu bildirilmektedir (60).

## 1.2. SIALİK ASİT

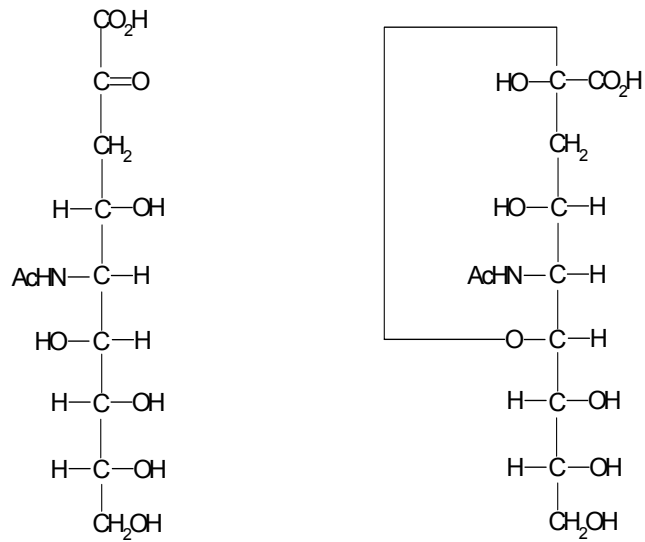
Sialik asit ismi tükürük anlamına gelen yunanca “sialos” kelimesinden türetilmiştir. Sialik asit (SA) için ana molekül nöraminik asittir (Neu) olup doğada serbest formda bulunmamaktadır. SA molekülü ilk kez 1930’ların sonunda dokuz karbonlu N-asetil nöraminik asitin (NANA) keşfiyle ortaya konmuştur (70, 72). SA’in isimlendirmesi ilk olarak 1957 yılında Blix ve ark (72) tarafından yapılmıştır. Nöraminik asitin N ve O açıl türevlerini içeren yapıları doğal biyolojik materyalden izole edilmiştir (18, 72). Molekülün bağlı, serbest formlarının yapısı ve sterokimyasal özellikleri 1960’ların sonunda açıklanabilmiş ve bugüne kadar keşfedilen SA türevleri sürekli artış göstermiştir (70).

Sialik asitler, hücre membranı ve plazmada, diğer hücre bölgelerinde glikoproteinlerin ve glikolipitlerin önemli komponentlerinden olan, aynı zamanda ketozlar sınıfında yer alan dokuz karbonlu nöraminik asitin asetillenmiş ve glikozillenmiş türevleridir. Nöraminik asitin molekül ağırlığı 309 dalton’dur (3, 32, 50, 57, 76, 86).

Nöraminik asitin sistematik ismi, 5-amino-3,5-dideoksi-D-glisero-D-galakto-non-2-ulosonik asit olup “Neu” olarak gösterilmektedir (Şekil 1.2.1). Kimyasal olarak bu dokuz karbonlu monosakkarit, 2-keto-karboksilik asit, bir deoksişeker ve aynı zamanda bir aminoşekeri kapsamaktadır (70). 1986 Yılında deamine nöraminik asit bulunmuştur. Kısa adı “KDN” olan bu bileşiğin sistematik ismi (2-keto-3-deoksi-D-glisero-D-galakto-nononik asit)’dir. KDN omurgalı glukokonjugatlarından elde edilmiştir (45). Nöraminik asitin 4, 5, 7, 8 ve 9 no’lu karbon atomlarında bulunan farklı grup veya grupların yer değiştirmesi ile çeşitli modifikasyonları elde edilmektedir. Bu modifiye yapıları Şekil 1.2.2’de gösterilmiştir (70, 79).



Şekil 1.2.1. Nöraminik Asitin Yapısı (70)



Şekil.1.2.2 NANA'nın Farklı Stereokimyasal Formülasyonları (70,79)

1997 yılında Schauer (70) tarafında SA'nin doğal 43 üyesinin yapısı açıklanarak isimlendirilmeleri yapılmıştır (Tablo 1.2.1).

Tablo 1.2.1. Sialik Asit Türleri ve Buldukları Yerler (70).

İsmi	Kısa adı	Bulduğu yer
Nöraminik asit	Neu	Serbest halde bulunmaz, sadece gangliositlerde bulunur
N-asetilnöraminik asit	Neu5Ac	Oligosakkarit,polisakkarit ve glikokonjugatlar, insan, büyük hayvan ve mikroorganizmalarda
5-N-asetil-4-O-asetil-nöraminik asit	Neu4,5Ac <sub>2</sub>	Tek tırnaklı hayvanlar ile hint domuzunun oligosakkarit ve glikokonjugatlarında
5-N-asetil-7-O-asetil-nöraminik asit	Neu5,7Ac <sub>2</sub>	Hayvan glikokonjugatları ile bakteriyel polisakkaritlerde
5-N-asetil-8-O-asetil-nöraminik asit	Neu5,8Ac <sub>2</sub>	Sığır glikoproteinleri ile bakteriyel polisakkaritlerde
5-N-asetil-9-O-asetil-nöraminik asit	Neu5,9Ac <sub>2</sub>	İnsan ve hayvan glikokonjugatlarında; bakteriyel polisakkaritlerde
5-N-asetil-4,9-di-O-asetil-nöraminik asit	Neu4,5,9Ac <sub>3</sub>	At glikoproteinlerinde
5-N-asetil-7,9-di-O-asetil-nöraminik asit	Neu,5,7,9Ac <sub>3</sub>	Sığır glikoproteinleri ve bakteriyel lipopolisakkaritlerde
5-N-asetil-8,9-di-O-asetil-nöraminik asit	Neu,5,8,9Ac <sub>3</sub>	Sığır glikoproteininde
5-N-asetil-7,8,9-tri-O-asetil-nöraminik asit	Neu5,7,8,9Ac <sub>4</sub>	Sığır glikoproteininde
5-N-asetil-9-O-L-Laktil-nöraminik asit	Neu5Ac9Lt	İnsan ve hayvan glikoproteinleri ile vücut sıvılarında
5-N-Asetil-4-O-asetil-9-O-laktil-nöraminik asit	Neu4,5Ac <sub>2</sub> 9Lt	At glikoproteininde
5-N-asetil-8-O-metil-nöraminik asit	Neu5Ac8Me	Deniz yıldızı glikokonjugatlarında
5-N-asetil-9-O-asetil-8-O-metil-nöraminik asit	Neu5,9Ac <sub>2</sub> 8Me	Deniz yıldızı glikokonjugatlarında
5-N-asetil-8-O-sülfat-nöraminik asit	Neu5Ac8S	Deniz kestanesi glikolipitlerinde
5-N-asetil-8-O-fosfo-nöraminik asit	Neu5Ac9P	Neu5Ac'nin sentezinde ortaya çıkar
5-N-asetil-2-deoksi-2,3-didehidro-nöraminik asit	Neu2en5Ac	Vücut sıvı ve dokularında
5-N-asetil-9-O-asetil-2-deoksi-2,3-didehidro-nöraminik asit	Neu2en5,9Ac <sub>2</sub>	İdrar ve dokularda
5-N-Asetil-2-deoksi-2,3-didehidro-9-O-laktil-nöraminik asit	Neu2en5ac9Lt	İdrar ve dokularda
5-N-asetil-2,7-anhidro-nöraminik asit	Neu2,7An5Ac	İdrar, kulak sıvı ve sülükte
N-glikolil-nöraminik asit	Neu5Gc	Büyükbaş hayvan glikokonjugatlarında
4-O-asetil-5-N- glikolil-nöraminik asit	Neu4Ac5Gc	Tektırnaklı glikonjugatlarında
7-O-asetil-5-N- glikolil-nöraminik asit	Neu7Ac5Gc	Büyükbaş hayvanların glikokonjugatlarında
8-O-asetil-5-N- glikolil-nöraminik asit	Neu8Ac5Gc	Sığır glikoproteinlerinde
9-O-asetil-5-N- glikolil-nöraminik asit	Neu8Ac5Gc	Büyükbaş hayvanların glikoproteinlerinde

7,9-di-O-asetil-5-N-glikolil-nöraminik asit	Neu7,9Ac <sub>2</sub> 5Gc	Sığır glikoproteinlerinde
8,9-di-O-asetil-5-N-glikolil-nöraminik asit	Neu8,9Ac <sub>2</sub> 5Gc	Sığır glikoproteinlerinde
7,8,9-Tri-O-asetil-5-N-glikolil-nöraminik asit	Neu7,8,9Ac <sub>3</sub> 5Gc	Sığır glikoproteininde
5-N-glikolil-9-O-laktıl-nöraminik asit	Neu5Gc9Lt	Domuz glikoproteininde
5-N-glikolil-8-O-metil-nöraminik asit	Neu9Ac5Gc8Me	Deniz yıldızı glikokonjugatlarında
7,9-di-O-asetil-5-N-glikolil-8-O-metil-nöraminik asit	Neu7,9Ac <sub>2</sub> 5Gc8Me	Deniz yıldızı glikokonjugatlarında
9-O-asetil-5-N-glikolil-8-O-metil-nöraminik asit	Neu9Ac5Gc8Me	Deniz yıldızı glikokonjugatlarında
5-N-glikolil-8-O-sülfo-nöraminik asit	Neu5Gc8S	Deniz kestanesi glikolipitlerinde
N-(O-asetil) glikolil-nöraminik asit	Neu5GcAc	Rat trombositlerinde
N-(O-metil) glikolil-nöraminik asit	Neu5GcMe	Deniz yıldızı glikolipitlerinde
2-deoksi-2,3-didehidro-5-N-glikolil-nöraminik asit	Neu2en5Gc	Vücut sıvıları ve dokularında
9-O-asetil-2-deoksi-2,3-didehidro-5-N-glikolil-nöraminik asit	Neu2en9Ac5Gc	İdrarda
2-deoksi-2,3-didehidro-5-N-glikolil-9-O-laktıl-nöraminik asit	Neu2en5Gc9Lt	İdrarda ve dokularda
2-deoksi-2,3-didehidro-5-N-glikolil-8-O-metil-nöraminik asit	Neu2en5Gc8Me	Deniz yıldızında
2,7-anhidro-5-N-glikolil-nöraminik asit	Neu2,7an5Gc	Rat idrarında
2,7-anhidro-5-N-glikolil-8-O-metil-nöraminik asit	Neu2,7an5Gc8Me	Deniz yıldızında
2-keto-3-deoksinononik asit	kdn	Bakteriyel polisakkaritler, amfibi ve memeli hayvan glikokonjugatlarında
9-O-asetil-2-keto-3-deoksinononik asit	Kdn9Ac	Balık glikokonjugatlarında

### 1.2.1. Sialik Asitin Biyomateryalde Bulunuşu

Sialik asit insanların vücut sıvılarında (plazma, süt, safra sıvısı, sinoviyal sıvı, ter, mide suyu ve idrar), hücrelerinde (eritrosit, lökosit, trombosit), bazı bezleri ile dokularında (tükrük bezi, kıkırdak vs) bulunur. Ayrıca SA'lar kan plazmasında, fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin, transferrin ve  $\alpha$ -1-antitripsin gibi proteinlerin yapısında yer almaktadırlar. İnsan serumundaki sialik asitlerin yaklaşık olarak %80'i NANA olarak bulunur (62). İnsan serumu ve vücut sıvılarında sialik asitler %85-90 oranında proteinlere, %10-15 oranında lipit moleküllerine bağlı halde bulunurlar. Protein ve lipide bağlı sialik asit fraksiyonları total sialik asiti (TSA) oluşturmaktadır (3). Eritrosit membranı nöraminik asitten zengin üç adet glikoprotein (glikoprotein A, B ve C) içermektedir (57).

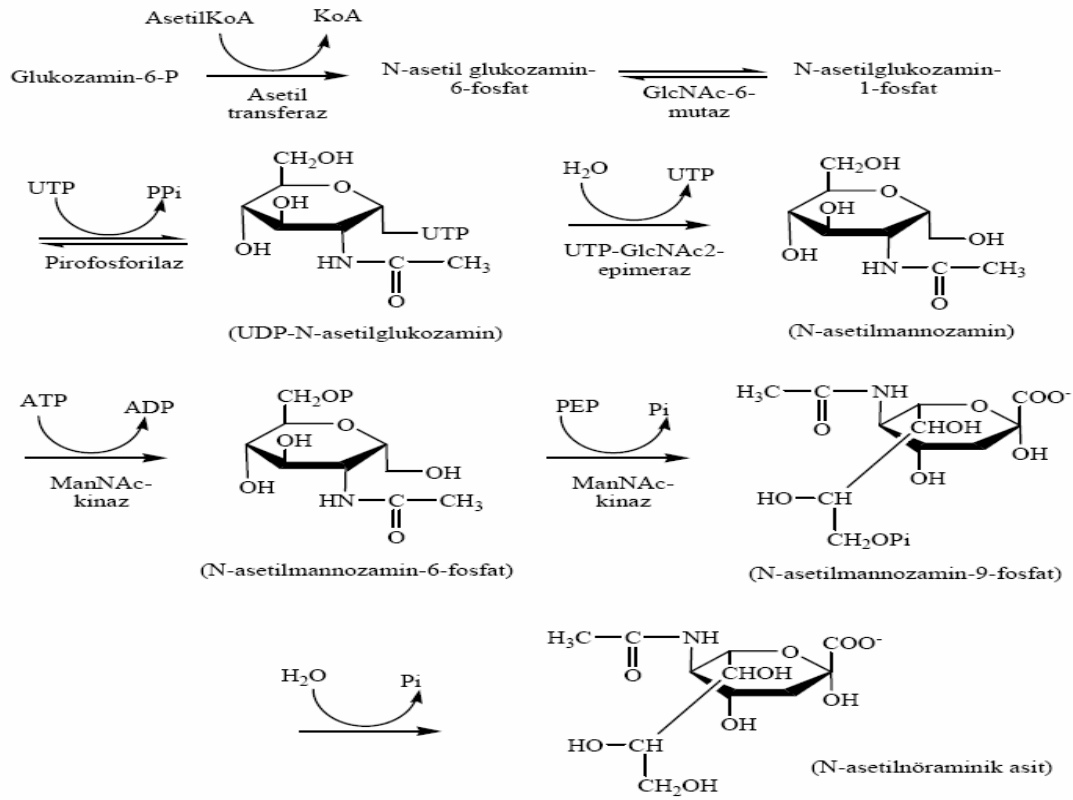
Sialik asitler, biyolojik materyallere (oligosakkarit, polisakkarit, glikokonjugat ve glikoproteinlere)  $\alpha$ -glikozidik bağlarla bağlı olduklarından çok düşük



konsantrasyonlarda serbest halde bulunurlar. Dokularda metabolize olabilen SA'lar, insan tükürüğünde 25 µmol, idrarı ile serumunda 1-3 µmol ve sığır submandibular bezinde 50 µmol konsantrasyonlarda bulunmaktadır (72).

### 1.2.2. Sialik Asit Biyosentezi

Sialik asitlerin sentezi sitoplazmada (72) temel olarak glukozdan başlar (79). N-asetilglukozamin, N-asetilgalaktozamin ile amino şekerler grubunda yer alan SA'nın öncül maddesi olan fruktoz-6-fosfat (F-6-P)'ı meydana getirirler. Amino grubu vericisi olarak glutaminin kullanılmasıyla F-6-P'tan glikozamin-6-fosfat oluşur. Bu reaksiyonu F-6-P aminotransferaz enzimi katalize etmektedir (59). Asetil grubu vericisi AsCoA'dır. Glikozamin-6-P üç basamaklı bir enzimatik reaksiyon sonucu UDP-N-asetil glikozamine çevrilir. Daha sonra UDP-N-asetilglikozaminin epimerizasyonu gerçekleşir. N-asetilmannozamin, N-asetilmannozamin kinaz ile N-asetilmannozamin-6-fosfat meydana getirir. N-asetilmannozamin-6-fosfat, aldol kondanzasyonu ile fosfoenol piruvat ile reaksiyona girerek N-asetilnöraminik asit-9-fosfatı meydana getirir. Oluşan N-asetilnöraminik asit-9-fosfat'tan fosfat grubunun uzaklaştırılmasıyla N-asetilnöraminik asit meydana gelir (70, 72, 73). N-asetil nöraminik asit molekülü tüm SA'ların öncül maddesini teşkil eder (72).



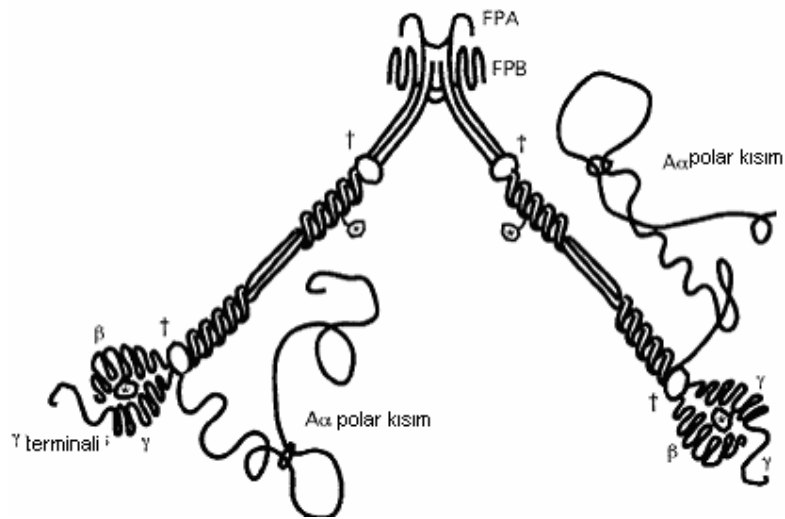
Şekil 1.2.3. Sialik Asit Biyosentezi (73).

### 1.3. FİBRİNOJENİN GENEL ÖZELLİKLERİ

İlk defa 1959 yılında tanımlanmış olan fibrinojen, kan akımını ve akışkanlığını belirleyici, içsel ve dışsal pıhtılaşmada merkezi rolü olan bir glikoprotein olup, plazma ve trombositlerde bulunmaktadır (29, 48).

Birbirine benzeyen iki subuniteden meydana gelen fibrinojenin molekül ağırlığı 340000 dalton (Da)'dur. Molekül  $47.5 \pm 2.5$  nm uzunluğunda biri merkezde diğer ikisi terminal bölgede olmak üzere üç nodülden oluşmaktadır. Merkezi bölgede bulunan nodül 5 nm, terminal bölgede bulunan nodüller ise 6.5 nm çapındadır. Merkez ve terminal bölgede yer alan nodüllerin çap farkları 1.5 nm'dir (29).

Fibrinojen molekülünün içeriğini üç çift bağımsız polipeptid zinciri ( $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  polipeptid) oluşturmaktadır. Her bir polipeptid zinciri diğerine disülfid bağı ile bağlanmış olup, biyolojik yarı ömrü 100 saattir (29, 48). Fuss ve ark (29) fibrinojenin  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  zincirlerinin  $\alpha$ -heliks yapısında olduğunu bildirmektedirler. Bu süper helezon yapıda merkez ve lateral bölgelerde 6 adet disülfid bağı bulunmaktadır (29).



Şekil 1.3.1 Fibrinojen Molekülünün Sistemik Görünümü (29)

Bir akut faz proteini (AFP) olan fibrinojenin insanlarda plazma düzeyi 1.5 - 4.5 g/l olup, hemostazis için gerekli olan minimum düzeyi ise 0.5-1 g/l'dir (48). Trombosit içindeki fibrinojen, plazmadaki fibrinojen ve fetal fibrinojen olmak üzere üç tip fibrinojen belirlenmiştir. Trombosit içi fibrinojenin karbonhidrat içeriği, sedimentasyon özellikleri ve viskozitesi plazma fibrinojenine göre değişmekle beraber fetal fibrinojenle benzerlik göstermektedir (40, 54). Plazma viskozitesinin 37°C normal değeri, aynı ısıdaki suyun viskozitesinin 1.4 -1.8 katıdır. Bu farkın %98'inden plazma proteinleri olan albumin, globulin ile fibrinojen sorumludur. Plazma protein yoğunluğunun oranı albumin, globulin, fibrinojen için sırasıyla 4, 2.5 ve 0.3'tür. Fibrinojen plazma proteinlerinin küçük bir kısmını oluşturmasına karşın, plazma viskozitesini tüm diğer proteinlerden daha çok etkilemektedir. Etkisinin plazma miktarına oranla büyük olmasının sebebi, molekül ağırlığının büyük ve şeklinin asimetrik olmasından kaynaklanmaktadır (25). Fibrinojen ve immünglobulinlerin plazma yoğunluklarının arttığı hastalıklarda, plazma viskozitesi suyun viskozitesinin 5-10 hatta 30 katına kadar çıktığı bildirilmektedir (25). İnflamatuvar olaylarda fibrinojen düzeylerinin 2-4 katı artışlar görülmektedir (38). Plazma fibrinojen düzeyi soğuk iklimde yaşayan insanlarda daha yüksektir (69).

### 1.3.1 Fibrinojen Metabolizması

Karaciğerin parankimal hücrelerinde günlük olarak 1.7-5 g fibrinojen üretilmektedir (58, 75). Fibrinojenin plazma düzeyi IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenmekte olup, transforming büyüme faktörü beta tarafından miktarı azaltılmaktadır. (59). Karaciğer hepatosit G2 hücrelerinden fibrinojen sentezini uyarılmaktadır. Aktive monositlerin uyardığı en güçlü sitokin, onkostatin M'dir. IL-4, IL-10 ve IL-13 ise ateroskleroz'da vasküler hasara karşı koruyucu etkileri olan sitokinlerdir. Sitokinlerin miktarının yükselmesine bağlı olarak fibrinojen sentezinin inhibe edildiği bildirilmektedir (38). Fibrinojen zincirlerinin N terminal bölgeleri disülfid bağları tarafından birbirine yaklaştırılırken, C terminal bölgeleri ise fibrinojen zincirinin birbirlerinden asimetrik

olarak uzaklaşmasına yol açmaktadır. Fibrinojen zincirlerinin N terminal uçlarında fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B olarak isimlendirilmiş bölümleri yer almaktadır. Bu bölgelerde tirozin sülfatın yanı sıra aspartat ve glutamat kalıntılarında dolayı molekül aşırı negatif yük taşımaktadır. Bu negatif yükler fibrinojen molekülünün çözünürlüğünde artışa neden olurken aynı zamanda fibrinojen moleküllerinin birbirilerinden uzaklaşmasına yardımcı olmaktadır (59). Trombinin etkisi ile fibrinojenden fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B oluşmakta ve fibrine polimerize olmaktadır (36). Fibrinojenin yıkımı sonucu oluşan fibrinopeptid A trombinin fibrinojen üzerine etki ettiğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (36). Bazı inflamatuvar hastalıklar ve kanser vakarında idrarda fibrinojenin yıkım ürünlerinin arttığı bildirilmektedir (78).

### **1.3.2. Fibrinojenin Koagulasyon Mekanizmasındaki Önemi**

Damar endotelleri ile komşu dokuların travmaya uğraması, kanın hasara uğramış endotel hücreleri ve kan damarları dışındaki diğer doku elemanlarıyla kanın teması etmesi sonucu kanın pıhtılaşma mekanizmaları devreye girmektedir. Protrombin aktivatörü ekstrinsik yol ve intrinsik yol adı verilen iki yolla oluşmaktadır (33).

#### **1.3.2.1. Ekstrinsik Yol**

Ekstrinsik yol ile protrombin aktivatörü damar duvarı veya damar dışı dokuların travmaya uğraması ile oluşmaktadır.

1- Travmaya uğrayan dokudan, doku faktörü denilen çeşitli faktörler açığa çıkmaktadır.

2- Doku faktörünün lipoprotein kompleksi faktör VII ile kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) varlığında birleşmekte ve faktör X üzerine etki ederek aktif faktör X oluşturmaktadır.

3- Aktif faktör X doku fosfolipitleriyle ya da trombositlerden açığa çıkan faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörünü oluşturmakta ve  $Ca^{+2}$  iyonlarının etkisiyle protrombini trombine dönüştürmektedir (33).

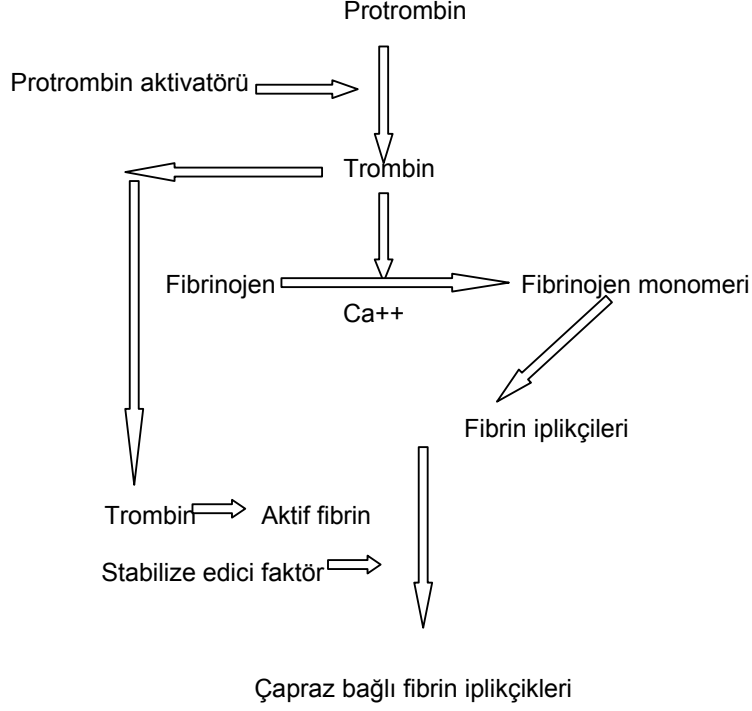
### 1.3.2.2.İntrinsik Yol

İntrinsik yol kanın travmaya veya kanın travmatize bir damar duvarındaki kollojenle teması sonucu şekillenmektedir.

- 1- Faktör XII aktivasyonu kanın travmaya uğraması sonucu şekillenmekte ve trombositlerden fosfolipitler serbest kalmaktadır.
- 2- Kininojen varlığında aktif faktör XII, faktör XI'i enzimatik olarak aktive etmektedir.
- 3- Aktifleşmiş olan Faktör XI yine enzimatik bir reaksiyonla faktör IX'u aktif hale getirmektedir.
- 4- Faktör XI, faktör VIII, trombosit fosfolipitleri ve travmatize trombositlerden salınan faktör III ile birlikte etki göstererek faktör X'u aktive etmektedir.
- 5- Aktif faktör X, faktör V ve trombosit veya doku fosfolipitleriyle birleşerek protrombin aktivatör kompleksini oluştururlar (33).

### 1.3.2.3. Protrombinin Trombine Dönüşümü

Protrombin  $Ca^{+2}$  iyonları varlığında trombine dönüşür. Trombin 10-15 sn içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna neden olur. Fibrinojen molekülünden A- $\alpha$  ve B- $\beta$  bölgelerinden fibrinopeptit A ve B yapılarını kopararak fibrin molekülleriyle polimerize olabilme yeteneği taşıyan fibrin monomerlerini oluşturur.  $Ca^{+2}$  iyonları bütün reaksiyonların başlaması ve hızlandırılabilmesi için gereklidir (33).



Şekil 1.3.2. Protrombinin Trombine Çevrilmesi ve Fibrinojenin Fibrin İplikçilerini Oluşturmak Üzere Polimerizasyonu (33).

Tablo 1.3.1. Kanda Bulunan Pıhtılaşma Faktörleri (33)

Pıhtılaşma faktörü	Kullanılan İsmi
Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku Faktörü (Doku tromboplastini )
Faktör IV	Kalsiyum
Faktör V	Proakselerin (labil faktör)
Faktör VII	Serum protrombin konversiyon akseleratörü
Faktör VIII	Antihemofilik Faktör A
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (CH faktör, Antihemolitik faktör B)
Faktör X	Stuart faktör
Faktör XI	Plazma tromboplastin entesedanı
Faktör XII	Hageman faktör
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör

#### 1.4. Fibrinojen ve Sialik Asit Arasındaki İlişki

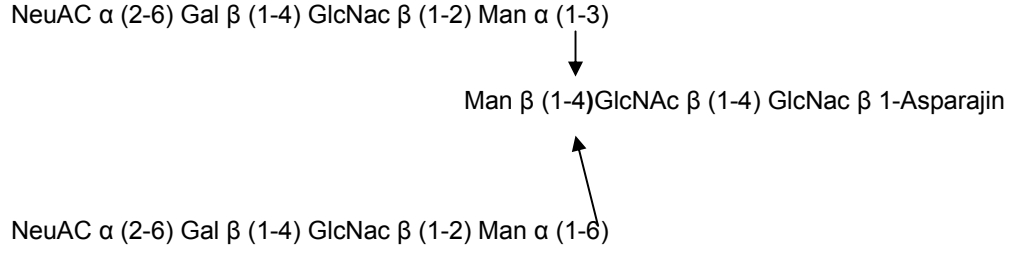
Karbonhidrat içeriği yaklaşık %3 olan fibrinojende nöraminik asit (NeuAc), galaktoz (Gal), mannoz (Man) ve N-asetil-glikozamin (GlcNAc) bulunmaktadır. Fibrinojen molekülünün yapısında, oligosakkaritler yan zincirde  $\beta$  364'üncü asparajine bağlı iken  $\gamma$ 'da ise 52'nci asparajine bağlıdır. Bir fibrinojen molekülünde en fazla 8 adet SA kalıntısı bulunmaktadır (56, 83, 16) (Tablo 1.4.1). Fibrinojen molekülü yaklaşık 6  $\mu$ g SA/mg protein içermektedir. Yüksek olan bu oranın fazla sialiltransferaz enzim aktivitesinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (39). SA'nın fibrinojen molekülünde bulunmaması halinde trombinin pıhtılaşması normale göre daha az olmakta ve fibrin yapılar kalınlaşmaktadır. Fetal fibrinojenin SA içeriği, yaşlılara ait fibrinojenin SA içeriğinden daha fazladır (56). Sialik asit miktarının artmasına bağlı olarak fibrinojen monomerlerinin polimerizasyonu yavaşlamaktadır. Fibrinojen molekülünden SA'nın uzaklaşması sonucunda  $Ca^{+2}$  iyonlarının bağlanma bölgelerinin azaldığı tespit edilmiştir (23).

Tablo 1.4.1. Fibrinojenin Karbonhidrat ve Amino Asit İçeriği (83)

	Glikoprotein			Glikopeptid		
	FB	$\beta$ mol/mol	$\gamma$	FB	B	$\gamma$ mol/mol
NeuAc	6	ND	ND	1.8	1.6	1.6
Man	12	3.5	3.0	3.0	3.2	3.0
Gal	9.5	2.3	2.3	2.3	2.4	1.9
GlcNAc	16	3.8	3.5	4.0	3.9	4.5
Aspartik asit				1.0	1.0	1.0
Glukoz				0.4	0.7	0.3
Glisin				0.2	0.6	0.2
Lizin				<0.1	<0.1	0.2

$\alpha$ :zincirindeki protein kompozisyonu 0,1 molderden daha az olduğundan belirtilmemiştir. **FB**:fibrinojen,  **$\beta$**  ve  **$\gamma$** :fibrinojenin peptid zincirleri, **ND**:ölçüm yapılamamıştır.





Şekil 1.3.3 Fibrinojenin Glikopeptit Bölümünün Yapısı (83).

Fibrinojen molekülünde bulunan oligosakkarit zincirleri iki uçlu anten şeklinde amino asitlere bağlı halde bulunmaktadır (83). Fibrinojen, eritrositlerin yüzeyinde bulunan sialik asitlerin elektrostatik itilmelerini azaltarak eritrositlerin kümeleşmelerini kolaylaştırmaktadır (81). Sirozda ve hepatoselüler kanserde fibrinojenin sialik asit içeriği artmaktadır. Artan sialik asit içeriği fibrin monomerlerinin polimerizasyonunu geciktirmekte ve buna bağlı olarak pıhtılaşma süresini uzatmaktadır (10).

## **2. MATERYAL ve METOT**

### **2.1 Materyal**

Çalışma 04.10.2007 tarih ve 05 sayılı Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının verdiği izninden sonra yapılmıştır. Araştırma materyalini Kars Devlet Hastanesine gelen 20-30 (29 erkek, 22 bayan), 40-50 (11 erkek, 13 bayan) ve 50-60 (12 erkek, 7 bayan) yaş aralığında gönüllü 94 sağlıklı birey oluşturdu.

#### **2.1.1 Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi**

Kan örnekleri sabah aç olarak V. mediana cubitis'den alındı. Tam kan ölçümü için 2 ml ( $K_3$  etilendiaminetetraasetik asit'li tüplere), biyokimya ve TSA ölçümü için 3 ml (antikuagulansiz polistilen tüplerine) ve fibrinojen ölçümü için 5 ml (%3.2'lik sodyum sitrat'lı tüplere) olmak üzere toplam 10 ml kan alındı. Kan ölçümleri otomatik biyokimya (Olympus AU 640) ve tam kan (Heco plus 50041) analizörlerinde çalışıldı. Ölçümü yapılan kanlardan elde edilen sonuçlar uzman doktorlar tarafından değerlendirilerek sağlıklı bireylerin kan örnekleri çalışmada kullanıldı. Kan örnekleri 3000 rpm 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Elde edilen serum ve plazma örnekleri ölçümleri yapıncaya kadar  $-25^{\circ}\text{C}$  de saklandı. TSA ölçümleri serumda, fibrinojen ölçümleri ise plazma'da yapıldı.

## 2.2 Metot

### 2.2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

#### 2.2.1.1 Kimyasal Maddeler

1. NANA (N asetil Nöraminik asit) standardı (Sigma)
2. Hidroklorik asit (HCl) % 37'lik (Merck)
3. Perklorik asit (HClO<sub>4</sub>) (Merck)
4. p-Dimetilaminobenzaldehid (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO)(Merck)
5. Imidazole Buffer Saline 135 ml (Pacific Hemostasis, Fisher Diagnostic, USA)
6. Bovine Thrombin 200 100 Nih Units/ml (Pacific Hemostasis, Fisher Diagnostic, USA)

#### 2.2.1.2. Cihazlar

1. Spektrofotometreler: UV-1201-Shimadzu, DIACLOT C-1
2. Vorteks: Lobinco-524
3. Hassas Terazi: Sartorius Type-2842
4. Su Banyosu: Nüve-SB100
5. Santrifüjler: Herimle(BHG)-Z-230, Nüve (NA 800)
6. Saf Su Cihazları: Heidolpph type-mono, Dest-3000
7. Manyetik Karıştırıcı: Lobinco-532
8. Ayarlanabilir Otomatik Pipetler: 10 µL ile 5000 µL arasında değişen aralıklarda ayarlanabilen otomatik pipetler

### 2.2.1.3 Çalışmada Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

1. **%5'lik Perklorik Asit Çözeltisi (V/V):** 7,04 ml Perklorik asit alınarak bir miktar distile su içeren balon joje'ye konuldu ve hacmi 100 ml'ye tamamlandı.
2. **Ehrlich Ayracı:** 5 gr P-dimetilaminobenzaldehid 50 ml yoğun HCl asit içerisinde çözüldü ve üzerine 50 ml distile su ilave edilerek hacmi 100 ml'ye tamamlandı (Ehrlich Ayracı, her ölçümden önce taze olarak hazırlandı).
3. **Bovine Thrombin 200 100 Nih Units/ml:** Bovine Thrombin 200 100 Nih U/ml alındı ve 2 ml distile su içerisinde çözüldü.

#### 2.2.1.4.1 TSA Ölçüm Metodu

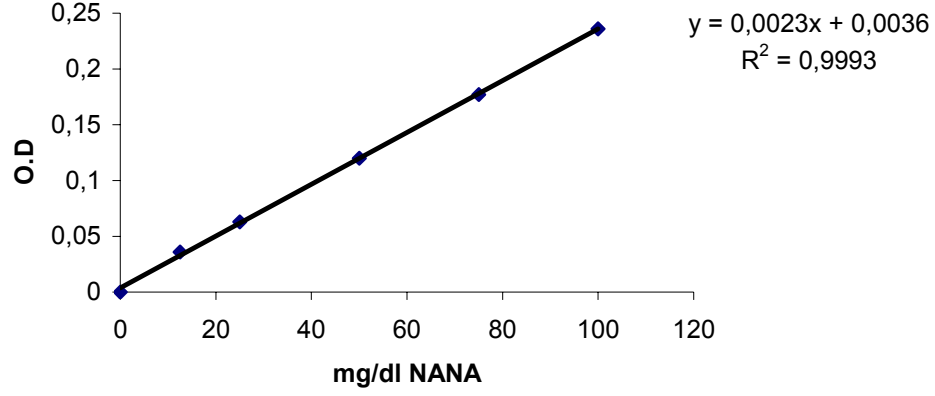
TSA ölçümü Sydow'un (77) metodu kullanılarak yapıldı. 0.2 ml Serum üzerine 1.5 ml perklorik asitten ilave edildi. 100°C'de 5 dakika kaynatıldı ve soğutuldu. Tüpün dibinde oluşan tortu 2500 rpm'de 4 dk santrifüj edildi. Süpernatanttan 1 ml alınarak diğer temiz tüplere aktarıldı. Üzerine 0.2 ml Ehrlich ayracı ilave edilerek 100°C'da 15 dakika kaynatıldı. Kaynatma işleminden sonra tüpler tekrar soğutuldu ve 1 ml distile su ilave edilerek 525 nm'de optik dansiteleri (OD) spektrofotometrik olarak okundu. Elde edilen OD'ler hazırlanan standart eğriden değerlendirildi (77).

Tablo 2.1. TSA Ölçüm Metodu (77).

	<b>Kör</b>	<b>Standart</b>	<b>Test</b>
<b>Distile Su</b>	0.2 ml	-	-
<b>Standart</b>	-	0.2 ml	-
<b>Serum</b>	-	-	0.2 ml
<b>%5'lik perklorik asit</b>	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
100°C de 5 dk. inkübe edildi, tüm tüpler derhal soğutuldu.			
2500 rpm'de 4 dk. santrifüj edildi.			
<b>Süpernatant</b>	1 ml	1 ml	1 ml
<b>Ehrlich ayıracağı</b>	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml
100°C de 15 dk. Kaynatıldı ve hemen soğutuldu.			
<b>Distile Su</b>	1 ml	1 ml	1 ml
525 nm de optik dansite köre karşı okundu.			

#### 2.2.1.4.2 TSA için Standart Eğrisinin Hazırlanışı

NANA (Sigma) standardından 100 mg/dl stok standart çözeltisi hazırlandı. Stok standart çözeltiden, 100, 75, 50, 25 ve 12.5 mg/dl konsantrasyonunda dilüsyonlar yapıldı. Elde edilen standart dilüsyonlarda TSA metodu 3'er kez çalışılarak OD'leri okundu. Elde edilen OD'lerin ortalama değerleri alınarak standart eğri oluşturuldu ve bu standart eğriden örneklerin TSA değerleri hesaplandı.



Şekil. 2.1 TSA Standart Grafiği

#### 2.2.1.4.3. Fibrinojen Ölçüm Metodu

Plazma fibrinojen miktarları Pacific Hemostasis (Fisher Diagnostic, USA) marka hazır kit kullanılarak koagulometrede ölçüldü. Plazma örnekleri 10 µl/100 µl oranında imidazol buffer saline tamponu ile sulandırıldı. Hazırlanan plazma dilüsyonlarından 50 µl'lik küvetlere konularak 1 dakika inkübe edildi. İnkübe edilmiş plazma örneklerine, 25 µl bovine trombin eklendi ve koagulometrede fibrinojen miktarları U/ml olarak okutuldu.

#### 2.2.2. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistik analizleri SPSS paket programı (SPSS 10. for Windows) kullanılarak yapıldı. Farklılık gözlenen uygulamalara Duncan testi uygulandı. Sonuçlar; Ortalama±Standart hata (ort.±SE) olarak verildi.

### 3. BULGULAR

Kars ilinde yaşıyan toplam 94 sağlıklı birey üzerinde yapılan araştırmada, 20-30, 40-50 ve 50-60 yaş aralığındaki üç ayrı grubun TSA ve fibrinojen düzeyleri belirlendi. Çalışmada elde edilen serum TSA ve plazma fibrinojen miktarı üzerine yaşın ve cinsiyetin etkisi araştırıldı. TSA ile fibrinojen değerlerine ait bulgular ve istatistiksel önemleri Tablo 3.1, Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te verildi. Grafik 1 ve grafik 2'de ise TSA ile fibrinojenin yaşa ve cinsiyete bağlı değişimleri gösterildi.

Çalışma yapılan gruplardaki erkek bireylerde TSA ve fibrinojen düzeyleri arasında ( $r=0,361$ ,  $p<0,011$ ) anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bayan bireylerde TSA ve fibrinojen düzeyleri arasında ( $r=0.564$ ,  $p<0.000$ ) anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Çalışma gruplarında (Erkek + Bayan) TSA ve fibrinojen düzeyleri arasında ( $r=0.451$ ,  $p<0.000$ ) anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

20-30, 40-50 ile 50-60 yaş grubundaki erkeklerde TSA düzeylerinde aynı yaş grubu bayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklar gözlemlendi.

TSA düzeyleri, 20-30 yaş grubundaki erkeklerde diğer yaş gruplarındakilere göre en düşük seviyede ölçüldü. TSA düzeyleri 40-50 yaş grubu erkeklerde 20-30 yaş grubu erkeklere oranla yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). 50-60 yaş grubu erkeklerde TSA değerleri 20-30 ve 40-50 yaş grubu erkeklere göre istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde yüksek tespit edildi.

20-30 yaş grubu bayanların TSA düzeyleri diğer yaş gruplarına göre düşük olarak tespit edildi. 40-50 yaş grubu bayanların TSA düzeyleri 20-30 yaş grubu bayanlara göre yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). 50-60 yaş grubu bayan TSA düzeyleri diğer bayan gruplarına göre en yüksek düzeyde belirlendi ( $p<0.001$ ).

Çalışmada elde edilen bulgular erkek ve bayanlar birlikte değerlendirildiğinde, 20-30 yaş grubu TSA değerleri çalışma grupları içerisinde en düşük seviyede ölçüldü. 40-50

yaş grubu (erkek ve bayan) TSA düzeyleri 20-30 yaş grubu TSA düzeylerine göre yüksek ( $p<0.001$ ) bulunurken, 50-60 yaş grubuna göre ise düşük ( $p<0.001$ ) olduğu gözlemlendi. En yüksek TSA düzeyleri 50-60 yaş grubu bireylerde tespit edildi ( $p<0.001$ ).

20-30, 40-50 ile 50-60 yaş grubu erkeklerde plazma fibrinojen düzeyleri aynı yaş grubundaki bayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklar gözlemlendi. 20-30 Yaş grubu erkeklerin fibrinojen düzeyi diğer yaş gruplarına göre düşük tespit edildi. 40-50 yaş grubu erkeklerde fibrinojen düzeyi 20-30 yaş grubuna göre yüksek ( $p<0.001$ ), 50-60 yaş grubu erkeklere göre ise düşük ( $p<0.001$ ) bulundu. En yüksek fibrinojen düzeyi 50-60 yaş grubu erkeklerde belirlendi. 50-60 yaş grubu erkeklerde tespit edilen en yüksek fibrinojen düzeyleri diğer erkek gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

20-30 yaş grubu bayanların fibrinojen düzeyleri çalışma grupları içerisinde en düşük düzeyde tespit edildi. 40-50 yaş grubu bayanların fibrinojen düzeyi 20-30 yaş grubuna göre yüksek ( $p<0.001$ ), 50-60 yaş grubuna göre düşük ( $p<0.001$ ) olduğu gözlemlendi. Bayan grupları içerisinde en yüksek fibrinojen düzeyleri 50-60 yaş grubunda belirlendi. 50-60 yaş grubu bayanların fibrinojen düzeyi 20-30 ve 40-50 yaş grubu bayanlara göre  $p<0.001$  düzeyinde yüksek tespit edildi.

Erkek ve bayanların plazma fibrinojen düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde; 20-30 yaş grubu bireylerin fibrinojen düzeyi diğer gruplara göre en düşük seviyede olduğu gözlemlendi. 40-50 yaş grubu bireylerin fibrinojen düzeyleri 20-30 yaş grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). 50-60 yaş grubu bireylerin plazma fibrinojen düzeyi çalışma yapılan diğer gruplara oranla daha yüksek seviyede tespit edildi ( $p<0.001$ ).



**Tablo 3.1.** Cinsiyete Bağılı Olarak TSA ile Fibrinojen Düzeyleri (ort.±SE)

Yaş	Cinsiyet	Parametre	
		TSA (mg/dl)	Fibrinojen (U/ml)
20-30	Erkek	56,69 ± 0,73	104,14 ± 3,67
	Bayan	55,79 ± 1,08	103,18 ± 3,66
	P	NS	NS
40-50	Erkek	60,95 ± 1,04	126,73 ± 6,96
	Bayan	59,85 ± 1,07	124,85 ± 4,24
	P	NS	NS
50-60	Erkek	64,04 ± 1,33	138,00 ± 6,68
	Bayan	65,49 ± 1,24	139,71 ± 6,83
	P	NS	NS

NS: Gruplar arası fark istatistiksel olarak önemsiz.

**Tablo 3.2.** Cinsiyet ve Yaşa Bağılı Olarak TSA ile Fibrinojen Düzeyleri (ort.±SE)

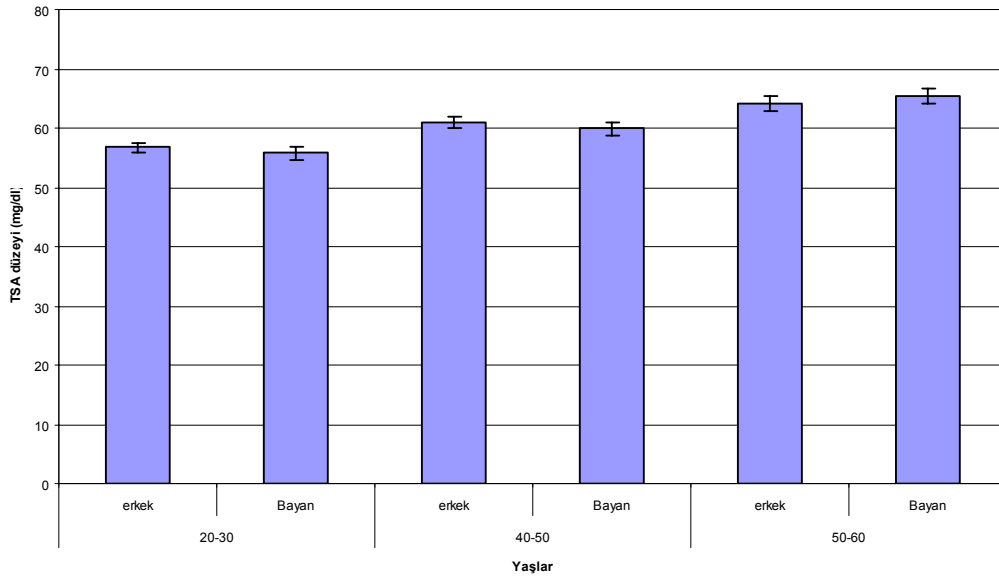
Yaş	Cinsiyet	Parametre	
		TSA (mg/dl)	Fibrinojen (U/ml)
20-30	Erkek	56,69 ± 0,73 <sup>b</sup>	104,14 ± 3,67 <sup>b</sup>
40-50	Erkek	60,95 ± 1,04 <sup>a</sup>	126,73 ± 6,96 <sup>a</sup>
50-60	Erkek	64,04 ± 1,33 <sup>a</sup>	138,00 ± 6,68 <sup>a</sup>
	P	p<0,001	p<0,001
20-30	Bayan	55,79 ± 1,08 <sup>c</sup>	103,18 ± 3,66 <sup>c</sup>
40-50	Bayan	59,85 ± 1,07 <sup>b</sup>	124,85 ± 4,24 <sup>b</sup>
50-60	Bayan	65,49 ± 1,24 <sup>a</sup>	139,71 ± 6,83 <sup>a</sup>
	P	p<0,001	P<0,001

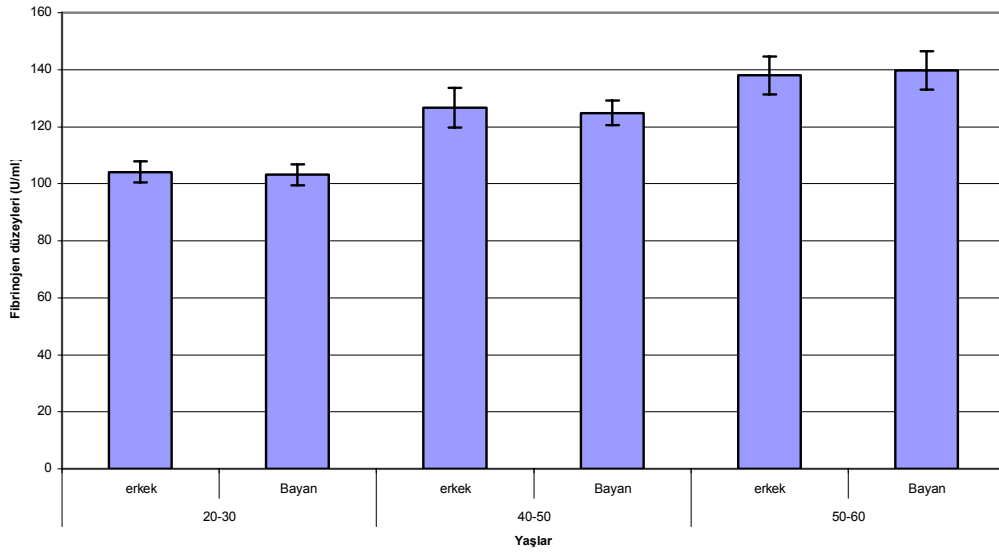
abc; aynı sütunda yer alan değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli.

**Tablo 3.3.** Yaşa Bağlı Olarak TSA ile Fibrinojen Düzeyleri (ort.±SE)

Yaş	Cinsiyet	Parametre	
		TSA (mg/dl)	Fibrinojen (U/ml)
20-30	Erkek+ Bayan	56,30 ± 0,62 <sup>c</sup>	103,73 ± 2,59 <sup>c</sup>
40-50	Erkek+ Bayan	60,35 ± 0,67 <sup>b</sup>	125,71 ± 3,84 <sup>b</sup>
50-60	Erkek+ Bayan	64,57 ± 0,95 <sup>a</sup>	138,63 ± 4,80 <sup>a</sup>
	<b>P</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>

abc; aynı sütunda yer alan değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli.

**Grafik 3.1.** Farklı Yaş Grubu Serum TSA Düzeyleri (mg/dl)



Grafik 3.2. Farklı Yaş Grubu Plazma Fibrinojen Düzeyleri (U/ml)

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmada üç ayrı yaş grubu (20-30, 40-50 ve 50-60) sağlıklı bireylerin serum TSA ve plazma fibrinojen düzeylerinin yaşa bağlı değişimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Serum TSA düzeyleri 20-30, 40-50 ve 50-60 yaş grubu erkeklerde sırasıyla  $56.69 \pm 0.73$ ,  $60.95 \pm 1.04$ ,  $64.04 \pm 1.33$  mg/dl olarak belirlendi. Yine aynı yaş grubu bayanlarda serum TSA düzeyleri ise  $55.79 \pm 1.08$ ,  $59.85 \pm 1.07$ ,  $65.49 \pm 1.24$  mg/dl olarak saptandı.

Serum TSA düzeyleri cinsiyet ayırımı yapılmaksızın üç yaş grubu (20-30, 40-50, 50-60) olarak ele alındığında sırasıyla  $56.30 \pm 0.62$ ,  $60.35 \pm 0.67$  ve  $64.57 \pm 0.95$  mg/dl olarak ölçüldü. Elde edilen bulgulara göre aynı yaş grubundaki erkek ve bayanlar arasında istatistiksel bir fark belirlenemezken, yaş grupları arasında istatistiksel yönden anlamlı farklar tespit edildi.

Yaşlanma; zamanla ilerleyen adaptasyon kaybı, travma, enfeksiyonlara karşı hassasiyet, yaşama yeteneği, yaşam beklentisi ve uyum yeteneğinde azalma olarak tanımlanabilmektedir (17, 66, 80). Yaşlanma sürecinde birçok fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir (80).

Lindberg ve ark.'ları (71) yaptıkları çalışmalarda, serum SA düzeylerinin cinsiyetle değişim göstermediğini buna karşılık yaşa bağlı olarak serum SA düzeylerinin artmış olduğunu bildirmektedirler (53, 71). Yaşa bağlı meydana gelen bu artışların, yaşlı insanlarda sublinik seyreden hastalıklardan kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler (71). Ezel uslu ve ark.'ları (42) yaptıkları çalışmayla bebeklerin doğum esnasında annelerinin yarısı kadar sialik asit düzeylerine sahip olduklarını ortaya koymuşlardır (42). Yapılan çalışmada elde edilen bulgular literatür çalışmaları ile uyum göstermektedir (71, 42).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yaşlanma ile eritrosit ve plazma SA düzeylerinin arttığı saptanmıştır (85). Yaşa bağlı artan serbest radikaller sonucu oluşan hücre hasarı, enzim inaktivasyonu ve bunlara bağlı şekillenen hücresel bozukluklar sonucu plazma SA düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (9, 85). Çalışmada artan TSA düzeylerinin, membran yapısında şekillenen hücresel harabiyet sonucu membranlardan SA salınımına bağlı olarak artabileceği görüşünü paylaşmaktayız (85).

Canlı organizmada enfeksiyonlar, cerrahi girişimler, yanıklar, malign olaylar ve miyokard enfarktüsü gibi nedenler sonucu akut inflamasyon şekillenmektedir (31, 37, 38, 46). Yaşlı bireylerde yaşa bağlı olarak şekillenen inflamasyon kronik hal almaktadır. Kronik inflamasyonun oluşumunda en önemli faktör bireyin yaşamında o döneme kadar karşılaştığı antijenik yüküdür (11). İnflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak yaşlı bireylerin plazma C-reaktif protein (CRP),  $\alpha$ -1-antikimotripsin,  $\alpha$ -1-asit glikoprotein,  $\alpha$ -1-antitripsin, haptoglobulin, fibrinojen ve seruloplazmin gibi AFP'de değişimler gözlenmektedir (26, 27, 31, 38, 47). Serum SA düzeylerindeki artışların mekanizması pek açık olmamakla birlikte, yaşa bağlı olarak şekillenen kronik inflamasyon sonucu AFP'in sialoglikoprotein yapısında olması ve sialik asitin oligosakkarit zincirlerinin son halkasında bulunmasından kaynaklanabileceği düşüncesi paylaşmaktayız (39).

Yaptığımız çalışmada 20-30, 40-50, 50-60 yaş grubu erkeklerin plazma fibrinojen değerleri  $104.14 \pm 3.67$ ,  $126.73 \pm 6.96$  ve  $138.00 \pm 6.68$  U/ml olarak tespit edilirken, aynı yaş gruplarındaki bayanların plazma fibrinojen değerleri ise  $103.18 \pm 3.66$ ,  $124.85 \pm 4.24$  ve  $139.71 \pm 6.83$  U/ml olarak tespit edildi. Plazma fibrinojen düzeyleri cinsiyet ayırımı yapılmaksızın, üç grupta (20-30, 40-50 ve 50-60)  $103.73 \pm 2.59$ ,  $125.71 \pm 3.84$  ve  $138.63 \pm 4.80$  U/ml olarak ölçüldü.

Fibrinojen, CRP, mannoz bağlayıcı protein (MBP), lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) gibi bazı AFP'leri immun yanıtta rol alırken, bir bölümü ise serin proteaz inhibitörü olarak rol almakta olup pıhtılaşma ve doku tamirini düzenlemektedir (27, 31, 38). Koagulasyonda fibrine dönüşebilen bir plazma proteini olan fibrinojen temel olarak karaciğerde üretilen bir AFP'dir (48). Yangı ve doku hasarının başlangıç

düzeyle plazma fibrinojen konsantrasyonunun artışı arasında bir ilişkinin olduğu, yangı oluşumunda IL-1, tümör nekroz faktörü (TNF), interferon- $\gamma$  ve IL-6 gibi akut faz protein sentezini artırıcı bir çok faktörün salınımının arttığı yapılan çalışmalarda gözlenmektedir (5, 24, 27, 31, 47). Doku hasarı, gebelik ve karsinomlarda plazma fibrinojen düzeyinin arttığı bildirilmektedir (7, 47, 65).

Myokard infarktüsü sonrası yapılan bir çalışmada, serum TSA ve AFP düzeyinin orantılı olarak arttığı ve infarktüsü izleyen 1. günde serum TSA, C-reaktif protein ve fibrinojen arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. SA konsantrasyonunun yükselmesinin nedeni olarak oligosakkarit, glikoprotein ve gangliositlerin terminal SA kalıntılarını ayıran sialidaz'ın aktivitesindeki artış gösterilmektedir (37).

Yine Haq ve ark'ları (41) sağlıklı bireylerde serum TSA ve C-reaktif protein,  $\alpha$ -1-antikimotripsin,  $\alpha$ -2-makroglobulin ve  $\alpha$ -1-asit glikoprotein arasında pozitif bir korelasyon olduğunu kaydetmektedirler. Yaşla birlikte C-reaktif protein, fibrinojen ve  $\alpha$ -1-asit glikoprotein düzeylerinde artışların meydana geldiği yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (32, 67). Sialik asit düzeylerinin inflamatuvar hastalıklar için bir belirteç olarak kullanılabileceği rapor edilmektedir (76).

Crook ve ark'ları (20) menapoz dönemi ile SA arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada bayanlarda serum SA düzeylerinin pre, peri ve postmenapozal dönemde istatistiksel olarak değişmediğini, fakat aynı çalışmada 70 yaş üzeri bayanlar ile daha gençler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların bulunduğunu rapor etmişlerdir (20).

Yine Tofler ve ark.'ları (82), protrombinin yaşla ilişkisini inceledikleri çalışmada <40, 40-49, 50-59, 60-69 ve >70 yaş gruplarının plazma fibrinojen değerlerini sırasıyla 268 mg/dl, 284 mg/dl, 300 mg/dl 324 mg/dl ve 326 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Tüm yaş grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı artışların, IL-6'nın yaşla değişimine bağlı olabileceğini ileri sürmektedirler (82). Yaşlanma ve kanın akışkanlığının araştırıldığı diğer bir çalışmada ise plazma fibrinojen seviyelerinin ilerleyen yaşla birlikte yükseldiği ve ayrıca erkelerde bu düzeyin bayanlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir (19). Çalışmada elde edilen sonuçların yaşla birlikte şekillenen kronik inflamasyonlara bağlı olarak AFP'nin karaciğerden dolaşıma salınımının artışı

sonucu, plazma fibrinojen ve fibrinojene bağlı SA düzeylerindeki artıştan kaynaklanabileceği düşüncesini paylaşmaktayız (32, 37, 47, 67).

Sonuç olarak, Kars ilinde sağlıklı bireylerde yapılan bu çalışmada bir koagulasyon faktörü ve AFP'ni olan fibrinojen ile SA düzeyleri arasında yaşa bağlı pozitif bir korelasyonun olduğu tespit edildi. Çalışmadan elde ettiğimiz verilerin literatürde oldukça az olan yaşlanma ile ilgili ileri çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

## 5. ÖZET

Son 50 yılda teknolojik gelişmelerle birlikte sağlıklı yaşam koşullarının iyileştirilmesi, tedavi ve koruyucu hizmetlerin artırılması sonucu yaşam süresi uzamıştır. Buna paralel olarak yaşlanma ve yaşlanma ile ilgili çalışmaların önemi gittikçe artmaktadır. Bu çalışmada, değişik yaş grubu insanların plazma fibrinojen ile serum SA düzeyleri ve bu iki parametre arasındaki ilişkinin yaşa bağlı değişimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırma materyalini 20-30 (29 erkek, 22 bayan), 40-50 (11 erkek, 13 bayan) ve 50-60 (12 erkek, 7 bayan) yaş aralığında gönüllü 94 sağlıklı birey oluşturdu. Elde edilen serum ve plazma örneklerinde TSA ve fibrinojen ölçümleri kolorimetrik olarak yapıldı.

Serum TSA düzeyleri 20-30 yaş grubu erkeklerde diğer yaş grubu erkeklere göre en düşük seviyede ölçüldü ( $p < 0.001$ ). 50-60 yaş grubu erkeklerin serum TSA değerleri diğer erkek gruplarına göre  $p < 0.001$  düzeyinde yüksek bulundu. 40-50 yaş grubu erkeklerin TSA düzeylerinin 50-60 yaş grubundaki erkeklere göre düşük ( $p < 0,001$ ), 20-30 yaş grubu erkeklere göre yüksek olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). 50-60 yaş grubu bayanların TSA düzeyleri diğer bayan gruplarına göre en yüksek seviyede belirlendi ( $p < 0.001$ ). Bu farkın 20-30 ve 40-50 yaş grubu bayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) olduğu tespit edildi. 40-50 yaş grubu bayanların TSA düzeylerinin 50-60 yaş grubuna göre düşük ( $p < 0,001$ ), 20-30 yaş grubu bayanlara göre yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ).

Çalışmada elde edilen veriler erkek ve bayanlar birlikte değerlendirildiğinde, TSA değerlerinin en yüksek 50-60 yaş grubunda olduğu ( $p < 0.001$ ), 20-30 yaş grubu bireylerde ise en düşük düzeyde olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). 40-50 yaş grubu TSA düzeylerinin 50-60 yaş grubu bireylere göre düşük ( $p < 0,001$ ), 20-30 yaş grubundaki bireylere göre yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ).



Çalışmada en yüksek fibrinojen düzeyleri 50-60 yaş grubu bayanlarda ölçüldü ( $p<0.001$ ). Bu farkın 20-30 ve 40-50 yaş grubu bayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) olduğu tespit edildi. 40-50 yaş grubu bayanların fibrinojen düzeyleri 50-60 yaş grubu bayanlara göre düşük ( $p<0,001$ ), 20-30 yaş grubundaki bayanlara göre yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Erkek grupları incelendiğinde plazma fibrinojen düzeyleri en yüksek 50-60 yaş grubunda bulundu. Bu farkın 20-30 ve 40-50 yaş grubu erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ) olduğu tespit edildi. 40-50 yaş grubu erkeklerin fibrinojen düzeylerinin 50-60 yaş grubundakilere göre düşük ( $p<0,001$ ), 20-30 yaş grubundakilere göre yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ).

Erkek ve bayanların plazma fibrinojen düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde, 50-60 yaş grubu bireylerde plazma fibrinojen düzeyi en yüksek ( $p<0.001$ ), 20-30 yaş grubu bireylerde ise en düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ). 40-50 yaş grubu erkek ve bayanların fibrinojen düzeylerinin 50-60 yaş grubundaki bireylere göre düşük ( $p0,001$ ), 20-30 yaş grubu bireylere göre yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak, bu çalışmada Kars ilinde yaşayan sağlıklı bireylerde bir koagülasyon faktörü ve AFP olan fibrinojen ile SA düzeyleri ilk kez tespit edilmiş olup TSA ve fibrinojenin yaşa bağlı olarak pozitif bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

## 6. SUMMARY

In the last 50 years, human life expectancy has increased with the technological advancements as a result of ameliorations in unhealthy living conditions, increased education level, and increased therapeutic and prophylactic health care service. Parallel to these improvements, studies regarding aging become more important. Therefore, in this study, it is aimed to investigate fibrinogen and sialic acid levels in different age groups and the possible relationship between age and those parameters.

The study material consisted of voluntary 94 healthy individuals aging at 20-30 years old (29 male, 22 female), 40-50 year old (11 male, 13 female) and 50-60 years old (12 male, 7 female). TSA and fibrinogen levels were colorimetrically measured from the serum and plasma samples.

Serum TSA levels in males of 20-30 age group were found to be the lowest compared to males of other age groups ( $P < 0.001$ ). Serum total sialic acid levels in male subjects of 50-60 age group were higher than in other male groups ( $P < 0.001$ ). TSA level in males of 40-50 age group were lower than in male 50-60 age group ( $P < 0.001$ ), but higher than in male 20-30 age group ( $P < 0.001$ ). TSA levels among the women was the highest in 50-60 age group ( $P < 0.001$ ), thus level of TSA was significantly higher in females of 50-60 age group compared to females of 20-30 and 40-50 age groups ( $P < 0.001$ ). TSA level in females of 40-50 age group were lower than in female 50-60 age group ( $P < 0.001$ ), but higher than in female 20-30 age group ( $P < 0.001$ ).

When both male and female individuals were evaluated together, the highest TSA levels were measured in 50-60 age group ( $P < 0.001$ ), whilst the lowest level was found in 20-30 age group ( $P < 0.001$ ). TSA levels in 40-50 age group were found to be

lower than in 50-60 age group ( $P<0.001$ ) but higher than in 20-30 age group ( $P<0.001$ ).

The highest fibrinogen levels were observed in females of 50-60 age group ( $P<0.001$ ). The difference in plasma fibrinogen levels in 50-60 age group was significantly higher than in 20-30 and 40-50 age groups in female subjects ( $P<0.001$ ). Fibrinogen levels in females of 40-50 age group were lower than in female 50-60 age group ( $P<0.001$ ), but higher than in female 20-30 age group ( $P<0.001$ ).

The highest plasma fibrinogen levels within the male individuals were observed in 50-60 age group. Plasma fibrinogen levels in 50-60 age group was significantly higher than in 20-30 and 40-50 age groups in male subjects ( $P<0.001$ ). Fibrinogen level in males of 40-50 age group were lower than in male 50-60 age group ( $P<0.001$ ), but higher than in male 20-30 age group ( $P<0.001$ ).

When plasma fibrinogen levels in both male and female individuals were evaluated together, the highest fibrinogen levels were measured in 50-60 age group ( $P<0.001$ ), whilst the lowest level was found in 20-30 age group ( $P<0.001$ ). Fibrinogen levels in 40-50 age group were found to be lower than in 50-60 age group ( $P<0.001$ ) but higher than in 20-30 age group ( $P<0.001$ ).

In conclusion, it was determined that there is a positive correlation between aging and levels of fibrinogen (a coagulation factor and AFP) as well as SA in healthy individuals living in the province of Kars.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akın, B., Seviğ, Ü., Karataş, N. :Türkiye'de gerontoloji hemşireliği eğitimi (I): Bir sertifika eğitim programı geliştirme çalışması programın dayandığı temeller, deneyimler ve eğitim program önerisi. Cumhuriyet Üniv. Hemş. Y.O. Derg, 5 (1) : 40-43, 2001.
2. Akyüz, G.: Geriatrik hastada yaşam kalitesi. Türk Fiz. Tıp. Rehab. Derg. 52: 57-59, 2006.
3. Alataş, Ö., Koça, Ş., Çolak, Ö., Adalı, U., Soydan, M., Yalçın, A.: Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz öncesi ve sonrası serum total siyalik asit düzeyleri. Türk Nefr. Trans. Derg. 4:207-211,1998.
4. Altun, B.: Böbrek ve yaşlanma. Geriatri. 1(2): 68-71, 1998.
5. Arınç, S., Arınç, B., Özvaran, M.K., Uzman, Ö., Baran, R.: Akciğer tüberkülozlu yaşlı ve genç olguların değerlendirilmesi. Solun. Hast. 16: 119-126, 2005.
6. Atlı, K., Bozcuk, A.N.: Telomer ve hücre yaşlanma. Geriatri. 5(3): 111-114, 2002.
7. Aydın, N.E., Ulubaş, B., Özcan, M., Davla, K., Başer, Y.: Akciğer kanserlerinde koagülasyon/fibrinolizis; hücre tipi ve evrelerle ilişkisi. Solun. Hast. 11: 267-274, 2000.
8. Aydın, Z.D.: Yaşlanan dünya ve geriatri eğitimi. Geriatri. 2 (4): 179-187, 1999.

9. Aydoğdu, N., Erbaş, H., Kaymak, K.: Taurin, melatonin ve n-asetilsisteinin kadmiyuma bağlı akciğer hasarındaki antioksidan etkileri. Trakya Üniv. Tıp Fak Derg. 24 (1): 43-48, 2007.
10. Aytaç, ř., Türkay, C.:Karaciğer hastaları ve hematolojik bozukluklar. Günc. Gastr. 8 (4): 266-274, 2004.
11. Baştürk, B., Boyacıoğlu, S.: İmmun yaşlanma. Geriatri. 7(3): 159-161, 2004.
12. Beğer , T.: Geriatrik hasta ve sorunları. 9. İstanbul. 9-13, 1998.
13. Berberoğlu, U., Gül, H., Eskiocak, M., Ekuklu, G., Saltık, A.: Edirne Huzurevi'nde kalan yaşlıların kimi sosyo-demografik özellikleri ve katz indeksine göre günlük yaşam etkinlikleri. Geriatri. 5 (4): 144-149, 2002.
14. Berker, E.: Yaşlı özürölölüğünün boyutları. Türk. Fiz. Tıp Rehab. Derg. 52 (Özel Ek A): A3-A5, 2006.
15. Bölükbaş, N., Arslan, H.: Huzur evinde kalan yaşlıların psikososyal yönlerinin incelenmesi. Bakır. Ruh ve Sinir Hast. Hastan. Düş. Adam. 16(4): 235-239, 2003.
16. Brennan, S.O., Loreth, R.M., George, P.M.: Oligosaccharide configuration of fibrinogen kaiserslautern: electrospray ionisation analysis of intact  $\gamma$  chains. Thromb. Haemost. 80: 263–265, 1998.
17. Büken, N.Ö., Büken, E.: Yaşlanma olgusu ve tıp etiği. Geriatri. 6(2): 75-79, 2003.
18. Carter, A., Martin, N.H.: Serum sialic acid levels in health and disease. J. Clin. Pathol. 15: 69-72, 1962.

19. Coppola, C., Caserta, F., Lucia, D.D., Guastafiero, S., Grassia, A., Marfela, R., Varricchia, M.: Blood viscosity and aging. *Arch. Geront. Geriat.* 31(1): 35-42, 2000.

20. Crook, M., Colins, D., Lumb, P., Fogelman, I., Treloar, A.: The relationship between the female menopause and serum sialic acid, a known cardiovascular risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 76(2): 185-187, 1998.

21. Çakatay, U., Telci, A., Yılmaz, İ.A., Akçay, T., Sivas, A.: Yaşlanmanın plazma oksidatif protein hasarına etkisi. *Cerrahpaşa Tıp. Derg.* 31(4): 220-223, 2000.

22. Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T.: Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefr. Trans. Derg.* 3-4: 92-95, 1997.

23. Dang, CV., Bell, WR., Nagaswami, C., Weisel, JW.: Fibrinogen sialic acid residues are low affinity calcium-binding sites that influence fibrin assembly. *J. Biol. Chem.* 264(25): 15104-15108, 1989.

24. Daynes, R.A., Araneo, B.A., Ershler, W.B., Maloney, C., Li, G.Z., Ryu, SY.: Altered regulation of Il-6 production with normal aging possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J. Immunol.* 150: 5219-5230, 1993.

25. Dikmenoğlu, N.: Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: kan akışkanlığı. *Hacetepe Tıp Derg.* 37: 93-97, 2006.

26. Dinarello, C.A.: The acute phase response. *Cecil Textbook of medicine.* 1571-1573. 1992.

27. Eren, E.S., Öner, F.A., Gül, R., Öner, A.O., Pişkinpaşa, M. E., Ergüner, M.: Metabolik sendrom, c-reaktif protein ve fibrinojen ilişkisi. *Nobel Med.* 2(3): 31-35, 2006.

28. Ergenekon, G., Aybey, B.: Anti-Aging yaşlanmayı yavaşlatmak, genç kalmak, genç yaşamak. Endokr. Dialog. Derg. 1(1): 37-43, 2004.

29. Fuss, C., Palmaz, J.C., Sprague, E.A.: Fibrinogen: Structure, function, and surface interactions. J. Vasc. Interv. Radiol. 12: 677-682, 2001.

30. Göka, E., Aydemir, Ç.: Yaşlıya ve demanslı hastaya psikososyal yaklaşım. Demans. 1: 5-26, 2000.

31. Gökmen, S.S., Sunar, B., Kazezoğlu, C., Özçelik, F., Yorulmaz, F., Gülen, Ş.: Akut myokard infarktüsünde inflamasyona duyarlı protein düzeyleri. Turk J. Biochem. 29 (4): 256-261, 2004.

32. Gökmen, S.S., Kılıçlı, G., Özçelik, F., Birsin, A., Gülen, Ş.: Koroner kalp hastalarında damar tıkanıklığı ile serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri arasındaki ilişki. Trakya Üniv. Tıp Fak. Derg. 19: 124-29, 2002.

33. Guyton, A.C., Hall, J.E.: Tıbbi fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 2006.

34. Güleç, M., Tekbaş, Ö.F.: Sağlık perspektifinden yaşlılık. Türkiye Klin. J. Med. Sci. 17: 369-378, 1997.

35. Gülter, C., Girgin, F., Alper, G., Özgönül, M., Menteş, G., Ersöz, B.: Fizyolojik yaşlanma sürecinde prefrontal korteks biyojen aminler ve mao inhibitörlerinin etkileşimi. Geriatri. 2(4): 149-155, 1999.

36. Günay, U., Baytan, B., Güneş, A.M., Bör, Ö.: Yaygın damar içi pıhtılaşması. Güncel Pediatri. 2 : 117-121, 2004.

37. Güngör, Ö., Sunar, B., Özçelik, F., Aktaş, Z., Gökmen, S.S.: Akut myokard infarktüsünde sialik asit düzeyleri ve seruloplazmin ile ilişkisi. Türk J. Biochem. 29(3): 226-231, 2004.

38. Habif, S.: İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hast. Tıp Derg. 43 (2): 55-65, 2005.

39. Hager, K., Feigl, S., Platt, D.: Age dependency of the sialic acid content of fibrinogen. Consequences for erythrocyte aggregation. Arch. Gerontolog. Geriatr. 12(1): 25-30, 1991.

40. Handagama, P., Rappolee, D.A., Werb, Z., Levin, J., Bainton, D.V.: Platelet alpha granule fibrinogen, albumin and immunoglobulin G are not synthesized by rat and mouse megakaryocytes. J. Clin. Invest. 86, 1364-1368, 1990.

41. Haq, M., Haq, S., Tutt, P., Crook, M.: Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal individuals and patients with myocardial infarction, and their relationship to acute phase proteins. Ann. Clin. Biochem. 30: 383-386, 1993.

42. Hatemi, H., Kökoğlu, E., Bozkurt, H., Bozkurt, N., Sönmez, H., Uslu, E.: Anne ve yenidoğan kordon kanında sialik asit düzeyleri. Klinik Gelişim. 1: 11-12, 1987.

43. [Http://www.biyokimya.uludag.edu.tr/yaslanma\\_ozet.doc](http://www.biyokimya.uludag.edu.tr/yaslanma_ozet.doc)

44. [Http://www.Gebam.Hacettepe.Edu.Tr/Yayinlar/Yaslanankadin.Pdf](http://www.Gebam.Hacettepe.Edu.Tr/Yayinlar/Yaslanankadin.Pdf), 2008.

45. Inoue, S., Lin, S., Chang, T., Wu, S.H., Yao, C.W., Chu, T.Y., Troy, H.F.A., Inoue, Y.: Identification of free deaminated sialic acid (2-Keto-3-deoxy-Dglycero-D-galacto-nononic Acid) in human red blood cells and its elevated expression in fetal cord red blood cells and ovarian cancer cells. J. Biol. Chem. 273 (42): 27199-27204, 1998.

46. İnönü, H., Canbakan, S., Çapan, N., Berktaş, B., Ertürk, A., Gülhan, M.: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda akut atak ve stabil dönemde plazma fibrinojen ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri. Solun. Hast. 17: 1-7. 2006.



47. Kahramanoğlu, M., Yaşar, M.A., Demirel, İ., Gül, K., Özer, A. B.: Weaning başarısızlığının göstergesi olarak yüksek serum C reaktif protein düzeyi. Fırat Tıp Derg. 12(2): 115-117, 2007.

48. Kamath, S., Lip, G.Y.H.: Fibrinogen: Biochemistry, epidemiology and determinants. Q. J. Med. 96: 711-729, 2003.

49. Kızıl, M., Barış, D., Çeken, B., Yavuz, M., Aytekin, Ç.: Bazı achillea türlerinin in vitro antimikrobiyal ve antioksidant aktivitelerinin araştırılması. XIX. Ulusal Kimya Kongresi. Kuşadası. 2005.

50. Knuiman, M.W., Watts, G.F., Divitini, M. L. : Sialic acid an independent risk factor for cardiovascular disease. Annals. Epidem. 14(9): 627-632, 2004.

51. Koçak, H., Pernur, Ö.: Sağlıklı insanlarda eritrosit membranı  $\text{Na}^+ -\text{K}^+$  ATPaz ve  $\text{Ca}^{+2}$  ATPaz aktivitelerine ve sialik asit düzeylerine yaşlanmanın etkisi. İstanbul Tıp Fakültesi Derg. 62 (2): 129-133, 1999.

52. Kutsal, Y.G.: Editörden. Geriatri. 2(1): 1-2, 1998.

53. Lindberg, G., Rastam, L., Gulberg, B., Eklund, G.A., Törnberg, S.: Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. BMJ. 303: 1306-1307, 1991.

54. Louache, F.: Fibrinogen is not synthesized by human megakaryocytes Blood. 77, 311-316, 1991.

55. Magalhaes, J.P.: Open-minded scepticism: inferring the causal mechanisms of human ageing from genetic perturbations. Ageing. Res. Rev. 4(1): 1-22, 2005.

56. Maghzal, G.J., Brennan, S.O., George, P.M.: The sialic acid content of fibrinogen decreases during pregnancy and increases in response to therapy. *Trombosis res.* 115(4): 293-299, 2005.

57. Mazzanti, L., Rabin, A.R., Salvolini, E., Tesei, M., Marterelli, D.: Sialic acid, diabetes and aging: A study on the erythrocyte membrane. *Metabolism.* 46(1): 59-61, 1997.

58. Mosesson, M.W., Homandberg, G.A., Armani, D.L.: Human platelet fibrinogen gamma chain structure. *Blood.* 63(5): 990-995, 1984.

59. Menteş, G., Ersöz, B.: Harper'ın Biyokimyası. Murray, R.K Mayes, P.A., Granner, D.K., Rodwell, V.W (Eds). 22 Baskı, İstanbul, 1993.

60. Müftüoğlu, M.: DNA tamiri ve erken yaşlanma sendromları. *Türk. Biyokimya. Derg.* 28 (1): 20-24, 2003.

61. Nalbant, S.: Yaşlanmanın biyolojisi. *Türk. Fiz. Tıp Rehab. Derg.* 52 (Özel Ek A) : A12-A17, 2006.

62. Nigam, P.K., Narain, V.S., Kumar, A.: Sialic acid in cardiovascular diseases. *İnd. J. Clin. Biochem.* 21(1); 54-61, 2006.

63. Nursal, T.Z., Hamaloğlu, E.: Yaşlılarda gastrointestinal sistem cerrahisi. *Geriatrici.* 2(1): 22-25, 1999.

64. Öz, F.: Yaşamın son evresi: yaşlılık psikososyal açıdan gözden geçirme. *Kriz Derg.* 10(2): 17-28, 2002.

65. Özdemir, S., Akın, P.: Liver diseases in pregnancy. *Cerrahpaşa J. Med.* 35: 131-139. 2004.

66. Palaoğlu, S., Beşkonaklı, E.: Pineal bez ve yaşlanma. *Geriatrici.* 1(1): 13-18, 1998.

67. Papet, I., Dardeved, D., Sornet, C., Béchereau., F., Pragnaude, J., Pouyed, C., Obled, C.: Acute phase protein levels and thymus, spleen and plasma protein synthesis rates differ in adult and old rats. *J. Nutr.* 133: 215-219, 2003.

68. Polla, A.S., Polla, L.L., Polla, B.S.: Iron as the malignant spirit in successful ageing. *Ageing. Res. Rev.* 2(1): 25-37, 2003.

69. Sapripanti, A., Carpi, A.: Natural anticoagulants, aging and thromboembolism. *Exp. Gerontol.* 33(7/8): 891-896, 1998.

70. Schauer, R., Kamerling, J.P.: Chemistry, biochemistry and biology of sialic acids. Elsevier. Sci. 243-402, 1997.

71. Schauer, R., Kelm, S., Reuter, G.: Biochemistry and role of sialic acids. 7-67. New York, 1995.

72. Schauer, R.: Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Avdan. Carboh. Chem. Biochem.* 40 : 131-234, 1982.

73. Schwarzkopf, M., Knobloch, K.P., Rohde, E., Hinderlich, S., Wiechens, N., Lucka, L., Horak, I., Reutter, W., Horstkorte, R.: Sialylation is essential for early development in mice. *PNAS.* 99(8): 5267-5270, 2002.

74. Soydan, M., Altıparmak, S., Karadeniz, G.: Huzurevinde kalan yaşlılarda anksiyete durumu ve ilişkili risk faktörleri. *Aile ve Toplum Derg.* 8(2): 111-114, 2005.

75. Standeven, K.F., Ariens, R.A.S., Grant. P.J.: The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. *Blood. Rev.* 19: 275–288, 2005.

76. Surangkul, D., Pothachareon, P., Suttajit, M., Kongtawelert, P.: A Periodate-Resorcinol Microassay for the Quantitation of Total Sialic Acid in Human Serum. *Chiang. Mai. Med. Bull.* 40(3): 111-118, 2001.

77. Sydow, G.: A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed. Biochim. Acta.* 44(11-12): 1721-1723, 1985.

78. Şahinli, S., Göğüs, Ç., Göğüs, O.: Mesane tümörlerinde tümör belirleyicileri. *Ankara Üniv. Tıp Fak. Mecmuası.* 56(3): 171-178, 2003.

79. Şimşek, B., Hacısalihoğlu, A.: Sialik asit ve fizyolojik fonksiyonları. *Biyokimya Derg.* XI(3): 77-88, 1986.

80. Tarakçıoğlu, M., Dilek, İ., Şekeroğlu, M.R., Dülger, H., Erkoç, R., Avcı, E., Aksoy, H.: Van yöresinde yaşayan sağlıklı yaşlı bireylerde serum total protein düzeyleri. *Van Tıp Derg.* 9(1) : 19-23, 2002.

81. Tekten, T., Onbaşılı, A., Ceyhan, C., Ercan, E.: Sol atriyal spontan eko kontrast integrated backscatter'in, sol atriyo apendiks fonksiyonları ve doku doppler'i ile ilişkisi. *Ana Kar. Derg.* 2:113-118, 2002 .

82. Tofler, G.H., Massaro, J., Levy, D., Mittleman, M., Sutherland, P., Lipinska, I., Muller, E.J., D'Agostino, R.: Relation of the prothrombotic state to increasing age (from the framingham offspring study). *Am. J. Cardiol.* 96(9): 1280-1283, 2005.

83. Townsend, R.R., Li, Y., Laine, A.R., Bell, R.W., Lee, Y.C.: Carbohydrate structure of human fibrinogen. *J. Biol. Chem.* 257: 9704-9710, 1982.

84. Uncu, Y., Alis.: Yaşlı hastaya birinci basamakta yaklaşım. *Geriatrici.* 6(1): 31-37, 2003.

85. Uslu, İ., Uslu, E., Belet, A., Koloğlu, E., Altuğ, T: Yaşlanmanın sialik asit metabolizması üzerine etkisi. *Endokron. Yön. Derg.* 4: 23-25, 1995.

86. Vural, P., Canbaz, M., Selçuk, D.: Total and lipid-bound sialic acid levels in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Turk. J. Med Sci.* 29: 419-423, 1999.

87. Yılmaz, F.Ş., Erdal, S., Aker, A., Çınar, Z., Aydın, H.: Sivas il merkezinde yaşayan erişkililerin bazı biyokimyasal parametrelerinin normal değerlerinin araştırılması. Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Derg. 24(2): 69 – 80, 2002.

88. Zorba, E., Babayiğit, .İ.G., Saygın, Ö., İrez, G., Karacabey, K.: 65–85 yaş arasındaki yaşlılarda 10 haftalık antrenman programının bazı fiziksel uygunluk parametrelerine etkisinin araştırılması. Fırat Üniv. Sağıl. Bil. Derg. 18(4): 229-234, 2004.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Konya'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Konya'da tamamladı. 1999 yılında Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksek Okulu Sağlık Memurluğu Bölümü'ne kayıt yaptırdı ve 2003 yılında mezun oldu. 2005 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2001 Yılından 2007 yılına kadar Kars Devlet Hastanesinde sağlık memuru olarak çalıştı. Halen Karaman ilinde sağlık memuru olarak görev yapmaktadır.