



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DENİZLİ, ÇİVRİL YÖRESİNDE OBEZİTE İLE IL-6 VE
CXCL5 GEN POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ

Kerime DEMİREL

Ocak 2022
DENİZLİ

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENİZLİ, ÇİVRİL YÖRESİNDE OBEZİTE İLE IL-6 VE CXCL5 GEN
POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ**

**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Kerime DEMİREL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayfer ATALAY

Denizli, 2022

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı : Kerime DEMİREL

İmza :

ÖZET**DENİZLİ, ÇİVRİL YÖRESİNDE OBEZİTE İLE IL-6 VE CXCL5 GEN POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ****DEMİREL, Kerime****Yüksek Lisans Tezi, Biyofizik ABD****Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayfer ATALAY****Ocak 2022, 48 Sayfa**

Amaç: Çalışmamızda, vücut kütle indeksi göz önüne alınarak, IL-6 genindeki rs1800795 (-174 G>C) odağı ve CXCL5 genindeki rs352046 (-156 G>C) odağının obezite gelişimindeki olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma grubumuz Kerolight Sağlıklı Beslenme ve Diyet Danışmanlık Merkezi' ne başvuran obezite tanısı almış 60 hasta ve 59 sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Her bireyden bilgilendirilmiş onay formu ve 5 ml kan örneği alınmış, klasik fenol-kloroform yöntemi ile genomik DNA izolasyonları yapılmıştır. IL-6 genindeki rs1800795 (-174 G>C) odağı ve CXCL5 genindeki rs352046 (-156 G>C) odağını içeren gen bölgesinin özgün primerler kullanılarak PCR yöntemiyle çoğaltımı yapıldıktan sonra uygun restriksiyon enzimleri ile kesim işlemi yapılmıştır. PCR-RFLP yöntemi uygulanan DNA örnekleri elektroforez yöntemi kullanılarak bu bölgelerdeki polimorfizmlerin varlığı belirlenmiştir. Son aşamada genotip ve alleller için frekanslar ve OR (odds Ratio) hesaplanarak Arlequin (ver 3.1) programı ile elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerde obezite dışında eşlik eden klinik bir hastalık bulunmamaktadır. Obez ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksine göre gruplandırılmışlardır. Çalışmamızda IL-6 genindeki (rs1800795) polimorfizmi ve obezite üzerindeki olası etkilerine dair anlamlı bir fark gözlenmiştir. Obez hastalar ile kontroller arasındaki genotip ve allel dağılımı incelendiğinde rs1800795 GG genotipi ve G alleli obezite için riskli, GC genotipi ve C allelinin ise koruyucu etkisi olduğu söylenebilmektedir. Obez kadınlar ile kontrol kadınlar ve obez gençler ile kontrol gençler karşılaştırıldığında da genotip ve allel dağılımları için benzer sonuç bulunmuştur. Çalışmamızda, CXCL5, rs352046 odağında, obezite üzerinde olası etkilerine dair anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç: IL-6 rs1900795 polimorfik odağının obezite için değerli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Hem IL-6 hem de CXCL5' in obezitedeki rolleri düşünüldüğünde, farklı popülasyonlarda farklı polimorfik odakların çalışılmasının hastalık gelişimini ve yatkınlığını anlamamız için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, IL-6, CXCL5, polimorfizm, SNP

Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2020SABE011).

ABSTRACT**DENİZLİ, ÇIVRIL YÖRESİNDE OBEZİTE İLE IL-6 VE CXCL5 GEN POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ****DEMİREL, Kerime****Yüksek Lisans Tezi, Biyofizik ABD****Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayfer ATALAY****January 2022, 48 Pages**

Objective: We aimed to investigate the possible effects of the IL-6, rs1800795 (-174 G>C) region and the CXCL5, rs352046 (-156 G> C) region polymorphisms on the development of obesity in Çivril, Denizli region.

Method: 60 patients diagnosed with obesity and 59 healthy control who applied to Kerolight Healthy Nutrition and Diet Counseling Center were formed. Informed consent form and 5 ml blood sample were taken from each individual, and genomic DNA isolations were made with the classic phenol-chloroform method. The presence of polymorphisms on rs1800795 (-174 G>C) and rs352046 (-156 G>C) was determined by using and PCR- RFLP method. At the last stage, the Odd's Ratio (OR) and the frequencies of the genotype and alleles were calculated and statistical analyzes obtained with the Arlequin (ver 3.1) program.

Results: The individuals did not have any concomitant clinical disease other than obesity. Obese and control groups were grouped according to age, gender and body mass index. When the genotype and allele distribution between patients and controls were examined, it can be said that rs1800795, GG genotype and G allele are risk for obesity, while GC genotype and C allele have a protective effect. When genotype ($p=0.0054$) and allele ($p=0.0093$) frequencies were evaluated between obese women and control women, a statistically significant difference was found. A significant difference was also found between obese youth and control youth ($p=0.0056$). Although a significant difference was observed regarding IL-6 gene polymorphism and its possible effects on obesity, no significant difference was observed in CXCL5.

Conclusion: We think that the IL-6 rs1900795 polymorphic locus may be a valuable marker for obesity. Considering the roles of both IL-6 and CXCL5 in obesity, we think that studying different polymorphic loci in different populations is important for our understanding of disease development and susceptibility.

Keywords: Obesity, IL-6, CXCL5, polymorphism, SNP

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project number 2020SABE011.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışman hocam Prof. Dr. Ayfer ATALAY' a,

Bu tez çalışmamda kullandığım materyallerin temin edilmesinde ve analizlerinde her türlü desteği sağlayan Araş. Gör. Dr. Sanem ARIKAN' a,

Tez çalışmam sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve kritik yorumlarını paylaşan hocam Prof. Dr. Erol Ömer ATALAY' a,

Bilimsel hazırlık ders dönemimde bana kattığı tüm güzellikler ve değerli bilgiler için sevgili hocam Prof. Dr. Z. Melek Bor KÜÇÜKATAY' a,

Çalışmama katılan bütün danışanlarıma ve kan alma sürecinde yardımını esirgemeyen Hemşire Ayşe ÖNAL' a,

Desteklerini hayatımın hiçbir döneminde eksik etmeyen canım arkadaşım Sevil KURT ÜLGER ve sevgili eşi Taha Gökmen ÜLGER' e,

Hayatımın her alanında desteğiyle hep yanımda olan, Yüksek Lisans sürecinde bana evinin kapılarını açan değerli arkadaşım Sevim Ceren SAYHAN' a

Ve destekleriyle bugünlere gelmemde büyük katkısı olan, yaşamım boyunca her koşulda yanımda olan herkese teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1 Amaç	1
2. KURAMSAL BİLGİLER ve LİTERATÜR TARAMASI	2
2.1 Obezite Tanımı	2
2.2 Obezite Kriterleri	3
2.3 Obezite Tiplendirme	5
2.3.1 Monogenik obezite	5
2.3.2 Poligenik obezite	6
2.4 Obezite ve Gensel Yatkınlık	6
2.5 IL-6 Genel Bilgiler	7
2.5.1 IL-6 SNP; rs1800795 (-174 G>C)	8
2.6 CXCL5 Genel Bilgiler	10
2.6.1 CXCL5 SNP; rs352046 (-156 G>C).....	12
2.7 Hipotez/Hipotezler.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	13
3.1 Obez ve Sağlıklı Kontrollerin Seçimi	13
3.2 Genomik DNA İzolasyonu	14
3.3 IL-6 ve CXCL5 Genlerindeki Polimorfik Bölgelerin Çoğaltımı	15
3.4 RFLP Yöntemi İle Gen Polimorfizmlerinin Saptanması.....	17
3.5 IL-6 ve CXCL5 Genlerinin Polimorfik Odaklarıyla İlgili Verilerin İstatistiksel Analizleri	18
4. BULGULAR	19
4.1 Obezite Hastalarının Klinik Bulguları	19

4.2 IL-6 ve CXCL5 Gen Polimorfizmleri ile İlgili PCR-RFLP Sonuçları.....	20
4.3 IL-6 ve CXCL5 Gen Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi	21
4.3.1 Obez ve kontrol gruplarında klinik bulgulara göre polimorfik odakların değerlendirilmesi.....	21
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKÇA	40
8. ÖZGEÇMİŞ	47
9. EKLER	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 IL-6, rs1800795 (-174, G/C) Odağı Kromozom 7p15.3 Üzerinde Yerleşimi.....	9
Şekil 2.2 CXCL5, rs352046 (-156, G/C) Odağı Kromozom 4q13.3 Üzerinde Yerleşimi.....	12
Şekil 4.1 IL-6 rs1800795(G/C) Odağı PCR Örnekleri Nla III Enzim Kesim Sonuçları.....	20
Şekil 4.2 CXCL5 rs352046 (G/C) Odağı PCR Örnekleri Nru I Enzim Kesim Sonuçları.....	21

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1 Beden Kütle İndeksi Sınıflaması	4
Tablo 2.2 Yetişkinlerde Obeziteye Bağlı Hastalık Oluşma Riski ve Bel Çevresi Ölçümleri	4
Tablo 3.1 Çalışmaya Katılan Obez Hastaların Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi ..	14
Tablo 3.2 PCR'da Kullanılan Primer Dizileri	16
Tablo 3.3 PCR Karışım Bileşenleri	16
Tablo 3.4 Isısal Döngü Cihazında Çoğaltım Koşulları.....	17
Tablo 3.5 RFLP Yönteminde Kullanılan Enzimler ve Kesim Özellikleri	17
Tablo 3.6 Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyon Karışımı.....	18
Tablo 4.1 Obez ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı	19
Tablo 4.2 Çalışmaya Katılan Obez Erkek ve Kadınlarda Klinik Bulguların Dağılımı	20
Tablo 4.3 Obez Hastalar ve Sağlıklı Kontrollerde SNP Odaklarının Hardy-Weinberg Eşitliği P-Değeri Bulguları	21
Tablo 4.4 Hasta ve Kontrol Örneklerinde SNP Genotip ve Allel Frekansları	22
Tablo 4.5 Yaşa Göre Uygun BKİ Değerleri	23
Tablo 4.6 Obez ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet, Yaş ve BKİ' ne Göre SNP Genotip ve Allel Dağılımları	24
Tablo 4.7 Obez ve Kontrol Kadınlarda Genotip ve Allel Frekansları	25
Tablo 4.8 Obez ve Kontrol Erkeklerde Genotip ve Allel Frekansları	25
Tablo 4.9 Ergen Hasta ve Kontrollerde Genotip ve Allel Frekansları	26
Tablo 4.10 Genç Hasta ve Kontrol Bireylerde Genotip ve Allel Frekansları	27
Tablo 4.11 Genç-Yaşlı Hasta ve Kontrollerde Genotip ve Allel Frekansları	28
Tablo 4.12 Obez Hasta Grubunda Pre-Obez Olan ve Olmayan Hastalarda Genotip ve Allel Frekansları	29
Tablo 4.13 Obez Hasta Grubunda 1. Derece Obez Olan ve Olmayan Hastalarda Genotip ve Allel Frekansları	30
Tablo 4.14 Obez Hasta Grubunda 2. Derece Obez Olan ve Olmayan Hastalarda Genotip ve Allel Frekansları	31
Tablo 4.15 Obez Hasta Grubunda Morbid Obez Olan ve Olmayan Hastalarda Genotip ve Allel Frekansları	32

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BKİ	Beden Kütle İndeksi
CI	Güvenirlilik aralığı (Confidental interval)
CXCL5	CXC motif kemokin ligand 5
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HWE	Hardy-Weinberg eşitliği (Hardy-Weinberg equilibrium)
IL-1	Interlökin 1
IL-6	Interlökin 6
JAK	Janus kinaz
MC4R	Melanokortin 4 reseptörü
OR	Odd's Ratio
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	Restriksiyon Fragmenti Uzunluk Polimorfizmi
SC	Subkutanöz, derialtı
SD	Standart Deviasyon
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism)
STAT-3	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus, Tip 2 diyabet
TNF-α	Tümör nekrozis faktör- α

1.GİRİŞ

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kütlesinin, yağsız vücut kütlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilişkisi olduğu da belirlenmiştir.

DSÖ, dünya çapında obezite konusunun çok sayıda klinik çalışmaya dayanarak insanların yaklaşık %20' sini ilgilendirdiğini tahmin etmektedir. Obezite veya aşırı kilolu bireylerin sayısındaki artış nedeni olan etkenler tam olarak bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel etkenlerle birlikte yüksek enerjili besinlerin tüketilmesi, günlük kişisel işlerde ve mesleki aktivitelerde harcanan enerjinin azalması kabul edilmektedir. Obez bireylerin beyaz yağ doku, bağışıklık sistemi hücre içeriği ve sayıları bakımından normal bireylerden farklılık gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca obezitenin çeşitli metabolik ve kronik hastalıklarla ilişkisi ve bu nedenle gelişebilen inflamasyonlara bağlı olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle IL-6, TNF- α , IL-1 gibi sitokinlerin ve kemokinlerin genlerinin obezite üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir.

1.1 Amaç

Bu tez çalışmasında, Denizli, Çivril yöresinde, vücut kütle indeksi temel alınarak, obez ve sağlıklı bireylerde, IL-6, rs1800795 (-174) G/C ve CXCL5 rs352046 (-156) G/C polimorfik odaklarının dağılımlarını çalışarak obezite üzerine olası etkilerini belirlemeyi amaçladık.

2. KURAMSAL BİLGİLER ve LİTERATÜR TARAMASI

2.1 Obezite Tanımı

Bireylerde beden yağsız kütlelerine göre vücuttaki yağ kütlelerinin artması ile beden kütle indeksi (BKİ) yükselmesi obezite ile sonuçlanır. DSÖ, çok sayıda klinik çalışmaya dayanarak dünya çapındaki insanların yaklaşık %20' sinin obezite sorunu olduğunu rapor etmiştir (Hossain vd 2007).

Gelişmiş ülkelerde, %20' den daha yüksek oranıyla salgın olma boyutundaki obezite endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas iskelet sistemi gibi tüm vücut sistemlerine ek olarak psikososyal durum üzerinde yarattığı olumsuz etkilerden dolayı pek çok sağlık problemlerine neden olmaktadır (WEB_1).

Obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkisi bilinmekte olup morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkisi de rapor edilmiştir. Obezitenin, T2DM (tip 2 diyabet), hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, felç ve birkaç kanser türü gelişme riskinin önemli derecede artması nedeniyle erken ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu da saptanmıştır (Yao vd 2014). Ek olarak, obez bireylerin yaşam kalitesi bir dizi psiko-sosyal faktör, osteoartrit, kronik ağrı, astım, safra kesesi hastalığı ve metabolik bozukluklar nedeniyle bozulmaktadır. Bununla birlikte, obezitenin bu hastalıkların kötüye gidişi için her zaman bir etken olmayabileceği de gözlenmiştir. Örneğin, obez bireylerin yaklaşık %30 oranında bu durumla ilişkili metabolik hastalıklara karşı korunmuş olduğu rapor edilmiştir (Song vd 2014).

Obezitede, beyaz yağ dokusunun genişlemesi, adipositlerde mekanik ve endoplazmik retikulum (ER) stresini indükleyerek serbest yağ asitlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin serbest kalmasına yol açar (Hotamisligil vd 1993, Weisberg vd 2003). Hotamisligil ve ark, TNF' nin obez bireylerde insülin duyarlılığı üzerinde olumsuz etkisi

olduğunu saptamışlardır (Hotamışlıgil vd 1993). Bu konuyla ilgili olarak, insülin direncinin gelişiminde obezite kaynaklı, düşük dereceli inflamasyon görünümünü destekleyen çok sayıda araştırma makalesi yayımlanmıştır (Wellen ve Hotamışlıgil 2005). Artan kanıtlar, düşük dereceli inflamasyonun insülin direnci ve T2DM' nin patogenezinde belirleyicilerden biri olabileceğini düşündürmektedir. IL-6' nın yüksek plazma ve yağ dokusu seviyeleri insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (Fernandez-Real vd 2001, Bastard vd 2000). Transkripsiyonel aktiviteyi düzenleyen IL-6 geninin promotöründe yer alan -174 C/G polimorfizminin, insülin direnci ile ilişkili güvenilir bir aday olduğu belirtilmektedir (Fishman vd 1998).

Obez bireylerdeki beyaz yağ doku, immün sistem hücre içeriği ve sayıları bakımından zayıf bireylerden farklıdır. Obez bireylerde doğal ve özgün bağışıklık hücre tiplerinin obez beyaz yağ dokuya sızdığı gösterilmiştir (Cancello vd 2006, Kern vd 2019). Bu bireylerin beyaz yağ dokusundaki proinflamatuvar M1 tipi makrofajlar, ölü adipositlerin çevresinde taç benzeri yapılar oluşturur ve bu durum obeziteye bağlı düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunur (Murano vd 2008). Obez beyaz yağ dokudaki M1 tipi makrofajlar, TNF- α ve interlökin-6 (IL-6)' nın ana kaynağıdır (Weisberg vd 2003). Beyaz adipoz dokuya immün hücre alt gruplarının göç etmesi ve aktivasyonuna paralel olarak TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin de artışına neden olur. Bu proinflamatuvar sitokinler sadece metabolik dokulardaki insülin etkisini bozmakla kalmaz, aynı zamanda kanser gelişimini de destekler.

2.2 Obezite Kriterleri

Obezite genel olarak vücutta yağ kütlesinin artmasıdır. Kadınlarda yağ oranı %35 ve erkeklerde %25' i geçtiğinde obezite teşhisi konulur. Obezite tanısı için en kolay hesaplama beden kütle indeksi hesaplamasıdır. Vücut ağırlığının kilogram cinsinden boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilen bu değer kişilerin ağırlıkları hakkında bilgi verir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Beden kütle indeksi sınıflaması

BKİ (kg/m²)	
<18	Zayıf
18.5-24.99	Normal
24.99-30	Şişmanlık öncesi
30-34.99	Şişman I. Derece
34.99-40	Şişman II. Derece
40>	Morbid Obez

Son yıllarda araştırmacılar vücuttaki toplam yağ miktarından çok, yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı üzerinde durmaktadırlar. Vücuttaki yağın bulunduğu bölge ve dağılımı, hastalıkların morbidite ve mortalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Genetik olarak erkek ve kadınlarda bölgesel yağ dağılımı farklılık göstermektedir. Android tip (erkek tipi, elma tip) obezitede yağ vücudun üst bölümünde bel, üst karın ve göğüs karında ve cilt altında toplanmaktadır. Jinoid tip (kadın tipi, armut tip) obezitede ise yağ, vücudun alt bölümünde kalça, uyluk, bacaklar ve cilt altında toplanmaktadır (Sencer ve Orhan 2005).

DSÖ' ne göre bel/kalça oranı kadınlarda 0.85' ten ve erkeklerde ise 1.0' dan fazla ise android tip obezite olarak kabul edilmektedir. Tek başına bel çevresi ölçümü, karın bölgesindeki yağ dağılımı ve sağlığın bozulmasında önemli ve pratik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Obezite ile ilgili araştırmalar yağın karın bölgesinde ve iç organlarda toplanması insülin direncine yol açması nedeniyle T2DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter gibi hastalıkların gelişimiyle ilişkili olduğunu işaret etmektedir (Janssen vd 2004).

Tablo 2.2. Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık oluşma riski ve bel çevresi ölçümleri

Cinsiyet	Bel çevresi	
	Risk (Uyarı sınırı) (=BKİ>25)	Yüksek risk (Eylem sınırı) (=BKİ>30)
Erkek	>94	>102
Kadın	>80	>88

Çocukluk ve puberte dönemi için, yetişkinlerde olduğu gibi belli bir sınıflandırma yerine fazla kilolu olma ve obezitenin tanımlanmasında farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. En sık kullanılan yöntemlerden birisi bireysel ve toplumsal düzeyde yüzdelik (persentil) ve/veya Z skor (standart skor) değerlerinin kullanılmasıdır. Ancak DSÖ tarafından 2006 yılında 0-5 yaş çocuklar için büyüme standartları 2007 yılında ise 5-19 yaş grubu çocuklar ve puberte dönemi için büyüme referans değerleri yayımlanmıştır. Böylece günümüzde çocukluk ve puberte döneminde yaşa göre BKİ değerleri, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmıştır.

DSÖ tarafından çocukluk ve puberte döneminde, 5 yaşın altındaki çocuklarda, fazla kilolu olma ve obezitenin sınıflandırılması; fazla kiloluluk $>+2$ SD (ortalama kilo + 2 standart deviasyon) veya $>97.$ yüzdelik (persentil), obezite, $>+3$ SD veya $>99.$ yüzdelik şeklinde tanımlanmaktadır. 5-19 yaş grubundaki çocuklar ve puberte döneminde ise fazla kiloluluk $>+1$ SD veya $>85.$ yüzdeliğin üzeri, obezite ise $>+2$ SD veya $>97.$ yüzdeliğin üzeri olarak değerlendirilmektedir (WEB_2).

2.3 Obezite Tiplendirme

Obeziteye neden olan etmenler tam olarak bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel etkenlerle birlikte aşırı beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliğinin obezite gelişiminde önemli olduğu kabul edilmektedir. Obezitenin genetik ilişkileri, ikizler ve evlatlık bireylerin ailesel etkileşimlerine bakılarak incelenmiştir. BKİ temel alınarak yapılan çalışmalarda, aynı yumurta ikizleri ve ayrı yumurta ikizleri ya da ayrı yetiştirilmiş aynı yumurta ikizlerinin BKİ varyasyonunda %70 oranında birikim göstermesi, obezitenin genetik yönü olduğunu vurgulamıştır. Bundan farklı olarak evlatlık çalışmalarında ise bu oran %30 olarak tespit edilmiştir. Aile çalışmalarında ise, BKİ için genetik taşıyım düzeyinin %25-40 arasında olduğu bildirilmiştir (Chavey vd 2009). Monogenik ve poligenik obezite olmak üzere bilinen iki tip obezite vardır.

2.3.1. Monogenik obezite

Tek mutasyon ile obezitenin meydana gelmesi monogenik obezite olarak tanımlanır. Genellikle nadir gözlenen çocukluk çağında başlayan obezite çeşididir (Mutch ve Clement 2006). İnsanda en yaygın bilinen monogenik obezite nedeni olan MC4R (Melanokortin 4 reseptörü) eksikliği üzerine yapılan çalışmalarda, bu genin

yetişkin ve çocuklarda %2-6 oranında obeziteden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Farooqi ve O'Rahilly 2006, Huvenne vd 2016).

2.3.2. Poligenik obezite

Birden fazla polimorfik gen ve çevresel etkileşimlerle gelişen bu tür obezitenin rastlanma sıklığı monogenik obeziteden daha yüksektir. Poligenik obeziteyi etkileyen genlerin tek başına BKİ üzerinde çok az etkin olduğu tespit edilmiştir. Poligenik genlerin hep birlikte etkilerinin yanı sıra aşırı yemek yeme, azalmış fiziksel aktivite, hormonlardaki değişimler, sosyoekonomik faktörler gibi çevresel faktörler de genlerin fenotipik ifadesini etkilerler (Clement 2006).

2.4 Obezite ve Gensel Yatkınlık

Hem insan hem de hayvan çalışmalarından elde edilen güçlü bulgular genlerin de obezite gelişiminde katkıda bulduklarını göstermiştir. Beslenme merkezinin enerji deposunun düzenlenmesindeki anormallikleri, bir rahatlama mekanizması olarak iştahı açan ya da kişiyi yemeye sevk eden anormal ve kalıtsal psikolojik faktörler, karbonhidrat ve yağ depolanmasıyla ilgili gensel yollardaki bozukluklar da etkiler.

Obezitenin genetik yönü ile ilgili çalışan bazı araştırmacılar yalnız diyabete yatkınlığı değil, aynı zamanda şişmanlama eğilimine de neden olduğu sanılan bir gen (OB geni) tanımlamıştır. Bu çalışmalarda tanımlanan genin bulunmadığı farelerin, şişmanlıkla ve yüksek yağ içerikli diyetle yakından bağlantılı olan T2DM' nin belirtilerini göstererek şişmanladıkları ve ne kadar yerse yesinler doymadıkları gözlenmiştir. Aynı araştırmacılara göre insanlarda da aynı gen varsa yalnız diyabet için değil obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar için de iyi bir hedef oluşturabileceği düşünülmektedir (Bouchard 2001).

Obezitede gensel faktörlerin etkisi oldukça karmaşık olmasına rağmen obezite ile ilişkili olduğu düşünülen farklı gen bölgeleri de çalışılmıştır. Leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin (POMC) prohormonu, prohormon konvertaz-1 (PC1) enzimi genlerindeki mutasyonların da obeziteye yol açtıkları bilinmektedir. Ayrıca adrenarjik reseptör genlerindeki polimorfizmlerin enerji ve metabolizma ile ilişkileri, adiponektin gen varyantlarının insülin direnci ile ilişkisi gibi obeziteye yatkınlıkta aday genler olduğunu göstermektedir (Kılınç ve Gözel 2018).

Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklara obezitenin multisistemik etkisi ve bunun yanında inflamasyon gelişimi nedeniyle immün sistem elemanları önem kazanmıştır. Son yıllarda sitokinler ve obezite ilişkilerine yönelik çalışmalarda kompleman sistemi elemanları, TNF- α , IL-6, IL-1 gibi farklı sitokin polimorfizmlerinin de obeziteye yatkınlığa etkileri çalışılmaktadır (Eder vd 2009, Tzanavari vd 2010, Wang ve He 2018, Ghanbari vd 2021).

2.5 IL-6 Genel Bilgiler

IL-6, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar, iskelet kası ve adipoz dokularının yanı sıra mikroplara yanıt olarak diğer hücrelerden salgılanan IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokin makrofajlar, B hücreleri, endotel hücreleri gibi çeşitli hücrelerde bulunan IL-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanarak etkisini gösterir. Doğal immün sistemde, karaciğeri akut faz proteinlerinin sentezi için uyararak vücutta akut faz yanıtının oluşumuna neden olur. Salgılanan IL-6 koloni-uyaran faktörlerle birlikte kemik iliği kök hücrelerini nötrofil gelişimi için uyarır. Özgün immün sistemde, IL-6 antikör üreten B hücrelerinin çoğalmasına etki eder. Bu etkilerine ek olarak, IL-6, TGF- β ile birlikte T hücrelerini IL-17 üreten Th17 hücrelerine farklılaşmasını uyarırken regülatör T hücrelerin farklılaşmasını ve işlevlerini de baskılar. İlginç olarak, neoplastik plazma hücrelerinin (miyeloma) büyüme faktörüdür ve bazı miyeloma hücre soyları otokrin büyüme faktörü olarak IL-6 salgılar (Abbas vd 2007).

Yağ dokusu IL-6 ekspresyonu, sistemik IL-6'nın yaklaşık %30'unu oluşturur ve obezite, dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonları, bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnci ile pozitif ilişkilidir (Bastard vd 2000). IL-6 ve yağ doku ilişkileri ile ilgili araştırmalar sonucunda da, sağlıklı bireylerin dolaşımında bulunan IL-6 miktarının %30'unun vücuttaki adipoz dokulardan kaynaklandığı tespit edilmiştir (Fruhbeck vd 2001). Ancak bugüne kadar, artan IL-6 üretiminin obeziteye zararlı ya da koruyucu etkisi olup olmadığı saptanamamıştır. Plazma IL-6 konsantrasyonları T2DM'nin gelişimini öngörür (Vozarova vd 2001) ve IL-6'nın periferik uygulaması kemirgenlerde ve insanlarda hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direncini indükler (Tsigos vd 1997). IL-6, kısmen IRS'nin (insülin reseptör substrat) aşağı regülasyonu ve SOCS-3 (sitokin sinyal baskılayıcı 3)'ün yukarı regülasyonu ile insülin sinyalini bozar (Rieusset vd 2004). IL-6'nın üretimindeki artışın insülin reseptörüne bağlanarak aktivitesini engelleyen bir protein olan SOCS3 molekülünün kısmen ekspresyonunu arttırarak insülin direncinin oluşumunda katkıda bulunduğu ve bu sitokinin özgün antikörlerle etkisi baskılandığında

obezite ile gelişen insülin direncinin düzeltilebildiği saptanmıştır (Ma vd 2019, Sabio vd 2008).

IL-6, karaciğerden diğer akut faz proteinlerinin de kana salgılanmasını uyarır. IL-6, lipoproteinlipaz aktivitesini, yağ asitlerinin sentezini ve yağ depolanmasını azaltır (Greenberg vd 1992). İnflamasyon dışında, IL-6' nın kemik yapısı, glikoz ve lipid metabolizmasında da önemli etkileri olduğu saptanmıştır. Obez bireyler, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında kan IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Mohamed-Ali vd 1997). Son yıllardaki yayınlarda, obezite gelişiminde IL-6' nın proinflamatuvar etkilerinin yanı sıra insülin direncine neden olabileceği rapor edilmiştir. Yapılan bir grup araştırmada, obez bireylerde artmış IL-6' nın BKİ ve bel çevresi artışı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir (Bastard vd 2000, Ma vd 2019). Ancak, diğer bir grup araştırmada da IL-6' nın metabolik homeostazda negatif bir etken olmasına karşın, IL-6 eksikliği olan farelerde yüksek yağlı diyetle beslenmeleri sonucu obezite ile birlikte insülin direnci ve karaciğer iltihabı geliştiği rapor edilmiştir (Ma vd 2019, Matthews vd 2010).

2.5.1 IL-6 SNP; rs1800795 (-174 G>C)

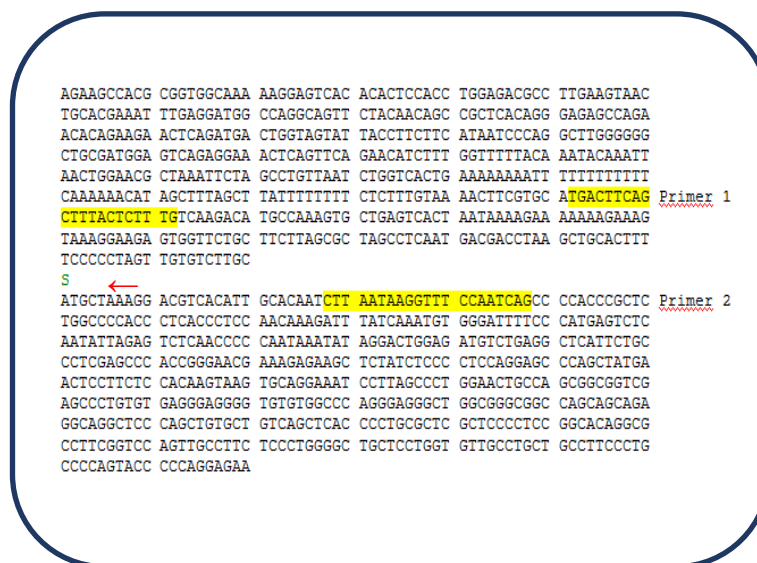
7. kromozomda (7p15.3), IL-6 geninin promotör bölgesinde, [7: 22727026 (GRCh38)] yer alan rs1800795 (Şekil 2.1), -174 polimorfizmi olarak da bilinmektedir. Bu polimorfik odak ilk defa Fishman vd. tarafından 1998' de juvenil kronik artritte çalışılmış ve tanımlanmıştır (Fishman vd 1998). IL-6, rs1800795 polimorfik odağı, yapılan çalışmalarda T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, çeşitli kanser tipleri ve obezite gibi hastalıklarda yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. IL-6 hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlandığı zaman JAK/STAT-3 (Janus kinase/signal and activator transducer of transcription, Janus kinaz/sinyal ve transkripsiyonun aktivatör dönüştürücüsü) yolağı ile hücrelerin işlevinde değişikliklere neden olur. Kansersiz hastalarda IL-6 aracılığıyla bu yolağın kalıcı STAT-3 aktivasyonu sağlaması açısından önemlidir (Kang vd 2019).

Yapılan çalışmalarda insanlardaki yağ dokusundan IL-6 salgılandığı ve serum seviyelerinin vücut yağ kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş ve bu ilişki çeşitli popülasyonlarda da doğrulanmıştır (Vozarova vd 2001, Himmerich vd 2006). Gen düzeyinde yapılan çalışmalarda da IL-6 gen transkripsiyonunun, promotör

bölgesindeki rs1800795 polimorfizmi tarafından in vitro olarak etkilendiği gösterilmiştir (Fishman vd 1998).

IL-6' nın, çeşitli hücre tipleri ve dokulardan kaynaklanan inflamatuvar bir belirteç olduğu (Mohamed-Ali vd 1997) ve insülin direncine yol açtığı bilinmektedir (Herbert vd 2005). Lipoliz ve yağ oksidasyonunu arttırması sebebiyle gen düzeyinde çalışmalar yapılmış ve IL-6, -174 (G>C) polimorfik odağı, C allelinin artmış yağ oksidasyonu ile ilişkili olduğu açıklanmıştır (Hoene ve Weigert 2008). IL-6 genindeki -174 (G>C) odağı GC genotipi ve C allelinin, bir süre kilo kaybından sonra kilo alımına karşı koruma sağladığı da gösterilmiştir (Goyenechea vd 2006). IL-6, rs1800795 (G/C) polimorfizmi görülen deneklerde yüksek yağ yüklemesinden sonra yağ oksidasyonunu arttırma yeteneğine (p=0.01) sahip olduğu belirtilmiştir (Corpeleijn vd 2010).

IL-6, rs1800795 odağı ile diğer hastalıkların ilişkileri de yoğun olarak araştırılmaktadır. Multipl sklerozlu hastalarda, -174, (G/C) dağılımının hastalığa duyarlılıkla ilişkili olduğu söylenmektedir (Benesova vd 2018). Benzer şekilde kolorektal kanser hastalarında, IL-6 serum düzeylerinin erken tanı için kullanılabileceği ve IL-6, rs1800795 polimorfik odağının diğer odaklarla birlikte değerlendirilerek hastalık etiolojisine katkı sağlayacağı vurgulanmıştır (Bekalp vd 2014). T2DM' li hastalarda yapılan bir çalışmada rs1800795 polimorfik odağının hastalık gelişimine katkısının olmadığı gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada diyabete duyarlılık üzerine, karmaşık transkripsiyonel etkileşimlerden dolayı, IL-6 haplotiplerinin de çalışılması gerektiği vurgulanmaktadır (Ghavimi vd 2016).



Şekil 2.1 IL-6, rs1800795 (-174, G/C) odağı kromozom 7p15.3 üzerinde yerleşimi (WEB_3)

2.6. CXCL5 Genel Bilgiler

Kemokinler düşük moleküler ağırlıklı (8-13 kD), küçük heparin bağlayıcı proteinler ve vücuttaki çeşitli hücrelerden salgılanan kemotaktik faktörlerdir (Baggiolini vd 1997). Son güncellemelere göre, 23 farklı reseptöre etki eden yaklaşık 50 kemokin olduğu saptanmıştır (Edderkaoui vd 2017). Kemokinler lökositlerin hareketini dolaşımdan dokuya ya da inflamasyon bölgelerine yönlendiren, lenfatik sistemde ise aktivasyon ve istirahat bölgelerine yönlendiren kemotaktik sitokinler olarak da tanımlanır. Ayrıca, kemokinler diğer inflamatuvar mediatörlerin üretimini ve salgılanmasını aktive eder (Charo ve Ransohoff 2006).

Obezite, yağ dokusunda makrofaj birikimi ile ilişkilidir, ancak fonksiyonel veriler net değildir (Chow vd 2007, Inouye vd 2007). Bu nedenle, monositin filtrasyonundan sorumlu olan kemokinler ve reseptörler, obez hastaların adipoz dokusundaki inflamatuvar sürecin düzenlenmesini daha iyi anlayabilmek için kapsamlı bir şekilde analiz edilmelidir (Huber vd 2008). Kemokinler ve kemokin reseptörleri, özellikle proinflamatuvar monositlerin hipertrofik yağ dokusuna alınmasıyla inflamatuvar lökosit akışını teşvik ederek veya destekleyerek obezitenin gelişimini kolaylaştırır (Yao vd 2014). Plata-Slaman ve ark enerji metabolizması ile kemokinlerin ilişkili olduğunu ve kronikleşen fizyopatolojik süreçlerde sitokinlerin sentezinin ve salınımının arttığını rapor etmişlerdir. Fizyopatolojik süreçler ve sitokin salınımının da anoreksiya ile ilişkili olduğunu söylemektedirler (Plata-Salaman vd 1996). Huber ve ark tarafından yapılan araştırmada, obez hastaların SC (subcutaneous, derialtı) ve visseral adipoz dokularında artmış sistemik iltihaplanma ile birlikte CC kemokinlerinin ve bu kemokin reseptörlerinin artmış ekspresyonu saptanmıştır (Huber vd 2008).

Kemokin-monosit-yağ doku ilişkilerinin obezite gelişimindeki etkilerinin aydınlatılması için kemokin ve reseptörlerinin gensel yapıları ve yağ dokudaki tüm hücrelerdeki ekspresyonunun kapsamlı bir şekilde analiz edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (Huber vd 2008). SC yağ dokusunun sistemik lipid metabolizmasındaki etkilerinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (Tran vd 2008). SC yağ dokusunun doğası, visseral yağ dokudan farklıdır ve birçok araştırmada bu yağ dokusunun işlevlerinin kilo kaybı, diyabet ve obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shimizu ve Walsh 2015). Kim ve ark tarafından, SC yağ dokusunun UV ışığı ile indüklenmesinin CXCL5, CCL20 ve CCL5 (RANTES) gibi adipokemokinler aracılığıyla trigliserit sentezini bozarak yağ doku homeostazını etkilediği rapor edilmiştir (Kim vd 2018). Bu çalışmaların dışında, kemokinlerin karaciğerde lipid birikmesinde önemli

rolleri olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (Kanda vd 2006, Weisberg vd 2006). Ayrıca proinflatuar CXCL12-CXCR4/CXCR7 sinyal eksenine ilişkili olarak obezite kaynaklı prostat kanserlerinin gelişebileceği de belirtilmektedir (Saha vd 2017). Kemokinlerin ve reseptörlerinin davranışındaki değişiklikler de çalışmalara konu olmaktadır. Barry ve ark farklı egzersiz programlarına tabi tutulan 37 aktif obez yetişkin içeren bir klinik çalışmada orta şiddette sürekli egzersizin, CCR2 (C-C kemokin reseptörü tip 2) için pozitif olan monositlerin yüzdesini ve CXCL5 reseptörü de olan CXCR2' nin monositlerdeki ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir (Barry vd 2017). Benson ve ark yaptığı araştırmada da Duffy antijen reseptörünün, insülin direnci ve yağ dokusunda inflamasyonun artışında kemokinlerin rolü olduğu vurgulanmıştır (Benson vd 2018).

CXCL5 (ENA-78, epithelial-neutrophil activating peptide-78) inflamatuvar hücreleri kemotaksi için uyaran bir kemokindir (Walz vd 1991, Walz vd 1997). CXCL5' in yağ dokusuna yerleşik makrofajlar tarafından salgılanan yeni bir kemokin olduğu ve dolaşımdaki CXCL5' in hem farelerde hem de insanlarda obezite gelişimi sırasında yüksek oranda arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Daha yüksek CXCL5 seviyesi, insülin dirençli olmayan obez hastalara kıyasla insülin dirençli hastalarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, TNF- etkisiyle adipoz dokudan CXCL5 salınımı artar. Bu, sonuçta CXCL5' in, TNF-' nin insülin direncindeki etkilerine aracılık ettiğini düşündürür. İnsülin dirençli obez farelerde anti-CXCL5 antikorunu veya CXCL5 reseptörü olan CXCR2' nin baskılanması ile hücrelerin uyarılmasının önlenmesi insülin duyarlılığını artırırken glikoz seviyelerini düşürür (Chavey vd 2009). Tüm bunlar göz önüne alındığında elimizdeki veriler CXCL5' in insülin direncini arttırdığını işaret etmektedir. Son olarak, obez bireylerde T2DM gelişimini öngörebilecek belirli polimorfizmleri bulmak için CXCL5 geninin analiz edilmesi önerilmektedir (Blagosklonny 2009).

Yapılan alışmalar ve yayınlar incelendiğinde, TNF-, IL-1 gibi proinflatuar sitokinlerin güçlü bir nötrofil toplama kemokini olan CXCL5 salınımına neden olması gelecekteki hastalık geni ve farmakogenetik çalışmalarında CXCL5' in aday gen olabileceği işaret edilmektedir.

2.6.1 CXCL5 SNP; rs352046 (-156 G>C)

CXCL5, 4. kromozomun q13.3 bölgesinde kodlanmaktadır. CXCL5 genindeki rs352046 olarak adlandırılan polimorfik odak ise [4: 73998833 (GRCh38.p13)] kemokin geninin promotör bölgesinde yer almaktadır (Şekil 2.2). Bu odağın CXCL5 ekspresyonunda görev alabileceği vurgulanmakta ve CXCL5 kemokini ekspresyon düzeylerini etkilediği işaret edilmektedir (Zineh vd 2006).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, polimorfik olduğu gösterilen CXCL5 geninde saptanan rs352046, rs425535 gibi odakların etkileri araştırılmıştır (Zineh vd 2006). CXCL5 rs352046, (-156, G>C) polimorfik odağının, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, Behçet hastalığı gibi hastalıklardaki olası etkileri araştırılmıştır (Zineh vd 2006, Zineh vd 2008, Beitelshees vd 2012, Arıkan vd 2021). Bunlarla beraber, özellikle, obezite patogenezinde CXCL5 rs352046 polimorfik odağının önemli bir belirteç olabileceği vurgulanmaktadır (Ranjbar vd 2008).



Şekil 2.2 CXCL5, rs352046 (-156, G/C) odağı kromozom 4q13.3 üzerinde yerleşimi (WEB_4)

2.7 Hipotez/Hipotezler

Obez bireylerde IL-6 ve CXCL5 gen polimorfizlerinin obeziteye yatkınlık ve hastalık gelişimine katkıları olduğu düşünülmektedir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1 Obez ve Sağlıklı Kontrollerin Seçimi

“Çivril Bölgesindeki Obez ve Normal Kilolu Bireylerde IL-6 ve CXCL5 Gen Polimorfizmlerinin Obezite Üzerindeki Etkisinin Saptanması” başlıklı çalışma için ilk aşamada Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay belgesi alındı (Etik Kurul No: 02.07.2019/12, Ek-3).

Çalışmamızda, Kerolight Sağlıklı Beslenme ve Diyet Danışmanlık Merkezi’ne başvuran tamamı gönüllü, her obez ve sağlıklı kontrolden ‘Genetik materyal üzerinde yapılacak araştırmalar bilgilendirilmiş gönüllü olur belgesi’ ile onay alınarak çalışma ile ilgili detaylı bilgi verildi. Çalışmamıza katılan tüm bireylerin vücut kompozisyon ölçümleri, Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA) teknolojisini kullanan Tanita marka MC-580 model tartı yardımıyla yapıldı. Antropometrik ölçümleri yapılan her bireyden kan örnekleri toplandı. Bu çalışmada 60 obez ile 59 sağlıklı kontrol bireylerinden alınan kan örneklerinden DNA saflaştırması yapıldı. Çalışmaya katılan 60 obez hastanın klinik bulguları Tablo 3.1’de verildi. Toplam 60 obez hasta ile 59 normal örneğin DNA’ları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız, obez ve sağlıklı kontrol bireylerinden elde edilen DNA örnekleri ile IL-6 ve CXCL5 polimorfizm çalışmaları için PCR ve restriksiyon enzim kesimleri (RFLP) yapılarak elde edilen veriler kullanılarak OR (Odd’s Ratio) değerleri %95 CI (confidential interval, güvenilirlik aralığı) değerleri hesaplanması olarak planlanmıştır (WEB_5).

Tablo 3.1. Çalışmaya katılan obez hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesi

Klinik Bulgular	Sayı (%)
Erkek	13 (21,66)
Kadın	47 (78,33)
Ergen-Obez (0-18 yaş arası)	2 (3,33)
Genç-Obez (18-65 yaş arası)	55 (91,66)
Genç-Yaşlı Obez (65-74 yaş arası)	3 (5)
Şişmanlık Öncesi (Pre-Obez) Fazla Kilolu (25.00 – 29.99)	28 (46,66)
Şişman I. Derece (30.00 - 34-99)	22 (36,66)
Şişman II. Derece (35.00 – 39.99)	7 (11,66)
Morbid Obez (>40.00)	3 (5)

3.2 Genomik DNA İzolasyonu

1. Potasyum EDTA'lı tüplere dört ml kan alındı.
2. Dört ml kan örneği üzerine 35 ml 1x retikülosit tuz çözeltisi eklendi, hafif biçimde karıştırıldı, 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
3. Santrifüj sonrası elde edilen çökelti, en az iki kez 1x retikülosit tuz çözeltisi ile yıkandı. Her seferinde 3000 rpm' de 15 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
4. Yıkama işleminden sonra çökelti üzerine 40 ml soğuk lizat çözeltisi eklenerek çözelti berraklaşmaya kadar buz içerisinde bekletildi. Çözelti berraklaştıktan sonra 6000 rpm' de 20 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
6. Çökelti üzerine, 15 ml 1xSTE çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve 6000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üst sıvı atıldı. Bu yıkama işlemi iki kez tekrarlandı.
7. Nükleer pellet üzerine, 0.45 ml 1xSTE çözeltisi eklenerek, vorteks ile karıştırıldı ve steril 15 ml'lik santrifüj tüpüne aktarıldı. Üzerine 100 µg/ml derişimde olacak şekilde proteinaz-K (20 mg/ml, Thermo Scientific) ve % 1 olacak şekilde SDS (sodyum dodesil sülfat) eklendi.
8. Tüp, 37°C' de gece boyu bekletildi.
9. Gece boyu bekletmeden sonra, tüp üzerine eşit miktarda doymuş fenol eklenerek iyice karıştırıldı. Karışım, 6000 rpm' de 20 dakika santrifüj edildi ve üst faz, temiz bir 15 ml' lik santrifüj tüpüne aktarıldı.
10. Üst faz üzerine eşit hacimde kloroform / izoamilalkol (24:1) karışımı eklendi ve karıştırıldı. Karışım 6000 rpm' de 20 dakika santrifüj edildi ve üst sıvı faz temiz bir cam tüpe aktarıldı.

11. Üst fazı üzerine, 10 ml saf etanol ve üst fazın 1/10' u oranında 3M sodyum asetat (pH: 5) eklendi. DNA, tüp içinde ipliksi görünüm aldıktan sonra steril mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

12. Mikrosantrifüj tüpü içerisinde bulunan DNA üzerine, 250 µl %70' lik etanol eklenerek karıştırıldı ve 11.000 rpm' de iki dakika santrifüj edilerek etanol atıldı.

13. DNA, 200µl steril saf suda çözüldü.

14. Elde edilen DNA' nın derişimi ve optik yoğunluk (OD₂₆₀) değeri spektrofotometrede (Eppendorf DNA Fotometre) ölçüldü.

15. Elde edilen DNA agaroz jel elektroforez ile görüntülenerek kontrol edildi.

Kullanılan Çözeltiler

5X Retikülosit Tuz Çözeltisi:

686 mM Sodyum Klorür, 25 mM Potasyum Klorür, 35 mM Magnezyum Klorür

Lizat Çözeltisi:

155 mM Amonyum Klorür, 10 mM Potasyum Bikarbonat,

0.1 mM Disodyum EDTA

STE (Salin-Tris-EDTA) Çözeltisi:

100 mM Sodyum Klorür, 10 mM TrisHCl (pH: 8.0), 1 mM EDTA (Disodyum Tuzu)

% 10 SDS:

10 gr SDS 100 ml distile suda çözülür.

3.3 IL-6 ve CXCL5 Genlerindeki Polimorfik Bölgelerin Çoğaltımı

60 obez ve 59 sağlıklı kontrollerden elde edilen DNA örneklerinde, IL-6 gen bölgesinde yer alan rs1800795 (G/C) odağı (Ghavimi vd 2016) ve CXCL5 gen bölgesinde yer alan rs352046 (G/C) odağının (Ranjbar vd 2008) kimliklendirilmesi için uygun oligonükleotitler ile ilgili gen bölgelerinin ayrı ayrı çoğaltımı gerçekleştirildi. Odakların bulunduğu bölgelere özgün primerler, baz sayıları ve üretici firma tarafından hesaplanan Tm dereceleri Tablo 3.2' de verilmiştir.

Tablo 3.2. PCR'da kullanılan primer dizileri (Ghavimi vd 2016, Ranjbar vd 2008)

	SNP	Primer	Primer dizisi	Baz sayısı	Tm (°C)
IL-6	rs1800795	IL795F	5'-TGACTTCAGCTTTACTCTTTG-3'	21	59,34
	(G/C)	IL795R	5'-CTGATTGGAAACCTTATTAAG-3'	21	55,09
CXCL5	rs352046	CX046F	5'- CTCCTCCTGGCCACCCTCGC-3'	20	69,14
	(G/C)	CX046R	5'-TCAAGCTTTGGGATGCTGGGGGA-3'	23	68,51

Tablo 3.3. PCR Karışım Bileşenleri

PCR bileşenleri	Miktar	Derişim
DNA	3 µl	1 µg / 50 µl
Tampon (ThermoFisher, 10X)	5 µl	1X mM
dNTPmix (0,5 mM) (ThermoFisher)	5 µl	0,2 mM
Mg ⁺² (ThermoFisher, 18mM)	5 µl	1,8mM
Primer 1 (10 pmol/µl)	1 µl	10 pmol
Primer 2 (10 pmol/µl)	1 µl	10 pmol
Taq DNA Polymerase (ThermoFisher) (5 U/µL)	0,2 µl	1 U / µl
dH ₂ O (steril)	29,8 µl	-
Toplam Hacim	50 µl	50 µl

Her odağa özgün PCR karışımı, Tablo 3.3' te verildiği şekilde hazırlanarak ısısal döngü cihazında (Technegene Thermocycler) Tablo 3.4' e uygun şekilde çoğaltımlar gerçekleştirildi. rs1800795 (G/C) odağı için primer eşleşme sıcaklığı 56°C olarak seçilirken, rs352046 (G/C) odağı için 60°C olarak ayarlandı. PCR çoğaltım ürünlerinin varlığı, %2,5' luk agaroz jelde elektroforez yapılarak görüntüleme cihazında (UVItec) kontrol edilerek kayıt altına alındı.

Tablo 3.4. Isısal döngü cihazında çoğaltım koşulları

Olay	Sıcaklık	Süre	Döngü
İlk Denatürasyon	94° C	10 dakika	1
Denatürasyon	94° C	30 saniye	
Primer eşleşmesi	Tm	30 saniye	35
Primer uzaması	72° C	30 saniye	
Son uzama	72° C	2 dakika	1

3.4 RFLP Yöntemi ile Gen Polimorfizmlerinin Saptanması

Araştırmamızda çalışılan odakların gen polimorfizmlerini saptamak için kullanılan enzimler ve kesim özellikleri Tablo 3.5' te verildi. IL-6 rs1800795 ve CXCL5 rs352046 bölgelerinin PCR ürünleri Tablo 3.6' da verildiği gibi RFLP reaksiyon karışımı hazırlandı. Enzim reaksiyon karışımları, enzim çalışma koşullarına uygun olarak gece boyu 37°C' de bekletildi. İlgili odaklar için elde edilen restriksiyon enzim kesim ürünleri %2,5' luk agaroz derişimli jellere yüklendi ve görüntüleme cihazında (UVItec) gözlenerek kaydedildi. Agaroz jel görüntüleri Tablo 3.5' te verilen kesim sonuçlarına göre değerlendirilerek istatistiksel analizleri yapıldı.

Tablo 3.5. RFLP yönteminde kullanılan enzimler ve kesim özellikleri (Ghavimi vd 2016, Ranjbar vd 2008)

	Polimorfik Odak	PCR Ürünü	Restriksiyon Enzimi	RFLP Sonucu
IL-6	rs1800795 (-174, G/C)	198 bp	Nla III	GG= 30 + 168 bç GC= 30 + 49 + 168 + 119 bç CC= 49 + 119 bç
CXCL5	rs352046 (-156, G/C)	114 bp	Nru I	GG= 19 + 95 bç GC= 19+95+114 bç CC= 114 bç

Tablo 3.6. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyon Karışımı

Kesim Bileşenleri	Miktar
PCR ürünü	10 µl
Tampon (10X)	3 µl
Restriksiyon Enzimi (10 U/ µl)	0,2 µl
Steril dH ₂ O	15,8 µl
Toplam karışım	30 µl

3.5 IL-6 ve CXCL5 Genlerinin Polimorfik Odaklarıyla İlgili Verilerin İstatistiksel Analizleri

Çalışmada incelenen obez bireyler ve sağlıklı kontrollerden elde edilen SNP odaklarına ait allel ve genotip verileri kullanılarak OR ve %95 CI değerleri hesaplandı (WEB_5). Obez ve sağlıklı kontrol gruplarında polimorfik odakların genotip ve allel frekansları hesaplandı. Ayrıca obez hastalar klinik bulgularına göre gruplandırılarak genotip ve allel dağılımlarına göre değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık, Bonferroni düzeltmesi sonucu ile elde edilen P^c değerinin 0,05' ten küçük olması koşuluyla kabul edildi.

Polimorfik odaklardan elde edilen PCR-RFLP sonuçları kullanılarak Arlequin ver 3.1 istatistiksel analiz programı ile her SNP odağının Hardy-Weinberg eşitliği (HWE, Hardy-Weinberg equilibrium) hesaplandı (Excoffier vd 2007).

4. BULGULAR

4.1 Obezite Hastalarının Klinik Bulguları

Araştırmamıza alınan 60 obez bireyin tüm klinik bulgularının dağılımları Tablo 3.1' de verilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerde obezite dışında eşlik eden klinik bir hastalık bulunmamaktadır.

Obez ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımları incelendiğinde, obez hastaların %78' ini kadınlar, %22' sini erkekler oluştururken sağlıklı kontrollerde de benzer şekilde %69' unu kadınlar, %31' ini erkek bireyler oluşturmaktadır. Tüm katılımcıların cinsiyet dağılımı incelendiğinde kadın örneklerin daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 4.1).

Obez hastalar yaş ve kilo ölçüm sonuçları DSÖ' nün belirlediği uluslararası kriterlere göre belirlenerek erkek ve kadın obez bireylerdeki dağılımları ayrı ayrı hesaplandı. (Tablo 4.2). Yaş kriterleri, ergen; 0-18 yaş arası, genç; 18-65 yaş arası; genç-yaşlı; 65-74 yaş arası şeklinde belirlendi. Kilo kriterlerine uygun BKİ (beden kütle indeksi) değerleri, şişmanlık öncesi 24.99 - 30.00 kg/m² arası, 1. derece şişman 30.00 - 34.99 kg/m² arası; 2. derece şişman 34.99 - 40 kg/m² arası ve morbid obez, > 40.00 kg/m² şeklinde değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerde ise bu kriterlere paralel olarak boy ve kilo değerleri ile hesaplanan BKİ sonuçları yaş faktörü de göz önünde bulundurularak 18,50 - 29,99 kg/m² arası normal, 18,50 kg/m²' den az olanlar düşük ağırlıklı (zayıf) kabul edilerek örnekler kontrol grubuna seçildi (WEB_6).

Tablo 4.1. Obez ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

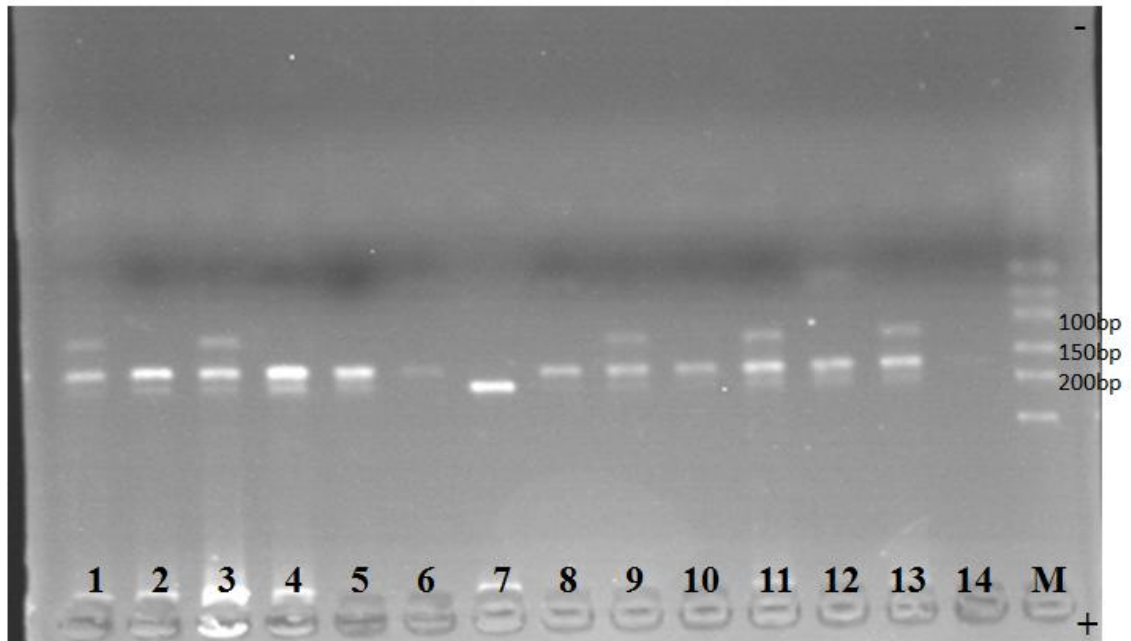
	Hasta sayı (%)	Kontrol sayı (%)	Toplam katılımcı (%)
	60 (100)	59 (100)	119
Erkek	13 (22)	18 (31)	31 (26)
Kadın	47 (78)	41 (69)	88 (74)

Tablo 4.2: Çalışmaya katılan obez erkek ve kadınlarda klinik bulguların dağılımı

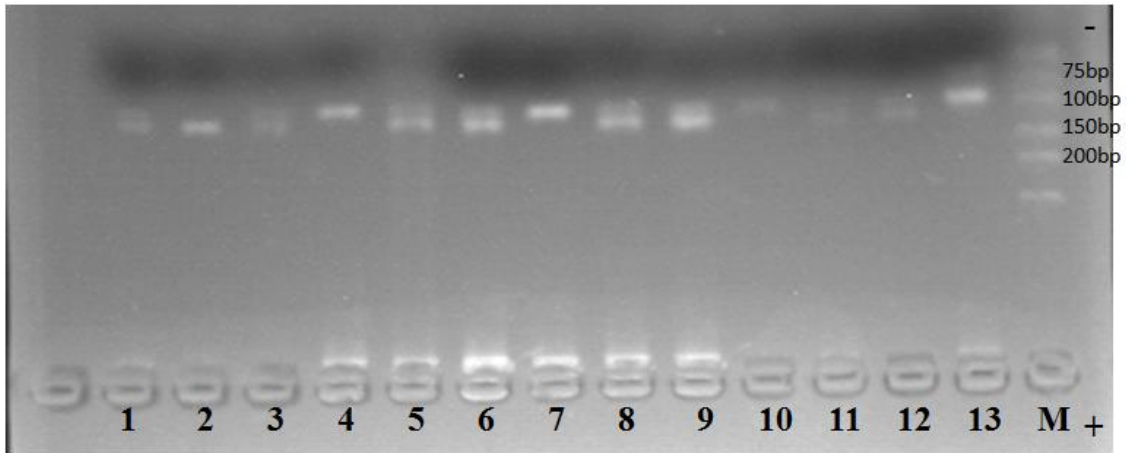
Klinik Bulgular	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı (%)
Ergen-Obez	1 (7.69)	1 (2.12)
Genç-Obez	10 (76.92)	45 (95.74)
Genç-Yaşlı Obez	2 (15.38)	1 (2.12)
Şişmanlık Öncesi (Pre-Obez) Fazla Kilolu	6 (46.15)	22 (46.80)
Şişman I. Derece	6 (46.15)	16 (34.04)
Şişman II. Derece	1 (7.69)	6 (12.76)
Morbid Obez	0 (0)	3 (6.38)

4.2 IL-6 ve CXCL5 GEN Polimorfizmleri ile İlgili PCR-RFLP Sonuçları

IL-6 rs1800795(G/C) odağı PCR örneklerinin, Nla III enzim kesim sonuçları kesim saptandığında C, kesim olmadığında G alleli olarak (C+, G-) değerlendirildi (Şekil 4.1). CXCL5 rs352046 (G/C) odağında ise PCR örnekleri Nru I enzim kesim sonuçlarına göre enzim kesimi saptandığı zaman G, kesim saptanmadığında C alleli (C-, G+) olarak kabul edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. IL-6 rs1800795(G/C) odağı PCR örnekleri Nla III enzim kesiminin elektroforez sonuçları (1,3,9,11,13; GC genotipi, 2,4,5,6,8,10,12,14; GG genotipi, 7; CC genotipi; M; GeneRuler ULR, 10-300 bp, ThermoFisher)



Şekil 4.2. CXCL5 rs352046 (G/C) odağı PCR örnekleri Nru I enzim kesiminin elektroforez (1,3,5,6,8,9,11,12; GC genotipi, 2; CC genotipi 4,7,10,13; GG genotipi, M; GeneRuler ULR, 10-300 bp, ThermoFisher)

4.3 IL-6 ve CXCL5 Gen Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi

Obez ve normal sağlıklı bireylerin IL-6 geninde rs1800795 odağı ile CXCL5 gen bölgesindeki rs352046 odağının PCR-RFLP yöntemiyle elde edilen sonuçları obez hastalar için, Ek-1' de, sağlıklı kontrol grubu için Ek-2' de verilmiştir. OR ve %95 CI değerleri hesaplamaları Tablo 4.4' te değerlendirildi. Hesaplama sıfır değerleri sorun oluşturacağından 0,5 değeri tüm verilere ilave edilerek hesaplama yapıldı (WEB_5). Ayrıca obez hastalar ve kontrollerde genotip ve allel dağılımlarının P^a değerleri de hesaplanarak Bonferroni düzeltmesi yapıldı (P^c). Polimorfik odaklardan elde edilen PCR-RFLP sonuçları ile rs1800795 ve rs352046 odaklarının HWE değerleri hesaplandı. IL-6 rs1800795 odağının her iki grupta da HWE ile uyumlu olduğu bulunmuştur. CXCL-5 rs352046 bölgesinin obez grubunda HWE ile uyumlu olmasına karşın kontrol grubunda HWE ile uyumlu olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Obez hastalar ve sağlıklı kontrollerde SNP odaklarının Hardy-Weinberg eşitliği p-değeri bulguları

Odak	Grup	Genotip sayısı	Gözlenen Heterozigotluk	Beklenen Heterozigotluk	P- değeri	Standart Sapma (s.s.)
IL6	Obez	60	0.11667	0.12647	1.00000	0.00000
rs1800795	Kontrol	59	0.28814	0.24873	0.59006	0.00161
CXCL5	Obez	60	0.43333	0.37815	0.31298	0.00139
rs352046	Kontrol	59	0.50847	0.41098	0.00063	0.04346

Çalışmamızda, obez hasta ve kontrol gruplarının SNP odakları genotip ve allel frekansları incelendiğinde, her iki grupta da IL-6 rs1800795 odağının GG genotipi frekansının (obez grubu %88,33 ve kontrol grubu %72,88) en yüksek olduğu bulunmuştur. IL-6 rs1800795 genotip frekanslarının dağılımı obez ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında hem GG hem de GC genotiplerinin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptandı ($p=0,0373$). Ancak CC genotipinin her iki grupta da bulunmaması önemli bir bulgudur. Obez ve sağlıklı kontrol grupları arasında G ve C allellerinin frekanslarında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p= 0,0496$). Ayrıca genotip bulgularına paralel olarak, C alleli, OR ve %95 CI değerleri incelendiğinde obezite için risk oluşturmadığı ve koruyucu gen olabileceği söylenebilmektedir (OR=0.3949, %95 CI=0.1562-0.9986, $p=0,0496$) (Tablo 4.4). Ancak p değerlerine Bonferroni düzeltmesi uygulandığında obez ile kontrol gruplar arasında farkın kaybolduğunu da saptadık. Ayrıca C allelinin OR ve %95 CI değerleri, bu odağın obezite için risk oluşturmadığı veya koruyucu gen olabileceğini işaret etmektedir. Buna karşın G alleli verileri bu allelin hastalık için risk oluşturabileceğini, hastalık gelişimine katkı sağlayabileceğini bir diğer deyişle obeziteden sorumlu gen olabileceğini göstermektedir (OR=2.5322, %95 CI=1.0014-6.4029, $p=0,0496$).

CXCL5, rs352046 odağında ise, her iki grup arasında genotipik ve alleller açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol örneklerinde SNP genotip ve allel frekansları

SNP	Obez Hasta n= 60 (%)	Kontrol n= 59 (%)	OR (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	53 (88.33)	43 (72.88)	2.8173 (1.0626-7.4694)	0.0373	0.1119
GC	7 (11.66)	16 (27.11)	0.3550(0.1339-0.9411)	0.0373	0.1119
CC	0 (0)	0 (0)	0.9835 (0.0192-50.3820)	0.9934	2.9802
G	113 (94.16)	102 (86.44)	2.5322 (1.0014-6.4029)	0.0496	0.0992
C	7 (5.83)	16 (13.55)	0.3949 (0.1562-0.9986)	0.0496	0.0992
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	32 (53.33)	28 (47.45)	1.2653 (0.6159-2.5994)	0.5218	1.5654
GC	26 (43.33)	30 (50.54)	0.7392 (0.3591-1.5217)	0.4120	1.236
CC	2 (3.33)	1 (1.69)	2.0000 (0.1764-22.6709)	0.5758	1.7274
G	90 (75)	86 (72.88)	1.1163 (0.6255-1.9921)	0.7097	1.4194
C	30 (25)	32 (27.11)	0.8958 (0.5020-1.5987)	0.7097	1.4194

4.3.1. Obez ve kontrol gruplarında klinik bulgulara göre polimorfik odakların değerlendirilmesi

Çalışmamızda, obez hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında EK-1' deki PCR-RFLP sonuçları her polimorfik odağın genotip ve allel dağılımları gruplardaki cinsiyet, yaş ve BKİ dağılımlarına göre hesaplandı. Toplam katılımcılar içerisinde, BKİ, yaş ve cinsiyet göz önüne alındığında ileri yaşlarda olan bireylerin hesaplamaları yapılarak 18.5-29.99 aralığı normal ağırlık olarak kabul edilip, bu bireyler kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Beden kütle indeksi (BKİ) değerleri yaş ilerledikçe doğal olarak değişebilir. Çalışmamıza katılan obez ve sağlıklı kontrol grubundaki her bireyin BKİ değeri yaş ve kilo kriterleri kullanılarak hesaplandı. Tablo 4.5' te BKİ'nin yaş ve kiloya göre değişimi verilmiştir (Baysal 2008). Bu kriterlere göre obez ve sağlıklı kontrollerin SNP genotip ve allel sayıları hesaplanarak Tablo 4.6' da verildi. Bu verilere göre, obez hastalarda en fazla pre-obez (şişmanlık öncesi fazla kilolu) hasta (28 kişi), en az morbid obez (3 kişi) bulunmaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Yaşa göre uygun BKİ değerleri

Yaş (Yıl)	BKİ
19-24	19-24
25-34	20-25
35-44	21-26
45-54	22-27
55-65	23-28
65+	24-29

Obez ve kontrol gruplarında cinsiyet (erkek/ kadın) dağılımları Tablo 4.1' de gösterildiği gibi, obez hastalarda kadın / erkek oranı 3,61 iken sağlıklı kontrollerde bu oran 2,28 olarak hesaplandı. Her grubun erkek ve kadınlarında SNP odakları genotip ve allel dağılımları sırasıyla Tablo 4.7 ve Tablo 4.8' de verildi.

Yaş kriteri; DSÖ'nün 2020' de yeni düzenlemesine uygun olarak ergen (0-18 yaş), genç (18-65 yaş) ve genç-yaşlı (65-74 yaş) şeklinde üç gruba ayrıldı (Tablo 4.6). Buna göre; her iki grupta da en fazla genç birey sayısı fazla olmasının yanında iki grup arasındaki yaş dağılımı birbirine benzerdir. Buna göre obez katılımcıların %91' i genç kategorisinde yer alırken bu durum kontrol grubunda %84' tür. Ergen katılımcıların %20' si obezken %80' i kontrol grubunda yer alır. Yaşlı katılımcıların %75' i obezken %25'i kontrol grubunda yer almıştır. Klinik bulgularına göre ayrılan hasta ve sağlıklı kontrol bireylerinde genotip ve allel sayıları her SNP için hesaplandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Obez ve kontrol gruplarında cinsiyet, yaş ve BKİ' ne göre SNP genotip ve allel dağılımları

	sayı	IL-6 rs1800795 (G>C)					CXCL5 rs352046 (G>C)				
		GG	GC	CC	G	C	CC	CG	GG	C	G
Cinsiyet											
Obez -Erkek	13	10	3	0	23	3	1	6	6	8	22
Obez- Kadın	47	43	4	0	90	4	1	20	26	22	72
Kontrol-Erkek	18	16	2	0	34	2	0	13	5	13	23
Kontrol-Kadın	41	27	14	0	68	14	1	17	23	19	63
Yaş											
<i>Ergen (0-18 yaş arası)-Obez</i>	2	2	0	0	4	0	0	1	1	1	3
<i>Ergen (0-18 yaş arası)-Kontrol</i>	8	8	0	0	16	0	0	3	5	3	13
<i>Genç (18-65 yaş arası)-Obez</i>	55	50	5	0	105	5	2	23	30	27	53
<i>Genç (18-65 yaş arası)-Kontrol</i>	50	34	16	0	68	16	1	26	23	28	72
<i>Genç-Yaşlı (65-74 yaş arası)-Obez</i>	3	2	1	0	5	1	0	2	1	2	4
<i>Genç-Yaşlı (65-74 yaş arası)-Kontrol</i>	1	1	0	0	2	0	0	1	0	1	1
BKİ											
Zayıf (düşük ağırlıklı) (kontrol)	3	3	0	0	6	0	0	1	2	1	5
Normal (kontrol)	56	40	16	0	96	16	1	29	26	31	81
Şişmanlık öncesi (Pre-obez) fazla kilolu (hasta)	28	23	5	0	51	5	2	9	17	13	43
Şişman I. Derece (hasta)	22	21	1	0	43	1	0	13	9	13	31
Şişman II. Derece (hasta)	7	6	1	0	13	1	0	3	4	3	11
Morbid Obez (hasta)	3	3	0	0	6	0	0	1	2	1	5

Obez ve kontrol gruplarında kadın bireyler arasındaki genotip ve allel frekansları incelendiğinde, IL-6 rs1800795 GG genotipi ve G alleli her iki grup kadınlarında yüksek frekansta bulunmalarının yanında istatistiksel olarak da anlamlı farklılık hesaplandı (Tablo 4.7). CC genotipi ise her iki grupta da saptanmadı. GC genotipi (OR=0.1794, %95CI=0.0534 - 0.6022, p=0,0054) ve C alleli (OR=0.2159, %95CI=0.0680 - 0.6852, p=0,093) obez kadınlarda koruyucu genotip ve allel olduğunu göstermektedir.

CXCL5, rs352046 odağında obez ve kontrol kadın bireyler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Obez ve kontrol kadınlarda genotip ve allel frekansları

SNP	Obez Kadın n= 47 (%)	Kontrol Kadın n= 41 (%)	OR (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	43 (91.48)	27 (65.85)	5.5741 (1.6606 - 18.7105)	0.0054	0.0162
GC	4 (8.51)	14 (34.14)	0.1794 (0.0534 - 0.6022)	0.0054	0.0162
CC	0 (0)	0 (0)	0.8737 (0.0170 - 45.0163)	0.9465	2.8395
G	90 (95.74)	68 (82.92)	4.6324 (1.4595 - 14.7029)	0.0093	0.0186
C	4 (4.25)	14 (17.07)	0.2159 (0.0680 - 0.6852)	0.0093	0.0186
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	26 (55.31)	23(56.09)	0.9609 (0.4082 - 2.2618)	0.9272	2.7816
GC	20 (42.55)	17 (41.46)	1.0458 (0.4475 - 2.4437)	0.9272	2.7816
CC	1 (2.12)	1 (2.43)	0.8696 (0.0527 - 14.3579)	0.9177	2.7531
G	72 (76.59)	63 (76.82)	0.9870 (0.4897 - 1.9892)	0.9708	1.9416
C	22 (23.40)	19 (23.17)	1.0132 (0.5027 - 2.0419)	0.9708	1.9416

Obez ve kontrol grupları erkek bireylerde ise IL-6, rs1800795 ve CXCL5, rs352046 odakları genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.8). Bunun yanında rs1800795 odağı için G alleli obezlerde %88 ve kontrollerde %94 olarak her iki grup erkeklerde en sık karşılaşılan allel olmuştur. CXCL5, rs352046 odağında da benzer şekilde G alleli obezlerde %69 ve kontrollerde %63 olmak üzere erkeklerde en fazla karşılaşılan alleldir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Obez ve kontrol erkeklerde genotip ve allel frekansları

SNP	Obez Erkek n=13 (%)	Kontrol Erkek n= 18 (%)	OR* (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	10 (76.92)	16 (88.88)	0.4167 (0.0589 - 2.9460)	0.3803	1.1409
GC	3 (23.07)	2 (11.11)	2.4000 (0.3394 - 16.9689)	0.3803	1.1409
CC	0 (0)	0 (0)	1.3704 (0.0255 - 73.5061)	0.8768	2.6304
G	23 (88.46)	34 (94.44)	0.4510 (0.0698 - 2.9139)	0.4029	0.8058
C	3 (11.53)	2 (5.55)	2.2174 (0.3432 - 14.3273)	0.4029	0.8058
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	6 (46.15)	5 (27.77)	2.2286 (0.4968 - 9.9974)	0.2954	0.8862
GC	6 (46.15)	13 (72.22)	0.3297 (0.0735 - 1.4789)	0.1473	0.4419
CC	1 (7.69)	0 (0)	4.4400 (0.1670 - 118.0117)	0.3731	1.1193
G	18 (69.23)	23 (63.88)	1.5543 (0.5401 - 4.4732)	0.4135	0.827
C	8(30.76)	13(36.11)	0.6434 (0.2236 - 1.8515)	0.4135	0.827

Yaş kriterlerine göre her yaş grubu kendi içinde genotip ve allel frekansları bakımından incelendi. Obez ve kontrol grupları ergen bireylerde IL-6, rs1800795 ve CXCL5, rs352046 odakları genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.9). Bunun yanında rs1800795 odağı için G alleli obezlerde %100 ve kontrollerde %100 olarak her iki grup ergenlerde en sık karşılaşılan allel olmuştur. CXCL5, rs352046 odağında da benzer şekilde G alleli obezlerde %75 ve kontrollerde %81 olmak üzere ergenlerde en fazla karşılaşılan alleldir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Ergen hasta ve kontrollerde genotip ve allel frekansları

SNP	Obez Ergen n=2 (%)	Kontrol Ergen n= 8 (%)	OR* (95% CI)	P ^a	P ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	2 (100)	8 (100)	0.2941 (0.0046 - 18.9567)	0.5648	1.6944
GC	0 (0)	0 (0)	3.4000(0.0528 - 219.1394)	0.5648	1.6944
CC	0 (0)	0 (0)	3.4000(0.0528 - 219.1394)	0.5648	1.6944
G	4 (100)	16 (100)	0.2727 (0.0047 - 15.7515)	0.5301	1.0602
C	0 (0)	0 (0)	3.6667(0.0635 - 211.7703)	0.5301	1.0602
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	1 (50)	5 (62.50)	0.6000 (0.0265 - 13.5827)	0.7483	2.2449
GC	1 (50)	3 (37.50)	1.6667 (0.0736 - 37.7298)	0.7483	2.2449
CC	0 (0)	0 (0)	3.4000(0.0528 - 219.1394)	0.5648	1.6944
G	3 (75)	13 (81.25)	0.6923 (0.0520 - 9.2106)	0.7806	1.5612
C	1 (25)	3 (18.75)	1.4444 (0.1086 - 19.2172)	0.7806	1.5612

Obez ve kontrol gruplarının genç bireyleri (18-65 yaş) arasındaki genotip ve allel frekansları incelendiğinde, IL-6, rs1800795 GG genotipi ve G alleli her iki grup gençlerde yüksek frekansta bulunmalarının yanında istatistiksel olarak da anlamlı farklılık hesaplandı (Tablo 4.10). CC genotipi ise her iki grupta da saptanmadı. GC genotipi OR ve p değerleri incelendiğinde (OR=0.2125 %95CI=0.0711-0.6350, p=0.0056), obezite için koruyucu genotip olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca OR ve p değerleri C allelinin de (OR=0.2500 %95CI=0.0880 - 0.7104, p=0.0093) genç obezlerde koruyucu allel olabileceğini göstermektedir (Tablo 4.10).

CXCL5, rs352046 odağında genç obez ve kontrol bireyler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.10). P değerlerinde Bonferroni düzeltmesi yapıldığında da sonuçların aynı olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.10. Genç hasta ve kontrol bireylerde genotip ve allel frekansları

SNP	Obez Genç n=55 (%)	Kontrol Genç n= 50 (%)	OR* (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	50 (90.90)	34 (68)	4.7059 (1.5749 - 14.0617)	0.0056	0.0168
GC	5 (9.09)	16 (32)	0.2125 (0.0711 - 0.6350)	0.0056	0.0168
CC	0 (0)	0 (0)	0.9099 (0.0177 - 46.7156)	0.9625	2.8875
G	105 (95.45)	84 (84)	4.0000 (1.4076 - 11.3666)	0.0093	0.0186
C	5 (4.54)	16 (16)	0.2500 (0.0880 - 0.7104)	0.0093	0.0186
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	30 (54.54)	23 (46)	1.4087 (0.6530 - 3.0387)	0.3823	1.1469
GC	23 (41.81)	26 (52)	0.6635 (0.3068 - 1.4348)	0.2971	0.8913
CC	2 (3.63)	1 (2)	1.8491 (0.1625 - 21.0395)	0.6203	1.8609
G	83 (75.45)	72 (72)	1.1955 (0.6459 - 2.2128)	0.5698	1.1396
C	27 (24.54)	28 (28)	0.8365 (0.4519 - 1.5483)	0.5698	1.1396

Genç-yaşlı obez ve kontrol grupları bireylerde IL-6, rs1800795 ve CXCL5, rs352046 odakları genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.11). Bunun yanında rs1800795 odağı için G alleli obezlerde %83 ve kontrollerde %100 olarak her iki grup genç-yaşlılarda en sık karşılaşılan allel olmuştur. CXCL5, rs352046 odağında da benzer şekilde G alleli obezlerde %66 ve kontrollerde %50 olmak üzere genç-yaşlılarda en fazla karşılaşılan alleldir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Genç-Yaşlı hasta ve kontrollerde genotip ve allel frekansları

SNP	Obez Genç-Yaşlı n=3 (%)	Kontrol Genç-Yaşlı n= 1 (%)	OR* (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	2 (66.66)	1 (100)	0.5556 (0.0126 - 24.5152)	0.7610	2.283
GC	1 (33.33)	0 (0)	1.8000 (0.0408 - 79.4292)	0.7610	2.283
CC	0 (0)	0 (0)	0.4286 (0.0055 - 33.5983)	0.7034	2.1102
G	5 (83.33)	2 (100)	0.7333 (0.0214 - 25.0898)	0.8634	1.7268
C	1 (16.66)	0 (0)	1.3636(0.0399 - 46.6546)	0.8634	1.7268
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	1 (33.33)	0 (0)	1.8000 (0.0408 - 79.4292)	0.7610	2.283
GC	2 (66.66)	1 (100)	0.5556 (0.0126 - 24.5152)	0.7610	2.283
CC	0 (0)	0 (0)	0.4286 (0.0055 - 33.5983)	0.7034	2.1102
G	4 (66.66)	1 (50)	2.0000 (0.0775 - 51.5958)	0.6760	1.352
C	2 (33.33)	1 (50)	0.5000 (0.0194 - 12.8989)	0.6760	1.352

Obez hasta grubunda pre-obez olan ve olmayan bireylerde IL-6, rs1800795 ve CXCL5, rs352046 odakları genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.12). Bunun yanında rs1800795 odağı için G alleli pre-obezlerde %91 ve pre-obez olmayanlarda %96 olarak her iki grup hastalarda da en sık karşılaşılan allel olmuştur. CXCL5, rs352046 odağında da benzer şekilde G alleli pre-obezlerde %76 ve pre-obez olmayanlarda %73 olmak üzere hastalarda en fazla karşılaşılan alleldir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Obez hasta grubunda pre-obez olan ve olmayan hastalarda genotip ve allel frekansları

SNP	Hasta pre-obez olanlar n=28 (%)	Hasta pre-obez olmayanlar n= 32 (%)	OR* (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	23 (82.14)	30 (93.75)	0.3067 (0.0545 - 1.7255)	0.1799	0.5397
GC	5 (17.85)	2 (6.25)	3.2609 (0.5796 - 18.3472)	0.1799	0.5397
CC	0 (0)	0 (0)	1.1404 (0.0219 - 59.3513)	0.9481	2.8443
G	51 (91.07)	62 (96.87)	0.3290 (0.0612 - 1.7675)	0.1950	0.39
C	5 (8.92)	2 (3.12)	3.0392 (0.5658 - 16.3265)	0.1950	0.39
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	17 (60.71)	15 (46.87)	1.7515 (0.6264 - 4.8975)	0.2854	0.8562
GC	9 (32.14)	17 (53.12)	0.4180 (0.1457 - 1.1993)	0.1048	0.3144
CC	2 (7.14)	0 (0)	6.1321(0.2820 - 133.3507)	0.2484	0.7452
G	43 (76.78)	47 (73.43)	1.1964 (0.5205 - 2.7498)	0.6728	1.3456
C	13 (23.21)	17 (26.56)	0.8358 (0.3637 - 1.9211)	0.6728	1.3456

Obez hasta grubunda 1. derece obez olan ve olmayan hasta bireylerde IL-6, rs1800795 ve CXCL5, rs352046 odakları genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.13). Bunun yanında rs1800795 odağı için G, 1. derece obez olanlarda %97 ve 1. derece obez olmayanlarda %92 olarak her iki grup hastalarda da en sık karşılaşılan allel olmuştur. CXCL5, rs352046 odağında da benzer şekilde G alleli, 1. derece obez olanlarda %70 ve 1. derece obez olmayanlarda %77 olmak üzere hastalarda en fazla karşılaşılan alleldir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Obez hasta grubunda 1. derece obez olan ve olmayan hastalarda genotip ve allel frekansları

SNP	Hasta 1. derece Obez olanlar n=22 (%)	Hasta 1. derece Obez olmayanlar n= 38 (%)	OR* (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	21 (95.45)	32 (84.21)	3.9375 (0.4418 - 35.0921)	0.2194	0.6582
GC	1 (4.54)	6 (15.78)	0.2540 (0.0285 - 2.2634)	0.2194	0.6582
CC	0 (0)	0 (0)	1.7111 (0.0328 - 89.2550)	0.7901	2.3703
G	43 (97.72)	70 (92.10)	3.6857 (0.4290 - 31.6677)	0.2345	0.469
C	1 (2.27)	6 (7.89)	0.2713 (0.0316 - 2.3312)	0.2345	0.469
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	9 (40.90)	23 (60.52)	0.4515 (0.1548 - 1.3167)	0.1453	0.4359
GC	13 (59.09)	13 (34.21)	2.7778 (0.9411 - 8.1991)	0.0643	0.1929
CC	0 (0)	2 (5.26)	0.3244 (0.0149 - 7.0702)	0.4740	1.422
G	31 (70.45)	59 (77.63)	0.6871 (0.2958 - 1.5962)	0.3829	0.7658
C	13 (29.54)	17 (22.36)	1.4554 (0.6265 - 3.3811)	0.3829	0.7658

Obez hasta grubunda 2. derece obez olan ve olmayan hasta bireylerde IL-6, rs1800795 ve CXCL5, rs352046 odakları genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.14). Bunun yanında rs1800795 odağı için G, 2. derece obez olanlarda %92 ve 2. derece obez olmayanlarda %94 olarak her iki grup hastalarda da en sık karşılaşılan allel olmuştur. CXCL5, rs352046 odağında da benzer şekilde G alleli, 2. derece obez olanlarda %78 ve 2. derece obez olmayanlarda %74 olmak üzere hastalarda en fazla karşılaşılan alleldir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Obez hasta grubunda 2. derece obez olan ve olmayan hastalarda genotip ve allel frekansları

SNP	Hasta 2. derece Obez olanlar n=7 (%)	Hasta 2. derece Obez olmayanlar n= 53 (%)	OR* (95% CI)	<i>P</i> ^a	<i>P</i> ^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	6 (85.71)	47 (88.67)	0.7660 (0.0783 - 7.4975)	0.8188	2.4564
GC	1 (14.28)	6 (11.32)	1.3056 (0.1334 - 12.7793)	0.8188	2.4564
CC	0 (0)	0 (0)	7.1333 (0.1315 - 387.0586)	0.3349	1.0047
G	13 (92.85)	100 (94.33)	0.7800 (0.0869 - 7.0008)	0.8244	1.6488
C	1 (7.14)	6 (5.66)	1.2821 (0.1428 - 11.5070)	0.8244	1.6488
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	4 (57.14)	28 (52.83)	1.1905 (0.2425 - 5.8446)	0.8299	2.4897
GC	3 (42.58)	23 (43.39)	0.9783 (0.1990 - 4.8091)	0.9784	2.9352
CC	0 (0)	2 (3.77)	1.3733 (0.0599 - 31.4625)	0.8426	2.5278
G	11 (78.57)	79 (74.52)	1.2532 (0.3251 - 4.8307)	0.7431	1.4862
C	3 (21.42)	27 (25.47)	0.7980 (0.2070 - 3.0761)	0.7431	1.4862

Obez hasta grubunda morbid obez olan ve olmayan hasta bireylerde IL-6, rs1800795 ve CXCL5, rs352046 odakları genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.15). Bunun yanında rs1800795 odağı için G alleli, morbid obez olanlarda %100 ve morbid obez olmayanlarda %94 olarak her iki grup hastalarda da en sık karşılaşılan allel olmuştur. CXCL5, rs352046 odağında da benzer şekilde G alleli morbid obez olanlarda %83 ve morbid obez olmayanlarda %74 olmak üzere hastalarda en fazla karşılaşılan alleldir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Obez hasta grubunda morbid obez olan ve olmayan hastalarda genotip ve allel frekansları

SNP	Hasta Morbid Obez n=3 (%)	Hasta Morbid Obez olmayanlar n= 57 (%)	OR* (95% CI)	P^a	P^c
IL-6 rs1800795 (G/C)					
GG	3 (100)	50 (87.71)	1.0396 (0.0487 - 22.1921)	0.9802	2.9406
GC	0 (0)	7 (12.28)	0.9619 (0.0451 - 20.5335)	0.9802	2.9406
CC	0 (0)	0 (0)	16.4286 (0.2817 - 957.9848)	0.1772	0.5316
G	6 (100)	107 (93.85)	0.9070 (0.0465 - 17.6825)	0.9486	1.8972
C	0 (0)	7 (6.14)	1.1026 (0.0566 - 21.4957)	0.9486	1.8972
CXCL5 rs352046 (G/C)					
GG	2 (66.66)	30 (52.63)	1.8000 (0.1544 - 20.9880)	0.6390	1.917
GC	1 (33.33)	25 (43.85)	0.6400 (0.0549 - 7.4675)	0.7218	2.1654
CC	0 (0)	2 (3.50)	3.1714 (0.1264 - 79.6002)	0.4827	1.4481
G	5 (83.33)	85 (74.56)	1.7059 (0.1913 -15.2128)	0.6324	1.248
C	1 (16.66)	29 (25.43)	0.5862 (0.0657 - 5.2277)	0.6324	1.248

5. TARTIŞMA

Obezite veya aşırı kilolu bireylerin sayısındaki artışa neden olan etkenler tam olarak bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel etkenlerle birlikte yüksek enerjili besinlerin tüketilmesi, günlük kişisel işlerde ve mesleki aktivitelerde harcanan enerjinin azalması kabul edilmektedir. Obezite insanların yaşam kalitesini düşürmekte, beraberinde getirdiği veya eşlik ettiği hastalıklar nedeniyle sağlık sektörünün yükünü arttırmaktadır. Bunun yanında insanlar üzerinde sebep olduğu psikolojik baskı nedeniyle de ciddi bir stres faktörü olarak görülmektedir. Ayrıca son yıllarda obezitenin multisistemik etkisi ve inflamasyon gelişimi nedeniyle, kompleman sistemi elemanları, TNF- α , IL-6, IL-1 gibi farklı sitokin polimorfizmlerinin de obeziteye yakınlığa etkileri çalışılmaktadır (Eder vd 2009, Tzanavari vd 2010, Wang ve He 2018, Ghanbari vd 2021).

IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar, iskelet kası ve adipoz dokularının yanı sıra mikroplara yanıt olarak diğer hücrelerden de salgılanır. Yağ dokusu IL-6 ekspresyonu, sistemik IL-6' nın yaklaşık %30' unu oluşturur. Obez bireylerin dolaşımındaki IL-6 konsantrasyon değişimleri ile bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Bastard vd 2000).

CXCL5 lökositleri inflamasyon bölgelerine yönlendiren kemotaktik sitokinler olarak da tanımlanan önemli kemokinlerden biridir. CXCL5' in yağ dokusuna yerleşik makrofajlar tarafından salgılandığı ve dolaşımdaki TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler hücrelerden güçlü bir nötrofil toplama kemokini olan CXCL5 salınımına neden olması gelecekteki hastalık geni ve farmakogenetik çalışmalarında CXCL5' in aday gen olarak gücünü arttırmaktadır. Bu nedenle CXCL5' in obezite ve diyabet ile olası ilişkisi üzerine araştırmalar son yıllarda artmaktadır (Chavey vd 2009, Blagosklonny 2009). CXCL5' in hem farelerde hem de insanlarda obezite gelişimi sırasında yüksek oranda arttığı rapor edilmiştir (Chavey vd 2009).

Bu tez çalışmasında, Denizli, Çivril yöresinde, obez ve sağlıklı bireylerde, IL-6, rs1800795 (-174) G/C ve CXCL5 rs352046 (-156) G/C polimorfik odaklarının dağılımlarını çalışarak hastalık üzerine olası etkilerini belirlemeyi amaçladık.

DSÖ, dünya çapında obezite konusunun çok sayıda klinik çalışmaya dayanarak insanların yaklaşık %20' sini ilgilendirdiğini tahmin etmektedir. DSÖ verileri, 2016 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin 1,9 milyardan fazlasının fazla kilolu olmasının yanı sıra, fazla kiloluların 650 milyondan fazlasının da obez durumda olduğunu işaret etmektedir. 2016' da 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %39' u (erkeklerin %39' u ve kadınların %40' ı) aşırı kiloludur. Genel olarak, 2016' da dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık %13' ü (erkeklerin %11' i ve kadınların %15' i) obezdir. Bizim çalışmamızda da toplam 88 kadın (47 obez, 41 kontrol) ve 31 erkek (13 obez, 18 kontrol) incelendiğinde; obezite dağılımı, kadınlarda %53,40 erkeklerde ise %41,9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, IL-6 rs1800795 odağı GG genotip frekansının obez ve kontrol gruplarında yüksek olduğu (sırasıyla, %88,33 ve %72,88) gözlenmesinin yanı sıra hem GG hem de GC genotip frekans dağılımlarında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0373$). İstatistiksel analizler, IL-6, rs1800795 C allelinin obezite için risk oluşturmadığını buna karşın G allelinin obezite riski oluşturabileceğini işaret etmektedir (Tablo 4.4). Sonuçlarımıza benzer şekilde, Ukrayna' da koroner arter ve obezite sorunu olan hastalarda IL-6, rs1800795 G allel frekansının yüksek olduğu ve bu hastalarda GG genotipinin kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Kravchun 2020).

Goyenechea ve ark tarafından Kanadalı 106 gönüllüde (BKİ; $33,2 \pm 5,3$ kg/m^2), IL-6 rs1800795 polimorfizmini taşıma ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar geliştirme riski arasındaki potansiyel ilişki değerlendirilmiştir. C alleli taşıyan deneklerin, G alleli taşıyan homozigotlardan daha yüksek plazma insülin konsantrasyonları ve sistolik kan basıncına sahip oldukları gösterilmiştir. C alleli varlığının, GG genotipine sahip deneklerle karşılaştırıldığında insülin direnci indeksinin homeostaz modeli değerlendirmesinde bir artışa neden olduğu belirtilmektedir ($p<0,001$). Bu veriler, aşırı vücut ağırlığına sahip kişilerde IL-6 rs1800795 gen polimorfizminin C allelinin ortaya çıkmasını, obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların, özellikle de insülin direncinin gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Goyenechea vd 2007).

Mısırdaki 9.5-18 yaş aralığındaki gençlerde yapılan IL6 rs1800795 ile obezite ilişkilerinin incelendiği araştırmada, obez gençlerde kontrol grubuna göre IL-6 serum

seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmada obez grubunda IL-6 rs1800795 GC genotip frekansı (%93,7) yüksek olmasının yanı sıra kontrollerde GG genotip frekansının (%70,6) yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar rs1800795 odağının IL-6 ekspresyonunu etkilediğini ve C allelinin obezite gelişimini etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (İbrahim vd 2017).

Pramudji ve ark Endonezya'da yaptıkları araştırmada obez grubunda IL-6, rs1800795 CC genotipi taşıyan bireylerde GG ve GC genotiplerini taşıyanlara göre daha yüksek CRP ve düşük IL-6 seviyeleri bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bu araştırmada CC genotip (%47,2 obez grubu, %28,1 kontrol grubu) ve C allel (35,3 obez grubu, 25,8 kontrol grubu) frekansının obez grubunda daha yüksek olması nedeniyle C allelinin obezite gelişiminde risk faktörü olabileceğini vurgulamışlardır (Pramudji vd 2019).

Son olarak, Hu ve ark obezite ve IL-6 rs1800795 ilişkisini aydınlatmak için Çinli 7210 vakayı içeren on uygun araştırma makalesindeki verilerle meta-analiz çalışmaları sonucunda, IL-6, rs1800795 C allelinin obezitenin gelişiminde rolü olabileceğini rapor etmişlerdir (Hu vd 2018).

Tez çalışmamızda, obez ve kontrol gruplarını cinsiyet açısından gruplandırdığımızda hem obez hem de kontrol kadın ve erkeklerde, IL-6 rs1800795, GG genotipi ile G alleli en yüksek frekansa sahip olduğu görülmektedir (Tablo 4.6). Obez kadın ve normal kadın gruplarının genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına karşın erkek gruplarında önemli fark olmadığı gözlemlendi. (Tablo 4.7, Tablo 4.8).

Joffe ve ark Güney Afrika'da kadınlarda obezite ve IL-6 rs1800795 ilişkilerini araştırdıkları araştırmada beyaz tenli kadınlarda düşük BKİ ile C allelinin ilişkili olmasına karşın siyah tenli kadınlarda herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Araştırmacılar farklı toplumlarda farklı bulgular elde edilmesinin genetik ve çevresel etkenlerin etkin olabileceğini vurgulamışlardır (Joffe vd 2014).

Tez çalışmamızda yaş gruplarına göre değerlendirme yaptığımızda, obez bireyler grubunda 'genç-obez' bireylerin %91,66 oranında olması nedeniyle IL-6, rs1800795 GG genotipi ve G allel frekans dağılımlarının genç-obez ve genç-normal grupları arasında istatistiksel olarak da anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 4.10). Bu gruplarda CC genotipinin olmaması ve istatistiksel analizler, IL-6, rs1800795 C

allelinin obezite gelişiminde koruyucu olabileceğini işaret etmektedir. Benzer şekilde, Romanya'da 102 obez ve 110 normal BKİ olan çocuklarda yapılan bir araştırmada da IL-6, rs1800795 CC genotipinin obezite için koruyucu bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (Oana vd 2014). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında (1992-2018 yılları arası) bizim bulgulardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Gholamiab ve ark, Odds oranı (OR), sabit ve rastgele etki modeli ile tahmin edilen, yaş statülerine göre alt grup analizi yapılan araştırmalarında, IL-6, rs1800795 C allelinin, obezite ve aşırı kilo riskini arttırdığı ve obezite riski etkisinin, farklı yaş durumlarında yaklaşık olarak benzer olduğu tespit edilmiştir (Gholamiab vd 2019). Çalışmamızda da obez hastalar ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasının yanında, BKİ' ye göre gruplara ayrılmış olan obez hastalar rs1800795, genotip ve allel frekansları açısından incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna rağmen kadın ve genç gruplardan elde edilen genotip ve allel frekansları arasında anlamlı farklar bulunmaktadır.

Obezite ile CXCL5 ilişkilerini araştıran diğer çalışmada orta yaşlı ve yaşlı kişilerde serum CXCL5 düzeyleri ve glukoz, insülin, lipid profili, inflamatuvar belirteç ve adipokin değerleri de ölçülmüştür. Dolaşımda artmış CXCL5 konsantrasyonlarının obezite, inflamasyon, adipokinler ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak daha yüksek hiperkolesterolemi riski ile ilişkilendirilmesine karşın insülin direnci ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (Yang vd 2010). Bu çalışmadan farklı olarak obez sedanter kadınlarda, serum CXCL5, TNF- α ve insülin direnci indeksi üzerindeki etkileri araştırılmış belirlenen egzersiz programı sonrasında katılımcıların vücut ağırlığı, bel çevresi, bel-kalça oranı, vücut yağ kütlesi yüzdesi, açlık kan şekeri ve insülin seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca, önemli ölçüde serum CXCL5 seviyelerinde ($p < 0.001$) azalma izlenmiş, insülin direncinde iyileşme meydana gelmiştir (Zehsaz vd 2014). Obezite ile serum veya plazma CXCL5 konsantrasyon ilişkileriyle ilgili çalışmalara ek olarak gen düzeyinde de çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın bu açıdan literatüre değerli katkıları olacağını düşünmekteyiz.

CXCL5 rs352046 (-156, G/C) polimorfizmleri ile ilgili işlevsel verilerin yetersiz olmasına rağmen, Zineh ve ark sağlıklı yetişkinlerde plazma CXCL5 konsantrasyonlarının lökosit üretimindeki farklılıklar ile ilişkilerini saptamak için yaptıkları araştırmada rs352046 C allelini taşıyan bireylerde CXCL5 plazma konsantrasyonunun yüksek olduğunu vurgulamışlardır. (Zineh vd 2006). Bu nedenle çalışmamıza dahil ettiğimiz bu odağın çeşitli hastalıkların ve obezitenin gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir (Amoli vd 2005, Chavey vd 2009).

Çalışmamızda CXCL5, rs352046 (-156, G/C) gen polimorfizmi ve obezite üzerindeki olası etkilerine dair anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yaş, cinsiyet ve BKİ verilerine göre gruplandırılan obez ve kontrol grup allel ve genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Obezite ve CXCL5 rs352046 (-156, G/C) odağı ilişkileri ile ilgili olarak sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz kaynakça bulunamamıştır. Bu nedenle CXCL5 rs352046 (-156, G/C) polimorfizmi ile hastalık ilişkilerini araştıran çalışmalarını kısaca özetledik.

T2DM' li hastalarda araştırılan CXCL5, rs352046 G/C polimorfizminin diyabet patogenezinde önemli rol oynayabileceği vurgulanmıştır. İran' da yapılan bir çalışmaya göre diyabetli hastalarda rs352046, GC ve CC genotipleri sıklığı ve C allel frekansı yüksek olarak bulunmuştur (Ranjbar vd 2008).

CXCL5 özellikle nötrofil aktivasyonun uyarılmasının yanı sıra anjiyogenezi destekleyen bir kemokin olduğu da saptanmıştır. Bu nedenle, Dimberg ve ark yaptığı çalışmada, CXCL5 protein seviyesinin kolorektal kanser (CRC) dokularında normal mukozaya kıyasla değişip değişmediğini, kontrollere kıyasla CRC hastalarından alınan plazma CXCL5 seviyeleri ile CXCL5 rs352046 odağındaki polimorfizm ilişkilerini incelemişlerdir. CXCL5 rs352046 G alleli taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında, C alleli taşıyıcısı olan hastalarda daha yüksek CXCL5 konsantrasyonuna sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Dimberg vd 2007).

Bu çalışmalara ek olarak, multisistemik inflamatuvar hastalık olan Behçet hastalarında da CXCL5, rs352046 G allelinin hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini vurgulamışlardır (Arıkan vd 2021).

Çeşitli hastalıklar ve obezite ile CXCL5 rs352046 (-156, G/C) ilişkilerini inceleyen çalışmalardaki sonuçların birbirinden farklı olması araştırmaların farklı hastalıklarda ve farklı coğrafyalarda yapılmasının bir sonucu olabilir. Tüm bu çalışmalar farklı popülasyonlar karşılaştırılarak ve farklı doğrulama teknikleri kullanılarak değerlendirilmelidir. Tez çalışmamızdan elde edilen veriler de gelecekteki hastalık-gen ilişkilendirme çalışmalarında aday gen olarak CXCL5' in gücüne katkıda bulunması yönünden önem kazanmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda IL-6 gen polimorfizmi ve obezite üzerindeki olası etkilerine dair anlamlı bir fark, GG genotipi ve G alleli obezite için riskli, GC genotipi ve C alleli ise koruyucu etkisi olduğu yönündedir. Bu sonuçlar ışığında Çivril bölgesinde IL-6 rs1900795 polimorfik odağının obezite için değerli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Obezite ve IL-6 rs1900795 odağı ile ilgili sonuçlarımız Ukrayna (Kravchun 2020) ve Romanya' da (Oana vd 2014) yapılan çalışmalarla uyumludur. Fakat sonuçlarımız Güney Afrika (Joffe vd 2014), Mısır (İbrahim vd 2017), Endonezya (Pramudji vd 2019) ve Çin' de (Hu vd 2018) yapılan araştırmaların sonuçlarıyla çelişkilidir. Araştırmalarda, obezite ve IL-6 rs1900795 ilişkilerinde farklı sonuçlar elde edilmesi farklı etkenler nedeniyle olabilir. Birincisi, çalışmamızın sadece Çivril gibi küçük bir bölgeyle sınırlı olmasıdır. İkincisi, çalışmaya alınan obez ve kontrol grubundaki olgu sayısının küçük olmasından kaynaklanabilir. Üçüncüsü, çalışmaların dünyanın farklı coğrafyalarında yapılmasından kaynaklanabilir, çünkü farklı gensel yapıya sahip olma olasılığı ve farklı çevresel etkenler sonuçlardaki farklılığın temelini oluşturabilir. Dördüncüsü, bu konuyla ilgili olarak obeziteye etkisi bilinen ghrelin, leptin, adiponektin gibi hormonlar ve IL-1, TNF- α gibi sitokinler ve bu etkenlerin reseptörlerindeki polimorfizmlerin obeziteyle ilişkilerinin araştırılması sonucunda yeni bilgilerin elde edilmesi ile obezitenin engellenmesinde tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine de katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda CXCL5 gen polimorfizmi ve obezite üzerindeki olası etkilerine dair anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Obezite ve CXCL5, rs352046 polimorfizmi arasındaki ilişkileri araştıran başka bir kaynak bulamadığımız için karşılaştırma yapılamamıştır.

Çivril yöresine ait obezite-IL6 rs1800795 (G/C) ve obezite-CXCL5 rs352046 (G/C) olası ilişkilerini saptamayla ilgili tez çalışmamız, daha fazla olguyu içeren ve obezite ile ilişkili olduğu düşünülen sitokinleri ve reseptörlerini içeren araştırmaların obezitenin gensel etkenlerinin aydınlatılmasında önemli olduğunu önermektedir.

7. KAYNAKLAR

Abbas A, Lichtman A, Pillai S. "Effector Mechanisms of Immune Responses", Cellular and Molecular Immunology, **Saunders Elsevier**, Philadelphia, 2007, s.267-321.

Amoli MM, Larijani B, Thomson W, Ollier WER, Gonzalez-Gay MA. Two polymorphisms in the epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide (ENA-78) gene. **Dis Markers** 2005; 21: 75–77.

Arıkan S, Atalay A, Öztürk Ö, Duygulu Ş, Atalay EÖ. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the CXCR1, CXCR2 and CXCL5 with the Behçet's Disease in Denizli Province of Turkey. **Clin Exp Dermatol** 2021; 46: 1462-1470.

Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: An update. **Annu Rev Immunol** 1997; 15 (1), 675–705.

Barry JC, Simtchouk S, Durrer C, Jung M E, Little, JP. Short-term exercise training alters leukocyte chemokine receptors in obese adults. **Med Sci Sports Exerc** 2017; 49 (8), 1631–1640.

Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85 (9): 3338–3342.

Baysal A, Aksoy M, Bozkurt N, Merdol TK, Pekcan G, Besler T, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM, Yıldız E. Diyet El Kitabı, **Hatiboğlu Yayınevi**, 2008, 592.

Beitelshees AL, Aquilante CL, Allayee H, Langae TY, Welder GJ, Schofield RS, Zineh I. CXCL5 polymorphisms are associated with variable blood pressure in cardiovascular disease-free adults. **Hum Genomics** 2012; 6:9.

Bekalp İ, Mamur BA, Yıldırım DD, Tamer L, Çolak T, Aras N. İnterlökin-6 ve interlökin-18 gen polimorfizmlerinin ve plazma düzeylerinin kolorektal kanser ile ilişkisi. **Mersin Univ Sağlık Bilim Derg** 2014; 7 (2).

Benesova Y, Vasku A, Bienertova-Vasku J. Association of interleukin 6, interleukin 7 receptor alpha, and interleukin 12B gene polymorphisms with multiple sclerosis, **Acta Neurol Belg** 2018; 118:493–501.

Benson TW, Weintraub DS, Crowe M, Yiew NKH, Popoola O, Pillai A, et al. Deletion of the Duffy antigen receptor for chemokines (DARC) promotes insulin resistance and adipose tissue inflammation during high fat feeding. **Mol Cell Endocrinol** 2018; 473, 79–88.

Blagosklonny MV. Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases. **Aging** 2009; 1: 281-288.

Bouchard CL. The genetics of human obesity: Recent progress. **Bull Mem Acad R Med Belg** 2001; 156 (10-12): 455-464.

Cancello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, Coussieu C, Basdevant A, Bar Hen A, Bedossa P, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. **Diabetes** 2006, 55, 1554–1561.

Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. **N Engl J Med** 2006; 354 (6), 610–621.

Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, Clape C, Iankova I, Teyssier J, Annicotte J, Schmidt J, Matakis C, Yamamoto H, Sanches R, Guma A, Stich V, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. **Cell Metab** 2009; 9 (4): 339-349.

Chow FY, Nikolic-Paterson D J, Ma FY, Ozols E, Rollins BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. **Diabetologia** 2007; 50 (2): 471-480.

Clement K. Genetics of human obesity. **CR Biologies** 2006; 329: 608-22.

Corpeleijn E, Petersen L, Holst C, Saris WH, Astrup A, Langin D, MacDonald I, Martinez JA, Oopert J, Polak J, Pedersen O, Froguel P, Arner P, Sørensen TIA, Blaak EE. Obesity related Polymorphisms and Their Associations with the Ability to Regulate Fat Oxidation in Obese Europeans: The NUGENOB Study. **Obesity** 2010; 18 (7):1369-77.

Dimberg J, Dienus O, Löfgren S, Hugander A, Wågsäter D. Expression and gene polymorphisms of the chemokine CXCL5 in colorectal cancer patients. **Int J Oncol** 2007; 31 (1): 97-102.

Edderkaoui B. Potential Role of Chemokines in Fracture Repair. **Front Endocrinol** 2017; 8, 39.

Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. **Inflamm Res** 2009; 58:727–736.

Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. **Evol Bioinform Online** 2007; 1:47-50.

Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans, **Endocr Rev** 2006; 27 (7): 710–718.

Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86 (3):1154-9.

Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6 Transcription and Plasma IL-6 Levels, and an Association with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. **J Clin Invest** 1998; 102 (7); 1369-1376.

Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **Am J Physiol-Endoc M** 2001; 280 (6): E827–E847.

Gholamiab M, Sharific F, Shahriarid S, Khoshnevisane K, Larijanib B, Amolid MM. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity: A systematic review and meta-analysis. **Cytokine** 2019; 123: 154769.

Ghanbari M, Maragheh SM, Aghazadeh A, Mehrjuyan SR, Hussen BM, Shadbad MA, Dastmalchi N, SafaralizadehR. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies, **Int Immunopharmacol**, 2021; 96: 107765, 1-11.

Ghavimi R, Sharifi M, Mohaghegh MA, Mohammadian H, Khadempour S, Rezaei H. Lack of association between rs1800795 (-174 G/C) polymorphism in the promoter region of interleukin-6 gene and susceptibility to type 2 diabetes in Isfahan population. **Adv Biomed Res** 2016; 5:18.

Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Caluo JC, Scow PO, Jablons D. IL-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: A possible role for IL-6 in cancer cachexia. **Cancer Res** 1992; 52: 4113-4116.

Goyenechea E, Dolores-Parra M, AlfredoMartínezJ. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma 2 gene polymorphisms. **Br J Nutr** 2006; 96 (5): 965-72.

Goyenechea E, Parra D, Martínez JA. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. **Metab Clin Exp** 2007; 56: 1643–1648.

Herbert A, Liu C, Karamohamed S, Schiller J, Liu J, Yang Q, et al. The -174 IL-6 GG genotype is associated with a reduced risk of type 2 diabetes mellitus in a family sample from the National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study. **Diabetologia**. 2005; 48: 1492-1495.

Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, Pollmächer T. TNF-alpha, soluble TNF receptor and interleukin-6 plasma levels in the general population. **Eur Cytokine Net** 2006;17 (3):196-201.

Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. **Obes Rev** 2008; 9 (1):20-9.

Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World -A Growing Challenge. **N Engl J Med** 2007; 356: 3.

Hotamisligil, GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: Direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science** 1993; 259: 87–91.

Hu M, Yu Z, Luo D, Zhang H, Li J, Liang F, Chen R. Association between -174G>C polymorphism in the IL-6 promoter region and the risk of obesity: A meta-analysis. **Medicine** 2018; 97 (33): e11773.

Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G. et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose

tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (8): 3215–3221.

Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts* 2016; 9: 158–173.

Ibrahim OM, Gabre AA, Sallam SF, El-Alameey IR, Sabry RN, Galal EM, Tawfik SM, Zarouk WA, Mosaad RM, Ramadan A. Influence of Interleukin-6 (174G/C) Gene Polymorphism on Obesity in Egyptian Children. *Maced J Med Sci* 2017;5 (7): 831-835.

Inouye KE, Shi H, Howard JK, Daly CH, Lord GM, Rollins BJ, Flier JS. Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue. *Diabetes*, 2007; 56(9), 2242–2250.

Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (3): 379–384.

Joffe YT, der Merwe L, Evans J, Collins M, Lambert EV, September AV, Goedecke JH. Interleukin-6 gene polymorphisms, dietary fat intake, obesity and serum lipid concentrations in black and white South African women. *Nutrients* 2014; 6 (6): 2436-2465.

Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006; 116 (6), 1494–1505.

Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity* 2019; 50, 1007-1023.

Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, Ostermann AL, Wunderlichand CM, Wunderlich FT. Obesity-Induced TNF and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation-Driven Liver and Colorectal Cancers. *Cancers* 2019; 11 (1): 24.

Kılınc F, Gözel N. Obezite ve Genetik. *Firat Med J* 2018; 23: 9-13.

Kim EJ, Kim YK, Kim S, Kim JE, Tian YD, Doh EJ, et al. Adipochemokines induced by ultraviolet irradiation contribute to impaired fat metabolism in subcutaneous fat cells. *Br J Dermatol* 2018; 178 (2), 492–501.

Kravchun PG, Kadykova OI, Ryndina NG, Krapivko SO, Kozhyn MI, Zolotaikina VI. Relationship Between Interleukin-6 Gene Polymorphism and Heart Failure in Patients With Coronary Artery Disease and Obesity. *Wiadomości Lek* 2020; 73 (8).

Ma D, Wang Y, Zhou G, Wang Y, Li X. Review: the Roles and Mechanisms of Glycoprotein 130 Cytokines in the Regulation of Adipocyte Biological Function. *Inflammation* 2019; 42 (3): 790-798.

Matthews VB, Allen TL, Risis S, Chan MH, Henstridge DC, Watson N, Zaffino LA, et al. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance. *Diabetologia* 2010; 53 (11): 2431-2441.

Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz A, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (12): 4196–4200.

Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, Cinti S. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. **J Lipid Res** 2008; 49, 1562–1568.

Mutch DM, Clement K. Genetics of human obesity. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2006; 20: 647-64

Oana MC, Claudia B, Carmen D, Ana Maria P, Septimiu V, Claudiu M. The role of IL-6 572 C/G, 190 C/T, and 174 G/C gene polymorphisms in children's obesity. **Eur J Pediatr** 2014; 173(10): 1285–1296.

Plata-Salaman CR, Sonti G, Borkoski JP, Wilson CD, Ffrench-Mullen JMH. Anorexia Induced by Chronic Central Administration of Cytokines at Estimated Pathophysiological Concentrations. **Physiol Behav** 1996; 60 (3), 867-875.

Pramudji H, Demes CM, Dewi K, Tasmini T, Ahmad HS. Association of -174 G>C interleukin-6 gene polymorphism with interleukin-6 and C-reactive protein levels and obesity: A case-control study among people/residents of Western Indonesia. **Med J Malaysia** 2019; 74 (5): 400-404.

Ranjbar SH, Amiri P, Zineh I, Langaee TY, Namakchian M, Heshmet R, Sajadi M, Mirzaee M, Rezazadeh E, Balaei P, Bazzaz JT, Gonzalez-Gay MA, Larijani B, Amoli M. CXCL5 Gene Polymorphism Association with Diabetes Mellitus. **Mol Diag Ther** 2008; 12 (6): 391-394.

Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H. Suppressor of Cytokine Signaling 3 Expression and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of Obese and Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes** 2004; (53): 2232-2241.

Saha A, Ahn S, Blando J, Su F, Kolonin MG, DiGiovanni J. Proinflammatory CXCL12-CXCR4/CXCR7 signaling axis drives myc induced prostate cancer in obese mice. **Cancer Res** 2017; 77 (18): 5158-5168.

Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun JY, Ko HJ, Barrett T, Kim JK, Davis RJ. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. **Science** 2008; 322 (5907): 1539–1543.

Shimizu I, Walsh K. The Whitening of Brown Fat and Its Implications for Weight Management in Obesity. **Curr Obes Rep** 2015; 4: 224–229.

Song DK, Lee H, Oh JY, Hong YS, Sung YA. FTO Gene Variants Are Associated with PCOS Susceptibility and Hyperandrogenemia in Young Korean Women. **Diabetes Metab J** 2014; 38 (4): 302-310.

Sencer E, Orhan Y. Klinik beslenme. 1. baskı, **İstanbul Medikal Yayıncılık**, İstanbul, 2005. 653 sayfa.

Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. **Cell Metabol** 2008; 7 (5), 410–420.

Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-Dependent Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Glucose Regulation. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82 (12): 4167-4170.

Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- α and Obesity. *Curr Dir Autoimmun* 2010; 11: 145–156.

Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PT, Bogardus C, Pratley RE. Circulating Interleukin-6 in Relation to Adiposity, Insulin Action, and Insulin Secretion. *Obesity Res* 2001; 9 (7): 414-417.

Walz A, Burgener R, Car B, Baggiolini M, Kunkel SL, Strieter RM. Structure and neutrophil-activating properties of a novel inflammatory peptide (ENA-78) with homology to interleukin 8. *J Exp Med* 1991; 174 (6):1355-1362.

Walz A, Schmutz P, Mueller C, Schnyder-Candrian S. Regulation and function of the CXC chemokine ENA-78 in monocytes and its role in disease. *J Leukoc Biol* 1997; 62 (5): 604-611.

Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth F R* 2018; 44: 38–50.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–1808.

Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006; 116 (1): 115–124.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111–1119.

WEB_1, World Health Organization, Prevention and managing of the global epidemic: report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva, June, 3–5, 1997. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>, (alındığı tarih: 10.12.2021).

WEB_2, World Health Organization, Child Growth Standards, 2009. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>, (alındığı tarih: 10.12.2021).

WEB_3, National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information, dbSNP Short Genetic Variants, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800795>, (alındığı tarih: 10.12.2021).

WEB_4, National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information, dbSNP Short Genetic Variants, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs352046>, (alındığı tarih: 10.12.2021).

WEB_5, Medcalc Easy-to-use Statistical Software, https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

WEB_6, World Health Organization, Obesity and Overweight WHO Situations Reports, 2013, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (alındığı tarih: 10.12.2021).

Yang Z, Zhang Z, Wen J, Wang X, Lu B, Yang Z, Zhang W, Wang M, Feng X, et al. Elevated serum chemokine CXC ligand 5 levels are associated with hypercholesterolemia but not a worsening of insulin resistance in Chinese people. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (8): 3926-32.

Yao L, Herlea-Pana O, Heuser-Baker J, Chen Y, Barlic-Dicen J. Roles of the Chemokine System in Development of Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease, **J Immunol Res** 2014; 1-11.

Zehsaz F, Farhangi N, Mirheidari L. The effect of aerobic training on CXL5, tumor necrosis factor α and insulin resistance index (HOMA-IR) in sedentary obese women. **Cent Eur J Immunol** 2014; 39 (3): 365–369.

Zineh I, Aquilante CL, Langae TY, Beitelshes AL, Arant CB, Wessel TR, Schofield RS. CXCL5 gene polymorphisms are related to systemic concentrations and leukocyte production of epithelial neutrophil-activating peptide (ENA-78). **Cytokine** 33 2006; 258e263.

Zineh I, Beitelshes AL, Welder GJ et al. Epithelial neutrophil-activating peptide (ENA-78), acute coronary syndrome prognosis, and modulatory effect of statins. **PLoS One** 2008; 3: e3117.

9. EKLER

EK-1 Obez hastaların antropometrik bulguları ve polimorfik odaklar RFLP Sonuçları

SIRA	NO	CİNSİYET	Tartı Bulguları		BOY	BKİ	IL-6	CXCL5
			YAŞ	KİLO			rs1800795	rs352046
1	H1	E	36	74.4	154	31,40	GG	GC
2	H2	E	29	97.5	193	26,20	GG	GC
3	H3	E	45	118.6	180	36,60	GG	GC
4	H4	K	41	120	155	50,00	GG	GC
5	H5	K	31	76.2	162	29,00	GG	GG
6	H6	K	25	71	160	27,70	GC	GG
7	H7	K	72	82.1	165	30,10	GG	GG
8	H8	E	54	80.2	170	27,70	GC	GG
9	H9	K	35	72.8	150	32,30	GG	GG
10	H10	K	44	74.4	158	29,80	GC	GG
11	H11	K	39	68.8	160	26,90	GG	GG
12	H12	K	51	84.9	162	32,40	GG	GC
13	H13	K	42	81.4	155	33,90	GG	GG
14	H14	K	49	84.8	160	33,10	GG	GC
15	H15	E	52	98.1	171	33,50	GG	GC
16	H16	K	48	76.2	158	30,50	GC	GG
17	H17	E	27	104.7	175	34,20	GG	GG
18	H18	E	57	103	170	35,60	GC	GC
19	H19	E	70	90.1	170	31,20	GG	GC
20	H20	K	47	79.7	162	30,40	GG	GG
21	H21	E	72	123.2	169	43,10	GC	GG
22	H22	K	33	71.3	160	27,80	GG	GG
23	H23	K	46	93.7	152	40,50	GG	GG
24	H24	K	55	83.4	151	36,60	GG	GC
25	H25	K	62	89.3	161	34,50	GG	GG
26	H26	K	29	103.4	166	37,50	GG	GG
27	H27	K	51	147.1	162	56,00	GG	GG
28	H28	K	52	71.8	153	30,70	GG	GC
29	H29	E	41	90.7	179	28,30	GG	GG
32	H32	K	34	77.0	158	30,80	GG	GG
33	H33	K	48	85.1	156	35,00	GG	GG
34	H34	K	35	67.5	154	28,50	GG	GC
35	H35	K	48	65.0	153	27,80	GG	GG

SIRA	NO	CİNSİYET	Tartı Bulguları				IL-6	CXCL5
			YAŞ	KİLO	BOY	BKİ	rs1800795	rs352046
36	H36	K	54	108.2	158	43,30	GG	GG
37	H37	E	13	72.5	162	27,60	GG	GG
38	H38	K	51	59.0	147	27,30	GG	GC
39	H39	K	43	66.0	159	26,10	GG	CC
40	H40	E	42	87.9	178	27,80	GG	GG
41	H41	K	65	86.7	145	41,20	GG	GC
42	H42	K	49	72.4	152	31,30	GG	GG
43	H43	K	47	65.8	154	27,70	GG	GC
44	H44	K	53	79.8	157	32,40	GG	GC
45	H45	K	44	68.7	150	30,50	GC	GG
46	H46	K	41	105.0	178	33,10	GG	GC
47	H47	K	37	98.9	157	40,10	GG	GC
48	H48	K	48	85.4	164	31,70	GG	GG
49	H49	K	45	123.6	176	39,90	GG	GC
50	H50	K	42	91.9	162	35,00	GG	GG
51	H51	K	44	63.2	155	26,30	GG	GG
52	H52	K	43	90.2	161	34,80	GG	GG
53	H53	K	22	92.5	176	29,90	GG	GC
54	H54	K	39	83.2	167	29,80	GG	GC
55	H55	E	37	81.2	172	27,40	GG	CC
56	H56	K	36	78	171	26,70	GG	GC
57	H57	K	50	92.8	157	37,60	GG	GC
58	H58	K	50	100.3	166	36,40	GG	GC
59	H59	K	40	84.4	164	31,40	GG	GC
60	H60	K	14	70.6	167	25,30	GG	GC

EK-2 Sağlıklı kontrollerin antropometrik bulguları ve polimorfik odaklar RFLP sonuçları

SIRA	NO	CİNSİYET	Tartı Bulguları		BOY	BKİ	IL-6	CXCL5
			YAŞ	KİLO			rs1800795	rs352046
1	K1	K	43	50.6	151	22,20	GC	GG
2	K2	K	34	65.7	162	25,00	GC	GG
3	K3	E	72	81.2	175	26,50	GG	GC
4	K4	K	46	61.0	161	23,50	GC	GG
5	K5	E	20	71.6	177	22,90	GG	GC
6	K6	E	49	78.2	175	25,50	GG	GC
7	K7	K	48	71.7	169	25,10	GC	GG
8	K8	K	48	50.2	161	19,40	GC	GG
9	K9	K	45	57.6	165	21,20	GC	GC
10	K10	K	38	52.0	161	20,10	GC	GC
11	K11	K	31	55.9	154	23,60	GG	GC
12	K12	K	41	61.7	164	22,90	GC	GG
13	K13	E	44	87.0	186	25,20	GC	GC
14	K14	K	35	65.7	159	26,00	GG	GC
15	K15	E	26	65.9	162	25,10	GG	GC
16	K16	K	19	52.7	161	20,30	GG	GC
17	K17	K	16	58.0	158	23,20	GG	GG
18	K18	E	62	84.5	179	26,40	GC	GG
19	K19	K	21	58.1	161	22,40	GC	GC
20	K20	K	29	46.6	154	19,70	GC	GC
21	K21	K	39	57.0	158	22,80	GG	GC
22	K22	K	45	51.6	154	21,80	GG	GG
23	K23	K	24	60.2	167	21,60	GC	GG
24	K24	K	33	56.8	167	20,40	GG	GG
25	K25	K	35	53.5	164	19,90	GG	GG
26	K26	K	42	64.9	165	23,80	GG	GC
27	K27	K	33	62.1	160	24,30	GC	CC
28	K28	K	27	55.4	165	20,30	GG	GG
29	K29	K	37	54.7	164	20,30	GG	GG
30	K30	K	40	55.0	157	22,30	GG	GG
31	K31	K	28	69.1	167	24,80	GG	GG
32	K32	E	42	64.6	162	24,60	GG	GC
33	K33	E	32	76.4	178	23,99	GG	GC

SIRA	NO	CİNSİYET	Tartı Bulguları				IL-6	CXCL5
			YAŞ	KİLO	BOY	BKİ	rs1800795	rs352046
34	K34	K	43	60.9	158	24,40	GG	GG
35	K35	E	35	85.8	187	24,50	GG	GG
36	K36	K	15	49.4	161	19,10	GG	GG
37	K37	K	15	49.3	167	17,70	GG	GG
38	K38	K	15	59.2	164	22,00	GG	GG
39	K39	K	19	47	160	18,40	GG	GG
40	K40	K	20	49.5	168	17,50	GG	GC
41	K41	K	37	64.6	167	23,20	GC	GC
42	K42	K	37	64.9	169	22,70	GC	GC
43	K43	K	22	67.1	184	19,80	GG	GC
44	K44	K	64	72.3	161	27,90	GG	GG
45	K45	E	19	68.3	186	19,70	GG	GC
46	K46	E	19	68.5	174	22,60	GG	GG
47	K47	E	28	71.4	176	23,10	GG	GC
48	K48	E	37	68.1	170	23,50	GG	GG
49	K49	E	17	61.7	180	19,10	GG	GG
50	K50	E	17	52.8	168	18,70	GG	GC
51	K51	K	44	55.9	149	25,20	GG	GC
52	K52	K	14	49.5	152	21,40	GG	GC
53	K53	E	20	63.4	170	21,90	GG	GC
54	K54	E	39	65.7	187	18,80	GG	GC
55	K55	K	20	59.7	168	21,20	GG	GG
56	K56	E	17	66.6	168	23,60	GG	GC
57	K57	K	27	60.6	168	21,50	GG	GC
58	K58	K	43	56.7	149	25,50	GG	GG
59	K59	K	48	60.2	154	25,40	GG	GC

EK-3 Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 04/07/2019-E.46239



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu

Sayı :60116787-020/46239
Konu :Başvurunuz hk.

04/07/2019

Sayın Prof. Dr. Ayfer ATALAY

İlgi :23.05.2019 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğumuz "Çivril Bölgesindeki Obez ve Normal Kilolu Bireylerde IL-6 ve CXCL5 Gen Polimorfizmlerinin Obezite Üzerindeki Etkisinin Saptanması" konulu çalışmanız 02.07.2019 tarih ve 12 sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan