



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YAŞLI SIÇANLARDA METABOLİK SENDROM GELİŞME SÜRECİNDE MAKROFAJ POLARİZASYONUN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Mihriban ALEMDAR

**DİSİPLİNERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

ANKARA

2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAŞLI SIÇANLARDA METABOLİK SENDROM GELİŞME
SÜRECİNDE MAKROFAJ POLARİZASYONUN ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Mihriban ALEMDAR

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

ANKARA

2019

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yaşlı Sıçanlarda Metabolik Sendrom Gelişme Sürecinde Makrofaj Polarizasyonun Etkisinin Belirlenmesi” başlıklı tez, bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma bizzat tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mihriban ALEMDAR

Tarih: 06.07.2019

İmza: 

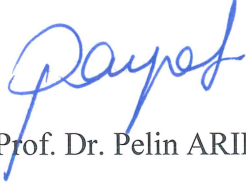
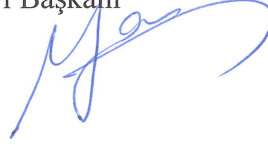
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalında Mihriban Alemdar tarafından hazırlanan ‘Yaşlı Sıçanlarda Metabolik Sendrom Gelişme Sürecinde Makrofaj Polarizasyonun Etkisinin Belirlenmesi’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04.07.2019

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

Ankara Üniversitesi

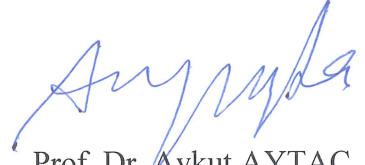
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL

Ankara Üniversitesi

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Aykut AYTAÇ

Hacettepe Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Makrofaj	1
1.1.1. Makrofaj Polarizasyonu	1
1.1.1.1. M1 Makrofaj Polarizasyonu	2
1.1.1.2. M2 Makrofaj Polarizasyonu	2
1.1.2. Dalak Dokusunda Makrofaj ve Makrofaj Polarizasyonu	3
1.1.3. Karaciğer Dokusunda Makrofaj ve Makrofaj Polarizasyonu	4
1.1.4. Böbrek Dokusunda Makrofaj ve Makrofaj Polarizasyonu	5
1.2. Yaşlanma ve Prevalansı	6
1.2.1. Yaşlanma ile İmmün Sistemde Oluşan Değişiklikler	7
1.3. Metabolik Sendrom Tanımı ve Prevalansı	8
1.3.1. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Sitokinler	10
2. GEREÇ VE YÖNTEM	13
2. 1. Çalışmada Kullanılan Hayvanların Temini	13
2.2. Hayvan Bakımı	13
2.3. Kan Glukoz Düzeyinin Belirlenmesi	14
2.4. Doku İzolasyonu	14
2.5. Doku Sitokin Düzeyinin Belirlenmesi	14
2.6. İstatistiksel Yöntemler	15
3. BULGULAR	16

4. TARTIŞMA	26
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
ÖZET	31
SUMMARY	32
KAYNAKLAR	33
EKLER	39
Ek-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	39
ÖZGEÇMİŞ	41



ÖNSÖZ

Dünya’da yaşlanmaya bağlı gelişen komplikasyonlarda artış gözlenmektedir. Yaşam kalitesini etkileyen yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı gelişen hastalık durumlarının anlaşılması ve araştırılması önem arz etmektedir. Bu komplikasyonlardan metabolik sendrom ile immünite arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışma ile bilimsel verilere katkı sağlamak hedeflenmiştir.

Çalışmanın her aşamasında bilgi, birikim ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer Danışman Hocam Prof. Dr. Nuray Yazıhan’a, çalışmanın yapılmasına önemli katkıda bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Belma Turan Hocamıza ve Bölüm Araştırma Görevlilerine, Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalı’nın Öğretim Üyelerinden Değerli Prof. Dr. Pelin Arıbal Ayrıl Hocama, tüm bölüm Öğretim Üyelerine ve çalışanlarına, bölüm arkadaşlarıma, bu süreçte her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen aileme ve dostlarıma desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Arg-1	Arjinaz 1
CCL	C-C motif kemokin ligand
CCR	C-C kemokin reseptör
CD	Cluster of Differentiation
CD4+T	Yardımcı T hücreleri
CD8+ T	Sitotoksik T hücreleri
CXCL	C-X-C motif ligand
CXCR	C-X-C motif reseptör
F4/80	Makrofaj belirteci
GLUT-4	Glukoz transporter tip 4
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	High density lipoprotein
HIF	Hipoksi İndüklenebilir Faktör
IDF	International Diabetes Foundation
IFN- γ	Interferon gama
IL	İnterlökin
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
IL-1 β	İnterlökin-1 beta
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
JNK	Jun-N-Terminal-Kinaz
LDL	Low density lipoprotein
LPS	Lipopolisakkarit
M1	Klasik yolla aktive olan makrofaj
M2	Alternatif yolla aktive olan makrofaj
MBM	Marjinal bölge makrofajları
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MetS	Metabolik Sendrom
MetS-	Metabolik sendrom gelişmeyen
MetS+	Metabolik sendrom gelişen
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
MHC-II	Majör histokompabilite kompleks II
MMM	Marjinal metallofil makrofajlar
NAFLD	Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NCEP-ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NF-kB	Nükleer Faktör Kapa B
NK-Natural killer	Doğal öldürücü hücre
NOS	Nitrik oksit sentaz
OGTT	Oral glukoz tolerans testi

PALS
PAMP
PBMC
PI3 kinaz
Pre- B
Pro-B
RİPA
TEKHARF

TGF- β
Th1
Th2
Tip 2 DM
TLR
TNF- α
Treg
VLDL
WHO
Ym1

Periarteriolar lenfoid kılıf
Patojen ile ilişkili moleküler patern
Periferel kan mononükleer hücre
Fosfotidilinositol-3 kinaz
B hücre prekürsör
B hücre prekürsör
Radioimmunoprecipitation assay buffer
Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve
Risk Faktörleri
Transforming growth factor beta
T helper (yardımcı) hücresi 1
T helper (yardımcı) hücresi 2
Tip 2 Diabetes Mellitus
Toll Like Receptor
Tümör Nekrozis Faktör- α
T düzenleyici hücre
Very low density lipoprotein
Dünya Sağlık Örgütü
Ym1 proteini

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Grupların kan glukoz düzeyleri	16
Şekil 3.2. Dokularda gruplar arası TNF- α sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	17
Şekil 3.3. Dokularda gruplar arası IL-6 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	18
Şekil 3.4. Dokularda gruplar arası IL-10 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	19
Şekil 3.5. Dokularda gruplar arası IL-4 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	20
Şekil 3.6. Dokularda gruplar arası IL-2 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	20
Şekil 3.7. Gruplarda dokular arası TNF- α sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	21
Şekil 3.8. Gruplarda dokular arası IL-6 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	22
Şekil 3.9. Gruplarda dokular arası IL-10 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	22
Şekil 3.10. Gruplarda dokular arası IL-4 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	23
Şekil 3.11. Gruplarda dokular arası IL-2 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi	24

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	9
Çizelge 3.1. Denek gruplarının ağırlık ortalamaları $\pm$ standart sapmaları	16
Çizelge 3.2. Karaciğer dokusu sitokin verilerinin korelasyon analizi	24
Çizelge 3.3. Dalak dokusu sitokin verilerinin korelasyon analizi	25
Çizelge 3.4. Böbrek dokusu sitokin verilerinin korelasyon analizi	25

1. GİRİŞ

1.1. Makrofaj

Makrofajlar, kanda dolaşan monositlerin dokulara göç ederek farklılaşan, olgunlaşmış formudur. Temel özelliği fagositoz olan makrofajlar, vücuda giren patojen mikroorganizmaların yok edilmesini sağlamaktadır. Doğal ve adaptif immünitede etkili rol aldığı bilinmektedir (Murphy ve Weaver, 2012, s:11). Ayrıca aktive olan makrofajlar, sitokin ve kemokin salgılayarak diğer immün sistem hücrelerinin aktivasyonunu sağlar ve inflamasyonu tetikler. Makrofajların, antijen sunucu hücre olarak T hücrelerinin aktifleşmelerinde rol almak ve apoptoza uğramış ölü hücreleri ve hücre kalıntılarını temizlemek diğer görevleri arasında yer almaktadır (Abbas ve ark., 2015, s:19). Vücutta dalak, akciğer, deri, karaciğer, merkezi sinir sistemi gibi çeşitli doku tiplerinde makrofaj bulunmakta ve bulunduğu ortamın koşullarına göre uygun forma dönüşmektedir.

1.1.1. Makrofaj Polarizasyonu

Makrofajlar, patofizyolojik ve mikroçevresel koşullara göre, çeşitli fenotipik polarizasyon yolu ile farklı fonksiyonel alt tiplere ayrılmaktadır (Liu ve Yang, 2013). Bu alt tipleri, klasik yolla aktive edilen M1 makrofajları ve alternatif yolla aktive olan M2 makrofajları oluşturmaktadır. M2 makrofajlarının ayrıca, indüksiyon ve fonksiyonlarına bağlı olarak M2a'ya (IL-4 (İnterlökin-4) ve IL-13 (İnterlökin-13) tarafından indüklenen), M2b'ye (immün kompleksler veya TLR (Toll like receptor) agonisti tarafından aktive edilen) ve M2c'ye (IL-10 veya glukokortikoid hormonlar tarafından indüklenen) ayrıldığı bilinmektedir. M2b ve M2c makrofajları düzenleyici makrofajlar olarak tanımlanmaktadır (Mantovani ve ark., 2004). Genel olarak makrofajlar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri modüle ederek homeostazı korumaktadır.

1.1.1.1. M1 Makrofaj Polarizasyonu

Klasik olarak aktive olan M1 makrofajları güçlü mikrobisidal ve tümörisidal etkiye sahip pro-inflamatuvarlardır. M1 makrofajları genellikle IFN- γ (interferon gama) gibi T-helper 1 (Th1) tipinde sitokinler veya LPS (lipopolisakkarit) gibi patojen ile ilişkili moleküler paternlerin (PAMP), TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör- α) gibi sitokinlerin kombinasyonu veya GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) ile uyarılmaktadır. M1 makrofajları IL-1 β (İnterlökin-1 beta), IL-6, IL-12, TNF- α ve IL-23 sitokinlerini, CXCL13 (C-X-C motif ligand 13), CXCL10, CCL15 (C-C motif kemokin ligand 15) ve CCL20 kemokinlerini, hücre içi patojenlerin yok edilmesine katkı sağlayan nitrik oksit ve reaktif oksijen ara ürünlerini salgıladığı ve yüzeyinde MHC-II (Majör histokompabilite kompleks II), CD86 (cluster of differentiation) eksprese ettiği bulunmuştur. Ayrıca IL-12 aracılı Th1 yanıtını uyardığı bildirilmektedir (Gordon 2003 ve Liu ve Yang 2013).

1.1.1.2. M2 Makrofaj Polarizasyonu

Alternatif yolla aktive olan M2 makrofajları anti-inflamatuvar etki göstermektedir. İmmünosupresif özelliklere ve M1 makrofajlarına kıyasla daha yüksek fagositik özelliğe (Mulder ve ark., 2014) sahip M2 makrofajları, anjiyogenez ve doku onarımını sağlamakta ve düzenlemektedir. M2 makrofajları, Tip 1 inflamatuvar yanıtları inhibe etmekte olup alt türlerinden IL-10 ile uyarılan M2b makrofaj hücrelerinde, inflamasyonun inhibe edilmesi ve düzenlenmesi diğer alt gruplara göre daha yüksektir. M2 makrofajlarının; IL-10, TGF- β (transforming growth factor beta) gibi büyüme faktörlerini, hücre dışı patojenleri etkisiz hale getirmede önemli olan Arjinaz 1 (Arg-1) ve CCL17, CCL24 gibi kemokinleri salgıladığı, hücre yüzey moleküllerinden CD206 eksprese ettiği bilinmektedir (Mantovani ve ark., 2004 ve Martinez ve ark., 2009).

Makrofajlar M1 polarizasyonundan M2 polarizasyonuna veya M2'den M1 polarizasyonuna geçiş yapabilir. Bu değişim çevresel uyaranlara bağlı olarak gözlenmektedir. Obezite durumunda; M2 polarizasyonundan M1 polarizasyonuna değişim (Lumeng ve ark., 2007), ateroskleroz regresyonunda M2 polarizasyonundaki artış (Rahman ve ark., 2017), böbrek dokusunda hasarın akut döneminde M1 profili sergilerken, hasarın ileri dönemlerinde M2 polarizasyonuna değişimi (Lee ve ark., 2011) gibi farklı koşullarda dnşim mevcuttur.

1.1.2. Dalak Dokusunda Makrofaj ve Makrofaj Polarizasyonu

Midenin arkasında karın boşluğunun sol st kadrnında yer alan (Mahadevan, 2016) damarlanması yoğun karın boşluğundaki sekonder lenfoid organ olan dalak, kan kökenli antijenlere karşı immün yanıt oluşturur.

- Kırmızı pulpa
- Beyaz pulpa
- Marjinal bölge

Olmak üzere üç farklı morfolojik ve işlevsel yapıdan oluşmaktadır. Bu bölgelerde farklı yüzey antijenleri ile işaretlenebilen makrofaj alt grupları yer almaktadır (den Haan ve Kraal, 2012) .

Demir metabolizmasında önemli etkiye sahip kırmızı pulpa makrofajları, eritrosit döngüsü için önemli olan yaşlanmış eritrositleri fagosite ederek içerdiği demirin geri döngüsünü sağlamaktadır (Kohyama ve ark., 2009). Ayrıca hasar görmüş trombositlerin ve apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasından sorumludur. Monosit içeriği fazla (Swirski ve ark., 2009) olan kırmızı pulpa kanın filtrelenmesini sağlar. Baskılayıcı sitokinlerden IL-10, TGF- β salgılayarak T hücreleri immün yanıtının düzenlenmesinde rol aldığı tespit edilmiştir (Kurotaki ve ark., 2011).

Yapısal olarak lenf noduna benzeyen, T hücre bölgesi (PALS-Periarteriolar lenfoid kılıf) ve B hücre foliküllerinden oluşan beyaz pulpada farklı makrofaj grupları bulunmaktadır. Kemokin aracılığıyla dalağın beyaz pulpasına giren lenfositlere sinyal verilerek antijene özgü yanıt için gerekli koşullar oluşturularak lenfositlerin kendi bölgelerine geçmeleri sağlanır. CXCR5 (C-X-C motif reseptör) kemokin reseptörü eksprese eden B hücreleri, CXCL13 kemokini ile B hücre foliküllerine (Ansel ve ark., 2000) ve C-C kemokin reseptör 7 'yi (CCR7) barındıran T hücreleri CCL19 ve CCL 21 kemokinleri ile T hücre bölgesine çekildiği belirtilmiştir (Förster ve ark., 1999).

Marjinal bölge makrofajları (MBM) ile marjinal metallofil makrofajlar (MMM) olarak alt gruptan oluşan marjinal bölgede, yavaşlayan kan akımı ile dolaşımdaki virüs, bakteri ve parazitler temizlenmektedir (Seiler ve ark., 1997 ve Aichele ve ark., 2003). Bu makrofajlar, tip I interferon gibi sitokinler üreterek virüslerin yayılımını önlemektedir (Eloranta ve Alm, 1999). Ayrıca marjinal metallofilik makrofajlarının CD8 + T (sitotoksik T hücrelerinin) hücrelerinin aktivasyonunda rol aldığı görülmüştür (Backer ve ark., 2010).

İmmün sistemde bağışıklık homeostazı için önemli bir organ olan dalak hem doğal immünite hem de adaptif immünitede önemli bir yere sahiptir. Beyaz pulpa içerdiği T hücre bölgesi ve B hücre folikülleri ile adaptif immünitede etkili iken; marjinal bölge, spesifik makrofaj popülasyonları ile doğal immünitede, indirekt etkiyle sitotoksik T hücre aktivasyonuna katkısı ile adaptif immünitede etkilidir.

1.1.3. Karaciğer Dokusunda Makrofaj ve Makrofaj Polarizasyonu

Karaciğerde farklılaşarak Kupffer hücreleri adını alan makrofajlar, doku makrofajlarının %80-90'ını oluşturmaktadır. Vücuttaki en büyük sabit doku makrofajları olan Kupffer hücreleri karaciğer boyunca sinüzoid lümeni içerisinde yer alır ve karaciğer sinüslerinin farklı bölgelerinde bulunarak doğal ve adaptif

immünitede etkilidirler (Bilzer ve ark., 2006). F4/80+ (Makrofaj belirteci) Kupffer hücrelerinin iki alt tipinden CD68+ hücreler daha yüksek fagositik etki gösterirken, CD11b+ hücreleri daha yüksek sitokin üretimi ile ilişkilendirilmiştir (Kinoshita ve ark., 2010). Kupffer hücreleri gastrointestinal sistemden gelen bakteriler, portal ven ile karaciğere alınan bakteriyel ürünlerle ilk olarak karşılaşmakta ve diğer enfeksiyöz ajanlara karşı yanıt vermekte (Shi ve ark., 2004), uyarılan Kupffer hücreleri yüksek proinflamatuvar sitokin üretimi ile karşı koymakta (Valatas ve ark., 2004), doku onarımı, yeniden şekillenmesi, apoptoza uğramış yaşlı hücrelerin temizlenmesi ile doku homeostazında (Abshagen ve ark., 2007) etkin rol aldığı bilinmektedir (Liaskou ve ark., 2012). Karaciğer ile ilişkili farklı hastalık durumlarında M2 Kupffer hücrelerinin M1 Kupffer hücre apoptozunu uyararak dengeyi sağladığı da anlaşılmıştır (Wan ve ark., 2014).

1.1.4. Böbrek Dokusunda Makrofaj ve Makrofaj Polarizasyonu

Böbrek dokusunda yer alan makrofajlar böbrekteki inflamasyon ve hasara göre değişmektedir. Akut ve kronik durumda mikroçevreye göre polarize olan makrofajlar, akut böbrek hasarında M1 klasik yol ile aktive olan makrofaj sayısı ilk olarak artarken daha sonra doku tamirinde etkili olan M2 alternatif yol ile aktive olan makrofajların sayısı artarak daha baskın hale gelir. Böylece doku hasarı tamirine katkıda bulunur. Bunu destekler nitelikte, Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iskemi/perfüzyon sonrası M1 makrofaj belirteçlerinde artma, antiinflamatuvar M2 belirteçlerinde daha sonraki günlerde artış gözlenmiştir (Lee ve ark., 2011). Hasar öncesi makrofaj popülasyonunda azalma böbrek hasarını azaltırken hasar sonrası günlerde azalma onarımı yavaşlatmıştır. Ancak kronik böbrek hasarında, M1 fenotipinde makrofajlar kalıcı duruma geçebilmektedir ve M2 fenotip makrofajları yeteri kadar etkin olamamaktadır (Cao ve ark., 2015a). Böbrekte makrofajlar bölgeler arası farklı dağılım göstermektedir. F4 / 80 + CD11c + hücreleri böbrekte makrofaj özelliği sergilediği bu makrofaj hücreleri kortekste bulunduğu ancak böbreğin medullasında bulunmadığı tespit edilmiştir. F4 / 80+ CD11c- makrofajları ise böbrekte dağılmış halde bulunmuştur. (Cao ve ark., 2015b). Böylece

makrofajların böbrek hastalıklarında koruyucu veya yıkıcı görevleri için bölgeye özgü fonksiyonlara sahip olabileceği görülmüştür.

1.2. Yaşlanma ve Prevalansı

Hücrelerde doku ve organlarda oluşan geri dönüşümü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ve moleküler, hücresel hasar birikimi olarak tanımlanan, doğum ile başlayıp hayat boyu devam eden yaşlanma süreci metabolik ve immün sistemde oluşan değişikliklerin önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yaşlanma ile birlikte hastalık gelişme riski artmaktadır. Yaşlanma hızı kişiye ve çevresel etmenlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Organların yaşlanma hızları da farklı düzeylerde olabilmektedir (Steves ve ark., 2012 ve Taffet, 2017).

Dünya’da yaşlı birey sayısı giderek artmakta böylece toplumların büyük yüzdesini yaşlılar oluşturmaktadır. World Population Ageing, 2013 Yılı verilerine göre dünya nüfusunun 1950’de 60 yaş ve üzeri nüfus yüzdesi 8 (202 milyon) iken, 2013 yılında 4 kat artarak yüzde 12’ye (841 milyon) yükseldiği ve 2050 perspektifinde daha yüksek hızda bir artış ile yüzde 21’e (iki milyarı aşması) ulaşması beklenmektedir (Nations, 2013). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre 2015 ile 2050 yılları arasında 60 yaş üzeri birey sayısının yaklaşık iki katına, %12’den %22’ye çıkacağı öngörülmektedir (World Health Organization, 2015).

Doğum ile beklenen yaşam süresinin artması ile birlikte 2012 yılında Dünyada, nüfusunun yaklaşık %30’u 60 yaş ve üzeri olan tek ülke Japonya iken, bu durumun 2050 yılında Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde de görülmesi beklenmektedir (World Health Organization, 2015). 80 yaş ve üzeri grubun en yüksek bulunduğu ülke 2013 yılında Çin ve daha sonra Amerika Birleşik Devletleri iken, cinsiyet dağılımına bakıldığında, yaşlı popülasyonun çoğunluğunu kadınların oluşturduğu gözlenmiştir. Erkeklerle oranla yaşlı kadın nüfusu Avrupa’da, Asya ve Afrika’ya kıyasla daha yüksek bulunmuştur. (Nations, 2013). Ülkemizde ise Türkiye İstatistik

Kurumunun yayınladığı veriye göre yaşlı nüfus oranı son 5 yılda %17 artış göstermiştir. Şu anda %8,3 olan yaşlı nüfus oranının, 2040 yılında %16'ya ulaşacağı öngörülmektedir (TÜİK, 2017).

1.2.1. Yaşlanma ile İmmün Sistemde Oluşan Değişiklikler

Bağışıklık sisteminin etkinliğinin yaşla birlikte azalması, patojenlere karşı immünolojik yanıtta eksiklikler immün sensitivite olarak adlandırılmaktadır. Yaşlılarda bu durumun enfeksiyonlara, kanser ve otoimmün hastalıklara karşı immün cevabın azalması ve dolayısı ile mortalite ve morbidite artışına yol açtığı düşünülmektedir (Pawelec, 1999). Yaşlanma ile adaptif immünitede oluşan değişiklikler açısından yapılan araştırmalarda yaş artışı ile lenf dokusundaki naif T hücre sayısında azalma ile T hücre/B hücre etkileşimlerinin olumsuz etkilendiği (Lazuardi ve ark., 2005), dalakta naif CD4+ T (yardımcı T hücreleri) hücreleri azalırken bellek CD4+T hücrelerinde artış gözlemlendiği çalışmalar sonucu anlaşılmıştır (Connoy ve ark., 2006). B hücre proliferasyonunda azalma, Pro-B ve Pre-B hücre prekürsörlerinde yaşlanma ile düşüş gözlenmiştir (Van der Put ve ark., 2003). T hücrelerinin yaşlanmadan daha çok etkilendiği düşünülmektedir. Tüm lenfosit alt gruplarında yaş artışı ile düşme eğiliminde olduğu (Huppert ve ark., 1998) görülürken, Yan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaşlanma ile naif T hücrelerinde ve CD8 + T hücrelerinin yüzdesinde önemli bir düşüş olduğu, efektör bellek hücrelerinin, CD4 + T hücrelerinin ve NK (doğal öldürücü hücre) hücrelerinin yüzdesinde bir artış olduğu bulunmuştur (Yan ve ark., 2010).

İnsanda yaşlanma ile doğal immünite hücrelerinde oluşan değişikliğin incelendiği çalışmalarda;

Yaşlanma ile NK hücrelerinin sayısında artış, sitotoksitesinde azalma (Vitale ve ark., 1992), IL-2 uyarımı ile üretilen IFN- γ seviyesinde azalma (Krishnaraj ve Bhooma, 1996), miyeloid dendritik hücrelerin sayısında ve IL-12 üretiminde azalma (Della Bella ve ark., 2007), periferik kan mononükleer hücrelerde IFN- γ üretiminde

azalma (Shodell ve Siegal, 2002), makrofajlarda fagositoz kapasitesinde azalma (Wong ve ark., 2017), LPS ile uyarıldığında makrofajlarda sitokin üretiminde artma (Starr ve ark., 2009) veya azalma (Mahbub ve ark., 2012), yaşlı grup monositlerde TLR1/2 uyarımı ile IL-6 ve TNF- α üretiminde azalma (van Duin ve ark., 2007) olduğu görülmüştür.

1.3. Metabolik Sendrom Tanımı ve Prevalansı

Metabolik sendrom, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre abdominal obezite ile birlikte insülin direnci, glukoz intoleransı (Tip 2 DM (Tip 2 Diabetes Mellitus), bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu), hipertansiyon, dislipidemi şeklinde görülen patolojik bir durumdur. Ayrıca NCEP- ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001) ve IDF (International Diabetes Foundation) metabolik sendrom tanımı için kullanılan kılavuzlardır. WHO, NCEP-ATPIII ve IDF için glukoz intoleransı, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ortak kriter bileşenleridir ancak kriter detayları arasında farklılıklar bulunmaktadır (Expert Panel on Detection, 2001, Alberti ve ark., 2005). Bu farklılıklar çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

	WHO (1998)	NCEP-ATPIII (2001)	IDF (2005)
Gerekli bulgular	Diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu veya insülin direnci (hiperinsülinemi altında ve öglisemik koşulda, açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl; 2. Saat kan glukozu ≥ 140 mg/dl) Ve diğer bulgulardan en az ikisinin varlığı;	Aşağıdaki bulgulardan en az üçünün varlığı	Bel çevresi ≥ 94 cm-erkek ≥ 80cm-kadın Ve Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı
Açlık kan glukozu	≥ 110 mg/dl	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM tanısı almış olmak
HDL (High density lipoprotein) Kolesterol -Erkek -Kadın	< 35 mg/dl < 39 mg/dl	< 40 mg/dl < 50 mg/dl	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Veya Trigliserid	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Obezite	BMI ≥ 30 kg/m ² Ve/veya Bel/Kalça oranı $> 0,9$ -erkek $> 0,85$ -kadın	Bel Çevresi > 102 cm-erkek > 88 cm-kadın	Bel Çevresi ≥ 94 cm-erkek ≥ 80 cm-kadın
Hipertansiyon	$> 140/90$ mmHg veya Antihipertansif kullanıyor olmak	$\geq 130/85$ mmHg veya Antihipertansif kullanıyor olmak	$\geq 130/85$ mmHg veya Antihipertansif kullanıyor olmak
Mikroalbuminüri	İdrarda albümin atımı > 20 mcg/dk veya Albümin/kreatinin oranı > 30 mg/g		

Yapılan prevalans çalışmaları kullanılan kriterlere bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte metabolik sendrom prevalansının yaşlanma ile arttığı, 20-29 yaş arası prevalans %6,7 iken 60-69 yaş arası bireylerde %43,5'lere ulaştığı bildirilmiştir (Ford ve ark., 2002). WHO tarafından kullanılan tanım kriterleri ile 65 yaş ve üzeri farklı kohort çalışmalarının MetS (Metabolik sendrom) prevalans yüzdeleri %11 ile %43 ve NCEP kriterleri ile prevalans yüzdeleri %23 ile %55 arasında bulunmuştur (Denys ve ark., 2009). Japonya'da yapılan prevalans araştırmasında, kadınlarda 60-69 yaş aralığında en yüksek MetS prevalansı gözlenirken, erkeklerde 50-59 yaş aralığında en yüksek prevalans gözlenmiştir (Kuzuya ve ark., 2007). Tanı kriteri olarak IDF kullanıldığında MetS prevalansı kullanılan diğer kriterlere kıyasla artmaktadır (Saad ve ark., 2014).

Türkiye’de yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması) çalışmasına göre %33,9 bulunan prevalans cinsiyete ve yaşa bağlı değişiklik göstermiştir. Kadınlarda 20-29 yaş aralığında %9,6 olan prevalans 60-69 yaş aralığında %74,6, erkeklerde 20-29 yaş aralığında %10,7 iken 60-69 yaş aralığında %49 bulunmuştur. 70 yaş ve üzerinde erkeklerde prevalans artış gösterirken kadınlarda azalma görülmüştür (Kozan ve ark., 2007). TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre 60-69 yaş aralığında kadınlarda MetS görülme sıklığı %56 iken erkeklerde 40-49 yaş aralığında %44 ile gruplar içerisinde en yüksek prevalansa ulaştığı yaş aralıklarıdır, yine bu çalışmaya göre ülkemizde 30 yaş üzeri 9,2 milyon kişiye metabolik sendrom tanısı konmuştur (Onat ve ark., 2017).

1.3.1. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Sitokinler

Obezite, insülin direnci ve immün sistem arasındaki ilişkinin incelendiği derlemede (Lackey ve Olefsky, 2016); metabolik sendromun temel bileşenlerinden olan obezitenin metabolik sendromun diğer bileşenlerinden, insülin direnci ve Tip 2 Diyabet gelişmesine yol açan temel faktörlerden olduğu bildirilmiştir. Yüksek kalori alımı, fiziksel inaktivite, çevresel ve genetik faktörlere bağlı gelişen obezite ile artan adipoz dokuda, lokal hipoksi gelişmekte ve ilerleyen dönemde adiposit hücre ölümüne yol açmaktadır. Hipoksi ile Jun-N-Terminal-Kinaz (JNK), NF-kB (Nükleer Faktör Kapa-B) ve Hipoksi İndüklenebilir Faktör (HIF) yolları aktifleşmektedir. Bu yolların aktivasyonu ile kemokin salgısı artmakta ve adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunun artması ile adipoz dokuda M1 profile sahip sitokin sekresyonu artmaktadır. Ayrıca obezite ile serbest yağ asidi miktarındaki artış dokuya makrofaj infiltrasyonunun artmasına yol açmaktadır (Meshkani ve Vakili, 2016). Pro-inflamatuvar sitokin sekresyonunun artması ve serbest yağ asitlerindeki artış ile insülin siyal yolları etkilenmektedir. İnsülin Reseptör Substrat (IRS-1, IRS-2) fosforilasyonu değişmekte, serin/treonin bölgelerinin fosforilasyonu ile fosfotidilinositol-3 kinaz (PI3 kinaz) aktivitesi azalmakta ve GLUT-4(Glukoz

transporter tip 4) hücre yüzey ekspresyonu azalmakta, glukoz taşınımı etkilenerak insülin direnci geliştiğı bildirilmiştir (Shulman, 2000).

Yağ dokusunun artışı ile hepatosit hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimi artmakta, makrofaj infiltrasyonunun artmasıyla hepatik insülin direnci ve steatosis gelişmektedir. Proinflamatuvar sitokin artışı ile Kupffer hücreleri aktifleşmektedir. M1 profiline sahip makrofajlar MCP-1'e (Monocyte chemoattractant protein-1) bağı monosit alımını artıran sitokinleri salgılayarak NAFLD (alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı) oluşumuna yol açtığı tespit edilmiştir (Dey ve ark., 2014). Karaciğer dokusuna gelen serbest yağ asitlerindeki artış ile VLDL (Very low density lipoprotein) kolesterol sentezi artmakta, HDL kolesterol seviyesi azalmakta, LDL (Low density lipoprotein) kolesterol seviyesi dolaşımda artarak dislipidemiye yol açmaktadır (Eckel ve ark., 2005).

İnsülin direnci ile insülinin böbreklerde vazodilatör etkisi azalmakta, serbest yağ asitlerindeki artış, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin seviyesinin artışı ile vazokonstrüksiyon etki artmakta ve metabolik sendrom bileşenlerinden hipertansiyon gelişmektedir (Eckel ve ark., 2005).

Yapılan çalışma ile Th2 (T helper 2) hücre sitokini IL-4, obez olmayan diyabetik farelere rekombinant formda verildiğinde diyabet gelişiminde iyileşme olduğu gözlenmiştir (Rapoport ve ark., 1993).

Th1 hücre sitokinlerinden IL-2 Treg (T düzenleyici hücre) yüzeyinde yüksek seviyede ekspre edilmektedir. IL-2 sinyal yolu, hem in vitro hem de in vivo olarak STAT5'in aktivasyonu ile farelerde ve insan T hücrelerinde FOXP3'ün gen / protein ekspresyonunu indükler. Diyabette Treg hücrelerinde azalmış FOXP3 mRNA ekspresyonu ve pSTAT5 gözlenmiştir. Hücre içi IL-2 yolağındaki değişiklikler ile Treg hücrelerinin fonksiyonel kapasitenin azaldığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2018).

Bu tez çalışması ile yaşlanmaya bağlı spontan gelişen metabolik sendrom durumuna makrofaj polarizasyonun etkisini belirlemek amaçlanmıştır. Yaşlanma, metabolik sendrom bileşenleri ile makrofaj polarizasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak yaşlanma ile gelişen metabolik sendrom durumunu ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile yaşlanmaya bağlı dokularda değişen makrofaj polarizasyonu, genç kontrol grubu ile karşılaştırılarak ortaya konmuştur. Yaşlı sağlıklı ve yaşlı metabolik sendrom gelişen durum karşılaştırılarak değişim gözlemlenmiştir. Elde edilen çıktıların ileri düzeydeki çalışmalara katkı sağlaması planlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2. 1. Çalışmada Kullanılan Hayvanların Temini

Bu çalışmada kullanılan hayvanlar için Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan 2018-15-97 sayılı karar numarası ile onay alınmıştır. Bu karar doğrultusunda Prof. Dr. Belma Turan'ın Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında yürüttüğü 'Çinko Taşıyıcıları ve Mitokondri İlişkisinin Yaşlanmaya Bağlı Kalp Fonksiyon Bozukluğundaki Rolünün İncelenmesi' isimli çalışmadan 6 aylık sağlıklı Wistar türü erkek sıçan ve 24 aylık yaşlı Wistar türü erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlara uygulanan OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) testi ile kan glukoz düzeyi 100 mg/dl üzerinde olan yaşlı sıçanlar, metabolik sendrom gelişen grup olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma prosedürü kapsamında,

- 6 aylık sağlıklı genç Wistar türü erkek sıçan
- 24 aylık sağlıklı yaşlı Wistar türü erkek sıçan
- 24 aylık metabolik sendrom gelişen yaşlı Wistar türü erkek sıçan

Olmak üzere üç grup oluşturulmuştur.

2.2. Hayvan Bakımı

6 aylık sıçanlara ve 24 aylık sıçanlara 12 saatlik aydınlık ve karanlık ortamda, oda sıcaklığında, ad libitum beslenme (kısıtlama olmaksızın beslenme) ile pellet yem ve içme suyu verilmiştir.

2.3. Kan Glukoz Düzeyinin Belirlenmesi

Hayvanlar bir gece öncesinden aç bırakılarak OGTT testi uygulanmıştır. Açlık kan glukoz ölçümü, On-Call Advanced kan glukoz ölçüm cihazı ile yapılmıştır. Hayvanlara 1gr/kg glukoz olacak şekilde hazırlanan solüsyon gavaj yöntemi ile verilmiştir. 0.,-15.,-30.,-60. ve -120. dakikalarda kan glukoz seviyeleri kan glukoz ölçüm cihazı ile değerlendirilmiştir.

Daha önce planlanan ve devam eden proje kapsamındaki ölçümler doğrultusunda 24 aylık yaşlı hayvanların %40'ında yaşlanma süreci ile spontan insülin direnci geliştiği gözlenmiştir. İnsülin direnci gelişen ve gelişmeyen sıçanların 6 sı çalışmaya randomize dahil edilerek doku örnekleri çıkarılmıştır.

2.4. Doku İzolasyonu

Deney sonlandırılması ve doku örneklerinin alınması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında yer alan laboratuvarında yapılmıştır. Ağırlık tartımından sonra hayvanlara intraperitoneal 30mg/kg tiyopental anestezi ajanı verilmiştir. Anestezi altında kalp dokusu çıkarılarak kurban edilmiş hayvanlardan dalak, karaciğer ve böbrek dokuları uygun koşullarda izole edilmiştir. Dokular, analizler yapılana kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

2.5. Doku Sitokin Düzeyinin Belirlenmesi

Hayvanlardan elde edilen karaciğer, dalak ve böbrek dokuları, Elisa yöntemi için RİPA solüsyonu (Radioimmunoprecipitation assay buffer, Sigma, ABD) kullanılarak homojenize edilmiştir. TNF- α , IL-6, IL-10, IL-4 ve IL-2 sitokin düzeyleri ticari kit kullanım koşullarına uygun olarak ölçülmüştür (Thermo Fisher Scientific, eBioscience, ABD).

2.6. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler için IBM SPSS-25 kullanılmıştır. Doku sitokin düzeylerinin dağılımı normal bulunmuştur. Gruplar arası değerlendirme için One-Way Anova, anlamlılığın hangi gruptan olduğunu belirlemek için Post-Hoc testi uygulanmıştır. Parametreler arasındaki ilişki düzey ve şiddetini belirlemek için korelasyon analizi pearson testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri <0,05 olarak belirlenmiştir, sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Grafikler için GraphPad Prism 6. programı kullanılmıştır.



3. BULGULAR

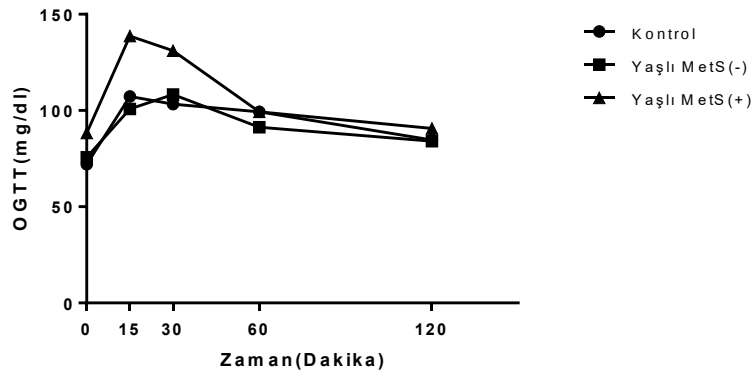
Çalışmada OGTT uygulanarak kan glukoz düzeyleri belirlenen hayvanların ağırlıkları tartılarak ötanazi yapılmıştır. Hayvan gruplarının ağırlık bilgileri Çizelge 3.1’de, kan glukoz düzeyleri Şekil 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Denek gruplarının ağırlık ortalamaları $\pm$ standart sapmaları.

Gruplar	Ağırlık Ortalamaları $\pm$ ss	
Kontrol Grubu (n=6)	325,25 $\pm$ 58,26	
Yaşlı MetS (-) Grubu (n=6)	350,56 $\pm$ 25,30	p=0,47
Yaşlı MetS (+) Grubu (n=6)	351,67 $\pm$ 46,76	

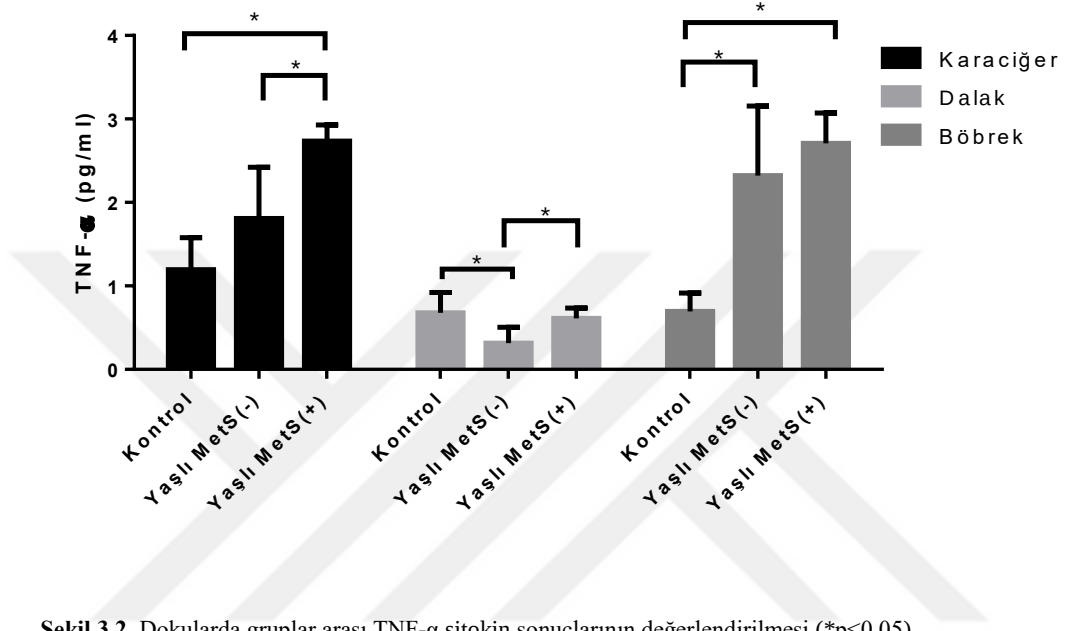
Sağlıklı genç hayvanların ağırlık ortalaması 325,25 $\pm$ 58,26 iken yaşlı metabolik sendrom gelişmeyen (MetS (-)) ratların 350,56 $\pm$ 25,30 ve yaşlı metabolik sendrom gelişenlerin (MetS (+)) ise 351,67 $\pm$ 46,76 bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen ratların ağırlık ortalamaları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesine karşın yaşlanma ile arttığı görülmüştür (p=0,47).

Şekil 3.1’de verilen kan glukoz düzeylerine göre kan glukoz düzeyi 100 mg/dl üzerinde olan yaşlı hayvanlar Yaşlı MetS(+) grubu olarak belirlenmiştir.



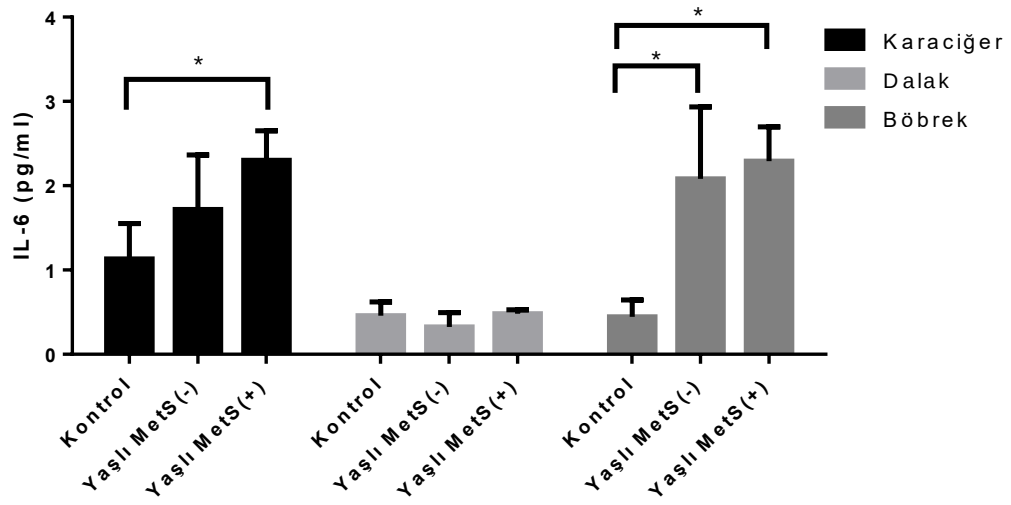
Şekil 3.1. Grupların kan glukoz düzeyleri.

Kontrol grubu, yaşlı MetS(-) ve yaşlı MetS(+) grubundaki ratların karaciğer, dalak ve böbrek dokularındaki TNF- α sitokin düzeyleri Şekil 3.2’de verilmiştir.



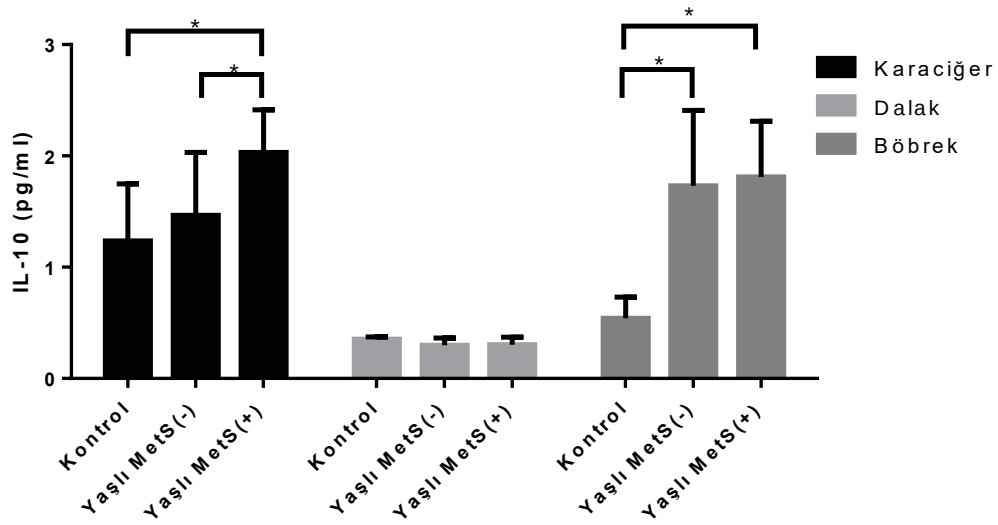
Şekil 3.2. Dokularda gruplar arası TNF- α sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi (*p<0,05).

Elisa testi sonucunda, karaciğer dokusunda TNF- α sitokininin yaşlanmaya bağlı gelişen metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna ($p<0,000$) ve yaşlı metabolik sendrom gelişmemiş gruba ($p<0,003$) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Dalak dokusunda ise yaşlanma ile doku TNF- α düzeyinde azalma ($p=0,003$), metabolik sendrom gelişen grupta gelişmeyen yaşlı gruba kıyasla ($p=0,013$) artış gözlenmiştir. İnflamatuvar sitokinlerden TNF- α , böbrek dokusunda yaşlı MetS(+) ($p=0,000$) ve yaşlı MetS(-) ($p=0,000$) grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.



Şekil 3.3. Dokularda gruplar arası IL-6 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi (*p<0,05).

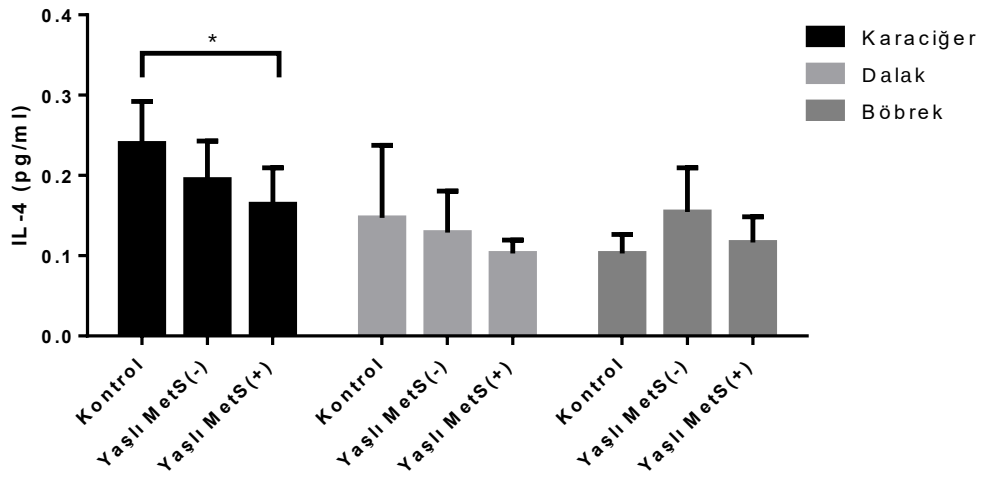
İnflamatuar sitokin IL-6 seviyesi karaciğer ($p=0,000$) ve böbrek ($p=0,000$) dokularında yaşlı MetS(+) grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Böbrek dokusunda IL-6 seviyesi yaşlı MetS(-) grupta kontrol grubuna ($p=0,000$) kıyasla yüksek bulunurken dalak dokusunda gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır (Şekil 3.3.).



Şekil 3.4. Dokularda gruplar arası IL-10 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi (*p<0,05).

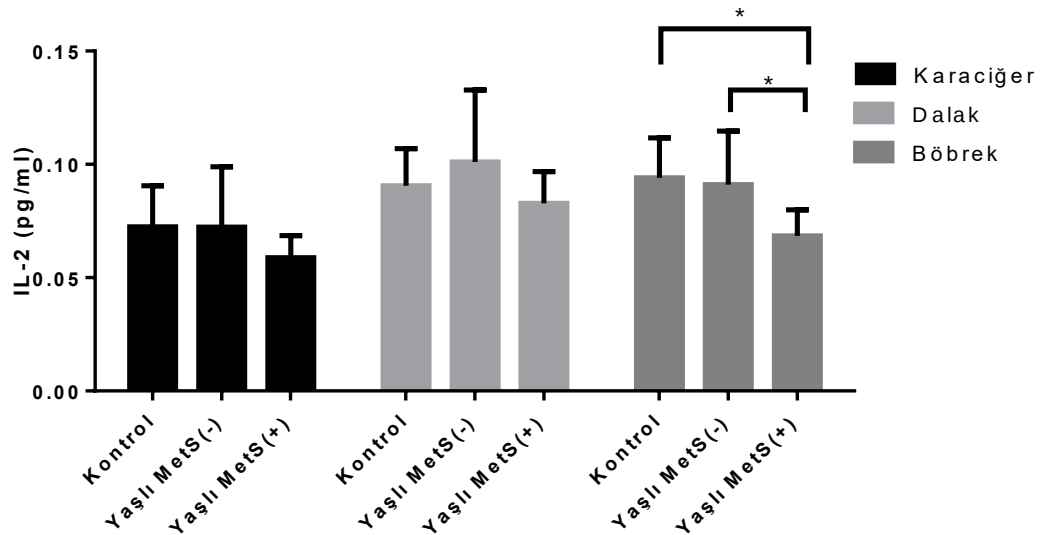
Şekil 3.4'te gösterildiği üzere antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 seviyesi karaciğer ($p=0,009$) ve böbrek ($p=0,000$) dokularında yaşlanmaya bağlı gelişen metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Karaciğer dokusunda yaşlı MetS(+) ile yaşlı MetS(-) grupları arasında $p=0,036$ düzeyinde anlamlılık bulunurken, böbrek dokusunda yaşlı MetS(-) grubu kontrol grubuna ($p=0,001$) göre daha yüksek düzeyde ölçülmüştür. Ancak dalak dokusunda yaşlanmaya ve metabolik sendrom gelişme durumuna bağlı anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

IL-4 sonuçlarının değerlendirilmesi ile dalak dokusunda yaşlanma ile azalma olmasına karşın bu azalmanın istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde böbrek dokusunda da IL-4 sitokini gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir. Analiz sonucunda sadece karaciğer dokusunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaşlı MetS(+) grubunda anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edilmiştir ($p=0,022$). Ancak bu azalma yaşlı MetS(-) grubunda anlamlı düzeyde bulunamamıştır. Sonuçlar Şekil 3.5'te gösterilmiştir.



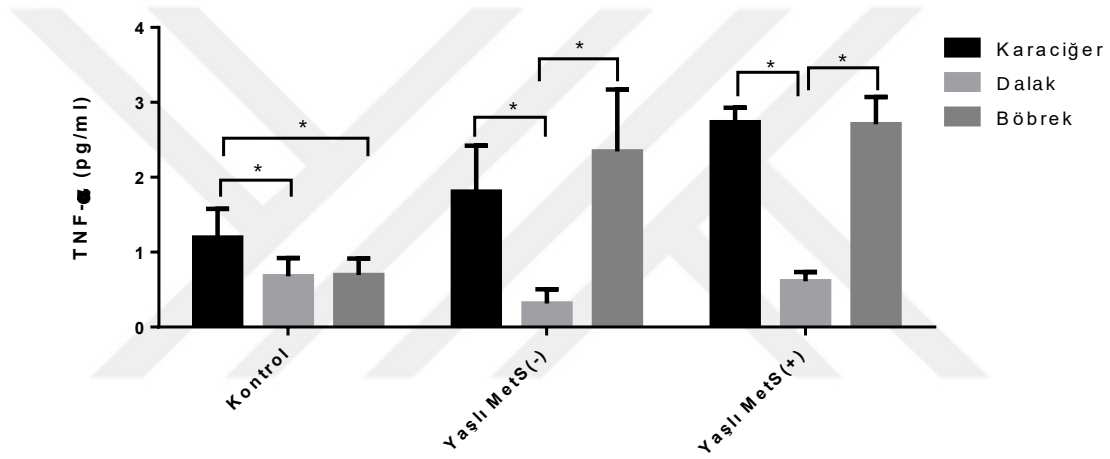
Şekil 3.5. Dokularda gruplar arası IL-4 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi ($p<0,05$).

Karaciğer ve dalak dokularında IL-2 sitokini gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir. Ancak böbrek dokusunda yaşlı MetS(+) grubunda kontrol ($p=0,035$) ve yaşlı MetS(-) grubuna ($p=0,012$) kıyasla daha düşük seviyede bulunmuştur. Sonuçlar Şekil 3.6’ da verilmiştir.



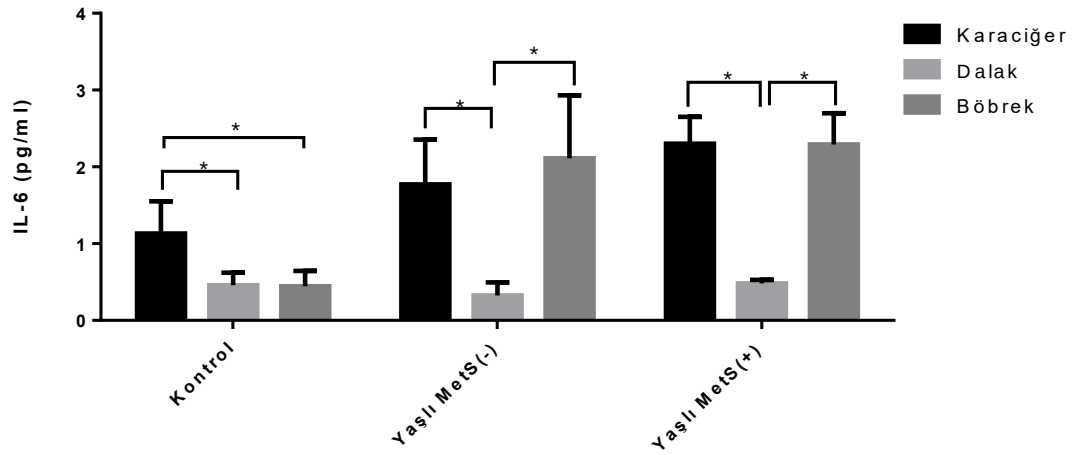
Şekil 3.6. Dokularda gruplar arası IL-2 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi ($p<0,05$).

Şekil 3.7’ de TNF- α sitokin düzeyinin tek grupta farklı dokular arasındaki farkı gösterilmektedir. Kontrol grubunda TNF- α düzeyi en yüksek karaciğer dokusunda tespit edilmiştir. Karaciğer ile dalak ($p=0,037$) ve karaciğer ile böbrek dokuları ($p=0,04$) arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. Yaşlı MetS(-) grubunda karaciğer ($p=0,000$) ve böbrek ($p=0,000$) dokularında TNF- α seviyesi dalak dokusundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yaşlı metabolik sendrom gelişen grupta da sitokin seviyesi karaciğer ve böbrekte dalak dokusuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).



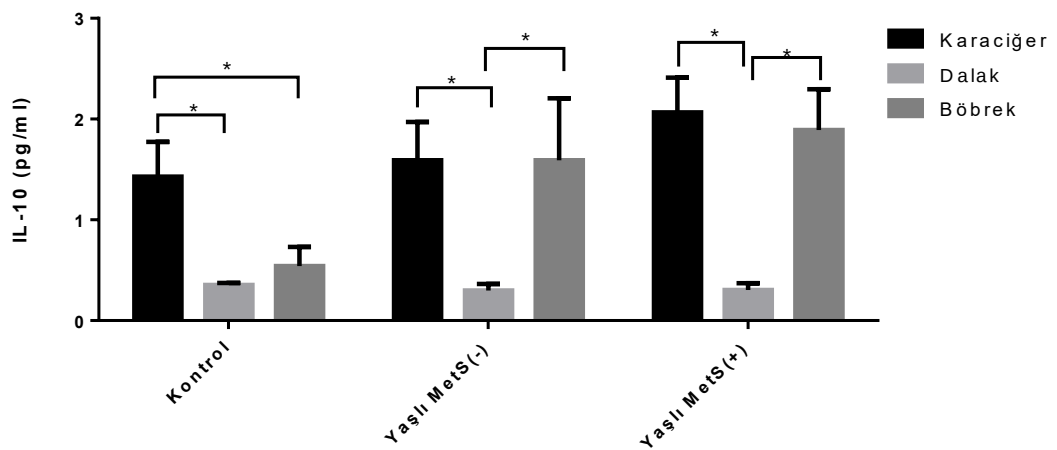
Şekil 3.7. Gruplarda dokular arası TNF- α sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi ($p<0,05$).

IL-6 sitokin yanıtlarının dokular arası değerlendirilmesi Şekil 3.8’ de gösterilmiştir. Kontrol grubunda IL-6 sitokin düzeyi karaciğer dokusunda dalak ($p=0,013$) ve böbrek ($p=0,012$) dokularına kıyasla yüksek bulunmuştur. Yaşlı MetS (-) grubunda IL-6 yanıtı karaciğer ($p=0,000$) ve böbrek ($p=0,000$) dokularında dalak dokusu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Benzer şekilde, metabolik sendrom gelişen grupta sitokin yanıtı karaciğer ($p=0,000$) ve böbrek ($p=0,000$) dokularında dalak dokusuna kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir.



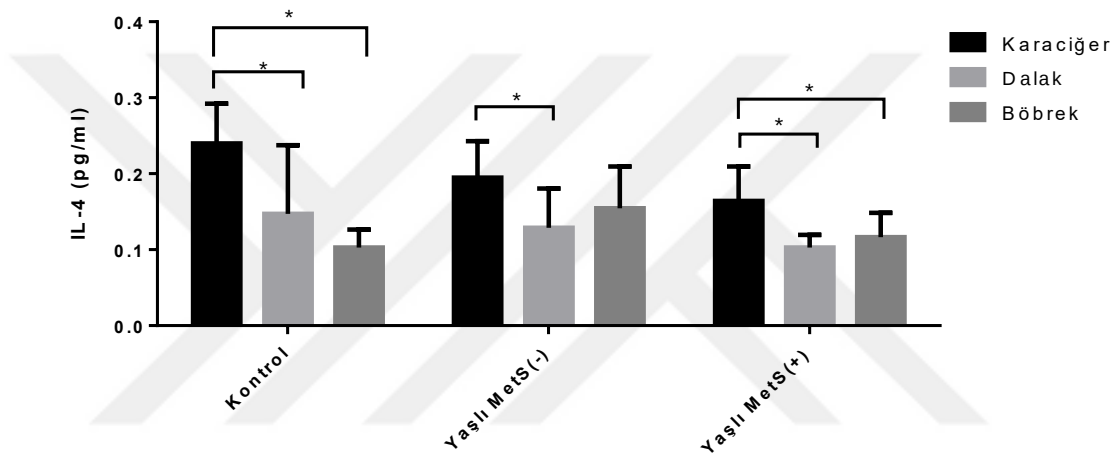
Şekil 3.8. Gruplarda dokular arası IL-6 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi ($p<0,05$).

Dokular arası IL-10 sitokin cevabın değerlendirilmesi ile kontrol grubunda karaciğer yanıtının diğer dokulara kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,001$). Diğer dokuların sitokin yanıtı kendi aralarında anlamlı düzeyde fark göstermemiştir. Yaşlı metabolik sendrom gelişmeyen ve metabolik sendrom gelişen gruplarda karaciğer ($p=0,000$) ve böbrek ($p=0,000$) sitokin cevabının dalak dokusuna kıyasla daha yüksek olduğu, ancak karaciğer ve böbrek dokuları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farkın oluşmadığı gözlenmiştir. Sonuçlar Şekil 3.9’ da gösterilmiştir.



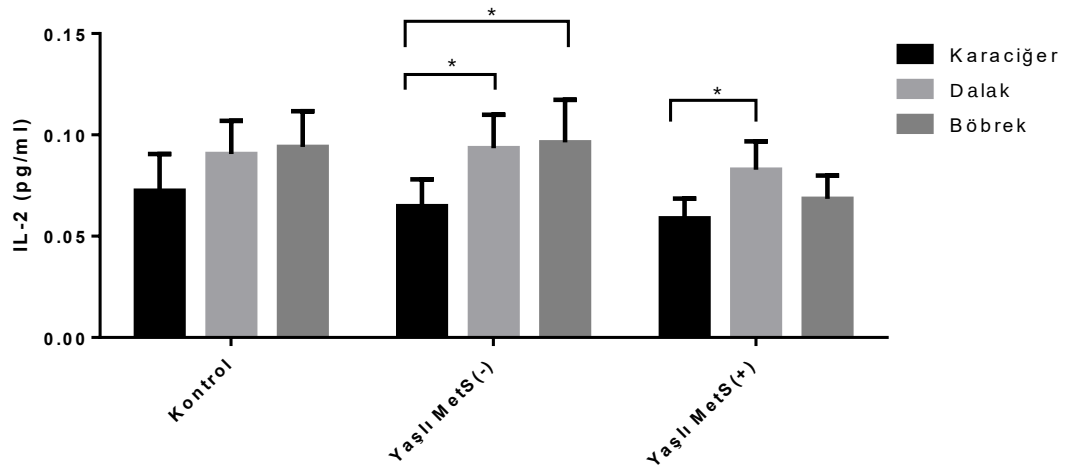
Şekil 3.9. Gruplarda dokular arası IL-10 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi ($p<0,05$).

IL-4 sitokin cevabı tüm gruplarda karaciğer dokusunda daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda karaciğer dokusunda IL-4 seviyesi dalak ($p=0,03$) ve böbrek ($p=0,002$) dokularına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yaşlı MetS(-) ve yaşlı MetS(+) gruplarında karaciğer dokusunda dalak (sırasıyla $p=0,021$, $p=0,002$) dokusuna kıyasla yüksek tespit edilirken, yaşlı MetS(+) grubunda karaciğer ile böbrek ($p=0,03$) dokuları arasında anlamlı seviyede fark gözlenmiştir (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. Gruplarda dokular arası IL-4 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi ($p<0,05$).

Dokular arasında IL-2 sitokin düzeyinin değerlendirilmesi ile yaşlı MetS(-) grubunda dalak ($p=0,003$) ve böbrek ($p=0,001$) dokularında sitokin cevabının karaciğer dokusundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yaşlı MetS(+) grubunda ise dalak dokusunda sitokin düzeyinin karaciğer ($p=0,004$) dokusundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu, böbrek dokusunda ise yüksekliğin istatistiki açıdan önem ifade etmediği tespit edilmiştir. Kontrol grubunda sitokin cevabının en yüksek böbrek dokusunda olduğu gözlenmiş ancak istatistiki açıdan dokular arası anlamlı seviyede fark gözlenememiştir. Bu durum Şekil 3.11 'de gösterilmiştir.



Şekil 3.11. Gruplarda dokular arası IL-2 sitokin sonuçlarının değerlendirilmesi (p<0,05).

Karaciğer dokusunda sitokin düzeylerinin birbiri ile korelasyonunda TNF- α ile IL-6 (p:0,000, R:0,918) ve IL-10 (p:0,000, R:0,771) aralarında pozitif ilişki saptanmıştır. IL-6 ile IL-10 arasında (p:0,000, R:0,818) anlamlı düzeyde pozitif korelasyon (p:0,00,R:-0,844) tespit edilirken IL-4 ve IL-2 ile korelasyon bulunamamıştır. Ancak IL-4 ve IL-2 kendi aralarında (p:0,005, R:0,551) pozitif korelasyon bulunmuştur. Veriler Çizelge 3.2’ de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Karaciğer dokusu sitokin verilerinin korelasyon analizi (** p<0,05).

Karaciğer		TNF- α	IL-6	IL-10	IL-4	IL-2
TNF- α	R	1	0,918**	0,771**	-0,338	-0,064
	p		0,000	0,000	0,107	0,767
IL-6	R	0,918**	1	0,818**	-0,242	-0,092
	p	0,000		0,000	0,255	0,670
IL-10	R	0,771**	0,818**	1	-0,343	-0,317
	p	0,000	0,000		0,101	0,132
IL-4	R	-0,338	-0,242	-0,343	1	0,551**
	p	0,107	0,255	0,101		0,005
IL-2	R	-0,064	-0,092	-0,317	0,551**	1
	p	0,767	0,670	0,132	0,005	

Çizelge 3.3. Dalak dokusu sitokin verilerinin korelasyon analizi(*p<0,01, ** p<0,05).

Dalak		TNF-α	IL-6	IL-10	IL-4	IL-2
TNF-α	R	1	0,702**	0,256	-0,300	-0,089
	p		0,000	0,227	0,155	0,680
IL-6	R	0,702**	1	0,350	-0,483*	-0,008
	p	0,000		0,094	0,017	0,972
IL-10	R	0,256	0,350	1	0,058	0,311
	p	0,227	0,094		0,788	0,140
IL-4	R	-0,300	-0,483*	0,058	1	-0,08
	p	0,155	0,017	0,788		0,711
IL-2	R	-0,089	-0,008	0,311	-0,08	1
	p	0,680	0,972	0,140	0,711	

Dalak dokusunda sitokinler arası korelasyon analizi ile TNF- α ile IL-6 arasında pozitif korelasyon (p:0,000, R:0,702) gözlenirken, IL-6 ile IL-4 arasında negatif korelasyon (p:0,017, R:-0,483) gözlenmiştir. Ancak diğer sitokinler arasında anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilememiştir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.4. Böbrek dokusu sitokin verilerinin korelasyon analizi(p<0,05).

Böbrek		TNF-α	IL-6	IL-10	IL-4	IL-2
TNF-α	R	1	0,987**	0,905**	0,009	-0,532**
	p		0,000	0,000	0,968	0,007
IL-6	R	0,987*	1	0,902**	0,045	-0,545**
	p	0,000		0,000	0,833	0,006
IL-10	R	0,905*	0,902**	1	0,179	-0,538**
	p	0,000	0,000		0,403	0,007
IL-4	R	0,009	0,045	0,179	1	0,346
	p	0,968	0,833	0,403		0,098
IL-2	R	-0,532**	-0,545**	-0,538**	0,346	1
	p	0,007	0,006	0,007	0,098	

Çizelge 3.4'te gösterilen böbrekte sitokinler arası korelasyonda TNF- α ile IL-6 (p:0,000, R:0,987) ve IL-10 (p:0,000, R:0,905) arasında pozitif, IL-2 (p:0,007, R:-0,532) ile negatif korelasyon bulunmuştur. IL- 6 ile IL-10 (p:0,000, R:0,902) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edilirken IL-2 ile negatif korelasyon (p:0,006, R:-0,545) tespit edilmiştir. Ayrıca IL-10 ile IL-2 arasında negatif korelasyon bulunmuştur (p:0,007, R:-0,538). IL-4 sitokini ile diğer sitokinler arasında ilişki saptanamamıştır.

4. TARTIŞMA

Yaşlanmaya bağlı gelişen metabolik sendrom durumunda doku makrofaj polarizasyonun değerlendirildiği çalışmamızda, doku sitokin düzeyleri tayin edilmiştir. Buna göre yaşlanmaya bağlı gelişen metabolik sendrom durumunda karaciğer dokusunda M1 polarizasyonunu gösteren proinflamatuvar TNF- α , IL-6 sitokin düzeylerinde artış, IL-4 sitokin seviyesinde azalma ve buna ek IL-10 düzeyinde artış ile inflamasyonun ve polarizasyonun M1 yönünde olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromun hepatik bileşenlerinden olarak görülen alkolik olmayan karaciğer yağlanması hastalığına yaşlanmanın etkisinin incelendiği, proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonu ölçümü yapılan çalışmada, TNF- α yüksek yağlı beslenen yaşlı hayvan gruplarında (22 aylık ve 12 aylık) genç hayvan gruplarına (6 aylık) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Alkolik olmayan karaciğer yağlanması hastalığının patogenezinde yer alan proinflamatuvar sitokin MCP-1 yüksek yağlı beslenme ile tüm yaş gruplarında çalışma sonucuna göre artış gösterdiği görülmüştür. Aynı çalışmada karaciğerde, makrofaj spesifik marker F4 / 80 değerlendirildiğinde, yaşlı hayvan gruplarında genç gruba kıyasla F4 / 80 seviyesi anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. M1 belirteçlerinden NOS2 (nitrik oksit sentaz) seviyesi yüksek yağlı beslenen yaşlı gruplarda (12 ve 22 aylık) genç gruba (6 aylık) kıyasla daha yüksek, M2 belirteci arjinaz-1 ise diyet ve yaşa bağlı anlamlı farklılık göstermediği tespit edilerek yaşlanma ile makrofaj yanıtının proinflamatuvar etkili olan M1 polarize fenotipe kaydığı gözlenmiştir (Fontana ve ark., 2013). Başta belirttiğimiz üzere çalışmalarda metabolik sendrom komponentlerinden obezite, insülin direnci ile makrofaj polarizasyonu arasında ilişki incelenmiştir. Buna göre, yüksek yağlı beslenme ile M1 makrofaj profilini gösteren TNF- α , MCP-1, CD11c ve M1/M2 oranında artış saptanmıştır. IL-10 ise yüksek yağlı beslenme grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Fujisaka ve ark., 2009). Bizim bulgularımızda da TNF- α sitokin seviyesi; karaciğer, dalak ve böbrek dokularında, IL-10 sitokin düzeyi ise karaciğer ve böbrek dokularında yaşlanmaya bağlı olarak artış göstermiştir. Lumeng ve arkadaşlarının (2007), yaptığı çalışmada, obezite oluşturulan fare adipoz dokularında F4/80+CD11c+ makrofaj

hücresi tespit edilirken zayıf farelerde bu profil bulunamamıştır. Normal diyet ile beslenen zayıf fareler IL-10, Ym1 (Ym1 proteini) ve arjinaz 1 gen ekspresyonları ile alternatif aktive olan M2 profilini sergilemiştir. Metabolik sendromun temel faktörü olan obezitede çalışmamıza benzer M1 profili gösteren sitokin düzeylerinde artış görülmüştür.

Bulgularımızda, dalak dokusunda yaşlanma ile doku TNF- α sitokin düzeyinde azalma gerçekleşirken yaşlanmaya bağlı metabolik sendrom durumunda artış gözlenmiştir. Ancak Kohut ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada, farklı yaş grubundaki (2 aylık, 12 aylık ve 21 aylık) BALB/c farelerinde LPS+IFN- γ ile indüklenen splenik makrofajlarında yaşlı hayvandan elde edilenlerde TNF- α , IL-12, nitrik oksit üretimi genç hayvanlardan elde edilen makrofajlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda dalak dokusunda IL-6 seviyesinde anlamlı fark tespit edilememiştir.

Dalak yerleşik makrofajları ve peritoneal makrofajlarına, yaşlanmanın ve çeşitli TLR'lerin fonksiyonlarının ve ekspresyonlarının etkisinin incelendiği çalışmada, yaşlı farelerden elde edilen dalak ve peritoneal makrofaj yüzeylerinde TLR4 genç farelere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca splenik ve peritoneal makrofajlarda TLR'lerin farklı şekilde eksprese edildiği ve yaş ile ekspresyonunun düştüğünü göstermiştir. Yaşlı fare splenik makrofajlarının genç farelere kıyasla anlamlı düzeyde düşük IL-6 salgıladığı anlaşılmıştır (Renshaw ve ark., 2002). Yaşlanma ile makrofaj polarizasyonunda değişme olduğu ve konakçıyı bulaşıcı hastalıklara duyarlı hale getirdiği yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Mahbub ve arkadaşlarının (2012), yaptığı çalışmada, yaşlı splenosit dokularında LPS ve interferon - γ ve TNF- α veya IL-4'ün kombinasyonu ile uyarılınca IL-6 mRNA'da genç hücrelere kıyasla azalma olduğu kaydedilmiştir. IL-4 ile kültürlenme işleminde, yaşlı fare splenositlerinde genç farelere göre M2 belirteçlerinde azalma görülmüştür. Bulgularımızda dalak dokusunda IL-10 ve IL-4 seviyeleri yaşlanma ve yaşlı MetS(+) gruplarında azalmıştır ancak istatistiki açıdan anlamlı bulunamamıştır.

Çalışmamızda IL-6 seviyesi yaşlanma ile karaciğer ve böbrek dokusunda artış gösterirken diğer dokularda anlamlı farklılık bulunamamıştır. Starr ve arkadaşlarının (2009), yaptığı çalışmada ise yaşla birlikte sistemik inflamasyona karşı savunmasızlığın artmasının kısmen de olsa, adipoz doku tarafından artmış IL-6 üretimine bağlı olduğu ve LPS enjeksiyonundan sonra, yaşlı farelerde, sistemik inflamasyonun ciddiyeti ile korelasyon gösteren IL-6'nın, genç farelere kıyasla önemli oranda artış sergilediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada yaşlılarda LPS uyarım ile IL-6 sekresyonunun en çok yağ dokusu, kalp, böbrek ve dalak dokularında olduğu belirtilmiştir. Verilerimizde yaşlı MetS(-) ve yaşlı MetS(+) gruplarında IL-6 seviyesinin en çok karaciğer ve böbrek dokularında olduğu gözlenmiştir.

Antiinflamatuvar sitokin IL-10, bulgularımızda yaşlanmaya ve yaşlanmaya bağlı metabolik sendromda karaciğer ve böbrek dokularında artış gösterirken dalak dokusunda bu artışı göstermemiştir. 2003 yılında, 50 obez kadından 26'sında (%52) ve 50 obez olmayan kadından 8'inde (%16) metabolik sendrom geliştiği gözlemlenen çalışmada serum IL-10 seviyeleri incelendiğinde MetS+ obez ve obez olmayan grupta IL-10 seviyeleri MetS- gruba kıyasla düşük bulunmuştur. Obez MetS+ kadınların yaş ortalamalarının obez MetS- kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edildiği çalışmada, obez bireylerin bulunduğu grupta IL-10 seviyesi obez olmayan bireylerin grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur (Esposito ve ark., 2003). Yaşlılıkta düşük IL-10 üretiminin Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkisinin incelendiği diğer bir araştırmada 85 yaşlarında 553 bireyin serum örneklerinde IL-10 üretme kapasitesi artarken serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, glukoz ve HbA1C (Hemoglobin A1C) seviyelerinin azaldığı ve HDL kolesterolün kademeli artış gösterdiği gözlenmiştir. IL-10 üretme kapasitesi ile beden kütle indeksi arasında anlamlı bir ilişkinin saptanamadığı çalışmada, IL-10 üretme kapasitesinin kadınlarda erkeklere kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Tip 2 diyabet için odds oranı (OR) IL-10 üretim kapasitesi en düşük ve en yüksek olanla karşılaştırıldığında 2,7 (CI 1,5-4,9) olarak tespit edilmiştir (van Excel ve ark., 2002). Bu oran ile IL-10 üretim kapasitesinin düşük olması ile Tip 2 diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Diyabetik nefropati gelişen rat dokularında M1 polarizasyonunu ifade eden yüzey moleküllerinde (CD68) ve sitokinlerden TNF- α , iNOS (indüklenabilir nitrik oksit sentaz) seviyelerinde artış gözlenirken, M2 polarizasyonunun göstergelerinden IL-4 ve IL-10 seviyelerinde azalma görülmüştür (Ji ve ark., 2019). Çalışmamızda ise böbrek dokusunda yaşlı MetS(-) ve yaşlı MetS(+) gruplarında TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyinde artış gözlenmiştir. IL-4 ve IL-2 seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir.

Tip2 DM hastalarında PBMC (periferal kan mononükleer hücre) kültüründen salgılanan IL-2 seviyesi sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında anlamlı farkın gözlenmediği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2018). Bulgularımızda IL-2 karaciğer ve dalak dokularında gruplar arasında anlamlı fark göstermemiş iken, böbrekte yaşlanma ve MetS durumunda azalmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonucunda yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı metabolik sendrom gelişiminde dokularda sitokin yanıtın değişimi ile makrofaj polarizasyonunun bu süreçte etkili olabileceği bulunmuştur. Yaşlanma ile gelişen metabolik sendrom durumunda karaciğer, dalak ve böbrek dokularında proinflamatuvar TNF- α seviyesinde artış ile birlikte karaciğer ve böbrek dokularında IL-6 ve IL-10 seviyelerinde de artış gözlenmiştir. Th-2 hücre sitokini IL-4 karaciğer dokusunda metabolik sendrom gelişimi ile azalmıştır. Bu sitokin cevapları ile yaşlanmaya bağlı gelişen metabolik sendrom durumunda M1 polarizasyonunu ifade eden sitokin sekresyonu tespit edilmiştir. Yaşlanma ile böbrek dokusunda IL-6 ve IL-10 seviyelerinde artış gözlenirken, dalak dokusunda yaşlanma ile TNF- α düzeyinin azaldığı bulunmuştur. Literatür çalışmalarında da farklılık gösteren doku sitokin seviyeleri yaşlanma ile değişmiştir. Bu süreçte en çok etkilenen dokuların karaciğer ve böbrek olduğu bulunmuştur. Dokularda sitokin yanıtları birbiri ile korelasyon göstermiştir. Bu sitokin cevap değişimlerinin, yaşlanma ve enerji alımından bağımsız olarak oluşan MetS gelişiminde değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Yaşlanma ile değişen ve metabolik sendrom gelişimine etki eden mekanizmaların anlaşılması için ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu açıdan makrofaj polarizasyonunda etkili olan yolların ve reseptörlerin değerlendirilmesi ile yaşlanmaya bağlı MetS gelişiminin anlaşılmasına katkı sağlanabilir.

ÖZET

Yaşlı Sıçanlarda Metabolik Sendrom Gelişme Sürecinde Makrofaj Polarizasyonun Etkisinin Belirlenmesi

Doğal immün sistem elemanlarından makrofajlar, yerel çevreye ve uyaranlara karşı farklı fenotipte polarize olabilmektedir. Metabolik sendrom gibi hastalık durumlarında polarizasyon değişmektedir. Dünya’da ve Türkiye’de yaşlı nüfusu ve yaşlı nüfusta görülen hastalık prevalansları artış göstermektedir. Yaşlanma ile gelişen immün yetersizliğin metabolik sendrom gelişme sürecine etkisi olduğu bilinmektedir. Bu çalışma ile yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı gelişen metabolik sendrom durumunda doku makrofaj polarizasyonundaki değişimin değerlendirilmesi ve bu değişimin hastalık sürecine katkısının incelenmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda sağlıklı genç kontrol hayvan (6 aylık), 24 aylık yaşlı sağlıklı hayvan ve 24 aylık metabolik sendrom gelişen hayvan grupları çalışmada kullanılmıştır (n=6/grup). Hayvanlardan karaciğer, dalak ve böbrek dokuları izole edilerek dokularda TNF- α , IL-6, IL-10, IL-2, IL-4 yanıtları ELİSA kiti kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçta yaşlanmaya bağlı gelişen metabolik sendrom durumunda karaciğer ve böbrek dokularında inflamatuvar TNF- α ($p<0,000$), IL-6 ($p=0,000$) ve anti-inflamatuvar IL-10 düzeyleri artarken, karaciğer dokusunda IL-4 ($p=0,022$), böbrek dokusunda IL-2 seviyesinde azalma ($p=0,035$) gözlenmiştir. Dalak dokusunda TNF- α düzeyleri yaşlanma ile azalıp($p=0,003$), yaşlanmaya bağlı metabolik sendrom durumunda artış ($p=0,013$) gösterirken diğer sitokin yanıtları anlamlı düzeyde bulunamamıştır. Dokularda sitokin yanıtların korelasyonunda karaciğer, böbrek ve dalak dokularında TNF- α ile IL-6 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamız ile yaşlanma süreci ve yaşlanmaya bağlı spontan gelişen metabolik sendromda doku sitokin düzeylerinde değişim olduğu ve M1 profiline sahip makrofaj polarizasyonunu ifade ettiği gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Makrofaj Polarizasyonu, Metabolik Sendrom, Yaşlanma

SUMMARY

Determination of the Effect of Macrophage Polarization in the Developmental Process of Metabolic Syndrome in Elderly Rats

Macrophages, which are elements of the natural immune system, can be polarized in different phenotypes against the local environment and stimuli. Polarization changes in disease states such as metabolic syndrome. elderly population in the world and Turkey and the prevalence of diseases of the elderly population is increasing. Immune deficiency with aging has an effect on the process of metabolic syndrome occurrence. The aim of this study was to evaluate the change in tissue macrophage polarization in aging and metabolic syndrome due to aging. In this context, healthy young control animals (6 months), 24 months old healthy animals and 24 months old metabolic syndrome were used in the study (n = 6 / group). Liver, spleen and kidney tissues were isolated from the animals and TNF- α , IL-6, IL-10, IL-2, IL-4 cytokine responses in tissues were determined using ELISA kit. As a result, the accumulation of inflammatory TNF- α (p<0,000), IL-6 (p = 0,000) and anti-inflammatory IL-10 in liver and kidney tissues increased in the case of metabolic syndrome due to aging, while IL-4 in liver tissue increased (p = 0.022), a decrease in IL-2 levels in renal tissue (p = 0.035) was observed. It is found that there is a positive correlation between TNF- α - IL-6 in liver, kidney and spleen tissues in correlation of cytokine responses in tissues. In our study, it was observed that tissue cytokine levels change in aging and metabolic syndrome due to aging and it expresses macrophage polarization with M1 profile.

Keywords: Aging, Macrophage Polarization, Metabolic Syndrome

KAYNAKLAR

- ABBAS AK, LICHTMAN AH ve PILLAI S (2015). Introduction to Immune System Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System. Elsevier Health Sciences, p : 1-23.
- ABSHAGEN K, EIPEL C, KALFF JC, MENDER MD ve VOLLMAR B (2007). Loss of NF-kappaB activation in Kupffer cell-depleted mice impairs liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **292**(6): 1570-1577.
- AICHELE P, ZINKE J, GRODE L, SCHWENDENER RA, KAUFMANN SH ve SEILER P (2003). Macrophages of the splenic marginal zone are essential for trapping of blood-borne particulate antigen but dispensable for induction of specific T cell responses. *J Immunol*, **171**(3): 1148-1155.
- ALBERTI KGMM, ZIMMET P. ve SHAW J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, **366**(9491): 1059-1062.
- ANSEL KM, NGO VN, HYMAN PL, LUTHER SA, FÖRSTER R, SEDGWICK JD, BROWNING JL, LIPP M ve CYSTER JG (2000). A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature*, **406**: 309-314.
- BACKER R, SCHWANDT T, GREUTER M, OOSTING M, JUNGERKES F, TUTING T, BOON L, O'TOOLE T, KRAAL G, LIMMER A ve DEN HAAN JM (2010). Effective collaboration between marginal metallophilic macrophages and CD8+ dendritic cells in the generation of cytotoxic T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**(1): 216-221.
- BILZER M, ROGGER F ve GERBES AL (2006). Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int*, **26**(10): 1175-1186.
- CAO Q, HARRIS DC ve WANG Y (2015a). Macrophages in kidney injury, inflammation, and fibrosis. *Physiology (Bethesda)*, **30**(3): 183-194.
- CAO Q, WANG Y, WANG XM, LU J, LEE VW, YE Q, NGUYEN H, ZHENG G, ZHAO Y, ALEXANDER SI ve HARRIS DC (2015b). Renal F4/80+ CD11c+ mononuclear phagocytes display phenotypic and functional characteristics of macrophages in health and in adriamycin nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, **26**(2): 349-363.
- CONNOY AC, TRADER M ve HIGH KP (2006). Age-related changes in cell surface and senescence markers in the spleen of DBA/2 mice: a flow cytometric analysis. *Exp Gerontol*, **41**(2): 225-229.
- DELLA BELLA S, BIERTI L, PRESICCE P, ARIENTI R, VALENTI M, SARESELLA M, VERGANI C ve VILLA ML (2007). Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly. *Clin Immunol*, **122**(2): 220-228.

- DEN HAAN JM ve KRAAL G (2012). Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *J Innate Immun*, **4**(5-6): 437-445.
- DENYS K, CANKURTARAN M, JANSSENS W ve PETROVIC M (2009). Metabolic Syndrome in the Elderly: An Overview of the Evidence. *Acta Clinica Belgica*, **64**: 23-34.
- DEY A, ALLEN J ve HANKEY-GIBLIN PA (2014). Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages. *Front Immunol*, **5**(683): 1-15.
- ECKEL RH, GRUNDY SM ve ZIMMET PZ (2005). The metabolic syndrome. *The Lancet*, **365**(9468): 1415-1428.
- ELORANTA ML ve ALM GV (1999). Splenic Marginal Metallophilic Macrophages and Marginal Zone Macrophages are the Major Interferon- α/β Producers in Mice upon Intravenous Challenge with Herpes Simplex Virus. *Scandinavian Journal of Immunology*, **49**: 391-394.
- ESPOSITO K, PONTILLO A, GIUGLIANO F, GIUGLIANO G, MARFELLA R, NICOLETTI G ve GIUGLIANO D (2003). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**(3): 1055-1058.
- EXPERT PANEL ON DETECTION E (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, **285**(19): 2486-2497.
- FONTANA L, ZHAO E, AMIR M, DONG H, TANAKA K ve CZAJA MJ (2013). Aging promotes the development of diet-induced murine steatohepatitis but not steatosis. *Hepatology*, **57**(3): 995-1004.
- FORD ES, GILES WH ve H. DE (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, **287**(3): 356-359.
- FÖRSTER R, SCHUBEL A, BREITFELD D, KREMMER E, RENNER-MÜLLER I, WOLF E ve LIPP M (1999). CCR7 Coordinates the Primary Immune Response by Establishing Functional Microenvironment in Secondary Lymphoid Organs. *Cell*, **99**: 23-33.
- FUJISAKA S, USUI I, BUKHARI A, IKUTANI M, OYA T, KANATANI Y, TSUNEYAMA K, NAGAI Y, TAKATSU K, URAKAZE M, KOBAYASHI M ve TOBE K (2009). Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes*, **58**(11): 2574-2582.
- GORDON S (2003). Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, **3**(1): 23-35.
- HUPPERT FA, SOLOMOU W, O'CONNOR S, MORGAN K, SUSSAMS P ve BRAYNE C (1998). Aging and Lymphocyte Subpopulations: Whole-Blood Analysis of Immune Markers in A

Large Population Sample of Healthy Elderly Individuals. *Experimental Gerontology*, **33**: 593-600.

JI L, CHEN Y, WANG H, ZHANG W, HE L, WU J ve LIU Y (2019). Overexpression of Sirt6 promotes M2 macrophage transformation, alleviating renal injury in diabetic nephropathy. *Int J Oncol*, **55**(1): 103-115.

KINOSHITA M, UCHIDA T, SATO A, NAKASHIMA M, NAKASHIMA H, SHONO S, HABU Y, MIYAZAKI H, HIROI S ve SEKI S (2010). Characterization of two F4/80-positive Kupffer cell subsets by their function and phenotype in mice. *J Hepatol*, **53**(5): 903-910.

KOHUT ML, SENCHINA DS, MADDEN KS, MARTIN AE, FELTEN DL ve MOYNIHAN JA (2004). Age effects on macrophage function vary by tissue site, nature of stimulant, and exercise behavior. *Exp Gerontol*, **39**(9): 1347-1360.

KOHYAMA M, ISE W, EDELSON BT, WILKER PR, HILDNER K, MEJIA C, FRAZIER EA, MEURPHY TL ve MURPHY KM (2009). Critical role for Spi-C in the developments of red pulp macrophages and splenic iron homeostasis. *Howard Hughes Medical Institute*, **15**: 318-321.

KOZAN O, OGUZ A, ABACI A, EROL C, ONGEN Z, TEMIZHAN A ve CELIK S (2007). Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, **61**(4): 548-553.

KRISHNARAJ R ve BHOOMA T (1996). Cytokine sensitivity of human NK cells during immunosenescence. 2. IL2-induced Interferon gamma secretion *Immunology Letters*, **50**: 59-63.

KUROTAKI D, KON S, BAE K, ITO K, MATSUI Y, NAKAYAMA Y, KANAYAMA M, KIMURA C, NARITA Y, NISHIMURA T, IWABUCHI K, MACK M, VAN ROOIJEN N, SAKAGUCHI S, UEDE T ve MORIMOTO J (2011). CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. *J Immunol*, **186**(4): 2229-2237.

KUZUYA M, ANDO F, IGUCHI A ve SHIMOKATA H (2007). Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis*, **191**(2): 305-312.

LACKEY DE ve OLEFSKY JM (2016). Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol*, **12**(1): 15-28.

LAZUARDI L, JENEWEIN B, WOLF AM, PFISTER G, TZANKOV A ve GRUBECK-LOEBENSTEIN B (2005). Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology*, **114**(1): 37-43.

- LEE S, HUEN S, NISHIO H, NISHIO S, LEE HK, CHOI BS, RUHRBERG C ve CANTLEY LG (2011). Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *J Am Soc Nephrol*, **22**(2): 317-326.
- LIASKOU E, WILSON DV ve OO YH (2012). Innate immune cells in liver inflammation. *Mediators Inflamm*, **2012**: 1-21.
- LIU G ve YANG H (2013). Modulation of macrophage activation and programming in immunity. *J Cell Physiol*, **228**(3): 502-512.
- LUMENG CN, BODZIN JL ve SALTIEL AR (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*, **117**(1): 175-184.
- MAHADEVAN V (2016). Anatomy of the pancreas and spleen. *Surgery (Oxford)*, **34**(6): 261-265.
- MAHBUB S, DEBURGHGRAEVE CR ve KOVACS EJ (2012). Advanced age impairs macrophage polarization. *J Interferon Cytokine Res*, **32**(1): 18-26.
- MANTOVANI A, SICA A, SOZZANI S, ALLAVENA P, VECCHI A ve LOCATI M (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, **25**(12): 677-686.
- MARTINEZ FO, HELMING L ve GORDON S (2009). Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*, **27**: 451-483.
- MESHKANI R ve VAKILI S (2016). Tissue resident macrophages: Key players in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. *Clin Chim Acta*, **462**: 77-89.
- MULDER R, BANETE A ve BASTA S (2014). Spleen-derived macrophages are readily polarized into classically activated (M1) or alternatively activated (M2) states. *Immunobiology*, **219**(10): 737-745.
- MURPHY K ve WEAVER C (2012). Janeway's Immunobiology, Garland Science, Chapter 1.
- NATIONS U (2013). *World Population Ageing*. United Nations Publications: 8-34.
- ONAT A, CAN G, YÜKSEL H, ADEMOĞLU E, UNALTUNA N, KAYA A ve ALTAY S (2017). *TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. Metabolik Sendrom. ONAT and YÜKSEL. İstanbul. **104**: 166-170.
- PAWELEC G (1999). Immunosenescence: impact in the young as well as the old? *Mechanisms of Ageing and Development*, **108**: 1-7.

- RAHMAN K, VENGRENYUK Y, RAMSEY SA, VILA NR, GIRGIS NM, LIU J, GUSAROVA V, GROMADA J, WEINSTOCK A, MOORE KJ, LOKE P ve FISHER EA (2017). Inflammatory Ly6Chi monocytes and their conversion to M2 macrophages drive atherosclerosis regression. *J Clin Invest*, **127**(8): 2904-2915.
- RAPOPORT MJ, JARAMILLO A, ZIPRIS D, LAZARUS AH, SERREZE DV, LEITER EH, CYOPICK P, DANSKA JS ve DELOVITCH TL (1993). Interleukin 4 Reverses T Cell Proliferative Unresponsiveness and Prevents the Onset of Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. *Journal of Experimental Medicine*, **178**: 87-99.
- RENSHAW M, ROCKWELL J, ENGLEMAN C, GEWIRTZ A, KATZ J ve SAMBHARA S (2002). Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol*, **169**(9): 4697-4701.
- SAAD MA, CARDOSO GP, MARTINS WDE A, VELARDE LG ve CRUZ FILHO RA (2014). Prevalence of metabolic syndrome in elderly and agreement among four diagnostic criteria. *Arq Bras Cardiol*, **102**(3): 263-269.
- SEILER P, AICHELE P, ODERMATT B, HENGARTNER H, ZINKERNAGEL RM ve SCHWENDENER RA (1997). Crucial role of marginal zonemacrophages and marginal zone metallophil in the clearance of lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Eur. J. Immunol.*, **27**: 2626-2633.
- SHI M, WEI G, PAN W ve TABEL H (2004). Trypanosoma congolense infections: antibody-mediated phagocytosis by Kupffer cells. *J Leukoc Biol*, **76**(2): 399-405.
- SHODELL M ve SIEGAL FP (2002). Circulating, Interferon-Producing Plasmacytoid Dendritic Cells Decline During Human Ageing. *Scandinavian Journal of Immunology*, **56**: 518-521.
- SHULMAN GI (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, **106**: 171-176.
- STARR ME, EVERS BM ve SAITO H (2009). Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation: adipose tissue as a major source of IL-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **64**(7): 723-730.
- STEVES CJ, SPECTOR TD ve JACKSON SH (2012). Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing*, **41**(5): 581-586.
- SWIRSKI FK, NAHRENDORF M, ETZRODT M, WILDGRUBER M, CORTEZ-RETAMOZO V, PANIZZI P, FIGUEIREDO JL, KOHLER RH, CHUDNOVSKIY A, WATERMAN P, AIKAWA E, MEMPEL TR, LIBBY P, WEISSLEDER R ve PITTET MJ (2009). Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science*, **325**(5940): 612-616.

TAFFET GE (2017). Normal aging. Ed.: Schmader, K.E., UpToDate.22-25.

TÜİK (2017). İstatistiklerle Yaşlılar *Türkiye İstatistik Kurumu*, **24644**: 1-4.

VALATAS V, KOLIOS G, MANOUSOU P, XIDAKIS C, NOTAS G, LJUMOVIC D VE KOUROUMALIS EA (2004). Secretion of inflammatory mediators by isolated rat Kupffer cells: the effect of octreotide. *Regul Pept*, **120**(1-3): 215-225.

VAN DER PUT E, SHERWOOD EM, BLOMBERG BB VE RILEY RL (2003). Aged mice exhibit distinct B cell precursor phenotypes differing in activation, proliferation and apoptosis. *Experimental Gerontology*, **38**(10): 1137-1147.

VAN DUIN D, MOHANTY S, THOMAS V, GINTER S, MONTGOMERY RR, FIKRIG E, ALLORE HG, MEDZHITOV R VE SHAW AC (2007). Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol*, **178**(2): 970-975.

VAN EXCEL E, GUSSEKLOO J, DE CRAEN AJ, FRÖLICH M, BOOTSMA-VAN DER WIEL A VE WESTENDORP RG (2002). Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, **51**(4): 1088-1092.

VITALE M, ZAMAIL, NERI LM, GALANZI A, FACCHINI A, RANA R, CATALDI A VE PAPA S (1992). The Impairment of Natural Killer Function in the Healthy Aged Is Due to a Postbinding Deficient Mechanism. *Cellular Immunology*, **145**: 1-10.

WAN J, BENKDANE M, TEIXEIRA-CLERC F, BONNAFOUS S, LOUVET A, LAFDIL F, PECKER F, TRAN A, GUAL P, MALLAT A, LOTERSZTAJN S VE PAVOINE C (2014). M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, **59**(1): 130-142.

WANG J, FERREIRA R, LU W, FARROW S, DOWNES K, JERMUTUS L, MINTER R, AL-LAMKI RS, POBER JS ve BRADLEY JR (2018). TNFR2 ligation in human T regulatory cells enhances IL2-induced cell proliferation through the non-canonical NF-kappaB pathway. *Sci Rep*, **8**(1): 1-11.

WONG CK, SMITH CA, SAKAMOTO K, KAMINSKI N, KOFF JL VE GOLDSTEIN DR (2017). Aging Impairs Alveolar Macrophage Phagocytosis and Increases Influenza-Induced Mortality in Mice. *J Immunol*, **199**(3): 1060-1068.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2015). World report on ageing and health, World Health Organization.43-75.

YAN J, GREER JM, HULL R, O'SULLIVAN JD, HENDERSON RD, READ SJ VE MCCOMBE PA (2010). The effect of ageing on human lymphocyte subsets: comparison of males and females. *Immun Ageing*, **7**(4): 1-10.

EKLER

Ek-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 18/07/2018
TOPLANTI NO : 2018-15
DOSYA NO : 2018-83
KARAR NO : 2018-15-97

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nuray YAZIHAN'ın yaptığı; araştırmacı olarak Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL, Prof. Dr. Belma TURAN, Doç. Dr. Deniz BİLLUR ve Mıhrıban ALEMDAR'ın katıldığı "Yaşlı sıçanlarda metabolik sendrom gelişme sürecinde makrofaj polarizasyonunun etkisinin belirlenmesi" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiştir. Söz konusu çalışma, Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına; oy birliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Wistar türü sıçan
Hayvan Sayısı : Prof. Dr. Belma TURAN'ın 2016-120 dosya numaralı projesindeki hayvanların dokuları kullanılacaktır.
Geçerlilik Süresi : 15/08/2018-15/08/2019

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof. Dr. Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof. Dr. Fatin CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof. Dr. Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	
Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR (Üye)	Çocuk Cerrahisi	Tıp Fakültesi	K	

Adres: Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 06100 - Tandoğan/ANKARA Telefon : 0 (312) 212 60 40 / 2101 Faks : 0 (312) 212 60 49

	Anabilim Dalı			
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SAĞLAM (Üye)	Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Dr. Öğr. Üyesi Atilla ÖZGÜR (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Uzm. Vet. Hek. Atilla İŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E	
Dr. Vet. Hek. Gürbüz ERTÜRK (Üye)	Active Veteriner Sağlık Merkezi	Serbest	E	
Uzm. Vet. Hek. Hüseyin DEDE (Üye)	Veteriner Hekimler Derneği	Serbest	E	
Fatma Aysun COŞKUN (Üye)	İktisat	Serbest	K	

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Ad: Mihriban

Soyad: ALEMDAR

Doğum yeri ve tarihi: Kayseri / 02.02.1995

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Çiğdem Mah. 1577.sok. Yıldız Sitesi No:8/11

Çankaya/ANKARA /05070850686

II- Eğitimi

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalı
(09/2017-2019)

Lisans : Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü (09/2012-06/2016)

Yabancı dili : İngilizce /

Puan: 75

III- Ünvanı : Diyetisyen

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

- Kanibir H., Gezer I. S., Akdas S., Isin S., Alemdar M., Bakirarar B. , Ayral P. A., Yazihan N., Low Magnesium Status Could be One of the Risk Factors for Gestational Diabetes: A Systematic Review, 1st International Food and Medicine Congress, Ankara, 2018

VIII- Diğer Bilgiler

Sertifika Programları

- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (4-13.12.2017)
- Embassy CES Cambridge İngilizce Eğitim Diploma ve Sertifikası

(07.07.2014-29.08.2014)

Katıldığı Seminer Ve Eğitim Programları

- III. Lipit Araştırmaları Çalıştayı ‘Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler’ (17.05.2019)
- Ankara Üniversitesi, İç Hastalıkları Güncellemesi (21-23.03.2019)
- 1.st International Food and Medicine Congress (24-27.05.2018)
- Hastalıklarda Güncel Nutrisyon Yaklaşımları Sempozyumu-I (13-14.10.2017)
- Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Beslenme Sempozyumu (07-09.04.2017)
- Klinik Nutrisyon Öğrenci Kongresi (18-19.03.2016)
- Biyoistatistik Uygulamaları (05.03.2016)
- Zihin-Beden Tıbbı Yaklaşımıyla Diyabet Çalıştayı (17-18.10.2015)
- Başkent Üniversitesi Beslenme Ve Diyetetik Öğrenci Kolokiyumu (09.05.2015)
- 4. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu – Anoreksiyadan Obeziteye Yeme Bozuklukları (12.02.2015)
- 3. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu - Kardiyovasküler Hastalıklarda Etiyolojik Faktörler, Önleme ve Tedavide Beslenme Yaklaşımı (28.03.2013)

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

1.st International Food and Medicine Congress, 24-27 Mayıs 2017, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kongre Sekreterliği