

ZELİHA DOĞAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2021

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

(DOKTORA TEZİ)

**DİYABETİK OBEZ VE DİYABETİK OBEZ OLMAYAN
HASTALARDA BAZI GEN POLİMORFİZMLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

ZELİHA DOĞAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. Ş. ÜMİT ZEYBEK**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

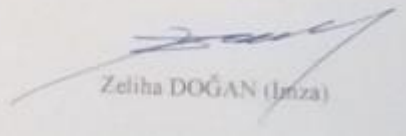
TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün sahalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.


Zeliha DOĞAN (İmza)

İTHAF

Tezimi, bu zamana kadar bana emeği geçmiş ve kendisini bilime adanmış insanlara ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

En baştaki teşekkürüm, tez çalışmalarımda fon desteği sağlayan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'dir. Akabinde İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma verdikleri bütün bilgi ve destekleri için,

Doktora eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, her konuda bana destek olan saygı değer hocam İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ş. Ümit Zeybek'e, tezimin tamamlanmasında desteklerini sunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Osman Gürol ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Dıramalı'ya, örnek toplama aşamasında manevi desteği ile moral ve motivasyon dopingi sağlayan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan'a ve çalışmamda her daim yanımda olan çalışma arkadaşlarım Dr. Arezoo Gheybi'e, Uzm. Bio. Şermin Durak'a ve Dr. Osman Oğuz'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2018-31646

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	5
2.4. Diyabetin Sınıflandırılması	7
2.4.1. Tip I Diyabetes Mellitus.....	11
2.4.2. Tip II Diyabetes Mellitus	11
2.4.3. Prediyabet.....	12
2.4.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	13
2.5. Diyabete Sebebiyet Veren Risk Faktörleri	13
2.5.1. Beslenme	13
2.5.2. Obezite ve FTO, TCF7L2, FABP2 Genleri	13
2.5.3. Sigara ve Alkol Tüketimi	16
2.5.4. Genetik Faktörler	16
2.5.5. Cinsiyet.....	16
2.5.6. İnsülin Direnci Varlığı.....	16
2.5.7. Egzersiz	17
2.6. Diyabetin Semptomları ve Komplikasyonları.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı	20
3.2. Kullanılan Materyeller.....	20
3.2.1. Kullanılan Kimyasallar.....	20
3.2.1.1. Kullanılan Primerler	21
3.2.2. Kullanılan Gereçler.....	21
3.3. Kullanılan Çözeltiler.....	22
3.3.1. DNA izolasyonunda Kullanılan Çözeltiler	22
3.3.1.1. Eritrosit Parçalama Tamponu:	22
3.3.1.2. 0,5 Molar Disodyum Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) pH:8.0	22
3.3.1.3. 4 Molar Sodyum Klorür (NaCl) Çözeltisi	22
3.3.1.4. Lökositleri Parçalama Tamponu	22
3.3.1.5. 1 Molar Tris Tamponu (Stok)	22
3.3.1.6. 9,5 Molar Amonyum Asetat Çözeltisi.....	23
3.3.1.7. %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi	23
3.3.1.8. Proteinaz K (20 mg/ml)	23
3.4. Kullanılan Yöntemler	23
3.4.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu.....	23
3.4.1.1. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini	24
3.4.2. PCR Yöntemiyle FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883) ve TCF7L2 (rs7903146) Gen Bölgelerinin Çoğaltılması, RFLP ve Tetra-Arm Yöntemiyle Polimorfizm Analizi.....	24
3.4.2.1. FTO, FABP2 ve TCF7L2 Gen Bölgelerinin PCR Yöntemi İle Çoğaltılması	24
3.4.2.2. PCR Ürünlerinin Kontrolü	25
3.4.2.3. Gen Polimorfizminin Belirlenişi.....	26
3.4.2.4. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	46
KAYNAKLAR.....	52
HAM VERİLER.....	59
FORMLAR	60
ETİK KURUL KARARI	61
PATENT HAKKI İZNİ	64

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	66



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. : Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	6
Tablo 2.2. : Diyabetin Sınıflandırılması.....	8
Tablo 2.3. : Vücut Yağ Oranına (VYO).....	14
Tablo 2.4. : Beden Kitle İndeksine (BKİ).....	15
Tablo 2.5. : Diyabetin Semptomları.....	18
Tablo 2.6. : Diyabetin Komplikasyonları.....	18
Tablo 3.1. FTO, TCF7L2 ve FABP2 Genleri için PCR Protokolü.....	25
Tablo 3.2. PCR şartları.....	25
Tablo 4.1. : Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgiler.....	29
Tablo 4.2. : Kruskal-Wallis Testine Göre Gruplardaki Anlamlı Olan Demografik Bilgiler.....	30
Tablo 4.3. : Kruskal-Wallis Testine Göre Anlamlılığın Gruplardaki Farklılığı.....	31
Tablo 4.4. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Kruskal-Wallis Testi Sonucu.....	32
Tablo 4.5. : FTO (rs9939609) Geni İçin Kruskal-Wallis Testi Sonucu.....	33
Tablo 4.6. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Kruskal-Wallis Testi Sonucu.....	33
Tablo 4.7. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AG Düşük Risk).....	33
Tablo 4.8. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AG Düşük Risk).....	34
Tablo 4.9. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AG Düşük Risk).....	34
Tablo 4.10. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AG Düşük Riskli, GG Normal).....	34
Tablo 4.11. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AG Düşük Riskli, GG Normal).....	34
Tablo 4.12. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AG Düşük Riskli, GG Normal).....	34
Tablo 4.13. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, GG Normal).....	35

Tablo 4.14. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, GG Normal).....	35
Tablo 4.15. : FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, GG Normal).....	35
Tablo 4.16. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AT Düşük Risk).....	35
Tablo 4.17. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AT Düşük Risk).....	35
Tablo 4.18. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AT Düşük Risk).....	36
Tablo 4.19. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AT Düşük Riskli, TT Normal).....	36
Tablo 4.20. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AT Düşük Riskli, TT Normal).....	36
Tablo 4.21. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AT Düşük Riskli, TT Normal).....	36
Tablo 4.22. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, TT Normal).....	36
Tablo 4.23. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, TT Normal).....	37
Tablo 4.24. : FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, TT Normal).....	37
Tablo 4.25. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, CC Normal).....	37
Tablo 4.26. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, CC Normal).....	37
Tablo 4.27. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, CC Normal).....	38
Tablo 4.28. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, TT Riskli).....	38
Tablo 4.29. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, TT Riskli).....	38
Tablo 4.30. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, TT Riskli).....	38
Tablo 4.31. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (CC Normal, TT Riskli).....	38

Tablo 4.32. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (CC Normal, TT Riskli).....	39
Tablo 4.33. : TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (CC Normal, TT Riskli).....	39
Tablo 4.34. : FABP2 (rs1799883), FTO (rs9939609), TCF7L2 (rs7903146) genlerinin ve allellerinin çalışma gruplarındaki dağılımı.....	39
Tablo 4.35. : Lojistik Regresyon Testine göre HbA1C'nin, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.....	40
Tablo 4.36. : Lojistik Regresyon Testine göre BKİ'nin, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.	41
Tablo 4.37. : Lojistik Regresyon Testine göre Glikoz'un, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.....	42
Tablo 4.38. : Lojistik Regresyon Testine göre diyabetik obez olmayan ve diyabetik obez hasta gruplarımızın, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.....	43
Tablo 4.39. : Lojistik Regresyon Testine göre diyabetik obez olmayan ve kontrol gruplarımızın, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.....	44
Tablo 4.40. : Lojistik Regresyon Testine göre kontrol ve diyabetik obez gruplarımızın, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Melting.....	26
Şekil 3.2. Mutant Genotip.....	27
Şekil 3.3. WildType Genotip.....	27
Şekil 3.4. Heterozigot Genotip.....	28
Şekil 4.1. : HbA1C parametresi için yapılan Lojistik Regresyon Testi.....	40
Şekil 4.2. : BKİ parametresi için yapılan Lojistik Regresyon Testi.....	41
Şekil 4.3. : Glikoz parametresi için yapılan Lojistik Regresyon Testi.....	42
Şekil 4.4. : Diyabetik obez olmayan (1) ve diyabetik obez (2) hasta gruplarımız için yapılan Lojistik Regresyon Testi.....	43
Resim 4.5. : Diyabetik obez olmayan (2) ve kontrol (1) gruplarımız için yapılan Lojistik Regresyon Testi.....	44
Resim 4.6. : Kontrol (1) ve Diyabetik obez (2) gruplarımız için yapılan Lojistik Regresyon Testi.....	45

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Anabilim Dalı

BKİ: Beden Kütle İndeksi

Kg: Kilogram

g: Gram

dl: Desilitre

m²: Metrekare

MI: Miyokard İnfarktüsü

DNA: Deoksiribonükleik Asit

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RFLP: Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi

ADA: Amerikan Diyabet Derneğini

WHO: Dünya Sağlık Örgütünün

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

DM: Diabetes Mellitus

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

HT: Hipertansiyon

DAY: Diyabetik Ayak Yarası

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm

BGT: Glikoz Toleransı

DKA: Diyabetik Ketoasidoza

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

IR: İnsülin Direnci

SDS: Sodyum Dodesil Sülfat

ALT: Alanin Aminotransferaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HbA_{1C}: Glikozillenmiş Hemoglobin

ÖZET

Doğan, Z. (2020). Diyabetik Obez ve Diyabetik Obez Olmayan Hasta Gruplarında Bazı Gen Polimorfizimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Diabetes mellitus, pankreasın Langerhans adacıklarındaki hücrelerde insülin hormonunun tamamen veya kısmi olarak salgı eksikliği ya da insülin etkisinin yetersizliği ile oluşan, en tipik semptomu hiperglisemi olan, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizma bozukluğu ile de karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitus hastalarında en tipik klinik semptomlar polidipsi, polifaji ve poliüri iken, kapiler membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis oluşumu gözlenmektedir. Hastalar, genellikle obez veya kiloludur (Beden kütle indeksi (BKİ)>25 kg/m²). Diyabet ve obeziteye yatkınlığın sebebinin genetik ilişkisi incelendiğinde sorumlu olduğu tespit edilen birçok gen bulunmuştur. Çalışmamızın amacı; hem diyabete hem de obeziteye etkisinin olduğu düşünülen genlerden FTO, FABP2 ve TCF7L2'nin söz konusu vaka grupları açısından gen polimorfizimleri arasındaki ilişkisini incelemektir. Araştırmamızda; diyabetik obez olan 82, diyabetik obez olmayan 82 hasta kullanılırken, kontrol grubuna da 70 obez ve diyabet olmayan gönüllü kişi dahil edilmiştir. Gruplarımızdaki gen polimorfizmi, DNA izolasyonu ve Real-Time PCR yöntemi ile yapılmış, sonuçlar ise SPSS ile değerlendirilmiştir. Araştırmamızın sonucunda; FTO-FABP2 genleri ve allelleri grup kıyaslamalarımızda istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Ayrıca bu genlerin ve allellerinin BKİ, yaş, glikoz ve HbA1C parametreleriyle kıyaslanmasında da istatistiksel olarak yüksek anlamlılıklar çıkmıştır. Bu genlerimizin, hem diyabet hem de obeziteyle ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. TCF7L2 genimiz için istatistiksel olarak yeterli netliğe ulaşamamış, ancak diyabetle bağlantısının olduğu gösterilmiştir. İlgili gen açısından detaylı ve net sonuçlara ulaşmak adına daha çok sayıda örnekle farklı çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet ve Obezite, FTO, FABP2, TCF7L2, Gen Polimorfizmi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31646.

ABSTRACT

Doğan, Z. (2020). Investigation of the Relationship Between Some Gene Polymorphisms in Diabetic Obese and Diabetic Non-Obese Patient Groups. Istanbul University, Azı̇z Sancar Institute of Health Sciences, Molecular Medicine. Doctoral Thesis. Istanbul.

Diabetes mellitus is an endocrine and metabolism disorder characterized by carbohydrate, lipid and protein metabolism disorders, the most typical symptom of which is hyperglycemia, which is caused by the complete or partial lack of secretion of insulin hormone or insulin effect in the cells of the Langerhans chambers of the pancreas. While the most typical clinical symptoms in diabetes mellitus patients are polydipsia, polyphagia and polyuria, capillary membrane changes and accelerated arteriosclerosis formation are observed. Patients are usually obese or overweight [Body mass index (BMI)> 25 kg / m². When the genetic relationship of the cause of diabetes and obesity is examined, many genes found to be responsible were found. The purpose of our study; To examine the relationship between gene polymorphisms in terms of case groups of FTO, FABP2 and TCF7L2, which are thought to have an effect on both diabetes and obesity. In our research; While 82 diabetic obese patients and 82 non-diabetic obese patients were used, 70 obese and non-diabetic volunteers were included in the control group. The gene polymorphism in our groups was performed by DNA isolation and Real-Time PCR method, and the results were evaluated by SPSS. As a result of our research; FTO-FABP2 genes and alleles showed statistically high significance in our group comparisons. In addition, statistically high significance was found in the comparison of these genes and alleles with BMI, age, glucose and HbA1C parameters. These genes have been found to be associated with both diabetes and obesity. Statistically sufficient clarity has not been achieved for TCF7L2 gene, but it has been shown to have to be connection on diabetes. In order to reach detailed and clear results in terms of the related gene, it is recommended to conduct other studies with more samples.

Keywords: Diabetes and Obesity, FTO, FABP2, TCF7L2, Gene Polymorphism

This work was supported by the Scientific Research Projects Unit of Istanbul University. Project No: 31646.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin insülin üretimindeki veya salınımındaki ya da insülin etkisindeki çeşitli bozukluklar sebebiyle organizmanın karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterince yararlanamadığı, sürekli olarak dışardan tıbbi destek alınması zorunlu olan kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflandırılmasında ise genel olarak Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) 1997-1999 yıllarındaki kriterlerine bakılmaktadır. Daha sonra ADA tarafından 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için küçük bir değişiklik yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu' nun (IDF) 2006 yılında yayımladığı raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir [1].

Söz konusu olan bu hastalığın patofizyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Diyabetin bu etiyolojik faktörleri incelendiğinde ise karşımıza en fazla çıkan neden sedanter yaşamla birlikte obezitenin yaygınlaşmasıdır. Yaşam tarzının sebep olduğu düzensiz ve dengesiz beslenmenin beraberinde, fiziksel aktivite noksanlığı, sigara kullanmak ve posa oranı düşük, doymuş yağlarca zengin diyet ile beslenme tarzı, yaşlı nüfusunun artışı, kenşleşme ve ekonomik gelişme Tip II diyabet riskini artıran fakat değiştirilmesi mümkün olan faktörlerdir [2]. Hastalığın patofizyolojisinde etkili değiştirilemeyen faktörler de söz konusudur. Bunlar; yaşlanma, cinsiyet, ailede diyabet ve obezite öyküsü ile genetik yatkınlık, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük doğum tartısı, gebelik, glukokortikoid ilaçlar, akromegali gibi etkenler ise diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerdir. Bu faktörler hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur [1, 3]. 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisi olan endokrin hastalığı diyabet, tüm dünyadaki yetişkinlerin %9'unu etkilemektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1980 yılında tüm dünyada 108 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu ve bu rakamın 2014 yılında 422 milyona çıktığını belirtmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu' da (IDF), 2017 yılında tüm dünyada 425 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu raporlamıştır. Gerekli önlemler alınmadığında bu rakamın 2045 yılında 629 milyona çıkacağını tahmin etmektedir. Ülkemizde ise 2010 yılında 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon,

Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması–II (TURDEP–II) tarafından yayınlanan bildiride; Türk erişkin toplumunda yaklaşık 6,5 milyon kişinin diyabetik; 14,5 milyon kişinin ise prediyabetik olduğu tahmin edilmektedir [1,3].

Diyabetin semptomlarına ve komplikasyonlarına değinilecek olunursa, çoğunlukla hiperglisemi ile karakterizedir. DM'nin (Diabetes mellitus) hipoglisemi, hiperglisemi, ketoasidoz gibi akut komplikasyonlara ilaveten makrovasküler (Koroner Arter Hastalığı [KAH], Aterosklerozis, Hipertansiyon (HT), Diyabetik Ayak Yarası [DAY]), Obezite, Polifaji, Polidipsi, Poliüri ve mikrovasküler (diyabetik nefropati, retinopati, nöropati) kronik komplikasyonlar da mevcuttur. Elbetteki bunların dışında hastalığın sebebiyet verdiği psikiyatrik ve psikososyal boyutlarda söz konusudur; diyabetik kişi fiziksel, duygusal, sosyal ve cinsellikle ilgili sorunlar da yaşamaktadır [1,5, 6].

Diyabetin bir tipi olan Tip II Diyabet ve obezitenin her ikisi de insülin direnci altında gelişim gösterebilir, fizyopatolojilerinin farklı olduğu düşünülmektedir (adipokin genlerindeki polimorfizm gibi). Obezite ve en önemli komplikasyonu olan Tip II DM'ye yatkınlık oluşturan genlerin tanımlanması amacıyla, tüm genomun tarandığı ve tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) incelendiği çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda çok sayıda aday gen ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında en dikkat çekici olanı FTO (fat mass and obesity-associated) genidir. Farklı çalışmalarda FTO geninin birinci intronundaki SNP'lerin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [2,7,8]. Yine aynı şekilde Yağ asidi bağlama proteini geni olan FABP2 (Ala54Thr) nın da yapılan çalışmalarda insülin direnci ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [9]. Benzer bir çalışmada da TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) geninde SNP incelemesi yapılmış, tip II diyabet geninin obezite ile ilgili olduğu gösterilmiştir [10].

Yapmış olduğumuz bu çalışmanın amacı ise; karbonhidrat ve lipid metabolizmalarında görev aldığı bilinen bazı FTO, TCF7L2 ve FABP2 genlerinin polimorfizmlerin diyabetik obez ve diyabetik obez olmayan hasta gruplarında incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi

Diyabet, genetik ve immünitete bağlı sebeplerle patolojik olaylar sonucunda pankreastan salgılanan insülin hormonunun üretiminin veya salınımının olmaması yahut miktarının azalmasına yada etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulmasıyla ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. DM çoğunlukla hiperglisemi ile karakterizedir. Yetersiz insülin salınımı veya insüline karşı direnç oluşumu sebebiyle oluşan metabolik değişiklikler, glukagonun artmasıyla iyiden iyiye şiddetlenmektedir. Diyabetteki bu metabolik farklılık anabolizma ve katabolizma arası hassas dengeyi, insülinin uygun olmadığı durumlarda anabolik durumun bozulması ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu değişimler, homeostazı katabolik yolağa yönlendirerek metabolizmayı bozar ve sonucunda damarları, böbrekleri, gözleri ve sinirleri etkileyen komplikasyonlar gelişmektedir [11].

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre; Diabetes Mellitus, pankreasın yeteri kadar insülin salgılayamaması veya organizmanın insülini etkili şekilde kullanamaması sonucu gelişen kronik bir hastalıktır [12].

Hastalığın geçmişi ise milattan öncesine dayanmaktadır. M.Ö. 16. yüzyılda Mısır Ebers papiruslarında idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tarif edilirken, M.Ö.6.ve 4. yüzyıllarda ise eski Hint hekimleri tarafından “tatlı idrar hastalığı” olarak tanımlanmıştır. Diabetes kelimesinin Yunanca’daki manası “akıp gitmek” tir. Bu tanım ilk olarak M.S. 2. yüzyılda Areateus tarafından kullanılmıştır. 18. yüzyılda ise William Cullen tarafından “diabetes” kelimesinin yanına “mellitus” eklenmiştir. Bu sözcük “bal kadar tatlı” anlamına gelmektedir. 1875’de Claud-Bernard, diyabetin nörohormonal mekanizmasını açıklarken; 1889’da V.Mering ve Minkowski, pankreotektomiyile pankreastaki diyabete sebep olan patolojiyi ortaya çıkararak diyabet hastalığının sebebinin bu organ olduğunu kanıtlamıştır. 14 Ağustos 1921 yılında da Best ve Banting köpek pankreasından kan glikozunu azaltıcı bir ekstre üreterek hastalıkla ilgili önemli bir adım atmışlardır. Frederick G. Banting ve arkadaşları insülini izole etmiş; 1 Ocak 1922 yılında ise James B. Collip, insülini diyabetik bir hasta olan Leonard Thompson üzerinde deneyerek ilk başarılı sonucu elde etmiştir. Frederick G. Banting’nin doğum günü Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Diyabet

Fedarasyonu (IDF) tarafından 14 Kasım Diyabet Günü olarak kabul edilmiştir. Diyabet tedavisinde ilk oral ilaç kullanımı araştırmaları ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Erich Frank 1926 yılında yapmıştır [13]. 1970’li yıllara gelindiğinde ise oral antidiyabetik ilaçlar iyiden iyiye geliştirilmeye başlanırken bir yandan da hastalığın semptom ve komplikasyonları için de tedaviler geliştirilmeye başlanmış, hastaların yaşam kalitesi yükseltilmiştir. Diyabet tedavisindeki bu gelişmelerinin takibini de pankreas transplantasyonu ve immunoterapi yapmıştır [14].

2.2. Epidomiyoloji

Diabetes Mellitus, dünyanın en sık görülen hastalıklarının başında gelmektedir. Hastalığın önemli etiyolojik faktörü ise genetik geçişlerdir. Hastalığın görülme sıklığı Papua Yeni Gine’deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin’de % 1 iken; Avustralya yerlilerinde, Mikronezya’daki Nauru’lularda veya Arizona’daki Pima Kızılderililerinde bu oran % 20-45’leri göstermektedir. Sosyoekonomik düzeyin düşmesiyle beraber gelen sağlıksız ve dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve obezite, diyabetin her geçen sürede artmasına sebebiyet vermektedir [15].

Yapılan istatistiksel araştırmalara istinaden, yerkürede her 30 yetişkinden biri diyabet hastasıdır ve bu oranın 2030 yılında iki katına çıkması tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzerinde bulunan insanlar diyabetli hasta popülasyonun temelini oluşturmaktadır. Tip1 DM’te bu artışa katkı sağlıyor olsada oranın büyük sebebini Tip2 DM oluşturmaktadır. Obezite prevalansındaki yükseliş de bu duruma katkı sağlamaktadır. Günümüzde giderek artan şişmanlığa ek olarak sedanter yaşam, Tip2 DM sıklığının ilerleyen zamanlarda daha da fazla artacağını düşündürmektedir [1,16].

Önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan diyabet ciddi bir ekonomik yüküdür. Tıpkı kanser, AIDS, hepatit ve obezite gibi tüm dünyadaki küresel sağlığın en büyük tehditlerindendir. 2011 yılında Birleşmiş Milletler Genel Kurulu New York’ta toplanmış ve bulaşıcı olmayan hastalıkların (NCD) önlenmesine yönelik ulusal ve uluslararası sorumlulukların birleştirilmesi adına beyanname hazırlamıştır. Beyannamenin bir parçası olarak WHO’ya liderlik görevi verilirken, 2013 yılında WHO tarafından “2013-2020 Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü için Küresel Eylem Planı” oluşturulmuştur. WHO’nun almış olduğu bu eylem planına istinaden diyabet, kontrol edilmesi gereken dört öncelikli hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir [17].

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF), dünyanın bir çok ülkesinden topladığı bilgiler ışığında yayımlanmış olduğu Diabetes Atlas 2000'e göre, kendi alan ülkelerinde 20-79 yaşları arasındaki diyabetli hastaların sayısının 151 milyona (%4,6) dayandığını ve bu hastaların sadece 4,9 milyonunun (%0,09) Tip1 diyabetli olduğunu bildirmiştir. Amerika'da en sık doktora gitme sebepleri arasında kendine dördüncü sırada yer bulan diyabet, 100 milyar doları aşan sağlık gideriyle ABD'nin sağlık harcamalarının yaklaşık % 12'sini oluşturmuştur [18].

Türkiye'de ise diyabet tiplerinin taramalarıyla alakalı veriler ilk kez 1960'lı yıllarda Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı incelemelerle oluşturulmuştur. Araştırmaya göre o zamanda 18 yaş üstünde ortalama %1,5-2 aralığında bir diyabet prevalans bildirilmiştir. Ülkemizde daha geniş çaplı diyabet taramasını Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) yapmıştır. 1997-1998 yıllarında 270 köy ve mahallede yapılan ve rastgele olarak seçilmiş 20 yaş üzerinde 24.788 kişiyi kapsayan bu taramanın sonuçlarına göre, Tip2 DM yaygınlığı %7,2 (~2,6 milyon kişi), Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) oranı ise %6,7 (~2,4 milyon kişi) çıkmıştır. Yakın tarihlerde, Kuzey Kıbrıs Türk Toplumu'nda yine TURDEP tarafından yapılan taramada diyabet prevalansı %11,3 iken BGT'nin de %13,5 olduğu bulunmuştur. WHO verilerine göre ise Türkiye'de 2000 yılı DM prevalansı 2.920.000 iken bu değerin 2030'da 6.422.000 sayısına ulaşabileceği tahmin etmektedir [1,18].

2.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus'ta tanı kriterleri WHO verilerine göre düzenlenmektedir. WHO'ya göre tanı koymak için aşağıda verilen tablodaki değerler bilinmeli ve bu değerlere istinaden diyabet tanısı konmalıdır. Diyabet tanısı koymak için Tablo 2.1. de verilen dört yöntemden herhangi bir tanesi kullanılmaktadır. Kişide ağır diyabet semptomları yoksa, tanının aynı veya bir farklı yöntemle teyit edilmesi gerekmektedir. Eğer iki farklı test yapılmışsa ve bu test sonuçları bir biri ile tutarlılık göstermiyorsa o zaman eşik değeri aşan test yeniden yapılmalıdır. Hastalığın net klinik başlangıcı sebebiyle, Tip I diyabet tanısı için çoğu seferde OGTT yapılması gerekmemektedir [1, 19].

Tablo 2.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri* [1]

	Aşık DM	İzole BAG**	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG**** (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus,
APG: Açlık plazma glukozu, 2.st
PG: 2. saat plazma glukozu,
OGTT: Oral glukoz tolerans testi,
A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c,
BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose),
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance),
WHO: Dünya Sağlık Örgütü,
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Tanı kriterleri, venöz plazmada bulunan glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri temel almaktadır. Hastaların evde veya klinikte glisemi takibinde kullandıkları kapiller kan, tam kan ve serum glisemi oranları düşüklük gözlenmektedir. Bu düşüklüğe istinaden son yıllarda kapiller tam kanda glukoz oranını ölçen cihazların PG düzeylerine göre kalibre edilmesi gerekmektedir [20].

Diyabet tanısı koymak yada tanıyı netleştirmek adına yapılan HbA_{1C} yöntemi son yıllarda önemini artırmış, tanıda stardartlığı yakalamak adına önerilen bir yöntem olmuştur.yöntemde glikozillenmiş hemoglobin A_{1C} kullanılmaktadır. WHO, 2011 yılında yapmış olduğu Konsültasyon Raporu'nda, uluslararası referans rakamlarına göre düzenli olarak standardize edilmesi şartıyla ve güvenilir bir yöntemin kullanılarak yapılması taktirde HbA_{1C} yönteminin bir tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir [21].

Diyabetin, hamilelik sürecinde de ortaya çıkabilmektedir. Gestasyonel Diyabetin-GDM tanısı koymak için tek aşamalı veya iki aşamalı tanı testi kullanılmaktadır. Günümüzde hala hangi yöntemin kullanılmasına ilişkin tartışmalar devam etmekte ve görüş birliği olmamaktadır [22,23].

Tek aşamalı tanı yönteminde 75 g glukozlu OGTT bakılmaktadır. Test sonuçları 2008 yılında bildirilen çok merkezli ve prospektif HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study) araştırması, gebedeki hiperglisemiyle bebekte makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperinsülinemi ve seksiyo arasında anlamlı bir ilişki olduğunu kanıtlamıştır. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), buna çalışmaya dayanarak gebeliğin 24.-28. haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile GDM tarama testinin yapılmasını önermektedir [22,24].

İki aşamalı tanı yönteminde ise; ilk olarak 50 g glukozlu tarama testi uygulanmaktadır. Hamileliğin 24.-28. haftalarında her hangi bir aralıkta 50 g glukozlu solüsyon içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥ 140 mg/dl ise diyabet açısından şüpheli bir durum vardır. Sonuç böyle çıktığı zaman ikinci bir test daha yapılmalıdır. Diyabet hastalık şüphesi taşıyan gebeye ikinci testte olarak 100 g veya 75 g glukozlu OGTT yapılır. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten 1 saat sonra kesim noktası 140 mg/dl alınırsa GDM'li gebelerin %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1.st PG 130 mg/dl kabul edilirse GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilmektedir. Fakat 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dl olduğunda OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu gebelerin GDM gibi takip edilmesi ve tedavi görmesi önerilmektedir. İkinci tanı testi olara ise OGTT de 50 g glukozlu tarama testi pozitif çıkan hamilelerde tanıyı netleştirmek adına 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak, tanı amaçlı OGTT'nin, 75 g glukoz ile 2 saatlik tek test olarak yapılabileceği ileri sürülmüşse de bunun çokta destekçisi olmamıştır. Her iki test için en az iki değerin normal sınırdan fazla olması GDM tanısı koydurmaktadır [1,22].

2.4. Diyabetin Sınıflandırılması

Genel olarak American Diabetes Association'ın (ADA) 2000 yılında yayımlamış olduğu raporlarına göre diyabetin sınıflandırılması yapılmaktadır. Bu rapora istinaden diyabet için beş ana grup vardır [20].

Tablo 2.2. Diyabetin Sınıflandırılması [1,2,4]

I. Tip I Diyabet: Genel olarak pankreasta β hücre hasarına bağlı insülin üretiminin olmaması

- A. İmmün aracılıklı
- B. İdiyopatik

II. Tip II Diyabet: İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu

III. Gestasyonel Diyabet (GDM): Gebelikte glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınması

IV. Prediyabet: Açlık glukoz seviyesi normal değerler üzerinde fakat diyabet için tanısal değildir.

V. Diğer spesifik tipler

A. B-hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- a. Kromozom 20q, HNF-4 α (MODY1)
- b. Kromozom 7p, glukokinaz (MODY2)
- c. Kromozom 12q, HNF-1 α (MODY3)
- d. Kromozom 13q, IPF-1 (MODY4)
- e. Kromozom 17q, HNF-1 β (MODY5)
- f. Kromozom 2q, NEUROD1 (MODY6)
- g. Kromozom 9, karboksil ester lipaz (MODY7)
- h. Geçici yenidoğan diyabeti (kromozom 6p22 ya da 6p24)
- i. Kalıcı yenidoğan diyabeti (kromozom 11p15)
- j. Mitokondriyal DNA
- k. Diğerleri

B. İnsülin etkisinde genetik defektler

- a. Tip A insülin direnci
 - b. Leprekonizm
 - c. Rabson-Mendenhall sendromu
-

d. Lipoatrofik diyabet

e. Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

a. Pankreatit

b. Travma/Pankreatektomi

c. Neoplazi

d. Kistik fibroz

e. Hemakromatoz

f. Fibrokalküloz pankreatopati

g. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

a. Akromegali

b. Cushing sendromu

c. Glukagonoma

d. Feokromositoma

e. Hipertirodi

f. Somatostatinoma

g. Aldosteronoma

h. Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal kaynaklı

a. Vacor

b. Pentamidin

c. Nikotinik asit

d. Glukokortikoidler

e. Tiroid hormonu

f. Diazoksid

g. B-adrenerjik agonistler

h. Tiyazidler

i. Dilantin (fenitoin)

j. α -interferon

k. Diğerleri

F. İnfeksiyonlar

a. Konjenital rubella

b. Sitomegalovirus

c. Diğerleri

G. İmmün kaynaklı nadir diyabet formları

a. Stiff-man sendromu

b. Anti-insülin reseptör antikorları

c. Diğerleri

H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

a. Down sendromu

b. Klinefelter sendromu

c. Turner sendromu

d. Wolfram sendromu

e. Friedreich ataksisi

f. Huntington koresi

g. Laurence-Moon-Biedl sendromu

h. Miyotonik distrofi

i. Porfiriya

j. Prader-Willi sendromu

k. Diğerleri

2.4.1. Tip I Diabetes Mellitus

Hastalarda mutlak insülin eksikliği görülmektedir. Hastaların yaklaşık %90'ında otoimmün (Tip IA), %10 civarında nonotoimmün (Tip IB) β -hücre yıkımı bulunmaktadır [25].

Tip IA: Genetik yatkınlığı varlığına bağlı olarak çeşitli çevresel faktörler ile otoimmünitenin tetiklenmesiyle ortaya çıkmakta, β -hücre hasarı başlamaktadır. β -hücre miktarı neredeyse %80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları görülmeye başlamaktadır. Erken safhalarında kanda adacık otoantikorları pozitifdir. Bu antikorlar çoğu zaman daha ilk yıldan kanda kaybolmaktadır. Bahsi geçen antikorların diyabetin Tip I formlarının ayırt edici özelliği olmasına rağmen patogeneizindeki rolü net olarak bilinmemektedir.

Tip IB: Otoimmünite dışındaki çeşitli sebeplere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişmektedir. Adacık otoantikorları kanda gözlenmemektedir. Ancak pankreas rezervinin göstergesi şeklinde kabul gören C-peptid seviyeleri düşüktür yahut hiç saptanamamaktadır. Çoğunlukla 30 yaş öncesinde başlamaktadır. Genel olarak üç pik yaptığı dönem vardır: Okul öncesinde yaklaşık 6 yaşlarında, pubertede yaklaşık 13 yaşlarında, geç adolesan dönemde de 20 yaşlarında görülmektedir. Hastalarda çoğunlukla hiperglisemi tablosu görülür. Hiperglisemiye bağlı olarakta polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, kilo kaybı, açlık hissi ve yorgunluk gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hastalığa sahip kişiler çoğunlukla normal kilonun altında yahut zayıf olmaktadır. Hastaların diyabetik ketoasidoza yatkınlığı mevcuttur [1,26].

2.4.2. Tip II Diabetes Mellitus

Dünyada insidansı en fazla olan diyabet türüdür. Hastalık çoğunluk olarak 45 yaş üstünde sinsi olarak başlamakla birlikte kronik seyirli kompleks bir metabolizma hastalığıdır. Hastalık, sıklıkla obezlerde görülmekle birlikte hastalığın ırksal öyküsü de bulunmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörlerce düzenlenen genetik sorunların bir araya gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. Hastalığın patofizyolojisinde net olmamakla beraber insülin sekresyonunda veya insülin aktivitesinde bozukluklar, insülinin metabolik etkilerine karşı duyarsızlık söz konusudur. Böylesi bir durumda hücre-reseptör defekti nedeniyle insülinin kullanımında ortaya çıkan bozukluk sebebiyle glukozun hücre içine absorbe edilmesinde sorun yaşanır ve enerji olarak kullanılamaz. Bu durumda da hücre içi hipoglisemi gerçekleşmektedir [26]. Periferik dokularda ise insülin doğru salınmış

olsa bile etkisi yetersiz kalır, özellikle kas ve adipoz dokularda glikoz tutlumu azalmaktadır. Böyle bir metabolik bozukluk “insülin direnci” olarak tanımlanmaktadır. Yapılan araştırmalarda tirozin kinazın insülin reseptör fosforilasyonundaki aktivitesinde ve insülin reseptör miktarında düşüş gözlenmektedir. Bir diğer yandan da insülin sinyal yolağında aktif araçların seviyelerinde de azalma olduğu gösterilmiştir. “Tip II diyabetli” olan kişilerde insülin reseptörlerindeki değişimlerin küçük miktarında sorumlu olması, “insülin direncinin genetik faktörlü” olup olmadığı henüz tam olarak çözülememiştir. Hastalarda başlangıçta “diyabetik ketoasidoza” yatkın olmamasına rağmen, hastalığın uzun sürmesi ile birlikte “hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin” azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilmektedir [1,27].

“Tip II Diyabetle” en güçlü metabolik ilişkisi olan çevre faktörlerin obezite olduğu görülmektedir. Elbetteki burdaki temel sorunun yine “insülin direnci”dir. Beden kitle indeksinin artmasıyla “Tip II Diyabet” arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur. Böyle bir durumda da insülin direnci ile yağ metabolizması arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu sonucu çıkarılmaktadır.

Bir de “ β hücre” bozukluğuna bağlı olarak gelişen “Tip II Diyabet” vardır. “ β -hücrelerinde” bozukluk, “hiperglisemi ve insülin direncine” bağlı yetersiz insülin sekresyonu şeklinde semptom göstermektedir. Bu durum karaciğerde aşırı glikoz üretimine sebebiyet vermektedir [28].

2.4.3. Prediyabet

Prediyabette, glukoz değerleri diyabet tanısı koymak için gerekli olan tanı kriterlerini karşılamamakta olmasına rağmen normal olarakta kabul edilemeyecek kadar yükseklik gösteren hastalar için kullanılmaktadır. WHO’ya göre prediyabet “ara hiperglisemi” durumu olarak sınıflandırmıştır. Buna göre prediyabet, BAG (APG 110-125 mg/dl) ve BGT’nin (75 gr glukoz ile yapılan OGTT’den sonra 2. saat plazma glukozu 140-200 mg/dl) izole varlıkları veya kombinasyonu şeklinde tanımlanmaktadır. ADA ise prediyabeti şöyle tanımlamaktadır: BGT plazma glukoz değerleri, WHO kriterleriyle aynıdır; fakat BAG oranı 100-125 mg/dl iken, tanı kriterine bir de “Hemoglobin A_{1c}” kriteri (%5,7-%6,4) eklenmektedir [29].

Kişide “Prediyabet” varlığı “Tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve inme” gibi hastalıklar için bir risk faktörü olmaktadır. “Prediyabet” tanısı konan kişilerin

fiziksel aktiviteyi artırması ve sağlıklı beslenmesi “Tip II diyabet” geliştirme riskini önemli bir ölçüde azaltacaktır [1,29].

2.4.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

İlk olarak gebelik esnasında oluşan “Gestasyonel Diabetes Mellitus” değişken glukoz intoleransına sahip bir diyabet tipidir. Gebeliklerde yaklaşık olarak % 7 oranında görülme sıklığına sahiptir ve ABD’de yapılan bir araştırmaya göre yılda yaklaşık 200.000’ni geçen vaka sayısı bildirilmektedir. GDM’nin, topluma ve tanı yöntemine göre küçük sapmalar gösterebilir hastalığın ortalama görülme sıklığı % 1-14 olarak rapor edilmektedir [22,24].

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), GDM tanısı koymada kullanılmaktadır. Test, hamileliğin 24-28. gestasyon haftasında yapılmaktadır. GDM’li annenin bebeğinde makrozomi, hipokalsemi, sarılık, neonatal hipoglisemi, polisitemi, ölü doğum ve konjenital malformasyonlar gibi pek çok komplikasyon görülebilmektedir. Uzun süreli GDM’li gebelerde “Tip II Diyabette” gelişebilmektedir [21,23].

2.5. Diyabete Sebebiyet Veren Risk Faktörleri

Diyabette, hem genetik hem de çevresel bir çok faktörün etkisinin olduğu bilinmektedir. DM etiyolojisinde soyun dışında obezite, egzersiz, beslenme alışkanlıkları, fazla sigara ve alkol tüketimi, cinsiyet, cinsiyet hormonları, vücutta bulunan yağ oranları, insülin direnci, lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve otoimmünite gibi bozukluklar mevcuttur [30].

2.5.1. Beslenme

Diyabet gelişiminde düzensiz ve dengesiz beslenmenin önemli rol oynadığı tahmin edilmektedir. Kalorisi yüksek, posadan fakir beslenme, yüksek oranda doymuş ve trans yağ asidi, rafine karbonhidrat, öğün atlama, tatlandırılmış içecekler (aspartam, glikoz ve früktoz şurupları gibi), gereğinden fazla besin tüketimi gibi bir çok beslenme yanlışlığının insülin direnci oluşumunda ve diyabet gelişiminde etkisinin olduğu gösterilmiştir [31].

2.5.2. Obezite ve FTO, TCF7L2, FABP2 Genleri

Obezite, diyabetin en önemli sebepleri arasında yer alan metabolik sorunlara sebep olan multifaktöriyel bir etiyolojik faktördür. Özellikle de vücudun üst tarafında toplanan “abdominal obezitenin Tip II Diyabet” ile çok yakından ilişkisinin olduğu

düşünülmektedir. “Tip II Diyabetli” kişilerin yaklaşık olarak %85’i obez veya kilolu olmaktadır. Yanlış ve dengesiz beslenmeye ilaveten fiziksel aktivitenin azalmasıyla birlikte obezite sıklığı artmakta ve bununla doğru orantılı şekilde diyabet sıklığı da artmaktadır. Obezite, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezitenin, 1980’den sonra prevalansının iki kat arttığı, dünyadaki erişkin nüfusunun yaklaşık üçte birinin obez veya aşırı kilolu olduğu tahmin edilmektedir. Obezite, “Tip II Diyabet” riskini artırdığı gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde de önemli bir risk faktörüdür [32].

Obezite tanısı koyarken “Beden Kitle İndeksine (BKİ) ve Vücut Yağ Oranına (VYO)” göre hareket edilmektedir. Cinsiyet ve yaş her ikisini de etkilemektedir. BKİ hesaplamasında bel çevresi ve bel/kalça oranı yer almaktadır. Aynı zamanda BKİ, genel obezite durumunu yansıtırken; bel/kalça ve bel çevresi oranı abdominal obeziteyi yansıtmaktadır. Klinik veriler, abdominal obezitenin genel obeziteye kıyasla “Tip II Diyabetle” daha güçlü bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir. Abdominal yağlanmanın; dislipidemi, ateroskleroz, inflamasyon ve hipertansiyona olan sitokinleri üreterek “Tip II Diyabet” gelişimine yol açtığı tahmin edilmektedir. Aşağıdaki tabloda normal ve obez kişiler için BKİ ve VYO oranları verilmiştir [32,33].

Tablo 2.3. Vücut Yağ Oranına (VYO) [34]

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
Kadında	%21-33	%23-34	%24-36
Obezite	>%39	>%40	>%42
Erkeklerde	%8-20	%11-22	%13-25
Obezite	>%25	>%28	>%30

Tabloda da görüldüğü üzere obezite, vücut yağ oranının ortalama değeri olarak erkeklerde %25, kadında ise %33’ün üzerinde olmasıyla tanımlanmaktadır [32,34]

Tablo 2.4. Beden Kitle İndeksine (BKİ) [34]

Beden Kitle İndeksi: Vücut Ağırlı (kg) / boy (m)²	
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal (sağlıklı)
25.0-29.9	Fazla kilolu
30.0 -39.9	Obez
+40	Morbid obez

Yukarıda verilen BKİ tablosunda da sunulduğu gibi 30 ve üzeri için obez tanısı konmaktadır. Yapılan araştırmalarda BKİ'e kadar vücuttaki yağ dokusunun dağılımının da önemli olduğunu gösterilmektedir. Yağın, abdominal bölgede ve içorganlarda toplanmış olması “İnsülin Direncine-IR” yol açmaktadır. İnsulin rezistansı ise “obezite, Tip II Diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları” gibi bir çok hastalık için zemin hazırlamaktadır. Bu yüzden obezite tanısı koyarken vücuttaki yağ dokusunun dağılımının da hesaplanması gerekmektedir. Abdominal yağlanmada “Bel Çevresi Ölçümü” erkekte >94 cm, kadında ise >80 cm yüksek olması obezite için risk olduğunu göstermektedir [34]

Elbetteki diyabette olduğu gibi obezite oluşumunda da genetik faktörlerin varlığından söz konusudur. Obezite ve en önemli komplikasyonu olan “Tip II Diyabete” yatkınlık oluşturan genlerin tanımlanması amacıyla, tüm genomun tarandığı ve tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) incelendiği çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda çok sayıda aday gen ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında en dikkat çekici olanı FTO (fat massand obesity-associated) genidir. Farklı çalışmalarda FTO geninin birinci intronundaki SNP'lerin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [35,36,37]. Yine aynı şekilde Yağ asidi bağlama proteini geni olan FABP2 (Ala54Thr) nın da yapılan çalışmalarda insülin direnci ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [38 39,].

Benzer bir çalışmada da TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) geninde SNP incelemesi yapılmış, “Tip II diyabet” geninin obezite ile ilgili olduğu gösterilmiştir [40,41,42].

2.5.3. Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara ve fazla alkol tüketiminin “Tip II Diyabetin” için etiyolojik faktörü arasında olduğu bildirilmektedir. Ancak bu parametrelerin etkileri, beden kitle indeksi ve fiziki aktivite düzenlendikten sonra istatistiksel olarak çokta anlamlı bulunmamıştır [1, 30].

2.5.4. Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin “Tip I Diyabette” orta düzeyde “Tip II Diyabette” yüksek düzeyde etkisi olmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde “Tip II Diyabetin” %90’ gösteren oranı hastalığın gelişmesinde genetiğin kaydadeğer bir rolünün olduğunu düşündürmektedir. İlaveten birinci dereceden akrabalıklarda diyabet varlığı, diyabete yakalanma riskini 2-6 kat arttırmaktadır. Ailedeki diyabetli kişi sayısı arttıkça hastalığın görülme sıklığı riskini de doğru orantılı şekilde artış göstermektedir [43,44].

2.5.5. Cinsiyet

Gelişmiş toplumlarda diyabetin cinsiyete göre dağılımında her iki cinsiyette istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir. Ancak gelişmekte olan toplumlarda bu durum değişmekte, diyabetli kadınların sayısının daha yüksek bir oranda olduğu bildirilmektedir. Buna karşın İskandinav ülkelerinde ise erkeklerdeki diyabet prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir [1].

2.5.6. İnsülin Direnci Varlığı

İnsülin direnci” varlığı “Tip II Diyabetin” oluşmasındaki en önemli etiyolojik faktörlerin başında gelmektedir. İnsülin hormonu, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi durdurarak hepatik glukoz üretimini baskılar. Aynı zamanda glukozun kas ve adipoz dokusuna girişini ve orada enerji kaynağı olarak depo edilmesini sağlar. “İnsülin direnci” gelişen ortamda insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu görevlerine karşı direnç oluşur [1,29]. Kanda hem hepatik glukoz çıkışında artıştan, hem de kas ve adipoz dokusuna alınamayan glukozdan (periferik insülin direnci) dolayı hiperglisemi görülür. Oluşan “hiperglisemiyi” kompanse etmek için “pankreasın β hücresinden” daha yüksek miktarlarda insülin salınımı gerçekleşir. Lakin “ β hücresi” de fonksiyonlarını yitirmeye başlayınca, insülin sekresyonu eksikliğiyle birlikte “diyabet” gelişir [30,45,46]

2.5.7. Egzersiz

Bir çok araştırmada özellikle “Tip II Diyabet” için fiziksel aktivitenin, hastalığa yakalanma riskini azalttığı, hasta bireylerde ise egzersizle beraber düşen kilonun hastalığın semptomlarını ve hastalığın şiddetini düşürdüğü gösterilmiştir. Teknolojiyle beraber artan sedanter yaşam hem obeziteyi, hem de “diyabet” oranını artırmaktadır. Kadın Sağlığı Çalışmasında elde edilen sonuçlara istinaden, kadınlarda ve erkeklerde orta dereceli egzersiz yapmanın “Tip II Diyabet” riskini %34 oranında azalttığını söylenmiştir [47,48,49].

Yapılan başka araştırmada ise; fiziksel aktivitenin, insülin duyarlılığını artırdığı ve insülin tedavisine ihtiyaç duyulmadan önce “Tip II Diyabet ve Prediyabet” başlangıç evresinde hastalığın ilerlemesini önlenmede faydalı olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivite esnasında iskelet kaslarının kasılmasında hücrelerin glukoz alımını artırarak kandaki hiperglisemiye düşürdüğü gözlenmiştir. Aynı zamanda abdominal yağlanmayı azaltarak hem “Tip II Diyabet” oluşumunu, hem de “insülin direncini” azaltmaktadır [1,46,50,51].

WHO, ADA ve Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM)’a göre “Tip II Diyabet” de dahil olmak üzere bir çok kronik metabolik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde haftalık en az 150 dakika orta düzeyde aerobik egzersizleri önerilmektedir [52,53,54].

2.6. Diyabetin Semptomları ve Komplikasyonları

Diyabetik hastalarda önemli ölçüde hastalığın semptomları benzerdir. Hasta anamnezinde elde edilen kan değerlerine ve fiziksel muayneye ile hastadaki belirtilere bakılır. Söz konusu hastalarda en çok görülen ortak semptomlar ise aşağıdaki tabloda verilmiştir.

“Diyabetik hasta” tanısı koyarken ADA’nın tanı kriterleri önem taşımaktadır. Tablo 2.1. de verilen tanı kriterlerine ve “Hemoglobin A_{1c}” seviyesine göre hastalarda diyabet tanısı konmakta, kişilerde hastalığın tablo 2.5. deki semptomların varlığı incelenmektedir [1,48, 49].

Tablo 2.5. Diyabetin Semptomları [1,2,49]

○ Hiperglisemi (bazı tiplerinde Hipoglisemi)	○ Renal yetmezlik
○ Ağız kuruluğu	○ Bakteri enfeksiyonlarına karşı duyarlılık
○ Polidipsi	○ Miyopati
○ Noktüri	○ Yüksek açlık kan lipidi
○ Poliüri	○ Kas distrofisi
○ Hepatomegali	○ Bebeklik çağında ölüm
○ Proteinüri	○ Splenomegali
○ Kilo kaybı	○ İdrarda miyoglobin
○ Yorgunluk	○ Hemolitik anemi
○ Polifaji	○ Gelişim bozukluğu
○ Diyabetik ketoasidoza	○ Raşitizm
○ Ağızda aseton kokusu	○ Hemogloblin A _{1c} seviyesi

“Diyabet tanısı” konan hastalarda, hastalığın “kronik metabolik bir hastalık” olmasından kaynaklı bir çok komplikasyonu gözlenmektedir. Hem hastalığın seyrini ve semptomlarının etkilerini azaltmak için, hem de oluşabilecek komplikasyonları önlemek adına doğru beslenmenin, tedavinin ve egzersizlerin atlanmadan yapılması gerekmektedir. Diyabet hastalarında görülen komplikasyonlar tablo 2.6. da verilmiştir.

Tablo 2.6. Diyabetin Komplikasyonları [1,2,49]

○ Diyabetik Ketoasidoz	○ Kardiyovasküler hastalıklar
○ Hiperosmolar non-ketotik koma	○ Serebrovasküler hastalıklar
○ Laktik asidoz ve koması	○ Periferik damar hastalığı
○ Hipoglisemi koması	○ Diyabetik nefropati
○ İnterkapiller glomeruloskleroz	○ Diyabetik retinopati
	○ Diyabetik nöropati

○ Kronik pyelonefritis	○ Katarakt
○ Kronik böbrek yetersizliği	○ Diyabetik kardiyomiyopati
○ Hipertansiyon	○ Necrobiosis lipoidica diabeticorum
○ Renal papiller nekroz	○ Diğer fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar
○ İri bebek gelişimi insidansında artış	○ Diyabetik anjiyopati
○ Hiperinsülinemi	○ Obezite
○ Ateroskleroz	

Diyabetin tablo 2.6 da verilen komplikasyonların diyabetik ayak sonrası ampute işlemine bağlı uzun kayıpları, retinopatiye bağlı görme kayıpları, renal yetmezliklere bağlı diyaliz, aterosklerozlara bağlı MI, hipoglisemiye ve hiperglisemiye bağlı şok ile komalar sonrası ölümler gerçekleşebilirken, bir diğer yandan yeterli ve doğru beslenmek, perhizlere uymak, düzenli egzersizler yapmak gibi küçük alışkanlıklarla daha “diyabet” başlangıcındayken önlemler alınarak hastalığın iyice ilerlemesi, kronik veya akut komplikasyonlar oluşturmada önlenmesi mümkündür [55,56,57,58].

Tüm bu komplikasyonların haricinde “diyabetin” kanser ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yaşlanan nüfus, diyabet ve kanser riskini artırmaktadır. WHO verilerine istinaden 65 yaş üzeri yetişkinlerde %25-30’u diyabet hastası olup %60’ında ise kanser olma riski yüksektir. Bazı çalışmaların meta-analizi sonuçlarına göre diyabetli kişilerin, diyabetli olmayanlara göre kanser hastası olma oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Yine “WHO” ya verilerine göre karaciğer, pankreas ve endometrium kanserlerinde bu risk oranı, diyabet olmayan kişilerle kıyaslanınca diyabet hastalarında yaklaşık olarak iki kat daha fazladır. Diyabetik hastalarda mesane, kolon ve meme kanserlerinde kıyaslama yapılıncı %20-30 arasında risk yükselişi olduğu bildirilmiştir. Diyabet olduğu bilinen hastalarda kanser nedeniyle ölüm riski, diyabeti olmayan kişilerle kıyasla %40 oranlarında daha çok görülmektedir. Diyabetli kişilerdeki kanser ve mortalite risklerindeki artışta insülin direnci, obezite, kronik düşük dereceli inflamasyon, fiziksel inaktivite ve hipergliseminin rolü olduğu düşünülmektedir [1,59,60].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Çalışmamızda 2 hasta grubu ve kontrol grubu kullanılmıştır. Hasta örnekleri, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastaneleri, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki Diyabet ve Obez hasta tanısı konmuş gönüllü bireylerden toplanmıştır. 2 hasta grubumuz ile 1 kontrol gruplarımızda FABP2 (rs1799883), FTO (rs9939609), TCF7L2 (rs7903146) genleri ve allelleri için gen polimorfizmi çalışılmıştır.

Çalışmada hasta grupları için; 82 diyabetik obez gönüllü hasta ve 82 diyabetik obez olmayan gönüllü hasta birey kullanılırken, kontrol grubumuz için 70 gönüllü sağlıklı birey kullanılmıştır. Gruplardaki bireylerden demografik bilgileri formlandıktan sonra kan örnekleri toplanarak İ.Ü. Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na getirilmiştir.

Seçilen vakalardan 10ml'lik kan örnekleri etilen diamin tetra asetatlı (EDTA) ve kuru tüplere toplanmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinden FABP2 (rs1799883), FTO (rs9939609), TCF7L2 (rs7903146) gen polimorfizmlerini saptamak için Real-Time PCR Reaksiyonu (qPCR), Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (RFLP), Tetra-primer Amplifikasyon Refrakter Mutasyon sistem PCR teknikleri kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Materyeller

3.2.1. Kullanılan Kimyasallar

Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), dNTP seti (MBI Fermentas), EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121), Etanol (%99), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Mineral yağ (Sigma M-5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodyum dodesil (lauril) sülfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Tris baz (Sigma T-1503), Taq DNA polimeraz (Invitrogen), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Proteinaz K

(Sigma), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), restriksiyon enzimleri (MspI, BpiI, BstUI), primer dizileri (MBI Fermentas).

3.2.1.1. Kullanılan Primerler

FTO (rs9939609) polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir:

FTO rs9939609 F1	5'-CTTGCGACTGCTGTGAATTTT-3'
FTO rs9939609 F2	5'-CTTGCGACTGCTGTGAATTTA-3'
FTO rs9939609 R	5'-CCAAGGATGGTGTTCCTAACTA-3'

FABP2 (rs1799883) polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir:

FABP2 rs1799883 F1	5'-AATTCACAGTCAAAGAATCAAGCA-3'
FABP2 rs1799883 F2	5'-AATTCACAGTCAAAGAATCAAGCG-3'
FABP2 rs1799883 R	5'-CCATCCAATGAAATAGATCGCATT-3'

TCF7L2 (rs7903146) polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir:

TCF7L2 rs7903146 F	5'-CCGTCAGATGGTAATGCAGATTC-3'
TCF7L2 rs7903146 R1	5'-TGCCTCATACGGCAATTAAATTATATAG-3'
TCF7L2 rs7903146 R2	5'-TGCCTCATACGGCAATTAAATTATATAA-3'

3.2.2. Kullanılan Gereçler

Roche LightCycler 96, Biorad CFX 96 Touch, Thermal Cycler cihazı (Gold Plate), Otoklav, Etüv, Hot plate, Dijital Görüntüleme sistemi, Hassas terazi (Mettler), Isıtıcı manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj, pH metre (Hanna), Pipet takımı (Eppendorf), Falkon santrifüj (Hettich), Spektrofotometre

(Biochrom-S2100 diode array spectrophotometer), Su banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), CFX Maestro 1.1.

3.3. Kullanılan Çözeltiler

3.3.1. DNA izolasyonunda Kullanılan Çözeltiler

3.3.1.1. Eritrosit Parçalama Tamponu:

8,74 gram amonyum klorür, 1 gram potasyum bikarbonat, 200µl 0,5 molarlık EDTA'nın tartımları yapılarak erlen içine alınır. 900ml ddH₂O eklenir ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7.4'e ayarlanır. Daha sonra balon joje içine alınarak bir litreye tamamlanır. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişeye alınarak 120⁰C'ye alınarak 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra +4⁰C'de saklanır.

3.3.1.2. 0,5 Molar Disodyum Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) pH:8.0

186,1 gram etilen diamin tetra asetat tartılarak beher içine alınır ve 800ml ddH₂O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürülür ve pH'sı sodyum hidroksit çözeltisi ile 8,0'e ayarlanarak ddH₂O ile 1lt'ye tamamlanır. Çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir.

3.3.1.3. 4 Molar Sodyum Klorür (NaCl) Çözeltisi

233,6 gram sodyum klorür tartılarak erlene alınır. Üzerine 800ml ddH₂O ilave edildikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürülür. Balon jojeye aktararak 1 lt'ye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir.

3.3.1.4. Lökositleri Parçalama Tamponu

25ml 4M sodyum klorür ve 50ml 0.5M EDTA direkt balon jojeye aktararak 1lt'ye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra oda ısısında saklanır.

3.3.1.5. 1 Molar Tris Tamponu (Stok)

121,1gram Tris baz tartılarak bir behere alınır. Üzerine 42ul hidroklorik asit ile yaklaşık 800ml ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürülür. Daha sonra balon jojeye aktarılır ve 1lt'ye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir.

3.3.1.6. 9,5 Molar Amonyum Asetat Çözeltisi

73,22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alınır. Üzerine 80ml ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürülür. Balon jojeye aktarılır ve ddH₂O ile 100ml'ye tamamlanır. 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edilir ve +4⁰C'de saklanır.

3.3.1.7. %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi

10 gr sodyum dodesil sülfat tartılır. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alınır. Üzerine 80ml ddH₂O eklenir. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürülür. pH'sı 7,2'ye ayarlanır. 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edilir ve oda ısısında saklanır.

3.3.1.8. Proteinaz K (20 mg/ml)

20 mg proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH₂O ile 1ml'ye tamamlanır ve -20⁰C'de saklanır.

3.4. Kullanılan Yöntemler

3.4.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

EDTA'lı tüplerle alınan 10ml.lik kan örnekleri çalışma için falkon tüplerine aktarılır. Üzerilerine 1:3 oranında lysis eklenerek +4⁰C'de 15dk. bekletilir. Daha sonra 1500rpm'de 10dk. santrifüj edilir ve süpernatant kısımları atılarak pelletler tamamen süspanسیون durumuna getirilir ve üzerlerine tekrar 15-20ml. lysis eklenir. Örnekler +4⁰C'de 15dk. Bekledikten sonra 10dk.1500rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant kısımları atılır ve süspanse olan pellet üzerine 500 µl %10'luk SDS, 75µl proteinaz K (20mg/ml) ve 9,4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56⁰C'de su banyosunda bir gece inkübe edilir. İnkübasyondan sonra her 1ml örnek başına 0,37ml olacak şekilde 9,5M'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra karıştırılır ve 3000rpm'de 25dk santrifüj edilerek proteinler çöktürülür. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarılır ve üzerine 1:2 oranında %99'luk absolü alkol eklenir ve DNA'nın presipitasyonu sağlanır. Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklenir ve DNA mikropipet ucuyla alınır. DNA %70'lik alkolde yıkanır ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisinde çözündürülerek +4⁰C'de saklanır.

3.4.1.1. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini

Elde edilen DNA örneklerinde konsantrasyon ve miktar tayini yapmadan önce her örnekten 20µl alınarak üzeri 380µl 0,5X TE tamponu ile tamamlandı ve bu şekilde 1/20 dilüsyonu sağlandı. Bu dilüsyon örneklerinin daha sonra spektrofotometrede 260nm ve 280 nm dalga boylarında optik densite (OD) ölçümleri yapıldı.

Spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. O.D.₂₆₀ / O.D.₂₈₀ oranı 1,7-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildi. DNA'nın 50µg/ml çift iplikçikli içeriğinin 260 nm dalga boyunda bir OD verdiği kabul edilmektedir. 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı.

*DNA Konsantrasyonu (ng/µl): Sulandırma katsayısı (100) x A₂₆₀ x 50

DNA örneklerinin saflığı OD₂₆₀/OD₂₈₀ oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD₂₆₀/ OD₂₈₀ değeri yaklaşık 1,8'dir. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,8'den küçük olacaktır. OD₂₆₀/OD₂₈₀ değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir.

3.4.2. PCR Yöntemiyle FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883) ve TCF7L2 (rs7903146) Gen Bölgelerinin Çoğaltılması, RFLP ve Tetra-Arm Yöntemiyle Polimorfizm Analizi

Genomik DNA örneklerinde FTO, FABPS ve TCF7L2 gen bölgeleri PCR ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için 2xqPCR tamponu mix tamponu ile (10mM Tris-HCl, 50 mM KCl, 1,75 mM MgCl₂), 2,5mM dNTP, 0,1 ünite Taq DNA polimeraz ve FTO, FABP2, TCF7L2 gen bölgelerine özgü her bir primer setinden 100pmol/µl ve 500ng DNA içeren toplam 10µl'lik PZR karışımı hazırlandı.

3.4.2.1. FTO, FABP2 ve TCF7L2 Gen Bölgelerinin PCR Yöntemi İle Çoğaltılması

FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883) ve TCF7L2 (rs7903146) gen bölgeleri optimize edilmiş PCR protokolü Tablo 3.1'de verilirken, üç gen için PCR şartları da Tablo 3.2 ile amplifiye edilmiştir.

Tablo 3.1. FTO, TCF7L2 ve FABP2 Genleri için PCR Protokolü

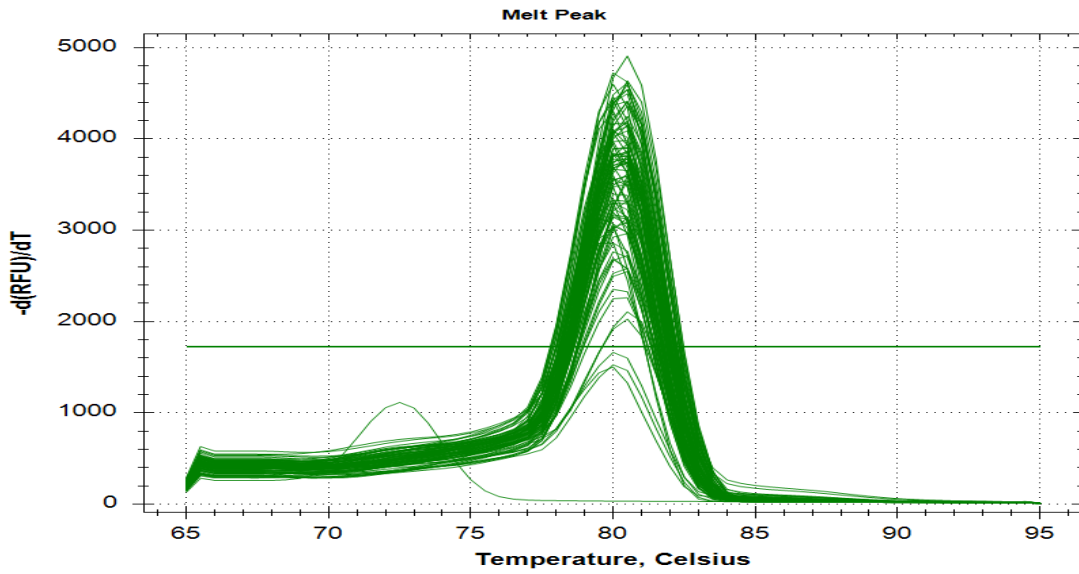
Kimyasallar	Miktarlar
2xqPCR Mix	5 uL
Forward Primer	0,025 uL
Reverse Primer	0,025 uL
Sybr Green	0,06 uL
Moleküler Ölçekli Su	2,84 uL
Template-DNA	2,0 uL
Toplam	10.0 uL

Tablo 3.2. PCR şartları

1	95.0 C for 5:00
2	95.0 C for 0:10
3	65.0 C for 0:30
	+ Plate Read
4	GOTO 2 , 39 more times
5	Melt Curve 65.0 to 95.0 C, increment 0.5 C,
	for 0:05 + Plate Read
	END

3.4.2.2. PCR Ürünlerinin Kontrolü

FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883) ve TCF7L2 (rs7903146) genlerine ait istenilen bölgelerinin PCR ürünlerinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacı ile melting pikleri değerlendirildi. Buna göre yapılan bütün çalışmalarda istenilen PCR ürünlerinin oluştuğu tespit edilmiştir. Aşağıdaki şekilde yapılan çalışmalardan bir tanesine ait melting pikleri görülmektedir.

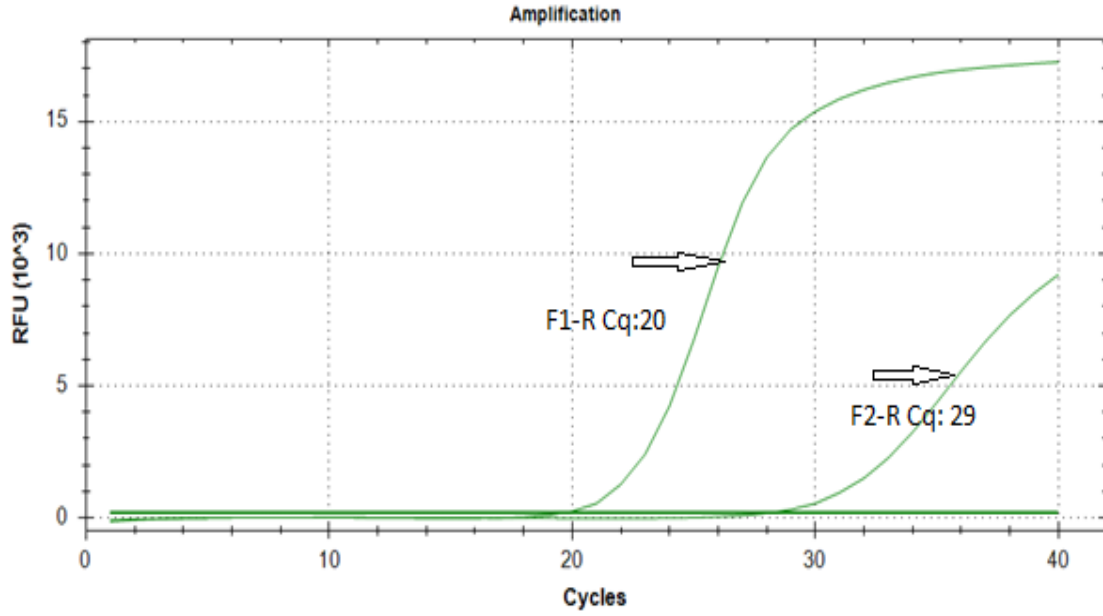


Şekil 3.1. Melting

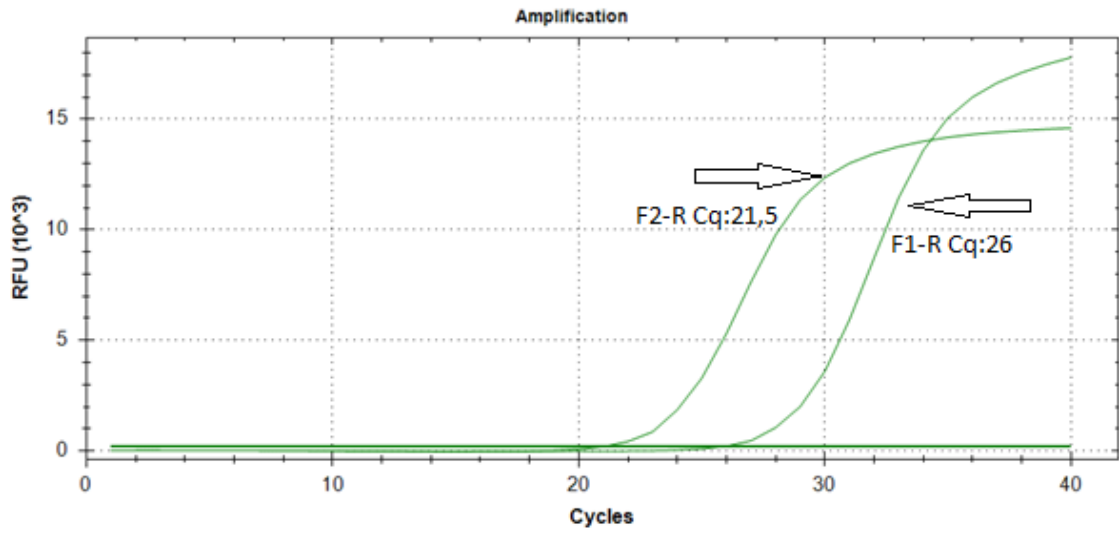
3.4.2.3. Gen Polimorfizminin Belirlenişi

Gruplarımızdaki bireylerin genotip analizleri yapılan PCR sonucu elde edilen dataların değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Buna göre daha önceden dizayn edilen primer setleri farklı özellikler sergilemektedir. Örneğin FTO geni için dizayn edilen primer setlerindeki F1 ve F2 primerleri arasındaki fark 3'OH bölgesindeki son bazdan kaynaklanmaktadır. Bu farklılık Taq polimerazın ihtiyaç duyduğu serbest 3'OH grubunun sağlanıp sağlanamaması ile ilişkilidir. Bu son bazın DNA üzerinde yer alan varyasyonu primerin tam olarak DNA ile eşleşmememesine neden olmaktadır. Bu durumda Taq polimerazın düzgün çalışmamasına neden olmaktadır. Bu durumda Taq polimeraza bağlı olarak oluşacak ürünlerin miktarını etkilemektedir. F2-R primer setinde yer alan F2 primerinin 3'OH son bazında her hangi bir varyasyon gözlenmesi daha az ürün oluşmasına neden olarak Cq değerinin geç çıkmasına neden olmaktadır (Şekil 3.2). Ama F1-R primer setinde yer alan F1 primerinin 3'OH son bazında her hangi bir varyasyon gözlenmesi nedeni ile daha çok ürün oluşmasına neden olarak Cq değerinin erken çıkmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı kullanılan primer setlerine bağlı olarak F1-R ve F2-R arasında meydana gelen Cq farklılığı bize o gen bölgesinde meydana gelen varyasyon hakkında bilgi vermektedir. Daha önceden dizayn edilen farklı primer setlerinden elde edilen Cq değerlerinin değerlendirilmiştir. Buna göre Cq değerleri daha önce çıkan primer setlerinin bağlandığı bölgelerde XMaestro ile yapıldı ve örneklerimizin Mutant, WildType, Heterozigot oluşları tespit edildi. Şekillerde

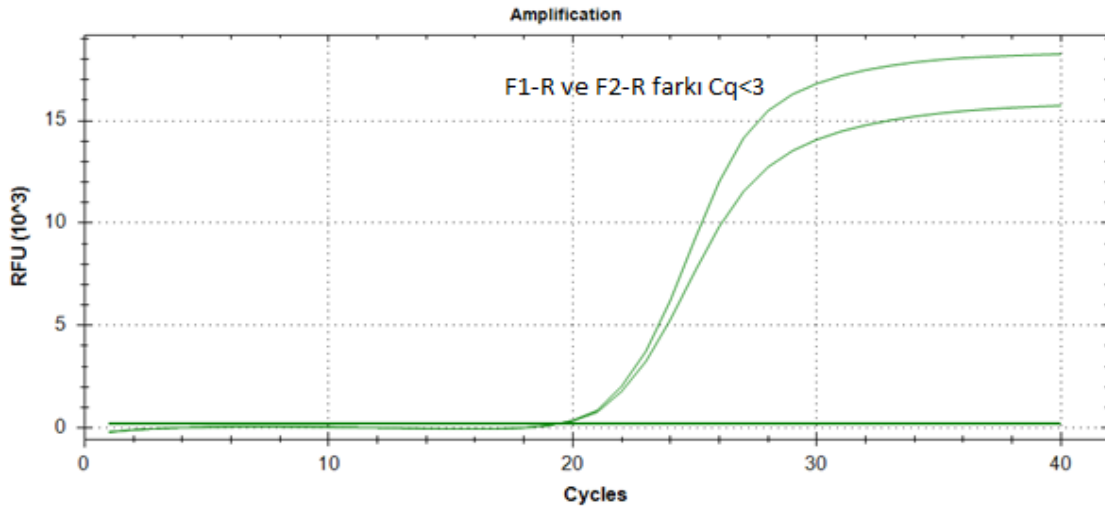
genotip analizinde F1-R baskınlığı: Mutant (şekil 3.2.), F2-R baskınlığı: WildType (şekil 3.2.) birer örnek ile gösterildi.



Şekil 3.2. Mutant Genotip



Şekil 3.3. WildType Genotip



Şekil 3.4. Heterozigot Genotip

3.4.2.4. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmamızdaki gruplara ait demografik bilgiler ile gen ve allellerin istatistiksel kıyaslamalarında SPSS programları kullanılmıştır.

Parametrelerde deskriptif verileri hesaplandı ve normal dağılıma uygunluğuna bakıldı. Sonrasında One Way ANOVA testi ve Post-Hoc testi ile parametrelerin gruplardaki anlamlılık değerlendirilmesi yapıldı. Kruskal-Wallis testi parametrelerin gruplardaki anlamlılıkları hesaplandı. Gruplardaki genlerin ve allellerimizin farklılık ve anlamlılıkları için alt 2x2 Ki Kare testleri ve sonrasında Bonferroni Düzeltmesi ile değerlendirilmeleri yapıldı. Lojistik Regresyon Testi ile de genlerimizin ve allellerinin, parametrelerimizin ile gruplarımızdaki anlamlılık düzeyleri hesaplandı.

4. BULGULAR

Yapmış olduğumuz araştırmada 2 hasta grubu ve 1 kontrol grubu kullanılmıştır. Gruplarda 3 gen için polimorfizm çalışılmıştır. Araştırmamızda, hasta grubu olarak diyabetik obez (82 hasta kullanıldı) ve diyabetik obez olmayan (82 hasta kullanıldı) kişi dahil edilirken, kontrol grubu olarak da 70 kişi dahil edilmiştir. Yapmış olduğumuz bu araştırmadaki gruplarımızda FABP2 (rs1799883), FTO (rs9939609), TCF7L2 (rs7903146) genleri ve allelleri için gen polimorfizmi çalışılmıştır. Tablo 4.1.'de çalışma gruplarımıza ait hasta ve kontrollerin istatistiksel olarak anlamlı çıkan demografik bilgileri verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgiler.

Parametreler	Kontrol (n:70)	Diyabetik Obez Hasta Grubu (n:82)	Diyabetik Obez Olmayan Hasta Grubu (n:82)
Yaş	42,16	54,9	51,86
Glikoz	91,93	182,72	160,9
Üre	27,1	35,8	30,9
Kreatinin	0,678	0,87	0,758
LDH	177,94	191,33	168,9
ALT	21,88	25,18	19,64
Trigliserit	114,4	200,01	141,3
CL	102,7	101,5	102,9
HbA _{1C}	5,35	8,42	8,04
Kilo	69,16	96,32	70,5
BKİ	24,8	35,24	25,2

Çalışmamızda yukarıdaki demografik bilgiler için yaptığımız Kruskal-Wallis testinde verilerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derece farklılığın olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılık tablo 4.2.'de verilmiştir. Değerlerimizden: yaş, glikoz, kreatinin, trigliserit, HbA_{1C}, kilo ve BKİ değerleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı; üre ve LDH yüksek düzeyde anlamlı; ALT ve CL değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Tablo 4.2. Kruskal-Wallis Testine Göre Gruplardaki Anlamlı Olan Demografik Bilgiler.

Parametreler	Kruskal-Wallis Test Sonucu Değeri
Yaş	(χ^2 : 40,985; $p < 0,001$)
Glikoz	(χ^2 : 103,579; $p < 0,001$)
Üre	(χ^2 : 13,645; p : 0,001)
Kreatinin	(χ^2 : 18,975; $p < 0,001$)
LDH	(χ^2 : 13,495; p : 0,001)
ALT	(χ^2 : 7,605; p : 0,022)
Trigliserit	(χ^2 : 32,093; $p < 0,001$)
CL	(χ^2 : 7,53; p : 0,021)
HbA _{1C}	(χ^2 : 124,019; $p < 0,001$)
Kilo	(χ^2 : 121,476; $p < 0,001$)
BKİ	(χ^2 : 159,307; $p < 0,001$)

İlaveten çalışmamızda bu verilerin gruplarımız arasındaki anlamlılıkları da farklılık göstermektedir. Yaş; hem kontrol-diyabetik obez olmayan, hem de kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Glikoz; hem kontrol-diyabetik obez olmayan, hem de kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Üre; kontrol-diyabetik obez olmayan grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken, kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Kreatinin; kontrol-diyabetik obez olmayan grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken, kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. LDH; diyabetik obez olmayan-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı iken, kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. ALT; diyabetik obez olmayan- diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Trigliserit; kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, diyabetik obez olmayan- diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. HbA_{1C}; hem

kontrol- diyabetik obez olmayan, hem de kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. CL; kontrol-diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Kilo; hem kontrol-diyabetik obez, hem de diyabetik obez olmayan- diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. BKİ; hem kontrol-diyabetik obez, hem de diyabetik obez olmayan- diyabetik obez grup kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Bu farklılıklar tablo 4.3 te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Kruskal-Wallis Testine Göre Anlamlılığın Gruplardaki Farklılığı.

Parametreler	Kruskal-Wallis Test Sonucunda Anlamlı Çıkan Parametrelere Yapılan Post-Hoc Testi Sonucu	
Yaş	Kontrol-Diyabetik obez olmayan	p<0,001
	Kontrol-Diyabetik Obez	p<0,001
Glikoz	Kontrol-Diyabetik obez olmayan	p<0,001
	Kontrol-Diyabetik Obez	p<0,001
Üre	Kontrol-Diyabetik obez olmayan	p:0,048
	Kontrol-Diyabetik Obez	p:0,001
Kreatinin	Kontrol-Diyabetik obez olmayan	p:0,029
	Kontrol-Diyabetik Obez	p<0,001
LDH	Diyabetik obez olmayan-Diyabetik Obez	p:0,02
	Kontrol-Diyabetik Obez	p:0,08
ALT	Diyabetik obez olmayan-Diyabetik Obez	p:0,021
Trigliserit	Kontrol-Diyabetik Obez	p<0,001
	Diyabetik obez olmayan-Diyabetik Obez	p:0,001
CL	Kontrol-Diyabetik Obez	p:0,019
HbA_{1C}	Kontrol-Diyabetik obez olmayan	p<0,001
	Kontrol-Diyabetik Obez	p<0,001
Kilo	Kontrol-Diyabetik Obez	p<0,001
	Diyabetik obez olmayan-Diyabetik Obez	p<0,001
BKİ	Kontrol-Diyabetik Obez	p<0,001
	Diyabetik obez olmayan-Diyabetik Obez	p<0,001

Çalışmamızda yer alan FABP2, FTO ve TCF7L2 genlerimiz ve onların allelleri ile parametrelerimiz arasındaki farklılığı kıyasladığımızda ise şu sonuçlar elde edilmiştir.

FABP2 geni için: Glikoz değeri; GG-AA genotipleri arasındaki kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, GG-AG genotip karşılaştırmasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Üre; GG-AG genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Kreatinin; GG-AG genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. LDL; hem AG-GG genotip kıyaslamasında, hem de AG-AA genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. HbA_{1C}; GG-AA genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, GG-AG genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Kilo; GG-AA genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, GG-AG genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılı bulunmuştur. BKİ; GG-AG genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılı bulunmuştur. Bu veriler tablo 4.4.' te sunulmuştur.

Tablo 4.4. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Kruskal-Wallis Testi Sonucu.

Parametreler	Kruskal-Wallis Test Sonucunda Anlamlı Çıkan Parametrelere Yapılan Post-Hoc Testi Sonucu
Glikoz	(χ^2 : 25,067; p<0,001) ile GG-AA (p: 0,001) ve GG-AG (p<0,001) arasında
Üre	(χ^2 : 6,401; p: 0,041) ile GG-AG (p: 0,036) arasında
Kreatinin	(χ^2 : 9,603; p: 0,008) ile GG-AG (p: 0,007) arasında
LDL	(χ^2 : 10,234; p: 0,006) ile AG-GG (p: 0,026) ve AG-AA (p: 0,028) arasında
HbA_{1C}	(χ^2 : 27,893; p<0,001) ile GG-AA (p: 0,001) ve GG-AG (p<0,001) arasında
Kilo	(χ^2 : 10,941; p: 0,004) ile GG-AA (p: 0,008) ve GG-AG (p: 0,014) arasında
BKİ	(χ^2 : 8,390; p: 0,015) ile GG-AG (p: 0,014) arasında

FTO geni için: Glikoz; AA-TT genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. LDH; allel düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamıştır. HbA_{1C}; AA-TT genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, AT-TT genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Kilo; AA-TT genotip kıyaslamasında

istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. BKİ; AA-AT genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılık gösterirken, AT-TT genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Bu farklılıklar tablo 4.5.'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. FTO (rs9939609) Geni İçin Kruskal-Wallis Testi Sonucu.

Parametreler	Kruskal-Wallis Test Sonucunda Anlamlı Çıkan Parametrelere Yapılan Post-Hoc Testi Sonucu
Glikoz	(χ^2 : 18,387; p<0,001) ile AA-TT (p<0,001) arasında
LDH	(χ^2 : 7,143; p: 0,028) ile gen arasında allel bazında gösterilemeyen
HbA_{1c}	(χ^2 : 25,916; p<0,001) ile AA-TT (p<0,001) ve AT-TT (p: 0,013) arasında
Kilo	(χ^2 : 9,231; p: 0,010) ile AA-TT (p: 0,009) arasında
BKİ	(χ^2 : 11,232; p: 0,004) ile AA-AT (p: 0,024) ve AA-TT (p: 0,003) arasında

TCF7L2 geni için: LDH; hem CC-TC, hem de CC-TT genotip kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Bu anlamlılık tablo 4.6.'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Kruskal-Wallis Testi Sonucu.

Parametreleri	Kruskal-Wallis Test Sonucunda Anlamlı Çıkan Parametrelere Yapılan Post-Hoc Testi Sonucu
LDH	(χ^2 : 7,868; p: 0,020) ile CC-TC (0,046) ve CC-TT (0,031) arasında

Yaptığımız çalışmada her üç grup için de genlerimizin allerinin sayıları anlamlı olarak farklılık (p<0,001) göstermiştir. Yapılan alt 2x2 Ki Kare testleri Bonferroni Düzeltmesi sonrasında değerlendirildiğinde yeni p değerimiz 0,5/9 olmuştur. Her gene ait test sonuçları allel düzeyinde ayrı ayrı tablolar halinde sunulmuştur.

FABP2 (rs1799883) geni için 9 farklı tabloda her bir grubun bir biriyle allel düzeyinde (AA-AG, AG-GG, AA-GG) p değerleri ve anlamlılık düzeyleri verilmiştir.

Tablo 4.7. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AG Düşük Risk).

	AA	AG	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1*	14	57	0,007	Yüksek düzeyde anlamlı
Grup 2**	29	43		

*Grup 1: Diyabetik Obez

**Grup 2: Diyabetik Obez Olmayan

Tablo 4.8. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerinin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AG Düşük Risk).

	AA	AG	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	29	43	0,645	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 3***	14	17		

***Grup 3: Kontrol

Tablo 4.9. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AG Düşük Risk).

	AA	AG	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	14	57	0,008	Yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	14	17		

Tablo 4.10. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AG Düşük Riskli, GG Normal).

	AG	GG	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	57	11	0,698	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 2	43	10		

Tablo 4.11. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerinin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AG Düşük Riskli, GG Normal).

	AG	GG	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	43	10	<0,001	9,865	4,038-24,101	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	17	39				

Tablo 4.12. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AG Düşük Riskli, GG Normal).

	AG	GG	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	57	11	<0,001	11,888	5,026-28,117	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	17	39				

Tablo 4.13. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, GG Normal).

	AA	GG	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	14	11	0,127	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 2	29	10		

Tablo 4.14. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, GG Normal).

	AA	GG	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	29	10	<0,001	8,079	3,146-20,746	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	14	39				

Tablo 4.15. FABP2 (rs1799883) Geni İçin Allerin Grup1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, GG Normal).

	AA	GG	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	14	11	0,011	İstatistiksel olarak anlamlı
Grup 3	14	39		

Yukarıdaki 9 tabloda FABP2 (rs1799883) geni için her bir grubun bir biriyle allel düzeyinde p değerleri verilmiştir. Yine aynı şekilde FTO (rs9939609) için de aşağıdaki 9 ayrı tabloda her bir grubun bir biriyle allel düzeyinde p değerleri verilmiştir.

Tablo 4.16. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AT Düşük Risk).

	AA	AT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	7	29	0,006	Yüksek düzeyde anlamlı
Grup 2	16	15		

Tablo 4.17. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AT Düşük Risk).

	AA	AT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	16	15	0,927	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 3	30	27		

Tablo 4.18. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, AT Düşük Risk).

	AA	AT	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	7	29	<0,001	8,264	2,950-23,256	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	30	15				

Tablo 4.19. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AT Düşük Riskli, TT Normal).

	AT	TT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	29	46	0,042	İstatistiksel olarak anlamlı
Grup 2	15	51		

Tablo 4.20. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerinin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AT Düşük Riskli, TT Normal).

	AT	TT	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	15	51	<0,001	7,042	2,941-16,949	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	27	13				

Tablo 4.21. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AT Düşük Riskli, TT Normal).

	AT	TT	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	29	46	<0,001	3,289	1,468-7,407	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	27	13				

Tablo 4.22. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, TT Normal).

	AA	TT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	7	46	0,140	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 2	16	51		

Tablo 4.23. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, TT Normal).

	AA	TT	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	16	51	<0,001	7,353	3,115-17,241	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	30	13				

Tablo 4.24. FTO (rs9939609) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (AA Riskli, TT Normal).

	AA	TT	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	7	46	<0,001	15,152	5,435-41,667	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	30	13				

Yukarıdaki tablolarda hem FABP2 (rs1799883), hem de FTO (rs9939609) genleri için 9'ar tablo sunulmuştur. Yine aynı şekilde TCF7L2 (rs7903146) için de aşağıdaki 9 ayrı tabloda her bir grubun bir biriyle allel düzeyinde p değerleri verilmiştir.

Tablo 4.25. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, CC Normal).

	CC	TC	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	17	43	0,016	İstatistiksel olarak anlamlı
Grup 2	33	34		

Tablo 4.26. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, CC Normal).

	CC	TC	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	33	34	<0,001	6,632	2,485-17,693	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	6	41				

Tablo 4.27. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, CC Normal).

	CC	TC	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	17	43	0,052	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 3	6	41		

Tablo 4.28. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, TT Riskli).

	TC	TT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	43	22	0,715	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 2	34	15		

Tablo 4.29. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerinin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, TT Riskli).

	TC	TT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	34	15	0,553	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 3	41	23		

Tablo 4.30. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (TC Düşük Riskli, TT Riskli).

	TC	TT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	43	22	0,803	İstatistiksel olarak anlamsız
Grup 3	41	23		

Tablo 4.31. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 2 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (CC Normal, TT Riskli).

	CC	TT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	17	22	0,018	İstatistiksel olarak anlamlı
Grup 2	33	15		

Tablo 4.32. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerinin Grup 2 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (CC Normal, TT Riskli).

	CC	TT	p	OR	CI	Anlamlılık Düzeyi
Grup 2	33	15	<0,001	8,433	2,846-24,987	Çok yüksek düzeyde anlamlı
Grup 3	6	23				

Tablo 4.33. TCF7L2 (rs7903146) Geni İçin Allerinin Grup 1 ve Grup 3 Arasındaki Anlamlılık İlişkisi (CC Normal, TT Riskli).

	CC	TT	p	Anlamlılık Düzeyi
Grup 1	17	22	0,048	İstatistiksel olarak anlamlı
Grup 3	6	23		

Çalışmamızda kullanılan kontrol ve hasta grupları için FABP2 (rs1799883), FTO (rs9939609), TCF7L2 (rs7903146) genlerinin ve allellerinin dağılımı ile bunlara ait yüzdelik dilimler tablo 4.34.'te sunulmuştur. Sonraki adımda bu tablodaki genlerin ve allellerinin dağılımı Lojistik Regresyon testindeki sonuçları daha iyi ifadelendirmemizi sağlamıştır.

Tablo 4.34. FABP2 (rs1799883), FTO (rs9939609), TCF7L2 (rs7903146) genlerinin ve allellerinin çalışma gruplarındaki dağılımı.

		Diyabetik Non-Obez(n=82)	%	Diyabetik Obez (n=82)	%	Kontrol (70)	%
FABP2	GG (w)	10	%12,20	11	%13,4	39	%55,72
	AG	43	%52,44	57	%69,5	17	%24,28
	AA	29	%35,36	14	%17,1	14	%20
FTO	TT(w)	51	%62,2	46	%56,2	13	%18,57
	AT	15	%18,3	29	%35,36	27	%38,57
	AA	16	%19,	7	%8,54	30	%42,86
TCF7L2	CC (w)	33	%40,24	17	%20,73	6	%8,57
	TC	34	%41,46	43	%52,44	41	%58,57
	TT	11	%13,4	22	%26,83	23	%32,86

Çalışmamızda, yapmış olduğumuz bir diğer istatistiksel inceleme de Lojistik Regresyon Testidir. Bu test, kontrol ve hasta gruplarımıza ait üç genimiz ve allelleri için istatistiksel olarak anlamlılık gösteren demografik bilgilerimize yapılmıştır. Elde ettiğimiz verilerimiz her bir parametre için gen-allel düzeyinde tablolar halinde sunulmuştur.

Tablo 4.35. Lojistik Regresyon Testine göre HbA_{1C}'nin, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.

HbA _{1C}		p değeri	Katsayı	CI	
				Alt	Üst
FABP2	GG	<0,001	-	-	-
	AG	<0,001	5,555	2,635	11,710
	AA	0,004	3,355	1,466	7,678
FTO	TT	<0,001	-	-	-
	AT	0,018	0,418	0,203	0,859
	AA	<0,001	0,189	0,085	0,418
TCF7L2	CC	0,463	-	-	-
	TC	0,215	0,605	0,273	1,338
	TT	0,427	0,690	0,276	1,724

Tablo 3.35.'te ve resim 4.1.'te gösterilen veriler ışığında gen ve allellerin HbA_{1C} parametresi için anlamlılık düzeyi şöyledir: FABP2 genine ait GG ve AG allelleri için istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, AA alleli için yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. FTO genine ait TT ve AA allelleri için istatistiksel olarak anlamlılık düzeyin çok yüksek seviyede anlamlı çıkarken, AT alleli için istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. TCF7L2 genine ait CC, CT, TT allelleri için istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. Lower	95% C.I. Upper
Step 1 ^a	FABP2			20,473	2	,000			
	FABP2(1)	1,715	,380	20,311	1	,000	5,555	2,635	11,710
	FABP2(2)	1,211	,422	8,216	1	,004	3,355	1,466	7,678
	FTO			17,471	2	,000			
	FTO(1)	-,873	,368	5,624	1	,018	,418	,203	,859
	FTO(2)	-1,666	,405	16,953	1	,000	,189	,085	,418
	TCF7L2			1,540	2	,463			
	TCF7L2(1)	-,503	,405	1,539	1	,215	,605	,273	1,338
	TCF7L2(2)	-,371	,467	,630	1	,427	,690	,276	1,724
	Constant	,385	,456	,715	1	,398	1,470		

Şekil 4.1. HbA_{1C} parametresi için yapılan Lojistik Regresyon Testi.

Tablo 4.36.'te ve ve resim 4.2.'te ise BKİ parametremizin, üç genimize ve onların allellerine Lojistik Regresyon Testine göre istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri verilmiştir. Buna göre; FABP2 geninin GG alleli istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde, AG alleli istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, AA alleli istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. FTO geninin TT ve AA allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı çıkarken, AT alleli istatistiksek olarak anlamsız çıkmıştır. TCF7L2 genine ait CC, TC, TT allelleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Tablo 4.36. Lojistik Regresyon Testine göre BKİ'nin, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.

BKİ		p değeri	Katsayı	CI	
				Alt	Üst
FABP2	GG	<0,001	-	-	-
	AG	0,001	3,756	1,708	8,259
	AA	0,635	1,251	0,497	3,152
FTO	TT	0,007	-	-	-
	AT	0,973	0,988	0,507	1,927
	AA	0,002	0,240	0,096	0,604
TCF7L2	CC	0,335	-	-	-
	TC	0,162	1,695	0,809	3,551
	TT	0,215	1,726	0,728	4,090

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. Lower	95% C.I. Upper
Step 1 ^a	FABP2			15,654	2	,000			
	FABP2(1)	1,323	,402	10,832	1	,001	3,756	1,708	8,259
	FABP2(2)	,224	,471	,226	1	,635	1,251	,497	3,152
	FTO			10,014	2	,007			
	FTO(1)	-,012	,341	,001	1	,973	,988	,507	1,927
	FTO(2)	-1,426	,470	9,209	1	,002	,240	,096	,604
	TCF7L2			2,186	2	,335			
	TCF7L2(1)	,527	,377	1,953	1	,162	1,695	,809	3,551
	TCF7L2(2)	,546	,440	1,535	1	,215	1,726	,728	4,090
	Constant	-1,548	,473	10,687	1	,001	,213		

Şekil 4.2. BKİ parametresi için yapılan Lojistik Regresyon Testi

Tablo 4.37.'da ve ve resim 4.3.'te ise Glikoz parametremizin, üç genimize ve onların allelleri Lojistik Regresyon Testine göre istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri verilmiştir. Buna göre; FABP2 geninin GG ve AG allelleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde, AA alleli ise istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. FTO geninin TT alleli istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı, AA alleli istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı çıkarken, AT alleli istatistiksek olarak anlamsız çıkmıştır. TCF7L2 genine ait CC, TC, TT allelleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Tablo 4.37. Lojistik Regresyon Testine göre Glikoz'un, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.

Glikoz		p değeri	Katsayı	CI	
				Alt	Üst
FABP2	GG	<0,001	-	-	-
	AG	<0,001	4,401	2,129	9,101
	AA	0,006	3,157	1,396	7,139
FTO	TT	0,002	-	-	-
	AT	0,082	0,554	0,285	1,077
	AA	<0,001	0,255	0,120	0,543
TCF7L2	CC	0,796	-	-	-
	TC	0,508	0,787	0,386	1,602
	TT	0,610	0,805	0,350	1,851

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. Lower	95% C.I. Upper
Step 1 ^a	FABP2			16,103	2	,000			
	FABP2(1)	1,482	,371	15,987	1	,000	4,401	2,129	9,101
	FABP2(2)	1,150	,416	7,626	1	,006	3,157	1,396	7,139
	FTO			12,813	2	,002			
	FTO(1)	-,590	,339	3,029	1	,082	,554	,285	1,077
	FTO(2)	-1,367	,386	12,560	1	,000	,255	,120	,543
	TCF7L2			,457	2	,796			
	TCF7L2(1)	-,240	,363	,437	1	,508	,787	,386	1,602
	TCF7L2(2)	-,217	,425	,260	1	,610	,805	,350	1,851
	Constant	-,271	,431	,397	1	,529	,762		

Şekil 4.3. Glikoz parametresi için yapılan Lojistik Regresyon Testi.

Tablo 4.38.'de ve resim 4.4.'te diyabetik obez olmayan ve diyabetik obez hasta gruplarımızın çalışmamızdaki genlerimize ve onların allelleri yapılan Lojistik Regresyon Testi sonuçları verilmiştir. Tabloya göre: FABP2 geninin GG alleli istatistiksel olarak anlamlılık gösterirken, AG ve AA allelleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. FTO geninin TT alleli istatistiksel olarak anlamlılık çıkarken, AA ve AT allelleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. TCF7L2 genine ait CC, TC, TT allelleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Tablo 4.38. Lojistik Regresyon Testine göre diyabetik obez olmayan ve diyabetik obez hasta gruplarımızın, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.

Diyabetik obez olmayan+ Diyabetik obez		p değeri	Katsayı	CI	
				Alt	Üst
FABP2	GG	0,013	-	-	-
	AG	0,576	1,343	0,478	3,770
	AA	0,121	0,404	0,129	1,268
FTO	TT	0,039	-	-	-
	AT	0,128	1,858	0,857	4,127
	AA	0,103	0,428	0,155	1,186
TCF7L2	CC	0,034	-	-	-
	TC	0,020	2,541	1,159	5,570
	TT	0,029	2,881	1,115	7,449

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for B	95% C.I. for Exp(B)
								Lower	Upper
Step 1 ^a	FABP2			8,686	2	,013			
	FABP2(1)	,295	,527	,313	1	,576	1,343	,478	3,770
	FABP2(2)	-,906	,583	2,411	1	,121	,404	,129	1,268
	FTO			6,511	2	,039			
	FTO(1)	,620	,407	2,316	1	,128	1,858	,837	4,127
	FTO(2)	-,848	,519	2,664	1	,103	,428	,155	1,186
	TCF7L2			6,746	2	,034			
	TCF7L2(1)	,933	,400	5,424	1	,020	2,541	1,159	5,570
	TCF7L2(2)	1,058	,485	4,769	1	,029	2,881	1,115	7,449
	Constant	-,676	,558	1,470	1	,225	,509		

Şekil 4.4. Diyabetik obez olmayan (1) ve diyabetik obez (2) hasta gruplarımız için yapılan Lojistik Regresyon Testi.

Tablo 4.39.'de ve resim 4.5.'te de kontrol grubumuz ile diyabetik obez olmayan hasta grubunda çalışmamızdaki genlerimize ve onların allellere yapılan Lojistik Regresyon Testi sonuçları verilmiştir. Tabloya göre: FABP2 geninin GG, AG, AA allelleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. FTO geninin TT, AT, AA allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. TCF7L2 genine ait CC ve TC allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, TT alleli istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

Tablo 4.39. Lojistik Regresyon Testine göre diyabetik obez olmayan ve kontrol gruplarımızın, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.

Kontrol ve Diyabetik obez olmayan		p değeri	Katsayı	CI	
				Alt	Üst
FABP2	GG	<0,001	-	-	-
	AG	<0,001	8,385	3,037	23,145
	AA	<0,001	7,437	2,502	22,108
FTO	TT	0,002	-	-	-
	AT	0,003	0,211	0,74	0,599
	AA	0,003	0,215	0,079	0,583
TCF7L2	CC	0,009	-	-	-
	TC	0,003	0,170	0,053	0,543
	TT	0,011	0,185	0,050	0,683

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for B	95% C.I. for B
								Lower	Upper
Step 1 ^a	FABP2			19,011	2	,000			
	FABP2(1)	2,126	,518	16,847	1	,000	8,385	3,037	23,145
	FABP2(2)	2,006	,556	13,031	1	,000	7,437	2,502	22,108
	FTO			12,040	2	,002			
	FTO(1)	-1,556	,533	8,530	1	,003	,211	,074	,599
	FTO(2)	-1,536	,508	9,133	1	,003	,215	,079	,583
	TCF7L2			9,437	2	,009			
	TCF7L2(1)	-1,772	,592	8,943	1	,003	,170	,053	,543
	TCF7L2(2)	-1,689	,668	6,401	1	,011	,185	,050	,683
	Constant	1,041	,630	2,729	1	,099	2,833		

Resim 4.5. Diyabetik obez olmayan (2) ve kontrol (1) gruplarımız için yapılan Lojistik Regresyon Testi.

Tablo 4.40.'de ve resim 4.6.'te de kontrol grubumuz ile diyabetik obez hasta grubunda çalışmamızdaki genlerimize ve onların allellere yapılan Lojistik Regresyon Testi sonuçları verilmiştir. Tabloya göre: FABP2 geninin GG ve AG allelleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, AA alleli istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. FTO geninin TT ve AA allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı çıkarken, AT alleli istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. TCF7L2 genine ait CC, TC, CC allelleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

Tablo 4.40. Lojistik Regresyon Testine göre kontrol ve diyabetik obez gruplarımızın, gen ve allel düzeyinde anlamlılık durumu.

Kontrol ve Diyabetik obez		p değeri	Katsayı	CI	
				Alt	Üst
FABP2	GG	<0,001	-	-	-
	AG	<0,001	10,255	3,899	26,975
	AA	0,035	3,275	1,088	9,861
FTO	TT	<0,001	-	-	-
	AT	0,012	0,308	0,123	0,775
	AA	<0,001	0,079	0,025	0,249
TCF7L2	CC	0,422	-	-	-
	TC	0,206	0,439	0,123	1,571
	TT	0,231	0,431	0,109	1,709

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for B	95% C.I. for B
								Lower	Upper
Step 1 ^a	FABP2			22,450	2	,000			
	FABP2(1)	2,328	,493	22,254	1	,000	10,255	3,899	26,975
	FABP2(2)	1,186	,562	4,449	1	,035	3,275	1,088	9,861
	FTO			19,176	2	,000			
	FTO(1)	-1,177	,471	6,254	1	,012	,308	,123	,775
	FTO(2)	-2,539	,586	18,772	1	,000	,079	,025	,249
	TCF7L2			1,724	2	,422			
	TCF7L2(1)	-,822	,650	1,600	1	,206	,439	,123	1,571
	TCF7L2(2)	-,841	,703	1,433	1	,231	,431	,109	1,709
	Constant	,584	,692	,711	1	,399	1,792		

Resim 4.6. Kontrol (1) ve Diyabetik obez (2) gruplarımız için yapılan Lojistik Regresyon Testi.

5. TARTIŞMA

Diyabet, genetik ve immüniteye bağlı sebeplerle patolojik olaylar sonucunda pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun üretiminin veya salınımının olmaması yahut miktarının azalmasına yada etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulmasıyla ortaya çıkan kronik bir hastalıktır [1,11].

Söz konusu olan bu hastalığın patofizyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Yaşam tarzının sebep olduğu düzensiz ve dengesiz beslenmenin beraberinde, fiziksel aktivite noksanlığı, sigara kullanmak ve posa oranı düşük, doymuş yağlarca zengin diyet ile beslenme tarzı, yaşlı nüfusunun artışı, kenşleşme ve ekonomik gelişme Tip II diyabet riskini artıran fakat değiştirilmesi mümkün olan faktörlerdir [2]. Hastalığın patofizyolojisinde etkili değiştirilemeyen faktörler de söz konusudur. Bunlar; yaşlanma, cinsiyet, ailede diyabet ve obezite öyküsü ile genetik yatkınlık, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük doğum tartısı, gebelik, glukokortikoid ilaçlar, akromegali gibi etkenler ise diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerdir. Bu faktörler hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur [1, 3].

Çalışmamızda ilk olarak, hasta ve kontrol gruplarımıza ait demografik bilgiler için önce Kruskal-Wallis Testi yapılmış, anlamlılık gösteren parametreler için sonrasında Post-Hoc Analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlılık gösteren değerlerimiz tablo 4.3.'te verilmiştir. Değerlerimize göre; kontrol-diyabetik obez, kontrol-diyabetik obez olmayan, diyabetik obez olmayan-diyabetik obez grup kıyaslamalarında yaş, glikoz, HbA_{1C}, kilo ve BKİ parametrelerinde istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Biz de literatürdeki diğer bilim insanları gibi bu sonuçlara istinaden yaşın ilerlemesi, glikoz seviyesinin artması ve kilo artışının görülmesi diyabet riskini artırmaktadır. Ilaveten üre, kreatinin, LDH, ALT ve trigliserit miktarlarındaki artışlar da diyabet riskini etkilemektedir. Buna dair bir çok çalışma literatürde mevcuttur. Bolen ve arkadaşlarınca yapılan araştırmada da BKİ, kilo, yaş, LDL, trigliserit, total kolesterol, glikoz, HbA_{1C}, HDL ve vasküler hastalıkların diyabet oluşumunda risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir [26].

Çalışmamızda 2 hasta grubu ve 1 kontrol grubu kullanılmıştır. Hasta gruplarımıza 82 diyabetik obez ve 82 diyabetik obez olmayan gönüllü kişi dahil edilirken, kontrol grubuna da 70 gönüllü kişi dahil edilmiş ve toplam örnek sayımız 234 olmuştur. Yapmış olduğumuz bu araştırmadaki gruplarımızın her birinde FABP2 (rs1799883), FTO (rs9939609), TCF7L2 (rs7903146) genleri ve allelleri için gen polimorfizmi çalışılmıştır.

Diyabetin bir tipi olan Tip II Diyabet ve obezitenin her ikisi de insülin direnci altında gelişim gösterebilir, fizyopatolojilerinin farklı olduğu düşünülmektedir (adipokin genlerindeki polimorfizm gibi). Obezite ve en önemli komplikasyonu olan Tip II DM'ye yatkınlık oluşturan genlerin tanımlanması amacıyla, tüm genomun tarandığı ve tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) incelendiği çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda çok sayıda aday gen ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında en dikkat çekici olanı FTO (fat mass and obesity-associated) genidir. Farklı çalışmalarda FTO geninin birinci intronundaki SNP'lerin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [8,9,61]. Yine aynı şekilde Yağ asidi bağlama proteini geni olan FABP2 (Ala54Thr) nın da yapılan çalışmalarda insülin direnci ile obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [9]. Benzer bir çalışmada da TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) geninde SNP incelemesi yapılmış, tip II diyabet geninin obezite ile ilgili olduğu gösterilmiştir [10].

Bizim çalışmamızda da FTO geninin ve allellerinin BKİ'yi ile olan ilişkisine bakılmıştır. Yapılan Lojistik Regresyon Testine göre FTO geninin TT ve AA allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Sonuçları daha da sağlamlaştırmak adına Kruskal-Wallis Testi yapılmış ve anlamlı çıkan parametrelere de Post-Hoc Testi uygulanmıştır. Sonucunda FTO geninin tüm gruplardaki etkisine bakılmış; AA (riskli)-AT (düşük riskli) allel kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılık gösterirken, AT-TT (normal) allel kıyaslamasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık göstermiştir. Bu sonuçlar, BKİ ile FTO geni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak FTO geninin adipoz dokuda ve yağ metabolizmasında etkisinin olduğunu söyleyebiliriz. Frayling ve ark. tarafından yapılan çalışmada BKİ ve yaş ile FTO geni arasındaki ilişki incelenmiş, BKİ'yi ve yaş arttıkça FTO ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [9]. Wahlen ve ark. nın yaptığı araştırmada ise obez ve Tip II DM örneklerinde bazı adipoz dokularda FTO mRNA'sının arttığını bildirmiştir [62].

FTO geninin hem obezite, hem de diyabet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki gruplarda FTO geninin ve allellerinin glikoz ve HbA_{1C} parametreleri üzerine etkisine bakılmıştır. Glikoz için; Lojistik Regresyon Testine göre AA-TT allelleri istatistiksel çok yüksek/yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Sonucu sağlamlaştırmak adına Kruskal-Wallis Testi de yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan glikoz parameteresi için Post-Hoc Testi uygulanmıştır. Test sonucunda AA-TT allelleri için istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. HbA_{1C} için; Lojistik Regresyon Testine göre AA-TT allelleri istatistiksel çok yüksek/yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Sonucu sağlamlaştırmak adına Kruskal-Wallis Testi de yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan glikoz parametresi için Post-Hoc Testi uygulanmıştır. Test sonucunda AA-TT allelleri için istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Bu sonuçlar; FTO geninin ve allellerinin, diyabetle ilişkili olduğunu göstermektedir. Abbas ve ark. tarafından yapılan çalışmada FTO ve FABP2 genlerinin de arasında olduğu 5 genin Tip II Diyabet üzerine etkisi araştırılmış, FTO'un hem diyabet hem de obezite üzerine etkisinin olduğu bildirilmiştir. Raza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FTO'nun homozigot AA genotipinin Tip II Diyabet hastalarında daha yüksek anlamlılık gösterdiği bildirilmiştir [35, 38].

Bu genin hem diyabetle hem de obeziteyle olan ilişkisini daha da iyi anlamak adına gen ve allel düzeyinde kontrol ve hasta gruplarımızla kıyaslanması yapılmıştır. Verilerimiz, alt 2x2 Ki Kare testleri Bonferroni Düzeltmesi sonrasında değerlendirilmiştir. FTO geninin ve allellerinin; diyabetik obez ve diyabetik obez olmayan hasta grupları arasındaki kıyaslanmasında AA-AT allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı, AT-TT allelleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Diyabetik obez ile kontrol grubu kıyaslandığında ise; AA-AT, AT-TT, AA-TT allelleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Diyabetik obez olmayan ve kontrol grubu kıyaslamasında da; AT-TT ve AA-TT allelleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Sonuçlarımız Lojistik Regresyon Testi ile de doğrulanmıştır. Tüm bu sonuçlara göre FTO geninin ve allellerinin vücut kitle indeksiyle ilişkisinin olduğu, özellikle diyabetik obez hastalarda bu ilişkinin daha net olduğu görülmektedir. Bu genin; hem vücuttaki yağ miktarını artırmakta olduğunu, hem de yağ ve insülin metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek diyabet ve obezite riskini artırdığını söyleyebiliriz. Hinney ve ark. tarafından yapılan çalışma ile Bressler ve ark. nın yaptıkları çalışmada da FTO geninin yağ metabolizmasını etkilediğini göstermişlerdir

[63, 64]. Chang ve ark. tarafından yapılan çalışmada da FTO geninin obez hastalarda yüksek seviye olduğunu, A allel soyu için obez riskinin olduğunu bildirmiştir [36]. Xiao ve ark.'nin Tip II Diyabet ve FTO ilişkisine dair yapmış oldukları çalışmada da diyabetli ve obez hastalarda FTO gen ekspresyon miktarının yüksek olduğunu göstermiştir [37].

Obezite ve diyabet arasındaki bağlantı genlerinden biri de FABP2 (rs1799883)'dir. Literatürde yapılan araştırmalarda bu genin, insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [9]. Bravo ve ark. nın Şili'deki çeşitli bölgelerden toplanan örnekler üzerine yaptıkları çalışmada; FABP2 geninin ve allellerinin, Tip II DM oluşu ve insülin direnci ile ilişkili olduğu, aynı zamanda lipid metabolizması anomalilerine de sebep olabileceği öne sürülmüştür [27].

Bizim çalışmamızda da FABP2 geninin ve allellerinin, obezite ve diyabette etkili olan glikoz, HbA_{1C}, BKİ ve kilo parametreleri için araştırma yapılmış, bu genin ve allellerinin çalışma gruplarımızdaki anlamlılıkları incelenmiştir. Yaptığımız Lojistik Regresyon Testinde: BKİ için FABP2 geninin; GG alleli istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde, AG alleli istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Glikoz için FABP2 geninin; GG ve AG alleli istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde, AA alleli istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. HbA_{1C} için FABP2 geninin; GG ve AG alleli istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde, AA alleli istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Yine bu sonuçlar Kruskal-Wallis Testi ve sonrasında Post-Hoc Testi ile de doğrulanmıştır.

Sonuçlarımızı daha da pekiştirmek için genimizin ve allellerinin kontrol ve hasta gruplarımızdaki değerlendirmesi, alt 2x2 Ki Kare testleri Bonferroni Düzeltmesi sonrasında yapılmıştır. FABP2 geninin ve allellerinin gruplarımızda anlamlılık durumu; diyabetik obez ve diyabetik obez olmayan hasta grupları arasındaki kıyaslamada AA-AG allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı AG-GG allelleri kıyaslamasında ise anlamlı fark olmadığı şeklinde çıkmıştır. Diyabetik obez ile kontrol grubu kıyaslandığında ise; AA-AG allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı, AG-GG allelleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı, AA-GG allelleri istatistiksel olarak anlamlı şeklinde tespit edilmiştir. Diyabetik obez olmayan ve kontrol grubu kıyaslamasında da; AG-GG ve AA-GG allelleri istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı olarak belirlenmiştir. Sonuçlarımız, Lojistik Regresyon testi ile

de desteklenmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında FABP2 geninin ve allellerinin, hem obezite (BKİ ve kilo parametreler ile gruplarımızdaki kıyaslamalardaki anlamlılıklara istinaden) hem de diyabet ile (HbA_{1C} ve Glikoz parametreleri ile gruplarımızdaki kıyaslamalardaki anlamlılıklara bakarak) ilişkisinin bulunduğunu ve her iki hastalığın oluşmasında risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Abbas ve ark. tarafından yapılan çalışmada, FABP2 ve FTO genlerinin hem Tip II DM, hem de obezite ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [35]. Raza ve arkadaşlarının çeşitli ırklarda yaptığı çalışmada, FABP2'nun homozigot AA genotipinin Tip II Diyabet hastalarında daha yüksek anlamlılık gösterdiği bildirilmiştir [38]. Larifla ve arkadaşlarının etnik popülasyonlardaki yapmış olduğu araştırmada bu genin, hipertrigliseridemi ve insülin direnci üzerine önemli bir etkisinin olduğu bildirilmiştir [39]. Liu ve ark. tarafından yapılan araştırmada da FABP2 geninin hem dislipidemi üzerine, hem de insülin direnci üzerine etkisinin olduğu ve bu genin Tip II DM riskini artırdığı bildirilmiştir [44]. Literatürde, çalışma sonucumuzu destekleyen daha çok sayıda araştırma da mevcuttur.

Çalışmamızın son geni ise TCF7L2 (rs7903146) (Transcription Factor 7-Like 2)'dir. Yapılan araştırmalarda Tip II DM geni olarak adlandırılan bu genin, obezite ile de ilişkili olabileceği söylenmiştir [10]. Araştırmamızda bu genimizle ilgili diğer genlerimizde olduğu kadar net bilgi edinilememiştir. TCF7L2 geni, Kruskal-Wallis Testi sonrasındaki Post-Hoc Testi ile yapılan parametre kıyaslamalarda LDH hariç istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Genimiz, LDH parametresi açısından hem CC-TC, hem de CC-TT allel kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Ancak BKİ, Glikoz, Yaş, Kilo, HbA_{1C} değerleri için anlamlı çıkmamıştır. Örnek sayısı artırılarak bu parametreler için yeni bir çalışma planlaması yapılabilir.

TCF7L2 geninin Lojistik Regresyon Testinde parametrelerdeki kıyaslamalarda yine anlamlılık bulunamamıştır. Ancak genin, kontrol ve hasta grupları ile kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Diyabetik obez ve diyabetik obez olmayan kıyaslamasında; CC, TC, TT allelleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Kontrol ve diyabetik obez olmayan kıyaslamasında; CC ve TC allelleri istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık gösterirken, TT alleli istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Bu sonuçlar göre TCF7L2 geninin diyabet ile ilişkisinin bulunabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber sözkonusu genle ilgili verileri netleştirmek açısından yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. Blanco ve ark

tarafından yapılan araştırmada, bu genin insülin direnci ve Tip II DM ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Çalışmada LDL ve BKİ değerlerinin anlamlı çıkması üzerine TCF7L2 geninin obezite ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [41]. Ancak o çalışmada da örneklem sayısı azdır. Votsi ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı geniş çaplı çalışmada bu genin yaşla diyabet arasında bir ilişkisinin olabileceği söylenmiş, ancak verilerin yeterli olmadığı belirtilmiştir [42].

TCF7L2 geni için son olarak alt 2x2 Ki Kare testleri Bonferroni Düzeltmesi sonrasında değerlendirildiğinde diyabetik obez-diyabetik obez olmayan kıyaslamasında; CC-TC ve CC-TT allel karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Diyabetik obez olmayan-kontrol değerlendirmesinde; CC-TC ve CC-TT allel kıyaslaması istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı çıkmıştır. Bu sonuçlara istinaden TCF7L2 geninin CC-TC ve CC-TT allellerinin diyabetle bir ilişkisinin olduğunu düşünebilir. Fakat verilerimizin anlamlılığının ve belirttiğimiz düşüncenin desteklenmesi amacıyla söz konusu genin daha fazla örnek sayı ile tekrar çalışmasının yapılması tasarlanabilir. Sanghera ve arkadaşları tarafından yapılan etnik popülasyon kıyaslaması çalışmasında da bu genle ilgili net sonuçlar verilememiştir. Ancak bu genin insülin sekresyonu ve direnciyle ilgili olabileceği düşünülmüştür [40]. Ng ve ark.'nın araştırmasında da TCF7L2 geninin diyabetle bir ilişkisinin olabileceği, ancak allel frekansları göz önüne alındığında çalışmanın daha ayrıntılı incelenmesi gerektiği söylenmiştir [43].

KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu (2017). *TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu*. 2017. Ankara.
2. Elçin, Y.M. (Ed.) (2013). *Biyokimyanın İlkeleri* (5. Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık.
3. Turhan, H. (2007). Tip 2 *Diabetes Mellitus*'lu hastalarda tedavi şekline ve hastalık süresine göre depresyon ve anksiyete. T.C. Sağlık Bakanlığı, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 78: 1-2 spp.
4. Akın, İ. (2019). Tip 2 diyabetli hastalarda beslenme özelliklerinin cins, yaş, beden kütle indeksi ve diyabet parametreleri ile olan ilişkisi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. 143 sp.
5. Gürdöl, F. (2015). *Tıbbi Biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
6. Ulukaya, E. (Ed.) (2015). *Biyokimya* (5. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
7. American Diabetes Association (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *American Diabetes Association Diabetes Care*, 33, S62–S69.
8. Boullu-Sanchis, SÇ., Lepretre, F., Hedelin, G., Donnet, J.P., Schaffer, P., Frouel, P., Pinget, M. (1999). Type 2 Diabetes Mellitus: Association Study of Five Candidate Genes in an Indian Population of Guadeloupe, Genetic Contribution of FABP2 Polymorphism. *Diabetes & Metabolism*, 25, 150-156.
9. Frayling, T.M., Timpson, N.J., Weedon, M.N. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316, 889-94.
10. Görmüş, U., Ergen, H.A, Zeybek, Ş.Ü. (Ed.) (2012). *Metabolizma Atlası: Bir Bakışta Metabolizma* (3. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
11. Tokmak, N. (2012). Diyabet hastalığında APE1 ve XPG gen polimorfizimlerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. 77 sp.

12. Spielman, R.S., McGinnis, R.E., Ewenst, W.J. (1993). Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent Diabetes Mellitus. *The American Journal of Human Genetics*, 52, 506-516.
13. Demir, E. (2104). Diyabetik hastaların diyabet ve diyabet ayak yarası hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 91 sp.
14. Bakmaz, E. (2019). Diyabet hastalarının diyabetik ayak bakımı konusunda verilen eğitimden sonra bilgi, tutum ve davranışlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliği Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 87 sp.
15. Önalın, E., Gözel, N., Kara, M., Karakaya, B., Kargün, K., Dönder, E. (2015). Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında Situin 1 gen ekspresyonu ve gen polimorfizminin incelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, 20(4), 195-198.
16. Huang, R., Han, J., Tian, S., Cai, R., Sun, J., Shen, Y., Wang, S. (2017). Association of plazma ghrelin levels and ghrelin rs4684677 polymorphism with mild cognitive impairment in type 2 diabetic patients. *Oncotarget*, 8(9),15126-15135.
17. Tuomlehto, J., Lindström, J. Et all. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subject with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*, 344, 18.
18. Gökçe, M.O. (2013). Tip 2 diyabetli olgularda DNA tamir genlerinden XRCC1 ve XRCC3 gen polimorfizmlerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 86 sp.
19. Sanchis, S.B., Lepretre, F., Hedelin, G., Donnet, J.P., Schaffer, P., Froguel, P., Pinget, M. (1999). Type 2 diabetes mellitus: association study of five candidate genes in an Indian population of Guadeloupe, genetic cont. *Diabetes&Metabolism*, Paris, 25, 150-156.
20. Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing *Type 2 Diabetes Mellitus*. *Jama Network*, 286, 3.

21. Özdoğan, Ö., Özdoğan, O., Altunoğlu, E.G., Köksal, A.R. (2015). Tip 2 diyabet hastalarında kan lipid düzeylerinin HbA1C ve obezite ile ilişkisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49, 4.
22. Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D., Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 373, 1773-1779.
23. Buchanan, T.A., Xiang, A.N. (2005). Gestasyonel diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(3), 485-491.
24. Ural, B. (2018). Diyabetlilerde tatlandırıcı ve diyet/diyabetik ürün kullanım durumu. Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 97 sp.
25. Hales, C.N., Barker, D.J.P. (1992). Typ 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35, 595-601.
26. Bolen, S.M.D., Feldman, L., et all. (2007). Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 147, 386-399.
27. Bravo, F.P., Fuentes, M., Angel, B., Sanches, H., Carrasco, E., Sandos, J.L., Lera, L., Albala, C. (2006). Lack of association between the fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism with obesity and insulin resistance in two aboriginal populations from Chile. *Acta Diabetol*, 43, 93-98.
28. Oran, K.F. (2018). Diyabetik obez ve nondiyabetik obez hastalarda adipoz dokudan elde edilen vaspın, visfatin ve kemerindeki genetik varyasyonların karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 71 sp.
29. Özkan, Y., Çolak, R., Demirdağ, K., Yıldırım, M.A., Özalp, G., Koca, S.S. (2004). Diyabetik ayak sendromlu 142 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J. Endocrin.*, 2(3), 191-195.
30. Briscoe, V.J., Davis, S.N. (2006). Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: physiology, pathophysiology and management. *Clinical Diabetes*, 24(3), 115-121.

31. Serter, R. (2003). *Obezite Atlası*. Ankara: S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği.
32. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu (2017). *Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara.
33. Altunkaynak, B.Z., Özbek A. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi şekilleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142.
34. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu (2017). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara.
35. Abbas, S., Raza, S.T., Ahmed, F., Ahmad, A., Rizvi, S., Mahdi, F. (2013). Association of genetic polymorphism of PPARG-2, ACE, MTHFR, FABP2 and FTO genes in risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Biomedical Science*, 20, 80.
36. Chang, Y.C., Liu, P.H. et al. (2008). Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes*, 57, 2245-2252.
37. Xiao, S., Zeng, X., Quan, L., Zhu, J. (2015). Correlation between polymorphism of FTO gene and type 2 diabetes mellitus in Uygur people from northwest China. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(6), 9744-9750.
38. Raza, S.T., Abbas, S., Siddiqi, Z., Mahdi, F. (2017). Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133) and FTO (rs9939609) genes polymorphism and type 2 diabetes with dyslipidemia. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 6(2), 121-130.
39. Larifla, L., Rambhohan, C., Joannes, M.O. et al. (2016). Gene polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and risk of hypertriglyceridemia and metabolic syndrome in afro-caribbeans. *Journals Plos One*, 11(9), e0163421.
40. Sanghera, D.K., Ortega, L, Han, S., et al. (2008). Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphism in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk. *BMC Medical Genetics*, 9(59), 1-9.

41. Blanco, H.L.G., Perez, J.Z.V., Flores, R.M.J., et al. (2017). Genetic variants in *KCNJ11*, *TCF7L2* and *HNF4A* are associated with type 2 diabetes, BMI and dyslipidemia in families of Northeastern Mexico: a pilot study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13, 523-529.
42. Votsi, C., Toufexis, C., Michailidou, K., et al. (2017). Type 2 diabetes susceptibility in the Greek-Cypriot population: replication of associations with *TCF7L2*, *FTO*, *HHEX*, *SLC30A8* and *IGF2BP2* polymorphism. *Journal Genes*, 8(16), 1-12.
43. Ng, M.C.Y., Park, K.S., Oh, B., Tam, C.H.T., et al. (2008). Implication of genetic variants near *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, and *FTO* in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Journal of Diabetes*, 57, 2226-2233.
44. Liu, P., Yu, D., Jin, X., Li, C., Zhu, F., Zheng, Z., Lv, C., He, X. (2015). The association between the FABP2 Ala54Thr variant and the risk of type diabetes mellitus: a meta-analysis based on 11 case-control studies. *International Journal Clinical Experimental Medicine*, 8(4), 5422-5429.
45. Metz, D.P., Reilly, G., Cook, L., Page, K.A., Quinn, C. (2014). Behavioral contributions to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 14, 475-485.
46. Sami, V., Ansari, T., Butt, N.S., Hamid, M.R.A. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *International Journal of Health Science*, 11, 65-71.
47. Bird, S.R., Hawley, J.A. (2012). Exercise and type 2 diabetes: new prescription for an old problem. *An International Journal of Midlife Health and Beyond, Maturitas*, 72(4), 311-316.
48. Dewitt, D.E., Hirsch, I.B.H. (2003). Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Jama Network*, 289, 2254-2264.
49. Leese, G.P., Wang, J., Kelly, P. Et al. (2003). Frequency of severe Hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(4), 1176-1180.

50. Pharm, D., et all. (2005). Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics*, 27(10), 1510-1512.
51. Vestergaard, P. (2007). Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes- a meta-analysis. *Osteoporosis International*, 18, 427-444.
52. Schwart, A.V., Sellmeyer, D.E. et all. (2001). Older woman with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(1), 29-31.
53. Janghorbani, M., Dam, R.M.V., Willet, W.C., Hu, F.B. (2007). Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *The American Journal of Epidemiology*, 166(5), 495-505.
54. Dabelea, D., Mayer-Davis, E.J. et all. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama Network*, 311(17), 1778-1786.
55. Murphy, H.R., Rayman, G., Lewis, K.S., et all. (2007). Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*, 30, 2785-2791.
56. Koca, C., Altan, N., Dincel, A.S. et all. (2008). Tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stress ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6(3), 99-107.
57. Işıldak, M., Güven, G.S., Gürlek, A. (2004). Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 96-99.
58. Almind, K., Bjorbaek, C., et all. (1993). Aminoacid polymorphism of insulin receptor substrate-1 in non-insulin dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 92, 828-832.
59. Flekac, M., Skrha, J., Hilgertova, J., Lacinova, Z., Jarolimkova, M. (2008). Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus. *BMC Medical Genetics*, 9, 30.

60. Marron, M.P., Raffel, L.J., Garchon, H.J., et al. (1997). Insulin dependent diabetes mellitus is associated with *CTLA4* polymorphisms in multiple ethnic groups. *The Journal Human Molecular Genetics*, 6(8), 1275-1282.
61. Watkins, P.J., Druuy, P.L., Howell, S.L. (1996). *Diabetes and its management* (5. baskı). Blackwell Co p:3.
62. Wahlen, K., Sjölin, E., Hoffstedt, J. (2008). The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity associated gene *FTO* is related to fat cell lipolysis. *Journal of Lipid Research*, 49, 607-611.
63. Hinney, A., Nguyen, T.T. et al. (2007). Genome wide association study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene(*FTO*) variants. *The Journal Plos One*, 2(12), 1-5.
64. Bressler, J., Kao, W.H.L., Pankow, J.S., Boerwinkle, E. (2010). Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in *FTO* in Whites and African-Americans in the Aric study. *The Journal Plos One*, 5(5), 1-8.

HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 876
Konu: Prof. Dr. Ömit ZEYBEK hâ.

Tarih : 08.06.2018

Sayın Prof. Dr. Ömit ZEYBEK
Moleküler Tıp

İlgil : Moleküler Tıp Anabilim Dalının 31/05/2018 gün ve 197351 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Mac. Zeliha DOĞAN' ın yürüteceği 2018/849 dosya numaralı "Diyabetik Obez ve Diyabetik Obez Olmayan Hastalarda Sağ: Sol Polimorfizmi Anamnezdeki İlginin İncelenmesi" başlıklı çalışma kurumunuzun 08/06/2018 tarih ve 11 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A. Yavuz ÖREŞİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAXS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	etik@kurul@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Dişhekim Ofisi ve Dişhekim Ofisi Olmayan Hastaharda San Geliştirme Aracının Etkinliği ve Güvenliliği"			
	ARAŞTIRMA PROFESÖRÜ KİŞİSİ	---			
	KOORDİNATÖR BÖLÜMLÜ ARAŞTIRMACI UNVAN AKADEMİK	Prof. Dr. Ümit ZEYBEK			
	KOORDİNATÖR BÖLÜMLÜ ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Tıp			
	KOORDİNATÖR BÖLÜMLÜ ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Moleküler Tıp Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN YÖRÜ	Yeni Bir Etkileşim	☐		
Yüksek Dose Araştırması		☐			
Diğer bir bölümü :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	YSA MERKEZİ ☐	YSA MERKEZİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐	

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DİYABETİK OBEZ VE DİYABETİK OBEZ OLMAYAN HASTALARDA BAZI GEN POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 18	% 15	% 1	% 11
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 6
2	temd.org.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	www.tip.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
5	journals.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	b-ok.cc İnternet Kaynağı	<% 1
7	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Zeliha	Soyadı	Doğan
Doğ.Yeri	Boğazlıyan	Doğ.Tar.	04.04.1985
Email	zlhagn_38@hotmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üni., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp	2020
Yük.Lis.	Erciyes Üni., Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü	2013
Lisans	Erciyes Üni., Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü	2010
Lise	Talas Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretim Görevlisi	Altınbaş Üniversitesi	2014-2020
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	orta	orta	orta	63,75	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	73,6	76,5	78,6
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office Programs	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities)

- 1- Silici S., Doğan Z., Sahin H., Atayoğlu T., Yakan B., Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats,

Environmental Science and Pollution Research, 2016, Berlin, pp.23:3300-3309.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler

- 1- Doğan Z, Karaman K, “Pollen Analysis of Rhododendron Honeys from Black Sea Rregion”, The First Turkish Congress, Expo and Workshops on Honey and Honeybee Products with International Participation, 2012, Kayseri.
- 2- Silici S., Karaman K., Sağdıç O., Doğan Z., "Inhibitory Activity Of Different Honey Types Against Foodborne Pathogens", XXIII. Food Micro 2012, İstanbul, TÜRKİYE, 3-7 Eylül 2012, pp.817-817
- 3- Doğan Z., Türkiye’de Meslek Yüksekokullarında Uzaktan Eğitimin Avantajları, I.Uluslararası Mesleki Eğitim ve Öğretim Sempozyumu, 2014, Bursa.
- 4- Doğan Z., “The Effect of Rhododendron Honey Intoxication”, V. International congress of Molecular Medicine. 2015, İstanbul.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Doğan Z., Bağcı G., Saydam U., “Türkiye’de Meslek Yüksekokullarında 3 Yıllık Eğitim-Öğretim Süresinin Gerekliliği”, I. Ulusal Şişli Sempozyumu: Türkiye’de meslek yüksekokulu Algısı. 2015, İstanbul
2. Doğan Z., Orman Gülu Balının Ratlarda Potasyum Üzerine Etkileri, 6. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi. 2017, Adana.
3. Doğan Z., Orman Gülu Balı ve Toksin Bileşeni Grayanotoksin, 7. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi. 2018, Nevşehir.
4. Doğan Z., Orman Gülu Balının Sağlık Üzerine Etkileri, 7. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi. 2018, Nevşehir.

Projeler

1. Kongre Düzenleme Projesi, Uluslararası, FBS-11-3605, Araştırmacı, The First Turkish Congress, Expo and workshops on honey and honeybee products with international Participation.
2. BAP Yüksek Lisans Tezi, FBY-11-3774, Araştırmacı, Ratlarda Orman Gülu Balının Bazı Biyokimyasal ve Histopatolojik Parametreler Üzerine Etkisi
3. BAP Doktora Tezi, TDK-2018-31646, Araştırmacı, Diyabetik Obez ve Diyabetik Obez Olmayan Hastalarda Bazı Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Sertifikalar

- 1- İlk Yardım Eğitmcisi
- 2- İş Sağlığı ve Güvenliği C Sınıfı Uzmanlığı
- 3- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası
- 4- Moleküler Tıpta Kullanılan Teknikler

Yazılan ulusal kitaplar veya kitaplarda bölümler

- 1- 50 Soruda Herkes İçin İlk Yardım-Kitap Bölümü

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Tüm Biyolojik Bilim Dalları, Yağlı boya ve karakalem çalışmaları, Dünya klasikleri kitaplarını okunmak, Bazı sporlar (pilates, yoga), Tohumlu bitkiler, Kuş ve kelebek gözlemi, Astronomi, Şara