



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİR GRUP TÜRK TİP II DİYABET HASTALARINDA
BAZI GEN VARYASYONLARININ (IL-1 β , KCNJ11,
TCF7L2) HASTALIK GELİŞİMİ ÜZERİNE OLASI
ETKİLERİNİN İRDELENMESİ

Safiye ARAZİ ERDEM

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. İlker ATEŞ

ANKARA

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR GRUP TÜRK TİP II DİYABET HASTALARINDA
BAZI GEN VARYASYONLARININ (IL-1 β , KCNJ11,
TCF7L2) HASTALIK GELİŞİMİ ÜZERİNE OLASI
ETKİLERİNİN İRDELENMESİ**

Safiye ARAZI ERDEM

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. İlker ATEŞ

ANKARA

2021

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Bir Grup Türk Tip II Diyabet Hastalarında Bazı Gen Varyasyonlarının (IL-1 β , KCNJ11, TCF7L2) Hastalık Gelişimi Üzerine Olası Etkilerinin İrdelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Safiye ARAZİ ERDEM

Tarih:

İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında Safiye ARAZİ ERDEM tarafından hazırlanan ‘‘Bir Grup Türk Tip II Diyabet Hastalarında Bazı Gen Varyasyonlarının (IL-1 β , KCNJ11, TCF7L2) Hastalık Gelişimi Üzerine Olası Etkilerinin İrdelenmesi’’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından yüksek lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Raportör

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

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

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında IL-1 β , KCNJ11, TCF7L2 gen polimorfizimlerinin bir grup Türk popülasyonunda diyabet hastalığı gelişimi üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve tecrübelerini, sabır ve itinayla bize aktarmaya çalışan, kendisiyle çalışmaktan gurur ve onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. İlker ATEŞ'e ve her türlü desteğiyle yanımda olan tez arkadaşım Ecz. Ceren Albina KUŞ'a,

Lisans ve lisansüstü eğitimimde yanımda olan, manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ecz. Hamza ERDEM'e,

Eğitimim için her türlü fedakarlığı yapan, bilimle içiçe büyümemi sağlayan annem Şerife ARAZİ ve babam Mehmet ARAZİ'ye sonsuz teşekkürlerim ile saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Çizelgeler	xii

1.GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus Tanımı	3
1.2. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması	4
1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	4
1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	5
1.2.3. Gestasyonel diyabet	6
1.2.4. Spesifik sebeplere bağlı diğer diyabet tipleri	7
1.3. Diabetes Mellitus Tanısı	7
1.4. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	8
1.5. Diabetes Mellitus Patofizyolojisi	9
1.6. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	10
1.6.1. Akut komplikasyonlar	10
1.6.1.1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)	10
1.6.1.2. Hiperosmolar non-ketotik koma (HNK)	11
1.6.1.3.Hipoglisemi	11
1.6.1.4.Diyabetik koma	13
1.6.1.5. Solunum yolu enfeksiyonları	13
1.6.1.6. Periodontal hastalıklar	14
1.6.2. Kronik komplikasyonlar	14
1.6.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar	14
1.6.2.1.1. Diyabetik retinopati	14
1.6.2.1.2. Diyabetik nefropati	15
1.6.2.1.3. Diyabetik nöropati	16

1.6.2.1.Makrovasküler komplikasyonlar	17
1.6.2.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar	17
1.6.2.1.2. Serebrovasküler hastalıklar	17
1.6.2.1.3. Periferik damar hastalıkları	18
1.7. Diabets mellitus tedavisi	18
1.7.1. Yaşam tarzı değişiklikleri	19
1.7.2. Medikal tedavi	19
1.7.2.1. İnsülin dışı antihiperglisemik	19
1.7.2.2. İnsülin tedavisi	19
1.8. Sitokinler	20
1.8.1. Sitokin reseptörleri	21
1.8.2.Hastalıklarda sitokinlerin rolü	22
1.9. Diyabet ve Sitokin ilişkisi	28
1.9.1. Tip 2 Diabetes mellitusta sitokin gen polimorfizmlerinin rolü	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Kullanılan materyaller	39
2.1.1. Kullanılan kimyasallar ve malzemeler	39
2.1.2. Kullanılan cihazlar	39
2.2. Kullanılan metotlar	40
2.2.1. Deney kurgusu	40
2.2.2. Genotiplerin belirlenmesi	41
2.2.2.1. IL-1 β Polimorfizminin belirlenmesi	41
2.2.2.2. KCNJ11 Polimorfizminin belirlenmesi	42
2.2.2.3. TCF7L2 Polimorfizminin belirlenmesi	43
2.2.3. Kullanılan İstatiksel Yöntemler	44
3.BULGULAR	45
3.1. Demografik Bulgular ve Anamnez Bulguları	45
3.2. Biyokimyasal Bulgular	47
3.3. Genotipik Bulgular	49
3.3.1. IL-1 β (+3953) Genotip Bulguları	49
3.3.2. KCNJ11 E23K Genotip Bulguları	50
3.3.3. TCF7L2 Genotip Bulguları	50

4. TARTIŞMA	65
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
ÖZET	70
SUMMARY	71
KAYNAKLAR	72
EKLER	
Ek-1 Etik Kurul Kararı	85
Ek-2 Olgu Rapor Formu	87
Ek-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	88
ÖZGEÇMİŞ	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
β	Beta
ADA	American Diabetes Association (Amerika Diyabet Birliği)
ADC	AIDS Demans kompleksi
AGE	Advanced Glycation End Products
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AMPAR	AMPA tipi glutamat reseptörleri
APN	Adiponektin
ATP	Adenozin Trifosfat
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BKI	Beden Kitle İndeksi
CI	Confidence İnterval
CR	Kronik Kalori Kısıtlamasının
CSIF	Sitokin sentezini inhibe edici faktör
CTL	Sitotoksik T Hücreleri
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DKA	Diabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit

DR	Diabetik Retinopati
GAD65	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GR	Glukokortikoid Reseptörü
Hb1Ac	Glikolize Hemoglobin
HDL	High Density Lipoprotein / Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HNK	Hiperosmolar non-ketotik koma
HOMA-IR	Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance/İnsülin Direnci Testi
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IA-2	Adacık Antijeni - 2
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFN- γ	İnterferon- γ
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL-1 β	İnterlökin 1 Beta
KCNJ11	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	Low Density Lipoprotein/ Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPS	Lipopolisakkarid
MCP-1	Monosit Kemoatrakt Protein-1
MDM	Monosit Türevli Makrofajlar
MI	Miyokard İnfarktüsü

MODY	Erişkin Başlangıç Tipi Diyabet
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OAD	Oral Antidiabetik İlaçlar
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OR	Odds Ratio
OS	Oksidatif Stres
PAGE	Polyacrylamide gel electrophoresis
PAOD	Periferik Arter Tıkalıcı Hastalık
PCR	Polymerase Chain Reaction / Polimeraz Zincir Reaksiyonu
REN	Resistin
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SICH	Spontan İntraserebral Kanama
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TCF7L2	Transcription factor 7 like 2
TEB	Tris Borate EDTA
TEMĐ	Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa

TSBHS	Türkiye Diyabet Programı
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Very Low Density Lipoprotein / Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VNTR	Variable Number Tandem Repeats / Değişken Sayıda Tandem Tekrar
WHO	World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü

ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Kontrol ve hasta grubundaki deneklere ait demografik bilgiler	46
Çizelge 3.2. Kontrol ve hasta grubuna ait anamnez bulguları	47
Çizelge 3.3. Kontrol ve hasta gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	48
Çizelge 3.4. Tip 2 Diyabet hastalığının olası risk faktörlerinin çoklu regresyon analizi	48
Çizelge 3.5. Kontrol grubu genotipleri	51
Çizelge 3.6. Hasta grubu genotipleri	55
Çizelge 3.7. İncelenen gen polimorfizmlerine göre hesaplanan alel frekansları	63
Çizelge 3.8. Genotip Dağılım Sayıları ve Hesaplanan OR (%95 CI) Değerleri	64

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülinin insan vücudunda üretilmediği veya uygun şekilde kullanmadığı metabolik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Diyabetli kişilerde kan glikozu seviyeleri yüksek kalır. Bunun nedeni insülinin hiç ya da yeterli seviyelerde üretilmemesi veya olması gerektiği kadar etkili olmamasıdır. En yaygın diyabet türleri, otoimmün bir hastalık olan Tip 1 diyabet (%5) ve obezite ile ilişkili olan Tip 2 diyabettir (%95).

Tip II Diabetes Mellitus (T2DM) en çok görülen diyabet şeklidir. Genelde 30 yaş üzerinde ortaya çıkar. Ancak obezite sıklığının artmasına bağlı olarak adölesan dönem dahil olmak üzere daha genç yaşlarda da Tip 2 diyabet hastalığı görülebilmektedir. Günün herhangi bir vaktinde ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL'nin üstünde olması, açlık kan şekerinin 126 mg/dL veya üstünde olması, 75 g glukoz çözeltisi kullanılarak yapılan şeker yüklemesi testinden sonraki 2. saatte kan şekeri düzeyinin 200 mg/dL veya üstünde olması, HbA1C (Son üç aylık şeker ortalaması) değerinin 6,5 mg/dL'nin üzerinde olması durumlarından herhangi birinin varlığı kişinin T2DM hastası olduğunu gösterir (ADA, 2006; Özer, 2000).

T2DM çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan küresel bir sağlık problemidir. Diyabet Türkiye'de ve tüm dünyada sürekli artan insidansı ile en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak yaygın halk sağlığı sorunları arasında yer alır (Dik ve ark., 2008). T2DM'nin neden olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar kalp, böbrek, periferik sinir sistemi ve göz gibi birçok organ ve sistemde ciddi hasara yol açar (Patel ve ark., 2016). Yıllardır yapılan çalışmalar T2DM'nin genetik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar yaklaşık 70 genin T2DM ile ilişkili olduğunu varsaymaktadır (Büyüköztürk ve ark., 2007).

Diyabet; insülinin tam eksikliğine, kısmi eksikliğine veya periferik dokulardaki insülin direncine bağlı olarak hiperglisemi ataklarıyla seyreder (Bauhaha ve ark., 2010). Yapılan çalışmalar diyabet ve komplikasyonların oluşumunda, oksidatif stres ile sitokin üretimi ve salınımındaki artış sonucu oluşan enflamasyonun çok büyük önemi olduğunu göstermektedir (Kishimoto ve ark., 1994).

Sitokinler, hücre içi sinyalleri gönderen spesifik hücre yüzey reseptörleri sayesinde biyolojik fonksiyonlarını gösteren ve çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, hormonlara benzeyen peptid veya glikoprotein yapısındaki medyatörlerdir. Sitokinler bağışıklık sisteminin önemli elemanlarıdır. Bağışıklık sisteminin ksenobiyotiklere karşı gösterdiği bir savunma mekanizması olan inflamasyonun gelişiminde sitokinlerin rolü büyüktür. Ksenobiyotiğe maruziyet kronik hale gelmeye başlayınca inflamasyon artık savunma değil hastalık gelişiminde rol oynamaya başlar. Diyabet gibi pek çok hastalığın etiyolojisinde inflamasyon yatmaktadır ve sitokinler de bu hastalıkların gelişiminde rol oynar hale gelirler (Kishimoto ve ark., 1994).

Bu çalışmada seçilen genler KCNJ11 (potassium voltage- gated channel subfamily-J member 11), TCF7L (Transcriptionfactor 7- like 2), IL1- β (Interleukin-1 beta), TNF- α (Tümör nekrozu faktörü), PPARG (Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama), Calpain-10'dir. KCNJ11 geni ATP'ye duyarlı potasyum kanalı alt ünitelerini kodlar. İnsülin sekresyonu da pankreatik beta hücrelerinde potasyum kanalları ile başlar. Kan dolaşımındaki glikoz miktarına cevaben hücre zarlarında gömülü potasyum kanalları açılıp kapanarak kandaki glikoz miktarının dengelenmesine yardımcı olur. Bazı çalışmalar bu gen varyasyonlarının T2DM riskini arttırdığını iddia etmektedir (Lee ve ark., 2005).

TCF7L polimorfizmleri ise Avrupa popülasyonlarında T2DM ile ilişkili bulunmasına karşın Asya popülasyonlarında genelde ilişkisiz bulunmuştur. Bizim çalışmamız da Türk popülasyonunu esas aldığından bu konuya katkı sağlayacağı düşünüldükçe seçilmiştir (Jia ve ark., 2016).

IL-1 β , makrofaj hücreleri tarafından üretilmekte olup nöroendokrin ve metabolik fonksiyonları etkiler (Patel ve ark., 2016). Düşük konsantrasyonlarda; lokal enflamasyon medyatörüdür. Yüksek konsantrasyonlarda; dolaşıma geçerek endokrin etkiler gösterir. Örn: ateş, akut faz protein sentezi ve kaşeksi (Lee ve ark., 2004). IL-1 β 'nın sistemik etkileri arasında insülin miktarında artış da bulunmaktadır (Tayel ve ark., 2018).

T2DM, birçok farklı genin birbirleri ve çevre ile karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıktığı için klinik görünümü de daha karmaşık ve heterojendir. Bu karmaşık genetik yapının incelenmesi T2DM patogenezinin aydınlatılması, diyabet ve komplikasyonların gelişimi açısından riskli bireylerin belirlenmesi, genom-ilaç etkileşimlerinin aydınlatılarak hastaların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için önemli bilgiler sağlayabilir (Kaya ve ark., 2017).

Yapacağımız bu çalışmadaki motivasyon kaynağımız, insidansı sürekli artan T2DM hastalığının genetik profilinin açığa çıkması için yapılan çalışmalara bir yenisini ekleyerek hastalığın profilinin anlaşılmasına katkıda bulunma isteğidir.

1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus, pankreasın yeterli miktarda insülin üretmemesi veya vücudun ürettiği insülini yeterince kullanamaması durumunda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Kan glukozu, insülin hormonu tarafından düzenlenir. Artan glukoz veya hiperglisemi, kontrolsüz diyabetin tipik bir etkisidir ve zamanla, başta sinirler ve damarlar olmak üzere birçok insan vücuduna ciddi zararlar verir (Zheng ve ark., 2018).

1.2. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diyabetes Mellitus;

- Tip 1 DM (T1DM)
- Tip 2 DM (T2DM)
- Gestasyonel DM
- Spesifik nedenlere bağlı diyabet

olmak üzere başlıca dört gruba ayrılmaktadır. Diyabetli hastaların çoğunluğunu Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır.

1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

T1DM prevalansı ve insidansındaki küresel eğilimlere ilişkin veriler mevcut değildir, ancak birçok yüksek gelirli ülkeden elde edilen veriler, çocukluk döneminde T1DM insidansında yıllık %3 ile %4 arasında bir artışa işaret etmektedir (Patterson ve ark., 2009). Erkekler ve kadınlar eşit derecede etkilenir (Maahs ve ark., 2010). Çocukluk çağında sık görülen T1DM'ye rağmen, yetişkinlerde başlangıç görülebilir ve T1DM ile yaşayan insanların %84'ü yetişkinlerdir (CDC, 2014). T1DM, yüksek gelirli ülkelerde yaşam beklentisini 13 yıl kadar azaltmaktadır (Livingstone ve ark., 2015). İnsüline sınırlı erişimi olan ülkelerde prognoz çok daha kötüdür. Yetişkinlerde T1DM ve T2DM'yi ayırt etmek zor olabilir ve T1DM'yi T2DM olarak yanlış sınıflandırma ve tersi de yaygınlık ve insidans tahminlerini etkileyebilir (Atkinson ve ark., 2014). Yakın tarihli bir çalışmada, İngiltere'nin Biobank araştırma projesinde yer alan Avrupa kökenli bireylere bir T1DM genetik risk skoru uygulanmış ve T1DM'nin %42'sinin 30 yaşından sonra ortaya çıktığı ve bunlar arasında teşhis edilen tüm diyabet vakalarının %4'ünü oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Bu bireylerin klinik özellikleri arasında daha düşük bir vücut kitle indeksi, tanıdan sonraki 12 ay

içinde insülin kullanımı ve diyabetik ketoasidoz riski artmıştır (Thomas ve ark., 2018).

Enfeksiyon veya diğer stres varlığında hızla şiddetli hiperglisemi ve/veya ketoasidozise dönüşebilen hiperglisemiye sahip olabilir. Özellikle yetişkinler, uzun yıllar ketoasidozu önlemek için yeterli β -hücre fonksiyonunu koruyabilir. T1DM ile klasik klinik sunum sırasında, kanda veya idrarda düşük veya saptanamayan C-peptit seviyeleri ile ortaya çıktığı gibi, çok az veya hiç insülin sekresyonu yoktur. T1DM'li kişilerde obezite varlığı, genel popülasyonda obezitenin artmasıyla paraleldir (Madsbad ve ark., 2000).

Tanıda T1DM'li kişilerin %70 ila %90'ı, rosa (GAD65), adacık antijeni-2 (IA-2), ZnT8 taşıyıcı veya insüline karşı hücreli otoantikorlarla bağışıklık yanıtlarını kontrol eden genlerle ilgili bir süreç olduğuna dair kanıtlara sahiptir (Eisenbarth, 2007).

Adacık otoantikorlarının ölçülmesi, T1DM'nin etiyolojisi ve patogeneze ışık tutmaya yardımcı olabileceği için önemli olmaya devam etmektedir (Luo ve ark., 2013). Adacık otoantikorlarının ölçülmesi klinik uygulamada sınırlı bir değere sahip olsa da, klasik T1DM'de bir kişinin T1DM veya T2DM olup olmadığına dair belirsizlik olduğunda bir rol oynayabilir (Sosenko ve ark., 2008).

1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Hücre-reseptör hasarına (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizma tarafından üretilen insülinin kullanımı sonucu meydana gelen problemler nedeniyle glukoz hücre içine emilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yeterli değildir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır. Pankreas, kan glukoz

seviyesine cevap olarak yeterince insülin salgılayamaz (Chatterjee ve ark., 2017). Karaciğerde glukoz üretimi ciddi anlamda artmıştır. Hepatik glukoz sentezi artışından insülin salınım defekti ve sabah saatlerinde daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Çoğunlukla insülin direnci Tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar boyu tabloya hakim olmakta, insülin salgısında aşırı azalma ise diyabetin ilerleyen dönemlerinde ya da araya giren hastalıklar sırasında ön plana çıkmaktadır.

T2DM'de güçlü bir genetik yatkınlık vardır. Ailede genetik yatkınlık arttıkça, sonra ki nesillerde diyabete yakalanma riski artar ve hastalık daha genç yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar genelde obez ya da kiloludur [beden kitle indeksi (BKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$]. Hastalık çoğunlukla sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom görülmez. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ya da yara iyileşmesinde gecikme gibi sebeplerle kliniğe başvurabilirler. Başlangıçta DKA (Diyabetik Ketoasidoza)'ya eğilimli değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik süreçte ya da β -hücre depolarının azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir (DeFronzo ve ark., 2015).

Aşırı kilo, fiziksel aktivite azlığı ve ileri yaş insülin direnci gelişmesi adına potansiyel risk faktörleridir. Hamilelik, sigara, yanık, enfeksiyon, travma, yetersiz beslenme, cerrahi operasyonlar, kullanılan ilaçlarda (β -bloker, diüretik, steroid, oral kontraseptifler) insülin direncinin risk faktörleridir. İnsülin direnci ölçümünde genellikle HOMA-IR kullanılır (Manley ve ark., 2008).

1.2.3. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet, daha önce diyabet öyküsü olmayan, ilk defa gebelik döneminde meydana gelen glukoz tolerans bozukluğudur (Blumer ve ark., 2013).

Gebeliklerin yaklaşık %7'sinde gestasyonel diyabet görülebilmektedir. Bu %7'lik oran hastanın yaşadığı popülasyonuna ve tanıda kullanılan yöntemlere göre %1 ile 22 arasında değişiklik göstermektedir (ADA, 2014).

1.2.4. Spesifik sebeplere bağlı diğer diyabet tipleri

MODY, ilk defa 1970'li yıllarda, Tip 1 ve Tip 2 diyabetten farklı olan genetiksel diyabeti sınıflamak amacıyla tercih edilen bir terimdir (Gardner ve Tai, 2012). Gençlerde görülen erişkin başlangıç tipi diyabetinde (MODY) primer sorun pankreastaki beta hücrelerin disfonksiyonudur. Otozomal dominant kalıtılır. Klinikte non ketotik diabetes mellitusla karşımıza çıkar. MODY 6 farklı genin (HNF-4 α , glukokinaz, HNF-1 α , IPF-1 (PDX-1), HNF-1 β , NeuroD1/Beta 2) herhangi birindeki mutasyon sonucu meydana gelir (Satman ve ark., 2013).

1.3. Diabetes Mellitus Tanısı

Diyabet ve diğer bozulmuş glukoz metabolizmasına tanı koyma ve sınıflaması son 15 senede farklılıklar yapılmıştır. Önce 1997 senesinde, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve bunun ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük yenilemelerle onaylamıştır. Daha sonra 2003 senesinde, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA küçük bir revize gerçekleştirmiştir. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 senesinde yayınlanan belgede ise 1999 kriterlerinin korunması sağlanmıştır. 2010 senesinde ise HbA1c, ölçümlerinin standardizasyonunun yapılması sebebiyle tanı kriterleri içine dahil edilmiştir. HbA1c %6,5 ve üzeri değer eşik değeri olarak kabul edilmiştir (ADA, 2014).

1. **Açlık kan plazma glukozu değeri:** En fazla kullanılan ve kabul gören, ucuz bir ölçümdür. En az 8 saat açlık sonrası kan plazma glukoz değerinin ölçülmesidir. APG seviyesi 126 mg/dL ya da bu değerden yüksekse bireyin diyabet olduğu tanısı konur.
2. **Oral glukoz tolerans testi:** OGTT diyabet için riskli gruplarda diyabet ve prediyabet tanısının konmasında yararlıdır. Bu testte 75 gram glukozlu sıvı içirildikten 2 saat ardından kan glukoz düzeyi ölçülür. 200 mg/dL veya üzerinde olduğu durumda diyabet tanısı konur.
3. **Rastgele kan glukoz ölçümü:** Diyabet belirtileri (poliüri, polidipsi) varlığında ölçülen plazma glukoz seviyesinin 200 g/dL ya da üstünde olması diyabet tanısının konulmasını gerektirir.
4. **HbA1c:** HbA1c $\geq$ %6,5 olması tanı koydurur. Fakat bu test Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile standardize edilmiş ve National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından sertifikalandırılan laboratuvarlarda yapılmalıdır.

Prediyabet terimi Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) diyabet tanısı değerleri dışında belirlediği bozulmuş açlık glikozu (100-125 mg/dl) ve bozulmuş glikoz toleransı (140-199 mg/dl) nı tanımlamaktadır (Zhang ve ark., 2010). Ayrıca ADA glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin %5,7-6,4 arasında olmasını prediyabet olarak göz önünde bulundurmaktadır (SMCD, 2013).

1.4. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

WHO, kronik hastalıklar içinde önemli bir yere sahip olan DM'yi yeni bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında kabul etmektedir (WHO, 2013). Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle Tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. 2013 yılı itibari ile

dünyadaki diyabetli birey sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (IDF, 2013). Türkiye İstatistik Kurumu (2013) verilerine göre 15 yaş ve üzeri nüfusun %6,7'sinin diyabet hastalığı teşhisine sahip olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma TURDEP'tir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur (Satman ve ark., 2002). TURDEP-I'den yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %90 artarak %13,7'ye ulaştığı gösterilmiştir (Satman ve ark., 2013).

1.5. Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Glikozun kandan vücudun çoğu hücresine, özellikle de karaciğer, kas ve yağ dokusuna alımı, ana hormon olan insülin tarafından düzenlenir. Bu nedenle, insülin eksikliği veya reseptörlerinin duyarsızlığı tüm DM formlarında merkezi bir rol oynar. Glukoneogenez, vücuttaki karbonhidrat olmayan substratlardan glikoz oluşumdur. Gıdanın bağırsaklardan emilimi, glikojenin parçalanması ve karaciğerde bulunan glikozun depolanması, vücudun glikoz almasının üç ana yoludur. İnsülin, vücuttaki glikoz seviyelerinin dengelenmesinde kritik bir rol oynar. İnsülin, glikojenin parçalanmasını veya glukoneogenez sürecini engelleyebilir, glikozun yağ ve kas hücrelerine taşınmasını uyarabilir ve glikojen şeklinde glikoz depolanmasını uyarabilir (Mombelli, 2012).

İnsülin, tipik olarak yemekten sonra artan kan şekeri seviyelerine yanıt olarak, pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan hücreler tarafından kana salınır. Glikoz, yakıt olarak, ihtiyaç duyulan diğer moleküllere dönüştürülmek veya vücut hücrelerinin üçte ikisi insülin yardımıyla kandan emdiğinde depolanmak için kullanılır. Düşük glikoz seviyeleri, β hücrelerinden insülin salınımının azalmasına ve glikojenin glikoza parçalanmasına neden olur. Glukagon hormonu, esas olarak glikojenin glikoza dönüşümü sürecini kontrol eder ve bu da insüline zıt şekilde etki eder (Centofanti, 1995).

Mevcut insülin miktarı yetersiz olduğunda veya hücreler insülinin etkilerine zayıf yanıt verdiğinde glikoz vücut hücreleri tarafından düzgün şekilde alınmayacak ve glikoz da karaciğer ve kaslarda uygun şekilde depolanmayacaktır. Net etki, sürekli olarak yüksek kan glikoz seviyeleri, zayıf protein sentezi ve asidoz gibi diğer metabolik bozukluklardır. Böbrekler bir yeniden emilim eşiğine ulaşacak ve kandaki glikoz konsantrasyonu zamanla yüksek kaldığında glikozüri olarak bilinen idrarda glikoz atılacaktır (D'Adamo ve Caprio, 2011; Ozougwu ve ark., 2013).

Bu, idrarın ozmotik basıncını artırır ve suyun böbrek tarafından yeniden emilimini engeller, bu da artan idrar üretimi (poliüri) ve artan sıvı kaybına neden olur. Kayıp kan hacminin değiştirilmesi, vücut hücrelerinde tutulan sudan ozmotik olarak gerçekleşecektir. Vücut parçaları, dehidratasyona ve artan susuzluğa (polidipsi) yol açacak olan ozmotik süreçle kaybedilen kan hacminin yerini almasına yardımcı olacaktır (Rich, 2006).

1.6. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

1.6.1. Akut komplikasyonlar

1.6.1.1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)

Akut ve tehlikeli bir komplikasyon olan DKA için her zaman tıbbi acil durum ve acil tıbbi müdahale gereklidir. Karaciğer, düşük insülin seviyeleri sırasında yakıt için yağ asidini ketona değiştirir. Burada üretilen keton cisimleri, bu metabolik dizide ara substratlar olarak işlev görür. Yüksek keton cisimciği seviyeleri nedeniyle kanın pH'ı düştüğünde, DKA'ya yol açar. DKA'lı hastada hızlı ve derin nefes alma ile tipik dehidratasyon görülür. Karın ağrısı yaygındır ve şiddetli olabilir. Uyuşukluk komaya

dönüşebilse de, bilinç seviyesi genellikle sürecin sonlarına kadar normaldir. Ketoasidoz, hipotansiyon, şok ve ölüme neden olacak kadar kolayca şiddetli hale gelebilir. Böbrek eşik kan seviyelerini aşan keton cisimciklerinin seviyeleri, genellikle diğer açık semptomlardan önce idrarda görülür. Ölüm, yetersiz veya gecikmiş tedaviden veya beyin ödemi gibi komplikasyonlardan kaynaklansa da, uygun tedavi genellikle tam iyileşme ile sonuçlanır. Ketoasidoz, T1DM'de T2DM'den çok daha yaygındır (Kastelan ve ark., 2007).

1.6.1.2. Hiperosmolar non-ketotik koma (HNK)

HNK, DKA ile ortak semptomların çoğuna sahip olmasına rağmen, tamamen farklı bir kökene ve farklı bir tedaviye sahip akut bir komplikasyondur. Su, ozmotik olarak hücrelerden kana çekilecek ve böbrekler, çok yüksek kan şekeri seviyelerine sahip bir kişide, genellikle >300 mg/dl (16 mmol/L) olarak kabul edilen, idrara glikoz atmaya başlayacaktır. Su kaybı ve kan ozmolaritesinde artış nihai sonuçlardır. Yüksek glikoz seviyelerinin ozmotik etkisi, su kaybı ile birleştiğinde, sıvı ağızdan veya intravenöz olarak değiştirilmezse, sonunda dehidrasyona yol açmayacaktır. Vücudun hücreleri, onlardan su alınıp atıldıkça kademeli olarak susuz kalır. Elektrolit dengesizlikleri de yaygındır ve her zaman tehlikelidir. DKA hastalarında olduğu gibi, genellikle sıvı hacmi replasmanı ile başlayan acil tıbbi tedavi gereklidir. Tip 2 diyabette Tip 1 diyabete göre daha yaygın olmasına rağmen, uyuşukluk sonuçta komaya dönüşebilir (Granberg ve ark., 2005; Ichinose ve ark., 2007).

1.6.1.3. Hipoglisemi

Akut bir komplikasyona neden olabilecek birkaç diyabet tedavisi, hipoglisemi veya anormal derecede düşük kan şekeri seviyesi olarak bilinir. Aksi takdirde, diyabetik veya diyabetik olmayan hastalarda nadirdir. Hasta tedirgin, terli ve zayıf

hale gelebilir ve otonom sinir sisteminin sempatik aktivasyonunun birçok semptomuna sahip olabilir, bu da korku ve hareketsizleştirilmiş paniğe benzer duygularla sonuçlanır. Aşırı durumlarda, hastaların bilinci değişebilir ve hatta kaybedilebilir, bu da komaya, nöbetlere ve hatta beyin hasarına ve ölüme yol açabilir. Diyabetli hastalarda, bunun nedeni çok fazla veya yanlış zamanlanmış insülin, çok fazla veya yanlış zamanlanmış egzersiz (egzersiz insülin gereksinimlerini azaltır) veya yetersiz yiyecek (özellikle glikoz içeren karbonhidratlar) gibi birkaç faktör olabilir. Hipogliseminin nedeninin belirlenmesi, çeşitli etkileşimler olduğundan birçok durumda zordur (Adams, 2008; Liew ve ark., 2009).

İatrojenik hipogliseminin tipik olarak T1DM ve ileri T2DM mutlak (veya göreceli) insülin fazlalığı ve bozulmuş glukoz karşı düzenlemesinin karşılıklı etkileşiminin bir sonucu olduğunu belirtmek daha doğrudur. Normalde hipoglisemiye daha hızlı/daha hızlı önleyen veya düzelter birincil glukoz karşı düzenleyici faktörler, insülinde düşüşler, glukagon artışları ve epinefrindeki artışlardır. İnsülin yetersizliği olan diyabette, (eksojen) insülin seviyeleri, glikoz seviyeleri düştükçe azalmaz ve eksik glukagon ve epinefrin yanıtlarının kombinasyonu, hatalı glukoz karşı düzenlemesine neden olur (Tarnow ve ark., 2008).

Ayrıca, sempatoadrenal yanıtların azalması hipogliseminin farkında olmamasına neden olabilir. Hem bozuk glukoz karşı düzenlemesine hem de hipogliseminin farkında olmamasına neden olan son hipoglisemi vakaları, diyabette hipoglisemi ile ilişkili otonomik başarısızlık kavramının varsayımdır. Sempatoadrenal (epinefrin dahil) için glisemik eşikleri ve daha düşük plazma glukoz konsantrasyonlarına ortaya çıkan nörojenik yanıtları değiştirerek, önceki hipoglisemi, tekrarlayan hipoglisemi kısır döngüsüne ve glikoz karşı düzenlemesinde daha fazla bozulmaya yol açar. Etkilenen hastalarda hipogliseminin farkında olmama, teoride klinik deneyimden daha kolay olmasına rağmen, birçok vakada kısa süreli kaçınmayla tersine çevrilir (Foss ve ark., 2011).

Çoğu durumda, hipoglisemi şekerli içecekler veya yiyeceklerle tedavi edilir. Şiddetli hipoglisemi vakalarının çoğunda bir glukagon enjeksiyonu veya intravenöz dekstroz infüzyonu kullanılır ve yalnızca kişi bilinçsiz bir durumda ise kullanılır. Herhangi bir olayda, glukagon, depolanan karaciğer glikojeni bir glikoz kaynağı olarak kullandığından yalnızca bir kez işe yarayacaktır; bu tür depoların yokluğunda glukagon büyük ölçüde etkisizdir. İntravenöz dekstroz en çok hastanelerde kullanılmaktadır (Mard-Soltani ve ark., 2011).

1.6.1.4.Diyabetik koma

Bilinci yerinde olmayan DM'li bir kişide meydana gelen tıbbi acil durum, diyabetik koma olarak bilinir. Aşağıdaki akut diyabet komplikasyonlarından biri nedeniyle olur:

Şiddetli diyabetik hipoglisemi.

- DKA, şiddetli hiperglisemi, dehidratasyon, şok ve bitkinliğin bir kombinasyonundan bilinç kaybına neden olacak kadar ilerlemiştir.
- Aşırı hiperglisemi ve dehidrasyonun tek başına bilinç kaybına neden olmak için yeterli olduğu durum, hiperosmolar non-ketotik koma olarak bilinir (Ban ve Twig, 2008).

1.6.1.5. Solunum yolu enfeksiyonları

DM'li bireyler bozulmuş bağışıklık tepkisi gösterir. Hiperglisemi, hücresel çalışmalarda gösterildiği gibi hem bağışıklık hücrelerinin işlevlerini azaltır hem de iltihabı artırır. Pnömoni ve influenza gibi solunum yolu enfeksiyonlarına artan duyarlılık, diyabetli bireylerde diyabetin vasküler etkileri nedeniyle akciğer fonksiyonunu değiştirebilir. Birkaç çalışma ayrıca şeker hastalarının daha kötü bir

hastalık seyri ile ilişkili olduğunu ve solunum yolu enfeksiyonlarından daha yavaş iyileşme gösterdiğini göstermektedir (Peleg ve ark., 2017).

1.6.1.6. Periodontal hastalıklar

Diyabet, periodontal hastalık (diş eti hastalığı) ile ilişkilidir ve diyabetin tedavi edilmesini zorlaştırabilir. Diş eti hastalığı sıklıkla *Porphyromonas gingivalis* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* gibi organizmaların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Bir dizi çalışma, periodontal tedavi gören Tip 2 diyabetiklerde gelişmiş kan şekeri seviyeleri bulmuştur (Mealey, 2016).

1.6.2. Kronik komplikasyonlar

1.6.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

1.6.2.1.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati (DR), uzun süreli diyabetle ortaya çıkan gözün retinasında oluşan hasardır. Diyabetik retinopati, çoğu ülkede körlüğün en yaygın nedenidir. Hem Tip 1 (%40) hem de Tip 2 DM'de (%20) yaygın olarak görülmektedir. İki tür diyabetik retinopati vardır. İlk gelişen nonproliferatif, proliferatif ise hastalığın daha ileri ve şiddetli şeklidir. T2DM'li hastalarda, ödem ve sert eksüdalar veya iskemi ile foveanın tutulumu görme bozukluğunun en yaygın nedenidir (Atul ve ark., 2011).

Hiperglisemi ve diyabet süresinin artması DR için başlıca risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, gebelik ve mikroalbuminüri yer alır (Mohamed ve Wong, 2007). Diyabetik retinopatinin semptomları, sadece bulanık görme ve zamanla yavaş görme kaybı, havada uçuşan cisimler, gölgeler veya eksik görme alanları, geceleri görme güçlüğü gibi gözlerde meydana gelen hasar meydana geldikten sonra ortaya çıkar. Damar bağıllığı, DM'de en ciddi ve yaygın durumdur. DM'nin vasküler hasarı için faktörler arasında zayıf glisemik kontrol, lipoprotein anormallikleri, hipertansiyon, oksidatif stres (OS), inflamasyon ve ileri glikasampayon son ürünleri (AGE'ler) bulunur. Retinopati, retinada ve vitreusun arka yüzeyinde yeni kan damarlarının oluşumunun aracılık ettiği vasküler kapanma ile artan vasküler geçirgenlikle karakterizedir (Bradley ve ark., 2007; Liu ve ark., 2011).

Genel olarak, neovaskülarizasyon kırılğan kılcal damarların tıkanmasından kaynaklanır ve sıklıkla vitreus dekolmanı durumunda pre-retinal ve vitröz kanamadan kaynaklanır (Da Silva ve ark., 2010). Diyabetik komplikasyonların patogeneğinde OS'nin rolüne çok dikkat çekilmiştir. Retina OS'ye oldukça duyarlıdır ve oksidasyon ürünleri mikrovasküler duvarlar için toksiktir ve bu nedenle diyabetik mikrovasküler hasara neden olur (Da Silva ve ark., 2010). Retinopatinin teşhisi, retinopatinin tanısai belirtilerinin göz muayenelerinde fundoskopi ile bulunmasına dayanır (Abougalambou ve ark., 2011).

1.6.2.1.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, başka renal bozukluğu bulunmayan diyabetli kişide daima idrar albumin çubuğunun pozitif görülmesidir (Kurt ve Gürlek, 2004).

Nefropati 5 aşamada gerçekleşir:

1. Glomerüler hiperfiltrasyon dönemi

2. Sessiz dönem (Albüminin normal olduğu dönem)
3. Nefropati başlangıç dönemi (Mikroalbüminüri dönemi)
4. Klinik nefropati (Makroalbüminüri dönemi)
5. Son dönem böbrek yetmezliği dönemi (SDBY)

Diyabet son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir ve renal kaynaklı aneminin en sık nedenidir. Bunun yanında başka nedenlerden dolayı renal hasarı olan insanlarla karşılaştırıldığında diyabetlilerde anemi daha çok görülür ve daha önce ortaya çıkmaktadır (Thomas ve ark., 2014). Anemi diyabetin kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde görülebilen diyabetik nefropatinin önemli ve sık komplikasyonudur ve aynı renal fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda nondiyabetik böbrek hastalarına göre daha kötü klinik göstermektedir (Nagy ve ark., 2015).

1.6.2.1.3. Diyabetik nöropati

Küresel bir yaygınlığı artan yaygın bir metabolik hastalık olan DM, periferik sinir sistemi ve merkezi sinir sisteminin uzun vadeli komplikasyonları ile ilişkilidir. Diyabetik nöropati, uzun süre yüksek kan şekeri seviyelerine bağlı olarak sinirlerde hasara neden olan, diyabetin yaygın bir komplikasyonudur. Dört tip diyabetik nöropati vardır: periferik, otonomik, proksimal ve fokal. Sinir hasarının semptomları arasında ayak parmaklarında, ayaklarda, bacaklarda, ellerde, kolları ve parmaklarda uyuşma, karıncalanma veya ağrı, ayak veya el kaslarının zayıflaması, hazımsızlık, mide bulantısı veya kusma, ishal veya kabızlık, baş dönmesi veya baygınlık yer alır (Pavan ve ark., 2011).

İnme, dünya çapında önde gelen ölüm ve sakatlık nedenidir. İnme için yaygın risk faktörleri arasında yüksek tansiyon, diyabet, önceki inme ve miyokardiyal

enfarktüs, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, periferik arter tıkalıcı hastalık (PAOD), mevcut sigara ve alkol tüketimi yer almaktadır (Broussalis ve ark., 2015). Beyinde spontan kanama olarak tanımlanan spontan intraserebral kanama (sICH), tüm inmelere %10 ila %20'sini oluşturur (Godoy ve ark., 2010).

Diyabetik ensefalopati, ensefalopati veya beyin arızası olarak da adlandırılır. Komplikasyonlar, bozulmuş uzaysal bilişsel işlevler, hafıza kaybı, demans, koma, nöbetler ve ölümü içerir. Hücre içi glikozun neden olduğu doğrudan nöronal hasarı içerir. Uzunların hareketlerini etkileyen zayıf bir beyin koordinasyonudur (Chen ve ark., 2011).

1.6.2.1.Makrovasküler komplikasyonlar

1.6.2.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Hastalardaki büyük damarlarda değişiklikler olması nedeniyle makrovasküler komplikasyonlar meydana gelir. Kalpte koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü, periferik arterlerde periferik arter hastalığı, serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık olarak ortaya çıkar (Mihai ve ark., 2011). Diyabetlilerde ölümlerinde hemen hemen yarısında kardiyovasküler hastalıklar sebep gösterilmektedir ve mortalite, diğer hastalara kıyasla 2-5 kat fazladır (Martiskainen ve ark., 2011).

1.6.2.1.2. Serebrovasküler hastalıklar

Diyabetli insanlarda serebrovasküler hastalıklar sağlıklı insanlara nazaran daha fazla rastlanır, daha ciddi seyir izler ve daha fazla lezyonlar meydana gelir. Diyabet tanılı hastalarda trombositin agregasyon özelliği daha fazla olur. Bu hastalarda fibrinojenin yarılanma süresi azaldığı halde fibrinojen düzeyi yüksektir. Bunun sebebi hepatik fibrinojen yapımının artmasına bağlanabilir. Kan fibrinojen düzeyinin yüksek olması tromboza yatkınlık yapar, plazmanın yoğunluğu artar. Çok sık olmamakla birlikte diyabetik hastalarda geçici iskemik atak ile hipoglisemi atakları klinisyen tarafından karıştırılabilir. Bundan dolayı her muayenede serebrovasküler olayları da aklımızda tutmalıyız. Tedavide antiagregan ilaçlardan fayda sağlanabilir (Dave ve ark., 2011; Huffman ve ark., 2013).

1.6.2.1.3. Periferik damar hastalıkları

Diyabetik ayak diyabetin sebep olduğu ya da oluşumunu hızlandırdığı periferik arter hastalığının hastalarda en çok görülen şeklidir. Ortopedi polikliniklerinde travmaya bağlı olmayan alt ekstremité amputasyonlarının yaklaşık %50'sinin sebebi Diabetik ayaktır (Zarghampour ve ark., 2014).

1.7. Diabetes mellitus tedavisi

Diyabet tedavisindeki asıl hedef kan glukozunun normal düzeylere indirilerek komplikasyonların kontrol altına alınmasıdır. Kilo kontrolü, kan basıncı ve lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol altında olması gerekir (TSBHS, 2014).

1.7.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Diyabette tedavinin değişmez öğeleri hastanın eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivitedir. Bunlara her hastada tanı anından itibaren başlamak ve her muayenede sorgulamak gerekir (TSBHS, 2014).

1.7.2. Medikal tedavi

1.7.2.1. İnsülin dışı antihyperglisemik

Ülkemizde bulunan başlıca antihyperglisemik ilaç grupları; biguanidler, insülin salgılatıcılar, tiazolidindionlar, insülinmimetikler, alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleridir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan insülinmimetik etkili bir amilin analogu olan pramlintid ile dopamin2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ve safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise glukoz düşürücü olarak hafif-orta derecede etkinliği olan ilaçlar olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildir (TEMD, 2019).

1.7.2.2. İnsülin tedavisi

Günümüzde kullanılan birçok insülin tipi vardır. İnsülinlerin kullanımı ile ilgili birçok yöntem bulunmakla birlikte, Tip 2 diyabetli hastalarda ülkemizde en sık kullanılan yöntem, sabit karışım olarak bulunan hızlı ve uzun etkili insülinlerin disposable kalemlerle günde 2 defa veya bazal insülinlerin OAD'lerle birlikte, günde

1-2 doz uygulanması şeklindedir (TEMD, 2019). Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan kişilerde insülin tedavisine geçilmesi gereken durumlar:

- İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması (örn. A1C $\geq$ %10 (86 mmol/mol) ve/veya glisemi $\geq$ 300 mg/dl)
- İnsülin eksikliği düşündüren bulgular (aşırı kilo kaybı, aşırı hipertrigliseridemi ve ketozis)
- Ağır hiperglisemik semptomlar (poliüri, polidipsi)
- Hiperglisemik aciller
- Akut miyokard infarktüsü (Mİ)
- Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
- Major cerrahi operasyonlar
- Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
- İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
- Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
- Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı

İnsülinler genel olarak cilt altı (subkutan) enjeksiyon yolu ile kullanılır (TEMD, 2019).

1.8. Sitokinler

Sitokinler, moleküler ağırlığı 30 kDa'dan (<200 amino asit) az olan pleiotropik proteinler veya küçük glikoproteinlerdir. Sitokinler, bağışıklığı, inflamasyonu ve hematopoezi düzenleyen lökositler gibi bir dizi hücre tipi tarafından üretilir (Deverman ve Patterson, 2009). Bugüne kadar yaklaşık 200 sitokin tanımlanmıştır. Yüksek derecede alfa sarmal yapıya sahiptirler. Th1 hücrelerinden veya Th2 hücrelerinden üretilirler. Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı olarak Th hücrelerinin

(Th17) ve T düzenleyici hücrelerin (Treg) IL-17, IL-17F, IL-22 ve IL25 salgıladıkları belirtilmiştir. Treg hücreleri Tip 1 (Tr1), esas olarak IL-10 ve IFN- γ , IL-5'i daha az miktarda ve çok düşük seviyede TGF- ve IL-2 salgılar. Treg'in Tr3 alt kümesi (Th3 hücreleri olarak da adlandırılır) tercihli olarak TGF- ve daha az miktarda IL-10 üretir (Zidek ve ark., 2009). Sitokinler lenfokinler (T hücreleri tarafından salgılanan ve bağışıklık tepkisini düzenleyen sitokinler), proinflamatuvar sitokinler (inflamatuvar süreci güçlendiren ve sürdüren sitokinler), büyüme faktörleri (hücre hayatta kalmasını destekleyen ve yapısal değişikliklere neden olan sitokinler) olarak sınıflandırılırlar. hava yollarında), kemokinler (inflamatuvar hücreler için kemotaktik olan sitokinler) ve antiinflamatuvar sitokinler (inflamatuvar yanıtı negatif olarak modüle eden sitokinler) olarak gruplandırılır (Barnes, 2008).

Lökositler arasındaki rollerine bağlı olarak sitokinleri interlökinler olarak tanımlayan standartlaştırılmış bir isimlendirme de geliştirilmiştir. IL-2 üretimi için İnterlökin-1 ve T-hücreli lenfomaların gelişimi için lösemik monosit hatları seçilmiştir (Owen ve ark., 2013). Günümüzde, bütünleyici zar proteinleri olarak kabul edilmektedirler. Sitokinlerin hem yararlı hem de zararlı etkilere sahip olabilirler. Örneğin, Mycobacterium tuberculosis gibi çeşitli hücre içi mikroorganizmalara karşı savunma için gerekli olan interferon- γ (IFN- γ), aynı zamanda çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli bir sitokindir. IL-2, sitotoksik T hücrelerinin (CTL) üretimi için gereklidir ve birkaç aşının temelini oluşturur. Ancak aynı sitokin, graft-konakçı hastalığına neden olur ve kemik iliği transplantasyonunun başarısını sınırlamaktadır (Dinarello, 2007).

1.8.1. Sitokin reseptörleri

Sitokinler, yanıt veren hedef hücrelerin zarlarında bulunan reseptörler aracılığıyla çeşitli biyolojik etkiler uygular. Bu reseptörler, bir hücre dışı, sitoplazmik ve tek bir zar kapsayan alana sahiptir. Hücre dışı alanda korunmuş amino asit dizisi

tarafından oluşturulan yapı bulunmaktadır. Bu yapı dört sistein kalıntısını içerir. Ayrıca iki polipeptit zinciri bulunmaktadır. Biri, sitokine özgü α alt birimi, diğeri ise bir sinyal transdüksiyonu β alt birimidir. Sitokinlerin bağlandığı hedef hücrenin doğası, spesifik membran reseptörlerinin varlığıyla belirlenir. Sitokinler ve reseptörleri, birbirlerine çok yüksek afinite gösterirler. 10⁻¹⁰ ila 10⁻¹²M arasında değişen ayrışma sabitlerine sahiptirler. Yüksek afinite nedeniyle, biyolojik etkiler pikomolar konsantrasyonlarda sitokinler tarafından üretilir. Otokrin, parakrin ve endokrin eylemler sergilerler ve hücreler arası iletişime aracılık ederler (Wilson ve ark., 2002). İmmün yanıtın yoğunluğu veya süresi, çeşitli hücrelerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyararak veya inhibe ederek, antikorların veya diğer sitokinlerin salgılanmasını düzenlerler. Sitokinlerin reseptörlere bağlanma üzerindeki fizyolojik tepkileri, hücreler arası ve humoral bağışıklık tepkisinin gelişmesini, iltihaplanma tepkisinin uyarılmasını, hematopoiesis düzenlenmesini, hücreler arası çoğalmanın kontrolünü ve yara iyileşmesinin farklılaşmasını ve uyarılmasını içerir. Bunun dışında, sitokinler sıklıkla diğer sitokinlerin sentezini indükler. Son olarak, kan dolaşımındaki ve hücre dışı sıvılardaki kısa yarı ömürleri nedeniyle çok sınırlı bir süre için işlev görürler (Zidek ve ark., 2009).

1.8.2.Hastalıklarda sitokinlerin rolü

Astım: Bronşiyal astım, solunum yollarının enflamatuar bir hastalığıdır ve bronşiyal hiper reaktivite ve geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığı ile ilişkilidir. Çalışmalar, eozinofil akışı veya IgE sentezinden ziyade T hücre kaynaklı sitokin üretiminin genellikle değişen hava yolu davranışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Kips, 2001). Ağırlıklı olarak Th2 alt tipinde olan hava yollarındaki CD4⁺Th hücrelerinin sayısında bir artış vardır. Th2 hücreleri, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 [3] salgılanmasıyla karakterize edilir. Pro-inflamatuar sitokin TNF- α 'nın artan ekspresyonu, enflamatuar süreci güçlendirir. IL-4, astımda anahtar sitokindir ve Th2 hücre farklılaşmasında ve IgE üretiminde rol oynar. Hava yolu yeniden

şekillenmesinin patogenezindeki rolüne işaret eden mukus üreten hücreleri ve fibroblastları uyarır. Atopik astımlılarda IL-4, hava yolu eozinofilisini indükler ve bronşiyal aşırı duyarlılığa neden olur. IL-5, eozinofillerin üretimi, farklılaşması, olgunlaşması ve aktivasyonunda yer alan birincil sitokindir. Hava yollarında eozinofil infiltrasyonunu indüklemek için çok önemlidir. IL-13, astımlı hava yollarında artan miktarlarda bulunur ve IL-4'e çok benzer biyolojik aktivitelere sahiptir (Kips, 2001).

IL-4, ani tipte alerjik / aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynayan IgE'ye bağlı mast hücre aktivasyonunu indükler. Astımlı akciğerde IL-4, vasküler endotelyumda vasküler hücre adezyon molekülünün (VCAM-1) indüksiyonu yoluyla hücrel inflamasyonu desteklemektedir (Steinke ve Borish, 2001). İnsan çalışmaları ayrıca astımlıların bronşiyal biyopsi örneğinde IL-9 ekspresyonunun arttığını göstermiştir. İn vitro veriler, IL-9'un aktive edilmiş T hücrelerinin proliferasyonunu uyardığını, B hücrelerinden IgE üretimini arttırdığını ve mast hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik ettiğini göstermiştir. TNF- α , adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonu ve sitokin ve kemokin sentezinin indüksiyonu yoluyla lökosit toplanmasına neden olur (Kips, 2001; Lambrecht ve ark., 2019).

IL-10, anti-inflamatuar sitokin IL-1ra'nın ekspresyonunu yukarı regüle eden ve TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin proinflamatuar fonksiyonlarını baskılayan pleiotropik bir sitokindir (Ching, 2001; Manni ve ark., 2014). Bu nedenle, kollajen sentezini ve vasküler düz kas proliferasyonunu azalttığı gösterildiğinden, bunun hava yolu yeniden modellenmesi sırasında bir tür yararlı etkisi olabilir. IL-12, Th1 gelişimi için gerekli kofaktördür. Öncelikle Th2 hücrelerinin genişlemesini baskılayarak Th1 hücre farklılaşmasını düzenler. Bir Th1 belirteci olan IFN- γ , Th2 hücre farklılaşması üzerinde inhibitör etkiler gösterir (Barnes, 2018; Kips, 2001).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ): Baskın olarak T hücrelerinden salınan sitokinler, inflamasyonu yönetir. IL-4, Th2 hücrelerinin Th0 hücrelerinden farklılaşması için çok önemlidir ve alerjenlere karşı ilk duyarlılaşmada önemli olabilir. IFN- γ , hastalarda inflamasyonda baskın sitokindir ve bu hücreler üzerindeki

kemokin reseptörü CXCR3'ün yukarı regülasyonu ve CCL9, CCL10 ve CCL11 gibi CXCR3 aktive edici kemokinlerin salınması yoluyla akciğerlerdeki Th1 ve Tc hücrelerinin infiltrasyonunu düzenler. IL-18'in artan ekspresyonu, KOAH hastalarının hava yollarındaki alveolar makrofajlarda meydana gelir (Angerio, 2008; Barnes, 2008).

HIV Enfeksiyonu: HIV enfeksiyonu, hem in vitro hem de in vivo olarak sitokin profilinin düzensizliğine neden olur. Bağışıklık sisteminin homeostazını kontrol etmede sitokinler tarafından önemli bir rol oynar. IL-2 ve IFN- γ gibi Th1 sitokinlerinin salgılanması azalırken Th2 sitokinleri IL-4, IL-10 ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmıştır. Ayrıca, TNF- α , TNF- β , IL-1 ve IL-6, T hücrelerinde ve monosit türevli makrofajlarda (MDM) HIV replikasyonunu uyarır. Dolayısıyla bu tür bir anormal sitokin üretimi, hücre aracılı bağışıklığı bozarak hastalığın patogeneze katkıda bulunur (Catalfamo ve ark., 2012; Kedzierska ve Crowe, 2001). IL-2, IL-7 ve IL-5, T hücrelerinde HIV-1'i yukarı düzenlerken, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) MDM'de HIV'i uyarır. IFN- α , IFN- γ ve IL-16, T hücrelerinde ve MDM'de HIV-1 replikasyonunu inhibe eden HIV baskılayıcı sitokinlerdir. İki fonksiyonlu sitokinler olan IFN- γ , IL-4 ve GM-CSF, HIV enfeksiyonu için hem inhibe edici hem de uyarıcı etkiler göstermiştir (Vandergeeten ve ark., 2012).

Romatoid artrit: Bu, diartrodiyal eklemlerin sertliği, ağrısı ve simetrik sinoviti ile ortaya çıkan kronik bir otoimmün hastalıktır. Birçok sitokin, romatoid sinoviyumdaki reaksiyonlara katılır. Romatoid sinovitin mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Ancak hem antijene özgü hem de antijene özgü olmayan mekanizmalar rol oynayabilir. Patofizyolojik süreç, MHC paylaşımli epitop ile HLA-DR4 eksprese eden aktive T hücreleri tarafından başlatılabilir (Fox, 1997). Sorumlu olan T hücresi antijenleri hala belirsizdir ve viral veya bakteriyel ürünler gibi çoklu olabilirler. Uyarılmış T hücreleri, kendi antijenleri ile çapraz reaksiyona girerek, IFN- γ gibi sitokinlerin salgılanmasıyla veya hücreden hücreye doğrudan temas yoluyla makrofajların aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Romatoid sinovitin antijene özgü olmayan mekanizmalarla başlatılması, sinoviyal fibroblastlardan ve

makrofajlardan TNF- α ve GM-CSF'nin epizodik salımını içermektedir (Alam ve ark., 2017; Thomas ve Lipsky, 1997).

Dendritik hücreler, bu sitokinler tarafından, spesifik T hücre yanıtlarının indüksiyonu için seçici olarak kendi antijenlerini sunabilen güçlü antijen sunan hücrelere farklılaştırılır. Paylaşılan epitopun varlığı, dendritik hücreler tarafından kendi antijenlerinin sunumunu artırarak akut reaktif sinovitin hızla tahrip edici sinovyal reaksiyona dönüşümünü azaltır (Kaneko ve ark., 2016). Sitokinler, immün ve enflamatuar hücrelerin kandan sinovyal boşluğa ve dokuya göçü ile karakterize edilebilen romatoid sinovitin bir sonraki fazında yer alır. TNF- α ve IL-1'in yanı sıra, aktive edilmiş makrofajlardan GM-CSF ve IL-8, sinovyal post-kapiller venüllerde endotel hücrelerinde adhezyon molekülleri ekspresyonunu artırır (Chen ve ark., 2019; Mojcik ve Shevach, 1997). Kandaki çekirdekli hücreler, bu uyarılmış endotelial hücrelere bağlanır ve IL-8 gibi kemokinlerin etkisi altında sinoviyuma göç eder. IL-8, romatoid artritte yer alan önemli bir kemokindir, ancak MIP-1 α ve MCP-1 gibi romatoid artrit hastalarının sinoviyal sıvısında başka bazı kemokinler de mevcuttur (Kunkel ve ark., 1999; Mateen ve ark., 2016).

Beyin: Çeşitli sitokinler ve bunların reseptörleri, normal insan beyninde yapısal olarak eksprese edilir ve salgılanır. Salgılanma seviyeleri astrositler ve mikroglialarda değişebilir. Bununla birlikte, kemirgenlerde IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α reseptörlerinin maksimum yoğunlukları hipokamp ve hipotalamusta tespit edilmiştir (Vitkovic ve ark., 2000). Yaşa göre MSS'de çeşitli sitokinlerin seviyeleri artar. Nörolojik olarak sağlam hastanın beyninde yaşla birlikte artmış IL-1 ekspresyonu ve mikroglial aktivasyon görülmüştür (Sheng ve ark., 1998). Yaşa bağlı bu tür artmış sitokin seviyesi, nörodejeneratif yanıtların riskinde artışa neden olabilir. Sitokinler, özellikle nöropoietik veya gp130 ailesinden olanlar, nöroepitelyal / radyal glia hücrelerini ve bunların kendi kendini yenilemesini düzenler. Beyindeki bu sitokinler aynı zamanda nöronların göç etmesi için iskeleler olarak ve tüm makroglia, nöronlar (astrositler ve oligodendrositler) ve yetişkin ataları için öncü olarak işlev görür. Radyal glial hücreler önce nöronlara, ardından glia ve gp130 dahil diğer sitokinlere yol açar. Kemik morfogenetik proteinleri, nörondan glia oluşumunda

önemli bir role sahiptir. Kemokinler, yeni oluşan nöronların ve glia'nın göçüne işaret eder ve akson yolu bulgusunun modülatörleridir. Yapılan bir hayvan çalışması, maternal sitokinlerdeki düzensizliğin, yavrularda çarpıcı davranışsal eksikliklere neden olabileceğini göstermiştir (Deverman ve Patterson, 2009).

Hipokampal nöronlarda TNF- α , AMPA tipi glutamat reseptörlerinin (AMPA) yüzey ekspresyonunu teşvik ederek sinaptik kuvveti modüle eder (Beattie ve ark., 2002; Cingolani ve ark., 2008) TNF- α 'nın bu etkiye AMPAR'larda $\beta 3$ integrin ifadesinin yukarı regülasyonunu içeren bir süreç aracılık ettiğini belirtmiştir.

Multipl skleroz: Multipl skleroz, otoimmün nörodejeneratif bir hastalıktır. Nörodejenerasyon, beyaz madde de plakları oluşturan ve hastalığın karakteristik bir patolojisi olan demiyelinizasyonun bir sonucudur. IL-6 ve IFN- γ , beyin beyaz maddesinde plakların gelişmesine yol açan bir enflamatuvar yanıtı tetikler. IFN- γ uygulaması multipl sklerozu şiddetlendirir. IFN- γ , multipl sklerozlu hastalarda nüks oranını azaltmada hafif derecede başarılı olan en popüler tedavidir. Th1 hücreleri için imza sitokin olan IFN- γ , multipl sklerozun kötüleşmesine neden olabilir (Perriot ve ark., 2018). TGF- β , hastalığın kronik evresinin sonlarında enflamasyonun bastırılmasında rol oynayabilir. Bununla birlikte, TGF- β 'nin aktivasyonu, multipl sklerozun tekrarlayan düzelen erken fazında artmış iltihaplanma ile ilişkilidir. TNF- α 'nın blokajı yine multipl sklerozun kötüleşmesi ile ilişkilidir. Son araştırmalar, IL-17'nin multipl skleroz lezyonlarında mevcut olduğunu göstermiştir. Ek olarak, IL-17 ve IL-22 için reseptörler, kan beyin bariyerindeki endotel hücrelerinde de mevcuttur (Steinman, 2008).

Alzheimer hastalığı: Alzheimer hastalığı, yaşlı popülasyonda ortaya çıkan en yaygın demans şeklidir. Alzheimer hastalığında çeşitli sitokinlerin rolü ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. IL-1 α ve IL-1 β başta olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinler, bu rahatsızlığa sahip bireylerin beyinlerinde bulunmuştur. Hayvan modelleri, TGF- β sinyalleme sisteminin hastalığın patogeneğinde rol oynadığını ortaya çıkardı. Ayrıca, Alzheimer hastalığının hayvan modellerinde, TGF- β

sinyallemesinin inhibisyonunun beyindeki azalmış inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Steinman, 2008).

Fibroz: İnterstisyel fibroz, genellikle fibroblastik hücrelerin anormal aktivasyonu ve fonksiyonel olarak elverişsiz kollajenöz hücre dışı matrisin aşırı birikimi ile karakterizedir. Sitokinler, hücre dışı matris üretimi ve kollajen ve proteoglikanların birikmesine dahil olan çoklu genlerin ekspresyonunu uyarır. Epitel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını etkiler (Sivakumar ve Das, 2008). Her yerde bulunan bir sitokin olan dönüştürücü büyüme faktörü, fibroblast aktivasyonuna, aşırı kollajen üretimine ve doku fibrozuna katkıda bulunur (Varga, 2008). Bu kollajen substrat, TGF- β varlığında epitel hücrelerinin apoptozuna neden olur. Bu nedenle, TGF- β , farklılaşmayı teşvik edebilecek çoğu epitel ve endotelial hücrede anti-proliferatif etkilere sahiptir. Dolayısıyla TGF- β , ekstraselüler matriks tarafından düzenlenen profibrotik büyüme faktörünün klasik bir örneğidir (Sivakumar ve Das, 2008).

Diğer hastalıklar: IL-23 ve Th hücrelerinin indüksiyonu ve düzenlenmesi, *psoriasis vulgaris* ve psoriatik artritin patogeneğinde rol oynar. Psoriatik deri, şiddetli inflamasyon ve hiperproliferatif, kötü farklılaşmış keratinositlerle karakterizedir. IL-17 ve IL-22, hem ciltte hem de eklemlerde hücresel proliferasyona ve inflamasyona yol açan hiperproliferatif keratinositler ve sinoviyositlerle sonuçlanabilir. Dahası, sinoviyal dokudaki hastalıkla ilişkili sitokinler, kemik erozyonu ile sonuçlanan osteoklast oluşumunu da teşvik edebilir (Nogales ve ark., 2009).

Monositlerdeki TNF- α , bağımsız olarak felce neden olan enfeksiyon ile ilişkilidir. Şiddetli inme veya inme ile ilişkili enfeksiyonu olan hastalarda monosit sayısı yüksektir. İnme ile ilişkili enfeksiyon, kortikoidlerin, katekolaminlerin, IL-10'un ve deaktive monositlerin immünosüpresif ve antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklanabilir (Urta ve ark., 2009).

HIV ile enfekte olmuş hücrelerin IL-1 β ekspresyonu, HIV ensefalitinin indüksiyonu için önemli faktörlerden biri olabilir. TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin CNS hücreleri üzerinde toksik etkileri olduğu ve ayrıca nöronal ölümün indüksiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. HIV ensefalitinde sitokin salımına esas olarak makrofaj / mikroglia soyu aracılık eder. Ayrıca, enfekte olmayan makrofajlar / mikroglia ve bazı astrositler, AIDS demans kompleksinin (ADC) patogenezinde rol oynayabilen IL-1 β ve TNF- α eksprese eder (Xing ve ark., 2009).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ateroskleroz, sepsis ve romatoid artritte enflamatuar yanıtta kritik bir rol oynar. VEGF reseptörü yoluyla VEGF, endotel hücrelerinde baskın olarak pro-enflamatuar sitokinler IL-6, IL-8 ve büyümeyle ilişkili onkojen-alfa üretimini indükler. Bu nedenle, bu, çeşitli hastalık durumlarında konakçı inflammatuar yanıtlarda VEGF'nin proinflammatuar aktivitesinin mekanizmasına yeni bir bakış açısını açıklamaktadır (Hao ve ark., 2009).

Psikolojik stres, anti-enflamatuar sitokin IL-10'un güçlü bir indükleyicisidir. Araştırma bulguları, stresin ilişkili hastalık süreçleri üzerinde etkisi olabilecek immüno-supresif sitokinlerin üretimini artırdığını göstermektedir (Curtin ve ark., 2009; Sergupta ve ark., 2008).

1.9. Diyabet ve Sitokin ilişkisi

Son yıllarda, iltihaplı sistemin diyabet patogenezindeki rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır. Birkaç hücre türü tarafından ifade edilen bir grup protein olan sitokinler, bağışıklık aracıları ve düzenleyicileri olarak işlev görür. İnsülin direnci, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve Interleukin-6 (IL-6) gibi proinflammatuar sitokinlerin anormal sekresyonu ve IL-4 ve IL-10 gibi antiinflammatuar mediyatörlerin üretiminin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Spesifik sitokin seviyeleri ile ilgili bazı tartışmalara rağmen, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) şu anda kronik bir

inflamatuar hastalık olarak kabul edilirken, Tip 1 diyabet (T1D) bir T-yardımcı (Th) -1 otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Yapılan kapsamlı araştırmalar, sitokinlerin diyabette önemli işlevlerini ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlara göre adiponektin (APN) ve leptin hepatik glukoneogenezi azaltabilir, resistin (REN) hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi artırabilir. Her ikisi de, insülin reseptörü sinyalleme sinin ve insülin sinyal transdüksiyonunun araya girmesiyle hepatik insülin sinyalini bloke edebilir. Bu nedenle sitokinler, bağışıklığın, iltihaplanmanın ve diyabet gelişiminin hemen hemen her yönüyle ilgili olduğu belirtilmiştir.

Li ve ark. (2016), yaptığı çalışmada adipositokinler ile hepatik insülin direnci arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Bu çalışmaya göre TNF- α , IL-6 ve resistin fazla salgılanması zararlı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Aksine, adipoz dokuların varlığı, aşağıdaki sitokinlerin salgılanması yoluyla hepatik insülin direncinin önlenmesinde hayati önem taşır. J. Su ve ark (2010), diyabetin moleküler mekanizmalarını daha iyi anlamak için DM'de endoplazmik retikulum (ER) ile otofaji, inflamasyon ve apoptoz arasındaki ilişkiyi gözden geçirirken, yazarlar ER'nin bu nedenle çekici bir potansiyel terapötik hedef olduğunu ve sürdürülmesini önermektedir.

Meng ve ark. (2013), etanolün, 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1 (11 β -HSD1) ve glukokortikoid reseptörünün (GR) hepatik ekspresyonunu artırarak glikoz intoleransına neden olduğu ve bu da glukoneojenik ve glikojenolitik enzimlerin ekspresyonunun artmasına yol açtığı sonucuna varmıştır. Liu ve ark. (2010), ayrıştırıcı proteinlerin (UCP'ler), mitokondriyal membran potansiyelini azaltarak, özellikle glikoz ve lipid metabolizmaları yoluyla enerji tüketimini artırarak, ROS oluşumunu düşürerek ve gen polimorfizmleri yoluyla DM gelişimini etkileyebileceğini göstermiştir.

Vcelakova ve ark. (2009), T1D hastalarında bağışıklık tepkisi ile ilgili önemli yolların rol oynadığını göstermişlerdir. Bu önemli bağışıklık tepkisi ile ilgili süreçler, büyük ölçüde Th17 ve Th22 tepkilerinin indüksiyonunun yanı sıra sitoskeletal yeniden düzenlemeleri, MHCII sunumunu ve CD4, TGF-beta ve STAT3'ün yukarı regülasyonunu içerir. Bu bulgular, potansiyel olarak, bu işlemlerin,

T1D gelişimi için öngörücü işaretler olarak veya diyabet tedavisi için spesifik immünokompetan hücre popülasyonlarının bastırılması için moleküler hedefler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Meng ve ark. (2012), amiloid öncü protein 17 peptidinin (APP17 peptid), özellikle glikol metabolizmasını iyileştirerek, diyabetik ensefalopati üzerinde kapsamlı bir terapötik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Cui ve ark. (2013), p-AMPK seviyesiyle temsil edilen AMPK aktivasyonunun diyabet farelerinde metabolik koşulların iyileşmesi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Bu AMPK aktivasyonunun kronik kalori kısıtlamasının (CR) yararlı etkilerine aracılık etmede rol almayabileceğini göstermektedir.

1.9.1. Tip 2 Diabetes mellitusta sitokin gen polimorfizmlerinin rolü

IL-1 β , -1Ra, -18, -4, -6, -10, TNF- α ve adiponektin (ADIPOQ) gibi inflamasyon aracılarının T2DM'ye neden olmada rol oynadığı ileri sürülmüştür. IL-6 gibi belirli akut faz belirteçlerinin yüksek kan seviyeleri, bağışıklık tepkisini karakterize edebilir. IL-6, IL-6 geni tarafından kodlanan inflamasyon önleyici sitokin olarak işlev gören bir interlökindir. -7p21 ve -174 polimorfizmindeki konumu, promoter bölgesinde yer almaktadır. Tip 1 DM'de önemli bir role sahip olan IL-6'nın transkripsiyonel aktivitesini kontrol eder. IL-1, temel metabolik hızı, kan şekeri seviyelerini, kan basıncını, demir metabolizmasını ve kemiğin yeniden şekillenmesini düzenler. Adiponektin seviyeleri ve gen varyantlarının da T2DM riskinin artmasıyla ilişkili olduğu doğrulanmıştır.

IL-10, vücutta üretilen anti-enflamatuar ve immünsüpresif bir maddedir ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Ekspresyonu nispeten geciktiğinden, IL-10 salınımı proinflammatuar sitokin üretimini düzenlemek için etkili bir otokrin mekanizması sağlar. Bugüne kadar, 1240'tan fazla gen lokusu, insanlarda diyabet ile

ilişkilendirilmiştir. T2DM'nin karmaşık formlarına duyarlılık, aynı veya farklı nedensel yollara ait genlerin ekspresyonunu etkileyen sık polimorfizmlerle ilişkilidir (Menzaghi ve ark., 2007; Murakoshi ve ark., 2011).

IL-1 α , -1 β ve -Ra

İnterlökin-1 ailesi, monositler / makrofajlar ve keratinositler gibi hücreler tarafından üretilen, karmaşık bir proinflamatuvar ağı indükleyerek ve integrinlerin lökositler ve endotel hücreleri üzerinde ekspresyonu yoluyla enflamatuvar tepkileri düzenleyen ve başlatan 11 sitokinden oluşur (Dinarello, 2011).

IL-1 α ve IL-1 β , güçlü proinflamatuvar etkileri nedeniyle aralarında en önemlileridir. Reseptörün bağlanma bölgeleri için rekabet ederek IL-1 α ve IL-1 β proinflamatuvar aktiviteyi düzenleyen doğal bir antagonist IL-1Ra'ya sahiptirler (Dinarello, 2011).

IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra, kromozom 2q12-21 üzerinde bulunur. Tüm IL-1 genleri polimorfiktir ve bazıları iltihaplanma ve hastalık durumlarıyla ilişkilidir (Haukim ve ark., 2002; Lee ve ark., 2014). IL-1 β ve IL-1Ra, doku yeniden şekillenmesinde önemli roller oynarlar. Güçlü kronik inflamasyon araçlarıdır ve bu nedenle T2DM patogenezinde ve ilişkili komplikasyonlarda rol oynarlar (Welsh ve ark., 2005).

IL-4

İnterlökin 4 (IL-4), yardımcı T hücrelerinin (Th0 hücreleri) Th2 hücrelerine farklılaşmasını indükleyen bir sitokindir. IL-4 ile aktivasyon üzerine, Th2 hücreleri daha sonra pozitif bir geri besleme döngüsünde ek IL-4 üretir. Başlangıçta IL-4 üreten ve dolayısıyla Th0 farklılaşmasını indükleyen hücre tanımlanmamıştır. Ancak son çalışmalar, bazofillerin efektör hücre olabileceğini düşündürmektedir (Rabinovitch, 1998). Aktive edilmiş B hücresi ve T hücresinin uyarılması da dahil olmak üzere birçok biyolojik rolü vardır. Humoral ve adaptif bağışıklıkta anahtar

düzenleyicidir. Ayrıca T2DM'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (Bid ve ark., 2008). Yüksek afiniteli transmembran reseptör a-zincirinin (IL-4Ra) heterodimerizasyonuna, IL-4 aracılık eder. 16p kromozomunda yer alan ve bir dizi polimorfizm içerdiği bilinen IL-4Ra geni de dahil olmak üzere birkaç aday gen tanımlanmıştır (Afaf ve ark., 2013). IL-1Ra ve IL-4, başlıca antiinflamatuvar sitokinlerdir ve T2DM'ye neden olan olaylarda rol oynadıkları öne sürülmüştür. IL-4Ra alt birimi, IL-4 için sinyalleşme kompleksinin bir parçasını oluşturur. İnsanlarda IL-4 geni, kromozom 5q31 ile eşleşir (He ve ark., 2010). IL-4 genindeki polimorfizmler ve bunların T2DM ile ilişkileri çeşitli gruplar tarafından incelenmiştir.

Kuzey Hindistan popülasyonunda 120 T2DM hastası ve 150 normal sağlıklı hasta üzerinde Genomik DNA izolasyonu ve IL-1RN ve IL-4 genlerinin değişken sayıda tandem tekrar (VNTR) polimorfizmleri ile yapılan bir çalışma tespit edilmiş ve hem IL-4 hem de IL-1RN (VNTR) gen polimorfizmleri T2DM denekleriyle önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (Bid ve ark., 2008).

Mohammad (2010), tarafından IL-4 geninin -590 bölgesindeki polimorfizmleri incelemek için yapılan bir çalışma, C/C, T/C ve T/T genotipleri ile IL'nin -590 bölgesinin C ve T alelleri arasında önemli bir fark olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, IL-4'ün fonksiyonel gen polimorfizmlerinin, T2DM'li hastalarda diyabetik nefropatinin patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

IL-6

İnterlökin 6 (IL-6), hem bir pro-inflamatuvar sitokin hem de bir anti-inflamatuvar miyokin olarak işlev gören bir interlökindir. İnsanlarda IL-6 geni tarafından kodlanmaktadır (Pal ve ark., 2014). IL-6, bağışıklık tepkisini uyarmak için T hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır. IL-6, farelerde bakteri *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı direnç için gerekli olduğu gösterildiğinden, IL-6 enfeksiyonla mücadelede önemli rolü olduğu belirtilmiştir (Kawai ve ark., 2011). Ek olarak,

osteoblastlar, osteoklast oluşumunu uyarmak için IL-6 salgılar. Birçok kan damarının tunika ortamındaki düz kas hücreleri de proinflamatuvar bir sitokin olarak IL-6 üretir. IL-6'nın bir anti-enflamatuvar sitokin olarak rolüne, TNF- α ve IL-1 üzerindeki inhibitör etkileri ve IL-1Ra ve IL-10'un aktivasyonu aracılık eder. IL-6, bağışıklık hücreleri, yağ dokusu ve kaslar tarafından salgılanır ve enflamatuvar süreçleri hızlandırabilir veya inhibe edebilir (Tsigos ve ark., 2002).

IL-6'nın doğrudan etkisi, glukoz homeostazı ve metabolizması üzerinde olabilir veya dolaylı olarak adipositler, pankreas hücreleri üzerindeki etkiyle hareket edebilir (Ruan ve ark., 2003). İnsanlarda, IL-6 geni kromozom 7p15-p21 ile eşleşir. IL-6 mRNA ekspresyonu ve insülin direncinin önemli bir korelasyona sahip olduğu ve daha yüksek T2DM riski ile artmış plazma IL-6 seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. IL-6 gen promotöründeki (C-174G) yaygın polimorfizmlerden birinin, lipopolisakkaritler veya IL-1 gibi enflamatuvar uyaranlara yanıt olarak transkripsiyonu düzenlediği bulunmuştur (Cardellini, 2012).

Sekizuka ve ark. (1994), Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda serum IL-6 seviyelerinin, nefropatisi olmayan diyabetik hastalarda gözlemlenen seviyelerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu durum sitokinin diyabetik nefropatinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Suzuki ve ark. (1995), diyabetik nefropatili hastalarda yüksek çözünürlüklü in situ hibridizasyon yoluyla böbrek biyopsilerini analiz etmiştir. Dahası, diyabetik glomerulopatinin ciddiyeti (mezanjiyal genişleme) ve IL-6 mRNA' in glomerüler hücrelerinin (mezanjiyal hücreler ve podositler) ekspresyonu arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bundan dolayı IL-6'nın bu hücreleri çevreleyen hücre dışı matrisin dinamiklerini etkileyebileceği vurgulanmıştır.

Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar, IL-6 ile glomerüler bazal membran kalınlaşması, diyabetik nefropatinin önemli bir lezyonu ve renal progresyonun güçlü bir prediktörü arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (Dalla Vestra ve ark., 2005).

IL-10

Sitokin sentezini inhibe edici faktör (CSIF) olarak da bilinen interlökin 10 (IL-10), bir anti-inflamatuar sitokindir. İnsanlarda interlökin 10, IL-10 geni tarafından kodlanır. IL-10, iki IL-10 reseptör-1 ve iki IL-10 reseptör 2 proteininden oluşan bir reseptör kompleksi aracılığıyla kodlanmaktadır (Mosser ve Zhang, 2008).

IL-10'un multipl skleroz, nefrotik sendrom ve Tip 1 diyabet gibi immünolojik bozukluklarda ilişkisi iyi bilinmektedir (Wegner ve ark., 2008). IL-10'un anahtar rolü, IL-12 gibi inflammatuar sitokinlerin etkisine karşı ana inhibitör sitokin olarak çalışmaktır. Tip 2 diyabeti indüklemeye bağışıklık tepkilerinin önemli olabileceğini öne süren kanıtlara dayanmaktadır. IL-10, antikor üretimini uyararak B lenfositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekler. IL-10 geni, kromozom 1q31-q32 üzerinde bulunur ve promoter bölgesinde birkaç varyant tanımlanmıştır.

IL-10 varlığı, humoral bağışıklık tepkileri ve pankreas beta hücre yıkımının önlenmesi nedeniyle T2DM'ye ve iltihaplanmaya karşı koruyucudur (Turner ve ark., 1997).

Yapılan bir çalışmada, nefropatisi olan ve olmayan Tip 2 diyabetik hastalarla ilişkilendirilebilecek bu bölgenin polimorfizmlerini bulmayı amaçlamıştır. Araştırmada bildirilen IL-10'un fonksiyonel gen polimorfizminin diyabet patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Ancak bu polimorfizmlerin hastalığın nefropatik komplikasyonları üzerinde bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (Arababadi ve ark., 2012).

IL-10 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) genotiplemesini ve kan kimyası, plazma IL-10, TNF- α ve monosit kemoatrakt protein-1 (MCP-1) ve idrar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma MCP-1, IL-10(-592) genotipinin DM'deki sitokin ekspresyonları ile önemli bir ilişki sergilediğini göstermiştir. IL-10(-592) AA'da önemli ölçüde daha yüksek TNF- α ve daha düşük plazma IL-10 seviyeleri gözlenirken, IL10(-592) CC genotipine sahip hastalarda daha yüksek bir idrar MCP-

1 seviyesi bulunmuştur. Bu nedenle, IL-10(-592) promoter polimorfizmlerinin, T2DM hastalarında nefropati riskinin bir göstergesi olabilecek IL-10 ve MCP-1 üretimini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır (Kung ve ark., 2010).

İnterlökin 10 (IL10) gen tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) _1082 G/A (rs1800896), _819 T/C (rs1800871) ve _592 A/C (rs1800872) ve T2DM riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışmada, _1082 GA genotipini taşıyan hastaların, _592 AC genotipini taşıyan hastalarda olduğu gibi, T2DM riskinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Hem _1082 GA+GG hem de _592 AC+AA genotiplerini taşıyan deneklerde, T2DM riski önemli ölçüde artmıştır. SNP'ler _1082G/A ve _592 A/C, T2DM riskini artırmıştır (Bai, 2014).

IL-18

İnterlökin-18 (interferon-gama indükleyici faktör), insanlarda IL18 geni tarafından kodlanan bir proteindir (Okamura ve ark., 1995). Bu gen tarafından kodlanan protein, proinflamatuvar bir sitokindir. IL-18, IL-1 süper ailesine ait olan ve makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. IL-18, interlökin-18 reseptörüne bağlanarak çalışır ve IL-12 ile birlikte, lipopolisakkarid (LPS) gibi mikrobiyal ürünlerle enfeksiyonun ardından hücre aracılı bağışıklığı indükler. IL-18, fizyolojik rolünün yanı sıra, bazı enflamatuvar bozukluklardaki rolünü öne süren şiddetli enflamatuvar reaksiyonları da indükleyebilir.

İnsülin üreten adacık β hücreleri, IL-18 salgılar ve T hücrelerinde IFN- γ 'yı indükler (Frigerio ve ark., 2002). IL-18, plak destabilizasyonunda bir rolü olan aterosklerotik plaklarda yüksek oranda eksprese edilir (Malat ve ark., 2001). T2DM hastalarında ve çocuklarda artmış plazma IL-18 seviyeleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, obezite ve insülin direnci, IL-18 plazma seviyesi ile hiçbir korelasyon göstermemiştir. İnsanlarda IL-18 geni, bir diyabet duyarlılık lokusu olan Idd2'nin bulunduğu kromozom 11q22.2-22.3 üzerinde bulunur (Sarvetnick, 1997).

IL-18 polimorfizmlerinin Tip 1 diyabetli rolünü belirlemeye yönelik bir çalışma, IL-18 gen polimorfizmlerinin allel ve genotip frekanslarının, Tip 1 diyabetik hastalar ve kontrollerin tüm grubunda benzer olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, hastaları diyabet başlangıç yaşına göre kategorize etmek, başlangıçta ileri yaştaki hastalar ve kontrol denekleri arasında -137 konumundaki genotip dağılımında önemli bir fark ortaya çıkarmıştır. -137 konumundaki C alelinin frekansı bu hastalarda kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu oraya konulmuştur. Dahası, bu hasta alt grubunda -607AA / -137CC genotip kombinasyonu ile Tip 1 diyabete duyarlılık arasında bir ilişki varlığı bildirilmiştir (Mojtahedi ve ark., 2006).

Adiponektin

Adiponektin, insanlarda ADIPOQ geni tarafından kodlanan bir proteindir (Maeda ve ark., 1996). Yağ asidi parçalanmasının yanı sıra glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. Adiponektinin ana insülin sensitize edici etkisi, hepatik glukoneogenezdeki azalma ve kas glukoz taşınmasındaki artıştan ve ikinci olarak ATP üretimini artırmak amacıyla periferik dokularda enerji tüketiminin ve yağ asidi oksidasyonunun artmasından kaynaklanır. Bu etkilerin yanı sıra, adiponektinin insülin sekresyonu üzerindeki potansiyel rolü ve aynı zamanda merkezi eylem yoluyla enerji harcamaları da araştırılmıştır. Klinik, deneysel hayvan ve genetik çalışmalardan elde edilen biriken kanıtlar, hipoadiponektinemi ile insülin direnci / Tip 2 diyabet arasında yakın bir ilişkiyi desteklemektedir. Klasik sitokinlerin ve adipositokinlerin metabolik sendrom ve ilişkili hastalık durumlarındaki rolü tanımlandığında bu yana, bazı çalışmalar T2DM patogenezinde aktive edilmiş doğal bağışıklığın rolünü göstermiştir (Pickup, 2004). Adiponektin dolaşımdaki glikoz ve lipid seviyelerinin homeostatik kontrolünde rol oynar (Scherer ve ark., 1995). Azalmış adiponektin seviyeleri obez, insüline dirençli ve T2DM hastalarında bildirilmiştir. Adiponektin, glikoz/lipid homeostaz fosforilasyonunu ve adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinazın aktivasyonunu düzenler. Bu nedenle, yüksek adiponektin seviyeleri azalmış T2DM riski ile ilişkilidir (Devadrita ve ark., 2011; Li, 2013; Meredith ve ark., 2009).

TNF- α

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), sistemik inflamasyonda rol oynayan bir adipositokindir ve akut faz reaksiyonunu uyarır. TNF- α esas olarak makrofajlar ve ayrıca adipositler dahil çok çeşitli diğer hücreler tarafından salgılanır. TNF- α , insülin transdüksiyonunu inhibe eder ve glikoz metabolizması üzerinde bir etkiye sahiptir. TNF- α metabolizmasındaki bozukluklar, obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklarda rol oynamıştır. Bu durum TNF- α metabolizmasındaki bozulmaların Tip 2 diabetes mellitus başlangıcını ve hastalığın ilerlemesini etkileyebileceğini göstermektedir. TNF- α 'nın tirozin kinaz aktivitesini azalttığı için olası bir insülin direnci ve diyabet aracısı olduğu bildirilmektedir (Hotta ve ark., 2000).

Ayrıca, TNF- α , insülin sinyali inhibe eder ve sekresyonunu bozar. TNF- α , IL-6 ile etkileşime girerek ekspresyonunu düzenler ve kendini aşağı doğru düzenler (Terr ve ark., 2000). İnsanlarda, TNF- α için gen, kromozom 6p21'e eşlenir. TNF- α genindeki SNP'lerden biri, transkripsiyonel aktivitede iki kat artış göstermiştir. TNF- α promoter – 308 G/A polimorfizminin T2DM ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışma, A allelinin alelik frekansının vaka ve kontrol katılımcıları arasında önemli ölçüde farklı olduğunu göstermektedir. Genotip GA ve AA'nın T2DM için sırasıyla 2.24 ve 3.18 kat artmış risk ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, -308 G / A polimorfizminin baskın modelinin T2DM için daha yüksek bir riske sahip olduğu bulunmuştur. -308 G / A varyasyonunun GA + AA genotiplerini taşıyan T2DM'li bireyler, GG genotipini taşıyanlara göre önemli ölçüde daha düşük açlık plazma insülinine sahip olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla bulgular, bu popülasyonda TNF- α promoter -308 G / A polimorfizmi ile T2DM arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Golshani ve ark., 2015).

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α ; G308A) ve interlekin 6 (IL-6; C-174G) genlerinin promoter polimorfizmlerinin rolünü araştırmak için yapılan bir çalışma, bozulmuş glukoz toleransından (IGT) Tip 2 diyabete dönüşümü öngörmektedir. TNF- α geninin –308A aleli, G-308G genotipine kıyasla Tip 2 diyabet için yaklaşık iki kat daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Hem TNF- α geninin A aleline hem de

IL-6 geninin C-174C genotipine sahip denekler, risk genotipi olmayan deneklere göre 2,2 kat daha yüksek Tip 2 diyabet geliştirme riskine sahip olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla, TNF- α geninin promotor polimorfizminin (G308A) 308A aleli, IGT'den Tip 2 diyabete dönüşüm için bir öngörücüdür. Ayrıca, bu polimorfizm, IL-6 geninin C-174C genotipi ile bir gen-gen etkileşimine sahip olduğu vurgulanmıştır (Kubaszek ve ark., 2003).

Tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa-308G / A polimorfizminin uzun zamandır Tip 2 diyabetle ilişkili bir gen varyantı olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. TNF-alfa-308A varyantının artmış Tip 2 diyabet riski ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için güncellenmiş bir meta analiz yapılmıştır. 38 makalede toplam 38 vaka-kontrol çalışması yer almıştır. Sonuçların istatistiksel analizleri, TNF-alfa-308G / A polimorfizminin, baskın bir modelde, özellikle de A mutasyonunun Asyalı taşıyıcıları (GA + AA) için artmış Tip 2 diabetes mellitus riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Stumvoll ve ark., 2015).

T2DM, birçok farklı genin birbirleri ve çevre ile karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıktığı için klinik görünümü de daha karmaşık ve heterojendir. Bu karmaşık genetik yapının incelenmesi T2DM patogenezinin aydınlatılması, diyabet ve komplikasyonların gelişimi açısından riskli bireylerin belirlenmesi, genom-ilaç etkileşimlerinin aydınlatılarak hastaların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için önemli bilgiler sağlayabilir.

Yapacağımız bu çalışmadaki motivasyon kaynağımız, insidansı sürekli artan T2DM hastalığının genetik profilinin açığa çıkması için yapılan çalışmalara bir yenisini ekleyerek hastalığın profilinin anlaşılmasına katkıda bulunma isteğidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Materyaller

2.1.1. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

PCR buffer (Bioron)

PCR buffer (Fermentas)

MgCl₂ (Bioron)

dNTP (Fermentas)

Primerler (MWG)

Taq DNA polimeraz (Bioron)

PCR marker ve yükleme boyası (Fermentas)

Restriksiyon enzimleri (Fermentas)

%10'luk 1,0 mm Criterion TBE hazır jel (Biorad)

Sarı, mavi, beyaz ve jel yükleme uçları (Corning)

Eppendorf tüpler (0,2 ve 0,5 ml) (Treff Lab)

Mikropipetler (10 µl, 20 µl, 200 µl) (Eppendorf)

Etidium bromür (Applichem)

TBE Buffer (Biochrome)

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

-80°C'lik derin dondurucu (Snijders Scientific, Heto Ultra Freeze)

-20°C'lik derin dondurucu (Bosch)

Otoklav (Sanyo, MAC-235 EX)

Rotatör (Labinco)

Mikrosantrifüj (Hermle Z 160 M)

Vortex (Labinco L46)

Isıtıcı Blok (Grant Boeckel)

Spektrofotometre (WPA Biowave spectrophotometer S2100)

Laminar flow kabinleri (Bilser, Biohazard Clean Air)

Jel görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat, TCP-20-MX)

Thermal cyclers (Thermo Hybaid PCR Express)

Elektroforez Tankı (Biorad Criterion Cell)

Elektroforez güç kaynağı (Power Pac Basic)

2.2. Kullanılan Metotlar

2.2.1. Deney Kurgusu

Deney 305 T2DM hastalığına sahip hasta birey (158 erkek birey ve 147 kadın birey) ile 150 T2DM hastalığına sahip olmayan sağlıklı bireyden (79 erkek birey ve 71 kadın birey) toplanan kanlarla yapılmıştır. Hasta bireylerin kan örnekleri Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü'ne başvuran, WHO kriterlerine göre T2DM teşhisi konulmuş ve 30-70 yaş arasındaki hastalardan

toplanmıştır. Sağlıklı bireylerin kanları ise 30-70 yaş arası, yine aynı bölüme başvuran T2DM teşhisi olmayan bireylerden ve yine T2DM teşhisi hiç konulmamış hastane çalışanlarından toplanmıştır. Hasta bireyler arasında komplikasyon ayırımı yapılmamış, hem hasta hem kontrol grubuna ayrıntılı anket formları doldurtulmuştur. Daha sonra ‘Bulgular’ kısmında bahsedilecek olan anamnez-polimorfizm varlığı raporları da bu anketlerden yararlanarak yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait kanlar toplanmadan önce hastalara ‘Bilgilendirilmiş Hasta Onay Formları’ ve anketler doldurultulmuş ve Ankara Numune Hastanesi Endokrinoloji Kliniği’nde kan numuneleri toplanmıştır. Hasta ve kontrol grubundan 5 ml kan numunesi EDTA’lı tüplere alınmış, soğuk zincir şartları bozulmadan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’na taşınmıştır. Laboratuvara ulaştırılan kan numunelerinin DNA izolasyonları yapılarak bu DNA numuneleri deney yapılana kadar -20°C’de yine aynı araştırma laboratuvarında saklanmıştır.

Uygun şartlarda ileri analizler için bekletilen DNA numuneleri daha sonra PCR (Polymerase Chain Reaction) ve RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) teknikleri kullanılarak genotipleme deneyleri yapılmıştır. Deneylerinin sonucunda IL-1 β , KJNC11 ve TCF7L2 genlerindeki mutasyona uğramış bölgeler tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar çeşitli istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

2.2.2. Genotiplerin Belirlenmesi

2.2.2.1. IL-1 β (+3953) Polimorfizminin Belirlenmesi

IL-1 β sitokinin düzenleyici genindeki +3953 polimorfizmi Yücesoy ve arkadaşlarının (2001) yöntemine göre saptanmıştır. IL-1 β genindeki +3953 polimorfizm analizleri, PCR ve RFLP yöntemleri kullanılarak yapılmıştır.

50 μ l toplam reaksiyon karışımı, 5 μ l 10x PCR buffer, 100 mM MgCl₂, 100 μ mol dNTP karışımı, 65 pmol IL β - α primerleri sense-ileri (5'-CTC AGG TGT CCT CGA AGA AAT CAA A-3') ve antisense-geri (5'-GCT TTT TTG CTG TGA GTC CCG-3'), 5 000 U Taq DNA polimeraz, ve 50 ng DNA içermektedir.

PCR koşulları ise, denatürasyon basamağı (95°C 2 dakika, 1 döngü), primerlerin yapışma basamağı (95°C 1 dakika, 67,5°C 1 dakika, 72°C 1 dakika, 35 döngü) ve sentez basamağı (72°C 5 dakika, 1 döngü) olacak şekilde ayarlandı.

PCR ürünü %10'luk TBE içeren hazır jelde PAGE elektroforezine tabi tutulmuştur. Ürün ise 182 bp (baz çifti)'de bant vermiştir.

PCR reaksiyonunu takiben 65°C'de gece boyu *TaqI* restriksiyon enzimi ile kesilerek RFLP yöntemi uygulanmıştır. Enzimle kesim işleminden sonra PAGE elektroforez işlemine geçilmiş ve analiz sonucunda gözlenen 97 ve 85 bp'lik iki bant, yabanıl tip (wild type) genotipini, 182, 97 ve 85 bp'lik üç bant, heterozigot genotipini ve 182 bp'lik bant ise homozigot mutant genotipi varlığını göstermiştir.

2.2.2.2. KCNJ11 E23K Polimorfizminin Belirlenmesi

KCNJ11 E23K polimorfizmi Parvizi ve ark.'nın (2016) yöntemine göre saptanmıştır. KCNJ11 E23K polimorfizmi analizleri, PCR ve RFLP yöntemleri kullanılarak yapılmıştır.

50 μ l toplam reaksiyon karışımı, 5 μ l 10x PCR buffer, 100 mM MgCl₂, 100 μ mol dNTP karışımı, 45 pmol KCNJ11 primerleri sense-ileri (5'-GAC TCT GCA

GTG AGG CCC TA-3') ve antisense-geri (5'-ACG TTG CAG TTG CCT TTC TT-3'), 5 000 U Taq DNA polimeraz, ve 50 ng DNA içermektedir.

PCR koşulları ise, denatürasyon basamağı (94°C 5 dakika, 1 döngü), primerlerin yapışma basamağı (94°C 45 saniye, 61°C 1 dakika, 72°C 1 dakika, 35 döngü) ve sentez basamağı (72°C 1 dakika, 1 döngü) olacak şekilde ayarlandı.

PCR ürünü %10'luk TBE içeren hazır jelde PAGE elektroforezine tabi tutulmuştur. Ürün ise 210 bç (baz çifti)'de bant vermiştir.

PCR reaksiyonunu takiben 65°C'de gece boyu *BanII* restriksiyon enzimi ile kesilerek RFLP yöntemi uygulanmıştır. Enzimle kesim işleminden sonra PAGE elektroforez işlemine geçilmiş ve analiz sonucunda gözlenen 178 ve 32 bç'lik iki bant yabanıl tip (wild type) genotipini, 178, 150, 60 ve 32 bç'lik dört bant heterozigot genotipini ile 150 ve 60 bç'lik iki bant ise homozigot mutant genotipi varlığını göstermiştir

2.2.2.3. TCF7L2 Polimorfizminin Belirlenmesi

TCF7L2 polimorfizmi Erkoc Kaya ve ark.'nın (2017) yöntemine göre saptanmıştır. TCF7L2 polimorfizmi analizleri, PCR ve RFLP yöntemleri kullanılarak yapılmıştır.

50 µl toplam reaksiyon karışımı, 5 µl 10x PCR buffer, 100 mM MgCl₂, 100 µmol dNTP karışımı, 50 pmol TCF7L2 primerleri sense-ileri (5'-GAG AGC TAA GCA CTT TTT AGG TA-3') ve antisense-geri (5'-CTG ACA TTG ACT AAG TTA CTT GC-3'), 5 000 U Taq DNA polimeraz, ve 50 ng DNA içermektedir.

PCR koşulları ise, denatürasyon basamağı (94°C 5 dakika, 1 döngü), primerlerin yapışma basamağı (94°C 30 saniye, 58,2°C 30 saniye, 72°C 30 saniye, 35 döngü) ve sentez basamağı (72°C 2 dakika, 1 döngü) olacak şekilde ayarlandı.

PCR ürünü %10'luk TBE içeren hazır jelde PAGE elektroforezine tabi tutulmuştur. Ürün ise 113 bç (baz çifti)'de bant vermiştir.

PCR reaksiyonunu takiben 37°C'de gece boyu *RsaI* restriksiyon enzimi ile kesilerek RFLP yöntemi uygulanmıştır. Enzimle kesim işleminden sonra PAGE elektroforez işlemine geçilmiş ve analiz sonucunda gözlenen 113 bç'lik tek bant yabanıl tip (wild type) genotipini, 113, 91 ve 22 bç'lik üç bant heterozigot genotipini ile 91 ve 22 bç'lik iki bant ise homozigot mutant genotipi varlığını göstermiştir.

2.2.3. Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler ‘‘IBM SPSS Version 23 for Windows and MacOS’’ programı ile yapılmıştır. Deneylerde kullanılan numunelere ait bireylerin demografik özellikleri belirlenmiş ve ortalaması, standart sapması hesaplanmıştır. Bununla birlikte kontrol ve hasta grubuna verilen anket formları sonucunda diyabet süreleri, sigara kullanma alışkanlıklarına ait sonuçlar ve iki grup arasındaki farklılıklar hesaplanmıştır.

Deney sonuçları ile elde edilen verilerle IL-1 β , KCNJ11, TCF7L2 polimorfizmleri için genotip dağılımları belirlenerek alel frekansları hesaplanmıştır. Araştırılan gen bölgelerinde meydana gelen polimorfizmin hastalığın gelişimi üzerine etkili olup olmadığı, etkili ise Tip 2 DM hastalığının artma riskindeki rolünün ne olduğunu bulmak için Odds Ratio (OR) değeri saptanmıştır. Bu değerler hesaplanırken güvenlik aralığı (Confidence Interval -CI) %95 olarak seçilmiştir.

Kontrol ve hasta gruplarından açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, üre, kreatinin, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı gibi diğer biyokimya değerleri de alınmıştır. Bu iki grup arasında verilerin ortalamaları, standart sapmaları bulunmuş; ayrıca Bağımsız-T Testi kullanılarak farklılıkların anlamlılık değeri saptanmaya çalışılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Demografik Bulgular ve Anamnez Bulguları

Çalışmaya kontrol grubu olarak 150 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan bireylerin yaşları 30 ve 70 arasında değişmektedir. Aynı zamanda bu grupta 79 sağlıklı erkek birey ve 71 sağlıklı kadın birey yer almaktadır. Kontrol grubunda yer alan erkek bireylerin yaş ortalaması $49,16 \pm 8,88$ (ortalama $\pm$ standart sapma) olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda yer alan kadın bireylerin yaş ortalaması $46,29 \pm 7,81$ (ortalama $\pm$ standart sapma) olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda yer alan 150 bireyin genel yaş ortalaması $47,76 \pm 8,23$ (ortalama $\pm$ standart sapma) olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya hasta grubu olarak ise 305 Tip 2 diyabete sahip birey dahil edilmiştir. Bu hastaların yaşları ise 30 ile 70 arasında değişmektedir. Bu grupta yer alan hasta bireylerden 158'inin erkek, 147'sinin kadın olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunda yer alan erkek bireylerin yaş ortalaması $47,69 \pm 12,03$ (ortalama $\pm$ standart sapma) olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda yer alan kadın bireylerin yaş ortalaması $49,63 \pm 10,71$ (ortalama $\pm$ standart sapma) olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması ise $48,79 \pm 10,75$ olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol ve hasta grubundaki deneklere ait demografik bilgiler

Paratmetre	Erkek	Kadın	Genel
Kontrol Grubu			
Birey Sayısı	79	71	150
Yaş (Ortalama $\pm$ SH)	49,16 $\pm$ 8,88	46,29 $\pm$ 7,81	47,76 $\pm$ 8,23
Hasta Grubu			
Birey Sayısı	158	147	305
Yaş (Ortalama $\pm$ SH)	47,69 $\pm$ 12,03	49,63 $\pm$ 10,71	48,79 $\pm$ 10,75

Bunun dışında gruplar ayrıca sigara kullanma özelliklerine göre de değerlendirilmiştir. Sigara kullanma oranlarına bakıldığında en çok sigara içen grubun kontrol grubundaki erkek bireylerde meydana geldiği görülmüştür (% 46,84). En az sigara içen grubun da kontrol grubundaki kadın bireyler olduğu kaydedilmiştir (% 21,13) (Çizelge 3.2).

Bahsedilen demografik verilere ek olarak çalışmaya katılan bireylerin diyabet süreleri de kaydedilerek ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Kontrol grubuna dahil olan bireyler sağlıklı bireyler oldukları için bu gruba ait bireylerin diyabet süresi sıfırdır. Hasta grubuna ait bireylerin diyabet süreleri ise erkek hastalar için $12,78 \pm 4,41$ olarak hesaplanmıştır. Kadın hastalar için ise bu sayılar $11,66 \pm 4,08$ olarak hesaplanmıştır. Tüm hasta grubu dahil edildiğinde ise yaklaşık diyabet süresi $12,22 \pm 4,28$ olarak bulunmuştur (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Kontrol ve hasta grubuna ait anamnez bulguları

Parametre	Erkek	Kadın	Genel
Kontrol Grubu			
Diyabet Süresi (Ortalama $\pm$ SH)	-	-	-
Sigara İçme Durumu - İçen Birey Sayısı (%) - İçmeyen Birey Sayısı (%)	37 (46,84) 42 (53,16)	15 (21,13) 56 (78,87)	52 (34,67) 98 (65,33)
Hasta Grubu			
Diyabet Süresi (Ortalama $\pm$ SH)	12,78 $\pm$ 4,41	11,66 $\pm$ 4,08	12,22 $\pm$ 4,28
Sigara İçme Durumu - İçen Birey Sayısı (%) - İçmeyen Birey Sayısı (%)	55 (34,81) 103 (65,19)	48 (32,65) 99 (67,35)	103 (33,77) 202 (66,23)

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Deney ve kontrol grubuna ait bireylerin vücut kitle indeksi de dahil olmak üzere biyokimyasal parametrelere ait ortalamalar ve standart sapmaları Çizelge 3.3’de gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre total kolesterol ve HDL parametreleri dışında incelenen vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, HbA1c, trigliserit, LDL, VLDL ve albümin/kreatinin oranı parametreleri hasta grupta kontrole göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. Bu artış, Vücut Kitle İndeksi parametresinde $P<0,05$ iken, diğer anlamlı parametrelerde ise $P<0,001$ düzeyinde olmuştur.

Çizelge 3.3. Kontrol ve hasta gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu
Vücut Kitle Endeksi (BMI)	25,87 ± 2,98	34,70 ± 4,88 ^a
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	89,15 ± 14,52	215,98 ± 31,60 ^b
HbA1c (%)	5,27±0,19	12,25 ± 0,79 ^a
Total Kolesterol	183,52 ± 32,39	207,84 ± 40,23
Trigliserit (mg/dl)	119,37 ± 30,31	197,06 ± 37,33 ^a
HDL (mg/dl)	49,73 ± 5,64	46,70 ± 8,23
LDL (mg/dl)	109,24 ± 15,96	155,11 ± 23,48 ^a
VLDL (mg/dl)	21,77 ± 9,61	37,90 ± 10,01 ^a
Albumin/Kreatin Oranı	0,35 ± 0,09	1,14 ± 0,82 ^a

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,001$

Çizelge 3.4. Tip 2 Diyabet hastalığının olası risk faktörlerinin çoklu regresyon analizi

Risk faktörü	OR (%95 CI)
Vücut Kitle İndeksi	2,01 (1,25-3,27) ^b
Yaş	1,02 (0,39-1,71)
Sigara içimi	1,25 (0,73-1,88)
HbA1c (%)	1,97 (1,32-3,91) ^a
AKŞ (mg/dl)	0,86 (0,49-1,33)
Trigliserit (mg/dl)	1,86 (1,13-2,97) ^a
Total kolesterol (mg/dl)	0,79 (0,54-1,46)
HDL (mg/dl)	0,35 (0,17-1,35)
LDL (mg/dl)	2,22 (1,66-4,52) ^b
VLDL (mg/dl)	2,05 (1,40-3,81) ^b
Albümin/kreatinin oranı	0,79 (0,44-1,24)

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$

Diyabet hastalığının olası risk faktörleri arasında sayılan Vücut Kitle İndeksi, yaş, sigara içimi, HbA1c, AKŞ, trigliseritler, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve albumin/kreatinin oranının parametrelerinin çalışmamızda hastalığın üzerindeki olası etkisi çoklu regresyon analizi yapılarak saptanmaya çalışılmış olup sonuçlar Çizelge 3.4’de sunulmuştur. Sonuçlar dikkate alındığında; HbA1c ve trigliseritler ($p<0,05$) ile Vücut kitle indeksi, LDL ve VLDL ($p<0,01$) Tip 2 diyabet hastalığının gelişiminde önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur.

3.3. Genotipik Bulgular

3.3.1. IL-1 β (+3953) Genotip Bulguları

150 kişiden oluşan kontrol grubunda IL-1 β (+3953) gen polimorfizmlerine bakıldığında bu 150 kişiden 108’sinin yabancı tip genotipe (1/1 aleli) sahip olduğu görülmüştür. Bu da kontrol grubu popülasyonunun % 72,0’sine karşılık gelmektedir. Heterozigot genotipe (1/2 aleli) sahip bireylerin sayısı 28, homozigot mutant genotipe (2/2 aleli) sahip bireylerin sayısı ise 14 olarak bulunmuştur. Bunlar da sırasıyla kontrol grubu popülasyonunun % 18,7’ini ve % 9,3’ünü oluşturmaktadır. Kontrol grubuna ait IL-1 β (+3953) gen polimorfizm sonuçları Çizelge 3.5’de gösterilmiştir.

305 kişiden oluşan hasta grubunda IL-1 β (+3953) gen polimorfizmlerine bakıldığında bu 305 kişiden 140’inin yabancı tip genotipe (1/1 aleli) sahip olduğu görülmüştür. Bu da kontrol grubu popülasyonunun % 45,9’sine karşılık gelmektedir. Heterozigot genotipe (1/2 aleli) sahip bireylerin sayısı 101, homozigot mutant genotipe (2/2 aleli) sahip bireylerin sayısı ise 64 olarak bulunmuştur. Bunlar da sırasıyla kontrol grubu popülasyonunun % 33,1’ini ve % 21,0’ünü oluşturmaktadır.

Hasta grubuna ait IL-1 β (+3953) gen polimorfizm sonuçları Çizelge 3.6'da gösterilmiştir.

3.3.2. KCNJ11 E23K Genotip Bulguları

150 kişiden oluşan kontrol grubunda KCNJ11 E23K gen polimorfizmlerine bakıldığında bu 150 kişiden 115'sinin yabancı tip genotipe (1/1 aleli) sahip olduğu görülmüştür. Bu da kontrol grubu popülasyonunun % 76,7'sine karşılık gelmektedir. Heterozigot genotipe (1/2 aleli) sahip bireylerin sayısı 23, homozigot mutant genotipe (2/2 aleli) sahip bireylerin sayısı ise 12 olarak bulunmuştur. Bunlar da sırasıyla kontrol grubu popülasyonunun % 15,3'ünü ve % 8,0'ini oluşturmaktadır. Kontrol grubuna ait KCNJ11 E23K gen polimorfizm sonuçları Çizelge 3.5'de gösterilmiştir.

305 kişiden oluşan hasta grubunda KCNJ11 E23K gen polimorfizmlerine bakıldığında bu 305 kişiden 161'sinin yabancı tip genotipe (1/1 aleli) sahip olduğu görülmüştür. Bu da kontrol grubu popülasyonunun % 52,8'ine karşılık gelmektedir. Heterozigot genotipe (1/2 aleli) sahip bireylerin sayısı 87, homozigot mutant genotipe (2/2 aleli) sahip bireylerin sayısı ise 57 olarak bulunmuştur. Bunlar da sırasıyla kontrol grubu popülasyonunun % 28,5'ini ve % 18,7'sini oluşturmaktadır. Hasta grubuna ait KCNJ11 E23K gen polimorfizm sonuçları Çizelge 3.6'da gösterilmiştir.

3.3.3. TCF7L2 Genotip Bulguları

150 kişiden oluşan kontrol grubunda TCF7L2 gen polimorfizmlerine bakıldığında bu 150 kişiden 105'inin yabancı tip genotipe (1/1 aleli) sahip olduğu

görülmüştür. Bu da kontrol grubu popülasyonunun % 70,0'ine karşılık gelmektedir. Heterozigot genotipe (1/2 aleli) sahip bireylerin sayısı 33, homozigot mutant genotipe (2/2 aleli) sahip bireylerin sayısı ise 12 olarak bulunmuştur. Bunlar da sırasıyla kontrol grubu popülasyonunun % 22,0'sini ve % 8,0'ini oluşturmaktadır. Kontrol grubuna ait TCF7L2 gen polimorfizm sonuçları Çizelge 3.5'de gösterilmiştir.

305 kişiden oluşan hasta grubunda TCF7L2 gen polimorfizmlerine bakıldığında bu 305 kişiden 155'inin yabancıl tip genotipe (1/1 aleli) sahip olduğu görülmüştür. Bu da kontrol grubu popülasyonunun % 50,8'ine karşılık gelmektedir. Heterozigot genotipe (1/2 aleli) sahip bireylerin sayısı 91, homozigot mutant genotipe (2/2 aleli) sahip bireylerin sayısı ise 59 olarak bulunmuştur. Bunlar da sırasıyla kontrol grubu popülasyonunun % 29,8'ini ve % 19,4'ünü oluşturmaktadır. Hasta grubuna ait TCF7L2 gen polimorfizm sonuçları ise Çizelge 3.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. Kontrol grubu genotipleri

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
1	1/1	1/1	1/1
2	1/2	1/1	2/2
3	1/1	1/1	1/1
4	1/1	1/2	1/1
5	1/2	1/1	1/1
6	1/1	1/1	1/1
7	1/1	1/1	1/2
8	1/1	2/2	1/1
9	2/2	2/2	1/1
10	1/2	1/1	1/1
11	1/1	1/1	1/1
12	1/1	1/2	2/2
13	1/1	1/1	1/1
14	1/2	1/1	1/1
15	1/1	1/1	1/2
16	1/1	1/1	1/1
17	1/1	1/1	1/1

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
18	1/1	1/1	1/1
19	1/2	1/1	2/2
20	1/1	1/1	1/1
21	1/1	1/2	1/1
22	1/1	1/1	1/2
23	1/1	1/1	1/1
24	1/2	2/2	1/1
25	1/1	1/1	1/1
26	1/1	1/1	1/1
27	1/1	1/1	1/1
28	1/1	1/2	1/1
29	1/1	1/1	1/1
30	1/1	1/1	1/1
31	1/2	1/1	1/1
32	1/2	1/2	2/2
33	1/1	1/1	1/1
34	1/2	1/1	1/2
35	1/1	1/1	1/1
36	2/2	1/1	1/1
37	1/1	1/1	1/1
38	1/2	2/2	1/1
39	1/1	1/2	1/1
40	1/1	1/1	2/2
41	1/2	1/1	1/1
42	1/1	1/1	1/2
43	1/1	1/1	1/1
44	2/2	1/1	1/1
45	1/1	1/1	1/1
46	1/1	1/2	2/2
47	1/1	1/1	1/1
48	1/1	1/1	1/1
49	1/1	1/2	1/2
50	1/1	1/1	1/2
51	1/2	1/2	1/2
52	1/1	1/1	1/2
53	1/1	1/1	1/1
54	1/1	1/1	1/1
55	1/1	1/1	1/1
56	1/1	1/1	1/2
57	1/2	2/2	1/1
58	1/1	1/1	1/1
59	2/2	1/1	1/2

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
60	1/1	1/1	1/1
61	1/1	1/1	1/1
62	1/2	1/2	2/2
63	1/1	1/1	1/1
64	1/1	1/1	1/1
65	1/1	1/2	1/2
66	1/1	1/1	1/1
67	1/2	1/1	1/1
68	1/1	1/1	1/1
69	1/1	1/1	1/2
70	1/1	1/1	1/1
71	1/1	1/1	1/1
72	1/1	1/1	1/1
73	1/2	2/2	1/2
74	1/1	1/2	1/2
75	1/1	1/1	1/2
76	1/1	1/1	1/1
77	2/2	1/2	2/2
78	1/2	1/1	1/2
79	1/1	1/1	1/1
80	1/1	1/1	1/2
81	2/2	1/2	1/2
82	2/2	1/2	1/1
83	1/1	2/2	1/2
84	1/1	1/1	1/1
85	1/2	1/1	1/1
86	1/1	1/1	1/2
87	1/1	1/1	1/1
88	1/1	1/1	1/1
89	1/2	1/1	2/2
90	1/1	1/1	1/1
91	1/1	1/1	1/2
92	2/2	1/2	1/1
93	1/1	1/1	1/1
94	1/1	1/1	1/1
95	1/1	1/1	1/1
96	1/1	2/2	1/1
97	1/1	1/1	1/2
98	1/1	1/1	1/1
99	1/1	1/1	1/1
100	2/2	1/1	1/1
101	1/1	1/1	1/2

Numara	IL-1β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
102	1/2	1/2	1/1
103	1/1	1/1	1/1
104	1/1	1/1	2/2
105	1/2	1/1	1/2
106	1/1	1/1	1/1
107	1/1	1/1	1/1
108	1/1	1/1	1/2
109	1/1	1/1	1/1
110	1/1	1/1	1/1
111	1/2	1/1	1/1
112	1/2	1/2	1/1
113	1/1	1/2	1/2
114	1/1	1/1	1/1
115	1/1	1/1	1/1
116	1/1	1/1	1/1
117	2/2	2/2	1/2
118	1/1	1/1	1/1
119	1/2	1/1	1/1
120	1/1	1/1	1/1
121	1/1	1/2	1/2
122	2/2	2/2	1/1
123	1/1	1/1	1/1
124	1/1	1/1	1/1
125	1/1	1/1	1/1
126	1/1	1/1	2/2
127	1/1	1/1	1/2
128	2/2	1/1	1/1
129	1/1	1/1	1/1
130	1/2	2/2	1/1
131	1/1	1/1	1/1
132	1/1	1/2	1/1
133	1/1	1/1	1/2
134	1/1	1/1	1/1
135	1/1	1/1	1/1
136	2/2	1/1	1/1
137	1/1	1/1	1/1
138	1/1	1/2	2/2
139	1/2	1/1	1/1
140	1/1	1/1	1/1
141	1/1	1/1	1/1
142	1/2	1/1	1/2
143	1/1	1/2	1/1

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
144	1/1	1/1	1/1
145	1/1	1/1	1/1
146	1/2	2/2	1/1
147	1/1	1/1	1/2
148	1/1	1/1	1/1
149	2/2	1/1	1/1
150	1/1	1/1	1/1

Çizelge 3.6. Hasta grubu genotipleri

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
1	1/2	1/1	1/2
2	1/2	1/1	1/1
3	2/2	2/2	2/2
4	1/1	1/2	1/1
5	1/1	1/2	1/1
6	1/2	1/1	1/1
7	2/2	1/1	2/2
8	1/1	1/2	1/1
9	1/1	1/1	1/1
10	2/2	2/2	1/2
11	1/2	1/1	1/1
12	1/1	1/2	2/2
13	2/2	2/2	1/1
14	2/2	1/1	1/1
15	2/2	1/2	1/2
16	1/1	1/1	1/1
17	1/1	1/2	1/1
18	1/2	1/1	2/2
19	2/2	2/2	1/1
20	1/1	1/1	1/2
21	2/2	1/2	1/1
22	1/1	1/1	1/2
23	1/1	1/2	1/1
24	1/2	1/2	1/1
25	1/2	1/2	1/1
26	1/1	1/2	1/1
27	1/2	1/2	1/2
28	1/1	1/1	1/2
29	1/1	1/1	1/2

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
30	1/2	2/2	1/1
31	1/2	1/2	1/1
32	1/1	1/2	1/1
33	1/2	1/1	1/1
34	1/1	1/1	1/1
35	2/2	2/2	2/2
36	1/1	1/2	1/1
37	1/2	1/2	1/1
38	1/2	1/1	1/1
39	1/1	2/2	2/2
40	1/1	1/2	1/2
41	2/2	1/1	1/1
42	1/1	1/1	2/2
43	1/2	2/2	1/1
44	2/2	2/2	1/1
45	1/1	2/2	2/2
46	1/2	2/2	1/2
47	1/1	1/2	1/1
48	2/2	1/2	1/2
49	1/1	1/1	1/1
50	1/2	2/2	1/1
51	1/2	1/2	1/1
52	1/2	2/2	1/1
53	1/2	1/2	2/2
54	1/2	1/1	2/2
55	1/1	1/2	1/2
56	1/1	1/1	1/1
57	2/2	2/2	1/2
58	2/2	1/2	1/1
59	1/2	1/2	2/2
60	1/1	1/1	1/1
61	1/2	1/1	1/1
62	1/1	2/2	2/2
63	1/2	1/2	1/2
64	2/2	1/2	1/2
65	1/1	1/2	1/1
66	1/2	1/1	2/2
67	1/1	1/1	1/1
68	2/2	1/2	1/2
69	1/1	1/1	1/2
70	1/2	1/2	2/2
71	1/2	1/1	1/1

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
72	1/2	1/1	1/2
73	1/1	1/1	1/2
74	1/1	1/2	1/1
75	2/2	1/2	1/1
76	1/2	1/1	1/2
77	1/2	1/1	1/2
78	1/2	2/2	1/1
79	1/2	1/1	2/2
80	1/1	1/1	1/1
81	2/2	2/2	2/2
82	1/1	1/2	1/1
83	2/2	2/2	2/2
84	1/1	1/1	1/1
85	1/2	1/1	1/2
86	1/1	1/2	1/2
87	1/2	1/1	1/1
88	2/2	1/1	1/2
89	2/2	2/2	2/2
90	1/1	1/2	1/1
91	1/1	1/1	1/1
92	1/2	1/1	1/2
93	1/2	1/2	2/2
94	1/1	1/1	2/2
95	1/1	1/1	2/2
96	1/2	1/2	1/1
97	1/1	1/2	1/2
98	2/2	1/2	1/1
99	1/1	1/1	1/1
100	1/2	1/1	1/1
101	1/2	2/2	1/2
102	1/2	1/1	1/2
103	1/2	1/1	1/2
104	1/1	1/2	1/2
105	2/2	2/2	1/2
106	1/1	1/1	1/1
107	1/2	1/1	1/1
108	1/2	1/2	1/1
109	1/1	1/1	1/2
110	1/2	1/2	2/2
111	1/1	1/1	1/1
112	1/2	1/1	1/2
113	1/1	1/1	1/1

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
114	2/2	1/2	2/2
115	1/1	1/1	1/1
116	1/2	2/2	1/1
117	1/1	1/1	1/1
118	1/1	1/1	1/1
119	2/2	1/2	1/1
120	1/1	1/1	2/2
121	1/2	1/1	1/2
122	1/2	2/2	2/2
123	1/1	1/1	1/1
124	2/2	1/2	1/2
125	1/1	1/2	1/1
126	1/2	1/2	2/2
127	1/1	1/1	1/1
128	1/1	1/1	1/2
129	1/1	2/2	1/1
130	2/2	1/1	2/2
131	1/2	1/2	1/1
132	1/1	1/1	1/2
133	1/1	1/1	1/1
134	2/2	1/1	1/1
135	2/2	2/2	1/2
136	1/2	1/1	2/2
137	1/1	1/1	1/1
138	1/2	2/2	1/1
139	1/1	2/2	1/2
140	1/2	1/2	1/2
141	1/1	1/1	1/2
142	2/2	1/1	1/1
143	2/2	1/2	1/2
144	2/2	1/1	1/1
145	1/1	1/1	2/2
146	1/2	1/1	1/1
147	1/1	2/2	1/1
148	1/2	1/1	1/2
149	1/1	1/1	1/2
150	2/2	2/2	1/2
151	1/1	1/1	1/2
152	1/2	1/1	1/2
153	1/2	1/1	1/1
154	1/1	1/1	1/1
155	1/1	1/1	1/1

Numara	IL-1β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
156	2/2	1/1	1/2
157	1/1	1/1	1/2
158	1/2	1/2	1/1
159	1/1	1/1	2/2
160	1/1	1/1	1/2
161	1/2	1/2	1/1
162	2/2	1/1	1/1
163	1/1	2/2	1/2
164	1/1	1/1	1/1
165	2/2	1/1	2/2
166	1/1	1/2	1/1
167	2/2	1/1	1/2
168	1/1	1/1	2/2
169	1/1	2/2	1/1
170	2/2	1/1	1/1
171	1/1	1/1	1/2
172	1/2	1/2	1/2
173	1/1	1/1	1/1
174	1/1	1/1	1/1
175	2/2	2/2	1/1
176	1/2	1/1	2/2
177	2/2	1/1	1/1
178	1/1	1/2	1/1
179	1/1	1/1	1/2
180	2/2	2/2	1/1
181	1/2	1/1	1/2
182	1/1	1/2	1/1
183	1/2	1/1	1/1
184	1/1	1/2	1/2
185	1/2	1/1	1/1
186	1/1	1/1	2/2
187	2/2	2/2	1/1
188	1/1	1/1	1/2
189	2/2	2/2	1/2
190	1/2	1/2	1/2
191	1/1	1/2	1/2
192	1/1	1/1	1/1
193	1/2	1/1	1/1
194	1/1	1/2	2/2
195	2/2	2/2	1/1
196	1/1	1/1	1/1
197	1/2	1/1	1/1

Numara	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
198	2/2	1/2	1/2
199	1/1	1/1	1/1
200	1/2	1/1	1/1
201	1/1	1/1	1/1
202	1/1	2/2	2/2
203	1/2	1/2	1/2
204	1/1	1/2	1/2
205	1/2	1/1	1/2
206	1/1	1/1	1/1
207	2/2	2/2	1/1
208	1/2	1/2	2/2
209	1/2	1/1	1/1
210	1/2	2/2	1/2
211	2/2	1/1	1/1
212	1/1	1/1	1/1
213	1/1	1/2	2/2
214	1/2	2/2	1/1
215	1/2	1/1	1/2
216	1/1	1/1	1/1
217	2/2	2/2	2/2
218	1/2	2/2	1/1
219	1/2	1/2	1/1
220	1/1	1/1	1/1
221	1/1	1/1	2/2
222	1/1	1/2	1/1
223	1/1	1/1	1/2
224	2/2	2/2	1/1
225	1/2	1/1	2/2
226	1/1	1/1	1/1
227	1/2	1/1	1/2
228	1/1	2/2	1/1
229	2/2	1/1	1/1
230	1/2	1/1	1/2
231	1/1	2/2	1/1
232	1/2	1/1	2/2
233	1/1	1/2	1/1
234	1/1	1/1	1/1
235	1/2	1/1	1/2
236	2/2	1/2	1/1
237	1/1	1/1	2/2
238	1/2	2/2	1/1
239	1/1	1/1	1/1

Numara	IL-1β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
240	2/2	1/2	1/1
241	1/1	1/1	1/2
242	1/2	1/1	1/2
243	1/1	1/2	1/2
244	1/1	1/1	1/1
245	2/2	1/1	2/2
246	1/2	1/2	1/1
247	1/1	1/1	1/2
248	1/1	1/1	1/2
249	1/2	2/2	1/1
250	1/2	1/2	1/2
251	1/1	2/2	1/1
252	2/2	1/1	2/2
253	1/1	1/1	1/1
254	1/2	2/2	1/2
255	1/1	1/1	1/1
256	2/2	1/1	1/2
257	1/1	1/2	1/1
258	1/2	1/1	2/2
259	1/2	1/1	1/1
260	1/2	1/1	1/1
261	1/1	1/2	1/2
262	2/2	1/2	1/2
263	1/2	1/2	1/1
264	1/1	1/1	1/1
265	1/2	1/1	2/2
266	2/2	2/2	1/2
267	1/1	1/1	1/1
268	1/2	1/2	1/2
269	1/1	2/2	2/2
270	1/2	1/2	1/1
271	1/1	1/1	1/2
272	1/1	1/1	1/1
273	1/1	1/1	2/2
274	2/2	1/2	1/1
275	1/1	1/1	1/2
276	1/2	1/1	1/1
277	1/1	1/2	1/1
278	2/2	1/1	2/2
279	1/1	1/1	1/2
280	1/1	2/2	1/1
281	1/1	1/2	1/1

Numara	IL-1β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
282	2/2	1/1	2/2
283	1/1	1/1	2/2
284	1/2	1/2	1/2
285	1/2	1/1	1/1
286	1/1	1/1	1/1
287	1/1	2/2	2/2
288	1/2	1/1	1/2
289	1/1	1/2	1/2
290	1/1	1/2	1/1
291	2/2	1/1	2/2
292	1/1	1/2	1/2
293	2/2	1/1	1/1
294	1/2	1/1	2/2
295	1/1	2/2	2/2
296	1/2	1/1	1/2
297	1/1	1/2	1/1
298	2/2	2/2	2/2
299	1/1	1/1	1/1
300	1/1	1/1	2/2
301	1/2	1/2	1/1
302	1/1	1/1	1/1
303	1/1	2/2	2/2
304	2/2	1/1	1/1
305	1/1	2/2	1/1

IL-1 β , KCNJ11 ve TCF7L genlerinde saptanan genotipik bulgulardan hareketle gözlenen polimorfizmlere bağlı olarak alel frekansları da hesaplanmıştır (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. İncelenen gen polimorfizmlerine göre hesaplanan alel frekansları

Alel	Alel Frekansı		
	IL-1 β (+3953)	KCNJ11 E23K	TCF7L2
Kontrol Grubu			
1/1	0,82	0,85	0,81
2/2	0,18	0,15	0,19
Hasta Grubu			
1/1	0,62	0,67	0,66
2/2	0,38	0,33	0,34

Bunun dışında incelenen gen bölgelerine göre gözlenen polimorfizm sayıları üzerinden her bir bölge için OR (odds ratio) ve CI (güvenlik aralığı) değerleri de hesaplanmıştır. Çizelge 3.8’de yabanıl tip, heterozigot tip ile homozigot mutant tip birey sayıları ve hesaplanan OR ve CI değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 3.8. Genotip Dağılım Sayıları ve Hesaplanan OR (%95 CI) Değerleri

Bölge	1/1 Aleli (%)	1/2 veya 2/2 Aleli (%)	Toplam	OR * (%95 CI)
IL-1β (+3953) Kontrol Hasta	108 (72,0) 140 (45,9)	42 (28,0) 165 (54,1)	150 305	1,00 3,03 (1,9881 - 4,6199)*
KCNJ11 E23K Kontrol Hasta	115 (76,7) 161 (52,8)	35 (23,3) 144 (47,2)	150 305	1,00 2,94 (1,8925 - 4,5636)*
TCF7L2 Kontrol Hasta	105 (70,0) 155 (50,8)	45 (30,0) 150 (49,2)	150 305	1,00 2,26 (1,4909 - 3,4200)*

* p <0,001

Çizelge 3.8’de görüldüğü gibi hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki polimorfizmlerin olası etkisi incelendiğinde, hastalık gelişimi üzerine incelenen üç bölge polimorfizminin de istatistiksel olarak anlamlı etkilediği saptanmıştır ($p<0,001$). IL-1 β (+3953) sitokin gen polimorfizminin Tip 2 diyabet gelişimi açısından hastalık riskini 3.03 kat arttırdığı gözlenmiştir. Benzer şekilde KCNJ11 E23K gen polimorfizminin de Tip 2 diyabet gelişmesi riskini 2,94 kat arttırdığı bulunmuştur. Diğer iki bölge sonuçlarına benzer şekilde TCF7L2 gen polimorfizminin de hastalık gelişme riskini 2,26 kat arttırdığı bulunmuştur.

4. TARTIŞMA

T2DM dünyada en sık rastlanan metabolik bozukluklardan birisidir. Hastalığın oluşumunda ve gelişiminde, çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Genetik faktörlerin hastalıkta etkinliği uzun zamandır bilinmektedir. Fakat eski DNA analiz yöntemlerinin seçiciliğinin düşük olması, kaliteli kimyasal ayrıştırıcıların üretiminin yapılamaması, yeterli teşhis konulmuş gönüllü bulamamak gibi zorluklar nedeniyle son 20 yıla kadar yeterli veri bulunamamış veya tam olarak genetik faktörün hastalığın oluşumu üzerindeki etkinliği kanıtlanamamıştır. Fakat gelişen teknoloji ile birlikte günümüzde hangi gen polimorfizminin hangi yolakla hastalığa yol açtığı ve hatta hangi antidiyabetik tedavinin daha efektif olduğu bile bilinebilmektedir.

T2DM sadece ülkemizde değil tüm dünyada prevalansı yükselerek devam eden, hayat kalitesini düşüren ve vücudun diğer fonksiyonlarını en kısa sürede etkisi altına alabilen hastalıklardan birisidir. Bu çalışmayı yaparken de öncelikli amacımız hastalığa etkili tedavi yapılabilmesi için gerekli bilgi havuzuna Türk popülasyonunu ekleyerek olumlu katkıda bulunmaktır. Hastalığın oluşumunun önlenmesi veya oluşumdan sonra etkili tedaviye daha kısa sürede geçebilmek ve T2DM'nin yol açtığı metabolik sendromlardan hastaları korumak ancak genetik polimorfizm çalışmalarının çoğalmasıyla mümkündür.

Yakın zamana kadar, risk taşıdığı düşünülen genlerle yapılan polimorfizm tespit çalışmalarında aday genlerin hastalık oluşumunda beklenenden daha az etkili olduğu ve farklı etnik gruplarda değişen sonuçlar verdiği görülmüştür. Fakat sitokin polimorfizmi konusunda artan bilimsel çalışmaların istikrarlı sonuçları, bilim insanlarını sitokin polimorfizmine ağırlık vermeye itmiş ve günümüzdeki etnik çeşitliliği bol, bir genin farklı alleleri ile çalışılmış, gönüllülerden alınan anamnezler ve biyokimyasal verilerle harmanlanmış geniş bir literatüre sahip olunmasını sağlamıştır.

IL-1 sitokinler topluluğu birçok enflamasyon kaynaklı hastalıkla güçlü ilişkileri olduğu kanıtlanmış, otoimmünite oluşumunun temel elemanı olan bir sitokin ailesidir. Özellikle T2DM ile ilişkilendirilmiş olan IL-1 β 'nın özellikle (-511) ve (+3953) bölgelerindeki baz değişimleri sık sık çalışılmış ve kuvvetli bağlantılar bulunmuştur. Fakat Türk popülasyonunda yapılan çalışma sayısı az olduğundan IL-1 β (+3953) gen polimorfizminin çalışılması uygun bulunmuştur.

IL-1 β ve T2DM hakkındaki pek çok çalışmadan biri de Safaa I Tayel ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışma, IL-1 β 'nın hem T2DM ile güçlü bağlantısını kanıtlayacak hem de kontrol-hasta anamnezleri ile biyokimyasal değişimlerin de gözlemlendiği geniş bir çalışmadır. Bir diğer öncü çalışma ise Akanksha Srivastava ve arkadaşlarının (2007) Kuzey Hindistan'da yaptığı çalışmadır. Çalışma hem genetik polimorfizm ile bağlantının hem de T2DM de sık rastlanan nefropati ile ilişkinin incelendiği ve ikisi ile de IL-1 β 'nın ilişkilendirildiği verilere sahiptir.

Bizim çalışmamızda da sonuçlar IL-1 β ile T2DM'nin bağlantısını anlamlandıran şekilde çıkmıştır. IL-1 β (+3953) gen polimorfizminin hastalık riskini yaklaşık 3 kat (OR=3,03) arttırdığı saptanmıştır.

KCNJ11 gen polimorfizmi de IL-1 β gibi T2DM ile ilişkilendirildiği birçok çalışmaya sahip bir gen polimorfizmidir. Farklı popülasyonlarda tekrar tekrar T2DM hastalığının varlığıyla beraber bulunduğu kanıtlanmıştır.

Osama Makhzoom ve arkadaşları (2019), bir grup Suriyeli T2DM hastasıyla yaptığı çalışmada KCNJ11 ile hastalığın bağıntılı olduğunu kanıtlamıştır. Yine aynı gen polimorfizmi için bir örnek de Yiping Lii ve arkadaşlarının (2020) bir grup Çinli T2DM hastasıyla yapmış olduğu çalışmadır ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Her iki çalışmada da yüksek oranlarda T2DM ile KCNJ11'in bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır.

Bu bulgulara binaen yapılan diğer ayrıntılı çalışmalarda, hastaların ilaç ihtiyaçlarının farklı gen polimorfizmlerine göre farklılık gösterdiği anlaşılmış ve tedavilerin polimorfizmler de dikkate alınarak yapıldığında ne kadar etkili sonuç elde edildiği kanıtlanmıştır. Bu görüşe katkı sağlayacak geniş çaplı bir çalışma olarak Fatemeh Khatami ve arkadaşlarının 2019’da yaptığı çalışma örnek gösterilebilir. Çalışmanın içerisinde birçok gen polimorfizmi ile anamnez ve ilaç takip işlemleri yapılan hastaların ilaçlara farklı cevaplar verdiği görülmüştür. Bu da T2DM hastalarında ilaç seçiminin polimorfizme göre yapılmasının, ilaç ve zamandan ne kadar tasarruf edildiğini ve hastaların doğru ilaçlarla etkili tedavi olduğunu bize göstermiştir.

Bizim çalışmamızda KCNJ11’in E23K polimorfizmi ile çalışılmıştır. KCNJ11’in sahip olduğu geniş literatüre de uyumlu olarak, E23K polimorfizminin hastalık riskini yaklaşık 3 kat ($OR=2,94$) arttırdığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda yer alan bir diğer polimorfizm ise TCF7L2 polimorfizmidir. T2DM ile TCF7L2’nin ilişkilendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Örnek verecek olursak Udyama Juttada ve arkadaşlarının (2020) yaptığı ve T2DM’ye sahip bireyler ile çocuklarının TCF7L2 polimorfizmleri değerlendirilmesi yapılmış ve anlamlı oranda ebeveynler ile çocukların T2DM’ye genetik yatkınlık olarak benzerlikleri görülmüştür. Bundan hareketle kalıtım diyabetinde TCF7L2 polimorfizmlerinin oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kui-Chen Zhou ve arkadaşlarının 2019’da yaptığı çalışma ise TCF7L2’nin Çin-Kore etnik kökenli popülasyonda T2DM oluşumunu tahmin etmek için klinik genetik teste yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca TCF7L2 polimorfizmi birçok T2DM komplikasyonu ile beraber de çalışılmıştır. Marianne Fathy Morgan ve arkadaşları (2020), söz konusu genin alleleriyle nefropatinin bağlantısının sadece bir yansımadan ibaret olduğunu, TCF7L2 polimorfizminin doğrudan nefropati ile ilişkilendiremeyeceğini göstermişlerdir.

Mari Cassol Ferreira ve arkadaşları (2019) ise konuya farklı bir açıdan yaklaşp, eksenatid adlı antidiyabetik etken maddeyi kullanan, TCF7L2 polimorfizmine sahip T2DM'li hastaların öğün öncesi ve öğün sonrası kan şekeri düzeylerindeki değişimleri gözlemişler ve insülin sekresyon seviyesinin allele sahip olmayanlarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise TCF7L2 polimorfizm düzeyleri hasta ve sağlıklı gruplarda incelenmiştir. Sonuç olarak TCF7L2 gen polimorfizminin hastalık riskini yaklaşık 2 kat ($OR=2,26$) arttırdığı gösterilmiştir.

Görüldüğü üzere çalışmanın tümünde elde edilen sonuçlar genel literatürü de destekler şekildedir. T2DM'nin genetik farklılıklarla bağlantısı olduğu uzun zamandır bilinmektedir ve şüpheli görülen gen polimorfizmlerinin farklı etnik kökenli popülasyonlar, farklı yaş grupları, farklı cinsiyetler, farklı çevresel faktörlerle beraber değerlendirilmiş olumlu veya olumsuz sonuçların elde edildiği birçok çalışma bulunmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diabetes Mellitus, insülin üretim metabolizmasında bozukluklarla ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın oluşumunda sitokinlerin üretim ve salımındaki artışın önemi büyüktür. Yapılan birçok araştırma da bunu desteklemektedir.

Yaptığımız bu çalışmada IL-1 β , KCNJ11, TCF7L2 gen polimorfizmlerinin Türk hastalarda T2DM oluşumundaki etkileri incelenmiştir. 305 hasta, 150 sağlıklı gönüllüden toplanan kanlarla DNA analizi yapılmıştır. Sonuçlara göre her üç gen için de T2DM oluşumuna anlamlı etkileri olduğu görülmüştür. Çıkan sonuçlar aynı zamanda anamnez bulgularıyla beraber de değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda sitokin gen polimorfizmlerinin hastalığın oluşumunda ve gelişimindeki rolü bir kez daha gösterilmiştir. Bu bilgilere dayanarak sitokin gen polimorfizmi analizleri ile hastalığın oluşumunu engellemede profesyonellere yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca polimorfizme uğrayan, hastalık etkeni olduğu düşünülen sitokinlerin her biri için kullanılacak ilaç ve tedavi şemasının da değişiklik gösterebileceğini destekleyen bilgilere ulaşılmıştır. Bu da hastalığın tedavisi için genetik analizin gelecekte ne kadar etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yaptığımız bu çalışma, ilerde yapılacak gen polimorfizm çalışmaları ile birlikte Türk popülasyonunda hastalığın oluşumu ve komplikasyon gelişimi ile ilgili daha kapsamlı bilgiye ulaşmamıza katkı sağlayacaktır.

ÖZET

Bir Grup Türk Tip II Diyabet Hastalarında Bazı Gen Varyasyonlarının (IL-1 β , KCNJ11, TCF7L2) Hastalık Gelişimi Üzerine Olası Etkilerinin İrdelenmesi

Tip II Diabetes Mellitus (T2DM) en çok görülen diyabet şeklidir. Genelde 30 yaş üzerinde ortaya çıkar. Ancak obezite sıklığının artmasına bağlı olarak adölesan dönem dahil olmak üzere daha genç yaşlarda da Tip 2 diyabet hastalığı görülebilmektedir.

Günün herhangi bir vaktinde ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL'nin üstünde olması, açlık kan şekerinin 126 mg/dL veya üstünde olması, 75 g glukoz çözeltisi kullanılarak yapılan şeker yüklemesi testinden sonraki 2. saatte kan şekeri düzeyinin 200 mg/dL veya üstünde olması, HbA1C (Son üç aylık şeker ortalaması) değerinin 6,5 mg/dL'nin üzerinde olması durumlarından herhangi birinin varlığı kişinin T2DM hastası olduğunu gösterir.

T2DM çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan küresel bir sağlık problemidir. Diyabet Türkiye'de ve tüm dünyada sürekli artan insidansı ile en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak yaygın halk sağlığı sorunları arasında yer alır.

Yapılan çalışmalar diyabet ve komplikasyonların oluşumunda, oksidatif stres ile sitokin üretimi ve salınımındaki artış sonucu oluşan enflamasyonun çok büyük önemi olduğunu göstermektedir. Sitokinler, hücre içi sinyalleri gönderen spesifik hücre yüzey reseptörleri sayesinde biyolojik fonksiyonlarını gösteren ve çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, hormonlara benzeyen peptid veya glikoprotein yapısındaki medyatörlerdir. Diyabet gibi pek çok hastalığın etiolojisinde inflamasyon yatmaktadır ve sitokinler de bu hastalıkların gelişiminde rol oynar hale gelirler.

Planlanan bu çalışmada Tip II Diyabet teşhisi konmuş hastalarda KCNJ11 (potassium voltage-gated channel subfamily J member 11), TCF7L (Transcriptionfactor 7-like 2), IL1- β (Interleukin- 1 beta) gen polimorfizmleri çalışılarak hastalık gelişimi ile olası ilişkisi saptanacaktır. Bu gen polimorfizmleri ile hastalığın gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığının aydınlatılması hem tedaviye katkı sağlayabilmesi, hem de etkili yeni ilaç moleküllerinin geliştirilebilmesi bakımından önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: IL1- β , KCNJ11, TCF7L gen polimorfizmleri, Tip II Diyabet.

SUMMARY

Investigation of Possible Effects of Some Gene Variations (IL-1 β , KCNJ11, TCF7L2) on Disease Development in a Group of Turkish Type II Diabetes Patients

Type II Diabetes Mellitus (T2DM) is the most common form of diabetes. It usually occurs over the age of 30 years. However, depending on the increase in the frequency of obesity, type 2 diabetes can be seen at younger ages including adolescent period.

Blood glucose level measured at any time of day is above 200 mg / dL, blood glucose level is 126 mg / dL or higher, at 2 hours after sugar loading test using 75 g glucose solution, blood glucose level is 200 mg / dL or more and HbA1C (average of the last three months of sugar) is above 6.5 mg / dL, indicates the presence of any of this cases where the that the person has T2DM.

T2DM is a global health problem resulting from the interaction of environmental and genetic factors. Diabetes, with constantly increasing incidence in Turkey and all over the world are among the most important causes of widespread public health problems as a cause of morbidity and mortality.

Studies have shown that inflammation caused by oxidative stress and increased cytokine production and release is very important in the formation of diabetes and complications. Cytokines are mediators in the structure of a peptide-like or glycoprotein-like hormone that show biological functions and are produced by various cell types through specific cell surface receptors that send intracellular signals. Many diseases such as diabetes have inflammation in the etiology and cytokines play a role in the development of these diseases.

In this study, KCNJ11 (potassium voltage-gated channel subfamily-J member 11), TCF7L (Transcription factor 7-like 2) IL1- β (Interleukin-1 beta) gene polymorphisms will be studied and their relationship with disease development will be determined. It is important to clarify whether there is a relationship between these gene polymorphisms and the development of the disease, both in terms of being able to contribute to the treatment and to develop effective new drug molecules.

Keywords: IL1- β , KCNJ11, TCF7L gene polymorphisms, Type II Diabetes.

KAYNAKÇA

- ABOUGALAMBOU SSI, HASSALİ MA, SULAIMAN SAS, ABOUGALAMBOU AS. Prevalence of Vascular Complications among Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients at Teaching Hospital in Malaysia. *J Diabetes Metab* 2011; **2**:115.
- ADAMS DD. Autoimmune destruction of pericytes as the cause of diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2008;**2**:295-8.
- AFAF ALSAİD, MOHAMMED EL-MİSSİRY, EL-SAYED HATATA, MOHAMMAD TARABAY, AHMAD SETTİN, Association of IL-4-590 C>T and IL-13-1112 C>T Gene Polymorphisms with the Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus, *Disease Markers*, 35, 2013, 243–247.
- ALAM, J., JANTAN, I., & BUKHARİ, S. N. A. (2017). Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 615-633.
- American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;**37 Suppl 1**:14-80.
- ANGERİO, A. D. (2008). Chronic obstructive pulmonary disease and cytokines. *Critical care nursing quarterly*, 31(4), 321-323.
- ARABABADİ MK, REZA MM, ALİ SAJADİ SM, HASSANSHAHİ G, AHMADABADİ BN, DERAKHSHAN R, KENNEDY R, Interleukin (IL)- 10 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes with and without nephropathy: a study of patients from the southeast region of Iran, *Inflammation*, 35, 2012, 797-802.
- ATKINSON MA, EİSENBARTH GS, MİCHELS AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014; **383**:69–82.
- ATUL K, SAPTORSHİ M, AZAD RV, RAJ SY, PARİJAT C, et al. Comparative Evaluation of Pan Anti-VEGF with Selective Anti-VEGF with Laser for Diabetic Macular Edema in Indian Eyes: A Randomized Prospective Study. *J Clinic Experiment Ophthalmol*. 2011; **2**:143.
- B.R. ACHYUT, AKANKSHA SRİVASTAVA, SANDEEP BHATTACHARYA, BALRAJ MİTTAL (2006). Genetic association of interleukin-1beta (-511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus in North Indians. *Clin Chim Acta* 2007 Feb; **377(1-2)**: 169-9
- BAİ HUA, Association between interleukin 10 gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population, *Journal of International Medical Research*, 42, 2014, 702-710.

- BAN CR, TWİGG SM. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag* 2008;**4**:575-96.
- BARNES P.J. (2008). The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* **118**(11): 3546-3556.
- BARNES, P. J. (2018). Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(7), 454-466.
- BAUHAHA VE ARK, Study of TNF-alpha -308G/A and IL6 -174G/C polymorphisms in type 2 diabetes and obesity risk in the Tunisian population, *ClinBiochem*. 2010 Apr;**43**(6):549-52.
- BEATTİE EC, STELLWAGEN D, MORİSHİTA W, BRESNAHAN JC, HA BK, et al Cytokines and their Role in Science 295(5563): 2282-2285. 2002.
- BİD HK, KONWAR R, AGRAWAL CG, BANERJEE M, Association of IL-4 and IL-1RN (receptor antagonist) gene variants and the risk of type 2 diabetes mellitus: A study in the north Indian population, *Indian J Med Sci*, 62, 2008, 259-66.
- BLUMER I, HADAR E, HADDEN DR, JOVANOVIĆ L, MESTMAN JH, MURAD MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;**98**(11):4227-49.
- BRADLEY J, JU M, ROBINSON GS. Combination therapy for the treatment of ocular neovascularization. *Angiogenesis* 2007; **10**:141-148
- BROUSSALİS E, KUNZ AB, LUTHRİNGSHAUSEN G, LADURNER G, TRİNKA E, et al. (2015) Gender Differences in Patients with Intravenous Thrombolytic and Conservative Treatment for Acute Ischemic Stroke. *J Neurol Neurophysiol* 2:117.
- BURACZYNSKA M. VE ARK, Calpain-10 gene polymorphisms in type 2 diabetes and its micro- and macrovascular complications, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2013.
- BURAK DIK , EMRE BAHÇIVAN, HATİCE ESER FAKI, KAMİL UNEY, Combined Treatment with Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonists Improve Type 2 Diabetes in Rats, March 2018.
- BÜYÜKÖZTÜRK K. İç Hastalıkları. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
- CARDELLİNİ, MARİNA, C-174G polymorphism in the promoter of the interleukin-6 gene is associated with insulin resistance, *Diabetes care*, 28, 2005, 2007-2012.
- CATALFAMO, M., LE SAOUT, C., & LANE, H. C. (2012). The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *Cytokine & growth factor reviews*, 23(4-5), 207-214.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014
- CENTOFANTİ M. Diabetes complications: More than sugar? *Sci News* 1995;**148**:421.

- CHATTERJEE, S., KHUNTİ, K., & DAVİES, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239-2251.
- CHEN D, HUANG H, XİNG Y, LİU Y, XU Y, et al. (2011) A New Vanadium Complex Improves the Spatial Learning and Memory by Activation of Caveolin- MAPK-CREB Pathway in Diabetic Mice. *J Diabetes Metab* **2**:114.
- CHEN, Z., BOZEC, A., RAMMING, A., & SCHETT, G. (2019). Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(1), 9-17.
- CHENG HU VE ARK, PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 Are Associated with Type 2 Diabetes in a Chinese Population, 2009.
- CHUNG F (2001) Antiinflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon γ . *Mediators Inflamm* **10(2)**: 51-59.
- CURTİN NM, MİLLS KH, CONNOR TJ (2009) Psychological stress increases expression of IL-10 and its homolog IL-19 via beta adrenoceptor activation: Reversal by the anxiolytic chlordiazepoxide. *Brain Behav Immun* **23(3)**: 371-379.
- ÇEVİKER T. VE ARK, Tip II Diyabete Bağlı Komplikasyonlarda TNF- α ve CRP'nin İnflamatuvar Belirteç Olarak Değerlendirilmesi, *İstanbul Tıp Dergisi* 2008;**1**:58-60
- CİNGOLANİ LA, THALHAMMER A, YU LM, CATALANO M, RAMOS T, et al. (2008) Activity-dependent regulation of synaptic AMPA receptor composition and abundance by beta-3 integrins. *Neuron* **58(5)**: 749- 762.
- D'ADAMO, E., & CAPRİO, S. (2011). Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes care*, 34(Supplement 2), S161-S165.
- Da Silva SB, Costa JP, Pintado ME, Ferreira DC, Sarmiento B. Antioxidants in the Prevention and Treatment of Diabetic Retinopathy – A Review. *J Diabetes Metab*. 2010; **1**:111.
- DALLA VESTRA M, MUSSAP M, GALLİNA P, BRUEGHİN M, CERNİGOİ AM, Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes, *J Am Soc Nephrol*, 16, 2005, 78–82.
- DAVE VP, MEHROTRA A, KAUL D. Hyperglycemic-dependent LXRalpha Gene Regulation within Blood Mononuclear Cells of CHD Patients. *J Clinic Experiment Cardiol* 2011; **2**:117.
- DEFRONZO, R. A., FERRANNİNİ, E., GROOP, L., HENRY, R. R., HERMAN, W. H., HOLST, J. J., SİMONSON, D. C. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.
- DEVADRİTA BİSWAS, VETTRİSELVİ V, JNANKUMAR CHOUDHURY, JOTHİMALAR R, Adiponectin Gene Polymorphism and its Association with Type 2 Diabetes Mellitus, *Indian J Clin Biochem*, 26, 2011, 172–177.

- DEVERMAN BE, PATTERSON PH (2009) Cytokines and CNS Development. *Neuron* **64(1)**: 61-78.
- DİNARELLO CA, Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases, *Blood*, 117, 2011, 3720–32.
- Diyabet ve Sağlıklı Beslenme;2000. EMEL ÖZER; İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Diyabet Bilim Dalı ve Türk Diyabet Vakfı.
- EISENBARTH GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;**92**:2403–7.
- ERKOÇ KAYA D., ARİKOĞLU H., KAYIŞ SA., ÖZTÜRK O., GÖNEN MS. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms are strong predictors of type 2 diabetes among nonobese diabetics in the Turkish population, *Turk J MedSci.* 2017 Feb 27;**47(1)**:22-28. doi: 10.3906/sag-1507-160.
- FATEMEH KHATAMİ, MOHAMMAD R. MOHAJERİ-TEHRANİ, SEYED M. TAVANGAR(2019). The Importance of Precision Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): From Pharmacogenetic and Pharmacoeigenetic Aspects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;**19(6)**:719-731.
- FOSS CH, VESTBO E, FRØLAND A, GJESSİNG HJ, MOGENSEN CE, DAMSGAARD EM, et al. Autonomic neuropathy in nondiabetic offspring of Type 2 diabetic subjects is associated with urinary albumin excretion rate and 24-h ambulatory blood pressure: The fredericia study. *Diabetes* 2001;**50**:630-6.
- FOX DA (1997) The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: new perspectives. *Arthritis Rheum* **40(4)**: 598-609.
- FRİGERİO S, HOLLÄNDER GA, ZUMSTEG U, Functional IL-18 Is produced by primary pancreatic mouse islets and NIT-1 beta cells and participates in the progression towards destructive insulinitis, *Horm Res*, 57, 2002, 94–104.
- GARDNER DS, TAI ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy.* 2012;**5**:101-8.
- GODOY DA, PAPA F, CAMPİ V, DEL VALLE M, PİÑERO G, et al. (2010) Relationship between Baseline White Blood Cell and C-Reactive Protein with Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Neurol Neurophysiol* **1**:104.
- GOLSHANİ H, HAGHANİ K, DOUSTİ M, BAKHTİYARİ S, Association of TNF- α 308 G/A Polymorphism With Type 2 Diabetes: A Case–Control Study in the Iranian Kurdish Ethnic Group, *Osong Public Health Res Perspect*, 6, 2015, 94–99.
- GRANBERG V, EJSKJAER N, PEAKMAN M, SUNDKVİST G. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2005;**28**:1959-64.
- HAO Q, WANG L, TANG H (2009) Vascular endothelial growth factor induces protein kinase D dependent production of proinflammatory cytokines in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* **296(4)**: 821-827.

- HAUKIM N, BİDWELL JL, SMİTH AJ, KEEN LJ, GALLAGHER G, KİMBERLY R, Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 2. *Genes Immun*, 3, 2002, 313–330.
- H.Y. JİA, Q.Z. LİAND L.F. LV, Association between transcription factor 7-like 2 genetic polymorphisms and development of type 2 diabetes in a Chinese population.
- HE M, CORNELİS MC, KRAFT P, VAN DAM RM, SUN Q, HUNTER DJ, Genome-wide association study identifies variants at the IL18-BCO2 locus associated with interleukin-18 levels, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 2010, 885–890.
- HOTTA K, FUNAHASHİ T, ARİTA Y, TAKAHASHİ M, MATSUDA M, OKAMOTO Y, Plasma concentrations of a novel, adipospecific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 2000, 1595–1599.
- HUFFMAN FG, VACCARO JA, NUSRATH NS, ZARİNİ GG. The Effect of Carbohydrate Amount, Quality and Type on Arterial Pulse Pressure in Cuban-Americans with and Without Type 2 Diabetes. *J Nutr Food Sci* 2013; 1:106.
- ICHİNOSE K, KAWASAKİ E, EGUCHİ K. Recent advancement of understanding pathogenesis of Type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;**27**:554-64
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. 2013.
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- JAMİL K., TNF- α 308 G/A and 238 G/A polymorphisms and its protein network
- KANEKO, S., KONDO, Y., YOKOSAWA, M., & SUMİDA, T. (2016). Rheumatoid arthritis and cytokines. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 74(6), 913-918.
- KASTELAN S, ZJACİĆ-ROTKVIĆ V, KASTELAN Z. Could diabetic retinopathy be an autoimmune disease? *Med Hypotheses* 2007;**68**:1016-8.
- KAWAI, TARO, SHİZUO AKİRA, Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity, *Immunity*, 34, 2011, 637-650.
- KEDZİERSKA, K., & CROWE, S. M. (2001). Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 12(3), 133-150.
- KİPS JC (2001) Cytokines in asthma. *Eur Respir J* **18(34)**: 24s-33s.
- KİSHİMOTO VE ARK, Cytokine Signal Transduction, *Cell*, Vol. 76, 253-262, January 26, 1994.
- KUBASZEK A, PİHLAJAMÄKİ J, KOMAROVSKİ K, LİNDİ V, LİNDSTRÖM J, ERİKSSON J, Promoter Polymorphisms of the TNF- α (G308A) and IL-6 (C-174G) Genes Predict the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 52, 2003, 1872-1876.

- KUBASZEK A. VE ARK, Promoter Polymorphisms of the TNF- α (G-308A) and IL-6 (C-174G) Genes Predict the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes, Brief Genetics Report.
- KUI-CHEN ZHOU, HONG-WEI LIU, CHEN WANG, YAN-JUN FU, FENG JIN(2019). Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Chinese Korean ethnicity population. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;**98(5)**:e14288.
- KUNG WJ, LIN CC, LIU SH, CHAUNG HC, Association of interleukin-10 polymorphisms with cytokines in type 2 diabetic nephropathy, *Diabetes Technol Ther*, 12, 2010, 809-13.
- KUNKEL SL, LUKACS N, KASAMA T, STREITER RM (1996) The role of chemokines in inflammatory joint disease. *J Leukoc Biol* **59(1)**: 6-12.
- KURT M AA, GÜRLEK A Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;12-7.
- Kurumu TSBHS. turdep 2015-2020, Ankara. Sağlık Bakanlığı Yayınları. 2014(816):13
- LAMBRECHT, B. N., HAMMAD, H., & FAHY, J. V. (2019). The cytokines of asthma. *Immunity*, 50(4), 975-991.
- LEE SH, IHM CG, SOHN SD, LEE TW, KIM MJ, KOH G, KIM JW, Polymorphisms in interleukin-1 beta and Interleukin-1 receptor antagonist genes are associated with kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus, *Am J Nephrol*, 24, 2014, 410–414.
- LI YAN-YAN, Adiponectin-11377CG Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in the Chinese Population: A Meta-Analysis of 6425 Subjects, *PloS one*, 8, 2013, 61153.
- LI, Y., NI, J., GUO, R., & LI, W. (2016). In patients with coronary artery disease and type 2 diabetes, SIRT1 expression in circulating mononuclear cells is associated with levels of inflammatory cytokines but not with coronary lesions. *BioMed research international*, 2016.
- LIEW G, KLEIN R, WONG TY. The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2009;**49**:35-52.
- LIU DT, XU L, PANG C, LAM DS, YAM GH. Disruption of Bevacizumab (Avastin) Activity by Vitreous Matrix Gel. *J Clin Exp Ophthalmol* 2011; **2**:140.
- LIVINGSTONE SJ, LEVIN D, LOOKER HC, LINDSAY RS, WILD SH, JOSS N et al. Scottish Diabetes Research Network epidemiology group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;**313**:37–44.
- LUO S, ZHANG Z, LI X, YANG L, LIN J, YAN X et al. Fulminant type 1 diabetes: a collaborative clinical cases investigation in China. *Acta Diabetol*. 2013;**50**:53–9.
- MAAHS DM, WEST NA, LAWRENCE JM, MAYER-DAVIS EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;**39**:481–497.

- MADSBAD S, KRARUP T, REGEUR L, FABER OK, BINDER C. Insulin secretory reserve in insulin dependent patients at time of diagnosis and the first 180 days of insulin treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2000;**95**:359–363.
- MAEDA K, OKUBO K, SHIMOMURA I, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, MATSUBARA M, Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Biochem Biophys Res Commun*, 221, 1996, 286–9.
- MALAT Z, CORBAZ A, SCOAZEC A, BESNARD S, TEDGUI A, Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability, *Circulation*, 104, 2001, 1598–1603.
- MANLEY SE, LUZIO SD, STRATTON IM, WALLACE TM, CLARK PM. Preanalytical, analytical, and computational factors affect homeostasis model assessment estimates. *Diabetes Care*. 2008;**31(9)**:1877-83.
- MANNİ, M. L., ROBINSON, K. M., & ALCORN, J. F. (2014). A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert review of respiratory medicine*, 8(1), 25-42.
- MARD-SOLTANI M, DAYER MR, ATAIE G, MOAZEDI AA, DAYER MS, ALAVI SM. Coagulation factors evaluation in NIDDM patients. *Am J Biochem Mol Biol* 2011;**1**:244-54.
- MARI CASSOL FERREIRA, MARIA ELIZABETH ROSSI DA SILVA, ROSA TSUNESHIRO FUKUI, MARIA DO CARMO ARRUDA-MARQUES, SALMAN AZHAR, ROSA FERREIRA DOS SANTOS(2019). Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2019 Jan 25;**11**:10.
- MARIANNE FATHY MORGAN, RANDA FAYEZ SALAM, NORMEEN HANY RADY, ALSHAİMAA REZK L.R. ALNAGGAR, SOHA HAMED AMMAR, NASHWA SAİD GHANEM(2020). The Association of Transcription Factor 7 like 2 Gene Polymorphism with Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2020;**16(4)**:370-375.
- MARTİSKAINEN M, MİKKESSON J, GOEBELER S, ILVESKOSKI E, KARHUNEN PJ. B β -Fibrinogen Gene Promoter – 455 G/A Polymorphism Associates with Severity of Coronary Artery Stenosis in Male Victims of Sudden PreHospital Death. *J Clinic Experiment Cardiol* 2011; **2**:158.
- MATEEN, S., ZAFAR, A., MOİN, S., KHAN, A. Q., & ZUBAIR, S. (2016). Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*, 455, 161-171.
- MEALEY BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc* 2016;**137** Suppl:26S-31S.
- MENG, B., LI, J., & CAO, H. (2013). Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications. *Current pharmaceutical design*, 19(11), 2101-2113.

- MENZAGHI, CLAUDIA, TRISCHITTA V, DORIA A, Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease, *Diabetes*, 56, 2007, 1198-1209.
- MEREDITH A, BOSTROM, BARRY, FREEDMAN, CARL D, LANGEFELD, LINGYI LIU, HICKS PT, DONALD WB, Association of Adiponectin Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes in an African American Population Enriched for Nephropathy, *Diabetes*, 58, 2009, 499–504.
- MİHAİ G, HE X, ZHANG X, MCCARTHY B, TRAN T, et al. Design and Rationale for the Study of Changes in Iron and Atherosclerosis Risk in Perimenopause. *J Clin Experiment Cardiol* 2011; **2**:152
- MOHAMED QG, WONG TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007; **298**: 902- 916.
- MOHAMMAD KAZEMİ ARABABADI, Interleukin-4 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy, *IJKD*, 4, 2010, 302-6.
- MOJCIK CF, SHEVACH EM (1997) Adhesion molecules: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum* **40(6)**: 991-1004.
- MOJTAHEDI ZI, NAEIMI S, FARJADIAN S, OMRANI GR, GHADERI A, Association of IL-18 promoter polymorphisms with predisposition to Type 1 diabetes, *Diabet Med*, 23, 2006, 235-9.
- MOMBELLI A. Antimicrobial advances in treating periodontal diseases. *Front Oral Biol* 2012;**15**:133-48
- MOSSER DM, ZHANG X, T helper 2 (Th2) T cells induce acute pancreatitis and diabetes in immune-compromised nonobese diabetic (NOD) mice, *Immunological Reviews*, 226, 2008, 205–18.
- MURAKOSHI M, GOHDA T, TANIMOTO M, FUNABIKI K, HORIKOSHI S, TOMINO Y, Role of mindin in diabetic nephropathy, *Exp Diabetes Res*, 2011, 486305.
- NAGY J, KISS I, WITTMANN I., Early anemia in diabetic nephropathy. *Orvosi hetilap*. 2015;**146(9)**:397-401
- NOGRALES KE, BRASINGTON RD, BOWCOCK AM (2009) New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* **5(2)**: 83-91.
- OKAMURA H, TSUTSI H, KOMATSU T, YUTSUDO M, OKURA T, NUKADA Y, HATTORI K, Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells, *Nature*, 378, 1995, 6552, 88–91
- OSAMA MAKHZOOM, YOUNES KABALAN, FAIZEH AL-QUOBAILI (2019). Association of KCNJ11 rs5219 gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in a population of Syria: a case-control study. *BMC Med Genet* 2019 Jun; **13**;**20(1)**:107.

- OWEN JA, PUNT J, STRANFORD SA (2013) Kuby Immunology. WH Freeman & Company, New York, USA. 5. Dinarello CA (2007) Historical Review of Cytokines. *Eur J Immunol* 37(Suppl 1): S34-S45.
- OZOUGWU, J. C., OBÌMBA, K. C., BELONWU, C. D., & UNAKALAMBA, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of physiology and pathophysiology*, 4(4), 46-57.
- PACILLÌ A. VE ARK, The PPARG P12A Polymorphism is not Associated with All-Cause Mortality in Patients With Type 2 DM, 2016.
- PAL MARTÍN, FEBBRAIO MA, MARTÍN WHÍTHAM, from cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation, *Immunology and cell biology*, 92, 4, 2014, 331- 339.
- PANÍCO P. VE ARK, Role of Calpain-10 in the Development of DM and Its Complications, *Archives of Medical Research* 45,2014.
- PATTERSON CC, DAHLQUIST GG, GYÜRÜS E, GREEN A, SOLTESZ G. EURODIAB study group incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;**373**:2027–2033.
- PAVAN M, RANGANATH R, CHAUDHARI AP, AIYANGAR A, UPADHAYAYA KL, et al. (2011) Incidence and Measures To Prevent Intradialytic Hypotension in Patients on Maintenance Hemodialysis In a Tertiary Care Centre in India. *J Nephrol Therapeutic* 1:101.
- PELEG AY, WEERARATHNA T, MCCARTHY JS, DAVIS TM. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;**23**:3-13.
- PERRIOT, S., MATHIAS, A., PERRIARD, G., CANALES, M., JONKMANS, N., MERIENNE, N., SCHLUEP, M. (2018). Human induced pluripotent stem cell-derived astrocytes are differentially activated by multiple sclerosis-associated cytokines. *Stem Cell Reports*, 11(5): 1199-1210.
- PICKUP JC, Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 27, 2004, 813–823.
- RABINOVITCH, ALEX, An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes/metabolism reviews*, 14, 1998, 129-151.
- RICH SS. Genetics of diabetes and its complications. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:353-60
- ROBERT A. VE ARK, PPARG P12A and Type 2 Diabetes in Canadian Oji-Cree.
- ROMA PATEL, MÍTESH DWÍVEDÍ, MOHMMAD HOAB MANSURÍ, ANSARULLAH, NARESH C. LADDHA, AMÍTHAKKER, V. RAMACHANDRAN AND RASHEEDUNNÍSABEGUM, Association of Neuropeptide-Y (NPY) and Interleukin-1beta (IL1B), Genotype-Phenotype Correlation and Plasma Lipids with Type-II Diabetes.

- RUAN, HONG, F HARVEY, LODISH, Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor α , Cytokine & growth factor reviews, 14, 2003, 447-455.
- SAFAA I TAYEL, EMAN AM FOUDA , ELSAYED I ELSHAYEB , ASMAA RA ELDAKAMAWY , SALAH M EL-KOUSY, Biochemical and Molecular Study on Interleukin-1 β Gene Expression and Relation of Single Nucleotide Polymorphism in Promoterregion with Type 2 Diabetes Mellitus, January 2018.
- SAFAA I. TAYEL, EMAN A.M. FOUDA, ELSAYED I ELSHAYEB, ASMAA R.A. ELDAKAMAWY, SALAH M. EL-KOUSY (2018). Biochemical and molecular study on interleukin-1 β gene expression and relation of single nucleotide polymorphism in promoter region with Type 2 diabetes mellitus. J Cell Biochem 2018 July; **119(7)**:5343-5349.
- SANGHO LEE, CHUN-GYOOIHM, SEONG DONG SOHN, TAE WON LEE, MYUNG JAE KIM, GWANPYO KOH, SEUNGJOON OH, JEOUNG-TAEKWOO, SUNG WOON KIM, JIN WOO KIM, YOUNGSEOL KIM, BYUNCHEOL LEE, SEONG DO KIM, BYOUNG SOOCHO, HEE-JAE LEE, JOO-HOCHUNG, Polymorphisms in Interleukin-1 β and Interleukin-1 Receptor Antagonist Genes Are Associated with Kidney Failure in Korean Patients withType 2 Diabetes mellitus.
- SANG-HO LEE, TAEWON LEE, CHUN-GYOOIHM, MYUNGJAEKIM, JEOUNG-TAEKWOO, JOO-HO CHUNG, Genetics of diabeticnephropathy in type 2 DM: candidate gene analysisfor thepathogenic role of inflammation.
- SARVETNICK N, IFN-gamma, IGIF, and IDDM, J Clin Invest, 99, 1997, 371–372.
- SATMAN I, OMER B, TUTUNCU Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal Of Epidemiology. 2013; **28**: 169-180
- SATMAN I, YILMAZ T, SENGUL A et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;**25**: 1551-1556.
- Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği., 2013.
- SCHERER PE, WILLIAMS S, FOGLIANO M, BALDINI G, LODISH HF, A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes, J Biol Chem, 270, 1995, 26746–26749.
- SEKIZUKA K, TOMINO Y, SEI C, KURUSU A, TASHIRO K, YAMAGUCHI Y, KOIDE H, Detection of serum IL-6 in patients with diabetic nephropathy, Nephron, 68, 1994, 284–285.
- SENGUPTA SR, DAS NK, DATTA PK (2008) Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsenicosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol **74(6)**: 559-570.
- SHENG JG, MRAK RE, GRIFFIN WS (1998) Enlarged and phagocytic, but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain. Acta Neuropathol **95(3)**: 229-234.

- SIVAKUMAR P, DAS AM (2008) Fibrosis, chronic inflammation and new pathways for drug discovery. *Inflamm Res* **57(9)**: 410-418.
- SOSENKO JM, KRISCHER JP, PALMER JP, MAHON J, COWIE C, GREENBAUM CJ. A risk score for type 1 diabetes derived from autoantibody-positive participants in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes Care*. 2008;**31**:528–533.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2013;**36**:11.
- Standards of medical care in diabetes, *Diabetes journals*. American Diabetes Association **2013**:11-2.
- Standards of medicalcare in diabetes, 2006. *Diabetescare*: vol.29, suppl 1; January 2006
- STEINKE JW, BORISH L (2001) Th2 cytokines and asthma Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res* **2(2)**: 66-70.
- STEINMAN L (2008) Nuanced role of cytokines in three major human brain disorders. *J Clin Invest* **118(11)**: 3557-3563.
- STUMVOLL, MICHAEL, GOLDSTEIN BJ, VAN HAEFTEN WT, The TNFalpha -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis, *The Lancet*, 365, 2015, 1333-1346.
- SUZUKI D, MIYAZAKI M, NAKA R, KOJI T, YAGAME M, ENDOH M, SAKAI H, In situ hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy, *Diabetes*, 44, 1995, 1233–1238
- TARNOW L, GROOP PH, HADJADJ S, KAZEEM G, CAMBIEN F, MARRE M, et al. European rational approach for the genetics of diabetic complications EURAGEDIC: Patient populations and strategy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;**23**:161-8.
- TEMĐ. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*. 12 ed. Ankara 2019.
- TERRY CF, LOUKACI V, GREEN FR, Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation, *J Biol Chem*, 275, 2000, 18138–18144.
- The committee of the japan diabetes society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus, *Journal of Diabetes Investigation*. 2010;212-26.
- THOMAS MC, MACISAAC RJ, TSALAMANDRIS C, MOLYNEAUX L, GOUBINA I, FULCHER G, et al. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;**19(7)**:1792-7.
- THOMAS NJ, JONES SE, WEEDON MN, SHIELDS BM, ORAM RA, HATTERSLEY AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a

cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;**6**:122–129.

THOMAS R, LİPSKY PE (1997) Could endogenous self-peptides presented by dendritic cells initiate rheumatoid arthritis? *Immunol Today* **17**(12): 559-564.

Tip 1 diyabet, TEMD diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu hasta eğitim kitapçıkları serisi 3, İstanbul. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu 2011. 15.

TSİGOS, CONSTANTİNE, GEORGE P, CHROUSOS, Hypothalamic– pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress, *Journal of psychosomatic research*, 53, 2002, 865-871.

TURNER DM, WILLİAMS DM, SANKARAN D, LAZARUS L, SİNNOTT PJ, An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet*, *Eur J Immunogenet*, 24, 1997, 1–8.

UDYAMA JUTTADA, SATYAVANİ KUMPATLA, RİZWANA PARVEEN, VIJAY VİSWANATHAN(2020). TCF7L2 polymorphism a prominent marker among subjects with Type-2-Diabetes with a positive family history of diabetes. *Int J Biol Macromol*. 2020 Sep 15;**159**:402-405.

URRA X, CERVERA A, OBACH V, CLİMENT N, PLANAS AM, CHAMORRO A (2009) Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke. *Stroke* **40**(4): 1262-1268.

VANDERGEETEN, C., FROMENTİN, R., & CHOMONT, N. (2012). The role of cytokines in the establishment, persistence and eradication of the HIV reservoir. *Cytokine & growth factor reviews*, 23(4-5), 143-149.

VARGA J (2008) Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* **66**(3): 198-202.

VİTKOVIĆ L, BOACKAERT J, JACQUE C (2000) Inflammatory cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem* **74**(2): 457-471.

WEGNER M, WİNIARSKA H, BOBKİE-WİCZ-KOZŁOWSKA, DWORACKA M, Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study, *Cytokine*, 42, 2008, 312–6.

WELSH N, CNOP M, KHARROUBİ I, BUGLIANİ M, LUPİ L, Is there a role for locally produced interleukin-1 in the deleterious effects of high glucose or the type 2 diabetes milieu to human pancreatic islets, *Diabetes*, 54, 2005, 3238–3244.

WİLSON CJ, FİNCH CE, COHEN HJ (2002) Cytokines and cognition-the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc* **50**(12): 2041-2056.

World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes Action Now. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, 2013.

XİANG K. VE ARK, The impact of calpain-10 gene combined-SNP variation on Type 2 Diabetes Mellitus and its related metabolic traits, 2001;426-30.

- XING HQ, HAYAKAWA H, IZUMO K, KUBOTA R, GELPI E, et al. (2009) In vivo expression of proinflammatory cytokines in HIV encephalitis: an analysis of 11 autopsy cases. *Neuropathology* **29(4)**: 433-442.
- YIPING LI, KEYU SHEN, CHUANYIN LI, YING YANG, MAN YANG, WENYU TAO, SIQI HE, LI SHI, YUFENG YAO (2020). Identifying the association between single nucleotide polymorphisms in KCNQ1, ARAP1, and KCNJ11 and type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. 2020 Aug 29;**17(15)**:2379-2386.
- ZARGHAMPOUR M, KARIMI A, NEJATIÁN M. Gender Differences in Improvement of Function Capacity and Psychological Status Following Cardiac Rehabilitation Program after Different Cardiac Interventions. *J Clinic Experiment Cardiol* 2014; **2**:127
- ZHANG X, GREGG EW, WILLIAMSON DF. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;**33**:1665-73.
- ZHENG, Y., LEY, S.H., AND HU, F.B.J.N.R.E., 2018. Global aetiology and epidemiology of Type 2 diabetes mellitus and its complications, 14(2), 88.
- ZÍDEK Z, ANZENBACHER P, KMONICKOVAL E (2009) Current status and challenges of cytokine pharmacology. *Br J Pharmacol* **157(3)**: 342- 361.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bir Grup Türk Tip II Diyabet Hastalarında Bazı Gen Varyasyonlarının Hastalık Gelişimi Üzerine Olası Etiklerinin İrdelenmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	SIGORTA			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐				
	ILAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:06-481-19	Tarih:25 Mart 2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI : SOYADI:		Prof.Dr.Mehmet MELLİ				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Derya GÖKMEN	Biyostatistik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Pınar HURİ	Biyomedikal Mühendisliği	A.Ü.Mühendislik Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bir Grup Türk Tip II Diyabet Hastalarında Bazı Gen Varyasyonlarının Hastalık Gelişimi Üzerine Olası Etkilerinin İrdelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.İlker ATEŞ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Farmasötik Toksikoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözetimsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Diğer ise belirtiniz: Vaka-Kontrol			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

Ek-2 Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

Tarih:....../....../.....

Adı ve soyadı:

Protokol no:

Yaş:

Cinsiyet:

Kilo:

Boy:

Sigara kullanımı: Evet ☐ Hayır ☐ Evet ise miktarı:.....adet/gün

Alkol kullanımı: Evet ☐ Hayır ☐ Evet ise miktarı:.....(sıklık ve miktar)

Diyabet tanısı: ☐ Var ☐ Yok ☐

Diyabet süresi (yıl, ay):

Kanıtlanmış Koroner Arter Hastalığı: Var ☐ Yok ☐

Hipertansiyon: Var ☐ Yok ☐

Hiperlipidemi: Var ☐ Yok ☐

Varsa aldığı DİĞER tanılar:

Kr. diyabet komplikasyonları:

Retinopati : Var ☐ Yok ☐

Nefropati Var ☐ Yok ☐

Nöropati Var ☐ Yok ☐

Başka kronik hastalıkları: ☐

Kullanılan ilaçlar:

Hasta veya yakınlarında bulunan kalıtsal hastalıklar:

Ailede diyabet öyküsü: Var ☐ Yok ☐

Diğer (pozitif sistemik muayene bulguları):

Rutin laboratuvar bulguları:

AKŞ: TKŞ: Hba1c: T. kolesterol: Trigliserid: HDL:

LDL: VLDL: Üre: Kreatinin:

Spot İdrarda Mikroalbumin/ Kreatinin Oranı :

Ek-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Verilen No:

Verilen Tarih:

Çalışmanın adı: Bir Grup Türk Tip II Diyabet Hastasında Bazı Gen Varyasyonlarının Hastalık Gelişimi Üzerine Olası Etkilerinin İrdelenmesi

Sorumlu araştırmacı: Doç.Dr. İlker Ateş

İş adresi:

(Hekimin Açıklaması)

Tip II Diyabet Hastalığına sahip bireylerde bazı gen polimorfizimlerinin (gen çeşitliliğinin) kalıtsal farklılıklarla hastalığın gelişimi ve şiddeti arasındaki olası ilişkileri saptamak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Bir Grup Türk Tip II Diyabet Hastasında Bazı Gen Varyasyonlarının Hastalık Gelişimi Üzerine Olası Etkilerinin İrdelenmesi”dir. Bu araştırmanın amacı Tip II Diyabetli hastalarda bazı biyolojik göstergelerin ölçülmesi ve bu göstergelere ait genlerin varyasyonlarının incelenerek hastalık üzerine olası etkisinin araştırılmasıdır.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Hastalıkları Polikliniği’nde ve/veya servisinde TİP II Diyabet tedavisi görmeniz dolayısı ile sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Sizin de bu araştırmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda kolunuzdan 5 ml. (1 tatlı kaşığı) hacminde kan almamız gerekmektedir. Bu 5ml’lik kandan genetik materyaliniz yani DNA örneğiniz elde edilecektir. Elde edilen bu DNA örneğinizde TİP II Diyabet hastası olanlarla olmayanlar arasında kalıtsal farklılıklar olup olmadığı araştırılacaktır. Elde edilen bilimsel sonuçlar bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bunun dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve üçüncü şahıslar ile paylaşılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Katılma koşulları

Yaş aralığı: 30-70 yaş aralığında olmalısınız.

Cinsiyet: Kadın-Erkek

Hastalık: Tip II Diyabet Hastalığı' na sahip olmalısınız.

Araştırmaya dahil edilmesi planlanan gönüllü kişi sayısı: 270 gönüllü; 200 T2DM hastası, 70 sağlıklı kontrol grubu.

Araştırmaya dahil olmak için harcayacağınız süre: çalışmaya uygunluğunuzu test edebilmemiz için görevliden de yardım alarak yaklaşık 4 dakika sürecek anket formunu doldurmalısınız. Sonra 1 tüp (5 ml) kan vermeniz gerekiyor. Kan alma işlemi de toplam 2 dakika sürmektedir. Anket formu ve alınan kan birlikte görevli tarafından kan alma ünitesinde sizden teslim alınacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2) Çok az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanama veya enfeksiyon riski olabilir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı geri çekme hakkına da sahipsiniz. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Doç.Dr.İlker ATEŞ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında özenle yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; aklıma bir soru takıldığında, Doç.Dr. Dilek Berker numaralı telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bu araştırma ve buna benzer ileride yapılacak çalışmalarda, çalışma materyalimin kullanılmasına onay veriyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Sorumlu Araştırmacı

Doç.Dr.İlker ATEŞ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Ecz. Safiye ARAZİ ERDEM

KİŞİSEL BİLGİLER

EĞİTİMİ

İlkokul ve Ortaokul : Hazım Uluşahin İ.Ö.O., Konya, Türkiye, 1998-2005

Lise: Konya Anadolu Lisesi, Konya, Türkiye, 2005-2009

Üniversite: Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye, 2010-2015

Yüksek Lisans: Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye, 2017-

STAJLAR

Selçuk Üniversitesi: Kemoterapötik İlaç Hazırlama Ünitesi, 02.13-03.13

İLKO İlaç: Kalite Kontrol Bölümü, 07.2013-08.2013

İŞ DENEYİMLERİ

Ostim Merkez Eczanesi : İkinci Eczacı, 2015-2018

Kırkkonaklar Eczanesi: Eczane Sahibi ve Mesul Müdürü, 2018-