

VEDAT AKTAŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

DİYABETİK VE OBEZİTELİ HASTALARDA PPAR- α
VE TRHR GENLERİNİN, GENETİK
VARYASYONLARININ İNCELENMESİ

VEDAT AKTAŞ

DANIŞMAN

PROF.DR. Ş. ÜMİT ZEYBEK

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2023

İTHAF

Tezimi, hayatım boyunca bana her konuda güvenen ve bugünlere gelmemde çok büyük katkı sunan pek değerli üç kadın olan Annem / Ablam / Eşim'e ve her zaman emeği ile büyüdüğüm rahmetli Babam'a ithafen...

TEŞEKKÜR

Hayatımın mihenk taşlarından biri olmakla beraber akademik dünyanın önde gelen isimleri arasında yer alan ve aynı zamanda bir öğretmenden daha fazlası olduğunu hissettiren kendisinden hayata bakış açısı dahil olmak üzere doktora eğitimimde bilimsel çalışmalarından feyz aldığım pek kıymetli ve saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Ş. Ümit ZEYBEK'e en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ders dönemi boyunca değerli bilgilerini benden esirgemeyen, daima bilim adına yeni bakış açısı kazanmamda çok büyük emekleri olan ve bana kattığı tüm güzellikler için pek kıymetli saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İlhan YAYLIM, Prof. Dr. Hayriye Arzu ERGEN, Prof. Dr. Hülya Yılmaz AYDOĞAN, Prof. Dr. Ali Osman Gürol, Prof. Dr. Bedia ÇAKMAKOĞLU, Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK, Prof. Dr. Özlem KÜÇÜKHÜSEYİN, Doç. Dr. Canan CACINA ve Doç. Dr. Özlem TİMİRCİ KAHRAMAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamda her daim yanımda olan bilimsel katkılarının yanısıra manevi desteği ile yanımda olan, bana yön veren saygıdeğer hocam Öğr. Gör. Dr. Mehmet Tolgahan HAKAN'a ve tez çalışmamda değerli görüşlerini paylaştığı, bilgi ve birikimleri ile yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr. Şermin Durak'a ve Dr. Öğr. Üyesi Saadet Büşra AKSOYER SEZGİN'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2019-36926

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezitenin Önemi, Epidemiyolojik Veriler ile Patogenezi	3
2.1.1. Obezitenin Önemi	3
2.1.1.1. Beden Kitle İndeksi (kg/m^2)	3
2.1.1.2. Skinfold Ölçümleri (Deri Kıvrımları Kalınlığı).....	4
2.1.1.3. Bel-Kalça Oranı (BKO)	5
2.1.2. Epidemiyolojik Verileri	6
2.1.2.1. Dünyada Obezite.....	6
2.1.2.2. Türkiye'nin Obezite Karnesi	6
2.1.3. Obezite Patogenezi	7
2.2. Diyabete Genel Bakış.....	9
2.2.1. Diyabet'in Tanımı ve Tarihçesi	9
2.2.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	10
2.2.3. Diyabette Kullanılan Teşhis Ölçütleri	12
2.2.4. Diabetes Mellitus Tanı Algoritması	14
2.2.5. Diyabetin Teşhisinde Uygulanan Testleri	15
2.2.5.1. Random Plazma Glukoz Testi	15
2.2.5.2. Açlık Plazma Glukoz Testi	15
2.2.5.3. Hemogloblin A1c (HbA1c).....	16

2.2.5.4.	Serum Fruktozamin.....	16
2.2.5.5.	Mikroalbuminüri	16
2.2.5.6.	Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)	16
2.2.5.7.	Otoimmün Belirteçleri	17
2.2.5.8.	Oral Glukoz Tolerans Testine Duyarlı İnsülin ve C-Peptidin Yanıtı	18
2.2.5.9.	Glukagonla C-Peptid Stimülasyon Testi.....	18
2.3.	Diyabet'in Etyolojik Sınıflandırılması ve Patofizyolojisi.....	18
2.3.1.	Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırılması.....	18
2.3.1.1.	Juvenil Diyabet	21
2.3.1.2.	İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet (NIDDM)	22
2.3.1.3.	Prediyabet	23
2.3.1.4.	Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM).....	24
2.3.2.	Diyabetin Patofizyolojisi	24
2.4.	Diyabete Sebebiyet Veren Risk Faktörleri.....	25
2.4.1.	Beslenme	26
2.4.2.	Sigara ve Alkol Tüketimi	26
2.4.3.	Cinsiyet.....	26
2.4.4.	Obezite.....	27
2.4.5.	Egzersiz	28
2.4.6.	İnsülin Direnci Varlığı.....	29
2.4.7.	Genetik Faktörler.....	30
2.5.	Diyabetin Semptomları ve Komplikasyonları.....	30
2.6.	PPAR'lar ve Alt Türlerinin Fizyolojik Olaylardaki Rollerini.....	33
2.6.1.	Peroksizom Proliferatör İle Aktifleşen Reseptörler'in Etki Mekanizması ...	33
2.6.2.	PPAR Alt Türlerinin Fizyolojik Olaylardaki Rolü.....	35
2.6.2.1.	Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör- α (PPAR- α)	35
2.6.2.2.	Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör- β/δ (PPAR- β/δ)	35
2.6.2.3.	Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör- γ (PPAR- γ).....	35
2.6.3.	PPAR- γ 'nın Obezite ve Diyabet İle İlişkili Araştırmaları.....	38
2.7.	TRHR'nin Karakteristik Özellikleri ve Biyolojik Etkileri.....	38
2.7.1.	TRHR'nin Karakteristik Özellikleri	38
2.7.2.	TRHR'nin Biyolojik Etkileri	39
3	GEREÇ VE YÖNTEM	41

3.1.	Çalışmaya Seçilen Örneklerin Tanımı, Klinik Özellikleri	41
3.1.1.	Çalışmaya Seçilen Örneklerin Tanımı.....	41
3.1.2.	Çalışmanın Klinik Özellikleri	41
3.2.	Çalışma Kapsamındaki Materyaller	42
3.2.1.	Çalışmada Kullanılan Cihazlar	42
3.2.2.	Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	43
3.2.2.1.	DNA İzolasyonunda Kullanılan Kimyasallar	43
3.2.2.2.	Gerçek Zamanlı PCR (Real Time PCR) Bileşenleri.....	43
3.2.3.	Kullanılan Primerler	44
3.3.	Kullanılan Çözeltiler	45
3.3.1.	DNA Ayırıştırma Solüsyonları	45
3.3.1.1.	STL-P1:.....	45
3.3.1.2.	Proteinaz K (20 mg/ml):	45
3.3.1.3.	GIT2 (3 M):	45
3.3.1.5.	DNAaz I.....	45
3.3.1.6.	WB-1-2-3	45
3.3.1.7.	WB:.....	46
3.3.1.8.	1 X TE (Tris baz-EDTA):.....	46
3.3.1.9.	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA 1 M):	46
3.3.1.10.	Sodyum Klorür (5 M NaCl)	46
3.3.1.11.	%20'lik "Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)"	46
3.4.	Kullanılan Yöntemler	47
3.4.1.	Robotik Cihaz (RINA™ M14) ile Nükleik Asit Ekstraksiyonu.....	47
3.4.1.1.	“Elde Edilen DNA’nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini”	49
3.4.2.	“Real Time-PCR Yöntemi İle PPAR-γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) Gen Bölgelerinin Çoğaltılması, RFLP ve Tetra Arm Yöntemi İle Polimorfizm Analizi” 50	
3.4.2.1.	Real Time-PCR Yöntemi İle PPAR-γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) Gen Bölgelerinin Çoğaltılması.....	50
3.4.2.2.	PCR Ürünlerinin Kontrolü.....	54
3.5.	İstatistiksel Analizler.....	56
4.	BULGULAR	57
4.1.	Sosyodemografik Verilerin Analizi.....	57

4.2. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametreler Bakımından Elde Edilen Bulguların Değerlendirilmesi.....	57
4.3. PPAR- γ , TRHR Genlerinin Gen Polimorfizmin Belirlenmesi	61
4.3.1. PPAR- γ ve TRHR Allellerinin Genotip Dağılımlarından Elde Edilen Veriler	61
4.3.1.1. PPAR- γ 'ya Ait Genotip Dağılımdan Elde Edilen Veriler	61
4.3.1.2. TRHR'ye Ait Genotip Dağılımdan Elde Edilen Veriler.....	66
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ	82
KAYNAKLAR	83
HAM VERİLER	100
FORMLAR	101
ETİK KURUL KARARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	107
ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLOLAR LISTESİ

Tablo 2-1: Antropometrik Değerlerin BKİ'ye Göre Derecelendirilmesi	4
Tablo 2-2: Bel-Kalça Oranları ve Anlamları	5
Tablo 2-3: Diyabet Teşhisinin Ölçütü	13
Tablo 2-4: Juvenil Diyabetin Taramasında Otoimmün Belirteçler	17
Tablo 2-5: Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması	19
Tablo 2-6: Vücut Yağ Oranı (VYO)	28
Tablo 2-7: Diyabetin Semptomları	31
Tablo 2-8: Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları	32
Tablo 3-1: Gerçek Zamanlı PCR İçin Primer Dizileri	44
Tablo 3-2: PPAR- γ ve TRHR Genleri İçin RT-PCR Protokolü	53
Tablo 4-1: Çalışma Gruplarına Ait Biyokimyasal ve Antropometrik Parametreler	58
Tablo 4-2: Biyokimyasal Parametrelere Göre Anlamlılığın Gruplardaki Farklılığı	60
Tablo 4-3: PPAR- γ (rs1801282) Genotip ve Allellerinin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımları	63
Tablo 4-4: PPAR- γ Genotip Dağılımının Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması	64
Tablo 4-5: Diyabetik Olmayan Obez Grubunda Genotip Kıyaslamasına Göre Demografik Verilerin Post-Hoc Analizi (PPAR- γ)	65
Tablo 4-6: Çalışma Gruplarındaki Demografik Verilerin PPAR- γ C ve G Allellerine Göre Dağılımı	66
Tablo 4-7: TRHR (rs16892496) Genotip ve Allellerinin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımları	68
Tablo 4-8: TRHR Genotip Dağılımının Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması	69
Tablo 4-9: Diyabetik Obez Grubunda Genotiplerin Kıyaslamasında Demografik Verilerin Post-Hoc Analizi (TRHR)	70
Tablo 4-10: Çalışma Gruplarındaki Demografik Verilerin TRHR A ve C Allellerine Göre Dağılımı	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Skinfold Caliper Yardımı İle Vücut Yağ Oranının Ölçümü	5
Şekil 2-2: TURDEP-I ve II Çalışmalarında BKİ Grupları Dağılımları	7
Şekil 2-3: Enerji Dengesini Düzenleyen Döngü.....	8
Şekil 2-4: Erişkinlerde Tip 2 Diyabet Algoritmik Tanı Şeması	14
Şekil 2-5: Tip 2 Diabetes Mellitusun Patogenezi	23
Şekil 2-6: Tip 2 Diyabette Beta Hücre Defektine Bağlı Gelişen İnsülin Direnci	29
Şekil 2-7: PPAR- γ Kromozom Yapısı ve Protein Domaini.....	34
Şekil 2-8: Lipidlerin Depolanmasında PPAR- γ 2'nin Antilipotoksik Rolü	36
Şekil 2-9: Lipid Metabolizmasının Genel Mekanizmasında PPAR'ın Rolü	37
Şekil 2-10: TRHR Geni Kromozom Bölgesi ve Protein Yapısı	39
Şekil 3-1: RINA™ M14 İzolasyon Kitlerinin, RINA™ M14 Nükleik Asit Ekstraksiyon	49
Şekil 3-2: Bio-Rad CFX Touch Real Time-PCR Cihazı	51
Şekil 3-3: Real Time-PCR İşlem Basamakları	52
Şekil 3-4: Real Time-PCR Şartları	54
Şekil 3-5: PPAR- γ 'ya Ait Melting (Erime) Pikleri.....	54
Şekil 3-6: TRHR'ye Ait Melting (Erime) Pikleri	55
Şekil 3-7: PPAR- γ Amplifikasyon Eğrileri	55
Şekil 3-8: TRHR Amplifikasyon Eğrileri.....	56

SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

ABD	: Anabilim Dalı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
VKO	: Vücut Yağ Oranı
Kg	: Kilogram
mg	: miligram
ml	: mililitre
mmol	: milimol
μmol	: mikromol
dk	: dakika
dl	: Desilitre
L	: Litre
m²	: Metrekare
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPAR-γ	: Peroksisom Proliferatör İle Aktive Olan Reseptör-γ
TRHR	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon Reseptörü
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
TOHTA	: Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NCD-RisC	: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu
HAPO	: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları Çalışması
IADPSG	: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus

ICA	: Adacık Hücre Antikoru
IAA	: İnsülin Otoantikoru
GADA	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları
IA2A	: İnsülinoma İle İlişkili Antijen
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
IL-6	: İnterlökin-6
GLUT4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
TCF7L2	: Transkripsiyon Faktörü 7 benzeri 2
CDKAL1	: Siklin Bağımlı Kinaz 1
MTNR1B	: Melatonin Reseptör 1B
TBT	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
FFM	: Yağsız Vücut Kütlesi
LBM	: Düşük Yağsız Vücut Kütlesi
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
DM	: Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizm
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
IR	: İnsülin Direnci
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
ALT	: Alanin Aminotransferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HbA1c	: Glukozillenmiş Hemoglobin
HL	: Hiperlipidem
HT	: Hipertansiyon
GBD	: Küresel Hastalık Yüğü

ÖZET

AKTAŞ V. (2023). Diyabetik ve Obeziteli Hastalarda PPAR- γ ve TRHR Genlerinin, Genetik Varyasyonlarının İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Diyabet hastalığının etiyolojisinde önemli bir rol oynayan obezite, patogenez ve patofizyoloji açısından diyabet ile benzerlik göstermektedir. Kalıtımın ifadesini değiştiren epigenetik etkiler ile beraber kalorisi yüksek gıdaların tüketimine hareketsiz yaşam tarzının katılması sonucu enerji homeostazının bozulması obezitenin gelişimini hızlandırmaktadır. Diyabetik hastalarda yapılan polimorfizm çalışmaları, PPAR- γ ve TRHR'nin hastalık gelişiminde ilişkisi düşünülen aday genlerden olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın amacı ülkemizdeki diyabet hastalarında PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) genotipleriyle hastalık gelişimi ilişkisini incelemektir. Bu sebeple araştırmaya 80 diyabetik obez, 80 diyabetik olmayan obez ve kontrol grubumuz için 79 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Araştırmamızda PPAR- γ ve TRHR gen polimorfizmini belirlemek için DNA izolasyonu ve Real-Time PCR uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi One Way ANOVA, Ki-kare, Kruskal-Wallis ve Post-hoc testleri ile değerlendirilmiştir. PPAR- γ polimorfizmi için CC ve GG genotipleri ve TRHR polimorfizmi için AC ve CC genotipleri taşıyanlar hasta grubunda daha sık görülmüştür. Buna göre hasta grubunda PPAR- γ (rs1801282) geninin GG genotipini taşıyanların CC ve CG genotiplerini taşıyanlara göre BKİ (kg/m^2) değerleri açısından daha yüksek ve anlamlı olduğu belirlenmiştir. TRHR (rs16892496) geninin AC genotipi taşıyan hasta grubunda boy parametresi açısından AA ve CC genotiplerini taşıyanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. PPAR- γ ve TRHR genlerinin obezite ve diyabete yanıtta koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamız bir vaka-kontrol çalışması olup, diyabetik ve obez bireylerde PPAR- γ ve TRHR gen polimorfizmlerini saptamak üzere tasarlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite ve Diyabet, PPAR- γ , TRHR, Polimorfizm

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2019-36926.

ABSTRACT

AKTAS, V. (2023). Investigation of Genetic Variations of PPAR- γ and TRHR Genes in Diabetic and Obesity Patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Molecular Medicine. Doctoral Thesis. İstanbul.

Obesity, which plays an important role in the etiology of diabetes, is similar to diabetes in terms of pathogenesis and pathophysiology. Along with the epigenetic effects that change the expression of heredity, the deterioration of energy homeostasis as a result of the inclusion of a sedentary lifestyle in the consumption of high-calorie foods accelerates the development of obesity. Polymorphism studies in diabetic patients have shown that PPAR- γ and TRHR are candidate genes that are thought to be associated with disease development. The aim of our study is to examine the relationship between PPAR- γ (rs1801282) and TRHR (rs16892496) genotypes and disease development in diabetic patients in our country. For this reason, 80 diabetic obese, 80 non-diabetic obese and 79 healthy individuals for our control group were included in the study. In our research, DNA isolation and Real-Time PCR applications were used to determine the PPAR- γ and TRHR gene polymorphism. Statistical analysis of the obtained results was evaluated with One Way ANOVA, Chi-square, Kruskal-Wallis and Post-hoc tests. Those with the CC and GG genotypes for the PPAR- γ polymorphism and the AC and CC genotypes for the TRHR polymorphism were more common in the patient group. Accordingly, in the patient group, it was determined that those carrying the GG genotype of the PPAR- γ (rs1801282) gene were higher and more significant in terms of BMI (kg/m^2) value than those carrying the CC and CG genotypes. A statistically significant increase in height parameter was observed in the patient group carrying the AC genotype of the TRHR (rs16892496) gene compared to those carrying the AA and CC genotypes. The PPAR- γ and TRHR genes are thought to be a protective factor in the response to obesity and diabetes. Therefore, our study is a case-control study and was designed to detect PPAR- γ and TRHR gene polymorphisms in diabetic and obese individuals.

Keywords: Obesity and Diabetes, PPAR- γ , TRHR, Polymorphism

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: TDK-2019-36926.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beden sağlığını olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezite pandemisi, modern dünya üzerinde yer alan toplumlarda hızla yayılmaya devam etmektedir. Obezite, patogeneğinde çevresel etmenler ile kalıtımın güçlü etkisinin görüldüğü erken ölümlere sebep olan metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile karakterize bir risk faktörüdür (Semerci CN (2004)).

Modern hayata hızlı geçiş ile birlikte dünya üzerinde yer alan toplumlar süregelen yaşam tarzı ve diyet alışkanlıklarını terk ederek fiziksel hareketliliği sınırlandıran yüksek enerjili gıda alımını teşvik eden yeni konfor alanını tercihe etmeye başlamıştır. Küresel ölçekte tüm yaş dönemlerinde diyabet ve obezite görölme sıklığının giderek artması insan sağlığı bütünlüğünün bozulmasına ve ülkelerdeki sağlık sistemlerine yapılan harcamaların ciddi boyutlara ulaşarak ekonomik anlamda yıkıcı sonuçlar doğurmasına sebebiyet vermektedir (Kuzu F (2017)).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obezite için yer verdiği 2016 yılı raporunda dünya çapında yaklaşık olarak 2 milyar insanın fazla kilolu ve 650 milyon yetişkinin ise obez olduğunu tahmin ederek bu hastalığın 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacağını bildirmiştir. Bununla beraber, Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (NCD-RisC) Grubu'nun dünya genelinde 1975 yılından 2014 yılına kadar ki dönemi kapsayan değerlendirmesine göre yetişkin popölasyonunda (≥ 18 yaş) cinsiyete göre farklılık göstermesi ile beraber obezite görölme sıklığındaki artışın erkek nüfusta 3 kat ve kadın nüfusta 2 kat olduğu tahmin edilmektedir.

Ülkemizde 1998 ve 2010 yıllarında olmak üzere on iki yıl ara ile yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP) araştırmalarına göre juvenil ve erişkin nüfusta obezite görölme sıklığı ivme kazanarak dramatik bir şekilde yükselmiştir. Buna göre TURDEP-I'in 1998 yılında yapılan araştırmasında obezitenin kadınlarda görölme sıklığı %32,9 oranında iken erkeklerde bu oran %13,2 olarak belirlenmiş ve genel toplumda %22,3 olduğu bulunmuştur. TURDEP-II' nin 2010 yılındaki araştırmasında ise obezite prevalans oranının önceki çalışmaya göre kadınlarda %44,2 ve erkeklerde ise %27,3 oranına

yükselerek toplum nüfusunun genelinde %31,2 seviyesine ulaşmıştır (Satman İ ve ark. (2016)).

Obezitedeki artış; etnik köken, genetik yatkınlık, insulin direnci, hareketsizlik, orantısız kalori alımı, stress ve sosyoekonomik durum gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir (Kim H ve Ahn Y (2004)). Metabolik bozukluklar ile çeşitli komplikasyonların oluşması sonucu meydana gelen klinik tablolardan diyabet, hiperlipidemi (HL), kardiyovasküler hastalıklar, kemik erimesi, metabolik sendrom gibi obezite ile ilişkili birçok hastalık bulunmaktadır (Halmos G ve ark. (2019)).

Obezite ile Tip 2 diyabet arasında yakın bir ilişkinin kurulduğu ve yapılan araştırmalarda diyabet gelişiminde etiyolojik etmen olarak obezitenin önemli ölçüde katkı sağladığı gösterilmiştir. T2D, yetersiz insulin salınımı ve çevre dokularda insuline yanıt verme yeteneğinde azalma sonucu insulin direnci ile beraber hiperglisemi klinik tablosunu oluşturarak kendini gösteren pankreas beta hücrelerinde meydana gelen işlev bozukluğu ile karakterizedir (Adeghate E ve ark. (2006)).

Erkekler ve kadınlar, diyabet geliştirme açısından önemli ölçüde daha yüksek risk altındadır. Günümüzde T2D dünya çapında yaklaşık 285 milyon insanı etkilediği ve bu sayının 2030 yılına kadar neredeyse iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (Genser L ve ark. (2016)).

Obezitede başarılı sonuçlar elde etmek adına farklı demografik popülasyonlardaki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu popülasyonların sahip oldukları genetik ve çevresel faktörlerin obezite üzerine anlamlı ilişkileri bulunmaktadır. Ayrıca obezitede gözlenen adipoz doku disfonksiyonunun diyabet patogenezinin önemli anlamda katkı sağladığı bilinmektedir. PPAR- γ ve TRHR genlerinin, insulin duyarlılığı, glukoz homeostazisinin sağlanması, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, antidiyabetik etki göstermesi gibi metabolizmada dikkat çekici önemli roller üstlenmelerinden dolayı obezite ve diyabete karşı verilen yanıtta anahtar faktörler arasında yer alabileceklerini düşündürmektedir. Bu nedenle araştırmamız bir vaka-kontrol çalışması olup diyabetik ve obez bireylerde PPAR- γ ve TRHR gen polimorfizmlerini saptamak amacıyla tasarlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Önemi, Epidemiyolojik Veriler ile Patogenezi

2.1.1. Obezitenin Önemi

Obezite, kalorisi yüksek gıdaların tüketilmesi ile metabolizmada enerji alımındaki artışa bağlı olarak sekonder gelişen yağ birikiminin vücutta aşırı depolanması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Bireylerde lipid yüzdesi olarak obezitenin değerlendirilmesi zor olduğundan vücutta aşırı yağlanmayı ifade edebilmek için kilo değerleri kullanılmaktadır. Obezite bakımından bireylerin tanımlanması ve derecelendirmeleri, pratikte yaygın olarak aşağıdaki ölçümler kullanılarak değerlendirilir.

- ❖ Beden Kitle İndeksi (kg/m^2)
- ❖ Skinfold Ölçümleri (Deri Kıvrım Kalınlığı) (mm)
- ❖ Bel-Kalça Oranı (cm/cm)

2.1.1.1. Beden Kitle İndeksi (kg/m^2)

Yetişkin, çocuk ve adolesan bireylerde obezite tanım ve derecelendirmeleri, BKİ ölçümler kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucu oluşturulan skalaya göre pratikte yaygın olarak kullanımı sırasıyla Tablo 2-1’de verilmiştir (DSÖ).

$$\text{Beden Kitle İndeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy x Boy (m}^2\text{)}$$

Tablo 2-1: Antropometrik Değerlerin BKİ'ye Göre Derecelendirilmesi

Gruplar	BKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18,50
Normal	18,5-24,99
Fazla kilolu	25,00-29,00
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00-34,99
Orta derecede obez	35,00-39,00
Morbid obez	40,00-49,99
Süper obez	≥50,00

2.1.1.2. Skinfold Ölçümleri (Deri Kıvrımları Kalınlığı)

Vücut yağ oranına skinfold kalınlık ölçümü ile tahmini yaklaşımda bulunulmasıdır. Vücut ağırlığı ve 7 bölgeden (sırt, kol, göğüs, karın, kalça ve baldır gibi) oluşan vücut kompozisyonlarının skinfold caliper yardımıyla deri altı yağ kalınlıklarının mm'lik toplamlarından elde edilen ölçümü ifade eden formül aşağıda verilmiştir (Yaşar B ve Sağır M (2019)) (Şekil 2-1).

$$\text{Vücut Yağ Oranı (\%)} = 0,990 + 0,0047 \times (\text{kilo}) + 0,132 \times (7 \text{ bölgenin deri kıvrım kalınlığı toplamı (mm)})$$



Şekil 2-1: Skinfold Caliper Yardımı İle Vücut Yağ Oranının Ölçümü

2.1.1.3. Bel-Kalça Oranı (BKO)

Bel çevre ölçümü, bireyin obezite durumunu değerlendirmek için kullanılan BKİ'den sonraki en önemli ölçüttür. Yapılan değerlendirme sonucunun normal sınırların üzerinde çıkması durumunda insülin direnci, yüksek tansiyon, erişkin dönemde ortaya çıkan diyabet, hepatit steatoz, kardiyovasküler hastalıklar, renal yetmezliğine yakalanma riski artar. Bel ve kalça çevresinin birbirine bölünmesi ile hesaplanır. Bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılırken belin en dar yeri ve kalçanın en geniş yeri alınır (Freisling H ve ark. (2017)) (Tablo 2-2).

Tablo 2-2: Bel-Kalça Oranları ve Anlamları

	KADIN	SAĞLIK RİSKİ	VÜCUT TİPİ
 Elma	0,80 veya daha az	Düşük	Armut
 Avakado	0,80 - 0,85	Orta	Avakado
 Armut	0,85'ten daha fazla	Yüksek	Elma
			
			
			
	ERKEK	SAĞLIK RİSKİ	VÜCUT TİPİ
	0,95 veya daha az	Düşük	Armut
	0,96 - 1,00	Orta	Avakado
	1,00'dan daha fazla	Yüksek	Elma

2.1.2. Epidemiyolojik Verileri

2.1.2.1. Dünyada Obezite

Obezite, dünya üzerinde yaşayan toplumların neredeyse tamamına yakınında çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur. Obezite İşbirliği Grubu yayınlandığı 2015 yılındaki raporunda, 107,7 milyonu çocuk ve 603,7 milyonu yetişkin olmak üzere obeziteli nüfusun dünya genelinde yaklaşık 712 milyona eriştiğini açıklamıştır. 2016 yılı DSÖ verilerine göre yetişkin nüfusunun %39'nun fazla kiloya sahip olduğunu, %13'nün ise obez olduğunu bildirmiştir (WHO).

Tahminler obezitenin özellikle gelişmiş ülkelerin sorunu olduğunu gösterse de, benzer yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları göstermesi bakımından gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını işaret etmektedir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES III) kapsamında 2011-2012 yılının değerlendirmesinde Amerika'da yaşayan yetişkinlerden %34,9'nun ve gelişim çağındaki çocukların %16,9'nun obez olduğu bildirilmiştir (NCD Risk Factor Collaboration (2016)).

2.1.2.2. Türkiye'nin Obezite Karnesi

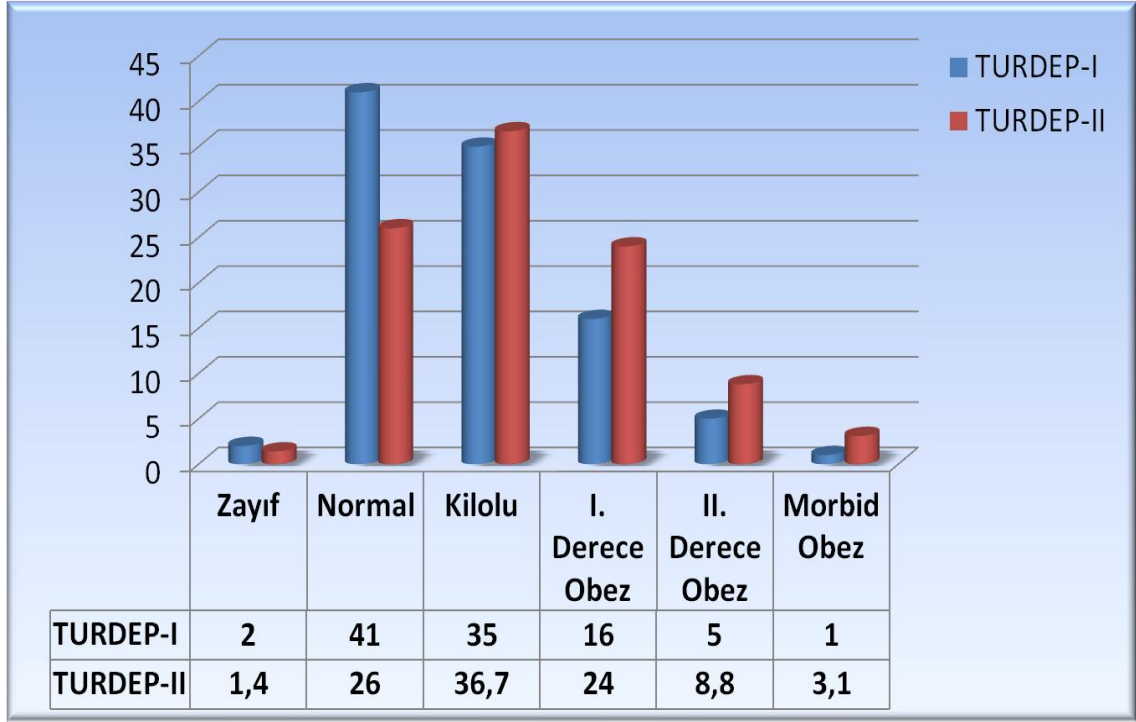
Ülkemizde fiziksel hareketlilikten yoksun yaşam biçiminin benimsenmesi, obezitenin diyetle maruziyeti sonrası yeme bozukluklarına yol açtığı ve halk sağlığı üzerine olumsuz etkiler göstererek obezite prevalansının artışına zemin hazırlamıştır.

Türkiye'nin yetişkin toplumunda yapılan araştırmalar obezitenin yayılma hızının yakın zamanda erkeklerde dikkat çekici bir artış sergilemesine karşın kadın nüfusunda kritik seviyeleri aştığı gösterilmiştir. TURDEP-I'in 1997 ile 1998 yılları arasında gerçekleştirdiği obezite prevalans çalışmasında 20 yaşının üstündeki 24788 bireyin katıldığı araştırma sonuçlarına göre kadınların %30'nun ve erkeklerin %13'ü olmak üzere çalışma grubu genelinde %22,3 olduğu saptanmıştır (Satman İ ve ark. (2002)).

24 bine yakın kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA) araştırmasında obezite prevalansının %25 (kadın %36 ve erkek %21,5) olduğu bildirilmiştir (Yumuk ve ark. (2002)). TURDEP-II çalışmasının 2010 yılı raporuna göre %44'ünü kadın ve %27'sini erkeklerin oluşturduğu toplumun genelindeki yetişkin nüfusta obezite görülme sıklığının %35 olduğu ortaya konulmuştur. Tüm bu

sonuçlara göre Türkiye toplumunun yetişkin nüfusunda obezite görülme sıklığı eğilimi %22,3'den %31,2'ye çıkarak artış göstermiştir.

BKİ dağılımına göre Türkiye'de yetişkin toplumunun TURDEP-I ve II çalışmalarındaki değerleri Şekil 2-2'de gösterilmiştir (Satman İ ve ark. (2013)).



Şekil 2-2: TURDEP-I ve II Çalışmalarında BKİ Grupları Dağılımları

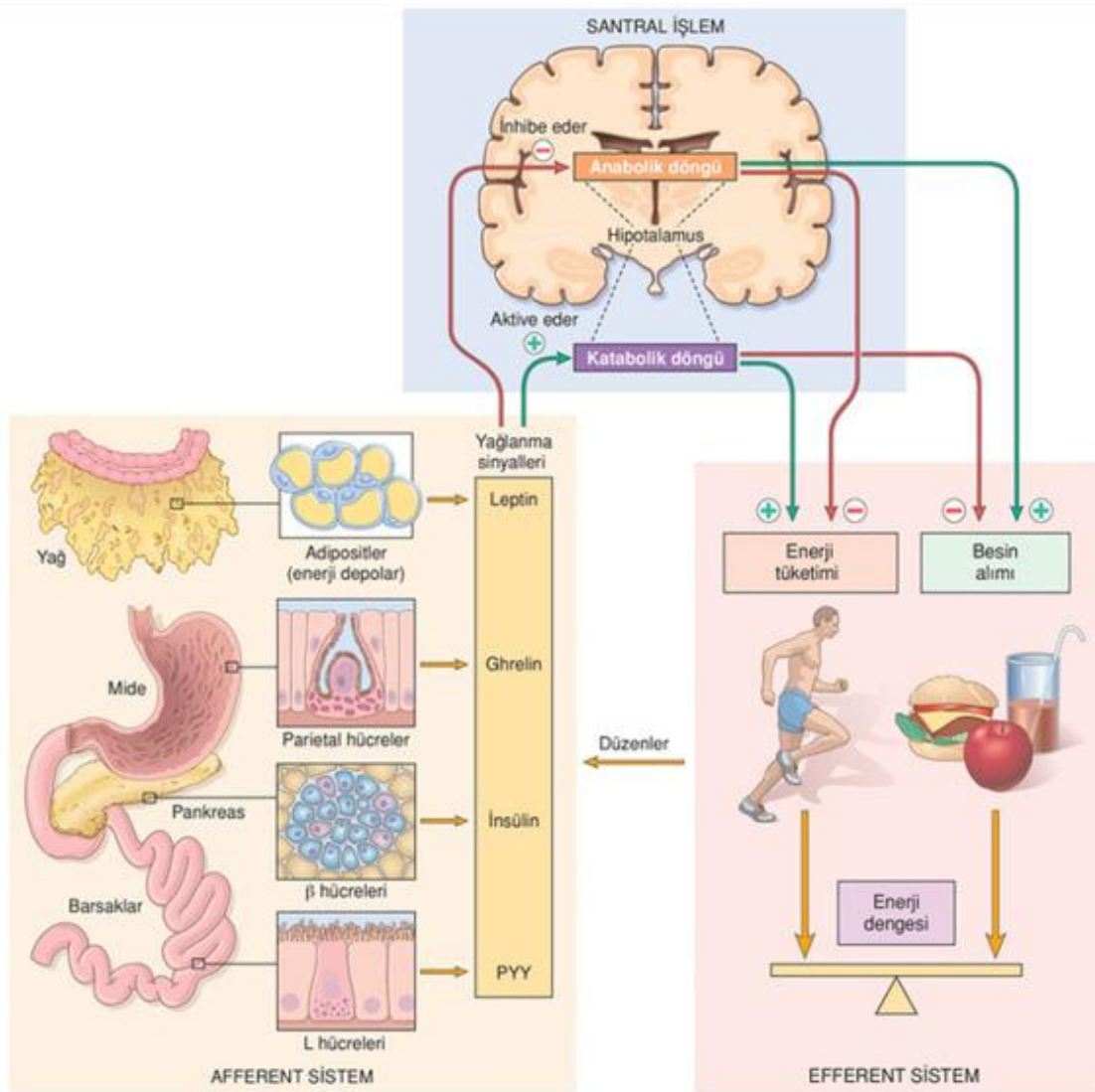
2.1.3. Obezite Patogenezi

Diyetle alınan besinlerde yağ dokusunda yeterli enerji depolandığında afferent yağlanma sinyalleri (insülin, leptin, ghrelin, peptit YY) hipotalamusa ulaşır. Burada bu sinyaller, efferent sistem sinyalleri (NPY/AgRP, POMC/CART) tarafından düzenlenerek anabolik döngüyü engelleyip, katabolik döngüyü uyarır. Daha sonra santral döngünün efektör kolları, gıda alımını durdurup enerji tüketimini artırarak enerji dengesini etkiler. Nihai olarak enerji depoları azalır, yağlanma yönündeki sinyaller kesilir. Enerji depoları düşük olduğunda mevcut anabolik döngü etkinleşir, katabolik döngü yavaşlar ve enerji adipoz doku şeklinde depolanır.

Obez bireylerde, enerji dengesi regülasyonu bozulmuştur. İnsülin direnci, T2D, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gibi koroner arter hastalıklarının gelişimi ile ilişkili riski artırmaktadır. Enerji dengesinin regülasyonu, insülin vb. hormonlarla oluşan

afferent sinyallerinin efferent sinyalleri tetiklemesi ve efferent sistem tarafından sinyallerin düzenlenerek yanıt oluşturması açısından çok karmaşıktır. Adipoz dokulardan sekresyonu yağ depolarının fazlalığı ile düzenlenen Leptin, enerji dengesinde anahtar rol oynar.

Hipotalamustaki reseptörlerine leptin bağlanması POMC/CART nöronlarını uyarıp, NPY/AgRP nöronlarını bloke ederek besin alımını azaltır. Obezite diyabet ve kardiyovasküler hastalığa ek olarak, bazı kanserler ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için artmış bir risk ile ilişkilidir (Kumar ve ark. (2020)) (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Enerji Dengesini Düzenleyen Döngü

2.2. Diyabete Genel Bakış

2.2.1. Diyabet'in Tarifi ve Tarihçesi

Diyabet (DM), esas bulgusu hiperglisemi ile karakterize olan kronik heterojen metabolizma bozuklukların ortak adıdır. İnsülin sekresyonunun veya etkisinin bozulması diyabetin nedenleri olarak gösterilmektedir (Petersmann A ve ark. (2019)). Diyabet, genetik ve immüniteye bağlı sebeplerle patolojik olaylar sonucunda pankreastan salgılanan insülin hormonunun üretimi veya sekresyonunun olmaması ve etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulmasıyla ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Yetersiz insülin salınımı veya insüline karşı direnç oluşumu sebebiyle oluşan metabolik değişiklikler, glukagonun artmasıyla şiddetlenmektedir. Diyabetteki bu metabolik farklılık insülin işlevinin yerine getirememesine bağlı olarak anabolizma ve katabolizma arası hassas dengenin bozularak katabolizma lehine kayması ile sonuçlanmaktadır.

Tüm bu değişimler, homeostazi katabolik yolağa yönlendirilerek metabolizmayı bozar ve sonucunda damarları, böbrekleri, gözleri ve sinirleri etkileyen komplikasyonlar geliştirir (Doğan Z (2021)). Hipergliseminin neden olduğu vasküler hasarın kesin mekanizmaları hem karmaşık hem de tam olarak anlaşılmamış olsa da, hücre içi yüksek glikoz seviyelerinin, poliol yolu akışı, ileri glikasyon sonu ürün oluşumu ve aktivasyonu, protein kinaz C aktivasyonu ve heksozamin yolu akışı dahil olmak üzere bir dizi kritik akış yolağını değiştirerek reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırdığı düşünülmektedir (Cole JB ve ark. (2020)).

DSÖ'ye göre diyabet, metabolizmada kritik görevlerde rol alan kardiyovasküler ve sinir sistemi elemanlarından kalp, böbrek, kan damarları ile sinir, göz gibi organların zamanla kronik seyreden yüksek kan şekeri seviyelerine maruz kalması sonucu oluşan metabolik bir hastalıktır. En yaygın formu olan tip 2 diyabet, insülin sekresyonunun yetersizliği veya hedef hücrelerde insülin direnci oluşumu ile yetişkin nüfusunda karşımıza çıkan hastalıktır (DSÖ).

Hastalığın tarihçesi ise milattan öncesine dayanmaktadır. Poliürik hastalıklar 3500 yılı aşkın bir süredir tanımlanmıştır. M.Ö. 16. yüzyıl antik Mısır'ında diyabetin tarifi şekerin kaybının idrar yolu ile yaşandığı hastalık olarak Ebers papiruslarında tarif edilirken, Hintli tabiplerin bu hastalığı M.Ö. 6. ve 4. yüzyılları arasında 'tatlı idrar

hastalığı' olarak tanımlaması ile tıp literatüründe yerini almıştır. Kelime kökeni olarak Diabetes Mellitus hastalığının ismi, Grekçe ikiye bükümlü bir tüp içerisinde bulunan sıvı (sifon) manasına gelen Diabetes ismi ile bal kadar tatlı anlamına gelen Latince mellitus sözcüklerinin 18. yüzyıl ortalarında William Cullen tarafından birleştirilmesiyle son halini almıştır. Langerhans kendi adını taşıdığı ve tarif ettiği pankreas 'adacıkları' nın glikoz metabolizmasını düzenlemede görev alan bir iç salgı ürettiğini öne sürmüştür.

Minkowski ve V. Mering, 1889 yılında pankreatektomiyle pankreasteki diyabet öyküsüne neden olan patolojiyi ortaya çıkararak temelde diyabetin pankreastan kaynaklandığı ispatlamıştır. Ayrıca pankreatektominin köpeklerde şiddetli diyabete sebep olduğunu da bildirmiştir. İnsülin 1921'de Frederick G. Banting ve arkadaşları tarafından pankreasın asit-etanol ekstratlarında izole edilmiş ve 1922 yılında insülin tedavisi için kullanılmıştır (Tattersall RB (2016)).

Diyabet çalışmalarında öncü olması adına Frederick G. Banting'in doğum günü, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve DSÖ tarafından 14 Kasım dünya diyabet günü olarak kutlanmasına karar verilmiştir (Demir E (2014)). Türkiye'de diyabet tedavisine ilişkin ilk oral antidiyabetik araştırmalar 1926 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Erich Frank tarafından yapılmıştır. 1970'li yıllara gelindiğinde insülin tedavisi için oral antidiyabetik ilaçlarda klinik açıdan önemli bir aşama katedilmiştir. Bu sayede hastalığın semptom ve komplikasyonları için yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmeye başlanmıştır. Diyabet tedavisindeki bu gelişmeler rekombinant DNA teknolojisi, pankreas transplantasyonu ve immünoterapinin yolunu açmıştır (Hekim N ve Anber A (2017)).

2.2.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus, artan obezite krizi ile birlikte son yıllarda dünya çapında en acil ve yaygın sorunlardan biri haline gelmiştir. Günümüzde diyabetten ölen insanların sayısı dramatik bir şekilde 5,2 milyona ulaşarak önde gelen ölümlü hastalıkların başında yer almaktadır (Bakmaz E (2019)). Dünya çapında salgına paralel olarak NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) tarafından yapılan 2011-2014 yılları arasındaki araştırmaya göre, sadece ABD'de diyabet teşhisi konulmuş 23,4 milyon yetişkin ve teşhis edilmemiş ilave 7,6 milyon yetişkin olduğu rapor edilmiştir (Glovaci D ve ark. (2019)). Dünya Sağlık Örgütü tarafından açıklandığı gibi her türden diyabet dünya genelinde son yıllarda katlanarak artmıştır. Diyabet prevalansı 1980 yılında 108

milyon (%4,7) iken; en son tahminler 2017'de küresel olarak 425 milyon (%8,5) diyabetli kişinin olduğunu ve bunun 2045 yılına kadar 629 milyona ulaşacağını beklediğini göstermektedir (American Diabetes Association (2014)).

Sosyoekonomik durumun kötüye gitmesi sonucu güvenilir ve sağlıklı gıdalara erişimin güçleşmesi, hareketsiz davranışla ilişkili obezite diyabetin günbegün artmasına sebebiyet vermektedir (Forouhi NG ve Wareham NJ (2010)). Yapılan istatistiksel araştırmalara göre, dünya genelinde her 30 yetişkinden 1'i yaşamını diyabet hastası olarak sürdürmek zorunda kaldığını ve 2030 yılına kadar bu oranın iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Tip 1 diyabet (T1D) bu artışı sağlıyor olsa da orana en büyük katkıyı Tip 2 diyabet (T2D) sağlamaktadır. Ayrıca obezite prevalansının artışı bu durumu desteklemektedir (Önalan E ve ark. (2015)). T1D'nin coğrafi yapısının incelenmesine olanak sağlamak için dünyanın çeşitli yerlerinde diyabet insidansı üzerine birçok çalışma yapılmıştır. T1D, küresel diyabet yükünün %7 ile %12'sini oluşturur ve insidansı 100.000 kişi/yıl olarak değerlendirilmektedir. T1D insidansı Japonya, Karayipler ve Güney Avrupa'da en düşük iken, en yüksek insidans oranları İskandinav ülkelerinde, özellikle Finlandiya'da ve İtalya Sardunya'dadır. Finlandiya'da her yıl yaklaşık 60 ve Sardinya'da 40 vaka görülmektedir. Her yıl başına yaklaşık 0.1 vakaya kadar, coğrafyaya göre önemli ölçüde farklılık gösterir (Huang R ve ark. (2017)).

T2D, küresel diyabet yükünün %87 ile %91'ini oluşturur ve böbrek komplikasyonlarının görülmesinin en sık nedenidir. T2D'nin yaşa göre ayarlanmış prevalansı Kuzey Amerika, Orta Doğu, Karayipler, Batı Pasifik, Kuzey Afrika'da en yüksek oranlarda seyrederken, Sahra altı Afrika'sında en düşük seviyededir. En yüksek T2D oranları, Nauru'nun yerli halkı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Amerikan Kızılderilileri, Kanada'daki First Nations halkı ve Avustralya ile Yeni Zelanda'daki yerliler dahil olmak üzere, dünya genelindeki belirli etnik gruplarda rapor edilmektedir (Koye DN ve ark. (2018)). Türkiye'de diyabet tiplerinin belirlenmesine ait elde edilen ilk bulgular Türk Diyabet Cemiyeti öncülüğünde ilk defa 1960'lı yıllarda gerçekleştirilen incelemelerle oluşturulmuştur. Araştırmaya göre dönemin 18 yaş üstündeki nüfusta diyabet görülme sıklığı oranının yaklaşık olarak % 1,5-2 aralığında olduğu bildirilmiştir. Ayrıca DSÖ'nün 2000 yılında yayınlanan diyabet prevalans raporuna göre Türkiye nüfusunda 2.920.000 kişinin diyabet hastası olduğu, bu durumun 2030'a gelindiğinde 6.422.000 sayısına ulaşacağı tahmin edilmektedir (WHO).

2.2.3. Diyabette Kullanılan Teşhis Ölçütleri

Diyabet hastalığının tanısı, Amerikan Diyabet Derneği ve DSÖ tarafından önerilen şeker ölçümünün belirlenmesi için Açlık Plazma Glukozu (APG) veya Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'nin uygulandığı glikoz kriterlerine dayanmaktadır. Ayrıca Hemogloblin A1c (HbA1c), diyabetik hastaların ortalama kan şekeri seviyelerini yansıtan ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların iyileştirilmesinde belirlenen hedeflerin takibinde kullanılan kronik gliseminin bir belirteci olarak karşımıza çıkmaktadır (Gökçe MO (2013); American Diabetes Association (2014)).

Diyabet tanısı koymak için son yıllarda kullanılan HbA1c, ölçümde standartlığı yakalamak adına önerilen ve önemi artan bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntemde venöz plazmada bulunan glukoz, oksidaz yöntemi ile inhibe edilerek tanı kriterlerinin uygulanmasına olanak sağlamaktadır (Sanchis SB ve ark. (1999); Pradhan AD ve ark. (2001)).

DSÖ yayınlamış olduğu 2011 yılı Konsültasyon Raporunda, uluslararası otoritelerin belirlediği referans rakamlarına göre düzenli olarak standartlara uygun olarak revize edilmesi şartıyla güvenilir bir laboratuvar yöntemi kullanılması durumunda HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir (Kerner W ve Brückel J (2014)).

Diyabet, hamilelik sürecinde de ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durumla karşılaşılması takdirde anne ve yenidoğan için gestasyonel diyabet (GDM) risk taşımaktadır. Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları Çalışması (HAPO)'nun büyük ölçekli ve çok uluslu epidemiyolojik çalışması, 24-28. haftalarda anne glisemisinin bir işlevi olarak olumsuz maternal, fetal ve yenidoğan için önceleri hamilelikte normal kabul edilen aralıklarda dahi, sürekli risk oluşturduğu ve artarak devam ettiğini göstermiştir. Ayrıca Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), 24. haftasına kadar klinik tabloda karbonhidrat intoleransı belirlemeyen gebelerin 24. ve 28. hafta aralığında şeker taramasına tabi tutulmasını ve bu sayede yüksek risk taşıyan gebelerin değerlendirmeye alınarak diyabetin erken teşhisinde önemli olacağı bildirilmiştir. Gestasyonel diyabetin tanısını koymak için tek aşamalı veya iki aşamalı tanı testi uygulanmaktadır (Özdoğan Ö ve ark. (2015)).

Tek aşamalı tanı testine göre tüm gebelere herhangi bir kısıtlama olmaksızın 3 gün boyunca sürecektir olan diyet uygulanmasının ardından 8-14 saat süren gece açlığı sonrası açlık kan şekeri için kan örneği alınarak plazmadaki glukoz seviyesi ölçülür. Akabinde gebeye kan alındıktan sonra 250-300 ml su içerisinde 75 g glukoz çözülerek

hazırlanmış çözelti (OGTT) 5 dk süreyle yüklenir. Kan plazma düzeyinin ölçümü yükleme yapıldıktan 2 saat sonra gerçekleştirilir.

İki aşamalı tanı testinde gebelere diyabet taraması yapabilmek için 50 g yükleme yapılarak karbonhidrat intoleransına bakılır ve saptanması durumunda tanılayıcı OGTT yapılması önerilmektedir. Buna göre gebeyi tarama testine almak için 50 g glukoz çözeltisi içirilir ve yüklemeden 1 saat sonra plazmadaki glukoz düzeyinin değerlendirilmesi adına iki kesim noktası belirlenir. Kesim noktalarından ilki 140 mg/dl olarak baz alınırsa gebelerin %80'ine, ikincisi 130 mg/dl kabul edilirse gebelerin %90'dan fazlasına diyabet tanısı konulabilmektedir. Belirlenen kesim noktalarının üzerindeki glukoz değerlerine sahip gebelere tanılayıcı OGTT testi en az 3 gün süreyle ≥ 150 g karbondihrat verilerek istirahat halinde uygulanır (Uygur MM ve Yavuz DG (2017)).

DSÖ verilerine göre, düzenlenen diyabet tanı kriter değerleri bilinmeli ve bu değerlerden istifade ederek diyabet tanısı konulmalıdır. Bu tanıyı koymak için aşağıda verilen dört yöntemden herhangi biri kullanılmaktadır (DSÖ) (Tablo 2-3).

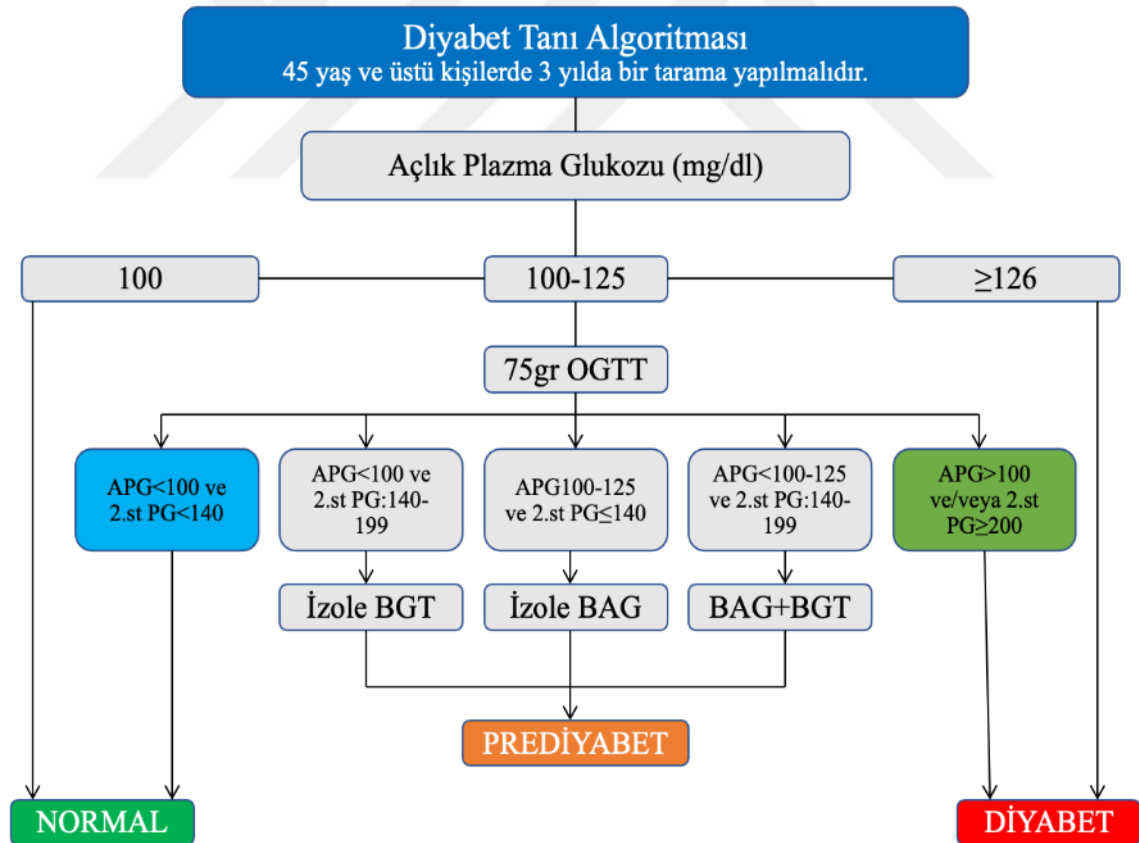
Tablo 2-3: Diyabet Teşhisinin Ölçütü

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + Diyabet septomları	—	—	—
HbA1c	$\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol)	—	—	—

DM: Diabetes Mellitus, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, PG: Plazma Glukozu
APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA1c: Glukozillenmiş Hemogloblin

2.2.4. Diabetes Mellitus Tanı Algoritması

Diyabetin belirlenmesinde kullanılan testlerin sonuçları dikkate alınarak hasta takip edilmelidir. Sonuçlar normalse riskli bireylerde testlerin sıklığı azaltılarak en az 3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Aksine semptomlar kendini gösteriyorsa hasta daha sık izlenmelidir. T1D’li hastalara yönelik önleyici etkin bir yöntemin olmamasına karşın hastaların birinci dereceden yakınlarına riskin belirlenmesi ve farkındalığı arttırmak adına otoantikör paneli bakılabilir. Diyabeti tanımlamak için DSÖ verilerine göre düzenlenen tanı kriterleri mevcuttur. Elde edilen test sonuçları ile belirlenen değerlere göre diyabet tanısı konulmaktadır. Diyabet türleri içerisinde prevalansı yüksek olan T2D’li hastaların test sonuçlarından elde edilen verilerin ışığında tarama ve tanılama yapmak için Şekil 2-4’de yer alan algoritma kullanılmaktadır (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu (2021)).



Şekil 2-4: Erişkinlerde Tip 2 Diyabet Algoritmik Tanı Şeması

2.2.5. Diyabetin Teşhisinde Uygulanan Testleri

Diyabet hastalığı hipergliseminin varlığı ile belirlenir. Yıllardır diyabet tanısı için önerilen tek yöntem, plazmada artmış glukoz konsantrasyonunu ölçerek hipergliseminin belirlenmesi olmuştur (Şahin E ve Öncel M (2014)). Günümüzde dünya çapında diyabetin teşhisi için ADA'nın belirlediği kriterlere göre testlerin uygulanması tavsiye edilmektedir.

Diyabet tanısında kullanılan HbA1c ($\geq 6,5$), Rastgele Plazma Glukoz (≥ 200 mg/dL), Açlık Plazma Glukoz (>126 mg/dL) ve Oral Glukoz Tolerans Testi (>200 mg/dL) kriterlerinden herhangi birinin sağlanması hiperglisemi ile karakterize olan diyabet hastalığına işaret etmektedir (Gürdol F (2018)).

Klinik kimya laboratuvarı, DM'nin teşhisinde ve terapötik yönetiminde merkezi bir rol oynar. DM'nin biyokimyasal tanısı, mikrovasküler komplikasyonların (örn., retinopati) insidansının artmaya başladığı bir düzeye ayarlanmış tanısal eşiklerle, kan-glukoz konsantrasyonlarının ölçümüne dayanır. Preanalitik ve analitik performans kriterlerinin klinik karar verme süreci üzerindeki etkisi tartışılmaktadır (Abbasov R (2018)).

2.2.5.1. Random Plazma Glukoz Testi

Test rastgele plazma glukoz ölçümü ile pratik bir şekilde yapılır. Flebotomi haricinde herhangi bir risk ve rahatsızlık içermez. Oluşabilecek muhtemel hata kaynaklarının arasında gecikmiş santrifüjleme ve kullanılan ilaçlar gibi teknik problemlerle vardır. Metabolik dekompanseasyonun yokluğunda, plazma glukoz düzeyi 11.1 mmol/L veya 200 mg/dl'den daha yüksek olan ve klasik semptomları gösteren hastaya diyabet tanısı için doğrulayıcı test yapılmalıdır (Miedema K (2003)).

2.2.5.2. Açlık Plazma Glukoz Testi

Diyabet tanısında anlık durumu yansıtan APG seviyesinin doğru ölçümü hastanın en az 8 saat olmak üzere gece boyunca aç kalmasını gerektirir. Bu durum uygunsuz olabilir ve bir klinik takip ziyareti gerektirir. Test sonuçlarının doğruluğu, hastanın açlığa uymaması veya laboratuvar hatası nedeniyle tehlikeye girebilir. Ayrıca bazı ilaçların kullanımı test sonuçlarını etkileyebilir. Açlık kan şekerinin 126 mg/dl'ye eşit ya da daha yüksek seviyelerde olması durumunda diyabet teşhisi konur.

2.2.5.3. Hemoglobin A1c (HbA1c)

Glike hemoglobin konsantrasyonu testleri, hemoglobinin yavaş, translasyon sonrası, enzimatik olmayan glikasyonundan kronik gliseminin bir ölçüsünü verir. Glikozillenmiş hemoglobin, zaman içinde entegre edilmiş, son seviyelere orantılı olarak ağırlıklandırılmış hareketli bir kan şekeri seviyesi sağlar. Klinik çalışmalar, 1 ila 3 ay boyunca glike hemoglobin konsantrasyonu ile ortalama kan şekeri seviyesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Glike hemoglobin değerinin $\geq$ %6,5 olması durumunda diyabet tanısı konulur (Barr RG ve ark (2002); Gillery P (2022)).

2.2.5.4. Serum Fruktozamin

Glike albumin değerini yansıtan fruktozamin, albuminin yaklaşık 21 günlük yarılanma ömrü nedeni ile son 1-3 haftalık bir süredeki glisemik kontrolü gösterir. Fruktozamin değerindeki her 75 μ mol'lük bir değişim kan şekerindeki yaklaşık 60 mg/dl, HbA1c'de ise %2 kadar bir değişime eş değerdir. Fruktozamin için normal değerler serum albumin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Serum albumin konsantrasyonu 5 g/dl olduğunda, fruktozamin 200-285 μ mol/L'dir. Serum albumindeki düşüklük serum fruktozamin düzeyinin de düşmesine neden olur.

2.2.5.5. Mikroalbuminüri

Mikroalbuminüri, 20-200 μ g/dak olan albumin ekskresyon hızı olarak belirlenir. 1 günlük toplanan idrarın albumin atılım düzeyi 30-300 mg/g kreatinin ya da ~30-300 mg/mmol kreatinin olduğu durumda klinik tablo olarak mikroalbuminüriden bahsedilir. 300 mg'ın üstündeki bir albumin değeri klinik nefropatinin geliştiğine işaretir. İdrar yolu enfeksiyonu, ateş ve ağır egzersizden sonra yapılan testlerde albumin artmış olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Albumin kantitatif tayini kreatin ölçümüyle birlikte sabah alınan idrar örneğinde yapılır. Albumin >30mg/g kreatinin düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı <60mL/dak ise prognostik önem kazanır (Şahin E ve Öncel M (2014)).

2.2.5.6. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Diyabet tanısı koyarken sıklıkla kullandığımız test olan OGTT, yetişkin bireylerde 75 g'lık glukoz çözeltisi içirilerek uygulanır. Kişiye test uygulanmadan önce 3 gün geçerli olmak üzere 300 gr karbonhidrat içeren diyet programı uygulanmalı ve 3.günün akşamını takiben 12 saati bulan bir açlık sonrası 300 ml suda 75 g glukozun

çözünmesi sağlanarak hazırlanan çözelti 5 dk boyunca kişiye yüklemesi yapılmalıdır. 2 saat aralıklarla olmak üzere şeker yüklemesi yapılan kişiden 30 dakikalık periyotlarda alınan numuneden kan şekeri hesaplanır (Gürdol F (2018)).

2.2.5.7. Otoimmün Belirteçleri

T1D, otoimmün kökenli bir hastalıktır. Bu nedenle hastalarda bir dizi otoantikör gözlenir. Bunlardan en önemlileri adacık hücresi antikoru (ICA), insülin otoantikörleri (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (GADA) ve insülinoma ile ilişkili antijenlere (IA2A) karşı antikörlerdir.

Bu belirteçler, yalnızca son evre, immün aracılı T1D’li bir akrabaya transplantasyon yoluyla pankreas bağışlamak isteyen diyabetik olmayan aile üyelerinin taranmasında faydalıdır. Günümüzde, T1D’li deneklerin sadece %5-15’i akrabalarını etkilemiştir. Bu nedenle aile öyküsü diyabet taramasında kullanılan tek kriter olamaz (Tablo 2-4).

Tablo 2-4: Juvenil Diyabetin Taramasında Otoimmün Belirteçler

Otoimmün Belirteçler	Yaygınlık	Duyarlılık	Muhtemel Değeri
ICA	50–90%	74–87%	53–70%
IAA	16–69%	25–76%	28–59%
GADA	60–85%	68–94%	42–52%
IA2A	48–80%	64–68%	40–80%

ICA: Adacık Hücresi Antikoru, IAA: İnsülin Otoantikoru, GADA: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru, IA2A: İnsülinoma ile İlişkili Antijen

2.2.5.8. Oral Glukoz Tolerans Testine Duyarlı İnsülin ve C-Peptidin Yanıtı

Metabolizmada homeostazın sağlanmasında önemli rol oynayan Pankreas'ın OGTT testine verdiği yanıtta, β hücre rezervi ile dokuların insüline karşı direncinin belirlenmesi ve diyabet türünü saptamada önemli bir belirteç olan c-peptid düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Hazırlanan 75 g glukoz çözeltisi hastaya içirildikten sonra 1., 2., ve 3. saatlerde kan örneği alınarak insulin ve c-peptid yanıtı kontrol edilir. T1D'de insülin ve C-peptid düzeyleri, sağlıklı bireylerden ve T2D'lilerden daha düşüktür (Andican ZG (2016)).

2.2.5.9. Glukagonla C-Peptid Stimülasyon Testi

T1D'de β hücre rezervi seviyesine, hastaya 1 mg glukagon IV bolus verildikten hemen sonra ve 6. dk'da alınan kan numunesine c-peptid stimülasyon testi uygulanarak bakılır. Normalde sağlıklı bireylerde test sonucuna göre 2 ile 4 kat arasında artış beklenirken T1D'li hastalarda glukagonla uyarana bağlı olarak c-peptid yanıtı oluşmadığı gözlemlenir. T2D'li çoğu hastada düşük cevap görülür (American Diabetes Association (2022)).

2.3. Diyabet'in Etiyolojik Sınıflandırılması ve Patofizyolojisi

2.3.1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

Amerika Diyabet Derneği (ADA)'nın 2021 yılı yayınlanan raporuna göre diyabetin sınıflandırılması yapılmaktadır. Bu rapora istinaden diyabet için sınıflandırmada beş ana grup mevcuttur (Tablo 2-5).

Tablo 2-5: Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırması

1. Tip I Diyabet
Pankreasta β hücre hasarına bağlı meydana gelen yıkımda çoğunlukla tam bir insülin yetmezliğine sebebiyet vermektedir.
A. İmmün aracılıklı: Pankreatik otoantikor (+).
B. İdiyopatik: Pankreatik kalsifikasyon gösterebilir, otoantikor (-).
2. Tip II Diyabet
İnsülin direnci ve beta hücre işlev bozukluğu birlikteliği
3. Gestasyonel Diyabet (GDM)
Gebelikte glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınması
4. Prediyabet
Açlık glukoz seviyesi normal değerler üzerinde fakat diyabet için tanısal değildir.
5. Diğer Spesifik Tipler
5.1. β-hücre İşlevlerinde Genetik Kusurlar: Gençlerin matürite başlangıçlı diyabetine neden olan mutasyonlar:
❖ Hepatosit nükleer faktör-4 α (HNF-4A) geni-MODY1,
❖ Glukokinaz geni (GCK)-MODY2,
❖ Hepatosit nükleer faktör-1 α (HNF-1A) –MODY3,
❖ Pankreatik ve duodenal homeobox 1 geni (PDX1)-MODY4,
❖ Hepatosit nükleer faktör-1 β geni (HNF-1 β)-MODY5,
❖ Nörojenik diferansiasyon faktörü 1 geni (NEUROD1)-MODY6
❖ Geçici yenidoğan diyabet (kromozom 6p22 /6p24),
❖ Kalıcı yenidoğan diyabet (kromozom11p15),
❖ Mitokondriyal DNA

5.2. İnsülin Etkisinde Genetik Kusurlar: İnsülin reseptör mutasyonları

- ❖ Tip A insülin direnci
- ❖ Leprekonizm
- ❖ Rabson-Mendenhall sendromu
- ❖ Lipoatrofik diyabet

5.3. Ekzokrin Pankreas Bozuklukları:

- ❖ Travma/Pankreatektomi
- ❖ Neoplazi
- ❖ Kistik fibroz
- ❖ Hemakromatoz
- ❖ Fibrokalküloz pankreatopati

5.5. İlaç ve Kimyasal Kaynaklı:

- ❖ Vacor
- ❖ Pentamidin
- ❖ Nikotinik asit
- ❖ Glukokortikoidler
- ❖ Troid hormonu
- ❖ Diazoksid
- ❖ β -adrenerjik agonistler
- ❖ Tiyazidler
- ❖ Dilantin (Fenitoin)
- ❖ α -interferon

5.7. Diyabetle Birlikte Görülen Genetik

Hastalıklar:

- ❖ Down sendromu
- ❖ Klinefelter sendromu
- ❖ Turner sendromu
- ❖ Wolfram sendromu
- ❖ Freidreich ataksisi
- ❖ Huntington koresi
- ❖ Laurence-Moon-Biedl sendromu
- ❖ Miyotonik distrofi
- ❖ Pradel-Willi sendromu

5.4. Enfeksiyonlar:

- ❖ Konjetinal rubella
- ❖ Sitomegalovirüs

5.6. İmmün Kaynaklı Nadir Diyabet

Formları:

- ❖ Stiff-man Sendromu
- ❖ Anti-insülin reseptör antikorları

5.8. Endokrinopatiler:

- ❖ Akromegali
- ❖ Cushing sendromu
- ❖ Glukagonoma
- ❖ Feokromositoma
- ❖ Hipertroidi
- ❖ Somatostatinoma
- ❖ Aldosteronoma

2.3.1.1. Juvenil Diyabet

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (juvenil diyabet), genellikle tamamen insülin eksikliğine yol açan bir otoimmün sürecin neden olduğu beta hücre yıkımı ile karakterizedir. T1DM, pankreas β hücrelerinde meydana gelen hasara bağlı gelişen ICA, IAA ve GAD65 otoreaktif antikorların otoimmün harabiyetinin bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca T1D'yi immün aracılı ve idiyopatik olmak üzere iki alt grupta inceleyebiliriz (Akın İ (2019)).

2.3.1.1.1. İmmün Aracılı Diabetes Mellitus (Tip 1A)

Genetik yatkınlığına bağlı olarak çevresel etkenler ile otoimmünitenin tetiklenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Diyabet hastalığının %5 ile 10'unda görülen ve pankreasın β -hücre defektine neden olan otoimmün mekanizmalardan köken alan bir yıkımdır. Tanı konulduğu dönemde hastaların çoğunun kan dolaşımında ICA (adacık hücre antikorları) ve IAA (insülin otoantikorları) pozitifdir. Bu antikorlar hipergliseminin görüldüğü dönemden uzun süre vardır. Bu durum diyabetin uzun sürede geliştiğini göstermekle beraber patogenezindeki rolü net olarak bilinmemektedir (Wondifraw H (2015)).

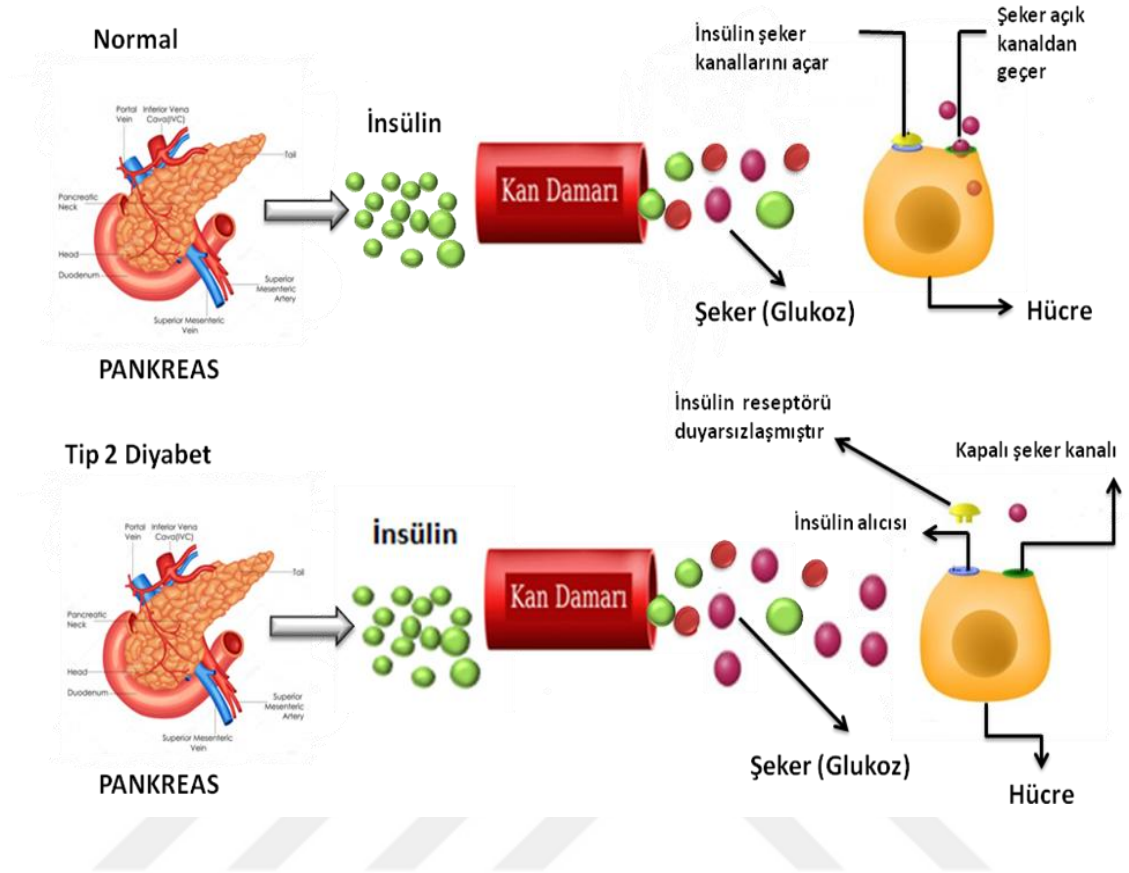
2.3.1.1.2. İdiyopatik Diabetes Mellitus (Tip 1B)

Otoimmün mekanizmanın ne şekilde uyarıldığı bilinmemekle beraber viral enfeksiyon, çevresel toksinler, besinler veya enfeksiyona verilen sitokin yanıtı uyarıcı olabilir. Kanda insülin eksikliği (insülinopeni) vardır ve insülinojenik uyarılara karşı pankreas β hücreleri yanıtsız kalır. Okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönemleri genellikle pik yaptığı dönemlerdir ve çoğunlukla hiperglisemi tablosu görülür. Hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, kilo kaybı gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır ve diyabetik ketoasidoz (DKA)'a yatkınlık vardır (Uygur MM ve Yavuz DG (2017); Haak T ve ark. (2019)).

2.3.1.2. İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet (NIDDM)

Spesifik etiyojileri bilinmemekle birlikte, T2D’de otoimmün kaynaklı β -hücre yıkımı görülmez ve hastalığın uzun süre gelişen bu formunda diyabetin bilinen semptomları yoktur. Hastalık, sıklıkla obezlerde görülmekle birlikte hastalığın kalıtsal öyküsü de bulunmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörlerce düzenlenen genetik sorunların bir araya gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bağlı insülin eksikliği ve periferik insülin direnci olan bireylerde gözlenmektedir. DKA, T2D’de nadiren kendiliğinden oluşur. Bu klinik tablo görüldüğünde, genellikle enfeksiyon, miyokard enfarktüsü gibi başka bir hastalığın stresıyla veya belirli ilaçların (kortikosteroidler, atipik antipsikotikler ve sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri) kullanımıyla birlikte ortaya çıkar.

T2D, hipergliseminin yavaş seyretmesi ve erken evrelerde klasik diyabet semptomlarının fark edilmesi için yeterince şiddetli olmaması sebebi ile uzun sürede gelişim göstermesi klinik tabloyu yansıtmayacağından tanı konulmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca tanı konulmamış hasta mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar geliştirmesi bakımından risk altındadır. T2D’li hastaların portal vendeki insülin seviyesi değerleri normal ya da yükselmiş olabilir ancak kan şekerini normal seviyelere getirilememesi glikoz ile uyarılan insülin sekresyonundaki göreceli bir sorunu yansıtır. Dolayısıyla hastanın insülin sekresyonu defekti mevcuttur ve hastalıkla birlikte seyreden insülin direncini dengelemek için yetersiz kalmaktadır. T2D’li hastalarda ideal kiloya ulaşmak zor görünse de egzersiz veya farmakolojik temelli hiperglisemi tedavi yaklaşımı ile düzelebilir (Bolen SMD ve ark. (2007); (Bravo FP ve ark. (2006)) (Şekil 2-5).



Şekil 2-5: Tip 2 Diabetes Mellitusun Patogenezi

2.3.1.3. Prediyabet

Prediyabet, glukoz seviyeleri normal kabul edilen aralıkların üstünde olmakla beraber diyabet tanısı koymak için yeterli kriterleri karşılamayan hastaları tanımlamada kullanılmaktadır. Prediyabet spesifik olarak klinik bir durumu yansıtmamakta birlikte diyabet başta olmak üzere metabolizmada medyana gelen kardiyovasküler hastlıkların patofizyolojisini etkilediği düşünülen artan risk faktörü olarak görülmektedir. DSÖ'ye göre prediyabet, tanı kriterlerinden olan BAG (APG, 110-125 mg/dl) ile BGT'nin (OGTT 2.saat PG, 140-200 mg/dl) kombinasyonu şeklinde tanımlanmaktadır. ADA, BAG oranını 100-125 mg/dl ve diyabet tanısında altın oran testi olarak görülen HbA1c kriterini %5,7 ile %6,4 aralığı olarak belirlemiştir. Obezite, düşük HDL kolesterol, dislipidemi ve hipertansiyon gibi multifaktöriyel hastalıkların gelişmesinde prediyabet önemli bir role sahiptir.

Prediyabet tanısı konulan kişilerde düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenmenin, T2D patogenezinin ilerlemesini önemli ölçüde iyileştireceği düşünülmektedir (Oran KF ve ark. (2018)).

2.3.1.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

T2D'ye benzer özellikleri olmasının yanı sıra kadınlarda gebelik süresince görülme oranının %7 olduğu ve genelde doğum sonrası belirtilerin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu durum gebelik sonrası dönemlerde diyabet geliştirmesi açısından risk etmeni olarak görülmektedir. Gebelik diyabeti olan bireylerde metabolik adaptasyonda görev alan plasental hormonların neden olduğu insülin direnci gelişimi, glisemik indeksi düşük diyetle beslenme, düzenli egzersiz ve ihtiyaç duyulduğunda insülin enjeksiyonları ile down regüle edilebilmektedir (Şahin E ve Öncel M (2014)).

Klinik tablo açısından diyabetin hamilelerde takibi yapılması adına, doğumdan sonra 4-12 hafta arasında 75 g OGTT ve klinik olarak uygun gebelik dışı tanı kriterleri kullanarak yapılan testlerin belirleyici olmaktadır.

GDM'li annenin bebeğinde doğumsal defekt, iri bebek rahatsızlığı, hipokalsemi, hepatit, polisitemi, yenidoğan hipoglisemisi ve ölü doğum gibi pek çok komplikasyon görülebilmektedir. Uzun dönem seyreden diyabet, gebede kalıcı T2D geliştirebilmektedir (Özkan Y ve ark. (2004)).

2.3.2. Diyabetin Patofizyolojisi

T1D, pankreasta yer alan β hücre yüzeyindeki antijenlere karşı immün sistem elemanları olan immünoglobulinler tarafından efektör etki gösterilerek adacık hücre yıkımına yol açan otoimmün bir yanıttır. Bunun sonucunda hasara uğrayan beta hücrelerinin insülin üretme kabiliyeti zaman içerisinde azalarak insülinopeni gelişir. Bu durum olgularda kana verilmek üzere önceden karaciğerde depo edilen glukozun glukojenolizis ile glukoneojenezis döngülerini hızlandırarak açlıktaki kan şekeri düzeyini artırmasını sağlamaktadır. Vena portta insülin yetersizliğine bağlı gelişen hiperglisemi tablosunda eşik değer olan 180 mg/dl renal sınırı aşıldığında glukozüri'den kaynaklı osmotik diürez meydana gelerek su kaybının oluşması sonucu vücuttaki sıvı-elektrolit homeostazı bozulur. Böyle bir durumda vücutta fizyolojik strese yanıt olarak insülin antagonisti olarak çalışan glukagon ve kortizol gibi hormonların artmasına metabolik dekompanzasyonun ağırlaşması eşlik etmektedir.

Ayrıca insülin antagonisti hormonlar bir yandan lipogenezin down regüle olmasını uyarırken öte yandan lipolizisin up regülasyonu ile kandaki total lipid, kolesterol, trigliserit ve serbest yağ asitlerinin artışına neden olmaktadır. Kanda artan yağ asitleri glukozun periferik dokular tarafından kullanılmasını süspanse ederek keton üretiminin artırır ve ketoasidoz gibi ciddi metabolik komplikasyonlar gelişir (Buchanan TA ve Xiang AN (2005)).

T2D, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzensizliği ile karakterizedir ve bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci veya her ikisinin de olduğu kombinasyondan kaynaklanmaktadır. Tüm diyabet vakalarının %90'ından fazlasını oluşturur. Genel olarak birden fazla genetik ve çevresel etmenleri değişen derecelerde içeren çok faktörlü bir hastalıktır. T2D, otoimmün bir hastalık olamamakla beraber idiyopatik diyabetin yaygın şeklini gösterir ve ketoasidoz gibi ağır seyreden tabloyu önlemek için insülin ihtiyacı olmaması ile karakterizedir. Yaşlanma, obezite, fiziksel inaktivite, alkol ve sigara tüketimi gibi dış etkenler patogenezin gelişiminde öne çıkan bağımsız risk faktörleridir. Egzersiz eksikliğinden kaynaklanan obeziteye, kas kütlesinde azalma eşlik eder ve bu durum risk altındaki yaşlı hastaların sayısının artması ile ilişkilidir.

Diyet alımında enerji dengesindeki yağ alımının artıp karbonhidrat alımının azalması gibi değişiklikler obeziteye katkıda bulunarak glukoz toleransının bozulmasına sebep olur. Hafif seyreden obezite iç organlardaki yağ kütlesinin artışına eşlik ederse diyabet geliştirme riskine katkı sağlar (Kohei KK (2010)).

2.4. Diyabete Sebebiyet Veren Risk Faktörleri

Diyabette hem genetik hem de çevresel birçok faktörün etkisinin olduğu bilinmektedir. Diyabet için risk etmenlerinin belirlenmesi, belirli hasta popülasyonlarının taranmasını kolaylaştırır. Diyabete sebebiyet veren risk faktörleri sedanter yaşam, ailenin diyabet öyküsü, yüksek risk taşıyan genetik yatkınlık, beden kitle indeksinin belirlenenin üzerinde olması, makrozomik bebek doğum öyküsü, hipertansiyon, HDL-kolesterol seviyesi, polikistik over sendromu, insülin direncine bağlı gelişen klinik tablolar ile kardiyovasküler hastalıkların tıbbi öyküsü olarak tanımlanmıştır. (Briscoe VJ ve Davis SN (2006); Dursun EMA ve Kızıltan G (2019)).

2.4.1. Beslenme

Obezite ve T2D arasında güçlü bir ilişki olması diyabet hastalığını geliştirmesi bakımından anahtar rol oynamaktadır. Enerji açısından zengin, yüksek kalorili gıdalar, hayvansal yağlar, rafine edilmiş basit ve kompleks karbonhidratlar (lifler) açısından besin değeri yüksek gıdalar ile beslenmek obezite ve diyabet geliştirme riskini artırmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada daha yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve düşük lifli diyetlerin daha yüksek diyabet prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Serter R (2003)).

2.4.2. Sigara ve Alkol Tüketimi

Bir meta-analiz çalışmasında sigara içen kişilerin içmeyenlere göre %45 daha fazla diyabet olma riskine sahip olduğu ve içilen sigara sayısı ile diyabet riski arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca pasif içiciliğe yüksek düzeyde maruz kalan bireylerde artan diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içenlerin içmeyenlere göre merkezi yağ birikimine sahip olma olasılığı daha yüksektir ve sigara içmenin insülin direncini indüklemesi ile birlikte kişilerde diyabet riskini artırmaktadır.

Orta derecede alkol tüketimi, diyabet riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. 20 kohort çalışmasının meta-analizi, her iki cinsiyet için alkol tüketimi ile T2D riski arasında U şeklinde bir ilişki bulmuştur ve günde 22-25 g içki tüketen kişilerde en düşük diyabet riski gözlenmiştir.

Alkol-T2D ilişkisinde, büyük ölçüde vücut kompozisyonuna bağlı olan alkol farmakokinetiğinde (alkol işleme ve eliminasyon) potansiyel cinsiyet farklılıkları olabilir. Menopoz sonrası kadınları içeren randomize bir klinik çalışmada, 6 hafta boyunca orta düzeyde alkol tüketimi (günde yaklaşık 25 g) insülin duyarlılığını iyileştirmiştir (Zheng Y ve ark. (2017)).

2.4.3. Cinsiyet

Diyabetin görülme sıklığının toplumların gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber gelişmiş toplumlarda diyabetin cinsiyete göre dağılımında her iki cinsiyette istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Küresel ölçekte 2017 yılında diyabet olan kadınların sayısından 17 milyon daha fazla erkek

olduğu rapor edilmiştir ve prevalans yaş faktörüne bağlı olarak her iki cinsiyette keskin bir şekilde artış göstermektedir.

Genç yetişkinler arasında genel olarak diyabet olan bireyler arasında erkeklerin sayısı biraz fazladır. Çocuklar arasında ise yüksek insidanslı ülkelerde hafif bir erkek fazlalığı varken düşük insidanslı ülkelerde tam tersi bir durum görülmektedir. Coğrafi bölgeyi yansıtacak şekilde insidans Avrupa kökenli popülasyonlarda Avrupalı olmayanlara göre daha yüksektir (Forouhi NG ve Wareham NJ (2010)).

2.4.4. Obezite

Obezite, T2D için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Birçok etnik grupta artan diyabet riski, beden kitle indeksi ile doğrudan ilişkilidir. Aynı zamanda yapılan araştırmalar obezite ve diyabet arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Adeghate E ve ark. (2006)). Diyabet öyküsü bulunan obez bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artar ve bu durum çocuk ile yetişkinler arasında oldukça yaygındır (Polskya S ve Ellis SL (2015)). Plasental mRNA ve inflamatuvar mediatörlerin protein ekspresyonu özellikle obezite varlığında gestasyonel diyabette up regüle edildiği gösterilmektedir (Johns EC ve ark. (2018)).

Obezite salgınının devam etmesi diyabet tanısı konulmamış hamile kadınlar ile doğurganlık çağındaki kadınlarda daha fazla diyabetik tablonun görülmesine yol açmıştır (Mack LR ve Tomich MPG (2017)). Obezite gelişen bireylerin hücre insülin üretimi ve insülin sinyal yolları zamanla işlevini yerine getirememeye başlamaktadır. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6) gibi enflamasyona aracılık eden sitokinler salgılayan yerleşik adipoz doku makrofajlarının sayısının artışı obezite ve diaybette ilişkilidir (Plows JF ve ark. (2018)).

Obezite tanısı koyarken BKİ (beden kitle indeksi) ve VYO (vücut yağ oranı) dikkate alınmalıdır. Genel obezite durumunu yansıtan BKİ hesaplamasında karın çevresi ile bel ve kalça oranı abdominal obezite durumunu yansıtırken, VYO hesaplaması da kişilerde yağ miktarının oranını belirlemede önemli olması bakımından obezite hakkında bilgi vermektedir (Bayram F ve ark. (2021); Altunkaynak BZ ve Özbek A (2006); Doğan B ve Öner C (2015)). Normal ve obeziteli bireyler için VYO oranlarına ilişkin değer aralıkları verilmiştir (Tablo 2-6).

Tablo 2-6: Vücut Yağ Oranı (VYO)

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

Tabloda da görüldüğü üzere abdominal obezite, VYO'nun ortalama değerinin erkeklerde %25 ve kadınlarda ise %33'ün üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (Sabuncu T ve ark. (2019)).

Küresel olarak obezitenin yaş prevalansı 1975'ten 2014'e gelene kadar erkeklerde (%3,2'den %10,8'e) ve kadınlarda (%6,4'ten %14,9'a) artış göstermiştir. 2025 yılına kadar bu eğilimler artmaya devam ederse bu oranın erkeklerde %18'e ulaşacağı ve kadınlarda %21'i geçeceği öngörülmektedir (Zheng Y ve ark. (2017)).

2.4.5. Egzersiz

Düzenli egzersizin metabolizmada insülin hassasiyeti ile dokulara alınan glukoz miktarını artırdığı ve son zamanlarda fiziksel aktivitenin T2D riskini azalttığı da gösterilmiştir. Prediyabetlilerde sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite yoluyla verilen kilo kaybı, diyabette patogenezi yavaşlatabilir. Prospektif kanıtlar hem aerobik egzersizin hem de direnç eğitiminin bağımsız olarak T2D'nin önlenmesinde faydalı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. T2D yetişkin hastalar için diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde haftada en az 150 dk ya da daha fazla orta düzeyde egzersiz yapması önerilmektedir (Ergen N (2018); Wherrett DK ve ark. (2018)).

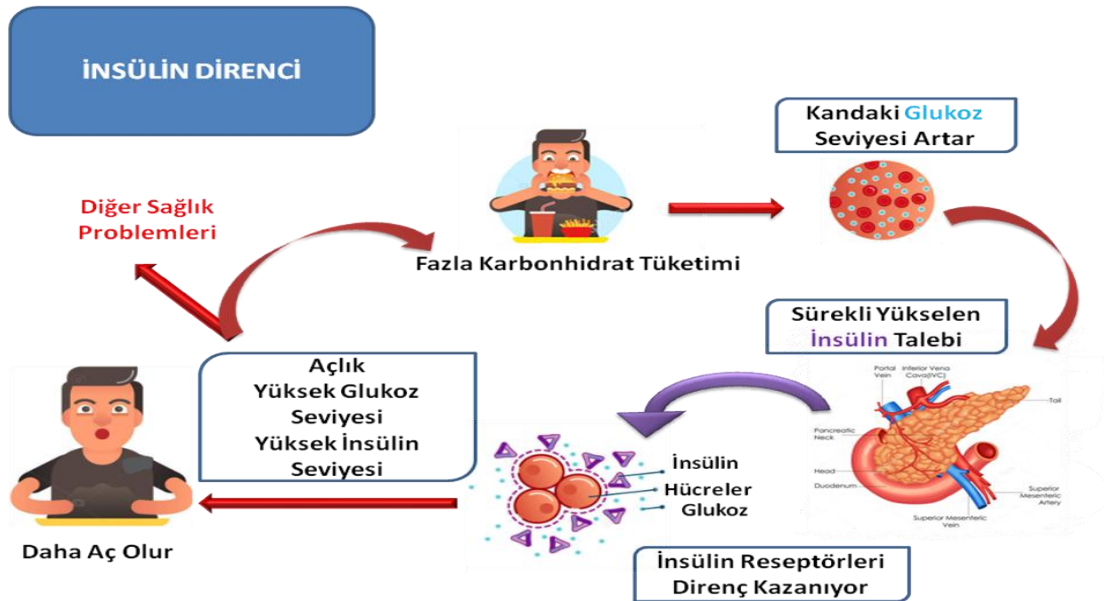
Yapılan çalışmalarda yüzme ve fiziksel aktivite olarak yürümenin HbA1c, BKİ ve diyastolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ancak fiziksel aktivite sırasında enerji tüketimi ile kan şekeri düştüğü için hipoglisemi riski artırdığı bildirilmiştir. Hasta bireylerin yağ ve karbonhidrat bakımından düşük diyetle

beslenmesi ve fiziksel aktivite düzeylerini artırması önerilmektedir. Bu durum ektopik yağ birikimi tersine çevirmesi ile insülin direncini azaltarak beta hücre fonksiyonunu iyileştirmektedir (Neu ve ark. (2019); Bhupathiraju SN ve Hu FB (2016)).

2.4.6. İnsülin Direnci Varlığı

İnsülin direnci (IR), hücrelerin insüline yeterince yanıt vermediği durumda ortaya çıkan klinik bir tablodur. Moleküler düzeyde, insülin direnci genellikle insülin sinyaline yanıt alınamaması sonucu oluşur. Bu duruma, glukozun enerji olarak kullanılması için hücreye alınmasından sorumlu glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4)'ün defektine bağlı plazma membranındaki translokasyon yetersizliği neden olmaktadır. İnsülin reseptörünün azaltılmış serin/treonin fosforilasoyonu insülin sinyalini azaltırken insülin reseptör bolluğunda bu durum yaşanmaz.

Hepatik glukozun çıkışındaki artış ile periferik insülin direnciden dolayı kas ve adipoz dokusuna alınamayan glukozdan dolayı kanda hiperglisemi görülür. Pankreasın β hücresinden hiperglisemiye dengelemek için kana yüksek miktarda insülin sekresyonu gerçekleşir. Böyle bir durumda pankreasın beta hücreleri salgılamış olduğu insüline yanıt oluşturamadığı için bu hücreler fonksiyonlarını yitirmeye başlar ve insülin sekresyonu eksikliğiyle birlikte diyabet gelişir (Metz ve ark. (2014); Sami V ve ark. (2017)) (Şekil 2-6).



Şekil 2-6: Tip 2 Diyabette Beta Hücre Defektine Bağlı Gelişen İnsülin Direnci

2.4.7. Genetik Faktörler

Diyabette genetik komponent kuvvetli olmasına karşın yaşam tarzı ve beslenme ile maskelenir. T1D öyküsü olan monozigot ikizlerde görülme sıklığı %30 civarında seyrederken, T2D’de bu oranın %90’a kadar çıkması hastalığın gelişmesinde genetik yatkınlığın etkin rol oynadığını düşündürmektedir.

Pankreas beta hücrelerinin gelişimi, işlevi ve sağ kalımı ile ilişkili çoklu genlerin genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), transkripsiyon Faktörü 7 benzeri 2 (TCF7L2), siklin bağımlı kinaz1 (CDKAL1) ve melatonin reseptör 1B (MTNR1B) genlerine ait varyasyonların etnik olarak çeşitli popülasyonlarda T2D riskini artırdığı tespit edilmiştir (McIntyre HD ve ark. (2019)).

2.5. Diyabetin Semptomları ve Komplikasyonları

Diyabet gelişen kişilerde, primer enerji kaynağı olan glukozun çoğunluğunun kaybı idrar atılımıyla yaşanmaktadır. Ayrıca kilo kaybının meydana gelmesinde lipolize bağlı olarak deri altı yağ tabakasının azalması eşlik etmektedir. Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hasta bireylerde kusma, kussmaull solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır sıvı ve elektrolit kaybı, konfüzyon ve koma gibi semptomlar görülmektedir. Ergenlik dönemindeki kişilerde yavaş seyreden otoimmün harabiyetinin semptomları uzun sürede ortaya çıkmaktadır. Söz konusu hastalarda çoğunlukla ortak görülen semptomlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Abacı A ve ark. (2007); Şahin N ve Birgili F (2019)) (Tablo 2-7).

Tablo 2-7: Diyabetin Semptomları

Diyabetin Semptomları	
❖ Hiperglisemi ❖ Ağız kuruluğu ❖ Polidipsi ❖ Noktüri ❖ Poliüri ❖ Hepatomegali ❖ Proteinüri ❖ Kilo kaybı ❖ Yorgunluk ❖ Polifaji ❖ Diyabetik ketoasidoza ❖ Ağızda aseton kokusu ❖ Ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma	❖ Renal yetmezlik ❖ Bakteri enfeksiyonlarına karşı duyarlılık ❖ Miyopati ❖ Yüksek açlık kan lipidi ❖ Kas distrofisi ❖ Bebeklik çağında ölüm ❖ Splenomegali ❖ İdrarda miyoglobin ❖ Hemolitik anemi ❖ Gelişim bozukluğu ❖ Raşitizm ❖ Hemoglobin A1c seviyesi ❖ Vulvovajinit

Diyabet tanısı konan bireylerde, hastalığın kronik metabolik olmasından kaynaklı bir çok komplikasyonu gözlenmektedir. Erken glisemik kontrol, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltır. Hastalığın seyrini, semptomlarının etkilerini azaltarak oluşabilecek komplikasyonların gelişiminin önlenmesi adına Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) ile doğru beslenme ve egzersizlerin düzenli yapılması gerekmektedir (Murphy HR ve ark. (2007)).

T1D komplikasyonları mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlara ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati bulunurken, makrovasküler komplikasyonlar arasında periferikvasküler, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar yer alır. Diyabet hastalarında görülen komplikasyonlar Tablo 2-8’de gösterilmiştir (Dariya B ve ark. (2019)).

Tablo 2-8: Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları

Diyabetin Komplikasyonları	
❖ Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	❖ Kardiyovasküler hastalıklar
❖ Hiperglisemik Hiperosmolar	❖ Serebrovasküler hastalıklar
Nonketotik koma (HHNK)	❖ Periferik damar hastalığı
❖ Laktik asidoz ve koması	❖ Diyabetik nefropati
❖ Hipoglisemi koması	❖ Diyabetik retinopati
❖ İnterkapiller glomeruloskleroz	❖ Diyabetik nöropati
❖ Kronik pyelonefritis	❖ Katarakt
❖ Kronik böbrek yetersizliği	❖ Diyabetik kardiyomiyopati
❖ Hipertansiyon	❖ Necrobiosis lipoidica diabetorum
❖ Renal papiller nekroz	❖ Diğer fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar
❖ İri bebek gelişimi insidansında artış	❖ Diyabetik anjiyopati
❖ Hiperinsülinemi	❖ Obezite
❖ Ateroskleroz	

Diyabetik bireylerde böbrekler, gözler, sinirlerdeki mikrovasküler ağda meydana gelen hiperglisemik hasarın boyutu, koroner arterler ve serebral arterleri içine alan makrovasküler sistemdekine göre önemli ölçüde fazla olmakla beraber mortalitede kayda değer etkiye sahiptir (Koca ve ark. (2008); Almind K ve ark. (1993)).

Klinik olarak karşılaşılan komplikasyonların haricinde diyabet öyküsü olan hasta bireylerde yaşa bağlı olarak artan bir kanser riski bulunmaktadır. DSÖ datalarına göre 65 yaş üstü yetişkinlerin %30'unda diyabet, %60'ında ise kanser riski artmaktadır. Benzer şekilde karaciğer, pankreas gibi kanser türlerinde diyabet olan hastaların kansere yakalanma oranı, diyabet olmayan bireylere göre yaklaşık iki kat daha fazladır.

Diyabetin patogenezinde yer alan insülin direnci, obezite ve hiperglisemi gibi risk faktörlerinin kanserin artışında ilişkili olduğu düşünülmektedir (Gül A ve Bakir BO (2018); Daryabor ve ark. (2019)).

2.6. PPAR'lar ve Alt Türlerinin Fizyolojik Olaylardaki Roller

2.6.1. Peroksizom Proliferatör İle Aktifleşen Reseptörler'in Etki Mekanizması

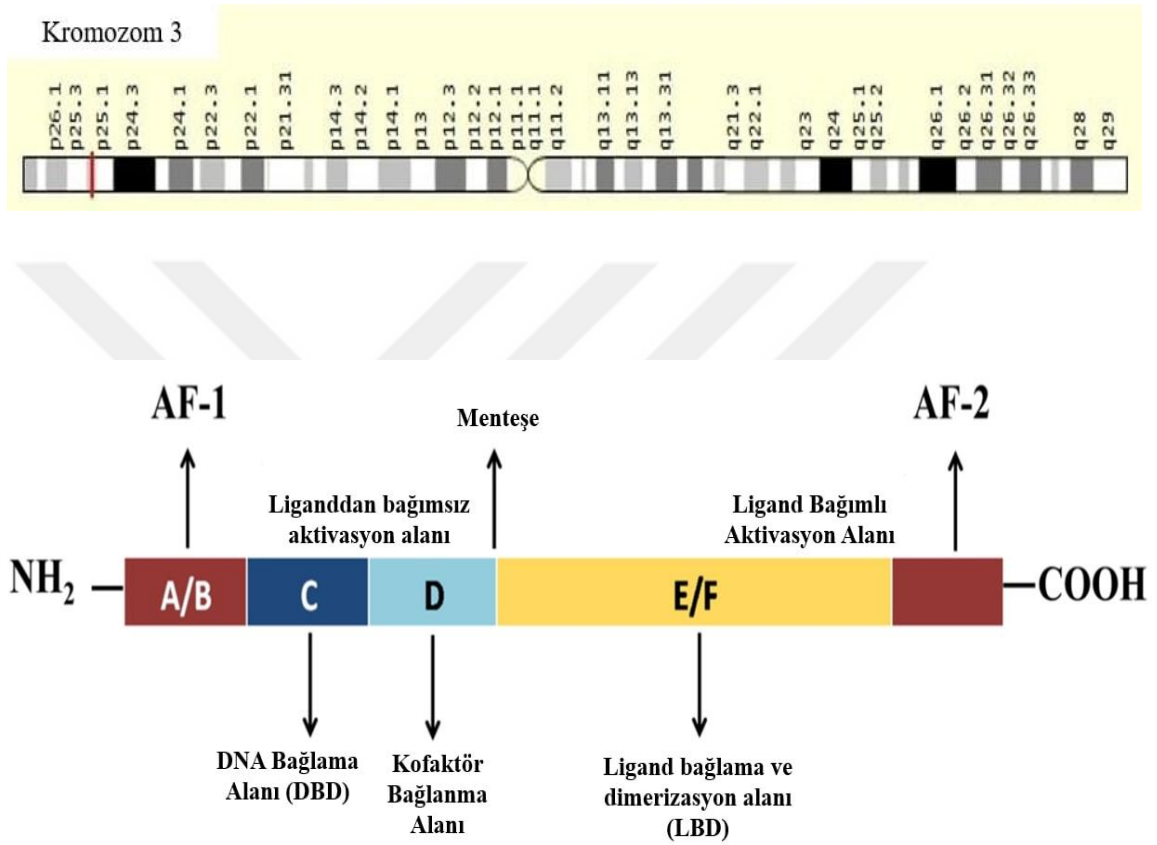
Kromozom 3p25 üzerine lokalize olan peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama, başta yağ dokusunda olmakla beraber pankreatik β hücreleri, vasküler endotel ve makrofajlarda eksprese edilen bir gendir (Arat A ve ark. (2020)).

PPAR'lar, dört farklı alan içeren üç boyutlu bir yapıya sahiptir. A/B, ligandan bağımsız aktivasyon fonksiyonu 1'i (AF1) içerir ve transkripsiyon aktivasyonunda yer alır. C, peroksizom proliferatör tepki elemanlarına (PPRE) bağlanan bir DNA bağlama alanıdır. D, reseptörün DNA'ya bağlanma ve ortak baskılayıcı bağlanma yeteneğini kontrol eder. Karboksi terminal E/F alanı, bir ligand bağlama cebi (LBP), ligand bağımlı bir aktivasyon fonksiyonu (AF-2) ve retinoid X reseptörü ile heteromerizasyon için bir bölge içeren bir ligand bağlama alanıdır (Sanjay S ve ark. (2021)) (Şekil 2-7).

PPAR'lar promotörler içindeki spesifik yanıt elemanlarına (PPRE'ler) bağlanarak gen ekspresyonunu kontrol eden ligandla düzenlenen nükleer reseptör süper ailesine ait olan transkripsiyon faktörleridir (Berger J ve Moller DE (2002)). Bu ailenin diğer üyeleri arasında glukokortikoid, D vitamini, retinoik asit bulunmaktadır. PPAR'lar retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerler oluşturarak DNA yanıt elemanları üzerinden etki eder (Evans RM ve ark. (2004)). Ligand bağlanması üzerine PPAR'lar, retinoid X reseptörleri (RXR'ler) ile fonksiyonel heterodimerler oluşturur. PPAR/RXR kompleksi, geniş bir gen dizisinin ekspresyonunu kontrol eden spesifik PPRE'lere bağlanır (Eibl G ve ark. (2004)).

PPAR ailesi kendine özgü doku dağılımları bulunan PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR γ olmak üzere üç izoformdan oluşmaktadır. Tüm PPAR'lar yapısal olarak benzer olsalar ve aynı PPRE dizisini paylaşırsalar da, farklı fizyolojik etkiler sergiler. Bunun temel nedeni dokularda farklı izoformların bulunması ve bunların değişik ligandlarla etkileşime girmesidir (Gilde AJ ve ark. (2006)). PPAR'lar lipid metabolizmasını, substrat iletimi, oksidatif fosforilasyon, inflamasyonu ve glisemik kontrolü birçok gen

ekspresyonu üzerinden düzenleyerek etkilemektedirler. PPAR- γ 'nın hedef genleri arasında leptin, resistin ve adiponektin vb. yer almaktadır (Temple KA ve ark. (2005); Christofides A ve ark. (2021)). PPAR izoformları farklı fizyolojik ve farmakolojik fonksiyonlara sahip çeşitli türlerde ifade edebilir (Bright JJ ve ark. (2008)).



Şekil 2-7: PPAR- γ Kromozom Yapısı ve Protein Domaini

2.6.2. PPAR Alt Türlerinin Fizyolojik Olaylardaki Rolü

2.6.2.1. Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör- α (PPAR- α)

β -oksidasyonunda görevli açıl-CoA oksidaz ve karnitin palmitoiltransferaz gibi enzimlerin gen ekspresyonunu artıran transkripsiyon faktörüdür (Korbecki J ve ark. (2019)). Karaciğerde, periferik dokular için enerji sağlayan kalp kası, böbrek, karaciğer, iskelet kası, retina ve kahverengi yağ dokuları gibi mitokondriyal ve peroksizomal yağ asitlerinin beta oksidasyon hızlarını yükseltmesinde önemli bir role sahiptir (Rigamonti E ve ark. (2008)). PPAR- α lipid ve lipoprotein metabolizmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Ayrıca metabolik sendromla ilişkili dislipidemiye azalttığı gösterilmiştir (Berger JP ve ark. (2005)).

2.6.2.2. Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör- β/δ (PPAR- β/δ)

PPAR- β/δ iskelet kası, adipositler, makrofajlar, akciğerler, beyin ve deride eksprese edilir. Yağ asidi metabolizmasını destekler ve makrofaj kaynaklı inflamasyonu baskılar (Barish GD ve ark. (2006)). PPAR- β/δ ' nin, inflamatuvar mediatörlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azalttığı, bunların aterogenezi azaltmadaki potansiyel rollerini ortaya koyduğu kaydedilmiştir (Graham TL ve ark. (2005)).

Yapılan çalışmalar PPAR- β/δ ligandlarının, enflamatuvar sitokinler üreten ve bir transkripsiyon faktörü olan NF κ B üzerindeki inhibitör aktivitelerinden dolayı kardiyak hipertrofiyi inhibe etme potansiyeline sahip olduğu bazı çalışmalarda göstermiştir (Balakumar P ve ark. (2007)). Bununla beraber, pirüvat dehidrojenaz kinaz-4 ve karnitin palmitoil transferaz-1A'nın ekspresyonu ile yağ asidi oksidasyonunun yoğunluğunun artırılmasında etkilidir (Bouwens M ve ark. (2007)).

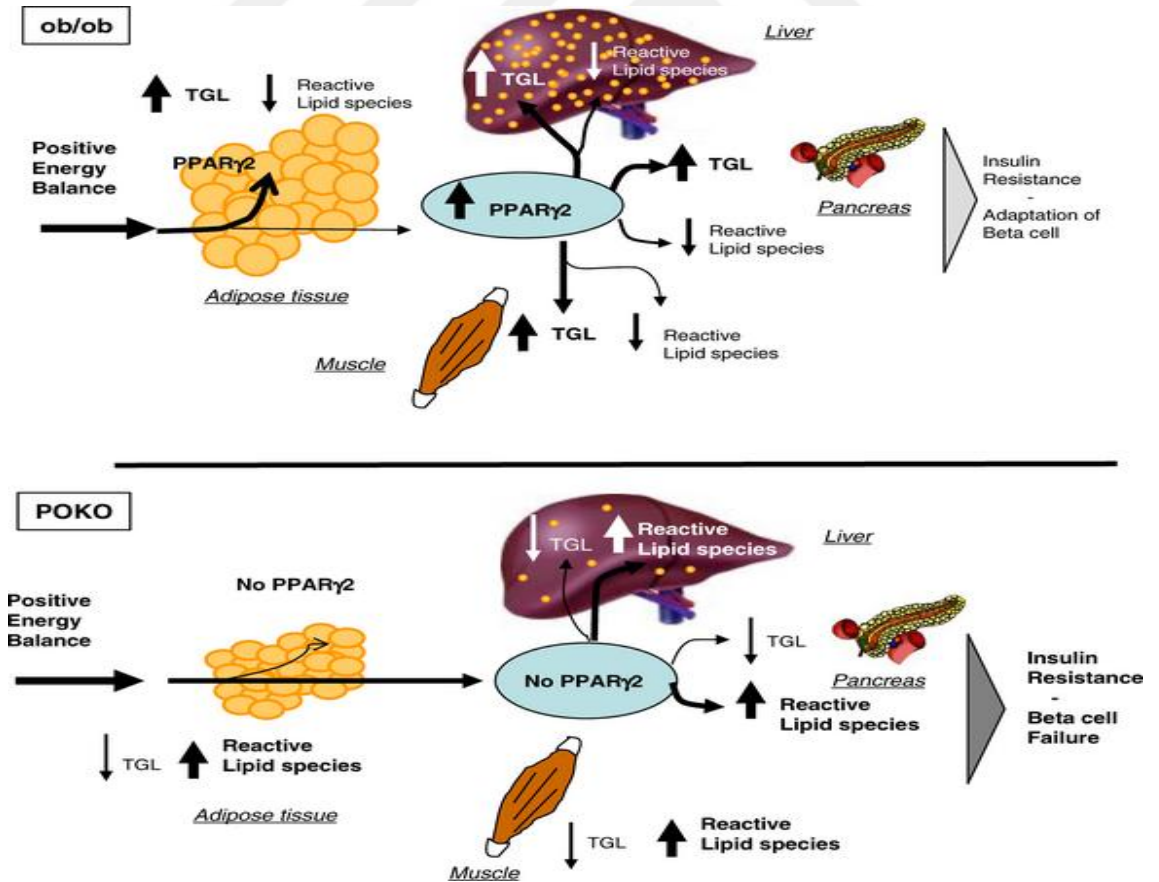
Karaciğer, PPAR- β/δ aşırı ekspresyonu ile hepatik glukozu pentoz fosfat yoluna ve glikojen sentezine yönlendirerek insülin duyarlılığına ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olur (Berthier A ve ark. (2021)).

2.6.2.3. Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör- γ (PPAR- γ)

Nükleer hormon reseptörü süperailisi üyesi PPAR- γ enerji dengesinin, lipoprotein metabolizmasının, insülin duyarlılığının, oksidatif stresin ve inflamatuvar sinyallemeinin düzenlenmesinde rol alır (Seiri P ve ark. (2018)). PPAR- γ adipogenezi ve lipid sentezini teşvik ederek enerji depolanmasına katkıda bulunur ve beyaz yağ

hücrelerinde en yüksek ekspresyon seviyelerini gösterir. Ayrıca karaciğer, iskelet kası, bağırsak ve bağışıklık hücrelerinde de eksprese edilir (Christofides A ve ark. (2021)). PPAR- γ 'nın ekspresyonu bulunduğu dokulara göre farklılık göstermekle beraber işlevleri açısından dört farklı izoforma ayrıldığını söyleyebiliriz (Jay MA ve Ren J (2007)).

- γ 1– kalp, kas, kolon, böbrek, pankreas ve dalak dahil olmak üzere hemen hemen tüm dokularda eksprese edilir.
- γ 2– antilipotoksik rolü bakımından esas olarak yağ dokusunda olmak üzere karaciğer, iskelet kası ve pankreasta da ifade edilir (Medine-Gomez G ve ark. (2007)) (Şekil 2-8).
- γ 3– makrofajlarda, kalın bağırsakta ve beyaz yağ dokusunda ifade edilir.
- γ 4– endotel hücrelerinde eksprese edilir.



Şekil 2-8: Lipidlerin Depolanmasında PPAR- γ 2'nin Antilipotoksik Rolü

A: Lipid algılayan nükleer reseptörler ve metabolik lipazlar arasındaki karşılıklı bağımlılığın genel mekanizmaları

B: PPAR'ın şematik gösterimi: PPAR yapısı A/B, DBD, D-alanı, LBD ve E/F alanı olmak üzere altı alandan oluşan metabolik ifade

2.6.3. PPAR- γ 'nın Obezite ve Diyabet İle İlişkili Araştırmaları

Japonya' da yapılan bir çalışmada PPAR- γ nın 12. kodonunda görülen Pro/Ala mutasyonunun T2D ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada obeziteli bireylerde Ala12 allel taşımanın insülin duyarlılığının yükselme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (Hara K ve ark. (2000)). Yapılan meta analizde Pro allel taşımanın T2D riski ile ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır (Altshuler D ve ark. (2000)).

PPAR- γ Pro12Ala polimorfizmi için Ala alleli taşımanın çocuklarda adipozite için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmada PPAR- γ geninin Pro12Ala ve Ala12Ala polimorfizmlerinin obeziteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dedoussis GV ve ark. (2009)). Cole ve ark. yaptıkları bir çalışmada Ala alleleline sahip bireylerde obezitenin göstergesi olan beden kitle indeksinin ve bel çevresinin daha fazla olduğu bulunmuştur (Cole SA ve ark. (2000)).

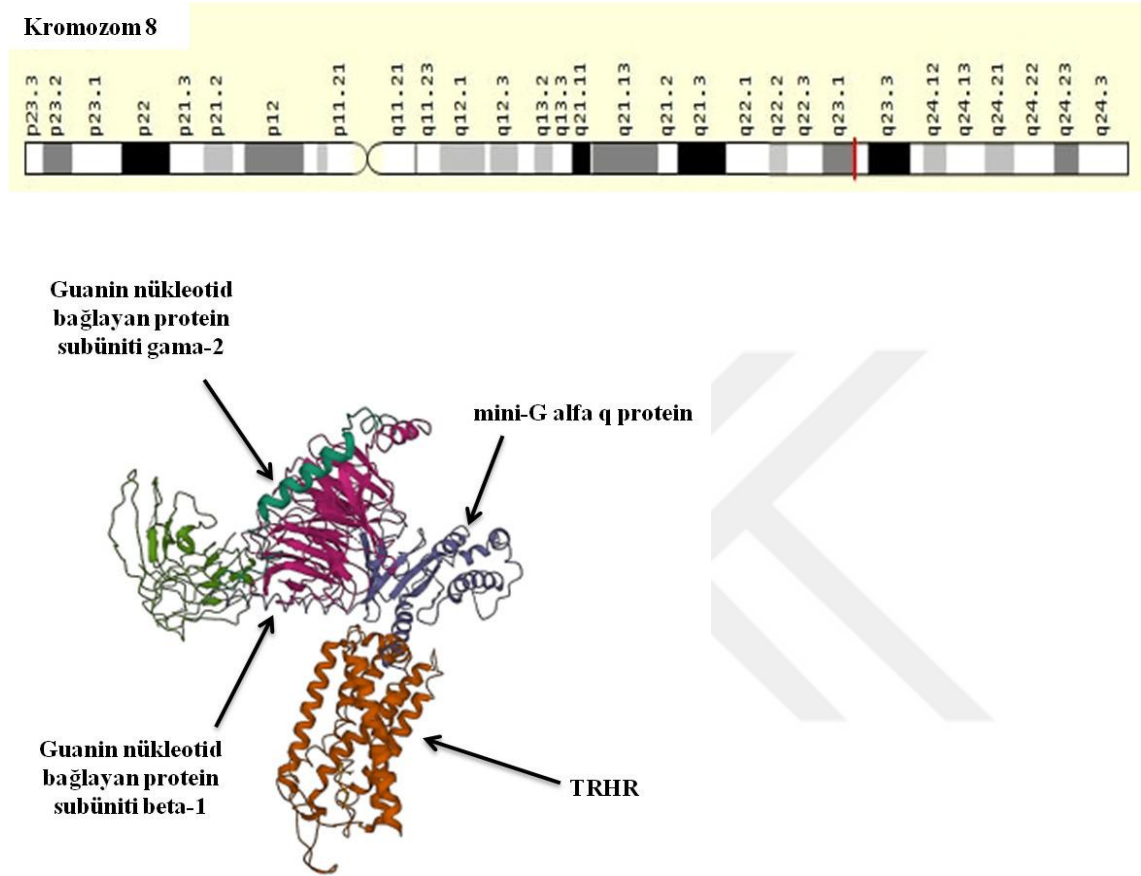
2.7. TRHR'nin Karakteristik Özellikleri ve Biyolojik Etkileri

2.7.1. TRHR'nin Karakteristik Özellikleri

Tirotropin salgılatıcı hormon reseptör (TRHR), kromozom 8q23.1 üzerinde lokalize olan 3 ekzonlu bir gendir. Bu gen, tirotropin salgılayan hormon (TRH) için bir G proteinine bağlı reseptörü kodlayan yedi transmembran alan reseptörlerinin süper ailesine aittir. Merkezi sinir sistemi ve periferik dokuların yanı sıra TRHR, ekstrasöral dokularda yaygın olarak dağılmış küçük bir nöropeptiddir. Ligandın bağlanmasına yanıt olarak, bu reseptörler inositol fosfolipid-kalsiyum-protein kinaz C transdüksiyon yolunu etkinleştirerek çeşitli hücresel süreçlerin aktivasyonunun sinyalini verir (Matre V ve ark. (1999)) (Şekil 2-10).

Tiroid hormonunun iskelet kası gelişimindeki fonksiyonel önemi nedeniyle, TRHR geni, kas kuvveti ve gücü ile ilişkili özellikler için potansiyel sonuçlarla birlikte, gelecekteki araştırmalar için aday gen olarak kabul edilmektedir. Genom çapında

yapılan çalışmada, tirotropin salgılayan hormon reseptörü (TRHR) genindeki polimorfizmlerin, yağsız vücut kütlesi varyasyonuna katkıda bulunduğunu ileri sürülmüştür (Lunardi CC ve ark. (2013)).



Şekil 2-10: TRHR Geni Kromozom Bölgesi ve Protein Yapısı

2.7.2. TRHR'nin Biyolojik Etkileri

TRHR'nin kas metabolizmasındaki fonksiyonel önemi ile birlikte, TRHR polimorfizmlerinin düşük yağsız vücut kütlesi varyasyonu ile obeziteye önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Genom çapında yapılan çalışmada TRHR (Tirotropin Salgılatıcı Hormon Reseptörü) genindeki polimorfizmlerin obeziteye önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Liu XG ve ark (2009)).

Başka bir çalışma, TRHR genindeki SNP'lerin, obezite ile ilişkili BKİ ve bel-kalça oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olduğunu göstermiştir (Wu Y ve ark (2018)).

Bu çalışmada hipergliseminin TRHR'nin sentezini değiştirdiği ve gıda alımı düzensizliği dahil olmak üzere obeziteye etkisi olduğu düşünülen sempatovagal dengesizliğe yol açabileceği bildirilmiştir. Bunun sonucunda TRHR disfonksiyonunun obeziteye bağlı diyabet gelişiminde ilişkili olduğu bulunmuştur (Zhao K ve ark. (2013)).

Vaka-kontrol çalışmasında obezite ile ilişkili gen varyantları analiz edilmiştir. Bu analizde TRHR geninin rs7832552 ve rs16892496 SNP'lerini taşımanın obezite gelişmesinde rol oynayan parametrelerle ilgili olduğu bildirilmiştir (Urrutia PC ve ark. (2017)).

Çevresel etkileşim ile Tiroid Hormon Reseptörü (TRHR) üzerinden verilen yanıtta feedback yoluyla vücutta meydana gelen fizyolojik etkiler aşağıda sırasıyla verilmiştir:

- ❖ Çok sayıda genin transkripsiyonunu artırarak vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde enzim, yapısal ve taşıyıcı proteinler ile diğer maddelerin sentezinin artmasını sağlar.
- ❖ Çekirdek reseptörlerini aktive ederek (RXR: Retinoid X Reseptörü) transkripsiyon süreçlerini başlatır.
- ❖ Vücudun ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamak için besinlerin katabolizma sürecini hızlandırır (karbonhidrat metabolizması ve yağ metabolizmasının uyarılması).
- ❖ Lipidlerin yağ dokusunda mobilizasyonunu artırarak diğer dokulardaki yağ oranının azalmasına yol açar.
- ❖ Tiroid hormonu uyaranlara bağlı olarak vücut ağırlığı, kolesterol, fosfolipid ve trigliserit gibi metabolitlerin miktarında değişikliğe sebep olur.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Seçilen Örneklerin Tanımı, Klinik Özellikleri

3.1.1. Çalışmaya Seçilen Örneklerin Tanımı

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda, obezite tanısı konulmuş diyabetik, diyabetik olmayan ile sağlıklı kontrol bireyler dahil edilmiştir. Diyabetli bireylerin ADA kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmesinin yanı sıra, hasta bireylerin insülin kullanmıyor olmaları ve planlanan çalışmaya birinci derece akrabalarının katılmaması istenilen belirleyici şartlardır.

Çalışmamıza 80 diyabetik obez, 80 diyabetik olmayan obez ve 79 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 239 birey dahil edilmiştir. Yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren obezite durumu, beden kitle indeksi ($BKİ=kg/m^2$) hesaplanarak belirlenmiştir. Bu ölçümler ile obezite sınır değerleri dikkate alınarak hastalık grupları belirlenmiştir. Kontrol grubu, metabolik hastalık tablosu sergilemeyen ve ailesinde şeker hastalığı öyküsü bulunmayan sağlıklı bireylerden seçilmiştir.

3.1.2. Çalışmanın Klinik Özellikleri

Çalışma gruplarındaki bireylerin kilo, boy ve beden kitle ölçümlerine ait antropometrik bilgileri kayıt edilmiştir. Gruplarda yer alan her bir bireyin Klor (Cl), Glukoz, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), Kreatinin, Sodyum (Na), Trigliserit, HbA1c, üre gibi biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ölçülmüştür.

Gruplardaki bireylerin her birinden periferik kan örnekleri 2x5ml'lik vakumlu steril K₃-EDTA (Tri Potasyum Etilendiamin Tetraasetik Asit)'li tüplere alınmıştır. Demografik bilgileri alınan kan örnekleri toplanarak gerekli koşullar altında İ.Ü. Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na getirilmiştir. Seçilen gönüllü bireylere çalışmanın amacı ile ilgili önceden bilgilendirme yapılarak yazılı izinleri alınmıştır ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup onamları alınarak çalışma sürdürülmüştür.

Genotiplendirme için EDTA tüplerinde periferik kan lökositlerinden izole edilen DNA örneklerinde PPAR- γ rs1801282 ve TRHR rs16892496 polimorfizmlerini saptamak için Real-Time PCR (RT-PCR) yöntemi kullanılmıştır.

3.2. Çalışma Kapsamındaki Materyaller

3.2.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Bu proje kapsamında yürütülen laboratuvar çalışmalarına dahil edilen araç ve gereçler kullanım amaçları ile birlikte sırasıyla aşağıda verilmiştir.

- ❖ **Otomatik Pipet (Gilson, ABD):** Bir mililitreden daha küçük birimlerde solüsyonları alıp kullanılması
- ❖ **Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific, Almanya):** Nükleik asit ve proteinlerin miktarlarını ve kalitesini tespit edilmesi
- ❖ **Distile Su Cihazı:** Laboratuvar uygulamalarında kullanılmak üzere saf su üretmek
- ❖ **+4 °C Buzdolabı (Arçelik, Türkiye):** Biyolojik numunelerin ve reaktiflerin korunması
- ❖ **-20 °C Buzdolabı (Arçelik, Türkiye):** Biyolojik numunelerin ve reaktiflerin korunması
- ❖ **-80 °C Derin Dondurucu (Daihan Scientific, Güney Kore):** Biyolojik numunelerin ve reaktiflerin korunması
- ❖ **RT-PCR Cihazı (Biorad, ABD):** Elde edilen ürünlerin çoğaltılması ve değerlendirilmesi
- ❖ **Isıtcılı Manyetik Karıştırıcı (Elektromag, Türkiye):** Materyali karıştırma ve ısıtma işleminde kullanılması
- ❖ **pH Metre (Hanna, Amerika):** Çözeltilerdeki hidrojen iyonu aktivitesinin ölçülmesi
- ❖ **Falkon Santrifüj (Hettich, Almanya):** Numune saklama veya reaktif hazırlanması
- ❖ **UV transilluminator (Stratagene, Amerika):** DNA, RNA ve protein elektroforezi jellerinin analizinde kullanılması

- ❖ **Su Banyosu (Elektromag, Türkiye):** Kimyasalların kontrollü olarak ısıtılması
- ❖ **Etüv:** Mikro düzeyindeki numuneleri incelemek ve taşımak
- ❖ **Hassas Terazi (Mettler Toledo, İsviçre):** Yüksek hassasiyet gerektiren numunelerin tartılması
- ❖ **Otoklav:** Yüksek basınç ve buhar atmosferinde materyallerin sterilizasyonu sağlamak
- ❖ **Vorteks-Mikrospin (Biosan, Letonya):** Tahlilin reaktiflerini karıştırmak veya deneysel bir numuneyi ve bir seyrelticiyi karıştırmak
- ❖ **Soğutmalı Santrifüj (Beckman Coulter, Almanya):** Canlı hücreler veya proteinler gibi sıcaklığa duyarlı olabilecek numunelerin ayrıştırılmasını sağlanması
- ❖ **Mikrosantrifüj:** DNA, protein, kan veya diğer numuneleri ayrıştırılmasının sağlanması

3.2.2.Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada polimorfizm için DNA izolasyonu ve real time-PCR uygulamasında olmak üzere iki yöntemde kullanılan kimyasal maddeler aşağı verilmiştir.

3.2.2.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Kimyasallar

- ❖ STL-P1,
- ❖ Proteinaz K,
- ❖ 3M GIT2,
- ❖ İzopropanol, DNaz I, WB1, WB,
- ❖ 1X TE, Tris baz, EDTA, Etanol (%99),
- ❖ Sodyum klorür, sodyum hidroksit, SDS,
- ❖ TRITONX

3.2.2.2. Gerçek Zamanlı PCR (Real Time PCR) Bileşenleri

- ❖ DNA size marker (MBI Fermentas)
- ❖ Taq DNA polimeraz (Invitrogen), dNTP seti (MBI Fermentas)
- ❖ Restriksiyon enzimleri (MspI, BpiI, BstUI)

- ❖ Etidyum bromür (Sigma E-8751), Primer dizileri (MBI Fermentas)
- ❖ CFX Maestro 1.1

3.2.3. Kullanılan Primerler

PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin tasarımı genom referans konsorsiyomu hg38 genom versiyonunda incelenmiştir. Primer3 programı kullanılarak tasarlanan primerlerin nükleotid dizilerini Tablo 3-1’de göstermektedir.

Tablo 3-1: Gerçek Zamanlı PCR İçin Primer Dizileri

PPAR- γ rs: 1801282 Polimorfizmi İçin Primer Dizileri

- Forward 1: 5’-TCAGTGAAGGAATCGCTTTCTGG -3’
- Forward 2: 5’-TCAGTGAAGGAATCGCTTTCTGC -3’
- Revers: 5’-TCAAGCCCAGTCCTTTCTGTGTT -3’

TRHR rs: 16892496 Polimorfizmi İçin Primer Dizileri

- Forward 1: 5’-GTTGAAGAGCAAGCCCCCA -3’
- Forward 2: 5’-GTTGAAGAGCAAGCCCCC -3’
- Revers: 5’-TGGAAACTCCAAGGGTGAAGAA-3’

3.3. Kullanılan Çözeltiler

3.3.1. DNA Ayrıştırma Solüsyonları

Moleküler genetik analizlerinde son dönemlerde nükleik asit ekstraksiyonlarında kullanılmak üzere tercih edilen ve en sık kullanılan yöntemlerden biri de izolasyon kitleridir. Çalışmamızda RINA™ M14 izolasyon kitleri uygulanırken kullanılan tampon ve çözeltiler aşağıda sırasıyla açıklamalı olarak verilmiştir.

3.3.1.1. STL-P1:

- ❖ 1M Tris-Cl pH 8.0
- ❖ 1M EDTA pH 8.0
- ❖ PVP-10
- ❖ %20 SDS
- ❖ 5M NaCl

Balon jode toplanan belirli miktarlardaki çözeltilerin toplam hacmi distile suyla 1 L'ye tamamlanmıştır ve otoklavlanan çözelti oda sıcaklığında saklanmıştır.

3.3.1.2. Proteinaz K (20 mg/ml):

❖ 20 mg proteinaz K hassas terazi tartımı sonrası steril gode içerisine alınmıştır ve üzerine ddH₂O ilave edilerek 1ml'ye tamamlanan çözelti -20°C'de saklanmıştır.

3.3.1.3. GIT2 (3 M):

- ❖ 3M'lık GIT
- ❖ %2 TRİTONX

3.3.1.4. İzopropanol

3.3.1.5. DNAaz I

3.3.1.6. WB-1-2-3

3.3.1.7. WB:

❖ 3M GIT solüsyonu, %100 etil alkol 1:2 oranında karıştırılarak yıkama işlemi yapılmıştır.

3.3.1.8. 1 X TE (Tris baz-EDTA):

- ❖ 10 mM Tris
- ❖ HCl
- ❖ 1 mM EDTA

Yukarıdaki kimyasallar hassas terazide tartıldıktan sonra hacmi 20 ml olacak şekilde distile su ilave edilmiştir. Elde edilen çözelti manyetik bir karıştırıcıyla çözdürülmüştür ve HCl ile pH 8'e ayarlanmıştır.

3.3.1.9. Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA 1 M):

- ❖ 372,2 g Etilen diamin tetraasetat (EDTA) tartılarak behere alınmıştır, 600 ml distile su eklendikten sonra manyetik karıştırıcıda çözdürülmüştür.
- ❖ Daha sonra elde edilen çözelti üzerine sodyum hidroksit ilave edilerek pH'sı 8.0'e ayarlanmıştır ve distile su ile çözelti 1 litreye tamamlanmıştır.
- ❖ Hazırlanan çözelti, 120°C'de 1 atm basınçta 15 dakika otoklavlanmıştır.

3.3.1.10. Sodyum Klorür (5 M NaCl)

- ❖ 292 g sodyum klorür tartılarak erlene alınmıştır.
- ❖ Erlendeki çözelti manyetik karıştırıcıda ddH₂O ilave edilerek çözündürülmüştür.
- ❖ Çözelti balon jojeye aktarıldıktan sonra 1litreye tamamlanmıştır ve 120 derecede 1 atm'de 15 dakika otoklavlanmıştır.

3.3.1.11. %20'lik "Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)"

- ❖ 20 gr sodyum dodesil sülfat tartılmıştır.
- ❖ SDS irritandır ve ince tozları çabuk yayıldığından tartım sırasında dikkat edilmelidir. Çözünürlüğü zor olan ve köpüklenen bir yapıya sahiptir. Bu nedenle sıcakta bekleterek ve hafif alt-üst ederek çözündürülmesi gerekmektedir.

❖ Behere alınan çözeltinin üzerine 160 ml saf su eklenerek distile su eklenerek manyetik karıştırıcıda çözülmüştür ve pH'ı 7,2'ye ayarlanmıştır.

❖ Çözeltinin sterilizasyonu için 0,22 µ'luk filtreden geçirilmiştir, toksik olduğundan otoklavlanma işlemine tabi olmadan oda sıcaklığında saklanmıştır.

3.4. Kullanılan Yöntemler

3.4.1. Robotik Cihaz (RINA™ M14) ile Nükleik Asit Ekstraksiyonu

Robotik cihaz (RINA™ M14) kan örneklerinden nükleik asit ekstraksiyonu tam otomatik olarak elde edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Prensip, genetik materyallerin fiziksel ve kimyasal parçalanma, ısıl işlem ve enzimatik uygulamalar ile hücre dışına alınmasının ardından manyetik boncuk yüzeyinde tutulup yıkanarak izole edilmesi ilkesine dayanmaktadır. Öncelikle parçalanma tamponu ve deterjan ile muamele edilerek ısıl işleme tabi tutulur. Ardından Örnek Tüpü'ne alınır ve istendiği takdirde Internal Kontrol (IC-NA) ilave edilerek robota yerleştirilir. Sonraki işlemler robot tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir. Robot içerisinde öncelikle, kullanıcı tarafından IC-NA ilave edilmiş örnekte bulunan tüm hücreler, Proteinaz K enzimi varlığında yoğun kaotropik tuz ve Lizis solüsyonuyla parçalanır. Açığa çıkan nükleik asitler alkol içerikli Bağlama Solüsyonu yardımıyla silika kaplı demir oksit nanopartiküllerden oluşan Manyetik Boncuklara bağlanır. Daha sonra azalan kaotropik tuza karşın alkolün artış gösterdiği yıkama solüsyonları serisi (WB1, WB2, WB3) ile manyetik boncuklara bağlanan tüm nükleik asitler (örneklerden ve Internal kontrolden açığa çıkan DNA'lar) temizlenerek kurutulur. Bu aşamanın sonrasında robotik pipetleme uçları bu aşamadan sonra "Uç Yıkama Solüsyonları" ile temizlenir. Son olarak, manyetik boncukların yüzeyindeki nükleik asitler düşük konsantrasyonda tuz içeren Elüsyon Solüsyonu içerisine alınarak saflaştırma işlemi tamamlanır. Robot çalıştırıldığında aşağıdaki basamaklar sırasıyla gerçekleştirilir.

1) RINA™ M14 ultraviyole lambası, UV menüsü kullanılarak en az 15 dk çalıştırılır.

2) Oda sıcaklığında muhafaza edilen 'Kartuşlar' paketinden çalışılacak örnek sayısı kadar kartuş çıkarılır. Kullanılacak her kartuş çökelti için ayrı ayrı kontrol edilir. Çökelti olması durumunda 37°C'de 5-10 dakika ısıtılarak çözünmesi sağlanır.

3) Elüsyon tüpleri ve örnek tüpleri, test edilecek numune sayısına göre seçilir ve her bir tüp, hastanın adına göre ayrı ayrı etiketlenir.

4) Kartuşu elle sallayarak veya sert yüzeye vurarak kapak ve duvarındaki sıvıların tüpün dibine doğru akması sağlanır.

5) Aşağıdaki RINA™ M14 İzolasyon Kitlerinin, RINA™ M14 Nükleik Asit Ekstraksiyon Robotu'na Yerleşimi tablosu takip edilerek, Örnek Tüpleri dışındaki tüm bileşenler (kartuşlar, uçlar, uç kılıfları, kartuş delici, elüsyon tüpleri, ısıtıcı blok tüpleri vb) RINA™ M14'e yerleştirilir (Şekil 3-1).

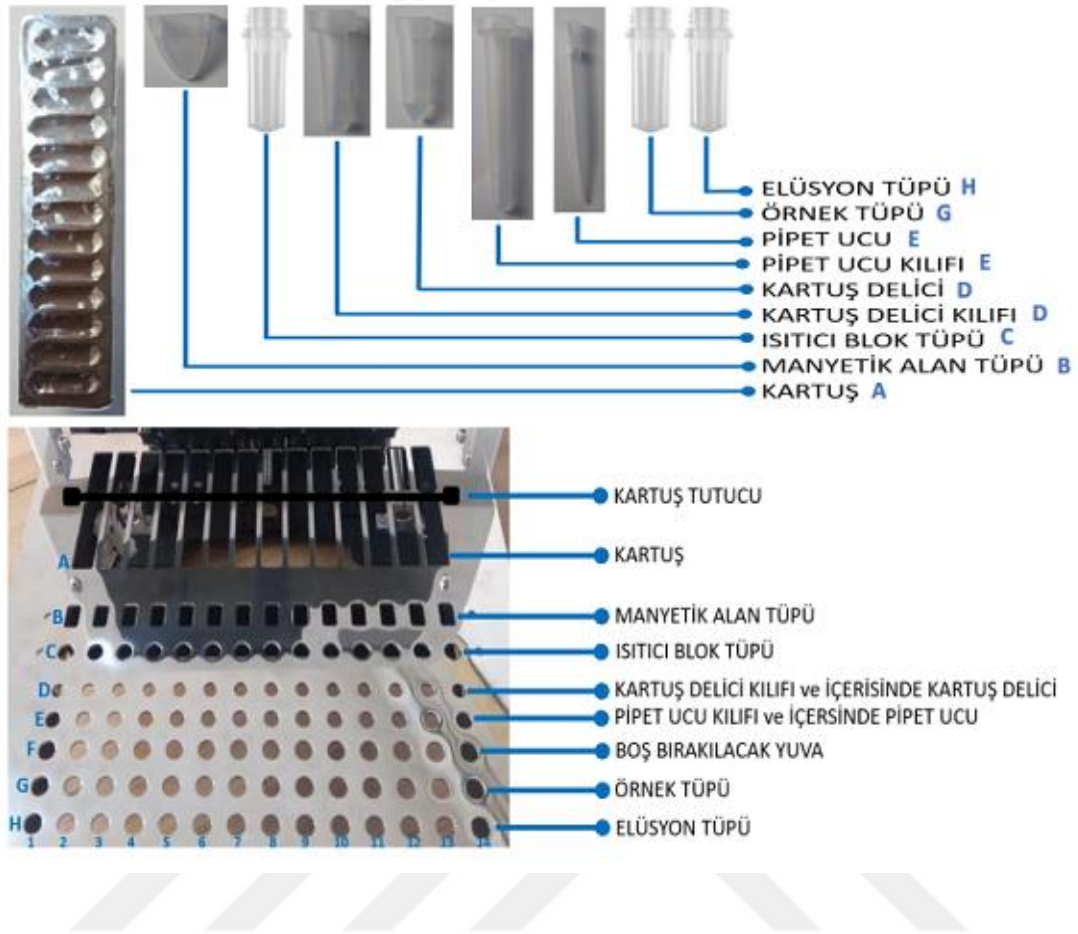
6) Örnek tüplerinin her birine 10 µL IC-NA pipetlenir. Çalışılacak örneklerden 550'şer µL alınarak Örnek Tüpleri'ne eklenir. Ardından Örnek Tüpleri de Şekil 3-1'de gösterildiği şekilde RINA™ M14'e yerleştirilir.

7) Kartuş tutucunun tam kapatıldığından emin olunur. Çekmece kapatılır, yerine oturduğundan emin olunur ve 'İleri' butonu ile devam edilir.

8) Kit yükleme sayfası sonrası, robot ekranında protokol seçim sayfası görüntülenir. Listede görüntülenen protokol / kitlerden kullanılmak istenen, üstüne tıklanarak seçilir. Ekranda, seçilen protokolün detaylı açıklaması ve versiyonu gösterilir. 'İleri' butonu ile devam edilir.

9) Örnek Hacmi ve Elüsyon Hacmi girilir ve 'Ekstraksiyonu Başlat' butonuna basılarak cihaz çalıştırılır. Süreç tamamlandığında sistem sesli ikaz vermektedir. Ana menüye 'İleri' tuşuna basılarak dönlür.

10) Cihaz açma-kapama düğmesi ile kapatılır ve güverte boşaltılır. Elüsyon Tüpleri ileri analizlerde RT-PCR'da kullanılmak üzere $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanır. Diğer bileşenler atılır.



Şekil 3-1: RINA™ M14 İzolasyon Kitlerinin, RINA™ M14 Nükleik Asit Ekstraksiyon Robotu'na Yerleşimi

3.4.1.1. “Elde Edilen DNA’nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini”

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

“Spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA’nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. OD260 / OD280 oranı 1,7-1,8 olan DNA’lar temiz olarak kabul edildi. DNA’nın 50µg/ml çift iplikçikli içeriğinin 260 nm dalga boyunda bir OD verdiği kabul edilmektedir. 260 nm’deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı”.

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

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

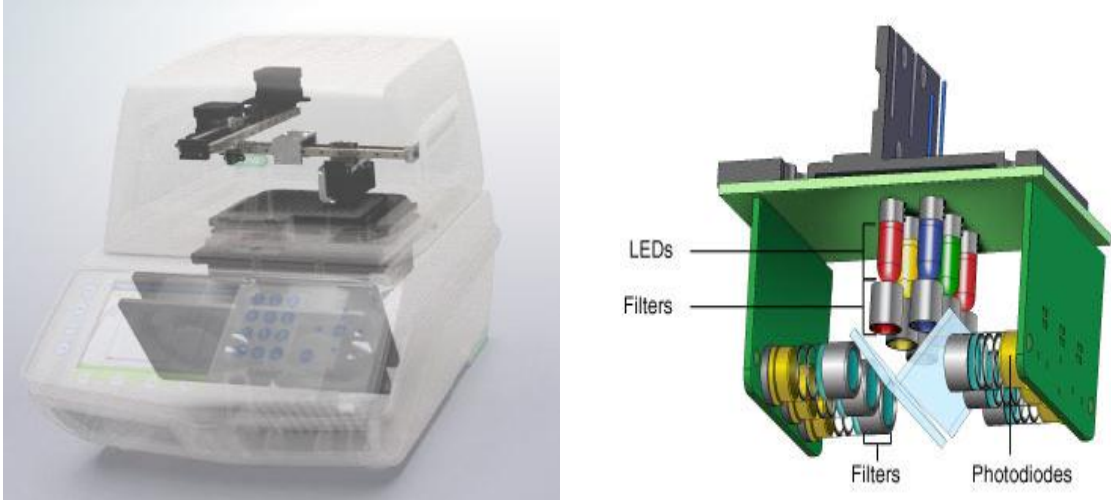
3.4.2. “Real Time-PCR Yöntemi İle PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) Gen Bölgelerinin Çoğaltılması, RFLP ve Tetra Arm Yöntemi İle Polimorfizm Analizi”

Genomik DNA numunelerindeki PPAR- γ , TRHR gen bölgeleri gerçek zamanlı PCR’la çoğaltılmıştır. DNA amplikasyon işlemi için aşağıda verilen kimyasallardan toplamda 10 mikrolitre 2xqPCR mix tamponu hazırlanmıştır:

- ❖ 10 mM Tris baz-HCl
- ❖ 50 mM KCl
- ❖ 1,75 mM MgCl₂
- ❖ 2,5 mM dNTP
- ❖ 0,1 ünite Taq DNA polimeraz
- ❖ 100 pmol/ μ l primer seti
- ❖ 500 ng DNA

3.4.2.1. Real Time-PCR Yöntemi İle PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) Gen Bölgelerinin Çoğaltılması

Polimorfizm tespiti için RT-qPCR karışımı 10 pmol’lük spesifik primer çifti, 1,25 mM dNTP karışımı, 10x Reaksiyon çözeltisi, 1,5 mM MgCl₂ ve EvaGreen boyası içermektedir. Reaksiyonlar ilk döngüde 95°C, daha sonra 45 döngü 10 sn-95°C ve 30 sn-65°C–Floresan Okuma, son olarak 60-95°C arasında erime eğrisi analizi koşulları altında Şekil 3-2’de gösterilen RT-PCR cihazında gerçekleşmiştir.



Şekil 3-2: Bio-Rad CFX Touch Real Time-PCR Cihazı

Real Time PCR sisteminin temelini floresan reporter moleküllerinin hidroliz problemleri (Taqman), hibridizasyon ve spesifik olmayan problemler (SYBR green) ışınımının tespiti ve kantifikasyon oluşturur. Her bir döngüde floresans ışımının tespit edilmesiyle kaynağından başlayarak eksponansiyel evrede ürün yükselişine hangi noktada ulaştığı gerçek zamanlı olarak izlenmesi açısından oluşan miktarının kolayca tespit edildiği bir yöntemdir. DNA parçasının çoğaltıldığı basamak ilk döngünün belirlendiği floresan ışınım eşik değerinin aşıldığı döngü sayısı olan (CT)'dür ve başlangıçtaki ürün miktarının artışına bağlı olarak düşmesi öngörülmektedir (Lan L ve ark. (2019)). Real Time-PCR denatürasyon, bağlanma (hibridizasyon) ve uzama (elongasyon) aşamalarını içeren döngünün basamakları aşağıda sırasıyla uygulanmıştır (Şekil 3-3).

1-DNA Denatürasyonu:

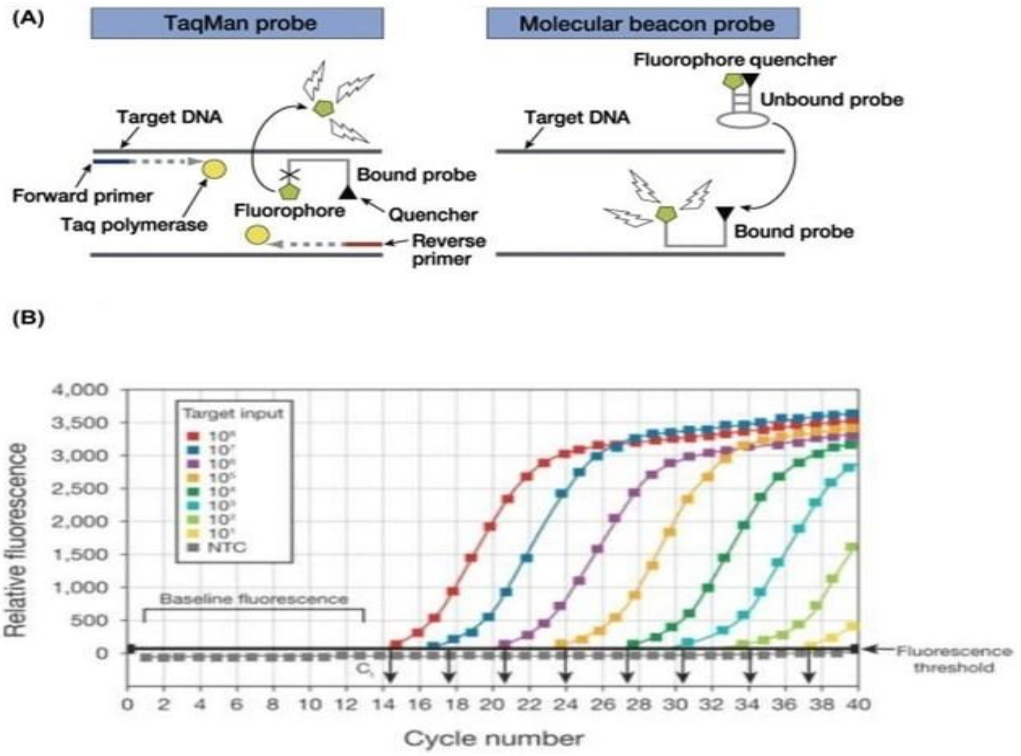
DNA'nın çift sarmal yapısının ayrılması için yüksek sıcaklıkta (genellikle 94-98°C) gerçekleştirilir. Bu sıcaklık, hidrojen bağlarının zayıflamasını sağlar ve DNA molekülünü tek sarmallı hale getirir. İzole edilen DNA örneklerinden 2 µL ve 2X Prime Script Mix' ten 5 µL kullanılmıştır.

2-Bağlanma (Hibridizasyon):

Bu basamakta denature edilen DNA şablonu soğutulduğunda (genellikle 60-65°C), primerlerin hedef bölgeye bağlanabilmesi için uygun bir sıcaklığa getirilir. Primerler, DNA şablonunun tamamlayıcı bölgelerine spesifik olarak bağlanır ve hibridizasyon gerçekleşir. 5 dk 95°C’de inkübasyon gerçekleştirilmiştir.

3-Uzama (Elongasyon):

Uzatma aşamasında, DNA polimeraz enzimi, primerin 3' ucuna uygun nükleotitleri ekleyerek DNA zincirini uzatır. İnkübasyon sonrası elde edilen ürünlerden tekrarlanan ve devam eden işlem basamakları ile RT-PCR gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3-3: Real Time-PCR İşlem Basamakları

A: Kullanılan proplar hedeflenen bölgeye bağlanarak ışıma yolu ile seçilen bölgedeki tamamlayıcı dizinin varlığı belirlemektedir.

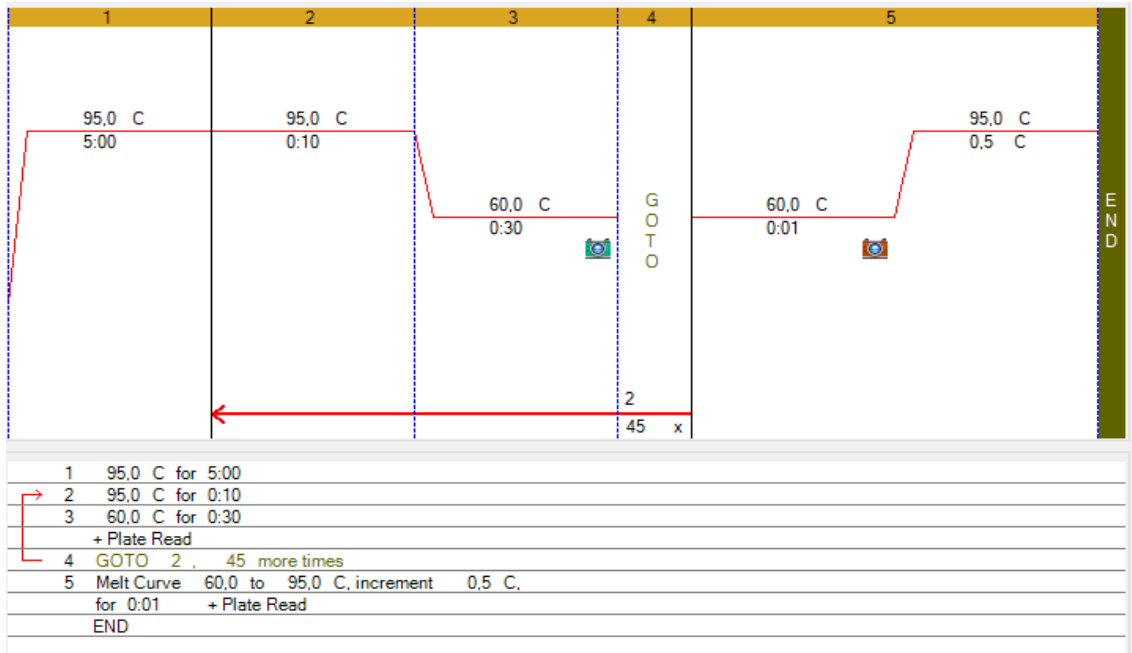
B: Tüm RT-PCR reaksiyonu süresince ürün birikimini temsil eden sigmoidal eğrilerin oluşturduğu grafikler

RT-PCR sonucunda elde edilen sigmoidal eğrilerin eşik döngü (Cq) sayıları, eşik seviyesi 1000 rölatif floresan birimi (RFU) seviyesine ayarlanarak tespit edilmiştir. qPCR ile PPAR- γ ve TRHR SNP'leri hedeflenmektedir. İlgili gen bölgesini hedefleyen ortak bir geri primer ve biri SNP'yi, diğeri yabancı tipi hedefleyen iki farklı ileri primer ile iki farklı qPCR reaksiyonu kurulmuştur.

PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) gen bölgeleri için optimize edilmiş RT-PCR protokolü Tablo 3-2'de verilirken, iki gen için RT-PCR şartları Şekil 3-4'de verilmiştir.

Tablo 3-2: PPAR- γ ve TRHR Genleri İçin RT-PCR Protokolü

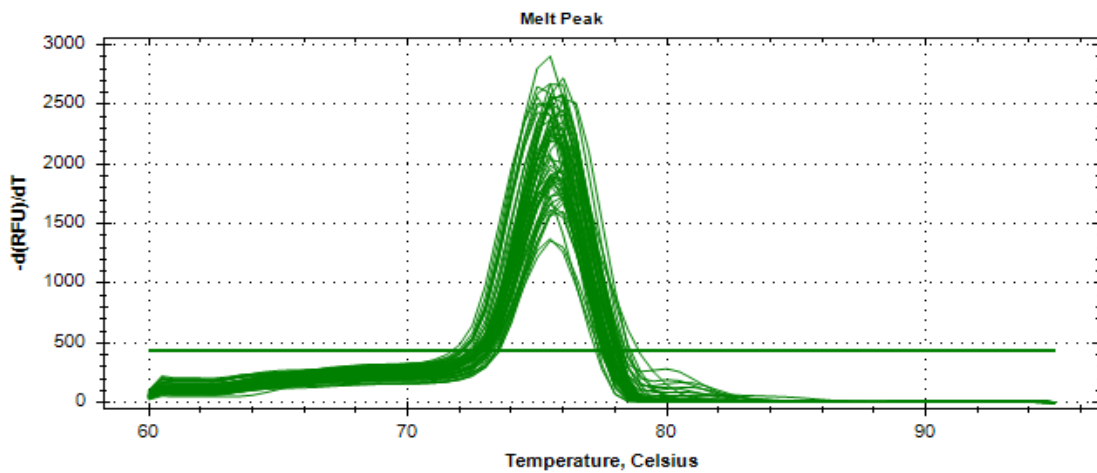
Kimyasallar	Miktarlar
2xqPCR Mix	5 uL
Forward Primer	0,025 uL
Reverse Primer	0,025 uL
Sybr Green	0,06 uL
Moleküler Ölçekli Su	2,89 uL
Template-DNA	2,0 uL
Toplam	10,0 uL



Şekil 3-4: Real Time-PCR Şartları

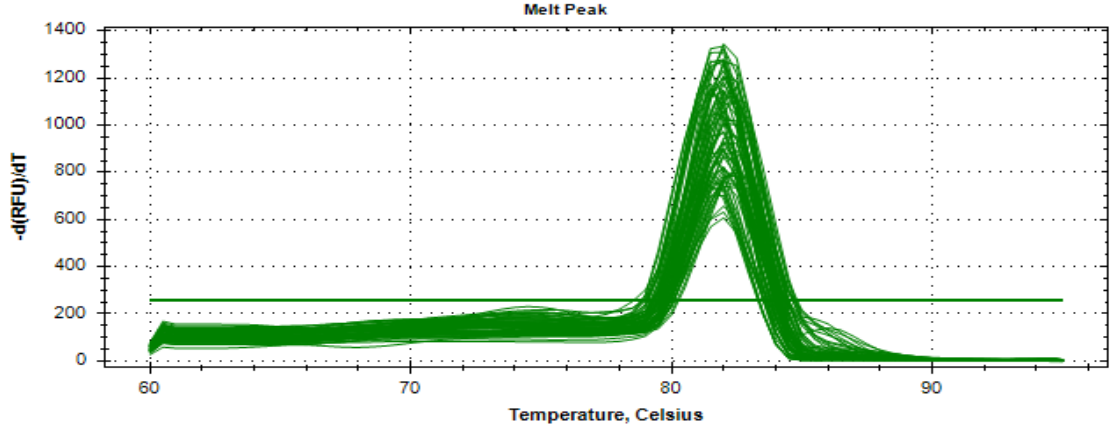
3.4.2.2. PCR Ürünlerinin Kontrolü

PPAR- γ rs1801282 ve TRHR rs16892496 genlerinde belirlenen bölgelerin PCR ürünlerinin varlığını incelemek için melting pikleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada kullanılan primer setlerine dair PCR ürünlerinin tamamının benzer ergime ısısı sağlaması beklenmiştir (Şekil 3-5).



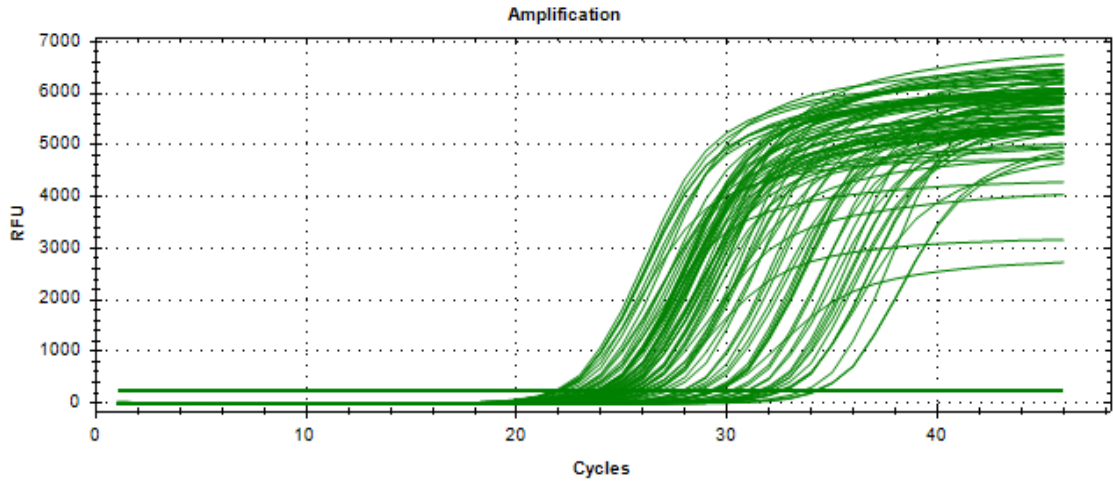
Şekil 3-5: PPAR- γ 'ya Ait Melting (Erime) Pikleri

Çıkan sonuçlar belli bir aralıkta ve aynı sıcaklık eğrilerinin oluştuğunu göstermiştir. Buna göre yapılan bütün çalışmalarda istenilen PCR ürünlerinin oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 3-6).



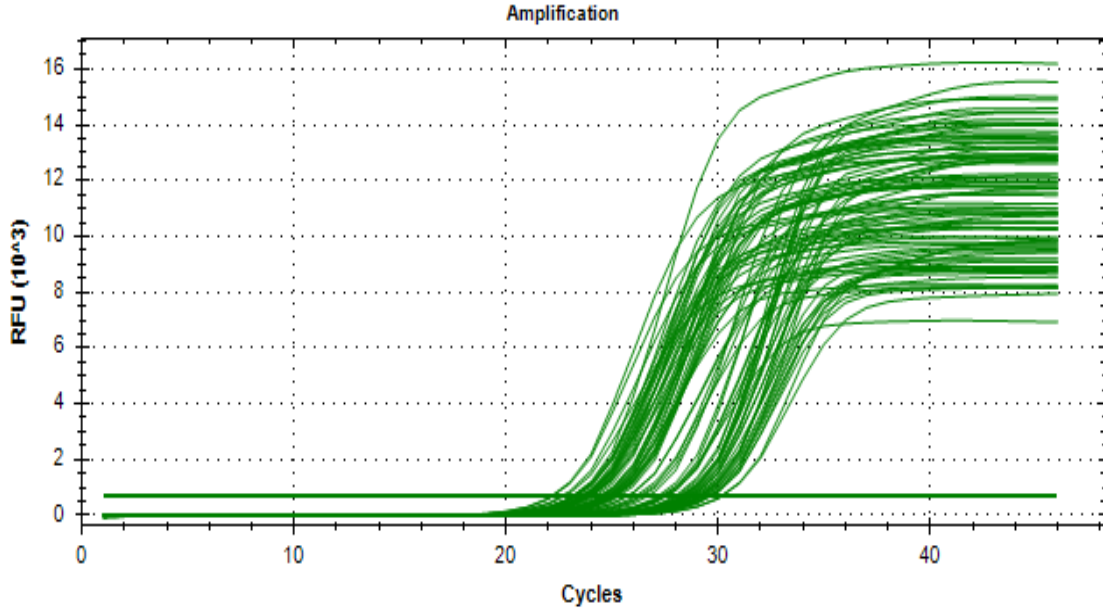
Şekil 3-6: TRHR'ye Ait Melting (Erime) Pikleri

İlave olarak PCR ürünlerinin eldesinde önemli bir yer alan amplifikasyon eğrileri verilmiştir (Şekil 3-7).



Şekil 3-7: PPAR- γ Amplifikasyon Eğrileri

Amplifikasyon eğrileri moleküllerden elde edilen sinyallerin yükseltilmesinde ve ölçülmesinde önemli yer tutmaktadır (Şekil 3-8).



Şekil 3-8: TRHR Amplifikasyon Eğrileri

3.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda yer alan gruplar ait demografik bilgiler ile genotip ve allellerinin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 software değerlendirme programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve istatistiksel açıdan bulguların anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik çalışması ve normal dağılıma uygunluluk (parametrik) testi çalışılmıştır. Tanımlayıcı istatistik çalışmasında sayısal veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Ort $\pm$ SS) ve medyan olarak, parametrik verileri çalışmaya katılan bireylerin sayısı (n) veya (%) ile gösterilmiştir. İki'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmalarında normal dağılım gösteriyorsa One Way ANOVA testi, normal dağılıma uymuyorsa Kruskal Wallis H testi ile bakılmıştır. Sonrasında parametrelerin gruplardaki anlamlılık değerlendirilmesi Post-Hoc testi ile yapılmıştır. Gruplardaki genlerin ve allellerin farklılık ve anlamlılıklarının saptanması için Ki-Kare testi uygulanmıştır. Genotip frekansı, gen sayma metodu kullanılarak ölçülmüştür.

4. BULGULAR

Araştırmamıza İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı / Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takibi yapılan 80 diyabetik obez, 80 diyabetik olmayan obez ve herhangi bir hastalık öyküsü bulunmayan 79 kontrolün yer aldığı üç değişik gruptan toplamda 239 birey katılmıştır. Çalışma gruplarında incelenen PPAR- γ (rs1801282), TRHR (rs16892496) gen polimorfizmlerine ait genotip ve allel dağılımları incelenip RT-PCR analizi yapılarak diyabet hastalığı ile arasındaki ilişki tespit edilmiştir.

4.1. Sosyodemografik Verilerin Analizi

Araştırmada yer alan kontrol grubunun yaş ortalamasının medyan değeri 42,00 (Minimum: 17, Maximum: 66) yaş, diyabetik olmayan obez grubunun yaş ortalamasının medyan değeri 40,00 (Minimum: 17, Maximum: 68) yaş, diyabetik obez grubunun yaş ortalamasının medyan değeri 55,00 (Minimum: 19, Maximum: 74) yaş olarak hesaplanmıştır. Kruskal Wallis testi sonucunda diyabetik obez grubu yaş ortalaması açısından kontrol grubu ve diyabetik olmayan obez grubuna kıyasla artış gösterdiği ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

4.2. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametreler Bakımından Elde Edilen Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarına dahil edilen bireylerden toplanan kan örneklerinden, PPAR- γ ve TRHR'nin gen polimorfizmi DNA izolasyonu ve RT-PCR yöntemleri uygulanarak tespit edilmiştir. Diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümler ile biyokimyasal parametrelere ait değerler Tablo 4-1'de gösterilmiştir. Metabolik parametrelerin istatistiksel analizi sonucunda diyabetik obez grubu glukoz, kilo, kreatinin, trigliserit, yaş, HbA1c, üre açısından diyabetik olmayan gruba ve kontrol grubuna kıyasla yüksek düzeyde bulunmuştur ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grupları BKİ, Cl, HDL, Na açısından değerlendirildiğinde diyabetik olmayan obez grupta, diyabetik obez grubu ve kontrol gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,05$). Çalışma grupları boy

parametreleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunun boy değerinin diyabetik ve diyabetik olmayan obez gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). ALT, AST, Albumin, LDH, LDL, Total kolesterol ve Total protein açısından karşılaştırıldığında ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4-1: Çalışma Gruplarına Ait Biyokimyasal ve Antropometrik Parametreler

	Kontrol (n=79)			Nondiyabetik Obez (n=80)			Diyabetik Obez (n=80)			X ²	Sig.
	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median		
ALT (U/L)	8	84	18	12	152	19	7,5	104	19,5	1,968	0,374
AST (U/L)	10	54	18,5	10	98	19	9	78	19	0,086	0,958
Albumin (g/dl)	3,5	4,9	4,3	0	4,5	4,2	3,2	5,1	4,3	1,219	0,544
BKİ (kg/m ²)	18,34	29,97	25,35	30,08	65,33	35,66	30,04	45,79	34,53	136,525	<0,001
Boy (cm)	150	186	168	120	192	160	148	184	163	6,287	0,043
Cl (mmol/L)	99	108	103	100	107	104	96	107	101	17,715	<0,001
Glukoz (mg/dl)	72	111	91,5	75	105	90,5	48	422	172	112,324	<0,001
HDL (mg/dl)	32	80	53	20	111	54,5	23	66,5	44	28,296	<0,001
Kilo (kg)	50	98	70	73	160	94,1	68	140	95	95,422	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,39	1,07	0,67	0,34	0,9	0,58	0,4	2,66	0,8	26,45	<0,001
LDH (U/L)	118	263	166,5	138	330	173	133	298	187,5	5,37	0,068
LDL(mg/dl)	52	256	129	54	242	118,5	58	193	118	2,023	0,364
Na (mEq/L)	136	144	140	137	145	140,5	135	146	139	8,91	0,012
T.Kolesterol (mg/dl)	96	359	198	145	333	195	112	301	191	0,517	0,772
T.Protein (g/dl)	5,9	8,4	7,2	6,6	7,9	7,4	5,9	8,2	7,4	2,762	0,251
Trigliserit (mg/dl)	31	364	101	29	936	96,5	50	815	164	35,289	<0,001
Yaş (yıl)	17	66	42	17	68	40	19	74	55	48,78	<0,001
HbA1c (%)	4,7	6	5,3	4,5	6	5,4	5,1	13,7	8,1	112,975	<0,001
Üre (mg/dl)	12	47	26	13	37	22,5	16	105	31,5	18,732	<0,001

Normal dağılmayan parametreler Median (min-max) şeklinde gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için ANOVA testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda post-hoc testi sonucunda hasta grupları ile kontrol grubu arasında antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel anlamlılık gözlenmiştir. Kontrol ve diyabetik obez grupların kıyaslaması BKİ, HDL, HbA1c, üre, Na, Cl, glukoz, kilo, kreatinin, trigliserit ve yaş'a göre istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde yüksek düzeyde anlamlı farklılığın olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,023$). Kontrol ve diyabetik obez gruplarının kıyaslaması, antropometrik parametre olan boy değeri açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı bir korelasyon göstermemiştir ($p=0,344$).

BKİ, boy, kilo açısından kontrol ve diyabetik olmayan obez grupları kıyaslaması sonucu yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılığa sahip olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,044$). Sağlıklı kontrol grubu ile diyabetik olmayan obez hasta grubu kendi arasında biyokimyasal parametreler açısından kıyaslandığında HbA1c, üre, Cl, glukoz, HDL, kreatinin, Na, trigliserit, yaş datalarının yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Çalışmada yer alan diyabetik obez ve diyabetik olmayan obez grupları kıyaslaması Cl, üre, HbA1c, glukoz, HDL, kreatinin, yaş ve trigliserit'e göre ele alındığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ve ileri derecede anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,003$). BKİ, boy, kilo ve Na değerleri açısından diyabetik obez ve diyabetik olmayan obez hasta grupları kıyaslamasında yapılan değerlendirmeye nazaran anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Sağlıklı kontrol ile hasta gruplara dahil edilen bireylere ait metabolik parametlerin veri analizi sonucunda yapılan grup kıyaslamasının değerleri gösterilmiştir (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Biyokimyasal Parametrelere Göre Anlamlılığın Gruplardaki Farklılığı

	Örnek 1-Örnek 2	Test İstatistiği	Std. Hata	Std. Test İstatistiği	Sig.	p
BKİ (kg/m²)	Kontrol-Diyabetik Obez	-94,100	9,088	-10,354	<0,001	<0,001
	Kontrol-Nondiyabetik Obez	-102,659	10,958	-9,369	<0,001	<0,001
	Diyabetik Obez-Nondiyabetik Obez	8,559	10,784	0,794	0,427	1,000
Boy (cm)	Nondiyabetik Obez-Diyabetik Obez	-12,378	10,763	-1,150	0,250	0,750
	Nondiyabetik Obez-Kontrol	26,687	10,937	2,440	0,015	0,044
	Diyabetik Obez-Kontrol	14,310	9,071	1,578	0,115	0,344
Cl (mmol/L)	Diyabetik Obez-Kontrol	21,861	7,414	2,948	0,003	0,010
	Diyabetik Obez-Nondiyabetik Obez	40,027	10,091	3,967	<0,001	<0,001
	Kontrol-Nondiyabetik Obez	-18,167	9,680	-1,877	0,061	0,182
Glukoz (mg/dl)	Nondiyabetik Obez-Kontrol	5,790	12,269	0,472	0,637	1,000
	Nondiyabetik Obez-Diyabetik Obez	-85,546	12,124	-7,056	<0,001	<0,001
	Kontrol-Diyabetik Obez	-79,756	8,181	-9,749	<0,001	<0,001
HDL (mg/dl)	Diyabetik Obez-Nondiyabetik Obez	39,558	11,998	3,297	0,001	0,003
	Diyabetik Obez-Kontrol	40,793	8,139	5,012	<0,001	<0,001
	Nondiyabetik Obez-Kontrol	1,235	12,144	0,102	0,919	1,000
Kilo (kg)	Kontrol-Diyabetik Obez	-80,176	9,085	-8,825	<0,001	<0,001
	Kontrol-Nondiyabetik Obez	-83,255	10,954	-7,600	<0,001	<0,001
	Diyabetik Obez-Nondiyabetik Obez	3,079	10,780	0,286	0,775	1,000
Kreatinin (mg/dl)	Nondiyabetik Obez-Kontrol	21,620	12,170	1,777	0,076	0,227
	Nondiyabetik Obez-Diyabetik Obez	-53,513	12,079	-4,430	<0,001	<0,001
	Kontrol-Diyabetik Obez	-31,893	8,148	-3,914	<0,001	<0,001
Na (mEq/L)	Diyabetik Obez-Kontrol	21,517	8,055	2,671	0,008	0,023
	Diyabetik Obez-Nondiyabetik Obez	25,169	11,875	2,120	0,034	0,102
	Kontrol-Nondiyabetik Obez	-3,653	12,019	-0,304	0,761	1,000
Trigliserit (mg/dl)	Nondiyabetik Obez-Kontrol	7,946	12,150	0,654	0,513	1,000
	Nondiyabetik Obez-Diyabetik Obez	-51,050	12,004	-4,253	<0,001	<0,001
	Kontrol-Diyabetik Obez	-43,104	8,143	-5,293	<0,001	<0,001
Yaş (yıl)	Kontrol-Nondiyabetik Obez	-4,404	10,856	-0,406	0,685	1,000
	Kontrol-Diyabetik Obez	-59,517	9,271	-6,420	<0,001	<0,001
	Nondiyabetik Obez-Diyabetik Obez	-55,113	10,673	-5,164	<0,001	<0,001
HbA1c (%)	Kontrol-Nondiyabetik Obez	-81,186	12,099	-0,015	0,988	1,000
	Kontrol-Diyabetik Obez	-81,741	8,215	-9,951	<0,001	<0,001
	Nondiyabetik Obez-Diyabetik Obez	-81,556	11,989	-6,803	<0,001	<0,001
Üre (mg/dl)	Nondiyabetik Obez-Kontrol	14,172	11,982	1,183	0,237	0,711
	Nondiyabetik Obez-Diyabetik Obez	-42,444	11,908	-3,564	<0,001	0,001
	Kontrol-Diyabetik Obez	-28,273	8,089	-3,495	<0,001	0,001

Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için Post-hoc testi kullanılmıştır.

4.3. PPAR- γ , TRHR Genlerinin Gen Polimorfizmin Belirlenmesi

Gruplarımızdaki bireylerin genotip analizleri, RT-PCR sonucu elde edilen verilerin değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Gen polimorfizmi değerlendirilmesinde, amplifikasyon sonucunda eşik değerini aşan floresan ışınımın miktarının ölçüldüğü döngü sayısını belirten Ct değeri kullanılmıştır. Buna göre daha önceden tasarlanan F1-R ve F2-R primer setleri farklı özellikler sergilemektedir (F: Forward, R: Reverse). Bundan dolayı kullanılan primer setleri arasında meydana gelen Ct farklılığı bize gen bölgesinde meydana gelen polimorfizm hakkında bilgi vermektedir.

4.3.1. PPAR- γ ve TRHR Allellerinin Genotip Dağılımlarından Elde Edilen Veriler

PPAR- γ , TRHR gen polimorfizmi diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımına göre yapılan kıyaslamada istatistiksel anlamlılığı gen hesaplama metodu ve Ki-Kare (χ^2) testi ile açıklanmıştır.

PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) polimorfizmi diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarında demografik veriler açısından A, G ve C olmak üzere allel dağılımına göre karşılaştırılmıştır. Çalışmada yer alan parametreler ile allel dağılımına ilişkin istatistiksel anlamlılık ANOVA testi ve Kruskal Wallis testi ile açıklanmıştır.

4.3.1.1. PPAR- γ 'ya Ait Genotip Dağılımdan Elde Edilen Veriler

PPAR- γ (rs1801282) gen polimorfizm sonuçları değerlendirildiğinde CC, CG, GG genotip frekansları sırasıyla diyabetik obez grubunda (%2,50, %35,00, % 62,5), diyabetik olmayan obez grubunda (%18,75, %47,50, %33,75) ve kontrol grubunda (%5,06, %59,50, %35,45) olarak gözlenmiş olup genotip dağılımı açısından diyabetik obez, diyabetik olmayan obez, kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0,001$).

Çalışmamızda PPAR- γ (rs1801282) geninin GG genotip dağılımı, diyabetik obez (%62,50) grubunda diyabetik olmayan obez (%33,75) ve kontrol (%35,44) gruplarına kıyasla yüksek oranda görülmüştür ve istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde yüksek düzeyde anlamlılık belirlenmiştir ($p < 0,001$). Diyabetik olmayan obez (%18,75) grubunda PPAR- γ (rs1801282) geninin CC genotip dağılımı, diyabetik obez (%2,50) ve kontrol (%5,06) grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur ($p<0,001$). PPAR- γ geninin (rs1801282) CG genotip dağılımı kontrol grubunda (%59,50) obez diyabetik gruba (%35,00) ve diyabetik olmayan obez gruba (%47,50) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Yapılan incelemeler neticesinde PPAR- γ (rs1801282) polimorfizmine ait C ve G allel frekansları sırasıyla diyabetik obez (%20, %80) grubunda, diyabetik olmayan obez (%42,5, %57,5) grubunda, kontrol (%35, %65) grubunda olduğu gözlenmiş olup allel dağılımı açısından diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol grupları arasında istatistiksel bakımından değerlendirildiğinde yüksek düzeyde anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir.

Diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarında PPAR- γ (rs1801282) gen polimorfizmi C ve G olmak üzere allel dağılımlarına göre karşılaştırılmıştır. Allel dağılımları açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan incelemede C allel frekansının diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarında sırası ile %20, %42,5, %35 olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber çalışma grupları arasında C allel frekansının en sık diyabetik olmayan obez grubunda olduğu gözlenmiştir. C allel dağılımı diyabetik olmayan obez (%42,5) grubunda kontrol (%35) grubuna kıyasla daha yüksek olsa da istatistiksel açıdan anlamlılık elde edilememiştir ($p>0,05$). Kontrol (%35) grubu C allel dağılımı açısından diyabetik obez (%20) grubuna kıyasla yüksek oranda gözlenmiş olup istatistiksel yönden ileri derecede anlamlılık saptanmıştır ($p=0,001$). C allel dağılımı bakımından diyabetik olmayan obez (%42,5) grubu diyabetik obez (%20) grubuna kıyasla yüksek oranda tespit edilmekle beraber istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık belirlenmiştir ($p<0,001$).

Çalışmamızda yapılan inceleme sonucunda PPAR- γ (rs1801282) polimorfizmin G allel frekansının diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarında sırası ile %80, %57,5, %65 olduğu saptanmıştır. Buna ilave olarak çalışma grupları arasında G allel frekansının en sık diyabetik obez grubunda olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunun (%65) diyabetik olmayan obez gruba (%57,5) göre daha yüksek G allel dağılımına sahip olduğu ve istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,008$). Diyabetik obez (%80) grubu kontrol (%65) grubundan daha yüksek bir oranda G allel dağılımı göstermesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlılık elde edilememiştir ($p>0,05$). G allel dağılımı bakımından diyabetik olmayan obez

(%57,5) grubu diyabetik obez (%80) grubuna göre daha düşük olsa da ileri derecede anlamlılık olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$) (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: PPAR- γ (rs1801282) Genotip ve Allellerinin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımları

PPAR- γ (rs1801282)					
Genotip ve Allelleri	Kontrol n (%)	Nondiyabetik Obez n (%)	Diyabetik Obez n (%)	χ^2	p
GG	28 (%35,45)	27 (%33,75)	50 (%62,5)	16,876	<0,001
CG	47 (%59,5)	38 (%47,50)	28 (%35,0)	28,390	<0,001
CC	4 (%5,06)	15 (%18,75)	2 (%2,5)	15,220	<0,001
C Alleli	55 (%35)	68 (%42,5)	32 (%20)	0,050* 11,644** 13,244***	0,822* 0,001** <0,001***
G Alleli	103 (%65)	92 (%57,5)	128 (%80)	0,077* 0,719** 11,123***	0,008* 0,396** 0,001***

n: birey sayısı, %: yüzde. Çalışmada yer alan genlere ait genotip ve allellerin, gruplar arası istatistiksel analizi için gen hesaplama metodu ve Ki-Kare (χ^2) testi kullanılmıştır.

Grupların genotip ve allel dağılımı dört gözlü tabloda hesaplanmıştır.

*Kontrol&Nondiyabetik Obez (C alleli için $\chi^2=0,050$, $p=0,822$; G alleli için $\chi^2=0,077$, $p=0,008$)

**Kontrol&Diyabetik Obez (C alleli için $\chi^2=11,644$, $p=0,001$; G alleli için $\chi^2=0,719$, $p=0,396$)

*** Nondiyabetik&Diyabetik Obez (C alleli için $\chi^2=13,244$ $p<0,001$; G alleli için $\chi^2=11,123$, $p=0,001$)

Diyabetik Obez, Diyabetik Olmayan Obez ve Kontrol Grubunda PPAR- γ (rs1801282) geninin CC, CG ve GG genotip dağılımı biyokimyasal parametreler açısından kıyaslandığında BKİ (kg/m^2) değeri dışındaki parametrelerde istatistiksel açıdan bir anlamlılık elde edilememiştir ($p>0,05$). Diyabetik olmayan obez grubundaki GG genotip dağılımı BKİ değeri açısından karşılaştırıldığında CC ve CG genotiplerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,008$) (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: PPAR- γ Genotip Dağılımının Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Diyabetik Obez				Diyabetik Olmayan Obez				Kontrol			
	CC	CG	GG	p	CC	CG	GG	p	CC	CG	GG	p
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)		Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)		Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
BKİ(kg/m ²)	32,29 (31-33)	35,41 (30-45)	33,29 (30-44)	0,189	35,75 (30-52)	31,99 (30-48)	39,19 (32-65)	0,008	26,32 (22-27)	25,60 (18-29)	23,75 (19-30)	0,268
Boy (cm)	155,0 (150-160)	163,0 (149-184)	163,0 (148-184)	0,321	162,0 (156-180)	161,0 (153-192)	159,5 (120-186)	0,578	158,0 (151-182)	167,50 (150-181)	171,0 (155-186)	0,536
Cl (mmol/L)	100,0 (100-100)	102,0 (96-106)	101,0 (96-107)	0,581	105,0 (104-106)	103,0 (100-106)	104,5 (102-107)	0,123	103,5 (99-108)	103,0 (100-106)	103,0 (100-106)	0,953
Glukoz (mg/dl)	126,5 (107-146)	188,5 (97-385)	170,0 (48-422)	0,136	96,5 (87-105)	89,5 (75-105)	93,0 (77-99)	0,202	88,0 (84-88)	93,0 (80-111)	90,5 (72-110)	0,366
HDL (mg/dl)	44,0 (35-53)	44,0 (26-60)	44,0 (23-66)	0,879	62,0 (55-111)	53,5 (34-69)	49,5 (20-73)	0,133	64,0 (50-72)	54,0 (33-75)	50,0 (32-80)	0,071
Kilo (kg)	77,5 (75-80)	98,0 (68-125)	94,0 (73-140)	0,062	98,0 (77-139)	83,5 (73-160)	97,35 (83-147)	0,119	60,0 (57-92)	71,5 (53-96)	70,0 (50-98)	0,665
Kreatinin (mg/dl)	0,67 (0,53-0,80)	0,70 (0,4-1,6)	0,80 (0,6-2,6)	0,051	0,63 (0,45-0,80)	0,57 (0,37-0,90)	0,62 (0,34-0,86)	0,904	0,58 (0,47-0,96)	0,67 (0,41-1,07)	0,69 (0,39-0,98)	0,839
Na (mEq/L)	141,0 (139-143)	139,0 (135-146)	140,0 (135-145)	0,578	142,5 (139-144)	140,0 (137-145)	141,0 (140-144)	0,218	139,0 (137-139)	140,0 (136-144)	141,0 (137-144)	0,063
Trigliserit (mg/dl)	105,5 (104-107)	188,0 (59-815)	149,15 (50-671)	0,135	70,5 (29-126)	99,0 (36-936)	101,5 (87-111)	0,629	134,0 (56-169)	100,0 (31-278)	102,0 (43-364)	0,917
Yaş (yıl)	50,0 (40-60)	54,0 (42-66)	57,0 (19-74)	0,416	51,0 (22-68)	41,0 (17-68)	38,0 (20-66)	0,436	48,0 (43-66)	41,0 (17-66)	43,5 (17-64)	0,255
HbA1c (%)	8,45 (6,4-10,5)	8,20 (5,5-13,7)	8,05 (5-13)	0,789	5,45 (5,2-5,5)	5,40 (4,9-6)	5,10 (4,5-5,7)	0,374	5,30 (5,2-5,5)	5,35 (4,8-5,9)	5,35 (4,7-6)	0,963
Üre (mg/dl)	29,0 (24-34)	29,0 (16-64)	34,0 (16-105)	0,124	32,0 (18-37)	21,0 (13-36)	27,5 (15-34)	0,243	30,0 (17-34)	26,0 (16-47)	25,5 (12-43)	0,869

Normal dağılmayan parametreler Median (min-max) şeklinde gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır.

Diyabetik olmayan obez grubunda demografik veriler açısından yapılan genotip kıyaslaması değerlendirilerek istatistiksel anlamlılığı Post-hoc analizi ile açıklanmıştır. BKİ değeri açısından PPAR- γ (rs1801282) geninin genotipleri kıyaslandığında CG-GG genotipleri istatistiksel açıdan anlamlılık gösterse de CG-CC ve CC-GG genotiplerinde hiçbir istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir ($p=0,006$) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Diyabetik Olmayan Obez Grubunda Genotip Kıyaslamasına Göre Demografik Verilerin Post-Hoc Analizi (PPAR- γ)

	Örnek 1-Örnek 2	Test İstatistiği	Std. Hata	Std. Test İstatistiği	Sig.	<i>p</i>
BKİ	CG-CC	6,980	5,336	1,308	0,191	0,572
	CG-GG	-12,819	4,116	-3,115	0,002	0,006
	CC-GG	-5,839	5,428	-1,076	0,282	0,846

Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için Post-hoc testi kullanılmıştır.

PPAR- γ (rs1801282) C ve G allellerinin dağılımı demografik veriler açısından kıyaslandığında kreatinin, HDL, kilo, üre ve Na değerleri dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak bir anlamlılık elde edilememiştir. Diyabetik obez grubunda C allel dağılımı Kreatinin düzeyi açısından kıyaslandığında G allel dağılımına göre daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği belirlenmiştir ($p=0,017$). Kontrol grubunda ise C allel dağılımı HDL düzeyi bakımından karşılaştırıldığında G allel dağılımına kıyasla yüksek bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,034$). Diyabetik obez grubunda G allel dağılımı Kilo parametresi bakımından kıyaslandığında C allel dağılımına göre nispeten yüksek olduğu ve anlamlı bir artış gösterdiği elde edilmiştir ($p=0,035$).

Diyabetik olmayan obez grubunda G allel dağılımı üre düzeyi açısından kıyaslandığında C allel dağılımına göre düşük seviyelerde seyretmesine karşın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,042$). Kontrol grubunda G allel dağılımı Na düzeyi açısından karşılaştırıldığında C allel dağılımı ile aynı parametrik değerlere sahip olsa da istatistiksel bakımından değerlendirildiğinde anlamlı bulunduğu tespit edilmiştir ($p=0,030$) (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Çalışma Gruplarındaki Demografik Verilerin PPAR- γ C ve G Allellerine Göre Dağılımı

Biyokimyasal Parametreler	Diyabetik Obez				Diyabetik Olmayan Obez				Kontrol			
	C Alleli	p	G Alleli	p	C Alleli	p	G Alleli	p	C Alleli	p	G Alleli	p
	Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)	
BKİ(kg/m ²)	35,21 (30-45)	0,181	34,83 (30-45)	0,380	32,87 (30-52)	0,004	34,73 (30-65)	0,852	25,82 (18-30)	0,105	25,33 (18-30)	0,783
Boy (cm)	162,5 (149-184)	0,573	163,0 (148-184)	0,162	162,0 (153-192)	0,307	160,0 (120-192)	0,773	167,0 (150-182)	0,325	168,5 (150-186)	0,516
Cl (mmol/L)	101,5 (96-106)	0,721	101,0 (96-107)	0,490	104,0 (100-106)	0,434	103,5 (100-107)	0,118	103,0 (99-108)	0,760	103,0 (100-106)	1,000
Glukoz (mg/dl)	182,0 (97-385)	0,279	176,0 (48-422)	0,183	90,0 (75-105)	0,594	90,0 (75-105)	0,141	92,5 (80-111)	0,935	92,0 (72-111)	0,177
HDL (mg/dl)	44,0 (26-60)	0,622	44,0 (23-66)	1,000	55,0 (34-111)	0,594	51,5 (20-73)	0,722	55,0 (33-75)	0,034	53,0 (32-80)	0,237
Kilo (kg)	96,5 (68-125)	0,409	95,0 (68-140)	0,035	87,9 (73-160)	0,080	93,65 (73-160)	0,712	71,0 (53-96)	0,496	70,0 (50-98)	0,664
Kreatinin (mg/dl)	0,70 (0,4-1,6)	0,017	0,80 (0,4-2,66)	0,337	0,58 (0,37-0,9)	0,967	0,57 (0,34-0,9)	0,227	0,66 (0,41-1,1)	0,602	0,68 (0,39-1,1)	0,743
Na (mEq/L)	139,0 (135-146)	0,716	139,0 (135-146)	0,422	140,0 (137-145)	0,386	140,0 (137-145)	0,386	140,0 (136-144)	0,190	140,0 (136-144)	0,030
Trigliserit (mg/dl)	168,0 (59-815)	0,371	165,0 (50-815)	0,136	84,5 (29-936)	0,712	99,5 (36-936)	0,273	100,5 (31-278)	0,924	100,5 (31-364)	0,695
Yaş (yıl)	54,0 (40-66)	0,206	55,0 (19-74)	0,551	43,0 (17-68)	0,325	39,5 (17-68)	0,667	41,0 (17-66)	0,617	41,0 (17-66)	0,153
Hba1c (%)	8,20 (5,5-13,7)	0,579	8,10 (5,1-13,7)	0,795	5,40 (4,9-6)	0,174	5,40 (4,5-6)	0,166	5,30 (4,8-5,9)	0,859	5,35 (4,7-6)	0,824
Üre (mg/dl)	29,0 (16-64)	0,041	31,5 (16-105)	0,611	25,0 (13-37)	0,652	25,0 (15-35)	0,042	26,5 (16-47)	0,627	26,0 (12-47)	0,916

Normal dağılmayan parametreler Median (min-max) şeklinde gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için ANOVA testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

4.3.1.2. TRHR'ye Ait Genotip Dağılımdan Elde Edilen Veriler

TRHR (rs16892496) gen polimorfizm sonuçları değerlendirildiğinde AA, AC, CC genotip frekansları sırasıyla diyabetik obez grubunda (%40, %37,5, %22,5), diyabetik olmayan obez grubunda (%47,5, %20,0, %32,5) ve kontrol grubunda (%51,9, %35,45, %12,65) olarak gözlenmiş olup genotip dağılımı açısından diyabetik obez, diyabetik olmayan obez ve kontrol grupları arasında yapılan kıyaslamada istatistiksel anlamlılığı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Yapılan inceleme sonucunda kontrol (%51,90) grubunda TRHR (rs16892496) geninin AA genotip dağılımı, diyabetik obez (%40,00) ve diyabetik olmayan obez (%47,50) gruplarına göre daha yüksek olsa da istatistiksel açıdan korelasyon elde edilmemiştir ($p>0,05$). TRHR (rs16892496) geninin AC genotip dağılımı, diyabetik obez (%37,5) grubunda diyabetik olmayan obez (%20) ve kontrol (%35,45) gruplarına kıyasla yüksek olduğu, istatistiksel bakımından yüksek seviyede anlamlılık bulunduğu tespit edilmiştir ($p=0,012$). Diyabetik olmayan obez (%32,50) grubunda TRHR (rs16892496) geninin CC genotip dağılımı, diyabetik obez (%22,50) ve kontrol (%12,65) grubuna kıyasla değerlendirildiğinde yüksek düzeyde anlamlılık belirlenmiştir ($p=0,011$).

Çalışmamızda TRHR (rs16892496) polimorfizminde allel dağılımları açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan incelemede A ve C allel frekansları sırasıyla diyabetik obez grubunda (%58,75 ve %41,25), diyabetik olmayan obez grubunda (%57,5 ve %42,5), kontrol (%70 ve %30) grubunda oranları gözlenmiş olup allel dağılım bakımından hasta ile kontrol gruplarında istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Kontrol (%70) grubunda TRHR (rs16892496) varyantının A allel dağılımı, diyabetik olmayan obez (%57,5) grubuna kıyasla yüksek oranda görünmekle beraber istatistiksel bakımından yüksek düzeyde anlamlılık gözlenmiştir ($p=0,003$). A allel dağılımı açısından kıyaslandığında kontrol grubu (%70) diyabetik obez (%58,75) grubuna nispeten yüksek dağılım oranı gösterse de istatistiksel bakımdan anlamlılık bulunamamıştır ($p>0,05$). TRHR (rs16892496) varyantının A allel dağılımı diyabetik olmayan obez (%57,5) grupta diyabetik obez (%58,75) grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel bakımdan yapılan değerlendirmede ilişkili olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

C allel dağılımı kontrol (%30) grubunda diyabetik olmayan obez (%42,5) grubuna kıyasla düşük oranda görüldüğü, istatistiksel açıdan bir anlamlılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Diyabetik obez (%41,25) grubu C allel dağılımı açısından kontrol (%30) grubuna kıyasla yüksek olduğu lakin istatistiksel bakımdan değerlendirmesinde anlamlılık elde edilememiştir ($p>0,05$). C allel dağılımı bakımından diyabetik olmayan obez (%42,5) grubu diyabetik obez (%41,25) gruba kıyasla yüksek olsa da istatistiksel olarak yapılan değerlendirme sonucunda anlamlı bir bulguya rastlanılmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: TRHR (rs16892496) Genotip ve Allellerinin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımları

TRHR (rs16892496)					
Genotip ve Allelleri	Kontrol n (%)	Nondiyabetik Obez n (%)	Diyabetik Obez n (%)	χ^2	p
AA	41 (%51,9)	38 (%47,5)	32 (%40)	2,316	0,314
AC	28 (%35,45)	16 (%20,00)	30 (%37,50)	12,889	0,012
CC	10 (%12,7)	26 (%32,50)	18 (%22,50)	8,948	0,011
A Alleli	110 (%70)	92 (%57,5)	94 (%58,75)	8,934* 2,654** 2,006***	0,003* 0,103** 0,157***
C Alleli	48 (%30)	68 (% 42,5)	66 (%41,25)	0,308* 2,266** 0,914***	0,579* 0,132** 0,339***

n: birey sayısı, %: yüzde. Çalışmada yer alan genlere ait genotip ve allellerin, gruplar arası istatistiksel analizi için gen hesaplama metodu ve Ki-Kare (χ^2) testi kullanılmıştır.

Grupların genotip ve allel dağılımı dört göznlü tabloda hesaplanmıştır.

*Kontrol&Nondiyabetik Obez (A alleli için $\chi^2=8,934$, p=0,003; C allei için $\chi^2=0,308$, p=0,579)

**Kontrol&Diyabetik Obez (A alleli için $\chi^2=2,654$, p=0,103; C allei için $\chi^2=2,266$, p=0,132)

*** Nondiyabetik&Diyabetik Obez (A alleli için $\chi^2=2,006$, p=0,157; C allei için $\chi^2=0,914$, p=0,339)

TRHR (rs16892496) geninin genotip dağılımı biyolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarda istatistiksel açıdan bir anlamlılık elde edilmezken diyabetik obez grubunda boy değeri dışındaki parametrelerde istatistiksel bir anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Boy değerinin ise diyabetik obez grubunda AC genotip dağılımında AA ve CC genotip dağılımına kıyasla yüksek olduğu ve anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir ($p=0,008$) (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: TRHR Genotip Dağılımının Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Diyabetik Obez				Diyabetik Olmayan Obez				Kontrol			
	AA	AC	CC	p	AA	AC	CC	p	AA	AC	CC	p
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)		Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)		Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
BKİ(kg/m ²)	35,28 (30-45)	33,33 (30-43)	33,96 (30-45)	0,815	34,23 (30-65)	39,88 (30-52)	34,29 (30-48)	0,309	25,32 (18-29)	24,99 (19-29)	27,68 (22-30)	0,052
Boy (cm)	160,0 (148-184)	170,0 (149-184)	160,0 (150-180)	0,008	160,0 (120-192)	161,5 (155-186)	162,0 (153-182)	0,779	170,0 (150-186)	164,5 (158-181)	166,5 (155-181)	0,878
Cl (mmol/L)	101,0 (96-106)	101,0 (97-105)	102,5 (99-107)	0,417	104,0 (101-107)	103,0 (101-105)	105,0 (100-106)	0,747	103,0 (99-108)	103,0 (100-105)	103,0 (101-106)	0,787
Glukoz (mg/dl)	176,0 (97-422)	167,0 (48-390)	175,50 (92-333)	0,936	90,0 (75-105)	87,0 (82-92)	93,0 (88-105)	0,434	92,0 (72-110)	92,0 (80-111)	90,0 (84-110)	0,865
HDL (mg/dl)	45,0 (26-66)	40,0 (23-57)	47,0 (28-56)	0,224	54,0 (20-69)	47,5 (40-55)	55,0 (47-111)	0,430	53,0 (35-80)	54,0 (32-75)	52,0 (35-71)	0,939
Kilo (kg)	93,5 (73-125)	99,0 (68-140)	90,0 (79-110)	0,119	91,6 (74-147)	105,9 (77-139)	87,9 (73-160)	0,243	70,0 (50-98)	68,5 (51-89)	73,5 (57-96)	0,117
Kreatinin (mg/dl)	0,71 (0,4-1,6)	0,80 (0,6-2,66)	0,80 (0,5-1,7)	0,146	0,53 (0,34-0,82)	0,50 (0,4-0,6)	0,70 (0,54-0,90)	0,147	0,69 (0,41-1,07)	0,64 (0,39-0,92)	0,72 (0,47-0,90)	0,412
Na (mEq/L)	139,0 (135-146)	139,5 (135-143)	139,0 (137-144)	0,902	140,0 (137-145)	139,5 (138-141)	141,0 (138-145)	0,692	140,0 (136-144)	140,5 (136-144)	140,0 (138-143)	0,875
Trigliserit (mg/dl)	156,0 (59-611)	195,0 (95-815)	138,5 (50-311)	0,077	96,0 (46-936)	111,5 (57-166)	111,0 (29-165)	0,902	96,0 (31-364)	102,5 (43-266)	116,0 (58-213)	0,470
Yaş (yıl)	55,0 (38-73)	54,5 (19-74)	56,5 (39-63)	0,643	42,0 (17-68)	39,5 (28-68)	51,0 (22-66)	0,620	41,0 (17-66)	42,0 (17-55)	43,5 (22-64)	0,862
HbA1c (%)	8,2 (5,5-12,7)	8,10 (5,1-13,7)	8,0 (5,1-12,5)	0,585	5,2 (4,5-6)	5,3 (5,2-5,4)	5,5 (5,4-5,6)	0,338	5,4 (4,9-6)	5,35 (4,8-5,9)	5,25 (4,7-5,7)	0,315
Üre (mg/dl)	30,0 (16-105)	32,50 (16,6-77)	30,0 (18-92)	0,968	22,0 (13-37)	18,0 (16-20)	31,0 (13-36)	0,352	26,5 (14-47)	24,5 (12-36)	29,0 (19-40)	0,360

Normal dağılmayan parametreler Median (min-max) şeklinde gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır.

Diyabetik obez grubunda antropometrik ölçümler bakımından yapılan genotip kıyaslaması değerlendirilerek istatistiksel anlamlılığı Post-hoc analizi ile açıklanmıştır. Boy değeri açısından TRHR (rs16892496) geninin genotipleri kıyaslandığında AA-AC genotiplerinin, AA-CC ve CC-AC genotiplerine göre boy değerinin yüksek olduğu görülmüştür ve değerlendirme sonucunda istatistiksel açıdan bir anlamlılık saptanmıştır ($p=0,013$) (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: Diyabetik Obez Grubunda Genotiplerin Kıyaslamasında Demografik Verilerin Post-Hoc Analizi (TRHR)

	Örnek 1-Örnek 2	Test İstatistiği	Std. Hata	Std. Test İstatistiği	Sig.	<i>p</i>
Boy	AA-CC	-0,502	6,825	-0,074	0,941	1,000
	AA-AC	-16,741	5,887	-2,844	0,004	0,013
	CC-AC	16,239	6,906	2,351	0,019	0,056

Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için Post-hoc testi kullanılmıştır.

TRHR (rs16892496) A ve C allelleri dağılımı biyokimyasal parametreler açısından kıyaslandığında BKİ, kilo ve boy değerleri dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilememiştir. Kontrol grubunda A allel dağılımı BKİ ve kilo parametreleri açısından kıyaslandığında C allel dağılımına göre daha düşük olsa da anlamlı bir farklılık gösterdiği elde edilmiştir (sırasıyla $p=0,026$; $p=0,048$). Diyabetik obez grubunda C allel dağılımı boy parametresi bakımından karşılaştırıldığında A allel dağılımına nazaran yüksek olduğu gözlenmiştir, istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,044$) (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: Çalışma Gruplarındaki Demografik Verilerin TRHR A ve C Allellerine Göre Dağılımı

Biyokimyasal Parametreler	Diyabetik Obez				Diyabetik Olmayan Obez				Kontrol			
	A Alleli	p	C Alleli	p	A Alleli	p	C Alleli	p	A Alleli	p	C Alleli	p
	Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)		Median (min-max)	
BKİ(kg/m ²)	34,71 (30-45)	0,592	33,33 (30-45)	0,582	36,61 (30-65)	0,359	37,49 (30-52)	0,638	25,22 (18-30)	0,026	25,60 (19-30)	0,947
Boy (cm)	165,0 (148-184)	0,221	167,0 (149-184)	0,044	160,0 (120-192)	0,889	162,0 (153-186)	0,512	169,0 (150-186)	0,624	166,0 (155-181)	0,934
Cl (mmol/L)	101,0 (96-106)	0,188	101,5 (97-107)	0,626	104,0 (101-107)	0,543	105,0 (100-106)	0,783	103,0 (99-108)	0,520	103,0 (100-106)	0,990
Glukoz (mg/dl)	172,0 (48-422)	0,917	169,5 (48-390)	0,720	90,0 (75-105)	0,218	92,0 (82-105)	0,447	92,0 (72-111)	0,615	91,0 (80-111)	0,700
HDL (mg/dl)	44,0 (23-66)	0,574	44,0 (23-57)	0,220	54,0 (20-69)	0,249	55,0 (40-111)	0,581	53,0 (32-80)	0,974	53,5 (32-75)	0,760
Kilo (kg)	95,5 (68-140)	0,205	95,0 (68-140)	0,366	95,5 (74-147)	0,269	98,7 (73-160)	0,695	69,0 (50-98)	0,048	72,0 (51-96)	0,778
Kreatinin (mg/dl)	0,78 (0,4-2,6)	0,915	0,80 (0,5-2,6)	0,086	0,53 (0,34-0,82)	0,058	0,60 (0,4-0,9)	0,267	0,66 (0,39-1,07)	0,395	0,66 (0,39-0,92)	0,573
Na (mEq/L)	139,0 (135-146)	0,939	139,0 (135-144)	0,663	140,0 (137-145)	0,543	141,00 (138-145)	0,837	140,0 (136-144)	0,778	140,0 (136-144)	0,609
Trigliserit (mg/dl)	165,0 (59-815)	0,264	169,0 (50-815)	0,199	96,0 (46-936)	0,762	111,0 (29-166)	0,945	100,0 (31-364)	0,228	102,5 (43-266)	0,765
Yaş (yıl)	55,0 (19-74)	0,104	55,5 (19-74)	0,376	40,0 (17-68)	0,348	40,0 (22-68)	0,750	41,0 (17-66)	0,591	42,5 (17-64)	0,761
HbA1c (%)	8,2 (5,1-13,7)	0,301	8,05 (5,1-13,7)	0,626	5,2 (4,5-6)	0,150	5,40 (5,2-5,6)	0,278	5,4 (4,8-6)	0,146	5,30 (4,7-5,9)	0,308
Üre (mg/dl)	32,0 (16-105)	0,925	32,0 (16,6-92)	0,860	22,0 (13-37)	0,249	29,0 (13-36)	0,680	25,0 (12-47)	0,289	25,5 (12-40)	0,676

Normal dağılmayan parametreler Median (min-max) şeklinde gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan parametrelerin, gruplar arası istatistiksel analizi için ANOVA testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Son yıllardaki hızlı yükselişi ile birlikte toplum sağlığı sorunu haline gelerek dikkatleri üzerine çeken obezite sağlıklı beslenme, sedanter yaşam tarzına geçiş ile birlikte hayat tarzımızın derinden değişmesinin yanısıra demografik ve kültürel arka plandaki etkinin bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır (Hruby A ve ark. (2016)). Obezitenin gelişmesine besin alımı ve enerji tüketimi arasındaki homeostazın bozulmasının yanısıra epigenetik faktörlerin etkisi sonucu yağ dokusunda trigliseritlerin anormal miktarda depolanması da sebep olmaktadır (Locke AE ve ark. (2015)). Bu durum T2D, insülin direnci, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, mortalite ile kanser olasılığını artırmaktadır. Epidemiyolojik, deneysel ve klinik veriler, adipojenik lipid profilinde önemli rol alan multi-faktöriyel bir hastalık olarak obezite ile tip 2 diyabet insidansındaki artışı ilişkilendirmektedir (Koye DN ve ark. (2018)).

Diyabet, pankreasın langerhans adacıklarında bulunan beta hücre disfonksiyonuna bağlı olarak insülin sekresyonu ve/veya etkinliğinde yetersizlik sonucu hedef dokuda insüline duyarlılığın azalması veya insülin direnci gelişimi ile ortaya çıkan, hiperglisemi ve uzun dönemde kendini gösteren vasküler komplikasyonlarla karakterize olan metabolik bir hastalıktır (Shayeghian Z ve ark. (2015); Kabadaş E ve Orak OS (2023)). Diyabet, başta ülkemizde olmak üzere tüm dünyada prevalansının hızlı artışı ile birlikte her geçen gün daha fazla popülasyonu etkilemeye devam etmektedir. Bununla beraber inflamasyonun indüklediği düşünülen diyabet, kronik hastalıklara yol açarak retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı, serebro vasküler hastalık ve periferik vasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Drinkwater JJ ve ark. (2023); Karagiannidis E ve ark. (2022); Sarıçam O (2023)).

Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör- γ (PPAR- γ), kromozomun 3p25.2 lokusunda yer alan 9 ekzonu bulunan nükleer reseptör ailesinin diğer üyeleri ile sekans homolojisi gösteren adiposit farklılaşması, lipid depolanması ve insülin duyarlılığı ile ilgili genlerin ekspresyonunu kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olarak rol almaktadır (Razquin C ve ark. (2011)). PPAR- γ , esas olarak yağ dokusu, hematopoietik hücreler ve kalın bağırsak olmak üzere damarlar, bağışıklık ve glial hücreler ile nöronlar gibi çeşitli hücre tiplerinde ifade edilmektedir. Hücresel farklılaşma, lipid metabolizması veya glukoz homeostazının düzenlenmesinde önemli

roller oynayan PPAR- γ , beyin ve periferik sistemlerdeki dejeneratif süreçleri zayıflatma üzerinde etkiler göstermektedir. Bu etkileri sayesinde diyabet, inme, kanser veya obeziteyi içeren çok sayıda hastalığın patolojisinde yer almıştır (Marion-Letellier R ve ark. (2016); Villapol S (2018)).

Kromozomun 8q23.1 lokusunda yer alan üç ekzon ve iki intron içeren Tirotropin salgılatıcı hormon reseptör (TRHR)'ü G proteinine bağlı olan yedi transmembran reseptörü süper ailesine aittir (Rinsho N (1998); Garcia SI ve ark. (2001)). Hipofiz tirotroplarının yüzeyinde bulunan TRHR, bir tripeptit olan ve hipotalamustan salgılanan tirotropik salıcı hormon (TRH)'un bağlanması ile etkisini göstermektedir. Bu etkiyi büyüme hormonu-insülin benzeri faktör-1 (GH-IGF1) ve hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenlerini kullanarak kas protein dengesinde ve yüke adaptif değişikliklerde önemli rol oynayan tiroksin üzerinden gösterir (Liu XG ve ark. (2009)). Metabolizmada bu dengenin bozulmasının sonuçlarından biri olan hiperglisemiden dolayı TRHR sentezinde meydana gelen disfonksiyonun, gıda alımında düzensizliğe ve kardiyovasküler değişimlere neden olarak obeziteye bağlı diyabet geliştirdiği bildirilmiştir (Zhao K ve ark. (2013)).

Obezite ve diyabet gibi karmaşık metabolik hastalıkların genetik yatkınlığı hakkında öncelikle aday gen yaklaşımı, mutasyon ve polimorfizm (SNP) araştırmaları yapılmıştır ancak hastalıkların kalıtsallığının yalnızca küçük bir kısmı açıklanmıştır (Speliotes EK ve ark. (2010); Fall T ve Ingelsson E (2014); Fuchsberger C ve ark. (2016)). Yapılan bu çalışmalarda obezite ve diyabet ile ilgili çok sayıda aday gen olduğu tespit edilmiştir. Bu aday genlerimizden PPAR- γ ve TRHR varyantları araştırma kapsamında gıda alımında düzensizliğin olduğu ve kardiyovasküler dengenin bozulması sonucu obezite ve diyabet geliştirmeleri bakımından birlikte değerlendirilmiştir (Wu Y ve ark. (2018)).

PPAR- γ gen polimorfizmleri, obezite fenotipleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu nedenle birçok genomik çalışmada yerini alırken, TRHR gen polimorfizminin obezite patogenezinde etkilerini hangi mekanizmalar üzerinden oluşturduğu henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Ayrıca Türkiye toplumunda TRHR gen polimorfizmlerini inceleyen çalışma sayısının yetersiz olduğu yapılan literatür taramalarında görülmüştür.

Yapılan çalışmada PPAR- γ ve TRHR genleri insülin duyarlaştırıcı, glikoz homeostazisinin sağlanması, gen transkripsiyonun düzenlenmesi, antidiyabetik etki

göstermesi gibi metabolizmada dikkat çekici önemli roller üstlenmesi obezite ve diyabete karşı verdiği yanıtta anahtar faktör olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle araştırmamız bir vaka-kontrol çalışması olup sahip olduğumuz örneklemde yer alan gruplarımızın her birinde PPAR- γ , TRHR genleri ve allellerinin polimorfizmlerini saptamak amacıyla tasarlanmıştır.

Bu araştırma kapsamında obezite tanısı konulmuş diyabetik hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve antropometrik ölçümler açısından PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) gen polimorfizmleri ile olan ilişkileri incelenmiştir.

Çalışmamızda yer alan kişilere ait BKİ, Boy, Cl, Glukoz, HDL, Kilo, Kreatinin, LDH, LDL, Na, Total Kolesterol, Total Protein, Trigliserit, Yaş, HbA1c ve Üre düzeyleri istatistiksel bakımından değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir ($p<0,05$). Yapılan bu değerlendirmede Glukoz, Kilo, Kreatinin, Trigliserit, Yaş, HbA1c ve Üre düzeylerinin diyabetik obez grubunda, diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). BKİ, Na, Cl ve HDL parametreleri, diyabetik olmayan obez grupta diyabetik obez ve kontrol gruplarına göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grupları Boy değeri açısından kıyaslandığından kontrol grubunda diyabetik obez ve diyabetik olmayan obez gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). ALT, AST, Albumin, LDH, LDL, Total Kolesterol ve Total Protein seviyeleri çalışma gruplarında değerlendirildiğinde anlamlılık elde edilememiştir ($p>0,05$).

Literatürde yapılan incelemede obezite kliniğine başvuran 1650 hastadan retrospektif olarak taranan ve %84,3'nü kadınların oluşturduğu 925 hasta çalışmaya dahil edilerek antropometrik ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmiştir ($BKİ\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Buna göre Yaş, Boy, Kreatinin, Ürik asit, HbA1c, AST, ALT ve Trigliserit değerlerinin erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Doğan Ş ve ark. (2020)). Bununla beraber; Feng R ve arkadaşlarının diyabetik obez bireylerle yapılan çalışmalarda Glukoz, HbA1c, BKİ, Yaş, Trigliserit, HDL, LDL, Kreatinin ve idrar düzeylerinin değerlendirildiği biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermesinin yanısıra obezite duyarlılığını artırdığı ve diyabet geliştirme açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Feng R ve ark. (2014); Qujeq D ve ark. (2018); Ayan D ve ark.(2019)).

Bu çalışmalara ek olarak; Altundağ ÖÖ ve Tayfur M'nin yapmış olduğu çalışmaya göre kilo vermek için beslenme kliniğine başvuran 20 ile 45 yaşları arasında değişen obez 50 gönüllü kadın üzerinde uygulanan ve takip edilen diyet programının Kilo, Glukoz, Total Kolesterol, LDL, HDL seviyeleri üzerine olan etkisi incelenmiştir. Programın başında ve sonunda demografik veriler ile beslenme bilgileri ölçülmüştür. Çalışma sonunda bireylerde ağırlık kaybına bağlı olarak total kolesterol ve LDL seviyelerinin düştüğü ve değerler arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Bu sonuçların çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularımızı destekler nitelikte olduğu görülmüştür (Altundağ ÖÖ ve Tayfur M (2020)).

Araştırmamızda obezite tanısı alan diyabetik ve diyabetik olmayan hasta grupları ile kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin PPAR- γ ve TRHR gen polimorfizmleri ile olan ilişkisi incelenerek literatürde yer alan benzer çalışmaların verileri değerlendirilmesi bakımından açıklanmıştır.

Literatürde 333 obez ve 318 obez olmayan bireylerden oluşan 651 hasta ile yapılan çalışmada PPAR- γ gen polimorfizmin T2D teşhisi alan hastalarda genetik zeminindeki rolü incelenmiştir. PPAR- γ geni Pro12Ala varyantı için allel frekansları ve genotip dağılımları tespit edilmiştir. Buna göre CC,CG ve GG genotipleri bakımından yapılan değerlendirmede tüm hasta gruplarında CC genotip frekansının diğer genotip frekanslarına göre daha sık görüldüğü saptanmasına karşın istatistiksel açıdan bir anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). PPAR- γ genindeki Pro12Ala polimorfizminin T2D riski ile ilişkili olmadığı ve biyokimyasal fenotipleri etkilemediği de bildirilmiştir. Bu çalışmada hem genotip dağılımı hem de diyabet ile ilişkisi bakımından biyokimyasal parametrelerden elde edilen sonuçların çalışmamızdaki bulgularımız ile uyumlu olmadığı belirlenmiştir (Erkoç-Kaya D ve ark. (2021)).

Akut koroner sendrom (AKS) tanısı alan 50 obez hasta ve 42 sağlıklı bireyle gerçekleştirilen PPAR- γ (Pro12Ala) polimorfizmi çalışması yapılan hasta-kontrol kıyaslamasında istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde Pro / Ala genotip taşımanın hasta grubunda ve Pro / Pro genotipi taşıyanların ise kontrol grupta anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$).

Bu değerlendirme obeziteli bireylerde AKS'nin PPAR- γ (Pro12Ala) varyantın Pro /Ala (heterozigot CG) genotipi taşımasının hastalık geliştirmesi açısından risk etkeni ve Pro/Pro (homozigot CC) genotip taşıyanların ise hastalığa karşı koruyucu bir etken olabileceğine ilişkin yeni veriler sağladığı bildirilmiştir. Bununla beraber Pro12Ala ve Ala12Ala PPAR- γ gen polimorfizmlerinin obezite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu sonuçların aksine bizim çalışmamızda ise PPAR- γ (rs1801282) polimorfizmin CC ve CG genotip dağılımları açısından hasta ve kontrol gruplarında yapılan kıyaslamada anlamlı bir farklılığın saptanması, elde ettiğimiz bulgular ile yapılan çalışmanın uyumlu olmadığı gösterilmiştir (Arat A ve ark. (2020)).

Yapılan bir meta-analize 6491 vaka ve 8242 kontrol gruplarından oluşan 25 çalışma dahil edilmiştir. Çalışma içerisinde yapılan etnik kökene dayalı alt grup analizinden elde edilen birleşik sonuçlar Kafkasyalılar, Asyalılar ve karışık popülasyon içeren toplumlarda PPAR- γ Pro12Ala polimorfizmi ile obezite riski arasında anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Bu verilerin, PPAR- γ (rs1801282) varyantının incelendiği çalışmamızda diyabetik olmayan obez grubunda homozigot GG genotipini taşıyan bireylerin yüksek BKİ değerlerine sahip olması bakımından elde ettiğimiz bulgularımızı destekler nitelikte olduğu görülmüştür (Yao YS ve ark. (2015)).

Çalışma grubunu oluşturan 25-65 yaş arası 176 sağlıklı Polonyalı erkek poplasyonunda yapılan araştırmada; PPAR- γ 'ya ait Pro12Ala, Ala12Ala, Pro12Pro polimorfizmleri incelenmiştir. PPAR- γ 2 genindeki Ala allelinin yüksek frekansına rağmen, Ala12 allelinin insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve obezite oluşumu üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bizim alışmamızda ise diğer gruplara kıyasla diyabetik obez grubunda G alleli taşıyan bireylerin kilo parametresi açısından daha yüksek ve anlamlı olduğunu gösteren bulgularımız ile yapılan çalışmanın sonuçlarının uyumlu olmadığı belirlenmiştir (Kuliczowska J ve ark. (2008)).

Laboratuvar hayvanları çalışmasında; PPAR- γ 'nın farklı enerji düzeylerinde karaciğer dokusunda lipid metabolizması üzerine katkısı incelenmiştir. Ektopik olarak aşırı eksprese edildiğinde lipid damlacıklarının oluşumunu sağlayan PPAR- γ 'nın hepatositlerde adenovirüs aracılı aşırı ekspresyonu, hepatosteatozu artırdığı ve hepatosit spesifik PPAR- γ geninin varyasyonu sonucu genetik olarak obez olan (ob/ob) farelerde karaciğer yağlanması azalttığı saptanmıştır. Çalışmamızda diyabetik obez ve kontrol gruplarına göre kıyaslandığında diyabetik olmayan obez grubunda GG genotip

dağılımının CC ve CG genotip dağılımına göre daha yüksek ve anlamlı olmasının obezite oluşumu üzerine etkisi olduğu söylenebilir. Bu durumda bizler çalışmamızı aynı gen ve hasta grupları üzerinden yapmış olsak da çalıştığımız varyantın farklı tür popülasyonlar üzerinde de benzer sonuçları verebileceğini göstermiş olduk (Wang Y ve ark. (2020)).

Meta-analiz olarak yapılan bir diğer çalışmada; PPAR- γ rs1801282 polimorfizminin G allelinin artan obezite ve hiperkolesterolemi riski verdiğini, buna karşın rs3856806 polimorfizminin T allelinin, bu polimorfizmler ile kısmen kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkileri açıklayabilen dislipidemiye karşı koruyucu bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Çalışmamızda PPAR- γ (rs1801282) varyantı diyabetik olmayan obez ve kontrol gruplarına göre kıyaslandığında diyabetik obez grubunda G alleli taşıyan bireylerde kilo değerlerinin yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bulgularımızla yapılan çalışmanın sonuçlarının uyumlu olduğunu obezite ve diyabet ile ilişkisi bakımından göstermiş olduk (Li S ve ark. (2022)).

Kafkas popülasyonunda erkek ve kadınların yer aldığı 881 diyabetik hasta ve 348 kontrol olmak üzere 1229 kişiden oluşan büyük bir örnekleme, T2D'li kişilerin obezite ve PPAR- γ genine ait rs1801282 polimorfizmi ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre, rs1801282 (Pro12Ala) polimorfizmi için wild tip Pro alleli (homozigot CC) taşımanın yüksek bel çevresine sahip bireylerde obeziteye yatkınlık ve aynı zamanda T2D geliştirmesi açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçların çalışmamızda diyabetik olmayan obez grubunda CC genotipi taşıyan bireylerde artan kilo değerlerinin anlamlı farklılıklar gösterdiği ve obezite ile ilişkisi bakımından elde ettiğimiz bulgularımızı destekler nitelikte olduğu görülmüştür (Kruzliak P ve ark. (2015)).

Kruzliak P ve arkadaşlarının Dewulf EM ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlar, PPAR- γ 'nın İncretin hormon peptidleri ile doğrudan kan şekeri ve insülin salınımını regüle ederek yağ dokusu üzerine etki etmesi sonucu obeziteye karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Dewulf EM ve ark. (2011)).

Arat A ile Kuliczowska J ve arkadaşlarının bulgularının aksine, çalışmamızda Yao YS, Li S ile Kruzliak P ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak kontrol ve diyabetik obez gruplarına göre kıyaslandığında diyabetik olmayan obez grubunda PPAR- γ gen polimorfizminin GG genotipi dağılımı CC ile CG genotip dağılımına göre

daha yüksek ve istatistiksel olarak değerlendirildiğinde obezite geliştirme riski bakımından anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Buna ilaveten, çalışmamızda diyabetik obez ile diyabetik olmayan obez bireylerdeki HDL, kreatinin değerleri ile PPAR- γ gen polimorfizmi arasında herhangi bir istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda HDL düzeyi açısından yapılan kıyaslamada C alleli taşıyan bireylerin G alleleline kıyasla anlamlı bakımdan yüksek gözlenmiştir. Bu bulgumuz obeziteye karşı koruma sağladığı belirtilen Dewulf EM ve arkadaşlarının sonuçlarını destekler niteliktedir ($p<0,05$).

Araştırmamız kapsamında ise PPAR- γ polimorfizmi için CG ve GG genotipleri ile G alleli taşıyanlar hasta gruplarında daha sık görülmüştür. Buna göre PPAR- γ (rs1801282) allelinin GG genotipini taşıyanların, BKİ değeri bakımından kıyaslandığında CC ve CG genotiplerini taşıyanlara göre anlamlı açıdan yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). PPAR- γ (rs1801282) polimorfizmin C ve G allellerinin dağılımı çalışma gruplarında demografik veriler açısından kıyaslandığında kreatinin, HDL, kilo, üre ve Na değerleri dışındaki parametrelerde istatistiksel bir anlamlılık belirlenememiştir ($p<0,05$).

Yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), Kuzey Han Çinlilerinde obezite ile ilişkili olduğu düşünülen TRHR (rs16892496) varyantı; sosyodemografik veriler bakımından incelendiğinde Cholesky ayrıştırma modeli ile BKİ, bel-kalça oranı kıyasında orta düzeyde genetik bir ilişki olduğu ($r = 0.53$, %95 GA: 0.42-0.64) gösterilmiştir (Wu Y ve ark. (2018)).

Farklı bir bölgede yapılan benzer bir çalışmada Meksika-Mestizo popülasyonunda yaygın olarak bildirilen Avrupa ve Asya gen varyantlarından BKİ değerleri 18-55 kg/m² arasında değişen 608 yetişkin bireyde rs16892496 polimorfizmi analiz edilmiştir. TRHR (rs16892496) polimorfizmin BKİ, yağ kütlesi yüzdesi, bel çevresi, kas dayanıklılığı ve VO₂ max ile SNP ilişkileri lojistik modeller yoluyla gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda rs16892496 varyantı taşımanın obezite riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Urrutia PC ve ark. (2017)).

Buna ilave olarak çalışmamızda obez bireylerdeki BKİ değeri ile TRHR (rs16892496) polimorfizmin genotip dağılımları arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgumuzun Wu Y ile Urrutia PC ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumlu olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamız kapsamında

incelemiş olduğumuz diğer biyokimyasal ve antropometrik parametrelerin de yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda BKİ değerine benzer şekilde anlamlı farklılığın gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Yaşları 60-70 aralığında değişen 241 gönüllü kadının katıldığı bir çalışmaya göre rs16892496 polimorfizminin yağsız kütle grupları arasında önemli ölçüde anlamlı fark göstermiştir ($p<0,05$). Bunun yanında AA, AC genotiplerini taşıyan bireylerin CC genotipini taşıyanlara kıyasla daha fazla kilolu olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar TRHR (rs16892496) polimorfizminin yağsız kütle varyasyonunda rol alabileceğini ve kas kuvvetine katkı sunabileceğine dair kanıtlar gösterse de bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında genotip dağılımları ile biyokimyasal parametreler ve obezite arasında herhangi bir ilişkiye rastlanılmamıştır (Lunardi CC ve ark. (2013)).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmada TRHR (rs16892496) polimorfizmin T2D'deki etkin rolünü anlayabilmek adına diyetle oluşturulan farklı enerji düzeylerinde iki ayrı hayvan modeli çalışılmıştır. İlk modelde, diyabet olmayan wistar farelerinde belirli bir süre açlığa bağlı olarak TRHR mRNA'larının artış gösterdiği ve açlıktan sonra 2 saat süreyle yeniden beslenmeye bağlı olarak down regule olduğu görülmüştür ancak diğer modelimiz olan T2D'li Goto-Kakizaki (GK) farelerinde bu değişiklikler tespit edilememiştir. Bu durumun diyabetik GK farelerde TRHR varyantının gıda alımında vagal düzensizliğine yol açtığı, açlık ve yeniden beslenmeye yönelik hormonal ve nöral tepkilerin bozulması sonucu insülin direncine bağlı obeziteye sebebiyet verebileceği ileri sürülmüştür (Zhao K ve ark. (2013)).

Liu XG ve arkadaşlarının bir çalışmasında TRHR (rs16892496) polimorfizmi yağsız vücut kütlesi (LBM) ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna göre TT veya GT genotiplerini rs16892496'da taşıyan deneklerle karşılaştırıldığında, GG genotipini taşıyanların LBM'si ortalama 2,70 kg daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ek olarak, rs16892496 ile hipotalamik-hipofiz-tiroid ve GH-IGF1 eksenlerinde yer alan diğer bazı genlerin polimorfizmleri arasında önemli etkileşimler bulunmuştur. TRHR'nin LBM varyasyonu ve kas metabolizmasındaki fonksiyonu için önemli bir gen olduğu bildirilmiştir (Liu XG ve ark. (2009)). Literatürde yer alan benzer bir çalışmada ise yağsız vücut kütlesi ile ilişkisinin spor ve egzersiz genetiğinde önemli bir yer tuttuğu vurgulanan TRHR (rs16892496) gen polimorfizmi, obezite ve kardiyometabolik sorunların önlenmesinde kayda değer bir fırsat olarak görüldüğü bildirilmiştir. Bu

verilerin çalışmamızda yer alan hasta gruplarına kıyasla kontrol grubunda A alleli taşıyan bireylerin düşük BKİ ve kilo değerlerine sahip olmasından dolayı, obeziteye karşı koruyucu bir rol üstlenmesi bakımından elde ettiğimiz bulgularımızı destekler nitelikte olduğu görülmüştür (Jones N ve ark. (2017)).

Araştırmamızda ise TRHR polimorfizmi için AA genotipi taşıyanlar hasta grubunda daha sık görülmüştür. Diyabetik obez grubunda TRHR (rs16892496) geninin AC genotip dağılımı boy parametresi açısından AA ve CC genotiplerinin dağılımına göre kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek değer elde edilmiştir ($p<0,05$). TRHR (rs16892496) varyantının kontrol grubunda A allel dağılımı BKİ ve kilo parametreleri açısından kıyaslandığında C allel dağılımına göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla $p=0,026$; $p=0,048$). Diyabetik obez grubunda C allel dağılımı boy parametresi bakımından karşılaştırıldığında A allel dağılımına göre anlamlı olarak yüksek değerde gözlenmiştir ($p=0,044$).

Araştırmamızda TRHR (rs 16892496) polimorfizmi, kontrol grubunda A alleli taşıyan bireylerin diyabetik obez ve diyabetik olmayan obez gruplarına kıyasla BKİ ve kilo değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu verilerimiz; Lunardi CC ile Urrutia PC ve arkadaşlarının bulgularının aksine, Liu XG ile Jones N ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda sonuçları destekler niteliktedir ($p<0,05$).

Son yirmi yılda yapılan genomik çalışmalar, obezitenin moleküler mekanizmasını anlamamıza önemli katkı sağlamıştır. PPAR- γ ve TRHR geninin obezite ve diyabet üzerine etki mekanizmaları kesin olarak bilinmemekle birlikte ilgili genlerin polimorfizmlerinin transkripsiyon faktörleri üzerinden obezite ve diyabet patogeneze aracılık ettiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda; PPAR- γ ve TRHR gen polimorfizminin hasta ve kontrol gruplarında genotip ve allel bazda yapılan incelemelerde elde edilen bulguların değişkenlik göstermesi, bu genlerin obezite ve diyabet üzerindeki olası etkilerine karşı koruyucu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Tez çalışmamız, PPAR- γ (rs1801282) ve TRHR (rs16892496) gen polimorfizmleri ile obezite ve diyabet arasındaki ilişkisini birlikte inceleyen ilk çalışma ve elde edilen ilk bulgular niteliğindedir.

PPAR- γ ve TRHR molek  lleri ve obezite bağlantısı açısından yapılan çalışmalarda elde edilen verilere bakıldığında, obezitenin  onlenmesi ve patogenezi ile ilgili değişimlerin gözlenebilmesi, farklı tanı ve tedavi yaklaşımlarına etki potansiyeli gibi özellikler gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca patogenezinde çok farklı mekanizmaların rol aldığı, obezite ve diyabet gibi multifaktöriyel hastalıklarda tedavi başarısı için, obezite ve diyabet gelişimi üzerine etkili olabilecek mekanizmaların birlikte ele alınması, hastalıkla mücadelede tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunması açısından önem kazanmaktadır.



6. SONUÇ

Bu sonuçlar ışığında çalışma gruplarını dahil ettiğimiz bölgede PPAR- γ rs1801282 ve TRHR rs16892496 polimorfizmin obezite için önemli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda, TRHR gen polimorfizmi ve obezite üzerindeki olası etkilerine dair yeterli bulgunun saptanamamasında, örneklem sayısının az olması, gruplardaki olgu sayısının küçük olması ve farklı coğrafyalarda (gen-çevre etkileşimi) yapılamaması çalışmanın kısıtlayıcı etkenleri olarak gösterilebilmektedir. Bu nedenle obezite-TRHR rs16892496 polimorfizmi arasındaki ilişkilere ait verilerin anlamlılığı ve mevcut neticenin doğrulanması amacıyla geniş çapta hasta-kontrol grupları ile yeni çalışmaların tasarlanmasına ve daha belirleyici sonuçların elde edilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Semerci C.N. (2004). Obezite ve Genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*, **46**, 4, 353-359.
- Kuzu F. (2017). Bağırsak Mikrobiyotasının Obezite, İnsülin Direnci ve Diyabetteki Rolü. *J. Biotechnol and Strategic Health Res.*, **1**, 68-80.
- World Health Organization. Obesity and overweight. Erişim 9.06.2021, [internette]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Obesity and overweight](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Obesity%20and%20overweight).
- Satman İ. (2016). Türkiye’de Obezite Sorunu. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*, **9**, 2, 1-11.
- Kim H, Ahn Y. (2004). Role of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor- γ in the Glucose-Sensing Apparatus of Liver and β -Cells. *Diabetes.*, **53**, 1, pp.60-65.
- Halmos, G., Dobos N., Juhasz, E., Szabo, Z., Schally, A.V. (2019). Hormonal Signaling in Biology and Medicine, Comprehensive Modern Endocrinology, Litwack G. (Ed.), 1. Baskı, *Academic Press*, pp.43-68.
- Adeghate E., Schattner P., Dunn E. (2006). An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1084**, 1–29.
- Genser, L., Mariolo, J.R.C., Castagneto-Gissey, L., Panagiotopoulos, S., Rubino, F. (2016). Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome: Pathophysiologic Relationships and Guidelines for Surgical Intervention. *Surgical Clinics of North America*, **96**, 4, 681-701.
- Yaşar B., Sağır M. (2019). Elit Düzeydeki Bireysel Erkek Sporcuların Vücut Kompozisyonu. *Antropoloji*, **38**, 46-53.

Freisling H et. al. (2017). Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in order adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *British Journal of Cancer*, **116**, 11, 1486-1497.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, **387**, 1377–96.

Satman İ., Yılmaz T., Sengul A., ve ark. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, **25**, 9, 1551-56.

Yumuk V., Hatemi H., Turan N., Arık N. (2002). Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*, **11**, 1, 1-16.

Satman İ., Ömer B., Tütüncü Y., ve ark. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, **28**, 2, 169-80.

Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. (2020). Robbins Temel Patoloji, Tuzlalı S., Güllüoğlu M., Çevikbaş U. (Ed.), 10. Baskı, *Nobel Tıp Kitabevi*, S322-S362.

Petersmann A., Müller-Wieland, D., Müller, U.A., Rüdiger Landgraf, R., Matthias Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **127**, 1, pp.1–7.

Doğan, Z. (2021). Diyabetik Obez ve Diyabetik Obez Olmayan Hastalarda Bazı Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.84 sp.

Cole, J.B., Florez J.C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 377–390.

World Health Organization. Diabetes. Erişim 13.04.2021, [internetten]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

Tattersall, R.B. (2016). The History of Diabetes Mellitus, Holt, R., Cockram, C., Flyvbjerg, A., Goldstein, B. (Ed.), 5. Edition. *Wiley Online Library*, pp.1-22.

Demir, E. (2104). Diyabetik hastaların diyabet ve diyabet ayak yarası hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 91 sp.

Hekim, N., Anber, A. (2017). Bir Türk Bilim Adamı Eric Frank'ın İnsanlığa Armağanı: Oral Anti-Diyabetikler. *Güncel gastroenteroloji*, **21**,4, 265-270.

Bakmaz, E. (2019). Diyabet hastalarının diyabetik ayak bakımı konusunda verilen eğitimden sonra bilgi, tutum ve davranışlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliği Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 87 sp.

Glovaci, D., Fan, W., Wong, N.D. (2019). Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*, **21**, 4, p21.

American Diabetes Association (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *American Diabetes Association Diabetes Care*, **37**, pp.81–90.

Forouhi, N.G., Wareham, N.J. (2010). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, **38**, ssue 11, pp.602-606.

Önalın, E., Gözel, N., Kara, M., Karakaya, B., Kargün, K., Dönder, E. (2015). Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında Situin 1 gen ekspresyonu ve gen polimorfizminin incelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, **20**, 4, 195-198.

Huang, R., Han, J., Tian, S., Cai, R., Sun, J., Shen, Y., Wang, S. (2017). Association of plazma ghrelin levels and ghrelin rs4684677 polymorphism with mild cognitive impairment in type 2 diabetic patients. *Oncotarget*, **8**, 9, 15126-15135.

Koye, D.N., Magliano, D.J., Nelson, R.G., Pavkov, M.E. (2018). The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. **25**, 2, 121-132.

Gökçe, M.O. (2013). Tip 2 diyabetli olgularda DNA tamir genlerinden XRCC1 ve XRCC3 gen polimorfizmlerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 86 sp.

American Diabetes Association (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *American Diabetes Association Diabetes Care*, **37**, S81–90.

Sanchis, S.B., Lepretre, F., Hedelin, G., Donnet, J.P., Schaffer, P., Froguel, P., Pinget, M. (1999). Type 2 diabetes mellitus: association study of five candidate genes in an Indian population of Guadeloupe, genetic cont. *Diabetes&Metabolism*, **25**, 2, 150-6.

Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. *Jama Network*, **286**, 3, 327-34.

Kerner W., Brückel J. (2014). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **122**, 384–386.

Özdoğan, Ö., Özdoğan, O., Altunoğlu, E.G., Köksal, A.R. (2015). Tip 2 diyabet hastalarında kan lipid düzeylerinin HbA1c ve obezite ile ilişkisi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, **49**, 4.

Uygur M.M., Yavuz D.G. (2017). Diabetes Mellitus Klinik Bulguları ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.*, **3**, 3, 120-9.

Ulusal Diyabet Konsensus Grubu (2021). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Yılmaz, T. ve ark. (Ed.), 10. Baskı, *Türkiye Diyabet Vakfı*, S13-S174.

Şahin, E., Öncel, M. (2014). Diyabet Tanı ve Takibinde Geleneksel ve Yeni Biyokimyasal Belirteçler. *European Journal of Basic Medical Science*, **4**,3, 66-73.

Gürdol, F. (2018). Tıbbi biyokimya. Gürdöl, F. (Ed.), 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, S451-S478.

Abbasov, R. (2018). Obez ve Obez Olmayan Bireylerde Prediabetin Saptanmasında Kullanılan Testlerin Karşılaştırılması. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara. 5-15 spp.

Miedema, K. (2003). Laboratory Tests in Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Practical Considerations. *Clin Chem Lab Med*, **41**, 9, 1259–1265.

Barr, R.G., Nathan, D.M., Meigs, J.B., Singer, D.E. (2002). Tests of Glycemia for the Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*, **137**, 263-272.

Gillery, P. (2022). HbA_{1c} and biomarkers of diabetes mellitus in *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*: ten years after. *Clin Chem Lab Med.*, **61**, 5, 861-872.

American Diabetes Association. Understanding HbA_{1c} Diagnosis. Erişim 02.05.2022, [internetten]. <https://www.diabetes.org/HbA1c/diagnosis>.

Andican Z.G. (2016). Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. Konukoğlu, D., Uzun H. (Ed.), 1. Baskı, *Nobel Tıp Kitabevi*. 737 sp.

American Diabetes Association (2021). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *American Diabetes Association Diabetes Care*, **44**, S15–S30.

Akın, İ. (2019). Tip 2 diyabetli hastalarda beslenme özelliklerinin cins, yaş, beden kütle indeksi ve diyabet parametreleri ile olan ilişkisi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. 143 sp.

Wondifraw, H. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, **6**, 5, 541.

Haak, T., Gözl, S., Fritsche, A., Füchtenbusch, M., Siegmund, T., Schnellbacher, E., Klein, H.H., Uebel, T., Drobel, D. (2019). Therapy of Type 1 Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*, **127**, 1, S27–S38.

Bolen, S.M.D., Feldman, L., et al. (2007). Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, **147**, 386-399.

Bravo, F.P., Fuentes, M., Angel, B., Sanches, H., Carrasco, E., Sandos, J.L., Lera, L., Albala, C. (2006). Lack of association between the fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism with obesity and insulin resistance in two aboriginal populations from Chile. *Acta Diabetol*, **43**, 93-98.

Oran, K.F., Gheybi, A., Celik, F., Durak, S., Dogan, Z., Sezgin, S.B.A., Basaran, C., Fazlıogulları, O., Cetiner, N.G., Zeybek, U. (2018). Diyabetik obez ve nondiyabetik obez hastalarda adipoz dokudan elde edilen vaspın, visfatin ve kemerindeki genetik varyasyonların karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 71 sp.

Özkan, Y., Çolak, R., Demirdağ, K., Yıldırım, M.A., Özalp, G., Koca, S.S. (2004). Diyabetik ayak sendromlu 142 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J. Endocrin.*, **2**, 3, 191-195.

Buchanan, T.A., Xiang, A.N. (2005). Gestasyonel diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, **115**, 3, 485-491.

Kohei, K.K. (2010). Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *Japan Medical Association Journal.*, **53**, 41-46.

Briscoe, V.J., Davis, S.N. (2006). Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: physiology, pathophysiology and management. *Clinical Diabetes*, **24**, 3, 115-121.

Dursun, E.M.A., Kızıltan, G. (2019). Gestasyonel Diyabet ve Risk Faktörleri. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, **4**, 2, 132-146.

Serter, R. (2003). Obezite Atlası, Ankara: S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, 1. Baskı, Karakter Colour Yayınevi, S3-S131.

Zheng, Y., Ley, S.H., Hu, F.B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews | Endocrinology*, **14**, 88-98.

Polskya, S., Ellis, S.L. (2015). Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, **22**, 277–282.

Johns, E.C., Denison, F.C., Norman, J.E., Reynolds, R.M. (2018). Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **29**, 11, 743-754.

Mack, L.R., Tomich, M.P.G. (2017). Gestational Diabetes Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clinic North America*, **44**, 207–217.

Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M., Vickers, M.H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 11, 3342.

Bayram F ve ark. (2021). TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 9. Baskı, *Tıpkı Basım*, S13-S155.

Altunkaynak, B.Z., Özbek, A. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi şekilleri. *Van Tıp Dergisi*, **13**, 4, 138-142.

Doğan, B., Öner, C. (2015). Obez bireylerde iki farklı yöntemle hesaplanan vücut yağ oranının antropometrik değerler ve lipid parametreleri ile ilişkisi. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, **1**, 3, 124-128.

Sabuncu T ve ark. (2019). TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 8. Baskı, *Tıpkı Basım*, S11-S112.

Ergen, N.(2018). Diabetes Mellitus. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, **1**, 3, 1-10.

Wherrett, D.K., Ho, J., Huot, C., Legault, L., Nakhla, M., Rosolowsky, E. (2018). Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Canadian Journal of Diabetes*, **42**, S234–S246.

Neu, A., Bürger-Büsing, J., Danne, T., Dost, A., Holder, M., Holl, R.W., Holterhus, P.M., Kapellen, T., Karges, B., Kordonouri, O., Lange, K., Müller, S., Raile, K., Schweizer, R., Sengbusch, S., Stachow, R., Wagner, V., Wiegand, S., Ziegler, R.(2019). Diagnosis, Therapy and Follow-Up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **127**, 1, S39–S72.

Bhupathiraju, S.N., Hu, F.B. (2016). Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Ahajournals*, **118**, 1723-1735.

Metz, D.P., Reilly, G., Cook, L., Page, K.A., Quinn, C. (2014). Behavioral contributions to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, **14**, 475-485.

Sami, V., Ansari, T., Butt, N.S., Hamid, M.R.A. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *International Journal of Health Science*, **11**, 65-71.

McIntyre, H.D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E.R., Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, 1, 47.

Abacı, A., Böber, E., Büyükgebiz, A. (2007). Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri*, **5**, 1-10.

Şahin, N., Birgili, F. (2019). Control of Diabetes Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Anatolia Academic Online Journal*, 5, 2, 66-85.

Murphy, H.R., Rayman, G., Lewis, K.S., et all. (2007). Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*, 30, 11, 2785-91.

Dariya, B., Chalikonda, G., Srivani, G., Alam, A., Nagarajub, G.P. (2019). Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. *Critical Reviews in Immunology*, 39, 4, 239 – 265.

Koca, C., Altan, N., Dincel, A.S. et all. (2008). Tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stress ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6, 3, 99-107.

Almind, K., Bjorbaek, C., et all. (1993). Aminoacid polymorphism of insulin receptor substrate-1 in non-insulin dependent diabetes mellitus. *The Journal Lanset*, 342, 828-832.

GÜL, A., Bakir, B.O. (2018). Obesity and Environmental Pollutants. *Journal of Diabetes and Obesity*, 5, 1, 18- 21.

Daryabor, G., Kabelitz, D., Kalantar, K. (2019). An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scandinavian of Journal Immunology*, 89, 4, e12747.

Arat, A., Yılmaz, Ü., Yılmaz, N., Fazlıoğulları, O., Çelik, F., Başaran, C., Zeybek, Ü. (2020). Effects of Leptin, Resistin, and PPAR-Gama Gene Variants on Obese Patients with Acute Coronary Syndrome in the Turkish Population. *J Acad Res Med*, 10, 2, 166-74.

Sanjay, S., Sharma, A., Lee, H.J. (2021). Role of Phytoconstituents as PPAR Agonists: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines*, **9**, 12, 1914.

Berger, J., Moller, D.E. (2002). The Mechanisms of Action of PPARs. *Annu. Rev. Med.*, **53**, 409-35.

Evans, R.M., Barish, G.D., Wang, Y.X. (2004). PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med.*, **10**, 355–61.

Eibl, G., Reber, H.A., Hines, O.J., Go, V.L.W. (2004). COX and PPAR Possible Interactions in Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **29**, 4, 247-253.

Gilde, A.J., Fruchart, J.C., Staels, B. (2006). Peroxisome Proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, **48**, 24-32.

Temple, K.A., Cohen, R.N., Wondisford, S.R., Yu, C., Deplewski, D., Wondisford, FE. (2005). An intact DNA-binding domain is not required for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) binding and activation on some PPAR response elements. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 3529-3540.

Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, Ç., Boussiotis, V.A. (2021). The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*, **114**, 154338.

Bright, J.J., Walline, C.C., Kanakasabai, S., Chakraborty, S. (2008). Targeting PPAR as a therapy to treat multiple sclerosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **12**, 12, 1565-1575.

Korbecki, J., Bobiński, R., Dutka, M. (2019). Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflammation Research*, **68**, 443–458.

Rigamonti, E., Chinetti-Gbaguidi, G., Staels, B. (2008). Regulation of macrophage functions by PPAR- α , PPAR- γ , and LXRs in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **28**, 1050–9.

Berger, J.P., Akiyama, T.E., Meinke, P.T. (2005). PPARs: Therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci.*, **26**, 244–51.

Barish, G.D., Narkar, V.A., Evans, R.M. (2006). PPAR delta: A dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest.*, **116**, 590–7.

Graham, T.L., Mookherjee, C., Suckling, K.E., Palmer, C.N., Patel L. (2005). The PPAR delta agonist GW0742X reduces atherosclerosis in LDLR(-/-) mice. *Atherosclerosis.*, **181**, 29-37.

Balakumar, P., Rose, M., Ganti, S.S., Krishan, P., Singh, M. (2007). “PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box?”. *Pharmacol Res.*, **56**, 91–8.

Bouwens, M., Afman, L.A., Müller, M. (2007). Fasting induces changes in peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles related to increases in fatty acid beta-oxidation: Functional role of peroxisome proliferator activated receptor alpha in human peripheral blood mononuclear cells. *Am J Clin Nutr.*, **86**, 1515–23.

Berthier, A., Johanns, M., Zummo, F.P., Lefebvre, P., Staels, B. (2021). PPARs in liver physiology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, **1867**, 5, 166097.

Seiri, P., Abi, A., Soukhtanloo, M. (2018). PPAR- γ : Its ligand and its regulation by microRNAs. *Journal of Cellular Biochemistry.*, **120**, 7, 10893-10908.

Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., Boussiotis, V.A. (2021). The role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*, **114**, 154338.

Jay, M.A., Ren, J. (2007). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.*, **3**, 33–9.

Medina-Gomez, G., Gray, S.L., Yetukuri, L., Shimomura, K., Virtue, S., et al. (2007) PPAR gamma 2 Prevents Lipotoxicity by Controlling Adipose Tissue Expandability and Peripheral Lipid Metabolism. *PLOS Genetics*, **3**, 4, e64.

Chinetti-Gbaguidi, G., Fruchart, J.H., Staels, B. (2005). Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy. *Current Opinion in Pharmacology*, **5**, 177–183.

Dixon, E.D., Nardo, A.D., Claudel, T., Trauner, M. (2021). The Role of Lipid Sensing Nuclear Receptors (PPARs and LXR) and Metabolic Lipases in Obesity, Diabetes and NAFLD. *Genes*, **12**, 645.

Albrektsen, T., Frederiksen, K.S., Holmes, W.E., Boel, E., Taylor, K., Fleckner, J. (2002). Novel genes regulated by the insulin sensitizer rosiglitazone during adipocyte differentiation. *Diabetes*, **51**, 1042–1051.

Hara, K., Okada, T., Tobe, K., Yasuda, K., Mori, Y., Kadowaki, H., et al. (2000). The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*, **271**, 212–216.

Altshuler, D., Hirschhorn, J.N., Klannemark, M., Lindgen, C.M., Vohl, M.C., Nemesh, J. (2000). The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*, **26**, 76-80.

Dedoussis, G.V., Vidra, N., Butler, J., Papoutsakis, C., Yannakoulia, M., Hirschhorn, J.N., et al. (2009). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) Pro12Ala polymorphism and risk for pediatric obesity. *Clin Chem Lab Med*, **47**, 1047-50.

Cole, S.A., Mitcchell, B.D., Hsueh, W.C., Pineda, P., Bwamer, B.A., Shuldiner, A.R., et al. (2000). The Pro12Ala variant of peroxisome proliferatoractivated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes*, **24**, 522-524.

Matre, V., Høvring, P.I., Ørstavik, S., Frengen, E., Rian, E., Velickovic, Z., Murray-McIntosh, R.P., Gautvik, K.M. (1999). Structural and Functional Organization of the Gene Encoding the Human Thyrotropin-Releasing Hormone Receptor. *J. Neurochem.*, **72**, 1.

Lunardi, C.C., Lima, R.M., Pereira, R.W., Leite, T.K.M., Siqueira, A.B.M., Oliveira, R.J. (2013). Association between polymorphisms in the TRHR gene, fat-free mass, and muscle strength in older women. *AGE*, **35**, 2477-2483.

Liu, X.G., Tan, L.J., Lei, S.F., Liu, Y.J., Shen, H., Wang, L., Yan, H., Guo, Y.F., Xiong, D.H., Chen, X.D., Pan, F., Yang, T.L., Zhang, Y.P., Guo, Y., Tang, N.L., Zhu, X.Z., Deng, H.Y., Levy, S., Recker, R.R., Papasian, C.J., Deng, H.W. (2009). Genome-wide Association and Replication Studies Identified TRHR as an Important Gene for Lean Body Mass. *The American Journal of Human Genetics*, **84**, 418–423.

Wu, Y., Duan, H., Tian, X., Xu, C., Wang, W., Jiang, W., Pang, Z., Zhang, D., Tan, Q. (2018). Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis. *Frontiers in Genetics*, **9**, 179.

Zhao, K., Ao, Y., Harper, R.M., Go, V.L.W., Yang, H. (2013). Food-intake dysregulation in type 2 diabetic gotokakizaki Rats: hypothesized role of dysfunctional Brainstem thyrotropin-releasing hormone and Impaired vagal output. *Neuroscience*, **247**, 43-54.

Urrutia, P.C., Abud, C., Trecu, V.F., Colistro, V., Arellano, M.E.R., Perez, J.V., Granados, J., Seelaender, M. (2017). Genetic Obesity Risk and Attenuation Effect of Physical Fitness in Mexican-Mestizo Population: a Case-Control Study. *Annals of Human Genetics*, **00**, 1-11.

Lan, L., Guo, Q., Nie, H., Zhou, C., Cai, Q., Huang, J., Meng, X. (2019). Linear-hairpin variable primer RT-qPCR for MicroRNA. *Chem. Sci.*, **10**, 2034-2043.

Avşar, O. (2016). Investigation Of Mao-A, Comt, Vmat2, Dat1 Gene Polymorphisms Among Overweight And Obese Adults In Turkish Population. Yeditepe University, Submitted to Graduate School of Natural and Applied Sciences in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Biotechnology, Istanbul. 162 sp.

Erkoç Kaya, D., Arıkoğlu, H., İşçioğlu, F., İpekçi, S.H., Baldane, S. (2021). PPARG genindeki Pro12Ala polimorfizmi, Türk populasyonunda insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili değildir: Bir vaka-kontrol çalışması. *Genel Tıp Dergisi*, **31**, 4, 339-343.

Kuliczowska, J., Filus, A., Trzmiel, A., Tworowska, U., Demissie, M., Jedrzejuk, D. (2008). PPAR-gamma2 Pro12Ala polymorphism in the population of obese and non-obese men of the city of Wrocław. *Endokrynol Pol*, **59**, 312-5.

Wang, Y., Nakajima, T., Gonzalez, F.J., Tanaka, N. (2020). PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int J Mol Sci.*, **21**, 6, 2061.

Ayan, D., Şeneş, M., Çaycı, A.B., Söylemez, S., Eren, N., Altuntaş, Y. (2019). Evaluation of Paraoxonase, Arylesterase, and Homocysteine Thiolactonase Activitiesin Patients with Diabetes and Incipient Diabetes Nephropathy. *J Med Biochem.*, **38**, 4, 481-488.

Qujeq, D. et al. (2018). Genotype and phenotype of salt-stimulated paraoxonase 1 (PON1) is associated with atherogenic indices in type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* **17**, 1, 1–10.

Feng, R., Li, Y., Wang, C., Luo, C., Liu, L., Chuo, F., Li, Q., Sun, C. (2014). Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **106**, 1, 88–94.

Li, S., He, C., Nie, H., Pang, Q., Wang, R., Zeng, Z., Song, Y. (2022). G Allele of the rs1801282 Polymorphism in PPAR γ Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, 919087.

Kruzliak, P., Haley, AP., Starcevic, J.N., Gaspar, L., Petrovic, D. (2015). Polymorphisms of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (rs1801282) and its coactivator-1 (rs8192673) are associated with obesity indexes in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **14**, 42.

Dewulf, E.M., Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Possemiers, S., Holle, A.V., Muccioli, G.G., Deldicque, L., Bindels, L.B., Pachikian, B.D., Sohet, F.M., Mignolet, E., Francaux, M., Larondelle, Y., Delzenne, N.M. (2011). Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **22**, 712-722.

Hruby, A., Manson, J.E., Qi, L., Malik, V.S., Rimm, E.B., Sun, Q., Willett, W.C., Hu, F.B. (2016). Determinants and consequences of obesity. *American Journal of Public Health*, **106**, 1656–1662.

Locke, A.E., Kahali, B., Berndt, S.I., Justice, A.E., Pers, T.H., Day, F.R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M.L., Yang, J., et al. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, **518**, 197–206.

Shayeghian, Z., Aguilar-Vafaie, M.E., Besharat, M.A., Amiri, P., Parvin, M., Gillani, K.R., Hassanabadi, H. (2015). Self-care activities and glycated haemoglobin in Iranian patients with type 2 diabetes: can coping styles and social support have a buffering role?. *Psychol Health.*, **30**, 2, 153-64.

Kabadaş, E., Orak, O.S. (2023). Investigation of Well-Being Levels of Individuals Diagnosed with Type 2 Diabetes in Terms of Sociodemographic Characteristics and Life Experiences with the Disease. *Journal of Nursology*, **26**, 1, 43-53.

Drinkwater, J.J., Davis, T.M.E., Turner, A.W., Davis, W.A. (2023). Retinopathy Prevalence, Incidence And Trajectories In Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabet Med.*, **40**, 4, e15032.

Karagiannidis, E., et al. (2022). Prognostic significance of metabolomic biomarkers in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, 70.

Sarıçam, O. (2023). Investigation Of The Relationship Between Inflammation Parameters And Blood Groups In Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *Acta Medica Nicomedia*, **6**, 1, 143-147.

Razquin, C., Marti, A., Martinez, J.A. (2011). Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARc. Approaches for personalized nutrition. *Mol. Nutr. Food Res.*, **55**, 136-149.

Marion-Lettellier, R., Savoye, G., Ghosh, S. (2016). Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol*, **15**, 785, 44-49.

Villapol, S. (2018). Roles Of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma On Brain And Peripheral Inflammation. *Cell Mol. Neurobiol.*, **38**, 1, 121-132.

Rinsho, N. (1998). TRH Receptor. *Japanese J Clinical Medicine*, **56**, 7, 1931-1937.

Speliotes, E.K., Willer, C.J., Berndt, S.I., Monda, K.L., Thorleifsson, G., Jackson, A.U., Lango Allen, H., Lindgren, C.M., Luan, J., Magi, R., et al. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, **42**, 937-948.

Fall, T., Ingelsson, E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **382**, 740–757.

Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T.M., Mahajan, A., Agarwala, V., Gaulton, K.J., Ma, C., Fontanillas, P., Moutsianas, L., McCarthy, D.J., et al. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, **536**, 41–47.

Doğan, Ş., Sönmez, C.I., Başer, D.A. (2020). Obezite Polikliniklerine Başvuran Hastaların Antropometrik ve Biokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Med J.*, **20**, 2, 407-415.

García, S.I., Porto, P.I., Dieuzeide, G., Landa, M.S., Kirsznar, T., Plotquin, Y., Gonzalez, C., Pirola, C.J. (2001). Thyrotropin-releasing hormone receptor (TRHR) gene is associated with essential hypertension. *Hypertension*, **38**, 3, 683-687.

Ayan, D., Şeneş, M., Çaycı, A.B., Söylemez, S., Eren, N., Altuntaş, Y., Öztürk, F.Y. (2019). Evaluation of Paraoxonase, Arylesterase, and Homocysteine Thiolactonase Activities in Patients with Diabetes and Incipient Diabetes Nephropathy. *J Med Biochem.*, **38**, 4, 481-488.

Altundag, Ö.Ö., Tayfur, M. (2020). Obez Bireylerde Vücut Ağırlık Kontrolünün Antropometrik Ölçümler Ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. *IDUHeS*, **3**, 3, 177-195.

Yao, Y.S., Li, J., Jin, Y.L., Chen, Y., He, L.P. (2015). Association between PPAR- γ 2 Pro12Ala polymorphism and obesity: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.*, **42**, 6, 1029-1038.

Jones, N., Kiely, J., Suraci, B., Collins, D.J., Lorenzo, D., Pickering, C., Grimaldi, K.A. (2017). A response to letter to the editor: A genetic-based algorithm for personalized resistance training. *Biology of Sport*, **34**, 1, 35-37.

HAM VERILER

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Sağlıklı Birey İçin)

I-Araştırmayla İlgili Bilgiler

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Diyabetik ve Obeziteli Hastalarda PPAR- γ ve TRHR Genlerinin, Genetik Varyasyonlarının İncelenmesi” dir.

Bu araştırmada PPAR- γ ile TRHR genlerinin mekanizmasının obezite ve diyabet hastalığının gelişiminde daha önceden yapılan araştırmalarla açıklanmamış olduğu bilinen fonksiyonlarının belirlenmesi ve PPAR- γ ile TRHR’nin diyabet üzerine olan etkilerinin Türk popülasyonu üzerinde incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar PPAR- γ ile TRHR’nin diyabetik obez ve diyabetik olmayan obez sağlıklı kontroller üzerine moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına, obezite ve diyabet gelişimine daha elverişli olan kişilerin önceden tespit edilmesine ve bu kişilerin hastalığı önlemede gerekli işlemlere tabi tutulmasının sağlanmasında faydalı olacaktır. Bu araştırmada size herhangi bir tedavi süreci uygulanmayacaktır. Bu araştırma için öngörülen süre 12 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 200 kişi ‘dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak biz araştırmacılara kan örneğinizin alınmasına izin verip, verdiğiniz kan örneklerinde çalışma yapmamıza yardımcı olmanız ve çalışmanın sonucunda bilgi almanız sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için her hangi bir risk ve rahatsızlık durumu bulunmamaktadır ayrıca sizin için beklenen yararlar sizden sonraki bireylerin obezite ile ilgili tedavilerine yarar sağlamak olup bilim dünyasına dolaylı yünden katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAP tarafından desteklenmektedir.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgiler

Bu araştırmada uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlıkla ve riskle karşılaşmanız söz konusu değildir ve yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir. Arzunuz üzere mali ve hukuki yükümlülüğünüz olmaksızın çalışmadan ayrılabilirsiniz. Elde edilen DNA bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır. Başka bir çalışmada sizin DNA'nızın kullanılması gerektiğinde sizden izin alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0212 414 20 00-33331 nolu telefondan Prof. Dr. Ş. Ümit ZEYBEK'e veya 0538 723 15 44 nolu telefondan Vedat AKTAŞ'a ulaşabilirsiniz.

Sayın Doç.Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK İ.Ü. İ.T.F. İç Hastalıkları AD'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan

çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

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 sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç.Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK'i, İ.T.F İç Hastalıkları AD 0212 414 20 00 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Hasta İçin)

I-Araştırmayla İlgili Bilgiler

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Diyabetik ve Obeziteli Hastalarda PPAR- γ ve TRHR Genlerinin, Genetik Varyasyonlarının İncelenmesi” dir.

Bu araştırmada PPAR- γ ile TRHR genlerinin mekanizmasının obezite ve diyabet hastalığının gelişiminde daha önceden yapılan araştırmalarla açıklanmamış olduğu bilinen fonksiyonlarının belirlenmesi ve PPAR- γ ile TRHR’nin diyabet üzerine olan etkilerinin Türk popülasyonu üzerinde incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar PPAR- γ ile TRHR’nin diyabetik obez ve diyabetik olmayan obez sağlıklı kontroller üzerine moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına, obezite ve diyabet gelişimine daha elverişli olan kişilerin önceden tespit edilmesine ve bu kişilerin hastalığı önlemede gerekli işlemlere tabi tutulmasının sağlanmasında faydalı olacaktır. Bu araştırmada size herhangi bir tedavi süreci uygulanmayacaktır. Bu araştırma için öngörülen süre 12 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 200 kişi ‘dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak biz araştırmacılara kan örneğinizin alınmasına izin verip, verdiğiniz kan örneklerinde çalışma yapmamıza yardımcı olmanız ve çalışmanın sonucunda bilgi almanız sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için her hangi bir risk ve rahatsızlık durumu bulunmamaktadır ayrıca sizin için beklenen yararlar sizden sonraki bireylerin obezite ile ilgili tedavilerine yarar sağlamak olup bilim dünyasına dolaylı yönden katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAP tarafından desteklenmektedir.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgiler

Bu araştırmada uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlıkla ve riskle karşılaşmanız söz konusu değildir ve yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir. Arzunuz üzere mali ve hukuki yükümlülüğünüz olmaksızın çalışmadan ayrılabilirsiniz. Elde edilen DNA bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır. Başka bir çalışmada sizin DNA'nızın kullanılması gerektiğinde sizden izin alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0212 414 20 00-33331 nolu telefondan Prof. Dr. Ş. Ümit ZEYBEK'e veya 0538 723 15 44 nolu telefondan Vedat AKTAŞ'a ulaşabilirsiniz.

Sayın Doç.Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK İ.Ü. İ.T.F. İç Hastalıkları AD'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan

çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

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 sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç.Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK'i, İ.T.F İç Hastalıkları AD 0212 414 20 00 numaralı telefondan 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.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DİYABETİK VE OBEZİTELİ HASTALARDA PPAR- α VE TRHR GENLERİNİN, GENETİK VARYASYONLARININ İNCELENMESİ-2

ORJİNALLIK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**8**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**4**

2

Robson Diego Calixto, Giselle Emilăine da Silva Reis, Maria Fernanda Pivetta Petinati, Michelle Nascimento Meger et al. "GENETIC POLYMORPHISMS ARE ASSOCIATED WITH ALTERATIONS IN ANXIETY LEVELS AND VITAL SIGNS IN PATIENTS UNDERGOING THIRD MOLAR EXTRACTIONS", Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2021

Yayın

<%**1**

3

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

9lib.net

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

www.researchgate.net

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

acikerisim.medipol.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**