

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
F. TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUS HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİNDE GST GEN VE
OGG1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

DOKTORA TEZİ

Dr. Nüvit GÖNÜL

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bensu KARAHALİL**

**ANKARA
Aralık 2010**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
F. TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUS HASTALIĞININ ETYOLOJİSİNDE GST GEN VE
OGG1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

DOKTORA TEZİ

Dr. Nüvit GÖNÜL

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bensu KARAHALİL**

"Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
02/2008-01 proje numarası ile desteklenmiştir."

**ANKARA
Aralık 2010**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

F. Toksikoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 27.12/2007 2010

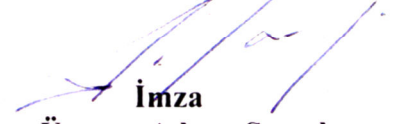


İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz... Üniversitesi
~~Jüri Başkanı~~
Prof. Dr. Benu Karahallil



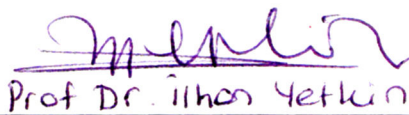
İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Ankara Üniversitesi
Prof. Dr. Benay Çetke

Jüri Başkanı



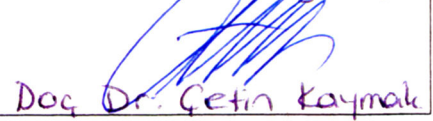
İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz... Üniversitesi
Prof. Dr. Ali Esat Karakaya

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz Üniversitesi



Prof. Dr. İlhan Yetkin

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
S.B. Ankara Üniversitesi Eđt. Arş. Hst.



Doç. Dr. Çetin Kaymak

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Şekiller	v
Tablolar	vi
Kısaltmalar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Diabetes Mellitus	6
2.1.1. Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgi	6
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Tanı	7
2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırma	8
2.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağlı Diabetes Mellitus)	10
2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağlı Olmayan Diabetes Mellitus)	10
2.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri	11
2.1.6.2. Diyabet Hastalığının Komplikasyonları	11
2.1.6.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyoloji	12
2.1.7. Diyabet Hastalığında Oksidatif Hasara Bağlı DNA Hasarı	13
2.1.8. Glutasyon; (g-glutamilsisteinilglisin, GSH)	17
2.1.8.1. Glutasyon S Transferaz Ailesi	19
2.1.9. Diyabet Hastalığında DNA Hasarı	21
2.1.9.1. DNA Onarım Mekanizmaları	21
2.2. Obezite	24
2.2.1. Obezite Hakkında Genel Bilgi	24
2.2.2. Obezite Epidemiyoloji	24
2.2.3. Obezite Tanı ve Sınıflama	25

2.2.4. Obezitenin Komplikasyonları	26
2.2.5. Obezite Etiyoloji	27
2.2.6. Obezitenin Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezindeki Rolü	27
2.3. Hipertansiyon	29
2.3.1. Hipertansiyon Tanım	29
2.3.2. Hipertansiyon Epidemiyoloji	29
2.3.3. Hipertansiyon Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler	30
2.3.4. Hipertansiyon Tanı-Sınıflandırma	31
2.3.5. Diyabet Hastalığında Hipertansiyon	31
2.4. Dislipidemi	32
2.4.1. Genel Bilgi	32
2.4.2. Dislipidemi Epidemiyoloji	33
2.4.3. Dislipidemi ve Diyabet	33
2.5. GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 Gen Polimorfizmi	36
2.5.1. GSTM1 Gen Polimorfizmi	38
2.5.2. GSTT1 Gen Polimorfizmi	39
2.5.3. GSTP1 Gen Polimorfizmi	39
2.6. OGG1 Gen Polimorfizmi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Deneklerin Seçimi	42
3.2. DNA İzolasyonu	42
3.2.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Kimyasal Maddeler	43
3.2.2. Genotiplemede Kullanılan Kimyasal Malzemeler	44
3.2.3. Genotiplemede Kullanılan Alet ve Cihazlar	45
3.2.4. Kullanılan Çözeltiler	45
3.2.5. Yöntemde Kullanılan Primerlerin Listesi	47
3.2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	47
3.3. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	72

6. SONUÇ	87
7. ÖZET	90
8. SUMMARY	92
9. KAYNAKLAR	94
10. EKLER	117
Ek 1. Tıp 2 Diyabetli/Obez Hastaların Anket Formu	117
Ek 2. Gönüllü Onay Formu	119
11. ÖZGEÇMİŞ	120

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Tip 2 DM de İnsülin rezistansı ve β -hücre disfonksiyonu	12
Şekil 2:	Hücrede hipergliseminin aktive ettiği sinyal mekanizmaları	14
Şekil 3:	Polyol yolu	15
Şekil 4:	Serbest radikallerin etkisi ile hipergliseminin neden olduğu komplikasyonlar	16
Şekil 5:	Glutatyon sentezi	17
Şekil 6:	GST filogenetik aile	19
Şekil 7:	GSH metabolizması	20
Şekil 8:	OGG1 onarım yolu	23
Şekil 9:	GSTM1 1. kromozomdaki yeri	39
Şekil 10:	GSTT1 22. kromozomdaki yeri	39
Şekil 11:	GSTP1 11. kromozomdaki yeri	39
Şekil 12:	OGG1 3. kromozomdaki yeri	40
Şekil 13:	GSTM1 PCR görüntüsü	51
Şekil 14:	GSTT1 PCR görüntüsü	51
Şekil 15:	GSTP1 PCR ürünü görüntüsü	51
Şekil 16:	GSTP1 BsmA1 enzim ile kesim sonrası görüntüsü	51
Şekil 17:	OGG1 PCR ürünü görüntüsü	52
Şekil 18:	OGG1 Sat1 enzim ile kesim sonrası görüntüsü	52

TABLÖLAR

Tablo 1:	Diyabet Tanı Kriterleri	7
Tablo 2:	Tip 2 DM da Oral Glukoz Tolerans testi ile değerlendirme	7
Tablo 3:	HbA1c İle Ortalama Plazma Glukoz Değerleri Arasındaki İlişki	8
Tablo 4:	Etiyopatojeneze göre diabetes mellitusun sınıflandırılması	9
Tablo 5:	DSÖ verilerine göre Beden Kitle İndeksi kg/m ² oranına göre obezite sınıflandırma	25
Tablo 6:	Obezite komplikasyonları	26
Tablo 7:	Obesite ile ilişkili veya bağlantılı genler	29
Tablo 8:	JNC-VII hipertansiyon sınıflandırması	31
Tablo 9:	Frederickson fenotipine göre hiperlipidemilerin sınıflandırılması	32
Tablo 10:	NCEP-ATP III göre serum lipid sınıflaması	34
Tablo 11:	Farklı toplumlarda GSTM1, GSTT1, GSTP1 polimorfizmleri görölme oranları	37
Tablo 12:	DNA İzolasyon Yöntemi	43
Tablo 13:	Çalışmada kullanılan primer listesi	47
Tablo 14:	GSTM1, GSTT1, GSTP1, OGG1 polimorfizm çalışması için PCR karışım protokolleri	48
Tablo 15:	GSTM1, GSTT1, GSTP1, OGG1 polimorfizm çalışması için PCR amplifikasyon protokolleri	49
Tablo 16:	GSTM1, GSTT1, GSTP1, OGG1 genotip şematik gösterimi	49
Tablo 17:	GSTP1 ve OGG1 genotip için enzim ile kesim protokolü ve inkübasyon süreleri	50
Tablo 18:	GSTP1 ve OGG1 genotip şematik gösterimi	50
Tablo 19:	Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri	55

Tablo 20: Hastalık Üzerinde GSTM1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi	55
Tablo 21: Hastalık Üzerinde GSTT1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi	56
Tablo 22: Hastalık Üzerinde GSTP1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi	57
Tablo 23: Hastalık Üzerinde OGG1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi	58
Tablo 24: Hasta Grubunda OGG1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	59
Tablo 25: Hasta Grubunda GSTP1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	60
Tablo 26: Hasta Grubunda GSTM1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	61
Tablo 27: Hasta Grubunda GSTT1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	62
Tablo 28: Gen Gen Etkileşimlerinin Hastalık Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi	63
Tablo 29: Tüm Olgular İçerisinde Genotiplerin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	64
Tablo 30: Kontrol Grubu İçerisinde Genotiplerin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	65
Tablo 31: Hasta Grubu İçerisinde Genotiplerin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	66
Tablo 32: Normal Kilolu Olgular İçerisinde Genotiplerin Hastalık Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	67
Tablo 33: Fazla Kilolu Olgular İçerisinde Genotiplerin Hastalık Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	68

Tablo 34: Obez Olgular İçerisinde Genotiplerin Hastalık Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	69
Tablo 35: Obez Olgular İçerisinde Genotiplerin Hipertansiyon Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	70
Tablo 36: Hasta Grubu İçerisinde Biyokimyasal Parametrelere Ait Tanımlayıcı İstatistikler	71

KISALTMALAR

8-OHdG	8-Hidroksi-2'-deoksiguanizin
ADA	American Diabetes Association
AGE Products	Advanced glicated end products
AKŞ	Açlık kan şekeri
AP	Apürinik, Apirimidik
BER	Base Excision Repair
BKİ	Beden kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CAT	Katalaz
CRP	C-reaktif protein
DİE	Devlet İstatistik Enstitüsü
DM	Diabetes Mellitus
GHb/HbA1c	Glikozile hemoglobin
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HDL	High-density lipoprotein
HOMA -IR	Homeostasis model assesment of insülin resistance
HPLC	High-performance liquid chromatography
IDDM-Tip 1 DM	İnsüline bağımlı diabetes mellitus
IDL	Intermediate Density lipoprotein
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IR	İnsülin rezistanı
JNC-VII	Joint National Committee VII
LDL	Low-density lipoprotein
Lp(a)	Liporotein a

LPL	Lipoprotein lipaz
MODY	Maturity onset diabetes of the young
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NCEP	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment ATPIII Panel
NER	Nucleotide Excision Repair
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIDDM-Tip 2 DM	İnsüline bağımlı olmayan diyabet
OGG1	8-hidroksiguanin DNA glikozilaz
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
OPCW	Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
RIVM	Hollanda Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü
SOR	Serbest oksijen radikalleri
RSHMB	Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı
-SH	Serbest tiyol grubu
SYA	Serbest yağ asitleri
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TKD-KKHK	Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu
TNF	Tümör nekroz faktör
TOHTA	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TTD	Türk Toksikoloji Derneği
TURDEP	Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi
VLDL	Very-low-density lipoprotein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Halk arasında şeker hastalığı olarak bilinen Diabetes Mellitus (DM) hastalığı ile ilgili ilk kayıtlar MÖ 3000'e kadar dayanır. Eski mısır papirüslerinde şeker hastalığına benzer çok idrara çıkma ile seyreden bir hastalıktan bahsedilmiştir. Günümüzde tıp dünyasında kullanılan diabetes mellitus kelimeleri eski Yunancada akıp giden anlamına gelen "dia" ve "betes" ve "bal" kadar tatlı anlamına gelen "mellitus" kelimelerinden oluşur. İlk kez Areteus tarafından çok su içme, çok idrar yapma şeklinde tarif edilmiştir¹.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından diyabet hastalığı, pankreasın yeterli miktarda insülin salgılayamadığı veya vücudun üretilen insülini yeterli kullanamadığı kronik bir hastalık olarak tanımlanır. 1985 yılında dünyadaki diyabetik hasta sayısı 30 milyon iken günümüzde yaklaşık 171 milyon olup 2030 yılında bu sayının 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir². Yaklaşık olarak her yıl 3.2 milyon kişi, her bir dakikada ise 6 kişi diyabetin neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir. DSÖ'nün çalışmalarına göre hastalığın görüldüğü ilk 10 ülke Hindistan, Çin, Amerika, Endonezya, Japonya, Pakistan, Rusya, Brezilya, İtalya ve Bangladeş'tir². Türkiyede 20 yaş üstünde diyabet hastalığı tanısı almış kişilerin oranı her yıl artmaktadır. 2006 yılı verilerine göre diyabet tanısı alan hastalar bölgelere göre incelendiğinde; hasta sayısı en fazla Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde iken, en az Ege Bölgesi'ndendir. Bu iki bölge arasında cinsiyete bağlı bir farklılık yoktur. Ancak Orta Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde diğer bölgelere oranla kadınlarda daha fazla gözlenmektedir³. Daha sonraki dönemler de araştırmalara devam edilmiş ve toplumumuzdaki diyabet prevalansının 2008 yılında 35 yaş üstü bireylerde %11.3 olduğu tespit edilmiştir⁴.

DM hastalığının gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra obezite, yetersiz fiziksel aktivite, genetik yatkınlık, lipid profilindeki

değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Hastalığın patogeneğinde en çok kabul edilen görüş; oksidatif stres nedeniyle artan serbest radikallerin komplikasyonlara neden olmasıdır⁵⁻⁹.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık problemlerinden biri olan obezite, özellikle son yıllarda ciddi bir artış göstermektedir. Obezite görülme sıklığını artıran etkenler arasında bireyin genetik yapı, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı önemli rol oynamaktadır. DSÖ verilerine göre Dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1.6 milyonun üzerinde hafif obez bulunmaktadır. 2015 yılında obez kişilerin sayısının 700 milyon, hafif obezlerin ise yaklaşık 2.3 milyara ulaşacağı düşünülmektedir. Obezite sıklığının en düşük olduğu ülkeler Çin, Singapur, Pakistan iken en yüksek olduğu ülkeler Nuru ve Samua'dır. Avrupa ülkeleri incelendiğinde güney Avrupa ülkelerinde obezite sıklığı Kuzey Avrupa ülkelerinden daha sıktır. Bu oran erkeklerde %10-20, kadınlarda %10-25 dir¹⁰. ABD'de yaklaşık 1/3 yetişkin obezdir¹¹. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Metabolizma ve Diyabet Birimi, Obezite Araştırma Ünitesi, Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) ve TC Sağlık Bakanlığı'nın ortaklaşa çalışmalarıyla, uluslararası prevalans örneklem seçim kriterlerine göre belirlenen 24.788 (Kadın: 13.708, %55.3; Erkek: 11.080, %44.7) yetişkin (19 yaş) birey üzerinde Türkiye'de Obezite Prevalans Çalışması (TURDEP) yapılmıştır. Beden Kitle indeksi (BKİ) 30 kg/m² baz alınarak yapılan çalışmada, Türkiye de şişmanlık oranı %22.3 bulunmuştur. Bölgesel dağılımlar göz önüne alındığında; obezite, Doğu Anadolu'da en düşük (%17.2) ve iç Anadolu'da en yüksek (%25.0) olmak üzere, güneyde %24, kuzeyde %23.5 ve batıda %21.6 bulunmuştur. Tüm yerleşim birimleri ve coğrafi bölgelerde kadınlarda, görülme sıklığının erkeklerden yüksek olduğu saptanmıştır. Obezite prevalansının giderek artması diyabet, kalp ve damar hastalıkları, hipertansiyon, bazı kanser türleri, kas iskelet sistemi hastalıkları gibi hastalıkların oluşmasına neden olmakla kalmayıp ülkemiz ekonomisine de getirdiği ağır yükler nedeniyle obezitenin önlenmesine

yönelik faaliyetlere hız vermek ve sektörler arasında koordinasyonun sağlanması amacıyla 2010-2014 yılları arasında “Türkiye obezite ile mücadele ve kontrol programı” başlatılmıştır¹².

Dünyada önlenabilir ölüm nedenleri arasında bir numaralı risk faktörü sayılan hipertansiyon hastası bireylerin büyük bir kısmı gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 2000 yılında erişkin nüfusun %26.4’ünde hipertansiyon olduğu saptanırken, bu rakamın 2025 yılında %29.2’ye ulaşacağı öngörülmüştür¹³. Türkiye de 26 il ve 4992 birey üzerinde yapılan çalışmada hipertansiyon prevalansı kadınlarda %36.1 erkeklerde %27.5 olarak tesbit edilmiş ve yaş ile birlikte hipertansiyon oranlarının da arttığı görülmüştür¹⁴.

Birçok hastalıkta olduğu gibi global bir sorun olan diyabet hastalığının etiyolojisinde suçlanan tüm faktörler bilim dünyası tarafından araştırılmaktadır. Özellikle hastalıkların etiyolojisinde genetik faktörlerin rolü ve genetik faktörlere bağlı olarak ilaç hedeflerinin etkinliğinin bireysel farklılıklar gösterdiği gözönüne alındığında ilaç etkinliği, toksisitesi ve tedavi sürecinin gidişatı açısından araştırmalar oldukça önemlidir. Kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, romatolojik hastalıklar, kanser gibi birçok hastalığın yanı sıra laboratuvar çalışmalarında da deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin (SOR) ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı ve antioksidan sistemin bozulduğu görülmüştür. Dolayısıyla oksidatif stres nedeniyle serbest radikallerin artması diyabetin komplikasyonlarını da artırmaktadır¹⁵.

Endojen yada ekzojen olarak meydana gelen serbest radikallerin bertaraf edilmesinde vücutta antioksidan enzim sistemleri (glutatyonperoksidaz, superoksit dismutaz), DNA onarım enzimleri (OGG1, APE I vb.) ve metabolize edici enzim sistemleri (GST, CYP vb.) gibi birçok onarıcı ve koruyucu sistemler bulunmaktadır. Bu sistemler aracılığıyla serbest radikallerin meydana getirdiği makromoleküler seviyedeki hasarlar

giderilebilmektedir. Ancak, onarım kapasitesi bireysel farklılık göstermektedir bu da bireyin genetik yapısına bağlıdır.

Glutasyon (GSH) serbest tiyol grubu (-SH) içeren antioksidan, antitoksin ve enzim kofaktörü olan ve glisin-sistein-glutamattan oluşan bir tripeptiddir. Oksidatif stres ile mitokondride GSH tükenebilir. Dolayısıyla SOR toksik etkilerine karşın savunma sistemi bozulur ve hücrelerde hasar oluşur^{16,17}. Yapılan çalışmalarda iyi kontrol edilememiş diyabet hastalığında glutasyon enzim sistemindeki yaygın polimorfizm nedeniyle glutasyon konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir¹⁸.

İnsanlardaki genom farklılıkları, immün cevabın ve ilaç etkinliğinin kişiden kişiye farklılık göstermesi, insanların hastalıklara karşı yatkınlıklarının en büyük nedeni olarak gösterilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar diyabet hastalığında genetik faktörlerin rolünü ve önemini ortaya koymuştur. Tamamen diyabet hastalığı ile sonuçlanan tek bir genetik defekt veya mutasyon bugüne kadar ortaya konmamıştır. Yani diyabet polijenik bir hastalıktır. Etiyolojide yaklaşık 38'e yakın gen (ACE insersiyon delesyon gen, insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) gen, östrojen reseptör alfa gen, peroksizom proliferatör aktivatör reseptör γ 2 gen vb) sorumlu tutulmaktadır²⁷.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetin oksidatif stresle olan ilişkisinden dolayı, GST gen polimorfizmleri ve diyabet arasındaki ilişki de incelenmektedir. Ancak, diyabet ve OGG1 gen polimorfizmlerini inceleyen sadece tek bir araştırma makalesi mevcuttur.

- Diyabet hastalığının etiyolojisinde SOR'nin ve oksidatif DNA hasarındaki artışın diyabetin indüklenmesinde rol oynaması,
- GST'ların oksidatif strese karşı çok önemli bir koruyucu mekanizma olması,

- OGG1 geninin serbest radikallerin neden olduğu oksidatif DNA hasarlarında biyogösterge olarak rol oynaması
- Söz konusu genlerde yaygın polimorfizmlerin bulunmasının önemli bireysel farklılıklar yaratması
- İki farklı fonksiyonel role sahip genlerdeki polimorfizmlerinin kombine etkisini analiz edilmesinin hastalıkla olan ilişkiyi güçlendirdiği düşünülerek

çalışmamızda GST gen polimorfizmlerinin ve OGG1 gen polimorfizmlerinin Tip 2 diyabetteki rolünü araştırdık.

Bu çalışmada :

- Tip 2 diyabetli hastalarda GST genlerinden GSTM1-GSTT1-GSTP1 ve DNA onarım geni OGG1 Ser326Cys gen polimorfizmlerinin analiz edilerek kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Söz konusu gen polimorfizmleri ile diyabet ve obezite arasındaki ilişkinin araştırılması
- Tip 2 diyabetli hipertansif ve obez hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması ve GSTM1-GSTT1-GSTP1-OGG1gen polimorfizmlerinin etkisini araştırılması
- GST gen polimorfizmleri ve OGG1 gen polimorfizmlerinin ikili, üçlü ve dörtlü gen-gen kombinasyonları ile Tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin araştırılması, sonuçların tek gen polimorfizmlerle elde edilen verilerle karşılaştırmasının yapılması

amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgi

Diabetes Mellitus (DM) hastalığı pankreasın yeterli miktarda insülin salgılayamadığı veya vücudun üretilen insülini yeterli kullanamadığı kronik bir hastalıktır. Hiperglisemi, dislipidemi, glukozüri¹⁹ ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreder. DM kronik süreçte vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açar. Morbidite ve erken mortalite riski yüksek bir hastalıktır. Çocukluk çağı ve adolesan dönemde en sık görülen metabolik hastalıktır².

2.1.2. Epidemiyoloji

2007 Amerikan Diyabet Birliği (ADA)verilerine göre ABD de toplam 23.6 milyon çocuk ve yetişkinde diyabet tesbit edilmiş olup (populasyonun %7.8) diyabet tesbit edilen popülasyon etnik olarak incelendiğinde grubun %6.6 beyazlar, %7 Asya kökenli Amerikalılar, %11.8 siyahlar, %10 Latin Amerikalıların oluşturduğu görülmüştür. Latin Amerikalı grup incelendiğinde ise %8.2 Kübalılar, %11.9 Meksika kökenli Amerikalılar, %12.6 ise Porto Riko kökenli olduğu tesbit edilmiştir²⁰.

Ginter ve arkadaşları 21. yüzyılın pandemisi olarak tanımladıkları diyabet hastalığının özellikle Suudi Arabistan gibi zengin ülkelerde obezite nedeniyle arttığını, Amerika, İsviçre ve Avusturya'da yetişkin nüfusun %10'nun diyabetik iken Norveç, Çin ve İzlanda'da diyabet prevalansının düşük olduğunu, Kuzey Amerika'da diyabetik kadınlarda diyabetin en büyük sebebinin %90 oranda obezite olduğunu, aynı şekilde 21. yüzyılın ilk 30 yılında diyabet görülme sıklığının Orta Doğu, Orta Afrika, Hindistan ve Latin Amerika'da 2.5 kat artacağını bildirmektedirler²¹.

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'na göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7.2 iken, 2008 yılında ise oranın %11.3'e kadar arttığı gösterilmiştir^{22,4}.

2.1.3. Tanı

Amerikan Diyabet Birliği'ne göre diyabet tanısı, açlık kan şekerinin venöz plazmada ardışık en az iki ölçümde 126 mg/dl veya üzerinde olması ile konur. Ayrıca günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın venöz plazmada ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl. nin üzerinde olması ve buna polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi de tanı koymak için yeterlidir (Tablo 1)^{23,24}.

Tablo 1: Diyabet Tanı Kriterleri

1. Diyabete özgü semptomlara ek olarak günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glikoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması.
2. Diyabet semptomlarının varlığı: poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı
3. Açlık plazma glikoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması: En az 8 saatlik tam açlık sonrası
4. Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması

Açlık plazma glikoz düzeyi 110-126 mg/dl arasında olan hastalarda bozulmuş glukoz toleransı olup olmadığı, Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak anlaşılır. Testin 2. saatinde kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur (Tablo 2)²³.

Tablo 2: Tip 2 DM da Oral Glukoz Tolerans testi ile değerlendirme

OGTT sırasında 2. saat plazma glikozu
Normal <140 mg/dl
Bozulmuş glikoz toleransı ≥ 140 ve <200 mg/dl
Diyabet ≥ 200 mg/dl

Diyabet tanısı ve komplikasyonlarından korunma için insülin direnci ve glikolize hemoglobin gibi değerlerden de faydalanılır.

İnsülin direnci; kas, karaciğer, yağ dokusu gibi hedef dokuların insüline cevabının azalması, insülinin görevini yapamaması ve pankreasdan daha fazla insülin salgılanmasıdır. İnsülin direnci olan kişilerde kanda insülin artar. Diyabet hastalığı, obezite, polikistik over sendromu ve kardiyovasküler hastalıklarda insülin direnci görülür. Tanı için; insülin direncini gösteren HOMA-IR (homeostasis model assement of insülin resistance) testi kullanılır. Homa IR değeri insülin direnci olan hastalarda artmıştır. En basit hesaplama yöntemi²⁵:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{açlık insülin } \mu\text{U/ml} \times \text{açlık glikoz mmol/L}}{22.5}$$
 şeklindedir. HOMA-IR'nin 2.5'un üzerinde olması insülin direnci olduğunu gösterir.

Diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların gelişme ve ilerleme riskine karşın glisemik kontrolün takibi için “glikozile hemoglobin (GHb veya HbA1c)” değeri de kullanılır²⁶⁻²⁸. HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1'in ~%80'ni oluşturur. Tedavi hedefi olarak ADA, GHb konsantrasyonunun < %7 tutulmasını önermektedir (Tablo 3)²⁸.

Tablo 3: HbA1c İle Ortalama Plazma Glukoz Değerleri Arasındaki İlişki

HbA1c (%)	6	7	8	9	10	11	12
Ortalama plazma glukoz (mg/dl)	135	170	205	240	275	310	345

2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırma

Diyabet hastalığını daha iyi inceleyebilmek için birtakım sınıflamalar mevcuttur. Yaş gruplarına göre juvenil (çocuk) ya da insüline bağımlı DM (IDDM-Tip 1 DM) ve adult (erişkin) ya da insüline bağımlı olmayan DM (NIDDM-Tip 2 DM) olarak da değerlendirilebilir ancak

etiyojisinde birçok faktörün suçlanması sınıflandırmanın etiyojiye göre düzenlenmesini sağlamıştır (Tablo 4)²⁹.

Tablo 4: Etiyopatojeneze göre Diabetes mellitusun sınıflandırılması

I. Tip 1 diyabet (pankreas β hücre hasarına bağlı oluşan insülin eksikliği sorumludur)
A) Otoimmün nedenli
B) İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (değişken derecede insülin rezistansı, rölatif insülin eksikliği vardır)
III. Diyabetin diğer spesifik tipleri
A) Pankreas β hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları
1. MODY (Maturity-onset diabetes of young-gençlerde erişkin tipi diyabet)
2. Mitokondrial DNA mutasyonları
3. Wolfram sendromu (DIDMOAD sendromu)
B) İnsülin etkisindeki genetik defektler
1. Tip A insülin rezistansı
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Lipoatrofik diyabet
C) Ekzokrin pankreas hastalıkları
1. Pankreatitis
2. Travma/Pankreatektomi
3. Kistik fibrozis
4. Hemokromatozis
5. Neoplaziler
D) Endokrinopatiler
1. Akromegali
2. Cushing hastalığı
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
E) İlaç ve kimyasal maddelere bağlı
1. Vacor (rodentisid)
2. Pentamidin
3. Nikotik asit
4. Glukokortikoidler
5. Diazoksit
6. β adrenerjik agonistler
7. Tiazidler
8. Dilantin
9. Siklosporin (immün supresif)
10. Takrolimus (immün supresif)
F) Enfeksiyonlar
1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirus
G) Nadir formlar
1. "Stiff-man" sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikorları
H) Genetik sendromlara eşlik eden diyabet
1. Down sendromu
2. Turner sendromu
3. Klinefelter sendromu
3. Prader-Willi sendromu
4. Bardet- Biedl sendromu
IV. Gestasyonel diyabet
V. Neonatal diyabet

2.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağlı Diabetes Mellitus)

İdiyopatik ve immün kaynaklı olabilir. İdiyopatik grubun etiyolojisi bilinmemektedir insülin eksikliğine bağlı olup otoimmünite bulguları yoktur. İmmün kaynaklı grupta ise; etiyolojide genetik yatkınlık, pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucu oluşan otoimmünite ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Hastalığın insidansı 10-14 yaş arasında pik yapmaktadır³⁰. Tip 1 diyabetin başlangıcı akut olup, klinik belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında geçen süre kısadır. Pankreasın insülin salgısındaki eksikliğine bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikler klinik bulgulardan sorumludur. Glukozun kullanımı bozulmuş, glukozun glikojene dönüşümü azalmış, glukozun hücre içinde glukozu yıkımı (glikojenoliz) ve glukozun yeniden yapımı (glukoneojenez) artmıştır³¹. Sonuçta hiperglisemi ve buna bağlı poliüri (çok idrar çıkarma), polidipsi (çok su içme), polifajiye (çok yemek yeme) rağmen kilo kaybı, halsizlik gibi bulgular görülür. Tuvalet eğitimi almış bir çocukta enürezisin (gece işemeleri) başlaması diyabetin bir bulgusu olabilir³².

Geffken ve arkadaşlarının 203 tip 1 DM tanısı almış çocuklarda yaptıkları çalışmada enürezis görülen çocuklarda enürezis olmayan gruba göre klinik semptomların arttığı gösterilmiştir³³.

2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağlı Olmayan Diabetes Mellitus)

Prevalans ve insidansının oldukça yüksek olması, akut ve kronik komplikasyonlarının ciddiyeti nedeniyle bugün hakkında halen en çok araştırma yapılan hastalık grubudur.

Hastaların çoğunluğu obez olup hastalarda insülin rezistansı ve rölatif insülin eksikliği vardır. Vakaların çoğu başlangıçta ve takiplerinde genellikle insülin tedavisine gereksinim göstermezler. Uzun süre semptom

göstermediklerinden geç tanı alırlar. Asemtomatik süreyi takiben poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi klasik diyabet belirtileri ortaya çıkar^{23,24,34}.

2.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk faktörleri

- Yaş: Sıklıkla 45 yaş üzerinde ortaya çıkar⁴⁰.
- Obezite: BKİ 27 kg/m² üzerinde olan bireyler^{45,37}
- Genetik: 1. derece akrabalarında diyabet olanlar^{44,35}
- Hipertansiyon: Kan basıncı 140/90 mm Hg üzerinde olanlar^{43,36}
- Düşük HDL Kolesterol (<35mg/dl olanlar)⁴²
- Yüksek trigliserit düzeyi (>250mg/dl olanlar)³⁷
- Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)^{38,39,46}
- Bozulmuş açlık glukozu³⁷
- Etnik faktörler^{39,20}
- Yaşam şekli²¹

2.1.6.2. Diyabet Hastalığının Komplikasyonları

Başlıca akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Kronik komplikasyonlar, mikrovasküler ve makrovasküler olarak ayrılır.

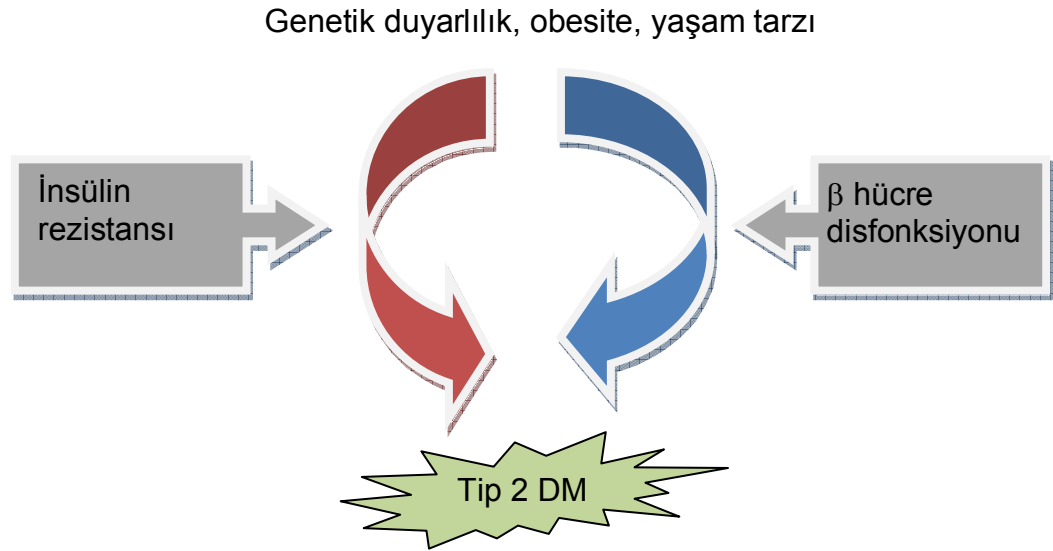
Akut Komplikasyonlar: Diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik koma, hipoglisemi, laktik asidoz⁴⁷

Kronik Komplikasyonlar: Mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner serebral, retinal, periferik arter hastalığı)⁴⁸

2.1.6.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyoloji

Diyabet hastalığında mevcut kronik hipergliseminin süresi ve derecesi arttıkça komplikasyonların şiddetinin de arttığı görülmektedir. Diyabetik hiperglisemi patogenezinde suçlanan faktörler^{41,49-54}:

- Pankreasdaki β -hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu meydana gelen insülin yetmezliği ve insülin direnci (Şekil 1)⁴¹
- Beta hücre insülin salgısının bozulması, pankreas beta hücrelerinde insülin salgılanmasının azalması ya da azalmış doku yanıtı
- Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormallikler.
- Oksidatif hasar, SOR artışı ve DNA hasarı olarak sayılabilir.

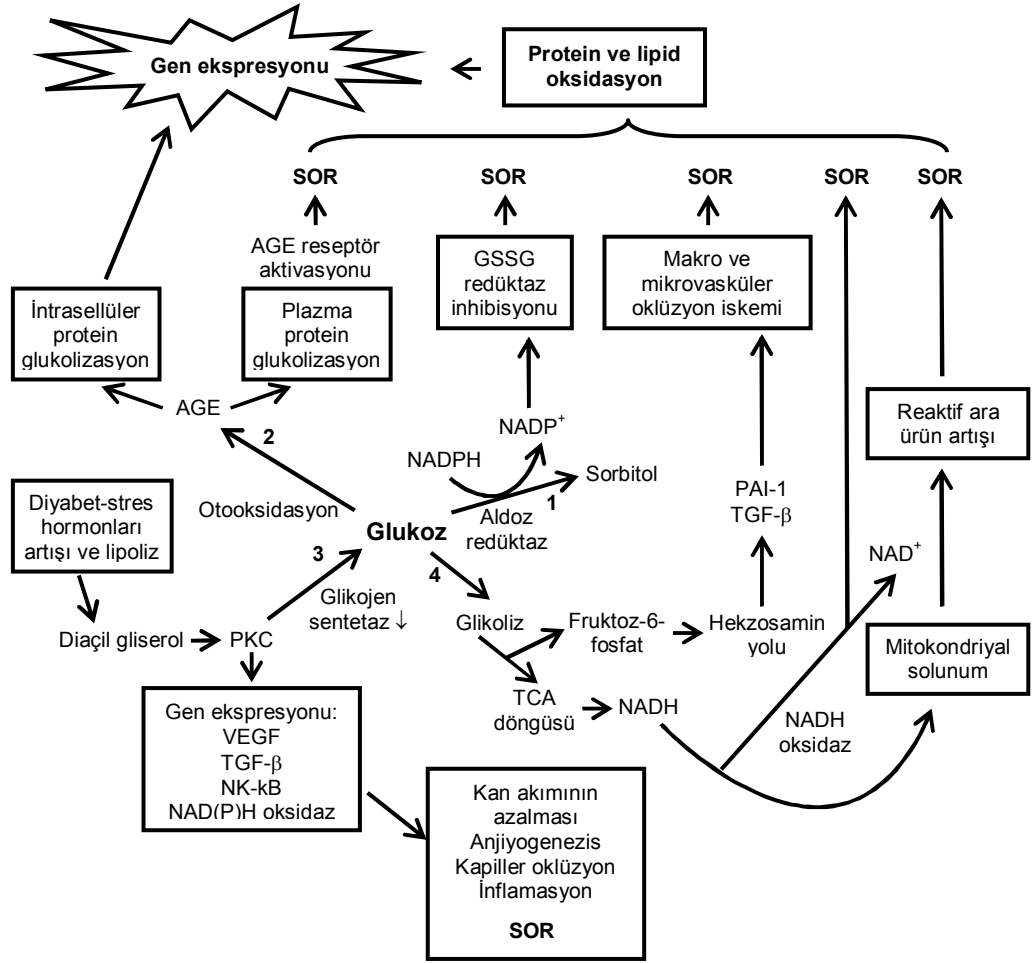


Şekil 1: Tip 2 DM de İnsülin rezistansı ve β -hücre disfonksiyonu

2.1.7. Diyabet Hastalığında Oksidatif Hasara Bağlı DNA hasarı

Diyabet hastalığı sonucu oluşan akut ve kronik komplikasyonların patogeneğinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır.

Metabolik sürecin bir parçası olarak hücreler daima süperoksit anyon, hidrojen peroksit, nitrik oksit, hidroksil radikalleri gibi SOR üretirler (Şekil 2)⁶⁷. Bu serbest radikaller; katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler ve A, E, C vitamini gibi enzimatik olmayan oksidanlardan oluşan bir antioksidan savunma sistemi ile daha zayıf bir moleküle dönüştürülür ya da nötralize edilirler. Serbest radikaller hızlı bir şekilde artarsa antioksidan sistem buna ayak uyduramaz ve serbest radikalleri nötralize edemez. Böylece serbest radikallerin lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküllere saldırısı sonucu hücrede hasar meydana gelir⁵⁵. Dolayısıyla, oksidan oluşumu antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidanlar yönüne bozulması vücutta “Oksidatif Stres” durumunu ortaya çıkarır⁵⁶. Diyabet hastalığında oksidatif hasarın göstergesi olan lipid peroksidasyon, protein oksidasyonu ve okside LDL artmıştır^{56,57}.

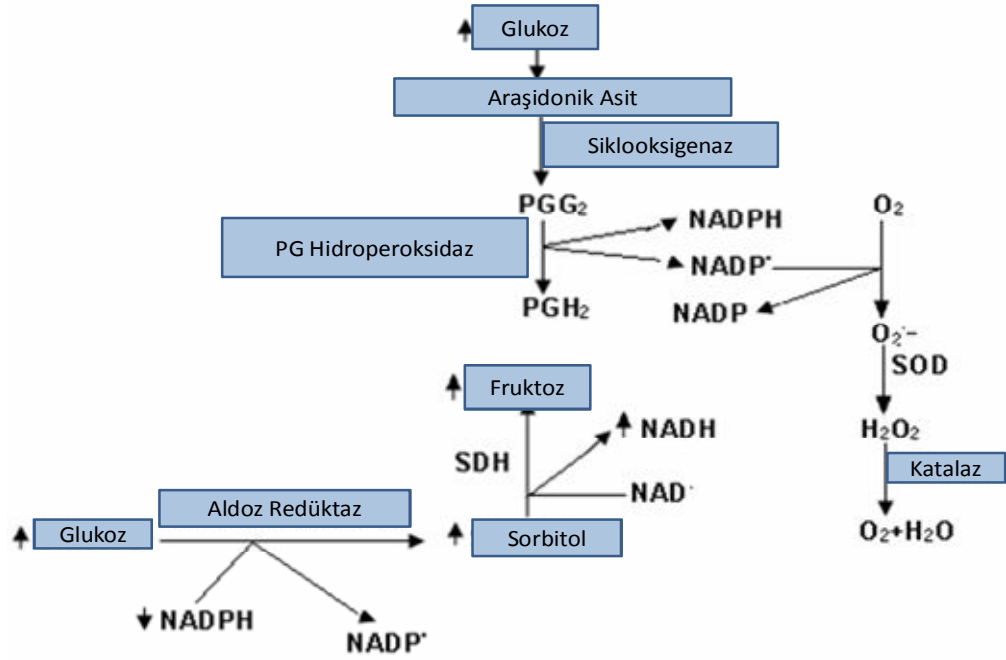


Şekil 2: Hücrede hipergliseminin aktive ettiği sinyal mekanizmaları

Diyabette kronik hiperglisemi ile ortaya çıkan oksidatif stres mekanizmalarını şu şekilde sıralayabiliriz:

Polyol yolu aktivitesi:

Glikoz aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenazı kullanarak önce sorbitole sonra fruktoza dönüşür. Bu kimyasal reaksiyonda NADPH kofaktör olarak kullanılır. NADPH fazla kullanılırsa (polyol yolu aktivasyonu) antioksidan savunma sistemi bozulur, hücrede oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres ise insülin direncini artırır. Biriken sorbitol ve fruktoz, intrasellüler osmolaritenin artmasına, hücre içine su girmesine ve iyon pompalarının çalışmasını bozar (Şekil 2-3). Bu durum retinada fonksiyon kaybına neden olur^{58-61,67}.



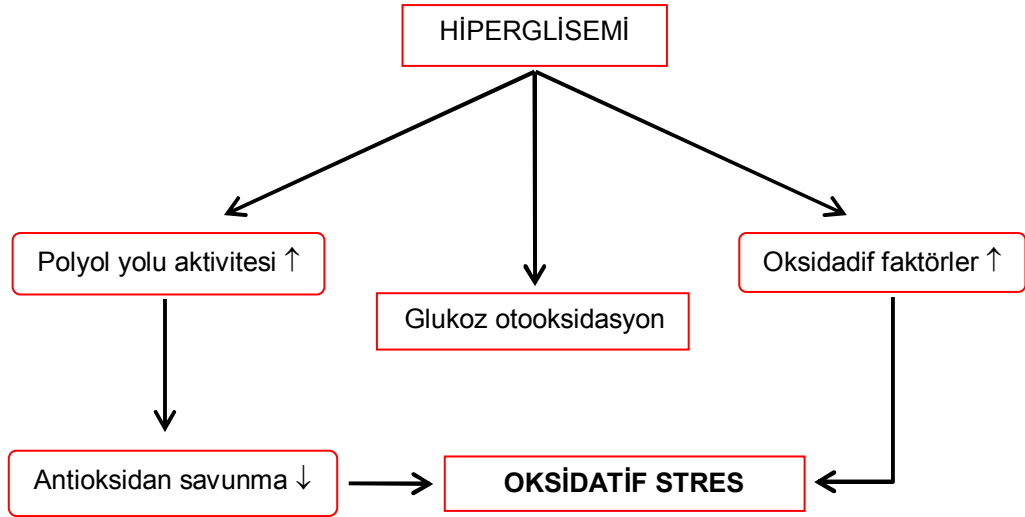
Şekil 3: Polyol yolu

İleri glikolizasyon ürünlerinin oluşması (AGE advanced glycated end products):

Hiperglisemi, aminoasitlerin ve proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonuna yol açarak en son geri dönüşümü olmayan kararlı moleküller olan advanced glycated end products denen ileri glikolizasyon son ürünlerine dönüşmektedirler. AGE ler makrofaj gibi hücrelere bağlanır ve hücrelerin proliferasyonuna, ekstrasellüler matris sentezine, hücre hipertrofisine, nitrik oksit sentezinin engellenmesine yol açmaktadır. AGE birçok diyabet komplikasyonunda rol alır. Makrofaj ve monositlere AGE nin yapışmasında artışla destrüktif hücrelerin stümlüsüne duyarlılığı artar ve çok fazla sitokin salınımında artış olur^{62,63,67}.

Antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler:

Diyabette rol oynayan serbest radikaller; süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, nitrik oksid olarak sayılabilir. Sağlıklı kişilerde serbest radikal maruziyeti ile antioksidan sistem aktivitesi denge halindedir. Diyabette bu denge bozulur. Hiperglisemi nedeniyle SOR çok hızlı oluşur ancak bu duruma karşı antioksidan savunma sistemi yetersiz kalır. Özellikle glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan parametrelerin miktarının azalması serbest radikalleri artırır (Şekil 4)⁶⁸. Serbest radikaller ise lipid, protein ve nükleik asitle birleşerek ve membran bütünlüğünün kaybolmasına, proteinlerde yapısal-fonksiyonel değişiklik olmasına, mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Diyabet hastalığında ilerleyen dönemde komplikasyonların etkisini azaltabilmek için dengenin antioksidanlar lehine artırılması gerekmektedir⁶⁴⁻⁷².

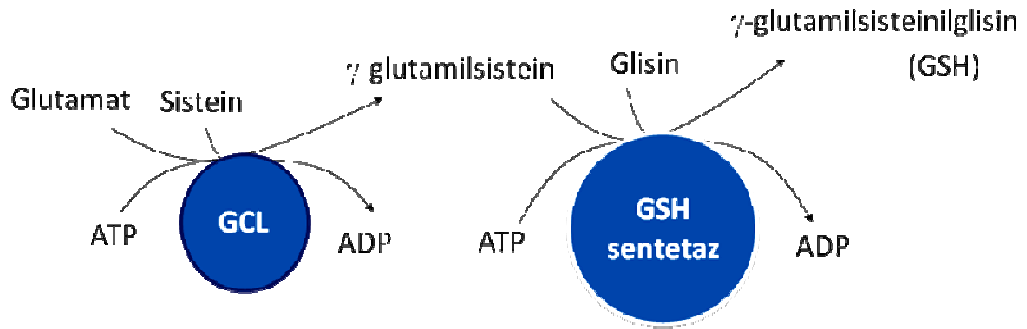


Şekil 4: Serbest radikallerin etkisi ile hipergliseminin neden olduğu komplikasyonlar

2.1.8. Glutasyon

Glutasyon (gama-glutamilsisteinilglisin, GSH) metabolizması; ya doğrudan glutasyonun detoksifikasyon etkisinin azalması sonucu hidrojen peroksid, lipid peroksidler gibi SOR artmasını sağlayarak ya da glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin azalmasına bağlı olarak bozulur. Glutasyon aynı zamanda askorbat, alfa tokoferol gibi antioksidanların aktivitesini artırır.

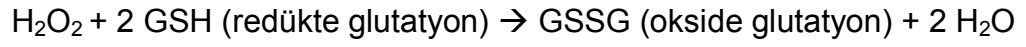
GSH, serbest tiyol grubu (-SH) içeren tripeptid olup, antioksidan, antitoksin ve enzim kofaktörü olan glisin, sistein ve glutamattan oluşur. Memeli hücrelerinde en sık olarak karaciğerde bulunur. Ayrıca γ -glutamilsistein sentetaz ve glutasyon sentetaz enzim reaksiyonları sonucunda sentezlenir^{73,74} (-SH sülfidril grubudur, molekülde alışverişi sağlar). Faz II konjugasyon reaksiyonlarında görev alır (Şekil 5)⁷⁵.



Şekil 5: Glutasyon sentezi

Önemli bir antioksidan olan GSH'nin en büyük görevi hücreleri oksidanların zararlı etkilerinden korumaktır. Diğer görevleri arasında hücrenin membran bütünlüğünü korumak, protein, DNA onarımı, aminoasit transportunda rol almak, immün yanıtı düzenlemek, metallerle birleşip metal kompleksi oluşturarak hücreyi metallerle karşı korumak, prostaglandin sentezi ve prostasiklin oluşumu, sayılabilir⁷⁵⁻⁷⁷. Ayrıca; oksidatif stres ürünlerinin, kemoterapide kullanılan ilaçların detoksifikasyonunda görev alır^{74,77,78}.

Hücrede redükte glutatyon, sülfidril grubundan su oluşturmak ve hidrojen peroksidin (H_2O_2) detoksifikasyonunu yapabilmek için hidrojen peroksit ile birleşerek glutatyon peroksidaz (GSH-Px) etkisi ile okside glutatyon (GSSG) dönüşür. GSH-Px hücre içinde lipidleri peroksidasyondan koruyan önemli bir enzim olup selenyum içerir. Substratı ise GSH'dır.⁷⁹



H_2O_2 'lerin indirgenmesi ile oluşan GSSG ise glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyonla tekrar GSH'a dönüşür⁷⁹.



GSH-Px'ın hücredeki dağılımı glutatyon redüktaza bağlıdır. Her iki enzim de sitozolde en yüksek konsantrasyonda bulunur. Hücrede oksidatif stres ile reaksiyon dengesinin bozulması GSH'nın tüketilmesine neden olur.

GSH seviyesinin düşmesi, hücreleri SOR'ne karşı savunmasız bırakır ve hücre hasarına neden olur. Yapılan çalışmalarda diyabet, akciğer hastalıkları, siroz, Parkinson gibi hastalıklarda GSH konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir⁸⁰⁻⁸².

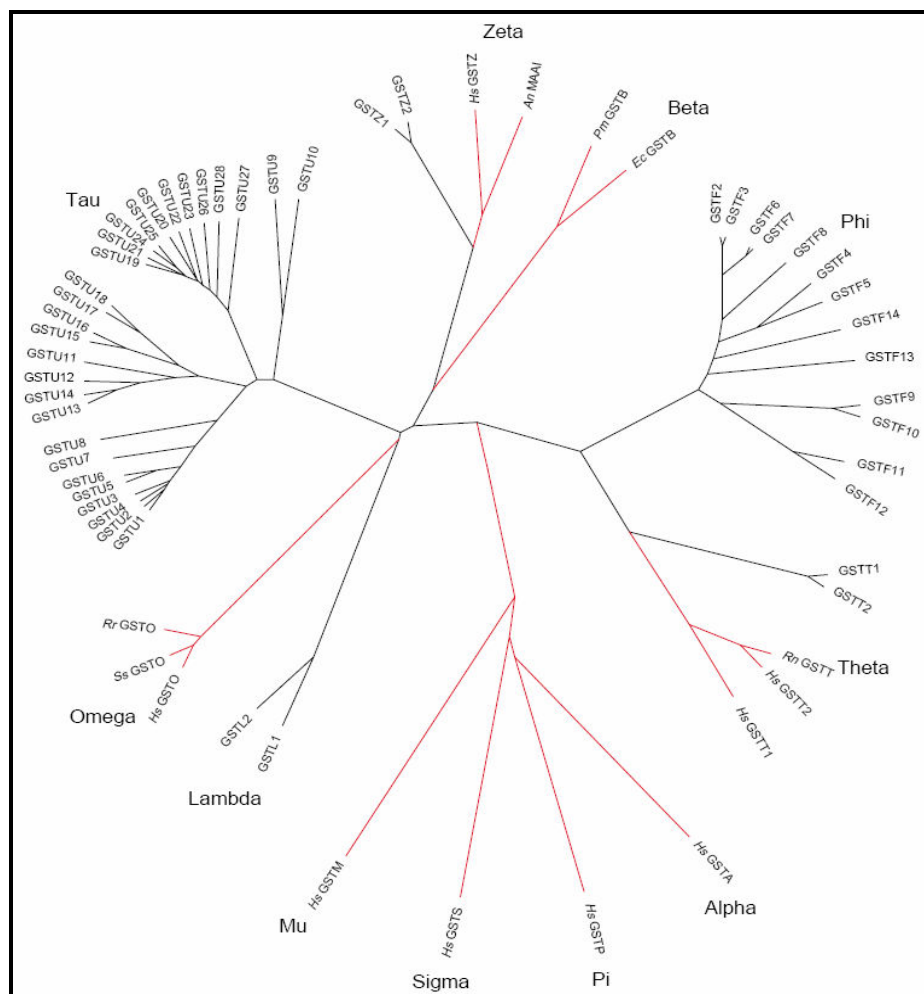
Yamanaka ve arkadaşları streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanların karaciğerinde GST aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir⁸³.

Giron ve arkadaşları 5 hafta boyunca %5 ayçiçeği, zeytinyağı ya da balık yağı ile beslenen streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer ve ince barsaklarını incelemiştir. İnceleme sonucunda ince barsağın jejunum ve ileum bölümlerinde GST enzim aktivitesinin arttığını

ayrıca jejunumda GST alfa ve mu izoenzimlerinin, ileumda ise pi izoenziminin aktivitesinin arttığını göstererek barsaklarda serbest radikal nedeniyle meydana gelen oksidatif hasara karşın GST enzimlerinin önemli düzeyde koruyucu rolü olduğunu vurgulamışlardır⁸⁴.

2.1.8.1. Glutatyon S Transferaz Ailesi

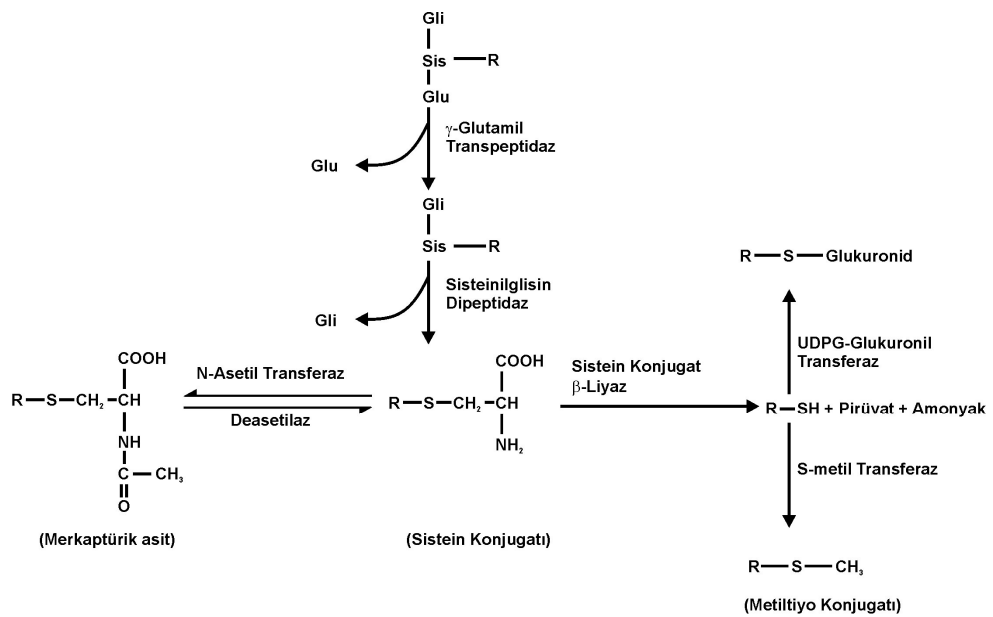
GST, ksenobiyotiklerin reaksiyonunu, endojen bileşiklerin detoksifikasyonu ve biyotransformasyonunu glutatyon ile katalizleyen faz II konjugasyon enzimleridir. GST ailesi, Alfa (A), mu (M), pi (P), sigma (S), teta (T), kappa (K), zeta (Z) ve omega (O) olmak üzere 8 sınıfa ayrılır (Şekil 6)⁸⁵.



Şekil 6: GST filogenetik aile

GSH molekülündeki sülfidril (-SH) grubu ksenobiyotiklerin elektrofilik merkezlerine bağlanarak ksenobiyotikleri nötralize eder. GST ların başlıca 3 önemli görevi vardır. Bunlar; detoksifikasyon, hücre içinde proteinlerin taşınmasına yardımcı olmak, organ toksisitelerine katkıda bulunmak olarak sayılabilir. Detoksifikasyon görevini konjugasyon ya da indirgeme yolu ile sağlar. Faz II reaksiyonu olan konjugasyonda etki katalitik ile ya da katalitik olmadan sağlanır. Faz II reaksiyonlarında birinci fazda lipide çözünen ksenobiyotikler daha polar moleküller haline geçer. İkinci fazda ise endojen maddelerle birleşen bu polar metabolitler inaktif şekilde eliminasyona uğrarlar.

GSH dan peptid bağlarının hidrolizi ile glutamat ve glisin ayrılmasıyla birçok ksenobiyotiğin atılım yolu olan sistein konjugatına dönüşür (Şekil 7). Bunun için; önce bir glutatyon konjugatı oluşur, sonra γ -glutamiltranspeptidaz tarafından glutamik asidin ayrılmasıyla sisteinil glisin konjugatına dönüşür. Ardından sisteinil glisin dipeptidaz tarafından glisinin ayrılmasıyla sistein konjugatı oluşur. Sistein konjugat, beta liyaz (C-S lyase) aracılığıyla reaktif türevlere dönüşür ya da N asetil transferaz deasetilaz aracılığı ile merkaptürik asit şeklinde atılır^{85,86}.



Şekil 7: GSH metabolizması

2.1.9. Diyabet Hastalığında DNA Hasarı

DNA, yaşam boyunca endojen (oksidatif metabolizma, SOR, DNA'nın spontan değişimleri, immünolojik faktörler) ve ekzojen ajanlar (ultraviyole radyasyon, radon, aflatoksin, tütün, kemoterapötik ajanlar) tarafından sürekli olarak değişimlere maruz kalır. Mevcut etkenler ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-Protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlar meydana gelir. DNA'da meydana gelen oksidatif hasarın yaşlanmada, Alzheimer hastalığında, diyabette, aterosklerozda, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklarda, kanserde, yoğun bakım ünitelerinde sepsis tanısı alanlarda arttığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır⁸⁷⁻⁹⁰.

2.1.9.1. DNA Onarım Mekanizmaları

Genomu DNA hasarından korumak için organizmada onarım mekanizmaları harekete geçer. Genetik bütünlüğü koruyabilmek için onarım şarttır ve bu süreç DNA onarım enzimleri ile gerçekleştirilir. Replikasyondan önce onarım olmazsa organizmada mutasyonlar, malign tümörler, hücre ölümü gibi bir dizi istenmeyen sonuçlar doğar. Araştırmacıların esas amaçları DNA onarımını sağlayan enzimlerin ekspresyonunu artırarak normal hücrelerin direncini artırabilmektir.

DNA onarımı majör olarak DNA çift zincir kırığı onarımı ve baz hasarı onarımı olarak iki başlıkta toplanabilir:

DNA Çift-Zincir Kırığı Onarımı: Homolog DNA ile rekombinasyon aracılığıyla, homolog bir kromozomdan faydalanmaksızın DNA uçlarının bağlanması yolu ile ya da oksidatif hasarın onarılması için özel glikozilazlar kullanmak yolu ile onarılır.

Baz Hasarı Onarımı: Hasarın doğrudan enzim aracılığı ile geri döndürülmesi yolu ile (Direct Reversal), yanlış yerleştirilen ve hasarlı

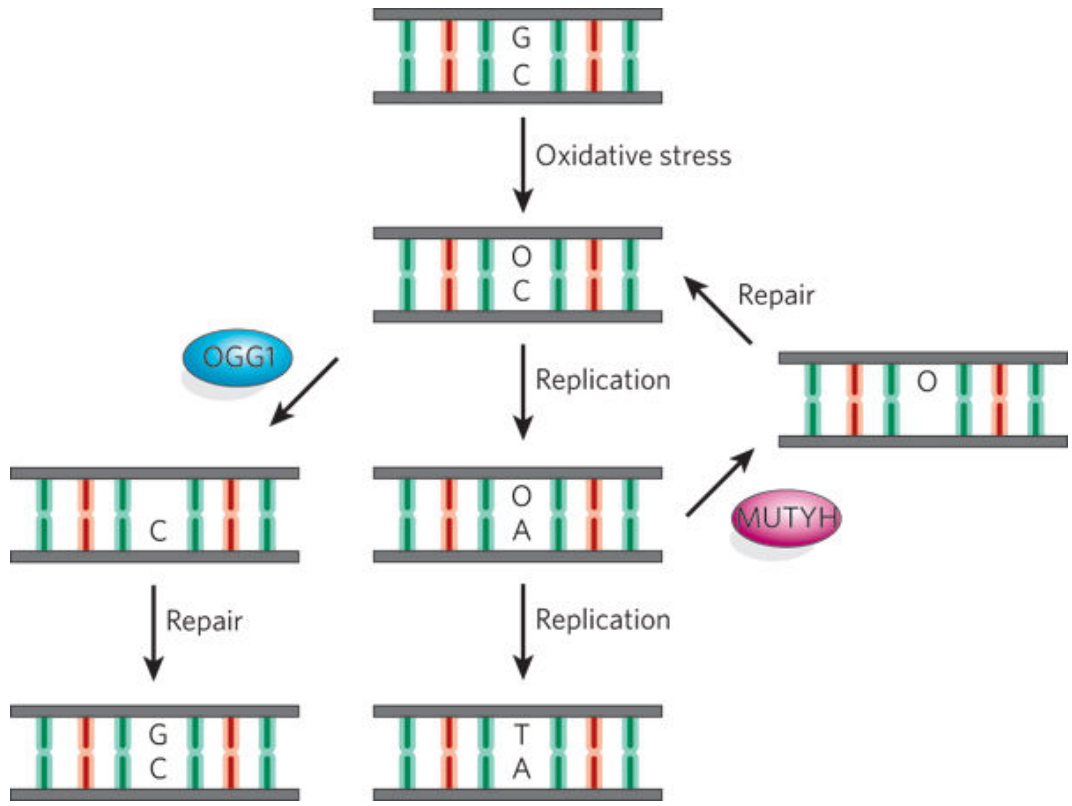
bazları uzaklaştırmak için baz çıkarma yolu ile (Base Excision Repair/BER), nükleotid çıkarma yolu ile (Nucleotide Excision Repair / NER), transkripsiyona bağlı onarım yolu ile (Transcription Coupled Repair/TCR)ya da hatalı eşleşmeleri onarma yolu ile (Mismatch Repair) sağlanır⁸⁷⁻⁸⁹.

İnsanda DNA onarımı ile bağlantılı 150 kadar genin analizi tamamlanmıştır. DNA onarım genleri iki alt gruba ayrılabilir:

- 1) DNA onarımında sinyal iletimi ve onarımın düzenlenmesi ile ilgili genler,
- 2) Hatalı eşleşme onarımı, baz çıkarma onarımı, nükleotit çıkarma onarımı gibi ayrı onarım mekanizmaları ile ilgili genler⁹⁰

Bu genler arasında OGG1, ERCC1, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XPC, XPD, XPF, BRCA2, MRE11, NBS1, Ku70/80, LIG4, RAD...vb. gibi genleri sayabiliriz⁹¹.

DNA'yı oluşturan nükleik asit bazları arasında yer alan guanin oksidatif hasara karşı çok duyarlıdır. Bu durum guanini SOR nin hedefi haline getirir. DNA replikasyonu sırasında yanlış eşleşme ile GC'den AT'ye dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi artırır. Bu nedenle guaninin yükseltgenme ürünlerinden biri olan İnsan dokularından izole edilen DNA'daki 8-OHdG'nin ölçümü DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilir ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır. 2-Deoksiguanizin (2-dG), DNA'nın bileşenlerinden biri olup oksijenle yükseltgendiğinde 8-Hidroksi-2-deoksiguanizin'e (8-OHdG) dönüşür. 8-OHG lezyonlarının onarımı ise 8-hidroksiguanin DNA glikozilaz (OGG1) enzimi ile baz çıkarma yolu ile yapılır^{87,92}. Bu enzim aktivitesinde azalma, DNA hasarının mevcudiyetini gösterir (Şekil 8)⁸⁷.



Şekil 8: OGG1 onarım yolu

Hinokio ve arkadaşları oksidatif stresin DNA da 2 deoxyguanosinin 8 oxo deoxoguanosine dönüşümünü artırması ve diyabet komplikasyonlarının patojenezinde hiperglisemi sonucu oksidatif DNA hasarının önemli yer tutması nedeniyle 53 tip 2 diyabet tanısı konmuş hasta ve 39 kontrol grubu idrarı ve kan mononükleer hücrelerinde 8-oxo, 2'-deoxyguanosine miktarını HPLC-electrokimyasal saptama metodu ile ölçmüşler, hasta grubu idrarında ve mononükleer hücrelerde kontrol grubuna göre 8-oxo, 2'-deoxyguanosine salınımının arttığını göstermişlerdir⁹³.

2.2. Obezite

2.2.1. Obezite Hakkında Genel Bilgi

Obezite, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik sonucu vücuttaki yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ve sonuçta vücutta normalden fazla yağ birikmesidir. Başka bir deyişle yağ miktarının total yağ miktarına göre oranı erkeklerde %25 kadınlarda %30'dan fazla olmasıdır⁹⁴.

2.2.2. Obezite Epidemiyoloji

DSÖ verilerine göre dünyada 400 milyonun üzerinde obezite hastası olduğu ve bu sayının 2015 yılında 700 milyona ulaşacağı düşünülmektedir.

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 1990 çalışmasına göre; BKİ 30 kg/m² üstü obezite olarak değerlendirildiğinde; 30 yaş üstünde Türk erkeklerinde %25.2, kadınlarda %44.2 oranında obezite saptanmıştır. Aynı grubun 2002 yılı verilerine göre; 31-49 yaş erkeklerde %24.8 ve 50 yaş üstü erkeklerde %25.7 oranında obezite tesbit edilmiştir. Kadınlarda ise 31-49 yaş arasında obezite prevalansının %38 iken 50 yaş üstünde %50.2 olduğu ve önemli ölçüde arttığı görülmektedir. Obezite prevalansı 1990'da benzer yaşta erkeklerde %12.5 iken, 2002 de iki kat artmıştır. Elli yaş ve üzerindeki kadınlarda prevalans 1990 yılında %40'tan az iken, 2002 de %50'ye yükselmiştir⁹⁵⁻⁹⁷.

Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi (TURDEP)1999 yılı araştırmasına göre; BKİ 30 kg/m² olanlar obez olarak değerlendirildiğinde, Türkiye de obezite oranı %22.3 bulunmuştur. Tüm yerleşim birimleri ve coğrafi bölgelerde kadınlarda, görülme sıklığının erkeklerden yüksek olduğu saptanmıştır⁹⁸. 2002 TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) araştırmasına göre ise 23888 kişi üzerinde

yapılan çalışmaya göre ise 20 yaş üzeri kadınlarda obezite görülme sıklığı %35.4'tür^{98, 99}.

2.2.3. Obezite Tanı ve Sınıflama

Obezite tanısında kullanılan pek çok yöntem olmasına rağmen en çok kullanılan değer BKİ ölçümüdür. Vücut ağırlığının boyun karesine oranı BKİ değerini verir. Tablo 5'de DSÖ'nün kabul ettiği sınıflama gösterilmiştir¹⁰⁰.

Obesiteyi; Santral abdominal (android) ve gluteofemoral (jinekoid) obezite olarak ayırabiliriz. Android obesitede abdominal yağ dokusu artar. Dolaşımda serbest yağ asitlerinin (SYA) artması sonucu¹⁰¹, glukoz transportu azalır, insülin rezistansı ve diyabet gelişir. Jinekoid obesite de ise; femorogluteal bölgede yağ dokusu artar. Dolaşımda SYA'nin düşük olması oksidan kapasiteyi artırır¹⁰².

Android ve jinekoid obesite ayrımı bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne oranı ile belirlenmektedir. Bu oranın kadında 0.9 ve erkekte 1.0'den düşük olması 'jinekoid obezite', yüksek olması ise 'android obezite' olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca bel çevresine göre erkekte 102 cm ve kadında 88 cm üzerinde olması sentral obezite, altında olması periferik obezite olarak tanımlanmaktadır¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Tablo 5: DSÖ verilerine göre Beden Kitle İndeksi kg/m² oranına göre obezite sınıflandırma

Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	Sınıflama
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Hafif Obez
30-34.9	I. derece obez
35-39.9	II. derece obez
>40	III. derece obez

2.2.4. Obezitenin Komplikasyonları

Tablo 6'da obezitenin neden olduğu komplikasyonlar verilmiştir¹⁰⁶.

Tablo 6: Obezite komplikasyonları

1. Metabolik-hormonal komplikasyonlar • Metabolik sendrom • Tip 2 diyabet • İnsülin direnci, hiperinsülinemi • Dislipidemi • Hipertansiyon • Gut • Uyku bozukları	• Hormon ve diğer dolaşım faktörü anomalileri - Sitokinler - Ghrelin - Büyüme hormonu - Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks - Leptin - Renin-anjiyotensin sistemi
2. Kardiyovasküler sistem hastalıkları • Serebrovasküler hastalık • Konjestif kalp yetersizliği • Koroner kalp hastalığı • Hipertansiyon • Tromboembolik hastalık	3. Üreme sistemi anomalileri • Hormonal komplikasyonlar: Dişi • Hormonal komplikasyonlar: erkek • Obstetrik komplikasyonlar
4. Solunum sistemi hastalıkları • Obezite-hipoventilasyon sendromu • Uyku apne	5. Sindirim Sistemi Hastalıkları • Safra kesesi hastalığı • Karaciğer Hastalığı
6. Sinir sistemi • Adiposis dolorosa • Psödotümör serebri	7. İmmün sistem disfonksiyonu
10. Cerrahi komplikasyonlar • Perioperatif riskler: anestezi, yara komplikasyonları, enfeksiyonlar, insizyonel herni.	8. Deri hastalıkları
12. Kanser • Meme • Kolon • Serviks, endometrium, over • Safra kesesi • Böbrek • Prostat	9. Göz hastalıkları
	11. Obezitenin mekanik komplikasyonları • Artrit • Artmış karın içi basıncı
	13. Psiko-sosyal komplikasyonlar • Psikolojik komplikasyonlar • Sosyal komplikasyonlar • Ekonomik etki

2.2.5. Obezite Etiyoloji

Obezite etiyolojisinde suçlanan faktörler genel olarak genetik sebepler, metabolizma hızı, kalori alımı, yağ hücreleri miktarı, yetersiz fiziksel aktivite olarak sayılabilir¹⁰⁷.

2.2.6. Obezitenin Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezindeki Rolü

Organizmada yağ dokusu mevcut enerjiyi, yağda eriyen vitaminleri depolama gibi görevlere sahiptir. Yağ dokusu adiposit denen hücrelerden oluşur ve obesitede yağ dokusu artar¹⁰⁸. Yağ dokusundaki adipositlerden salınan adipokin denen proteinlerin hücrede meydana getirdiği etkiler obezite patogenezini daha anlaşılır kılmaktadır^{108,109}. Çünkü artan yağ kitlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit, depresyon ve bazı kanser türleri ve astım gibi pek çok hastalık arasında ilişki bulunmaktadır¹¹⁰⁻¹¹⁶.

Yağ hücrelerine insülin, noradrenalin, adrenalin, kortizon gibi hormonlar etki ederken leptin, adipsin, TNF alfa, IL1, IL6, adinopektin, rezistin gibi sitokin yapısında adipokinler salınır.

Leptin: vücuttaki yağ miktarını ve dengesini korur. İskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin sensitivitesini artırarak düşürür¹¹⁷. Genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob sıçanlarda obezite, hiperfaji ve insülin direnci görülmektedir¹¹⁸.

Adiponektin: hücrede yağ asitlerinin oksidasyonunu artırırken lipid ve glukoz sentezini inhibe eder. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tesbit edilmiştir¹¹⁹. Düşük adiponektin düzeyi, dolaşımdaki SYA düzeyinin artışına ve insülin direncine neden olur¹²⁰⁻¹²².

Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF alfa): obezite ve diyabette insülin reseptörlerinde tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insülin direncinin gelişmesinde çok önemli bir mediatördür¹²⁴. Yağ hücrelerinin sayısını ve volümünü düzenler. İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerine etkisini inhibe eder¹²³⁻¹²⁵. İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumunda etkin olur. Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde TNF alfa plazma seviyesi düşüktür. İnsülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu insülin reseptör substrat-1'i düşürerek azaltmaktadır^{126,127}. Tablo 7'de obesite ile ilişkili veya bağlantılı genler gösterilmiştir¹²⁵.

IL 6, IL 10: plazma IL-6 ve IL 10 seviyeleri arttıkça obesite ve glukoz intoleransı artar^{128,129,131}. Özellikle IL6 174G/C gen varyantındaki değişikliklerin obezite, bozulmuş glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve diyabet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir¹³⁰.

Resistin: obezite ile artar. Plazma glukozunu artırır. Farelerde yapılan çalışmalarda, insülin rezistansına ve Tip 2 diyabete yol açtığı görülmüştür. Morbid obezlerde normal kilolu olanlara göre resistin düzeyi yüksektir^{101,139,132}. Resistin geni tarafından kodlanır. Yapılan çalışmalarda resistin geninde birçok SNP polimorfizm saptanmıştır¹³³.

Adipsin: yağ dokusu metabolizmasını, adipositlerin farklılaşmasını düzenler. Adipsin gen tarafından kodlanır^{134,135}.

Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1): serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar. Koroner arter hastalığında yüksek düzeyde saptanmıştır. Serum PAI-1 seviyesi kilo kaybı ve metformin alımı ile düşer¹³⁶.

Apelin ve visfatin: obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte artışı gözlenir. İnsülin reseptörüne bağlanarak aktive olur¹³¹.

Adiposit renin anjiyotensin sistemi: adipositlerin düzenlenmesi, lipid depolanması ve enerji depolanmasını düzenlemektedir. Adipositlerin

miktarı artarsa, insülin duyarlılığı artar. Renin anjiotensin sistemi bloke olur^{131,137,138}.

Tablo 7: Obesite ile ilişkili (İ) veya bağlantılı (B)genler

Lokus	İlişki (İ) veya Bağlantı (B)	Çalışılan fenotip
B3-adrenerjik reseptör	İ	İnsülin direnci, viseral yağ, ağırlık artışı
Lipoprotein Lipaz	İ	Obezitede hipertrigliseritemi
Apolipoprotein D	İ	Obezite, hiperinsülinemi, NIDDM
Apolipoprotein B	İ	Viseral yağ, BKİ
LDL reseptörü	İ	Hipertansiflerde obezite
Dopamin D2 reseptörü	İ	Obezite
İnsülin geni	İ	Hiperinsülinemi, viseral yağ
Tümör nekroz faktör	B	Obezite
Glukokortikoid reseptörü	İ	Hiperinsülinemi
Uncoupling protein1	İ	Ağırlık artışı
Uncoupling protein2	B	Dinlenme sırasındaki metabolik hız
Acyl taşıyıcı prt-1	B	Obezite
Adenozin deaminaz geni	B	Obezite
İnsülin reseptörü substrat-1	İ	Obesitede insülin direnci

2.3. Hipertansiyon

2.3.1. Hipertansiyon Tanım

Arteriyel kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerine çıkmasına hipertansiyon denir¹⁴⁰. Bütün hipertansiyon etiyolojisinin %90'ı esansiyel hipertansiyondur. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

2.3.2. Hipertansiyon Epidemiyoloji

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörü olup 2000 yılı itibariyle dünyada erişkin nüfusun %26.4'sının hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025

yılında %29.2'ye çıkacağı öngörülmüştür¹⁴¹. DSÖ'nün 2002 raporuna göre ise, her yıl yaklaşık 7.1 milyonun üzerinde (ortalama %13) insanın ölümüne sebep olmaktadır¹⁴². Framingham çalışmasında hipertansif hastalarda kardiyolojik hastalık riskinin 2-3 kat arttığı, serebrovasküler hastalık riskinin 3 kat, kalp yetmezliği riskinin ise 3.5 kat arttığı gösterilmiştir¹⁴³.

Hipertansiyon, tüm diyabetlilerin %20-60'ında görülebilen bir komorbiditedir¹⁴⁴. Gelişmiş ülkelerde yetişkin nüfusun %20-30'unda hipertansiyon mevcut iken 60 yaşından sonra insidans %60'lara kadar çıkmaktadır^{145,146}. Ülkemizde Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin 2003-2004 yılları arasında, Türkiye'de 18 yaş üzeri 4910 kişi ile yaptıkları araştırma sonucuna göre hipertansiyon prevalansı %31.8 olarak bildirilmiştir 60 yaşından sonra hipertansiyon prevalansı %60-80'e kadar çıkmaktadır¹⁴.

2004 yılı TEKHARF çalışmasına göre ise hipertansiyon prevalansı %33.7 olup ülkemizin kuzey kesiminde %40'lara kadar prevalansın yükseldiği, güneyde ise %30 oranının altında olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hipertansiyon tanısı alanlarda hiperkolesterolemi insidansının da arttığı bildirilmiştir¹⁴⁷.

2.3.3. Hipertansiyon Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler

Hipertansiyon patogenezinde rol oynayan faktörler: genetik sebepler, kalp debisi ve periferik direnç, hücre dışı sıvı ve sodyum metabolizması, renin angiotensin sistemi, hücre zarı değişiklikleri, endotel işlev bozuklukları, obezite, sempatik aktivitede artış, insülin direnci, hiperinsülinemi ve SOR olarak sayılabilir¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

2.3.4. Hipertansiyon Tanı-Sınıflandırma

Tablo 8’de ülkemizde de kabul edilen A.B.D. Birleşik Komite Hipertansiyon Klavuzu 7. Raporuna (JNC-VII) göre kabul edilen sınıflama verilmiştir¹⁵¹.

Tablo 8: JNC-VII hipertansiyon sınıflandırması

	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 hipertansiyon	>160	>100

JNC: Joint National Committee

2.3.5. Diyabet Hastalığında Hipertansiyon

Diyabetik hastalarda hipertansiyon prevalansı 1.5-3 kat fazladır¹⁵². Adler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sistolik kan basıncında her 10 mmHg’lık düşüşün diyabet komplikasyonlarını %12 oranında düşürdüğü görülmüştür¹⁵³.

Hipertansiyon diyabetik bireylerde kardiyak hastalık riskini, periferik vasküler direnci, inme, retinopati ve nefropati riskini artırmaktadır. Hipertansif hastaların %60-70’i obez olup, obez hipertansiflerde kardiyovasküler hastalık insidansı artmıştır. Etiyolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra insülin rezistansı, sempatik sistem aktivitesinin artmasına bağlı sodyum retansiyonu, renin-anjiyotensin aldosteron aktivitesi artışı, vasküler fonksiyon değişiklikleri önemli yer tutar^{154,155}.

2.4. Dislipidemi

2.4.1. Genel Bilgi

Dislipidemi; plazma lipit düzeylerinin bozulmasıdır. Lipoproteinler lipidlerin kanda taşınabilmelerini gerçekleştirir. Lipoproteinler büyüklükleri, yoğunlukları, elektroforetik göçleri, lipid ve protein içeriklerine göre farklı sınıflara ayrılabilirler¹⁵⁶. Lipoproteinler ultrafiltrasyon ile ayrımlarına göre: şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), ara (intermediate) dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve Lipoprotein a (Lp(a)) olarak ayrılır^{156,157}.

Lipoprotein metabolizmasında rol alan apolipoprotein, ateroskleroz, diyabet, obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, kanser ve birçok nadir kalıtsal hastalık ile ilişkilidir ve çok önemli klinik tablolara sebep olabilmektedir¹⁵⁶. Frederickson fenotipine göre hiperlipidemilerin sınıflandırılması Tablo 9'da verilmiştir¹⁵⁷.

Lipoprotein metabolizması genetik ve çevresel etkenler tarafından belirlenmektedir¹⁵⁶.

Tablo 9: Frederickson fenotipine göre hiperlipidemilerin sınıflandırılması

Fenotip	Anomali	Lipid değişikliği	Sekonder faktörler
Tip I	Şilomikron artışı	Çok yüksek TG	Diyabet, lupus
Tip IIa	LDL artışı	Yüksek kolesterol	Hipotiroidi, nefrotik sendrom, obezite
Tip IIb	VLDL artışı	Yüksek kolesterol	Hipotiroidi, nefrotik sendrom, obezite
Tip III	VLDL kalıntıları ve şilomikron kalıntıları artışı	Yüksek kolesterol Yüksek trigliserid	Hipotiroidi, Diyabet, obezite, lupus
Tip IV	VLDL artışı	Yüksek trigliserid kolesterolde az artış	Alkol, diyabet, renal yetmezlik, beta blokör, diuretik, oral kontraseptif kullanımı
Tip V	Şilomikron ve VLDL artışı	Çok yüksek TG, yüksek kolesterol	Alkol, diyabet, renal yetmezlik, beta blokör, diuretik, oral kontraseptif kullanımı

2.4.2. Dislipidemi Epidemiyoloji

Türkiye de TEKHARF 2009 yılı verilerine göre 12 milyon kişide total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'nin üzerindedir ve kolesterol düzeylerinde her 40 mg/dl'lik yükselmenin koroner kalp hastalığı riskini %35 oranında arttırdığı belirtilmektedir. Araştırmada ortalama HDL-kolesterol değerleri, batılı toplumlarda her iki cinsiyette %20'ye yakın oranında daha düşük olduğu ve bunun sebebinin kalıtsal faktörlerin yanı sıra, abdominal şişmanlık, yaygın sigara içimi, fiziksel hareketsizlik ile erkekte hiperinsülineminin rolüne bağlanmıştır. HDL düzeylerinde 12 mg/dl'lik azalmanın, erkeklerde koroner olay riskini bağımsız olarak %25 gibi bir oranda yükselttiği HDL-kolesterolün erkekleri diyabet gelişme riskinden korumadığı ancak kadınları koruduğu ve HDL-kolesterolün toplumumuzda şişmanlık, hipertansiyon, diyabet ve koroner hastalıkta yükseldiği, yine aynı çalışmada kanda trigliserid ortalama değerlerinin son 14 yılda erkekte net 12 mg/dl, kadında net 21 mg/dl yükseldiği, bunun abdominal obezite şeklinde görüldüğü ve en fazla değişim sergileyen parametre olduğu bildirilmiştir¹⁵⁸.

2.4.3. Dislipidemi ve Diyabet

Diyabetik hastalarda görülen önemli risk faktörlerinden birisi dislipidemidir. Diyabette meydana gelen bu durum; trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, küçük yoğun LDL kolesterol yüksekliği karakterizedir ve "lipid triadı" olarak da adlandırılır¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Lipid triadı bozulan hastalarda hastalarda koroner kalp hastalığı riski de artmıştır^{160,162,163}. Diyabet hastalarında lipid düzeyleri tedavi ile iyi bir şekilde düzenlenirse mevcut kalp hastalığı riskini azaltması nedeniyle ADA diyabetik hastaların korunmasında LDL hedefi <100 mg/dl, HDL >50 mg/dl, and trigliserit düzeyini <150 mg/dl olarak belirlemiştir¹⁶⁴. Tablo 10'da da NCEP-ATP III kılavuzuna göre (National Cholesterol

Education Programme Adult Treatment Panel III) serum lipid sınıflaması verilmiştir¹⁶⁵.

Tablo 10: NCEP-ATP III göre serum lipid sınıflaması

Serum lipid konsantrasyonu mg/dl	Sınıflama
LDL	
<100	Normal
130 - 159	Sınırdaki yüksek
160 - 180	Yüksek
≥190	Çok yüksek
Total-Kolesterol	
<200	Normal
200 – 239	Sınırdaki yüksek
≥240	Yüksek
HDL-Kolesterol	
<40	Düşük
≥60	Yüksek
Trigliserid	
<150	Normal
150 - 199	Sınırdaki yüksek
200 - 499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III

Hipertrigliseridemi DM hastalarında görülen en yaygın lipid anomalisidir^{166,167}. Bilimsel araştırmalar insülinin lipoprotein lipaz reseptör aktivitesi üzerine etkileri olduğunu gösterir. SYA'nın artması ile oluşan insülin yetmezliği ve lipoprotein lipaz (LPL) enziminin yetersizliği pankreas beta hücresinde trigliserid birikmesine ve apoptozise yol açmaktadır. Açlıkta kan insülin seviyesi düşer, SYA düzeyi yükselir. VLDL'nin salgılanması ve trigliserid sentezi için insülin gereklidir. Yemek yemeyi takiben artan yağ asitleri karaciğerde gliserol ile birleşerek esterleşir ve trigliseridler oluşur¹⁶⁸⁻¹⁷². Hepatik kolesterol yapımı ve LDL'nin ayrışımı yine insülin aracılığı ile düzenlenir. Diyabetik lipemide lipolitik aktivitenin

normalin altında olması, doku lipoprotein lipaz (LPL) enzim düzeylerinin düşük olduğunu düşündürür^{160,173,174}. Abdominal obezite vakalarında lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması sonucu HDL düzeyide düşer.

Diyabet hastalığında LDL düzeylerinin artması ve LDL de bulunan apolipoprotein B molekülünde oluşan yapısal değişiklikler LDL nin okside olmasını ve organizmayı oksidatif strese duyarlı hale gelmesini sağlamaktadır¹⁷⁵. Tip 2 DM hastalığında LDL yüksekliğinin nedenlerini ise; VLDL'nin sentez ve sekresyonunun artması, VLDL'nin LDL'ye dönüşümünün hızlanması, LDL'nin katabolizmasının yavaşlaması şeklinde sıralayabiliriz. İnsülin direnci durumunda da LDL reseptör sayısının ve metabolizmasının azaldığı gösterilmiştir¹⁷⁶.

Hayek ve arkadaşları, GSTM1 ve GSTT1 gen varyantları ile diyabetik hastalardaki oksidatif stres ve enflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve ikinci olarak bu varyantlarla sigara içilmesi arasındaki ilişkiyi ve potansiyel etkileşimi ortaya koymak amacı ile beyaz ırka mensup 773 diyabet vakası ve 2592 non-diyabetik vaka üzerinde genotipleme yaparak, diyabet örneğinde, C-reaktif protein, okside LDL ve LDL-ortalama/pik partikül çapını belirlemişler ancak genotip ve kardiyovasküler hastalık riski arasında hiçbir ilişki gözlememişlerdir. Diyabetik vakalar ele alındığında ise GSTT1-0 vakalarına kıyasla GSTT1-1 vakalarında belirgin derecede daha yüksek C-reaktif protein ($p=0.001$), okside LDL ($p=0.004$) ve daha küçük LDL partikülleri görüldüğü ($p=0.01$), kardiyovasküler hastalığı olmayan vakalarda okside LDL'nin belirlenmesinde GSTT1-1 varyantı ile sigara içimi arasında anlamlı bir etkileşim olduğu ($p=0.04$), ayrıca GSTT1-1 varyantı olan sigara içmeyen vakalara kıyasla sigara içenlerde kardiyovasküler hastalık riskinin daha fazla olduğu, GSTM1 ile anlamlı bir ilişki olmadığı, non-diyabetik örnekte ise genotip ve prospektif koroner kalp hastalığı riski arasında ilişki gözlenmediği GSTT1-1 varyantının frekansının non-diyabetik örnekle kıyaslandığında diyabetik vakalarda oldukça düşük olduğu ($p=0.01$)

bildirilmiş sonuç olarak da GSTT1-1 varyantı ile enflamasyon ve lipid peroksidasyon göstergeleri arasındaki ilişki olduğu rapor edilmiştir¹⁷⁷.

2.5. GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 Gen Polimorfizmi

GST gen polimorfizmleri farklı etnik gruplarda farklı oranlarda bulunur. Beyaz Avrupa ırkında GSTT1 null genotipi yaklaşık %10-20 oranında bulunurken, GSTM1 null genotipi ise %40-65 oranında bulunur¹⁷⁸. Ada ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Türk populasyonunda GSTM1 null sıklığı %51.9 iken GSTT1 null sıklığı %17.3 dür¹⁷⁹. Yine Ada ve arkadaşları Türk populasyonunda GSTP1 ekzon 5 genotip sıklığını, Ile105Ile: % 58.7, Ile105Val: %35.3, Val105Val: %6.0 olarak bildirirken GSTP1 ekzon 6 genotip sıklığını Ala114Ala: %85.0 Ala114Val: %14.3, Val114Val: %0.7 olarak bildirmişlerdir¹⁸⁰. Bildirilen sonuçlar beyaz Avrupa ırkı populasyonu sonuçları ile benzerdir.

Hindistandan Thoudam ve arkadaşları detoksifiye edici GST gen polimorfizmlerinin değişik etnik populasyonlarda farklılık göstermesi, GST lerin, SOR içeren karsinojenleri detoksifiye ve metabolize etmesi ve GST polimorfizmlerinin farklı hastalıklara gösterdiği duyarlılık nedeniyle gönüllü, sağlıklı 422 Kuzey Doğu Hindistanlı'da, multipleks polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanan GSTT1 ve GSTM1 delesyon genotipi prevalansını, diğer populasyonların prevalansı ile karşılaştırmışlar, çalışmada GSTM1 ve GSTT1 allelik polimorfizmlerini Kuzey Doğu Hindistan'da çeşitli kanserler ve hipertansiyon, tüberküloz ve astım gibi diğer hastalıkların yüksek prevalans gösterdiği üç etnik grupta analiz etmişlerdir. Çalışma sonucunda, bireylerin: %51, %34.3 ve %15.7'sinde (Kuzey Doğu Hindistanın sırasıyla Mizoram, Sikkim ve Assam bölgelerinde) GSTT1 null genotipi bulunurken, aynı bölgelerde bireylerin %46.9, %46 ve %35'inde GSTM1 null genotipi bulunduğu bildirilmiştir. Bu sonuçların Çin'den bildirilen frekansla aynı olduğu bu

bölgelerde rapor edilen gastrik, özofageal ve oral kanserler gibi yüksek frekansa sahip kanserleri açıklayabileceği görüşü savunulmuştur¹⁸¹.

GSTM1 ve GSTT1 ve GSTP1 genotipleri arasında kronik pankreatit, lösemi, romatoid artrit, astım ve birçok kanser türü arasında ilişki araştırılmıştır. Ancak son çalışmalarda diyabet ile GST gen polimorfizmleri ilişkisi de araştırılmaktadır¹⁸²⁻¹⁸⁴.

Tablo 11'de farklı toplumlarda GSTM1, T1, P1 görülme oranları verilmiştir¹⁸⁵.

Tablo 11: Farklı toplumlarda GSTM1, GSTT1, GSTP1 polimorfizmleri görülme oranları

Populasyon		GSTM1 (+) (%)	GSTM1 (-) (%)	GSTT1 (+) (%)	GSTT1 (-) (%)	GSTP1 ile (%) Pozisyon 105	GSTP1 Valin (%) Pozisyon 105	GSTP1 Alanin (%) Pozisyon 114	GSTP1 Valin (%) Pozisyon 114
Afrika	Mısır	56	44	85	15				
	Nijerya	78	22	62	38				
	Zimbabve	76	24	74	26				
Amerika	Afrika- Amerika					58	42	97	3
	Amazon-Hint	80	20	89	11				
	Brezilya	45	55	81	19				
	Kuzey Amerika	49	51	85	15				
Avustralya		50	50	84	16				
Avrupa	İngiltere					68	32		
	Almanya	47	53	81	19	70	30		
	Kuzey Batı Akdeniz	51	49	81	19	69	31		
	İsveç	47	53	90	10	70	30	94	6
ABD						67	31	91	9
Okyanus	Avustralya					89	11	100	0
	Aborjin								
	Mikronezya federal devlet	0	100						
	Fransız polinezyası	10	90						
Oriental ülkeler (Avrupa kıtasının doğusundaki asya ülkeleri)									
	Kore			40	60				
	Hindistan	68	32	84	16	73	27	91	9
	Japonya			56	44	86	14		
	Malezya	36	64	62	38				

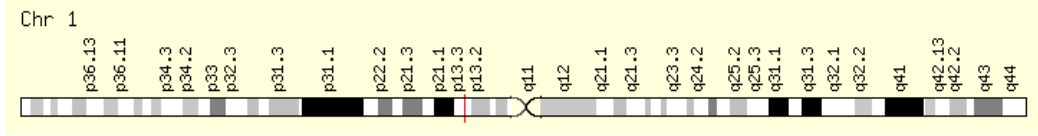
Diyabet ile GST gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma sayısı son derece sınırlıdır.

Kim ve arkadaşları diyabetin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olması ve diyabetten kaynaklanan komplikasyonların kısmen oksidatif stres artışına bağlanması GST'lerin oksidatif strese karşı çok önemli bir koruyucu mekanizma oluşturması diyabet sırasında GST ekspresyonu ve aktivitesine dair çalışmaların sonuçsuz kalması GST ekspresyonundaki artış ve azalışların in vivo olarak rapor edilmesi üzerine primer kültürü yapılmış sıçan hepatositlerinde insülin ve glukagonun GST ekspresyonu üzerine etkilerini ve GST ekspresyonunun glukagon regülasyonunda yer alan sinyal yolunu araştırmışlardır. Araştırma sonunda; İnsülin ilavesinin, alfa-sınıfı GST protein seviyesinde yükselmeye neden olduğu, glukagonla kültürü yapılan hepatositlerde alfa- ve pi-sınıfı GST protein seviyelerinde belirgin düşüş olduğu, ancak mu-sınıfı GST protein ekspresyonunun, insülin veya glukagon tedavisinden etkilenmediği belirtilerek, yapılan çalışmanın insülin ve glukagonun alfa-sınıfı GST ekspresyonunu karşıt anlamda düzenlediğini ve glukagonun pi-sınıfı GST ekspresyonunu in vitro olarak tamamen inhibe ettiğini gösterdiğini ve diyabet sırasında hepatic GST ekspresyonunun azalabileceğini öne sürmüşlerdir¹⁸⁶.

2.5.1. GSTM1 Gen Polimorfizmi

1. kromozomda 25712 Da ağırlığında, 218 amino asitten oluşur. Farklı etnik gruplar arasında yapılan çalışmalarda GST enzim polimorfizmleri arasında GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmleri en sık olarak görülür. GSTM1 grubu GSTM*O, GSTM*A, GSTM*B'den oluşur. GSTM*O genotip, delesyonu ifade eder. Homozigottur yani fenotipik aktiviteden yoksundur, protein ekspresyonu yoktur. GSTM1 null genotip GSTM1(-) diye de gösterilebilir. GSTM1 pozitif grup GSTM*A ve GSTM*B

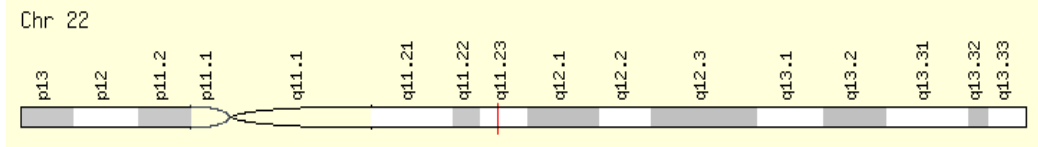
şeklinde. GSTM*A ve GSTM*B arasında ekzon 7 de bir baz farkı bulunur. Katalitik etkileri ve allelleri benzerdir (Şekil 9)¹⁸⁷.



Şekil 9: GSTM1 1. kromozomdaki yeri

2.5.2. GSTT1 Gen Polimorfizmi

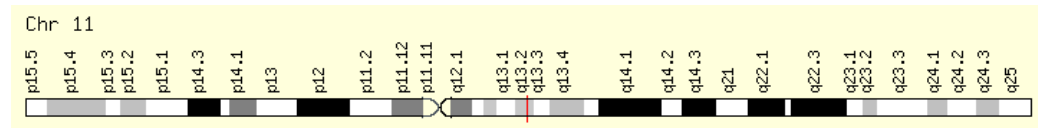
22. kromozomda yer alır. 240 aminoasitten oluşur. 27335 Da ağırlığındadır. Theta sınıfı genler GSTT1 ve GSTT2 diye ayrılır ve GSTT1 in 2 alleli bulunur. GSTT1*O (null) ve GSTT1*1. GSTT1*1 de en az bir fonksiyonel allel bulunur (Şekil 10)¹⁸⁸.



Şekil 10: GSTT1 22. kromozomdaki yeri

2.5.3. GSTP1 Gen Polimorfizmi

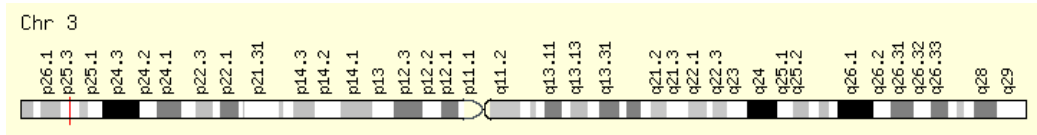
11. kromozomda yer alır. 210 aminoasitten oluşur. 23356 Da ağırlığındadır. 7 ekzon içerir. Genetik çalışmalarında ekzon 5 ve ekzon 6 da SNP saptanmıştır. Ekzon 5 de 313. nükleotid ve 105. kodon da Adenin (A) yerine Guanin (G) değişimini içeren; isoleüsin yerine Valin aminoasitinin (Ile 105 Val) geçmesi ile GSTP1 polimorfizmi tanımlanmıştır (Şekil 11)¹⁸⁹.



Şekil 11: GSTP1 11. kromozomdaki yeri

2.6. OGG1 Gen Polimorfizmi

3. kromozomda yer alır (Şekil 12). 8 ekzondan oluşur. Yaklaşık 16.7 kb uzunluğundadır¹⁹⁰. α -hOGG1 ve β -hOGG1 şeklinde 2 tipi mevcuttur. Farkları ise aminoasit sayılarının, ağırlıklarının ve ekzon sayılarının farklı olmasıdır. α -hOGG; 139 kDa ağırlığında, 345 aminoasit ve 7 ekzona sahiptir. β -hOGG; 147 kDa ağırlığında 424 aminoasit ve 8 ekzondan oluşmaktadır.



Şekil 12: OGG1 3. kromozomdaki yeri

DNA baz çıkarma onarım enzimi olan OGG1 ekspresyonu, timus, testis, böbrek, bağırsak, beyin ve beyincik, prostat, ovaryum, akciğer gibi organlarda yüksektir.

OGG1 tarafından onarım hidroksguanin DNA glikozilaz ile sağlanır. Hidroksguanin DNA glikozilaz tarafından önce hasarlı baz tanınarak Deoksiriboz şeker ve baz arasındaki N-glikozidik bağın hidrolizi ile uzaklaştırılır¹⁹¹. Ardından AP (apürinik, apirimidik) boşluk oluşturulur. AP bölgeleri spontan olarak kaybolan ya da glikozilaz tarafından uzaklaştırılan DNA bölgeleridir. Hasarlı DNA'ya AP bölgesinin 5' ucuna doğru AP endonükleaz tarafından çentik oluşturularak AP bölgesine komşu bir 3'-OH ucu oluşturulur. Oluşan boşluk DNA polimeraz ile doldurulur. DNA ligaz ile fosfodiester bağlantı sağlanır. OGG1 DNA glikozilaz/AP ligaz aktivitesine sahip bir onarım enzimidir^{192,193}. Ekzon 7'de 1245. pozisyonda yer alan C/G polimorfizmi kodon 326 da serinden sistine aminoasit değişimine neden olur^{194,195}. Kanseri, alzheimer, parkinson, nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili çalışmalarda da mevcut onarım mekanizması gösterilmiştir^{196,197}.

Farklı popölasyonlarda hOGG1 için farklı genotip dağılımları söz konusudur. Yapılan çalışmalarda, hOGG1 homozigot mutant (Cys/Cys) frekansı en yüksek %24.2 Çin ve %13.4 ile Japonya'da en yüksek iken, Macaristan'da %2.7, Avustralya'da %3.6, Avrupa beyaz ırkında %2-6 orandadır. Karahalil ve arkadaşları Türk popölasyonunda ise homozigot Ser frekansını %50, heterozigot Ser/Cys frekansını %41 ve homozigot Cys frekansını da %9 olarak bildirmiştir¹⁹⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneklerin Seçimi

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji bölümü tarafından Tip 2 DM tanısı konulmuş olan hastaların kan örnekleri hastalığın gelişimi ile GST gen ve OGG1 gen polimorfizmlerinin arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla kullanılmıştır. Hasta grubunda 80 kadın (%63) ve 47 (%37) erkek gönüllü olarak çalışmaya katılmıştır (toplam 127). Kontrol grubunda 63 (%49.6) kadın, 64 (%50.4) erkek gönüllü olarak çalışmaya katılmıştır.

Hasta grubunda araştırılan polimorfizmlerinin yanı sıra Tip 2 DM, obezite ve hipertansiyon tanısında belirleyici olan biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Kontrol grubu ailesinde ve kendisinde herhangi bir kronik ya da kalıtsal hastalık gözlenmemiş bir tıbbi tedavi almayan, hipertansif ve obez olmayan bireylerden seçilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna risk faktörlerini sorgulayabilecek anket uygulanmıştır (Ek 1).

3.2. DNA İzolasyonu

Çalışmamızda deney grubu ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin periferik kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alınarak sodyum perklorat / kloroform ekstraksiyon yöntemi ile DNA'ları izole edilmiştir (İngiltere - Scotlab protokolü). Yöntem, lizis işleminden sonra proteinlerin denatürasyonu ve nükleik asitlerin etanol ile çöktürülmesi esasına dayanır. Yöntem Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: DNA İzolasyon Yöntemi

1	5-10 ml kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak izolasyon süresine kadar -20°C'de saklanır.
2	50 mlt lik kromozom tüplerinin herbirine Lysis buffer (Reajan A) çözeltisinden 35ml eklenir.
3	Kan örnekleri falkonlara boşaltılarak alt üst edilerek karıştırılır
4	10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilir.
5	5M Sodyum perklorat çözeltisinden 15 ml'lik kromozom tüplerine 0.5ml koyulur.
6	Santrifüj edilen falkonların süpernatantları çamaşır suyu içeren behere boşaltılır.
7	Pelletlerin üzerine Reajan B'den pastör pipet yardımıyla 2ml ilave edilir.
8	Falkondaki Reajan B'li pellet sodyum perklorat içeren kromozom tüplerinin üzerine aktarılır.
9	15 dakika alt üst edilerek 65°C'de 30 dakika etüvde inkube edilir.
10	Etüvden alınan tüplere soğuk kloroformdan 2ml ilave edilerek 10 dakika alt üst edilir.
11	1400 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir.
12	Üst fazın hepsi pastör pipeti ile yeni kromozom tüplerine aktararak süpernatantların üzerine 5ml soğuk etanol ilave edilerek DNA sarmalının oluşumu gözlenir.
13	Bioloop ile oluşan DNA sarmalı alınır. Kuruması için 5-10 dk bekletilir
14	Kuruyan DNA'lar ependorfların içine aktarılarak DNA'nın büyüklüğüne göre 200/300µL steril distile su ilave edilir.
15	60°C'de 1 gece etüvde inkübe edilir.
16	Çözünen DNA'lar +4°C'de saklanır.

3.2.1. DNA izolasyonunda Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Trizma Baz (Sigma Kat. No: T-1503)
- Sukroz (Sigma Kat. No: S-1513)
- Triton (Sigma Kat. No: X-100)
- Magnezyum Klorür (Sigma Kat. No: M-9272)
- Etilendiamin Tetra Asetik Asit (EDTA) (Sigma Kat. No: ED2SS)
- Sodyum Klorür (Merck)
- Sodyumperklorat (Sigma Kat. No: S-1513)

- Sodyum dodesil sülfat (SDS) (Sigma Kat. No: L-4509)
- Kloroform (Merck)
- Hidroklorik asit (Merck)
- Mutlak Etanol (Merck)
- Sodyum hipoklorit

3.2.2. Genotiplemede Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- 100 mM dATP (Fermentas)
- 100 mM dGTP (Fermentas)
- 100 mM dTTP (Fermentas)
- 100 mM dCTP (Fermentas)
- Taq DNA polimeraz (5U/μl) (Fermentas)
- 10X Taq Buffer (Fermentas)
- 25 mM MgCl₂ (Fermentas)
- 100 bp'lik DNA ladder (Fermentas)
- BsmA1 restriksiyon enzimi (5U/μl) (NEB, R0567S)
- Fnu4H restriksiyon enzimi (5U/μl) (NEB, R0178S)
- Steril distile su
- Agar (Prona Basic Agarose)
- Trizma Baz (Sigma, T-1503)
- Etilendiamin Tetra Asetik Asit (EDTA) (Sigma, ED2SS)
- Borik asit (Sigma, B-0252)
- 6X yükleme boyası (Fermentas)
- Etidyum Bromür (Sigma)

3.2.3. Genotiplemede Kullanılan Alet ve Cihazlar

- EDTA'lı steril kan tüpü (Vacuette-Greiner)
- 50 ml'lik kromozom tüpü (Corning)
- 15 ml'lik kromozom tüpü (Corning)
- Steril plastik pastör pipeti
- Ağzı vidalı ependorf tüpü (Axygen)
- Steril bioloop
- DNA saklama kutusu
- Pipet ucu
- Mikropipetler
- Otoklav bantı
- Soğutmalı Santrifüj (Nüve NF 800R)
- Etüv
- Su distilasyon cihazı (Nüve NS 108)
- Karıştırıcı (MK 418)
- pH ölçer (Sartorius)
- Hassas terazi (Schimadzu AW 320)
- Otoklav (Nüve)
- Alt-üst karıştırıcı (Falc 205)
- Buzdolabı

3.2.4. Kullanılan Çözeltiler

Liziz Tamponu (Lysis Buffer, Reajan A): 10 mM Tris HCl (pH=8), 320 mM Sukroz, 5 mM MgCl₂, %1 Triton; 12. 1g Trizma Baz

tartılarak 100 ml distile suda çözülür. HCl ile pH'sı 8'e ayarlanır. 109.5 g sukroz, 1.0 g magnezyum klorür tartılır. 1M Tris HCl (pH=8) çözeltisinden 10 ml eklenerek 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır. Otoklavda steril edilir. Çıkarıldıktan sonra sıcakken 10 ml TritonX-100 eklenerek +40°C'de saklanır.

Reajan B: 48.5 g Trizma Baz, 22.3 g EDTA, 8.8 g NaCl tartılarak 1000 ml'ye distile su ile tamamlanır. HCl ile pH'sı 8'e ayarlanarak otoklavlanır. Çıkarıldıktan sonra sıcakken 10 g steril distile su eklenerek oda sıcaklığında saklanır.

5M Sodyum perklorat çözeltisi: 70.2 g sodyum perklorat tartılır. 100 ml'ye distile su ile tamamlanarak otoklav ile steril edilir. Oda sıcaklığında saklanır.

TBE Tamponu (10X): trizma bazdan 108 g, borik asitten 55 g, EDTA'dan 9.3 g tartılarak 1 litreye distile su ile tamamlanır. Çözeltinin pH'sı 8.3'e ayarlanarak otoklavda steril edilir ve oda sıcaklığında saklanır.

TBE Tamponu (1X): 100 ml (10X) TBE tampon çözeltisi üzerine 900 ml steril distile su eklenerek oda sıcaklığında saklanır.

%2'lik agaroz çözeltisi: 1g agaroz tartılarak üzerine 50 ml (1X) TBE tamponu ilave edilir. Mikrodalgada kaynatılarak çözünmesi sağlanır. Soğumadan önce üzerine 7 µl EtBr eklenerek karıştırılır. Bu karışım tarakları yerleştirilmiş jel kalıplarına hava kabarcığı kalmayacak şekilde dökülerek donması beklenir.

10 mM dNTP çözeltisi: 100 mM'lık dATP, dGTP, dTTP ve dCTP nükleotid stok çözeltilerinden 20'şer µl alınarak, üzerlerine 120 µl steril su ilave edilir. Karıştırılıp -20°C'de saklanır.

DNA ladder (belirteç) çözeltisi: 0.5 µg/ml DNA ladder, 10 µl (6X) yükleme boya çözeltisi (loading dye solution) ve 40 µl steril distile su karıştırılarak buzdolabında saklanır.

3.2.5. Yöntemde Kullanılan Primerlerin Listesi

Toz halindeki primer çözeltileri steril distile su ile 100 µM konsantrasyona getirilerek ana stok çözelti olarak -20°C’de saklandı. Bu çözeltiden PCR karışımında kullanmak için ara stok çözelti olarak steril distile su ile 25 µM’lık çözelti hazırlandı ve -20°C’de saklandı. Primer listesi Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13: Çalışmada kullanılan primer listesi

Primerler Dizilim (5'-3')	Gen	Büyüklik
GSTM1-AA1(Thermo) GSTM1-AA2 (Thermo) GSTM1-AA3 (Thermo)	CAG CAT CTT GTG CTA CAT TGC CCG ATC TTC TCC TCT TCT GTC TC TTC TGG ATT GTA GCA GAT CA	GSTM1 231 bç*
GSTP1-F (Operon) GSTP1-R (Operon)	ACC CCA GGG CTC TAT GGG AA TGA GGG CAC AAG AAG CCC CT	GSTP1 176 bç
GSTT1-R (Operon) GSTT1-F (Operon)	CTC ACC GGA TCA TGG CCA GCA AGG CAG CAG TGG GGG AGG ACC	GSTT1 176 bç
OGG1-F (lontek) OGG1-R (lontek)	ACT GTC ACT AGT CTC ACC AG TGA ATT CGG AAG GTG CTT GGG GAA T	hOGG1 207 bç

bç:baz çifti

3.2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR); in vitro olarak spesifik bir DNA sekansını artırmak için kullanılan metottur. DNA segmenti bu yöntem ile milyonlarca kez çoğaltılarak ayrıntılı şekilde incelenebilir. Bu işlem için önce yüksek ısı etkisi ile çift sarmallı DNA parçası denature olur ve DNA nın iki zinciri yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılır. Bu dönemde ısı 95°C’ye kadar ulaşır.Ardından spesifik oligonükleotid primerler DNA zincirine bağlanır ve ısıya dayanıklı DNA polimeraz enzimi olan tag DNA polimeraz ile uzatılır ve her primerin 3’ ucundan DNA sentezi gerçekleştirilir. Bu şekilde denatürasyon, bağlanma (annealing) ve uzama (extension) işlemleri ile orijinal DNA’dan kısa süre içinde 1 milyona yakın kopya elde edilebilir¹⁹⁹.

DNA izolasyonu ile elde edilen DNA'lar ilgili gende incelenecek bölgenin çoğaltılması için polimeraz zincir reaksiyonuna tabi tutulur. Bu amaçla PCR karışımı Tablo 14'deki gibi hazırlanır.

Tablo 14: GSTM1, GSTT1, GSTP1, OGG1 polimorfizm çalışması için PCR karışım protokolleri

	GSTM1	GSTT1	GSTP1	OGG1
PCR karışım:				
dNTP	0.25 mM	0.4 mM	2.5 mM	0.2 mM dNTP
MgCl ₂	1.5 mM	1.5 mM	1.5 mM	1.5 mM
10XNH ₄ Tag buffer			2.5 µl	3 µl
Tag buffer	1x	1x	0.15	0.6 µl
DNA örneği	1 µl	1 µl	2 µl	1
Steril distile su				
Primer AA1	0.4 µM			
Primer AA2	0.4 µM			
Primer AA3	0.4 µM			
Primer T1		0.5 µM		
Primer T2		0.5 µM		
Primer P1			0.5 µl	
Primer P2			0.5 µl	
Primer R				18 pmol
Primer F				18 pmol
Steril distile su	İstenen hacime tamamlandı	İstenen hacime tamamlandı	İstenen hacime tamamlandı	İstenen hacime tamamlandı

Hazırlanan PCR karışımı PCR cihazına konarak DNA sekansının in vitro ortamda geometrik olarak artması sağlanır (Tablo 15).

Tablo 15: GSTM1, GSTT1, GSTP1, OGG1 polimorfizm çalışması için PCR amplifikasyon protokolleri

Amplifikasyon Şartları	GSTM1	GSTT1	GSTP1	OGG1
Başlangıç Denatürasyon	94°C'de 2 dakika	94°C'de 5 dakika	94°C'de 5 dakika	94°C'de 2 dakika
Dentürasyon	94°C'de 1 dakika	94°C'de 30 dakika	94°C'de 30 dakika	94°C'de 15 saniye
Bağlanma (annealing)	53°C'de 1.30 dakika	60°C'de 30 dakika	57°C'de 30 dakika	60°C'de 30 saniye
Uzama (extention)	72°C'de 2 dakika	72°C'de 30 dakika	72°C'de 30 dakika	72°C'de 35 saniyedir
Son Uzama	72°C'de 10 dakika (1 siklus)	72°C'de 30 dakika	72°C'de 7 dakika	72°C'de 10 dakika
Siklus sayısı	35	30	30	33

Amplifikasyon şartları tamamlanan PCR ürünleri kontrol için elektroforez tankına alınır. Ürünler %2'lik agaroz jele yüklenerek UV transilluminatörde ilgili baz çiftlerinde kontrol edilir (Tablo 16).

Tablo 16: GSTM1, GSTT1, GSTP1, OGG1 genotip şematik gösterimi

DNA Marker Baz çifti	GSTM1 (+)	GSTM1 (-)	GSTT1 (+)	GSTT1 (-)	GSTP1 Kesim öncesi	OGG1 Kesim öncesi
231	■					
158	■	■				
176			■	■	■	
138			■			
207						■

GSTP1 PCR ürünlerinde restriksiyon endonükleaz enzimi BsmA1 cDNA diziliminde 313. baz olan adenin bazından, OGG1 ise, SatI

enzimi ile 1245. bazdaki C → G bölgesinden kesilir ve inkübasyona bırakılır (Tablo 17).

Tablo 17: GSTP1 ve OGG1 genotip için enzim ile kesim protolü ve inkübasyon süreleri

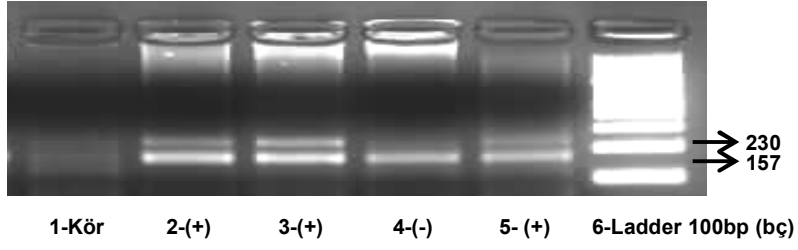
PCR ürününün enzim ile kesilmesi	GSTP1	OGG1
PCR kesim enzimi	Bsm A1	SatI (Fnu4HI)
PCR karışım	8 µl	5 µl
Buffer	3 µl (NEB4)	1 µl (Fnu4HI)
PCR kesim enzimi	0.8 µl	0.3 µl
Steril distile su	İstenen hacimde eklendi	İstenen hacimde eklendi
İnkübasyon süresi	55 °C etüvde 16 saat	37°C'de etüvde 16 saat

İnkübasyon sonrası elde edilen karışım %2'lik agaroz jele yüklenir. Bantlar UV-transilluminatörde kontrol edilir (Tablo 18).

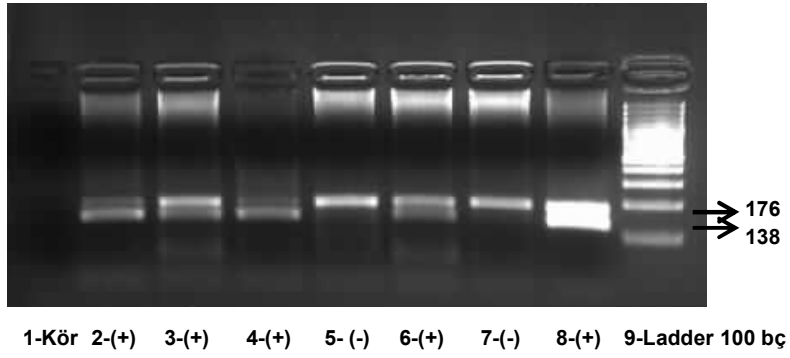
Tablo 18: GSTP1 ve OGG1 genotip şematik gösterimi

DNA marker baz çifti	GSTP1 İle105ile	GSTP1 İle105val	GSTP1 Val105val	OGG1 Ser326ser	OGG1 Ser326cys	OGG1 Cys326cys
176	■■■■■	■■■■■				
93		■■■■■	■■■■■			
83		■■■■■	■■■■■			
207				■■■■■	■■■■■	
107					■■■■■	■■■■■
100					■■■■■	■■■■■

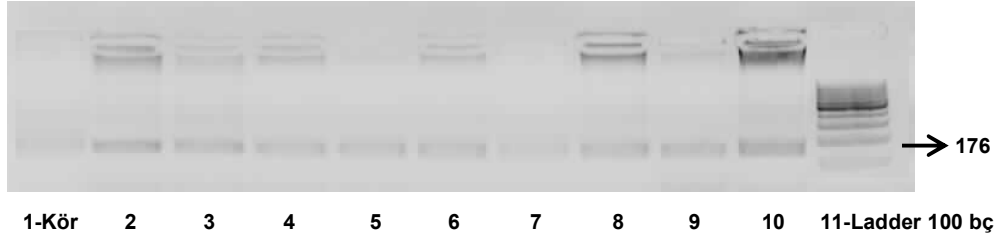
Şekil 13 ve 14'te GSTM1 ve GSTT1 PCR görüntüsü, Şekil 15 ve 16'da GSTP1 PCR ürünü ve BsmA1 enzim ile kesim sonrası görüntüsü, Şekil 17 ve 18'de OGG1 PCR ürünü ve Sat1 enzim ile kesim sonrası görüntüsü verilmiştir.



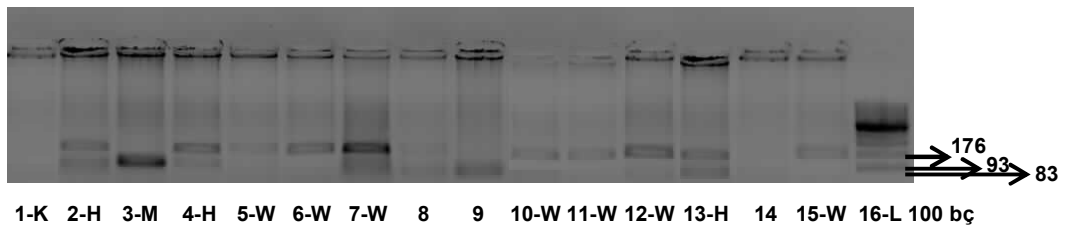
Şekil 13: GSTM1 PCR görüntüsü



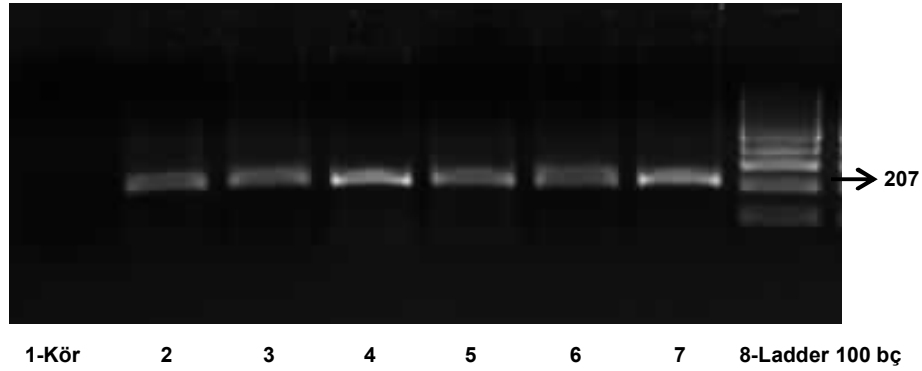
Şekil 14: GSTT1 PCR görüntüsü



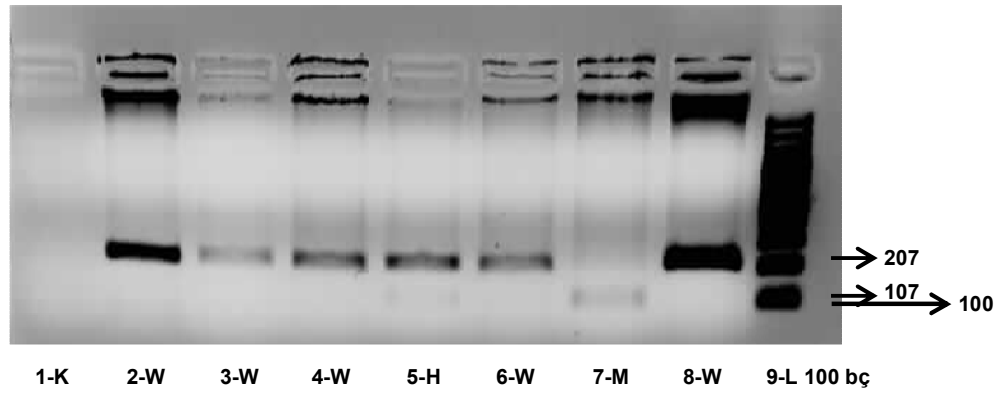
Şekil 15: GSTP1 PCR ürünü görüntüsü



Şekil 16: GSTP1 BsmA1 enzim ile kesim sonrası görüntüsü (W: wild, H: Heterozigot, M: Mutant, L: Ladder, K: Kör)



Şekil 17: OGG1 PCR ürünü görüntüsü



Şekil 18: OGG1 Sat1 enzim ile kesim sonrası görüntüsü (W: wild, H: Heterozigot, M: Mutant, L: Ladder, K: Kör)

3.3. İstatistiksel Analiz

Her bir bölgede genotiplere göre Hardy Weinberg dengesinin sağlanıp sağlanmadığı kontrol edildi. Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirilirken ortanca değerler yönünden farkın

önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi. Ayrıca, odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0.05$ için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan hasta ve kontrol grubundaki bireyler anket formundaki sorulara verdikleri yanıtlara göre yaş, cinsiyet, BKİ gibi demografik özellikleri açısından ve hastalık için risk faktörü olarak kabul edilen alışkanlıkları açısından değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda toplam 254 birey çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları birbirine yakındır. Hasta grubunda yaş 53.7 ± 10.3 aralığında iken kontrol grubunda 54.7 ± 12.2 aralığındadır. Cinsiyete göre incelendiğinde hasta grubunun %63.0 (n=80) kadın, %37.0 (n=47) erkek iken, kontrol grubunda %49.6 (n=63) kadın, %50.4 (n=64) erkek olarak tesbit edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları BKİ yönünden incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede Sınıflandırma DSÖ verilerine göre yapılmıştır (Tablo 5). Tablo 19 dışında BKİ yönünden olgular 3 sınıfa ayrılmıştır. Buna göre; BKİ değeri 18.5-24.9 arasında olanlar normal kilolu olarak değerlendirilmiştir. BKİ değeri 25-29.9 olanlar hafif obez yani fazla kilolu olarak değerlendirilmiştir. I., II. ve III. derece obez grup birlikte ele alınarak obez grup (BKİ değeri >30) olarak değerlendirilmiştir.

Mevcut değerlendirme ile çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; %12.6 normal kilolu (n=16), %32.3 fazla kilolu (n=41), %45.7 oranında I ve II derece obez (n=58), %9.4 oranında ise III. derece obez yani morbid obez (n=12) mevcuttur. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla %24.4 (n=31), %50.4 (n=64), %22.8 (n=29) ve %0.8 (n=1) şeklindedir. Bu sınıflandırma neticesinde BKİ'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 19).

Tablo 19: Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=127)	Hasta Grubu (n=127)	p
Yaş	54.7±12.2	53.7±10.3	0.507
Cinsiyet			0.032
Erkek	64 (%50.4)	47 (%37.0)	
Kadın	63 (%49.6)	80 (%63.0)	
BKİ	27.0 (17.6-41.8)	30.3 (20.0-69.4)	<0.001
BKİ Düzeyleri			<0.001
Zayıf	2 (%1.6)	-	
Normal Kilolu	31 (%24.4)	16 (%12.6)	
Fazla Kilolu	64 (%50.4)	41 (%32.3)	
Obez	29 (%22.8)	58 (%45.7)	
Morbid Obez	1 (%0.8)	12 (%9.4)	
Sigara Öyküsü			0.062
Yok	101 (%79.5)	88 (%69.3)	
Var	26 (%20.5)	39 (%30.7)	

BKİ: Beden Kitle İndeksi

Hasta ve kontrol grubu GSTM 1 genotip yönünden incelendi. GSTM1 null genotip frekansı hasta grubunda %69.3 kontrol grubunda %37.0 bulunmuştur. GSTM1 pozitif genotip frekansı ise hasta grubunda %30.7 kontrol grubunda %63.0 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin her iki genotip frekansları karşılaştırıldığında GSTM1 null hasta grubunda anlamlı artış olduğu görülmüştür (OR=3.841, %95 GA=2.280-6.469, p<0.001) (Tablo 20).

Tablo 20: Hastalık Üzerinde GSTM1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi

	Kontrol Grubu (n=127)	Hasta Grubu (n=127)	p değeri	Odds Oranı (%95 GA)
GSTM1				
Pozitif	80 (%63.0)	39 (%30.7)	-	1.000 ^a
Negatif	47 (%37.0)	88 (%69.3)	<0.001	3.841 (2.280-6.469)

GA: Güven Aralığı, a: referans kategori

Hasta ve kontrol grubu GSTT1 genotip yönünden incelendi. GSTT1 null genotip frekansı hasta grubunda %29.9 kontrol grubunda %23.6 bulunmuştur. GSTT1 (+) genotip frekansı ise hasta grubunda %70.1 kontrol grubunda %76.4 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin her iki genotip frekansları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktur (OR=1.381, %95 GA=0.790-2.413, p=0.257) (Tablo 21).

Tablo 21: Hastalık Üzerinde GSTT1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi

	Kontrol Grubu (n=127)	Hasta Grubu (n=127)	p değeri	Odds Oranı (%95 GA)
GSTT1				
Pozitif	97 (%76.4)	89 (%70.1)	-	1.000 ^a
Negatif	30 (%23.6)	38 (%29.9)	0.257	1.381 (0.790-2.413)

GA: Güven Aralığı, ^a: referans kategori

Hasta ve kontrol grupları GSTP1 genotipi yönünden incelendiğinde hasta grubunda %7.9 mutant, %39.4 heterozigot, %52.8 wild olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda %7.1 mutant, %48.8 heterozigot, %44.1 wild grup bulunmuştur. İstatistiksel olarak incelendiğinde iki grup arasında fark yoktur.

Yine mutant + heterozigot grup toplamı wild gruba göre incelendiğinde hasta grupta mutant+heterozigot oranı %47.2 iken wild grup %52.8 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise mutant + heterozigot %55.9 wild grup ise %44.1 olarak bulunmuştur. Bu şekilde incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Allel frekansı yönünden incelendiğinde hasta grubunda “Val” alleli %27.6 iken “Ile” alleli %72.4’tür. Kontrol grubunda ise “Val” alleli %31.5, “Ile” alleli ise %68.5’tir (Tablo 22).

Tablo 22: Hastalık Üzerinde GSTP1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi

	Kontrol Grubu (n=127)	Hasta Grubu (n=127)	p değeri	Odds Oranı (%95 GA)
GSTP1				
Mutant	9 (%7.1)	10 (%7.9)	-	1.000 ^a
Heterozigot	62 (%48.8)	50 (%39.4)	0.519	0.726 (0.274-1.923)
Wild	56 (%44.1)	67 (%52.8)	0.881	1.077 (0.409-2.835)
GSTP1				
Mutant/ Heterozigot	71 (%55.9)	60 (%47.2)	-	1.000 ^a
Wild	56 (%44.1)	67 (%52.8)	0.167	1.416 (0.864-2.320)
GSTP1^b				
Val	80 (%31.5)	70 (%27.6)	-	1.000 ^a
ile	174 (%68.5)	184 (%72.4)	0.331	1.209 (0.825-1.771)

GA: Güven Aralığı, ^a: referans kategori, ^b: allel frekanslarının değerlendirilmesi

Wild: ile/ile, Heterozigot: ile/val, Mutant: val/val

Hasta ve kontrol grupları OGG1 genotip etkisine göre incelendiğinde hasta grubunda %35.4 wild, %54.3 heterozigot grup, %10.2 mutant olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise %49.6 wild grup, %40.9 heterozigot, %9.4 mutant olarak bulunmuştur. OGG1 Ser326Cys grupta OGG1 Ser326Ser gruba göre diyabet riski 2-3 kat yüksektir. (OR: 1.858 ve %95GA:1.099-3.141, p<0.05). Aynı şekilde hasta grupta heterozigot ve mutant grubun toplamı kontrol grubuna göre karşılaştırılmıştır. Hasta grupta heterozigot ve mutant grubun toplamı %64.6 olarak bulunurken kontrol grubunda %50.4 olarak bulunmuştur. Heterozigot + mutant genotip kombinasyonu wild genotipe göre anlamlı derecede yüksektir (OR: 1.794 ve %95GA: 1.084-2.967, p<0.05).

Allel frekansı yönünden incelendiğinde Hasta grubunda “Ser” alleli %62.6 iken “Cys” alleli %37.4’dür. Kontrol grubunda ise “Ser” alleli %70.1 iken “Cys” alleli ise %29.9 dur (Tablo 23).

Tablo 23: Hastalık Üzerinde OGG1 Genotipinin Etkisinin İncelenmesi

	Kontrol Grubu (n=127)	Hasta Grubu (n=127)	p değeri	Odds Oranı (%95 GA)
OGG1				
Wild	63 (%49.6)	45 (%35.4)	-	1.000 ^a
Heterozigot	52 (%40.9)	69 (%54.3)	0.021	1.858 (1.099-3.141)
Mutant	12 (%9.4)	13 (%10.2)	0.350	1.517 (0.634-3.631)
OGG1				
Wild	63 (%49.6)	45 (%35.4)	-	1.000 ^a
Heterozigot/Mutant	64 (%50.4)	82 (%64.6)	0.022	1.794 (1.084-2.967)
OGG1^b				
Ser	178 (%70.1)	159 (%62.6)	-	1.000 ^a
Cys	76 (%29.9)	95 (%37.4)	0.074	1.399 (0.967-2.025)

GA: Güven Aralığı, ^a: referans kategori, ^b: allel frekanslarının değerlendirilmesi
Wild: Ser/Ser, Heterozigot: ser/cys, Mutant: Cys/Cys

Tablo 24'de görüldüğü gibi diyabet tanısı almış hastalarda OGG1 genotipi yönünden hastalığın etiyolojisinde rol oynayan biyokimyasal faktörlerin rolü araştırılmış insülin değerlerinin wild gruba göre heterozigot + mutant grupta düştüğü ($p<0.005$) yine HOMA IR değerlerinin wild gruba göre hem heterozigot ve mutant grupta ayrı ayrı düştüğü ($p<0.005$) hem de heterozigot+mutant grupta düştüğü ($p<0.005$) görülmüştür. BKİ ve kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 25'de hasta grubunda GSTP1 genotipleri yönünden biyokimyasal parametreler incelendiğinde BKİ değerleri wild grupta heterozigot + mutant gruba göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$), ancak bonferroni düzeltmesi incelendiğinde bu fark ortadan kalkmıştır. GSTP1 genotipleri diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 24: Hasta Grubunda OGG1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Değişkenler	Wild	Heterozigot	Mutant	p ^a	Heterozigot Mutant	p ^b
İnsülin	10.0 (2.2-63.8)	8.7 (0.9-139.0)	9.3 (2.1-16.8)	0.106	8.7 (0.9-139.0)	0.038
AKŞ	173.0 (81.0-471.0)	159.0 (82.0-482.0)	117.0 (98.0-276.0)	0.083	156.5 (82.0-482.0)	0.080
HOMA-ir	4.6 (1.0-33.6) ^{c,d}	2.8 (0.2-52.8) ^c	2.4 (0.6-5.3) ^d	0.004	2.8 (0.2-52.8)	0.002
BKİ	31.2 (20.0-69.4)	30.0 (22.0-55.2)	31.6 (24.5-42.5)	0.243	30.2 (22.0-55.2)	0.337
SKB	140 (110-170)	130 (100-170)	120 (100-160)	0.355	130 (100-170)	0.356
DKB	100 (60-115)	90 (60-120)	80 (60-105)	0.172	90 (60-120)	0.114
OKB	113.3 (83.3-131.7)	103.3 (73.3-136.7)	93.3 (73.3-120.0)	0.345	103.3 (73.3-136.7)	0.271
Sigara Öyküsü	13 (%28.9)	24 (%34.8)	2 (%15.4)	0.360	26 (%31.7)	0.742

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, OKB: Ortalama Kan Basıncı, ^a: Üç genotip arasında yapılan karşılaştırmalar, ^b: Wild genotipi ile Heterozigot + Mutant genotipleri arasında yapılan karşılaştırmalar, ^c: Wild ile Heterozigot arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, ^d: Wild ile Mutant arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 25: Hasta Grubunda GSTP1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Değişkenler	Mutant	Heterozigot	Wild	p ^a	Heterozigot Mutant	p ^b
İnsülin	7.3 (2.8-139)	9.8 (1.9-36.3)	9.0 (0.9-33.7)	0.532	9.6 (1.9-139)	0.370
AKŞ	175.5 (101-317)	159.5 (82-456)	155 (81-482)	0.950	166 (82-456)	0.862
HOMA-ir	3.1 (0.7-52.8)	3.7 (0.7-13.4)	3.2 (0.2-36.9)	0.715	3.6 (0.7-52.8)	0.447
BKİ	26.7 (21.5-38) ^c	28.8 (20-49.4) ^d	30.9 (23-69.4) ^{c,d}	0.026	28.5 (20-49.4)	0.017
SKB	127.5 (110-160)	130 (100-170)	140 (100-170)	0.872	130 (100-170)	0.604
DKB	82.5 (70-100)	87.5 (60-120)	90 (60-115)	0.868	85 (60-120)	0.617
OKB	97.5 (83.3-120)	101.6 (73.3-136.7)	106.7 (73.3-131.7)	0.938	100 (73.3-136.7)	0.723
Sigara Öyküsü	3 (%30.0)	16 (%32.0)	20 (%29.9)	0.968	19 (%31.7)	0.825

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, OKB: Ortalama Kan Basıncı, ^a: Üç genotip arasında yapılan karşılaştırmalar, ^b: Wild genotipi ile Heterozigot+Mutant genotipleri arasında yapılan karşılaştırmalar, ^c: Mutant ile Wild arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, ^d: Heterozigot ile Wild arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 26'da hasta grubunda GSTM1 genotipleri yönünden biyokimyasal parametreler incelendiğinde BKİ değerleri açısından null genotip ve pozitif genotip arasında anlamlı farklılık mevcut iken ($p<0.05$), Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildiğinde hasta grubunda BKİ ile GSTM1 genotipi yönünden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 31). GSTM1 genotipleri diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 26: Hasta Grubunda GSTM1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Değişkenler	Pozitif	Negatif	p
İnsülin	10 (1.6-139)	9.1 (0.9-63.8)	0.161
AKŞ	158 (86-393)	167 (81-482)	0.428
HOMA-ir	4.3 (0.6-52.8)	3.2 (0.2-36.9)	0.341
BKİ	32 (23-55.2)	29.9 (20-69.4)	0.021
SKB	140 (105-170)	135 (100-170)	0.966
DKB	90 (65-115)	90 (60-120)	0.829
OKB	106.7 (78.3-131.7)	105 (73.3-136.7)	0.848
Sigara Öyküsü	12 (%30.8)	27 (%30.7)	0.992

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, OKB: Ortalama Kan Basıncı.

Hasta Grubu GSTT1 Genotipleri Yönünden biyokimyasal parametreler incelendiğinde GSTT1 (-) ve GSTT1 (+) grupta herhangi bir anlamlı değişiklik görülmemiştir (Tablo 27).

Tablo 27: Hasta Grubunda GSTT1 Genotipleri Yönünden Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Değişkenler	Pozitif	Negatif	p
İnsülin	9 (1.6-139)	9.5 (0.9-33.7)	0.495
AKŞ	159 (82-471)	166 (81-482)	0.809
HOMA-ir	3.3 (0.7-52.8)	3.6 (0.2-36.9)	0.514
BKİ	30.4 (20-69.4)	30.1 (21.5-41)	0.453
SKB	140 (100-170)	140 (100-170)	1.000
DKB	90 (60-120)	90 (60-115)	0.927
OKB	106.7 (73.3-136.7)	106.7 (73.3-131.7)	0.905
Sigara Öyküsü	27 (%30.3)	12 (%31.6)	0.890

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, OKB: Ortalama Kan Basıncı.

Hasta ve kontrol grubunda gen-gen etkileşimleri incelendiğinde GSTM1 null+GSTT1 null+GSTP1 (H+M) gen grubunda kontrol grubuna (%3.1) göre hasta grubunda (%11.8) anlamlı bir artış söz konusudur (OR: 4,118 ve %95GA: 1.327-12.778, p=0.009).

GSTM1 null+OGG1 (H+M) genotipi hasta grubunda (%44.9) kontrol grubuna göre (%19.7) anlamlı derecede yükselmiştir (OR: 3.322 ve %95GA: 1.898-5.816, p<0.001).

GSTM1 (+) ve OGG1 wild genotipi hasta grubunda (%11.0) kontrol grubuna göre (%32.3) anlamlı derecede düşmüştür (OR: 0.260 ve %95GA: 0.133-0.507, p<0.001).

GSTT1 null+OGG1 (H+M) genotipi hasta grubunda (%21.3) kontrol grubuna göre (%11.0) anlamlı derecede yükselmiştir (OR: 2.179 ve %95GA: 1.083-4.386, p=0.027) (Tablo 28).

Tablo 28: Gen Gen Etkileşimlerinin Hastalık Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi

	Kontrol Grubu (n=127)	Hasta Grubu (n=127)	p değeri	Odds Oranı (%95 GA)
GSTM1 null+GSTT1 null+GSTP1 (H+M)	4 (%3.1)	15 (%11.8)	0.009	4.118 (1.327-12.778)
GSTM1 pozitif+GSTT1 pozitif+GSTP1 wild	24 (%18.9)	15 (%11.8)	0.117	0.575 (0.286-1.156)
GSTM1 null+OGG1 (H+M)	25 (%19.7)	57 (%44.9)	<0.001	3.322 (1.898-5.816)
GSTM 1 pozitif+OGG1 wild	41 (%32.3)	14 (%11.0)	<0.001	0.260 (0.133-0.507)
GSTM1 null+OGG1 (M)	6 (%4.7)	8 (%6.3)	0.582	1.356 (0.457-4.026)
GSTT1 null+OGG1 (M)	-	5 (%3.9)	0.060	-
GSTT1 pozitif+OGG1 wild	47 (%37.0)	34 (%26.8)	0.080	0.622 (0.365-1.060)
GSTT1 null+OGG1 (H+M)	14 (%11.0)	27 (%21.3)	0.027	2.179 (1.083-4.386)
GSTP1 (H+M)+ OGG1 (M)	9 (%7.1)	5 (%3.9)	0.271	0.537 (0.175-1.650)
GSTP1 wild + OGG1 wild	27 (%21.3)	20 (%15.7)	0.258	0.692 (0.365-1.312)
GSTP1 (H+M)+ OGG1(H+M)	35 (%27.6)	35 (%27.6)	1.000	1.000 (0.577-1.734)

H: Heterozigot, M: Mutant, GA: Güven Aralığı.

Kontrol ve hasta grubu birlikte ele alınarak çalışmaya alınan tüm bireyler içinde (n=254) genotiplerin BKİ üzerine etkileri incelendiğinde obez gruplarda GSTP1 heterozigot ve mutant ve wild genotip oranlarının arttığı görülmektedir (%33-%59-%7). Ancak bu değerler gruplandırılarak tekrar irdelenmiştir (Tablo 29).

Tablo 29: Tüm Olgular İçerisinde Genotiplerin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Normal Kilolu (n=49)	Fazla Kilolu (n=105)	Obez (n=100)	p
GSTM1				0.419
Pozitif	20 (%40.8)	54 (%51.4)	45 (%45.0)	
Negatif	29 (%59.2)	51 (%48.6)	55 (%55.0)	
GSTT1				0.931
Pozitif	35 (%71.4)	78 (%74.3)	73 (%73.0)	
Negatif	14 (%28.6)	27 (%25.7)	27 (%27.0)	
GSTP1				0.020
Mutant	6 (%12.2)	5 (%4.8)	8 (%8.0)	
Heterozigot	26 (%53.1) ^a	53 (%50.5) ^b	33 (%33.0) ^{a,b}	
Wild	17 (%34.7) ^a	47 (%44.8) ^b	59 (%59.0) ^{a,b}	
OGG1				0.976
Wild	21 (%42.9)	44 (%41.9)	43 (%43.0)	
Heterozigot	23 (%46.9)	52 (%49.5)	46 (%46.0)	
Mutant	5 (%10.2)	9 (%8.6)	11 (%11.0)	

^a: Normal kilolu grup ile Obez grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), ^b: Fazla kilolu grup ile Obez grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

Tüm gruplar incelendiğinde fazla kilolu ve obez grupta GSTP1 heterozigot, mutant ve wild genotiplerinin artması üzerine gruplar ayrı ayrı değerlendirmeye alınmıştır. Öncelikle kontrol grubu incelenmiştir. Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildiğinde kontrol grubunda (n=127) BKİ ile GSTM1, GSTT1 ve OGG1 genotipleri yönünden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 30).

Tablo 30: Kontrol Grubu İçerisinde Genotiplerin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Normal Kilolu (n=33)	Fazla Kilolu (n=64)	Obez (n=30)	p ^a
GSTM1				0.738
Pozitif	19 (%57.6)	42 (%65.6)	19 (%63.3)	
Negatif	14 (%42.4)	22 (%34.4)	11 (%36.7)	
GSTT1				0.916
Pozitif	26 (%78.8)	48 (%75.0)	23 (%76.7)	
Negatif	7 (%21.2)	16 (%25.0)	7 (%23.3)	
GSTP1				0.277
Mutant	2 (%6.1)	3 (%4.7)	4 (%13.3)	
Heterozigot	20 (%60.6)	31 (%48.4)	11 (%36.7)	
Wild	11 (%33.3)	30 (%46.9)	15 (%50.0)	
OGG1				0.882
Wild	16 (%48.5)	30 (%46.9)	17 (%56.7)	
Heterozigot	13 (%39.4)	28 (%43.8)	11 (%36.7)	
Mutant	4 (%12.1)	6 (%9.4)	2 (%6.7)	

^a:Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunun ardından hasta grubunda genotiplerin BKİ üzerine etkileri incelenmiştir. Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildiğinde hasta grubunda (n=127) BKİ ile GSTM1, GSTT1 ve OGG1 genotipleri yönünden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 31).

Tablo 31: Hasta Grubu İçerisinde Genotiplerin Beden Kitle İndeksi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Normal Kilolu (n=16)	Fazla Kilolu (n=41)	Obez (n=70)	p ^a
GSTM1				0.052
Pozitif	1 (%6.3)	12 (%29.3)	26 (%37.1)	
Negatif	15 (%93.8)	29 (%70.7)	44 (%62.9)	
GSTT1				0.426
Pozitif	9 (%56.3)	30 (%73.2)	50 (%71.4)	
Negatif	7 (%43.8)	11 (%26.8)	20 (%28.6)	
GSTP1				0.026
Mutant	4 (%25.0)	2 (%4.9)	4 (%5.7)	
Heterozigot	6 (%37.5)	22 (%53.7)	22 (%31.4)	
Wild	6 (%37.5)	17 (%41.5)	44 (%62.9)	
OGG1				0.768
Wild	5 (%31.3)	14 (%34.1)	26 (%37.1)	
Heterozigot	10 (%62.5)	24 (%58.5)	35 (%50.0)	
Mutant	1 (%6.3)	3 (%7.3)	9 (%12.9)	

^a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının BKİ üzerine etkilerinin incelenmesinden sonra normal kilolu, fazla kilolu ve obez gruplar ayrı ayrı incelenmiştir.

Normal kilolu olgular içerisinde Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildiğinde hasta grubunda (n=16) ve kontrol grubunda (n= 33) GSTM1, GSTT1 ve OGG1 genotipleri yönünden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 32).

Tablo 32: Normal Kilolu Olgular İçerisinde Genotiplerin Hastalık Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=33)	Hasta Grubu (n=16)	p ^a	Odds Oranı (%95 GA)
GSTM1				
Pozitif	19 (%57.6)	1 (%6.3)	-	1.000 ^b
Negatif	14 (%42.4)	15 (%93.8)	<0.001	20.357 (2.398-172.803)
GSTT1				
Pozitif	26 (%78.8)	9 (%56.3)	-	1.000 ^b
Negatif	7 (%21.2)	7 (%43.8)	0.176	2.889 (0.793-10.527)
GSTP1				
Mutant	2 (%6.1)	4 (%25.0)	-	1.000 ^b
Heterozigot	20 (%60.6)	6 (%37.5)	0.054	0.150 (0.022-1.030)
Wild	11 (%33.3)	6 (%37.5)	0.196	0.273 (0.038-1.951)
OGG1				
Wild	16 (%48.5)	5 (%31.3)	-	1.000 ^b
Heterozigot	13 (%39.4)	10 (%62.5)	0.174	2.462 (0.671-9.025)
Mutant	4 (%12.1)	1 (%6.3)	0.856	0.800 (0.072-8.911)

^a:Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^b:referans kategori.

Fazla kilolu olgular içerisinde Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildiğinde hasta grubunda (n=41) ve kontrol grubunda (n=64) GSTM1, GSTT1 ve OGG1 genotipleri yönünden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 33).

Tablo 33: Fazla Kilolu Olgular İçerisinde Genotiplerin Hastalık Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=64)	Hasta Grubu (n=41)	p ^a	Odds Oranı (%95 GA)
GSTM1				
Pozitif	42 (%65.6)	12 (%29.3)	-	1.000 ^b
Negatif	22 (%34.4)	29 (%70.7)	<0.001	4.614 (1.976-10.770)
GSTT1				
Pozitif	48 (%75.0)	30 (%73.2)	-	1.000 ^b
Negatif	16 (%25.0)	11 (%26.8)	0.834	1.100 (0.450-2.687)
GSTP1				
Mutant	3 (%4.7)	2 (%4.9)	-	1.000 ^b
Heterozigot	31 (%48.4)	22 (%53.7)	0.948	1.065 (0.164-6.912)
Wild	30 (%46.9)	17 (%41.5)	0.866	0.850 (0.129-5.601)
OGG1				
Wild	30 (%46.9)	14 (%34.1)	-	1.000 ^b
Heterozigot	28 (%43.8)	24 (%58.5)	0.154	1.837 (0.796-4.240)
Mutant	6 (%9.4)	3 (%7.3)	0.929	1.071 (0.233-4.919)

^a:Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^b:referans kategori.

Obez olgular içerisinde Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildiğinde hasta grubunda (n=70) ve kontrol grubunda (n=30) GSTM1, GSTT1 ve OGG1 genotipleri yönünden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 34).

Tablo 34: Obez Olgular İçerisinde Genotiplerin Hastalık Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=30)	Hasta Grubu (n=70)	p ^a	Odds Oranı (%95 GA)
GSTM1				
Pozitif	19 (%63.3)	26 (%37.1)	-	1.000 ^b
Negatif	11 (%36.7)	44 (%62.9)	0.016	2.923 (1.204-7.096)
GSTT1				
Pozitif	23 (%76.7)	50 (%71.4)	-	1.000 ^b
Negatif	7 (%23.3)	20 (%28.6)	0.589	1.314 (0.487-3.545)
GSTP1				
Mutant	4 (%13.3)	4 (%5.7)	-	1.000 ^b
Heterozigot	11 (%36.7)	22 (%31.4)	0.385	2.000 (0.419-9.551)
Wild	15 (%50.0)	44 (%62.9)	0.161	2.933 (0.651-13.208)
OGG1				
Wild	17 (%56.7)	26 (%37.1)	-	1.000 ^b
Heterozigot	11 (%36.7)	35 (%50.0)	0.116	2.080 (0.835-5.181)
Mutant	2 (%6.7)	9 (%12.9)	0.200	2.942 (0.565-15.315)

^a:Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ^b:referans kategori.

Tablo 35’de obez olgular içerisinde genotiplerin hipertansiyon üzerine etkileri incelenmiştir. Hipertansiyon grupları ülkemizde de kabul edilen A.B.D. Birleşik Komite hipertansiyon klavuzu 7. raporuna göre sınıflandırılmıştır.

Sistolik kan basıncı 120-139 ve diyastolik kan basıncı 80-89 arasında olanlar prehipertansiyon olarak değerlendirilmiştir. Evre 1 ve Evre 2 hipertansiyon birlikte ele alınarak değerlendirilmiştir. Buna göre sistolik kan basıncı 140 üzerinde olanlar diyastolik kan basıncı 90 üzerinde olanlar hipertansiyon olarak değerlendirilmiştir.

Bu şekilde incelendiğinde; obez olgular içinde GSTM1, GSTT1 ve OGG1 genotipleri ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 35).

Tablo 35: Obez Olgular İçerisinde Genotiplerin Hipertansiyon Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Normal (n=28)	Pre-HT (n=31)	HT (n=68)	p
GSTM1				0.356
Pozitif	6 (%21.4)	12 (%38.7)	21 (%30.9)	
Negatif	22 (%78.6)	19 (%61.3)	47 (%69.1)	
GSTT1				0.841
Pozitif	19 (%67.9)	23 (%74.2)	47 (%69.1)	
Negatif	9 (%32.1)	8 (%25.8)	21 (%30.9)	
GSTP1				0.071
Mutant	1 (%3.6)	5 (%16.1)	4 (%5.9)	
Heterozigot	9 (%32.1)	16 (%51.6)	25 (%36.8)	
Wild	18 (%64.3)	10 (%32.3)	39 (%57.4)	
OGG1				0.146
Wild	5 (%17.9)	14 (%45.2)	26 (%38.2)	
Heterozigot	18 (%64.3)	14 (%45.2)	37 (%54.4)	
Mutant	5 (%17.9)	3 (%9.7)	5 (%7.4)	

Tablo 36'da hasta grubu içerisinde biyokimyasal parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ortanca, minimum ve maksimum değerler olmak üzere verilmiştir.

Tablo 36: Hasta Grubu İçerisinde Biyokimyasal Parametrelere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	Ortanca	Minimum	Maksimum
Total Kolesterol	195.0	108.0	597.0
HDL	49.0	22.0	96.0
LDL	115.0	26.0	237.0
Trigliserid	150.0	53.0	1163.0
İnsülin	9.1	0.9	139.0
HOMA-ir	3.4	0.2	52.8
AKŞ	161.0	81.0	482.0
TKŞ	196.0	104.0	447.0
SKB	140.0	100.0	170.0
DKB	90.0	60.0	120.0
OKB	106.7	73.3	136.7

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, OKB: Ortalama Kan Basıncı.

5. TARTIŞMA

Günümüzde Dünya'daki diyabetik hasta sayısı 171 milyon civarında olmakla beraber bunun büyük bir kısmı tip 2 diyabet hastalarından oluşmaktadır. Dünya'da yaklaşık olarak her yıl 3.2 milyon kişinin, her bir dakikada ise 6 kişinin diyabet nedeniyle öldüğü düşünülmektedir. Günümüze kadar farklı populasyonlarda yapılan çalışmalarda GST polimorfizmlerinin Tip 2 diyabet, obezite ve hipertansiyon ile ilişkisi konusunda tartışmalı sonuçlar ortaya konmuştur. DM hastalığında SOR üretiminde artış gözlenirken savunma mekanizmalarında azalma olur. GST polimorfizmleri ise oksidatif stresi modüle eder. Çalışmalarda; Tip 2 DM ile GST polimorfizmleri ve OGG1 polimorfizmi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin GSTM1 genotip sıklıkları karşılaştırıldığında GSTM1 null genotip sıklığı hasta grubunda 2-6 kez anlamlı artış olduğu (OR:3.841; %95GA: 2.280-6.469, $p<0.001$) görülmektedir. Benzer şekilde OGG1 Ser326Ser polimorfizminine göre Ser326Cys genotipe sahip bireylerin diyabet riski istatistiki olarak 2-3 kat artmıştır (OR: 1.858; %95GA: 1.099-3.141, $p<0.05$). GSTT1 ve GSTP1 genotip sıklıklarında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlılık bulunmamıştır.

Gen grupları incelendiğinde GSTM1 (+) ve OGG1 wild genotipinin kontrol grubunda yüksek olması bu gen grubunu taşıyan bireylerde diyabet olma riskini azaltması yönünden dikkat çekicidir. (OR: 0.260; %95GA: 0.133-0.507, $p<0.001$).

Gen-gen etkileşimleri açısından diyabet riski incelendiğinde; hasta grubunda GSTM1 null ve OGG1 varyant genotip sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir, bu gen grubunu taşıyan bireylerde diyabet riski artmıştır (OR: 3.322; %95GA: 1.898-5.816, $p<0.001$). Benzer şekilde GSTM1 null+GSTT1 null+GSTP1 (H+M) taşıyan bireyler (OR: 4.118; %95GA: 1.327-12.778, $p=0.009$) ve GSTT1

null+OGG1 (H+M) (OR: 2.179; %95GA: 1.083-4.386, p=0.027) taşıyan bireylerde kontrole göre diyabet olma riskinin arttığı gözlenmiştir.

Bid ve arkadaşları Kuzey Hindistan popülasyonunda Tip2 DM hastalarda GSTM1 ve GSTP1 gen polimorfizmlerini incelemişlerdir. GSTM1 gen polimorfizmi bizim çalışmamızla benzerdir ancak GSTP1 gen polimorfizminin de hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermişler ve her iki polimorfizminde diyabet ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir²⁰⁰.

Yalın ve arkadaşları, Türk popülasyonunda 98 DM'li ve yaş ve sigara alışkanlığına göre eşleştirilmiş 98 sağlıklı bireyde GST gen polimorfizmlerini incelediklerinde GSTM1 null genotiplerin DM'nin etiolojisinde önemli rol oynadığını (OR: 3.7; 95%GA: 2.05-6.70), ancak GSTT1 ve GSTP1 gen polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. Tüm GST'leri kombine olarak değerlendirdiklerinde DM riskinin arttığını (OR: 5.7; %95GA: 1.51-31.07) göstermişlerdir²⁰¹. Bekris ve arkadaşları, Tip 1 DM'li hasta grubunda GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmleri incelemişler ancak bizim ve diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında tam tersi sonuç elde etmişlerdir. GSTM1 genotipine sahip bireylerin 14-10 yaş arasındaki Tip 1 DM'li hastalarda duyarlılık faktörü olduğunu tespit etmişlerdir²⁰².

Oniki ve arkadaşları Japon popülasyonunda sigara alışkanlığının risk faktörü olduğu Tip 2 DM'li bireylerde Ile105Val ve GSTP1 gen polimorfizmlerinin etkisini araştırmışlardır. GSTP1 Ile105Val polimorfizminin tek başına ve GSTA1 A*/B* gen polimorfizmi ile kombine etkisini incelediklerinde diyabette risk faktörü olmadıklarını, GSTA1 A*/B* gen polimorfizminin hasta ve kontrol grubu arasında fark olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını (OR: 1.8; 95%GA: 0.9-3.4) göstermişlerdir²⁰³.

Wang ve arkadaşları Çin popülasyonunda GSTT1, GSTM1 ve NQO1 gen polimorfizmleri ile DM riski arasındaki ilişkiyi incelediklerinde GSTT1 gen polimorfizminin DM'de aday polimorfizm olabileceğini göstermişlerdir²⁰⁴.

Diyabetin komplikasyonlarında oksidatif stresin önemli rol oynaması, diyabetik nefropatinin bu komplikasyonlardan biri olması nedeniyle Datta SK ve arkadaşları 60 diyabetik nefropati tanısı almış hastaları incelemişlerdir. Hasta grubunda GST aktivitesinin ve kombine olarak GSTT1 ve GSTM1 null olan genotipin anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir²⁰⁵. Manfredi ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 231 tip 2 diyabet hasta grubunu incelemişlerdir. Sigara içen ve koroner anjiyografi ihtiyacı olan diyabet hasta grubunda GSTM1null-GSTT1 null genotip oranlarının anlamlı olarak arttığını göstermişler, diyabet hastalarında koroner arter hastalığı gelişim riski açısından bu genleri risk kabul etmişlerdir²⁰⁶.

Doney ve arkadaşları 2015 tip 2 diyabet hastalığı tanısı konmuş hastalarda sigara ile ilişkili kardiyovasküler morbidite gelişim riski açısından GSTP1, GSTM1 ve GSTT1 genotiplerin rolünü araştırmışlardır. Araştırma sonucunda sigara ilişkili kardiyovasküler morbidite açısından GSTP1 ve GSTM1 varyasyonları açısından herhangi bir ilişki bulunmazken GSTT1 genotipin önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Özellikle GSTT1 null genotipe sahip bireylerde kardiyovasküler sorunların, miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin oranının 2 kat arttığı bildirilmiştir. Aynı şekilde GSTT1 null genotip hastalarda diyabetik retinopati ve nefropati oranlarının arttığı ancak sigara içimi ile ilişkinin yeterli düzeyde bulunmadığı gösterilmiştir²⁰⁷.

Hossaini ve arkadaşları diyabetin kronik hiperglisemi ile karakterize olması, etiyopatogenezinde serbest radikallerin ve oksidatif stresin önemli rol oynaması, GST'ların önemli antioksidan enzimler olması ve özellikle komplikasyon gelişen diyabet vakalarında GST

ekspresyonlarının azalması nedeniyle komplikasyon gelişen 40 diyabet hastası ve komplikasyon gelişmeyen 20 diyabet hastasını incelemişler ve GSTT1 null genotip olan grupta diyabetin komplikasyonlarının oranının da arttığını göstermişlerdir²⁰⁸.

Hori ve arkadaşları Tip 2 diyabet insidansı ile oksidatif stresi düzenleyen GST gen polimorfizmleri (GSTT1 ve GSTM1 genotipleri) arasındaki ilişkiyi sağlık tarama programına katılan 469 Japon katılımcıda belirlemek için yaptıkları analizde GSTT1 ve GSTM1 genotipi null olanlarda diyabet insidansının GSTT1 ve GSTM1 genotipi (+) olanlardan 1.5 kat daha fazla olduğunu, sigara içme durumuna göre gerçekleştirilen analizde, hiç sigara içmeyen ve GSTT1 null genotipi olanlarda diyabet insidansının GSTT1 pozitif genotipi olanlardan çok daha yüksek olduğunu (OR: 2.85; 95%GA: 1.17-6.94) ve halen sigara içenlerde oldukça artış gösterdiğini (OR: 5.91; 95%GA: 1.96-17.88), GSTM1 null genotipinin etkisinin sadece halen sigara içmekte olanlarda anlamlı olduğunu belirtmişlerdir²⁰⁹.

Yang ve arkadaşları GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmlerinin diyabetik ve hipertansif hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişimindeki rollerini araştırdıkları çalışmalarında GSTT1 geni homozigot delesyonunun diyabetik hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için risk faktörü olduğunu (OR: 2.18; %95GA: 1.29-3.70, p=0.004), fakat hipertansif hastalarda risk faktörü olmadığını, GSTM1 homozigot delesyonu arasında ise ne diyabetik hastalarda ne de hipertansif hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişimi arasında ilişki bulamadıklarını bildirerek serbest radikal metabolizmasına katılan enzimlerdeki genetik varyasyonların DM hastalarında son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğuna ve yüksek riskli hastalarda önleyici ve erken müdahale stratejilerinin hedeflenmesine imkan sağlayacağına işaret etmişlerdir²¹⁰.

Tiwari ve arkadaşları Hindistan'da diyabet ve diyabetik kronik böbrek yetmezlik prevalansının önemli bölgesel farklılıklar göstermesi, oksidatif stresin diyabetik komplikasyon gelişiminde önemli rol oynaması nedeniyle hücrel redoks dengesinin devamı ile ilgili genlerdeki polimorfizmin önemini belirlemek amacıyla, güney ve kuzey Hindistan'daki vakalar üzerinde vaka kontrol çalışması yapmışlar ve araştırma için çalışma merkezlerine başvuran İki yıldan uzun süreli tanı konan Tip 2 diyabet ve ≥ 2 mg/dl serum kreatinin ile böbrek hastalığı tanısı konulan 194 hasta (n=194, Güney Hindistan 104, Kuzey Hindistan 90) ile böbrek hastalık bulgusu olmayan (n=224, Güney Hindistan 149, Kuzey Hindistan 75) diyabet vakalarını karşılaştırmışlar, oksidatif stres yolundaki 13 gendeki 26 polimorfizm (süperoksit dismutazlar (SOD1, 2, 3), uncoupling proteinler (UCP1, 2), endotelial nitrik oksid sentaz (NOS3), GSTM1-T1-P1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), paraoksonaz (PON) 1 ve 2, ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, oksidaz p22) analiz edilerek, kronik böbrek yetmezlik ile ilişkisi incelenmiştir. Araştırma sonunda Güney Hindistan'dan gelen vakalarda SOD2 (Ala9Val; sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.013$), UCP1 (-112 T>G, $p=0.012$ ve $p=0.009$; Ala64Thr, $p=0.015$ ve $p=0.004$), NOS3 (Glu298Asp, $p=0.002$ ve $p=0.009$) ve GSTP1 (Ile105Val, $p=0.003$ ve $p=0.004$) genlerindeki wild tip allel ile kronik böbrek yetmezlik gelişimi arasında anlamlı allelik ve genotipik ilişki olduğu Kuzey Hindistan'dan gelen vakalarda bu gözlemlerden hiçbirinin olmadığı, Kuzey Hindistan'lı kronik böbrek yetmezlik vakalarında PON1 (Arg192Gly) göstergelerinde, genotipik olan ancak allelik olmayan bir ilişki gözlenmiştir. Bu ilişkinin tekrarlanamaması iki popülasyonun diyabetik kronik böbrek yetmezliğe yönelik farklı genetik duyarlılığını gösterdiği Güney Hindistan'lı diyabetik vakalarda oksidatif stres yolu genlerinin diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir tahmin unsuru olabileceği ayrıca, wild tip allellerin ilişkisi bu allellerin eş zamanlı komplikasyonlara daha fazla yaşama imkanı sağlayabileceğini ve bu ilişkinin böbrekleri koruyucu olabileceği rapor edilmiştir²¹¹.

Hovnik ve arkadaşları oksidatif stresin tip 1 diyabette mikroanjiopatik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynaması üzerine diyabetik retinopati veya diyabetik nefropati ile ilişkili SOR'nin üretimini düzenleyen enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfik göstergeleri (GSTM1 ve GSTT1 polimorfik delesyonlar ve MnSOD genotipde Val16Ala polimorfizmini toplam 124 tip 1 diyabet hastası ve kontrol grubunda araştırmışlar, çalışma sonunda ise; özellikle MnSOD genotip Val/Val (OR: 2.49; 95%GA: 1.00-6.16, p=0.045) ve GSTM1-1 genotip (OR: 2.63; 95%GA: 1.07-6.47, p=0.031) ile diyabetik retinopati arasında pozitif korelasyon olduğunu, diyabetik nefropati arasında herhangi bir ilişki olmadığını, ayrıca iki genotipin kombinasyonunun daha yüksek risk oluşturduğunu gözlemişlerdir. Araştırmacılar; MnSOD ve GSTM1 kodlayan genlerdeki seçilmiş polimorfizmlerin diyabetik retinopati açısından yüksek risk altındaki bireylerin belirlenmesinde kullanılabilecek genetik gösterge paneline eklenebileceğini bildirmişlerdir²¹².

Çalışmamızda; Ayrı ayrı OGG1 Ser326Cys polimorfizmine sahip bireyler ile (OR: 1.858; %95 GA: 1.099-3.141, p<0.05), heterozigot ve mutant varyant kombinasyonu wild genotipe göre karşılaştırıldığında diyabet riskinin 2-3 kat arttığı görülmüştür (OR: 1.794; %95 GA: 1.084-2.967, p<0.05). Aynı şekilde diyabet tanısı almış hastalarda OGG1 genotipi yönünden hastalığın etiyolojisinde rol oynayan biyokimyasal faktörlerin rolü araştırıldığında insülin değerlerinin ve HOMA IR yani insülin direnci değerlerinin de düştüğü görülmüştür. Ülkemizdeki diyabet insidansının artması koruyucu önlemlerin çok sıkı bir şekilde ele alınmasını zorunlu hale getirmiştir. Sağlık Bakanlığı'nca da mevcut sorun yakından izlenmektedir ve korunma prosedürleri üzerinde önemle durulmaktadır. Dolayısıyla OGG1 heterozigot ve mutant bireylerin özellikle diyabet riski taşımaları ve uyarılmaları koruyucu hekimlik açısından da oldukça önemlidir. Diyabet ve OGG1 gen polimorfizmi arasında ilişkiyi deney hayvanları dışında inceleyen yayın sayısı bir tanedir. Kore'den Ku ve arkadaşları oksidatif DNA hasarı ve bu hasarın onarım sisteminin

deneysel sıçan modelinde diyabetin ortaya çıkmasına katkıda bulunup bulunmadığı incelemek amacıyla Streptozotosinle-indüklenen diyabetik sıçanların (60mg/kg,i.p.) pankreas adacıklarında 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) ve 8-oksoG-DNA glikozilazın (OGG1) değişen morfolojik bulguları incelemiştir. Streptozotosin enjeksiyonundan sonraki ilk hafta içinde değişen 8-OHdG ve OGG1 immüno lokalizasyonunun en yüksek oranda olduğu ve pankreatik beta hücre yıkımıyla birlikte paralel olarak düşüş gösterdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlarla oksidatif DNA hasarındaki artışın diyabetin indüklenmesinde rol oynayabileceği ve OGG1'in streptozotosinle-indüklenen diyabetik sıçan pankreasında DNA onarımında başarılı bir aracı olamayacağını göstermiştir²¹³.

Simone ve arkadaşları Tip 1 diyabet sıçan modelinde ve murin proksimal tübüler epitel hücrelerinde ve sıçan proksimal tübüler epitelyum hücreleri primer kültüründe oksidatif DNA hasarının potansiyel mekanizmalarını incelemek için tip 1 diyabet ve kontrol grubunda yer alan hayvanların böbrek kortikal dokusunda, normal veya yüksek oranda glukozla inkübe edilen proksimal tübüler hücrelerde Akt ve tuberin fosforilasyonu, 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin (8-oksodG) seviyeleri ve 8-oksoG-DNA glikozilaz (OGG1) ekspresyonu ölçmüşler ve diyabetik sıçanların renal korteksinde Akt fosforilasyon artışı, gelişmiş tuberin fosforilasyonu, OGG1 protein ekspresyonunda azalma ve 8-oksodG akümüasyonu gözlemişlerdir. Proksimal tübüler epitel hücrelerinin yüksek glukozla maruz kalması, SOR'nin hızlı artışına neden olduğu, yüksek glukozun OGG1 protein ekspresyonunda reseptörlerin azalması ile sonuçlandığı ve bu yüzden fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt inhibisyonu yüksek glukozla indüklenen tuberin fosforilasyonunu anlamlı şekilde azalttığı, OGG1 ekspresyonunu yeniden oluşturduğu gözlenmiştir. Çalışmada hidrojen peroksidin OGG1 protein ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir²¹⁴.

Tyrberg ve arkadaşları, beta hücre yetmezliğinin tip 2 diyabet patogenezinde rol oynaması Tip 1 diyabette serbest-radikal aracılı beta-hücre hasarı hakkında yoğun çalışmalar yapılması fakat insanlarda tip 2 diyabette aynı çalışmalar gerçekleştirilmemesi ve tip 2 diyabet sıçan modelinde gözlenen 7,8-dihidro-8-oksoguanosinin DNA onarımına katılan temel enzim olması nedeniyle tip 2 diyabetiklerin pankreaslarında DNA onarım enzimi OGG1'in protein ekspresyonu üzerinde çalışma yapmışlardır. Araştırmalarında gen ekspresyonu taramasında OGG1 enzimin tip 2 diyabetiklerden elde edilen adacıklarda aşırı ekspresyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu çalışma için diyabetik hastalardan alınan pankreatik örneklerde OGG1'nin immü floresan boyaması gerçekleştirilmiş, OGG1 için boyanan adacık alanı semi-kantitatif skorlama ile değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Sonuçta; tip 2 diyabetik vakalardan elde edilen adacıklarda OGG1 boyama alanının belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Artan OGG1 floresan boyama yoğunluğu ile diyabet süresi arasında da korelasyon olduğu bildirilen çalışmada özellikle mitokondrial OGG1'in primer olarak artan OGG1 ekspresyonundan sorumlu olduğu ve adacık hücre mitokondrisindeki OGG1 artışı, hiperglisemi ve ardından gelen beta-hücre oksidatif metabolizmasının DNA hasarına ve OGG1 ekspresyon indüksiyonuna yol açtığını gösteren modelle uyumlu olduğu bildirilmiştir²¹⁵.

Japonya'dan Daimon ve arkadaşları yaşları 62.6±10.9 arasında değişen 2085 erkek, 2500 kadın toplam 4585 Tip 2 diyabet hastalığı tanısı almış hastaları incelemişler ve inceleme sonucunda Cys alleli taşıyan genotiplilerde HbA1c düzeylerinin önemli düzeyde arttığını göstermişlerdir. Multipl lojistik analiz sonuçlarına göre önemli düzeyde, diyabetliler ile Cys allelinin birlikteliğini göstermişlerdir (OR: 1.32, p=0.0289). Yine aynı çalışmada glukoz intoleransı olanlarda insülin sekresyon indeksleri, homa beta düzeylerinin ser/ser genotipi taşıyanlarda arttığı, Ser/Cys + Cys/Cys genotipi taşıyanlarda ise HOMA beta düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (p=0.010)²¹⁶.

Çalışmamızda incelediğimiz gen polimorfizmleri ile kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hipertansiyon ve GST gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç yayın bulunmaktadır. Ancak yayınlar incelendiğinde deney hayvanları ya da hasta insan gruplarında dirençli hipertansiyon, altta yatan ciddi kalp hastalığı ya da iskemiye bağlı felç gibi tanılar mevcuttur. Yayınların tamamı GST gen polimorfizmleri ile hipertansiyon arasında ilişki olabileceğini desteklememektedir.

McBride ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonun önemli genetik etkisi olan ve altta yatan genetik bileşenlerin bilinmediği kompleks, multifaktöriyal, polijenik hastalığın klasik bir örneği olması nedeniyle felç eğilimi olan spontan hipertansif sıçanlarda (FESHR) esansiyel hipertansiyon ve endotel disfonksiyonunu araştırmışlar, normotansif Wistar Kyoto sıçanlarıyla karşılaştırmışlardır. Çalışma için; reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonuna katılan bir protein olan GST mu tip 1 pozisyonel ve fonksiyonel aday gen olarak tanımlanarak özellikle 5 ve 16 haftalık felç eğilimi olan spontan hipertansif sıçanlarda GSTmu tip 1 mRNA ekspresyonunda oldukça anlamlı, 4 kat azalma gözlenmiş ve GST mu tip 1 proteinin hipertansiyon ve oksidatif streste patofizyolojik rolüne işaret edilmiştir²¹⁷.

Koh-Tan ve arkadaşları 2005 yılında yayınlanan makalelerinde normotansif Wistar-Kyoto sıçanları ile felç eğilimi olan spontan hipertansif sıçanları karşılaştırmışlar ve hipertansif grupta GSTM1 ekspresyonunun düşük olduğunu göstermişlerdi. Bunun üzerine 2009 yılı çalışmalarında ise antihipertansif ajan olan anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörü ve diüretik/vazodilatör kombinasyonu verilen sıçanlarda GSTM1 ve diğer GSTM izoformlarının ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkilerini incelemişler, genç ve olgun felç eğilimi olan spontan hipertansif sıçanların anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörü ve diüretik/vazodilatör kombinasyonu ile antihipertansif tedavisi sonucu sistolik kan basıncında

iyileşme sağladığını fakat GSTM1 ekspresyon seviyesini etkilemediğini aksine tedavi edilmeyen hipertansif sıçanlarda diğer GSTM1 izoformlarının ekspresyonunda azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Felç eğilimi olan spontan hipertansif sıçanlarda gözlenen GSTM1 ekspresyonu azalmasının suşa-bağımlı genetik anomalilere bağlı olduğunu ve hipertansiyon gelişiminde, muhtemelen oksidatif stresin rol oynadığını, artan kan basıncı sonucunda ortaya çıkan renal değişikliklerin antihipertansif ilaçlarla tedavi edildiği takdirde iyileşebileceğini bildirmişlerdir²¹⁸.

Delles ve arkadaşları daha önceki çalışmalarında hipertansif sıçanlarda GSTM1 ekspresyonunda azalma olduğunu bildirdiklerini bunun üzerine insanlarda GSTM varyantları ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı araştırmaya karar verdiklerini ve bu amaçla TaqMan tek nükleotid polimorfizm genotipleme tetkiki ve DNA sekanslama yöntemiyle GSTM genlerinde tek nükleotid polimorfizmleri açısından 83 hipertansif hastayı Tıbbi İnceleme Konseyi İngiliz Hipertansiyon Genetiği Çalışması iletim dengesizlik testi kohortunda 10 tek nükleotid polimorfizm ve GSTM1 delesyonu yönünden 753 üçlü üzerinde genotipleme gerçekleştirdiklerini ve 27 hipertansif ve 18 normotansif vakayı içeren kohortta renal GSTM ekspresyonunu incelediklerini, son olarak da tıbbi inceleme konseyi İngiliz hipertansiyon genetiği çalışması vaka-kontrol kohortunda 1675 vaka ve 1654 kontrol üzerinde bulgularını tekrarlamaya çalıştıklarını bildirdikleri araştırmaları sonunda GSTM1 geniyle ayrılmış GSTM4/GSTM2 ve GSTM5/GSTM3 genlerini içeren iki ana bağlantı dengesizliği bloğu tanımladıklarını İngiliz Hipertansiyon Genetiği iletim dengesizliği testi kaynağında GSTM5 3' bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin (rs11807) hipertansiyonla ilişkili olduğunu ($p=0.01$) ve T-allelinin hipertansif evlatlara iletildiğini, C-allel homozigot ve CT heterozigot vakalarla karşılaştırıldığında rs11807 T-alleli için homozigot olan vakalarda böbrek dokusunda GSTM5 mRNA ekspresyonunun azaldığını ($p=0.02$) ancak İngiliz Hipertansiyon Genetiği vaka-kontrol kohortunda rs11807 ile hipertansiyon arasında bir ilişki bulunamadığını ($p=0.61$), insanlarda

GSTM gen varyantları ile hipertansiyon arasında ilişkiye dair bir kanıt bulunmadığını, ilk sonuçların ikinci bir grupta tekrarlanmasının temel bir role sahip olduğunu bildirmişlerdir²¹⁹.

Japonya'dan Oniki ve arkadaşları sağlık tarama programına katılan 468 Japon katılımcıda hipertansiyon insidansı ile GSTA1, GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmleri arasındaki ilişkinin incelendiğinde GSTA1*B allel taşıyıcılarının frekansının hipertansif hastalarda normotansif olanlara göre çok daha yüksek olduğunu (OR: 1.8; 95%GA: 1.1-2.9), GSTM1 null genotipi veya hem GSTM1 hem de GSTT1 null genotipleri olan GSTA1*B allel taşıyıcılarında hipertansiyon riskinin de oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir (OR: 2.4; 95%GA: 1.2-4.9 ve OR: 3.1; 95%GA: 1.0-9.5)²²⁰.

Bessa ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonun altta yatan genetik bileşenlerin bilinmediği karmaşık, multifaktöriyel, poligenik bir hastalık olması, GST enziminin reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonuna katılması nedeniyle Mısırlı esansiyel hipertansif hastalarda GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmleri ile bu genlerin oksidatif stresle bağlantılı parametrelerle olan ilişkisini araştırmak üzere yeni tanı konmuş, tedavi edilmemiş 40 esansiyel hipertansiyon hastası ve 40 normotansif hasta serumlarında; Malondialdehid (MDA), nitrat/nitrit ve eritrosit indirgenmiş glutatyon, plazma seviyeleri, katalaz (CAT), SOD, GSH-Px ve GST aktiviteleri ölçmüşler, GSTM1 ve GSTT1 genotiplemesini yapmışlardır. Araştırmada; hipertansif hastalarda GSTM1 (+) ve GSTT1 (+) frekansının (%5) normotansiflerden (%37.5) daha düşük olduğunu, normotansiflerle (%7.5) karşılaştırıldığında hipertansiflerde (%35) GSTM1 (-) ve GSTT1 (-) frekansının yükseldiğini, hipertansif hastalarda plazma MDA düzeyinin normotansiflerden daha yüksek, nitrat/nitrit düzeyinin düşük olduğunu ayrıca hipertansiflerde eritrosit GSH, CAT, SOD, GSH-Px aktiviteleri ve özellikle GSTM1 ve GSTT1 null vakalarda GST lerin aktivitesinin normotansiflerden daha düşük olduğunu görmüşlerdir. Çalışma sonunda GSTM1 ve GSTT1 null bireylerde esansiyel hipertansiyon gelişimi riskinin

arttığını ve erken terapötik müdahaleye imkan sağlayan potansiyel genetik faktör olduğunu, böylece oksidatif stresin hipertansiyonda oynadığı patojenik rol hakkında fikir verdiğini, esansiyel hipertansiyon tedavisinde progresif bozulmayı ve hedef organ hasarını önlemek amacıyla antioksidanların kullanılabileceğini bildirmişlerdir²²¹.

Gonzales ve arkadaşları son dönemde yayınlanan makalelerde felç eğilimi olan spontan hipertansif sıçanlarda GSTM1 ekspresyon seviyesinde düşüş rapor edilmesi üzerine rezistan hipertansiyonu olan 49 hastada GSTM1 genotipini değerlendirerek hipertansiyonu kontrol altında olan seçilmiş hastalarla (n=232) ve sağlıklı katılımcılarla (n=110) karşılaştırmışlar ve GSTM1 null genotipin, rezistan hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyonu kontrol altında olan hastalara göre daha sık ortaya çıktığını (%57.1 karşılık %39.7, p=0.03, OR: 1.96; %95GA: 1.04-3.69), GSTM1 null genotipinin rezistan hipertansiyon eğilimini artırabildiğini göstermişlerdir²²².

Capoluongo ve arkadaşları çelişkili sonuçlar olmakla birlikte şimdiye kadar GST gibi hipertansiyona katılan çeşitli gen mutasyonlarının çeşitli makalelerde bildirildiğini, çalışmalarında GSTM1 ve GSTT1-null polimorfizmleri ile çok yaşlı popülasyondaki (>80 yaş) hipertansiyon arasındaki olası ilişkiyi toplam 354 yaşlı hasta (255 hipertansif hasta ve 99 normotansif hasta) serumlarında analiz etmişlerdir. Araştırma sonunda GSTM1-null bireylerde (n=156) belirgin bir hipertansiyon riski artışı olduğu (OR: 2.25; 95%GA: 1.36-3.72, p=0.005) alkol tüketimi ve/veya sigara alışkanlıklarının yanı sıra cinsiyet, medeni durum, eğitim, eş zamanlı hastalık sayısı ve kardiyovasküler hastalık varlığı iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği, kombine GSTT1 null ve GSTM1 null genotipleri için hiçbir sinerjik ilişki gözlenmediği, GSTM1 varyant durumunun bilinmesinin 80 yaş sonrası olası bir hipertansif durumu tahmin etmede potansiyel olarak yararlı olduğu bildirilerek, GSTM1 enziminin kan basıncının düzenlenmesindeki olası öneminin altı çizilmiştir²²³.

Türkanoglu ve arkadaşları oksidatif stresin felçten sorumlu aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynaması, GST ların hücre içinde oksidatif stres aracılığıyla üretilen metabolitleri detoksifiye etmesi ve hücreleri zedelenmeye karşı koruması nedeni ile GSTT1, GSTM1 genlerindeki polimorfizmler ve GST aktivitesi ile iskemik felç riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Araştırma sonucunda; hastaların GST aktivitesinin kontrollerle hemen hemen aynı olduğu GSTT1 null, GSTM1 null ve GSTT1/GSTM1 çift null genotip frekansları açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, çift GSTT1/GSTM1 null genotipleri olan hastaların en düşük serum GST aktivitesine sahip olduğu ve mevcut genotiplerle karşılaştırıldığında, GSTT1 null (OR: 4.888, p=0.006) ve GSTM1 null (OR: 2.383, p=0.011) genotip gruplarının rölaf olarak daha fazla hipertansif felç hastası içermesi nedeniyle çalışmanın GSTT1 and GSTM1 null genotipleri ile birlikte hipertansiyonun iskemik felç patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtilmiştir²²⁴.

Marinho ve arkadaşları hipertansiyonda GSTM1, GSTT1 ve MTHFR genetik polimorfizmlerini ve bunların total plazma glutatyon (tGSH) seviyeleri ile ilişkisini araştırmak üzere konjestif kalp yetmezliği olan 94 hipertansif hasta 207 sağlıklı Portekizli birey örneğini incelemişler, GSTT1 (p<0.01) ve MTHFR (p<0.01) genotip dağılımları kontrol grubu ile hipertansif hastalar arasında belirgin farklılık olduğunu görmüşlerdir. Araştırma sonunda; Hipertansiyonda GST aktivitesi ve tGSH belirgin şekilde düştüğünü özellikle GSTT1 null genotipin hipertansiyonda koruyucu faktör olabileceğini belirtmişlerdir²²⁵.

Juárez-Velázquez ve arkadaşları bölgedeki toplam 285 Mestizo ve Amerindian etnik kökenli bireylerde hipertansiyon, trombofili ve oksidatif stresle ilişkili gen (AGT, MTHFR, GPIIIa ve GSTP1) polimorfizmlerinin analizini yaparak kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkisini araştırmışlar ve daha önce beyaz, Asyalı ve siyah populasyonlar

için yayınlanan verileri ile karşılaştırdıklarında özellikle Meksika popülasyonlarında GSTP1 105V alleli ile 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz 222A allelinde azalma gözlemlenmiştir. Sonuç olarak da farklı Meksika popülasyonları arasında ve diğer ırk grupları ile genetik farklılık gösterdiğini ortaya koymuşlardır²²⁶.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları yönünden yapılan anketlerde sigara öyküsü yönünden anlamlı bir fark yoktur. Kontrol grubunda sigara içme öyküsü %20.5 iken sigara içmeyenlerin oranı %79.5'tir. Hasta grubunda ise sigara içme öyküsü %30.7 iken sigara içmeyenlerin oranı %69.3'tür ($p=0.062$). Dolayısıyla hasta grubunda sigara içme yüzdesi düşüktür. Diyabet, obezite öyküsü olan ve sigara içen popülasyonun daha geniş gruplarda araştırılması gerekir.

Probst-Hensch ve arkadaşları, oksidatif stresin kardiyak otonomik kontrolü değiştirdiği hipotezi ile oksidan temizleyici GST genlerindeki polimorfizmler ile pasif içicilik ve kalp atımı değişkenlikleri ile birlikte giden obezite arasındaki ilişkiyi ve karşılıklı etkileşimlerini araştırmışlardır. 50 yaş üstü sigara içmeyen toplam 1133 kişiye 24 saatlik elektrokardiyogram izlemi yapılmış, yaşam tarzları ile tıbbi öyküleri rapor edilmiş, GSTM1 ve GSTT1 gen delesyonları ve GSTP1 (Ile105Val) tek nükleotid polimorfizmlerinin genotiplemesi gerçekleştirilmiş ve multipl lineer regresyonlarla genotip-kalp atımı değişkenlikleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Araştırma sonucunda; Homozigot GSTT1 null genotip bireylerde kalp atımı değişkenlikleri parametrelerinde ortalama %10 azalma olduğu, her üç polimorfizmde kalp atımı değişkenlikleri nin pasif içicilik ve obezite ile değiştiği, Günde 2 saatten fazla pasif içicilik sorununa maruz kalan homozigot GSTM1 null genotiplerin %26 daha düşük total kuvvet gösterirken (%95GA: %11-%39), pasif içicilik sorununa maruz kalmayan GSTM1 (+) bireylerle ile karşılaştırıldığında geni olan ve aynı pasif içicilik sorununa maruz kalan vakalarda %5 azalma olduğu gözlenmiştir (%95GA: %22-%17). Aynı şekilde obez GSTM1 null genotipleri

ortalama %22 daha düşük total kuvvet gösterirken (%95GA: %12-%31), obez olmayan GSTM1 (+) bireylerle karşılaştırıldığında genin mevcut olduğu obezite sadece %3 düşüş gösterdiği görülmüştür (%95GA: %15-%10). Sonuçta araştırmacılar GST eksikliğinin kalp atımı değişkenliklerinin azaltılmasında pasif içicilik ve obezite ile ilişkisi, oksidatif stresin otonom sinir sistemi üzerindeki etkisi ile uyumlu olduğu belirtilmiştir²²⁷.

Schwartz ve arkadaşları mekanizması bilinmemesine rağmen partiküler maddeye (PM) bağlı hava kirliliğinin kardiyovasküler ölümlerle bağlantılı olması üzerine, GSTM1 polimorfizmi, statinlerin kullanılması veya kullanılmaması, obezite, yüksek nötrofil sayısı, kan basıncı yüksekliği ve ileri yaş aracılığıyla değişen kalp hızı farklılıklarının PM ve yüksek frekans (YF) bileşenleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek oksidatif stresi artıran PM'in bu bozulmalara aracılık edebileceği hipotezi ile 497 katılımcı üzerinde, aerodiameterde 2.5 µM'den küçük (PM2.5) partiküller ile YF arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada alleli olmayan vakalarda YF ölçümünden önceki 48 saat boyunca PM2.5'te 10 µg/m³ artış YF'de %34 azalma gözlenmiş (%95GA: %9-%52), fakat GSTM1 mevcut olan vakalar üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. GSTM1-null vakalarda statinlerin kullanımı PM 2.5 etkisini ortadan kaldırmıştır. Obezite ve yüksek nötrofil sayısı da GSTM1 olan veya olmayan vakalarda PM etkisini daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir²²⁸.

Çalışmamızda ayrı ayrı tüm gruplarda BKİ ile GSTM1, GSTT1, GSTP1 ve OGG1 genotipleri yönünden ilişki araştırılmış ancak bir bağlantı bulunamamıştır. Çalışmanın daha geniş gruplarda yapılması uygun olacaktır.

6. SONUÇ

Diyabet hastalığı pankreasın yeterli miktarda insülin salgılayamadığı veya vücudun üretilen insülini yeterli kullanamadığı kronik bir hastalıktır. Hiperglisemi, dislipidemi, glukozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreder. DM kronik süreçte vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açar. Morbidite ve erken mortalite riski yüksek bir hastalıktır. Çocukluk çağı ve adolesan dönemde en sık görülen metabolik hastalıktır.

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜRDEP)'na göre 1997-1998 yıllarında 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7.2 iken, 2008 yılında ise oranın %11.3'e kadar artmıştır. Diyabet hastalığı için en önemli risk faktörleri; bireyin 45 yaş üstü olması, obezite, genetik faktörler, hipertansiyon, lipid profili bozuklukları, bozulmuş glukoz toleransı, etnik faktörler, yaşam şekli olarak sayılabilir.

Diyabette, hiperglisemi nedeniyle serbest oksijen radikalleri çok hızlı oluşur ancak bu duruma karşı antioksidan savunma sistemi yetersiz kalır. Özellikle glutatyon, süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan parametrelerin miktarının azalması serbest radikalleri artırır. Serbest radikaller ise oksidatif stres artışına, lipid, protein ve nükleik asitle birleşerek ve membran bütünlüğünün kaybolmasına, proteinlerde yapısal-fonksiyonel değişiklik olmasına, mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur.

Çalışmamızda Tip 2 DM ile GST gen polimorfizmleri ve OGG1 gen polimorfizmi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu durum, Diabetes Mellitus hastalığı ile serbest oksijen radikalleri üretiminde artış ve savunma mekanizmalarında azalma ile ilişkilidir. GST polimorfizmleri oksidatif stres modüle etmektedir.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin GSTM1 genotip sıklıkları karşılaştırıldığında GSTM1 null genotip sıklığı hasta grubunda 2-6 kez anlamlı artış olduğu (OR: 3.841; %95GA: 2.280-6.469, $p<0.001$) görülmüştür ancak GSTT1 ve GSTP1 genotip sıklıklarında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlılık bulunmamıştır. OGG1 Ser326Cys polimorfizmine sahip bireylerin diyabet riski wild genotipe sahip bireylerle karşılaştırıldığında ise istatistiki olarak 2-3 kat artış olduğu gözlenmiştir (OR :1.858; %95GA: 1.099-3.141, $p<0.05$). Ayrıca heterozigot ve mutant genotiplerin kombinasyonu wild genotipe sahip bireylerle karşılaştırıldığında da istatistiki olarak diyabet riskinde artış gözlenmiştir (OR: 1.794; 95%GA: 1.084-2.967)

Bir hastalığın moleküler temeli ile ilgili bazı bilgiler mevcut ise aday gen yaklaşımı oldukça etkilidir. Kromozomal bölge belirlendikten sonra yakın bölgelerin DNA dizi analizleri ve daha önce haritalanmış olan tüm genler taranarak mutant allellerin hastalıkla ilgisi araştırılmaktadır.

Gen grupları incelendiğinde GSTM1 (+) ve OGG1 wild genotipinin kontrol grubunda yüksektir ve bu gen grubunu taşıyan bireylerde diyabet olma riski azalmıştır (OR: 0.260; %95GA: 0.133-0.507, $p<0.001$).

Aynı şekilde GSTM1 null+GSTT1 null+GSTP1 (H+M) olanlar ile (OR: 4.118; %95GA: 1.327-12.778, $p=0.009$), GSTM1 null+OGG1 (H+M) (OR: 3.322; %95GA: 1.898-5.816, $p<0.001$) ve GSTT1 null+OGG1 (H+M) (OR: 2.179; %95GA: 1.083-4.386, $p=0.027$) olanlarda diyabet olma riski yükselmiştir. Tip 2 diyabetli hipertansif ve obez hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GST gen ve OGG1 gen polimorfizmleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Ülkemizde her geçen gün artan diyabet insidansı Sağlık Bakanlığını da alarma geçirmiş ve diyabet kontrol programları düzenlenmesine yol açmıştır. Düzenlenen toplantılarda diyabetin önlenmesi, etkin tedavisinin sağlanması, diyabetiklerin yaşam kalitesinin

iyileştirilmesi, çocukluk çağına özel yaklaşımlar geliştirilmesi, diyabet yönetimine destek alanların (veri yönetimi, maliyet-etkililik, iş gücü planlama, hizmetiçi eğitim gibi) güçlendirilmesi üzerinde durulmaktadır.

Tüm bu önlemlere ek olarak çalışmamızda da belirtildiği gibi diyabet etiyolojisinde özellikle GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 ve OGG1 gen polimorfizmlerinin kombine değerlendirilmesi ve DM gelişmesinde aday gen olarak kullanılabileceğinin görülmesi en azından diyabet riski taşıyan bireylerde önceden korunma önlemlerinin alınması ve diyabetle mücadele programlarının başarısı açısından çok önemlidir.

7. ÖZET

Diabetes Mellitus Hastalığının Etiyolojisinde GST Gen ve OGG1 Gen Polimorfizmlerinin Rolü

Diyabet hastalığı, pankreasın yeterli miktarda insülin salgılayamadığı veya vücudun üretilen insülini yeterli kullanamadığı kronik bir hastalıktır. Diyabet hastalığının etiyolojisinde serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif DNA hasarındaki artışın diyabetin indüklenmesinde rol oynaması, buna karşın GST'ların oksidatif strese karşı çok önemli bir koruyucu mekanizma olması ve OGG1 geninin DNA onarımındaki önemi nedeniyle çalışmamızda GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 gen polimorfizmlerinin ve OGG1 gen polimorfizmlerinin diyabetteki riski ile obezite ve hipertansiyon ile ilişkisi araştırılmıştır.

Tip 2 diyabet tanısı almış hasta ve kontrol grubundaki bireylerin GSTM1 genotip sıklıkları karşılaştırıldığında GSTM1 null genotip sıklığında hasta grubunda 2-6 kez istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu (OR: 3.841; %95GA: 2.280-6.469, $p<0.001$) ancak GSTT1 ve GSTP1 genotip sıklıklarında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlılık olmadığı gözlenmiştir. OGG1 Ser326Cys polimorfizmine sahip bireylerin diyabet riski wild genotipe sahip bireylerle karşılaştırıldığında da istatistiki olarak 2-3 kat artış olduğu gözlenmiştir (OR: 1.858; %95GA: 1.099-3.141, $p<0.05$).

Gen-gen etkileşimleri açısından diyabet riski incelendiğinde; hasta grubunda GSTM1 null ve OGG1 varyant genotip sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir, bu gen grubunu taşıyan bireylerde diyabet riski artmıştır. Benzer şekilde GSTM1 null+GSTT1 null+GSTP1 (H+M) taşıyan bireyler (OR: 4.118; %95GA: 1.327-12.778, $p=0.009$) ile GSTM1 null+OGG1 (H+M) (OR: 3.322; %95GA: 1.898-5.816, $p<0.001$) ve GSTT1 null+OGG1 (H+M) (OR: 2.179; %95GA: 1.083-4.386, $p=0.027$) taşıyan bireylerde kontrole göre

diyabet olma riskinin arttığı gözlenmiştir. Tip 2 diyabetli hipertansif ve obez hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GST gen ve OGG1 gen polimorfizmleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışma sonuçlarımıza göre diyabet etiyolojisinde özellikle GSTM1-GSTT1-GSTP1 ve OGG1 gen polimorfizmlerinin kombine değerlendirilmesinin diyabet gelişmesinde aday gen olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: GSTM1, GSTT1, GSTP1,OGG1, Tip 2 Diyabet, Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Oksidatif Stres

8. SUMMARY

Role of GST Gene and OGG1 Gene Polymorphisms in Etiology of Diabetes Mellitus Disease

Diabetes is a chronic disease where pancreas cannot secrete adequate amount of insulin or body cannot utilize produced insulin adequately. Because free oxygen species plays an important role in etiology of diabetes and increase of oxydative DNA damage plays role in iduction of diabetes but GSTs are very important protective mechanism against oxydative stress and OGG1 gene has importance in DNA repair, relation of risk of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 gene polymorphisms and OGG1 gene polymorphisms in diabetes with obesity and hypertension in our study.

When GSTM1 genotype frequencies of individuals in patients having diagnosis of type 2 diabetes and control groups were compared, it has been observed that GSTM1 null genotype frequency had 2-6 times statistically significant increase in patient group (OR: 3.841; 95%CI: 2.280-6.469, $p<0.001$) but there wasn't any statistical significance between groups for frequencies of GSTT1 and GSTP1 genotypes. When diabetes risk of individuals with OGG1 Ser326Cys polymorphism was compared with individuals with wild genotype, statistically 2-3 times increase has been seen (OR: 1.858; 95%CI: 1.099-3.141, $p<0.05$).

When diabetes risk was examined for gene-gene interactions; GSTM1 null and OGG1 variant genotype frequencies have shown statistically significant increase in patient group compared to control group, and diabetes risk has increased in individuals having these gene group. Similarly, it has been observed that diabetes risk increased in individuals carrying GSTM1 null+GSTT1 null+GSTP1 (H+M) (OR: 4.118; 95%CI: 1.327-12.778, $p=0.009$) and GSTM1 null+OGG1 (H+M) (OR:

3.322; 95%CI: 1.898-5.816, $p<0.001$) and GSTT1 null+OGG1 (H+M) (OR: 2.179; 95%CI: 1.083-4.386, $p=0.027$) compared to control. When patients with type 2 diabetic hypertension and obesity are compared with the control group, no significance relationship between GST gene and OGG1 gene polymorphisms have been observed.

According to our study results, it has been seen that combined evaluation of especially GSTM1-GSTT1-GSTP1 and OGG1 gene polymorphisms can be used as candidate gene in etiology of diabetes, especially in development of diabetes.

Key Words: GSTM1, GSTT1, GSTP1, OGG1, Type 2 Diabetes, Polymerase Chain Reaction, Oxidative Stress

9. KAYNAKLAR

1. Ahmet AM. History of Diabetes Mellitus. Saudi Med J 2002; 23(4): 373-8.
2. WHO.Diabetes online[17.08.2010okundu].Available from:URL: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/
3. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Özhan H. Türkiye’de tip 2 diyabetin prevalansı, insidansı, öngördürücüleri ve akıbeti. Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 314-21.
4. Onat A. Türk erişkinlerinde diyabet ve prediyabet: patogeneze önemli Katkı. 2009 online [17.08.2010 okundu]. Available from: URL: <http://tekharf.org/images/2009/bolum12.pdf>
5. Van Dam PS, Erkelens DW, Marxx JJ, Bravenboer B. The role of oxidative stres in neuropathy and other diabetic complications. Diabetes Metabolism 1995; 11: 181-92.
6. Shi Y, Vanhoutte PM. Reactive oxygen-derived free radicals are key to the endothelial dysfunction of diabetes. J Diabetes 2009; 1: 151-62.
7. Deepa M, Pasupathi P, Sankar KB, Rani P, et al. Free radicals and antioxidant status in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. Bangladesh Med Res Counc Bull 2009; 35: 95-100.
8. Diano S, Horvath TL. A sympathetic view on free radicals in diabetes. Neuron 2010; 66: 827-34.
9. Fatehi-Hassanabad Z, Chan CB, Furman BL. Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes. Eur J Pharmacol 2010; 636: 8-17.
10. WHO. Obesity and owerweight [online]. [04.11.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>)

11. Baskin ML, Ard J, Franklin F. Prevalence of obesity in the United States. *Obes Rev* 2005; 6: 5-7.
12. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). [04.09.2010 okundu]. Available from: URL: http://www.beslenme.saglik.gov.tr/content/files/home/turkiye_obezite_sismanlik_ile_mucadele_ve_kontrolprogrami_2010_2014.pdf
13. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
14. Altun B, Arıcı M, Nergisoğlu ve ark. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *J Hypertension* 2005; 23: 1817-23.
15. Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science* 1992; 50: 335-39.
16. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *J Nutr* 2004; 134: 489-92.
17. Valencia E, Marin A, Hardy G. Glutathione-Nutritional and Pharmacological Viewpoints: part II. *Nutrition* 2001; 17: 485-6.
18. Sen CK. Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *J Nutr Biochem* 1997; 8: 660-72.
19. Yu Y, Lyons TJ. A lethal tetrad in diabetes: hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction. *Am J Med Sci* 2005; 330: 227-32.
20. ADA. Diabetes Statistics. [05.09.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>
21. Ginter E, Simko V. Diabetes type 2 pandemic in 21st century. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111: 134-7.

22. Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, ve ark. TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. *Diabetes* 1998; 47: 1480.
23. ADA. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; Suppl 1: S5-20.
24. Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: the risks of complications. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 1): 34-9.
25. Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Normal Glucose Tolerant Brazilian Adolescents With Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 716-8.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
27. Barroso I, Luan J, Middelberg R, Harding A-H, Franks PW, Jakes RW. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -cell function as well as insulin action. *Plos Biol* 2003; 1: 41-55.
28. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 106-8.
29. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 62-67.
30. Zubkiewicz-Kucharska A. Epidemiology of type 1 diabetes in Lower Silesia in the years 2000-2005. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2010; 16: 45-9.
31. Knip M. Natural Course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 1): 6-11.
32. Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH, et al. Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under

- age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1997; 20: 1556-61.
33. Geffken GR, Williams LB, MS, Silverstein JH, Monaco L. Metabolic Control and Nocturnal Enuresis in Children With Type 1. *Diabetes* 2007; 22: 4-8.
 34. Callahan ST, Mansfield MJ. Type 2 diabetes mellitus in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 310-5.
 35. Permutt M. A, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1431-9.
 36. Grossman E, Messerli FH. Hypertension and diabetes. *Adv Cardiol* 2008; 45: 82-106.
 37. Jaffiol C. Current management of type 2 diabetes in France. *Bull Acad Natl Med* 2009; 193(7): 1645-61.
 38. Agner E, Thorsteinsson B, Eriksen M. Impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetes Care* 1982; 5: 600-4.
 39. Yudkin JS, Alberti KGMM, McLarty DG, et al. Impaired glucose tolerance. Is it a risk for diabetes or a diagnostic ragbag? *Br Med J* 1990; 301: 397-402.
 40. Rani PK, Raman R, Rachapalli SR, Kulothungan V, et al. Prevalence of refractive errors and associated risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus SN-DREAMS, report 18. *Ophthalmology* 2010; 117: 1155-62.
 41. Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 3-13.
 42. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 810-8.

43. Nemesure B, Hennis A. Hypertension, type 2 diabetes, and blood groups in a population of African Ancestry. *Ethn Dis* 2006; 16: 822-9.
44. Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, Marmot MG, et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2010; 14: 340-2.
45. Choi BC, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia* 2001; 44: 1221-31.
46. Levitt N. S, K. Steyn K, Lambert EV, Reagon G, et al. Modifiable risk factors for Type 2 diabetes mellitus in a peri-urban community in South Africa. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 946-50.
47. Sélam JL. Acute metabolic complications of diabetes mellitus (ketoacidosis, hypoglycemia, hyperosmolarity, lactic acidosis). Etiology, physiopathology, diagnosis, emergency treatment of ketoacidosis with drug posology. *Rev Prat* 2000; 50: 443-50.
48. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2008; 26(2): 77-82.
49. Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endokrinol Metab* 1999; 84: 1165-71.
50. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 425-30.
51. Langin D. Diabetes, insulin secretion, and the pancreatic beta-cell mitochondrion. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1772-4.
52. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 16-21.
53. Lodovici M, Giovannelli L, Pitozzi V, Bigagli E, et al. Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients

with good and poor glycaemic control. *Mutat Res* 2008; 638: 98-102.

54. Lopes JP, Oliveira SM, Soares Fortunato J. Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction: relationship with type 2 diabetes mellitus complications. *Acta Med Port* 2008; 21: 293-302.
55. Urso M, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54.
56. Giacco F, Brownle M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-70.
57. Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH, et al. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient. *Atherosclerosis* 1993; 102: 63-7.
58. Cameron NE, Cotter MA, Hohman TC. Interactions between essential fatty acid, prostanoid, polyol pathway and nitric oxide mechanisms in the neurovascular deficit of diabetic rats. *Diabetologia* 1996; 39: 172-82.
59. Cameron NE, Cotter MA. Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic neuropathy: evidence from experimental studies. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 593-605.
60. Grunewald RW, Weber II, Kinne Safran E, Kinne RK. Control of sorbitol metabolism in renal inner medulla of diabetic rats: regulation by substrate, cosubstrate and products of the aldose reductase reaction. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1225: 39-47.
61. Kashiwagi A, Asahina T, Ikebuchi M, Tanaka Y, Takagi Y, et al. Abnormal glutathione metabolism and increased cytotoxicity caused by H₂O₂ in human umbilical vein endothelial cells cultured in high glucose medium. *Diabetologia* 1994; 37: 264-9.
62. Lyons TJ. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71(6): 26B-31B.

63. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99: 457-68.
64. Arai K, Lizuka S, Tada Y, Oikawa K, Taniguchi N, et al. Increase in the glucosylated form of erythrocyte Cu-Zn-superoxide dismutase in diabetes and close association of the nonenzymatic glucosylation with the enzyme activity. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924: 292-6.
65. Blakytyn R, Harding JJ. Glycation (nonenzymic glycosylation) inactivates glutathione reductase. *Biochem J* 1992; 288: 303-7.
66. Kawamura N, Oikawara T, Suzuki K, Konishi K, et al. Increased glycated Cu, Zn-superoxide dismutase levels in erythrocytes of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1352-4.
67. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev* 2004; 25: 612-28.
68. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 291-6.
69. Altan N, Sepici DA, Koca C. Diabetes Mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biokimya Dergisi* 2006; 31: 51-6.
70. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 841-52.
71. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 193-7.
72. Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2001; 15: 203-10.
73. Forman HJ, Dickinson DA. Oxidative signaling and glutathione synthesis. *Biofactors* 2003; 17: 1-12.

74. Whalen R, Boyer TD. Human glutathione S-transferases. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 345-58.
75. Ketterer B, Coles B, Meyer DJ. The role of Glutathione in Detoxification. *Environ Health Perspect* 1983; 49: 59-69.
76. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, et al. Glutathione metabolism and Its implications for health. *J Nutr* 2004; 134: 489-92.
77. Kidd PM. Glutathione: Systemic Protectant against oxidative and free radical damage. *Alt Med Rev* 1997; 2(3): 155-76.
78. Armstrong RN. Structure catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chem Res Toxicol*. 1997; 10(1): 2-18
79. Berges J, Caillet J, Langlet J, et al. Theoretical study of the structure of the glutathione-hydrogen peroxide complex. *Theor Chim Acta* 1993; 85: 87-99.
80. Valencia E, Marin A, Hardy G. Glutathione-Nutritional and Pharmacological Viewpoints: Part II. *Nutrition* 2001; 17: 485-6.
81. Kidd P. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Alternative Med Review* 1997; 2(3): 155-176
82. Du ZX, Zhang HY, Meng X, Guan Y, Wang HQ. Role of oxidative stress and intracellular glutathione in the sensitivity to apoptosis induced by proteasome inhibitor in thyroid cancer cells. *BMC Cancer* 2009; 9: 56.
83. Saito-Yamanaka N, Yamanaka H, Nagasawa S. Glutathione-related detoxication functions in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Vet Med Sci* 1993; 55: 991-4.
84. Giron MD, Salto R, Gonzalez Y, Giron JA, et al. Modulation of hepatic and intestinal glutathione S-transferases and other antioxidant enzymes by dietary lipids in streptozotocin diabetic rats. *Chemosphere* 1999; 38: 3003-13.
85. Dixon D, Laphorn A, Edwards R. Plant Glutathione transferases. *Genom Biol*. 2002; 3: Reviews 3004

86. Pickett CB, Lu AY. Glutathione S-transferases: Gene structure, regulation and biological function. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 743-64.
87. Karahalil B, Hogue BA, de Souza-Pinto NC, Bohr VA. Base excision repair capacity in mitochondria and nuclei: tissue-specific variations. *FASEB J* 2002; 16: 1895-902.
88. Kaymak C, Kadioglu E, Ozcagli E, Osmanoglu G, et al. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in rats during experimental gram-negative sepsis. *Hum Exp Toxicol* 2008; 27: 485-91.
89. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev of Biochem* 2004; 73: 39-85.
90. Wood RD, Mitchell M, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Mutat Res* 2005; 577: 275-83.
91. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1513-30.
92. Le Marchand L, Donlon T, Lum-Jones A, Seifried A, Wilkens LR. Association of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism with lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 409-12.
93. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Chiba M, et al. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia* 1999; 42: 995-8.
94. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73(1): 1-13.
95. Onat A, Keleş İ, Sansoy V, ve ark. Yetişkinlerimizin 10- yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 430-6.

96. Onat A. Türk erişkinlerinde obesitenin diğer risk faktörleriyle ilişkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 1992; 20: 215-20.
97. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31(5): 279-89.
98. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2010-2014 obezite ile mücadele ve kontrol programı [online]. [09.10.2010 okundu]. Available from: URL: www.beslenme.saglik.gov.tr
99. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye'de obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinolojide Yönelişler Dergisi 2002; 11: 1-16.
100. WHO. Global Database on Body mass index. BMI Classification [online]. [14.09.2010 okundu]. Available from: URL: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
101. Ergün A. Yağ hücresinden salgılanan maddeler, rezistin ve insülin direnci. Ankara Üniversitesi Tıp fak. Mecmuası 2003; 56(1) ;25-30
102. Björntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. Am J Clin Nutr 1990; 6(2): 131-7.
103. Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. Int J Fertil Womens Med 1997; 42(3): 184-97.
104. Marlowe F, Wetsman A. Preferred waist-to-hip ratio and ecology. Personality and Individual Differences 2001; 30: 481-89.
105. Schmidt MI, Duncan BB, Canani LH, et al. Association of waist-hip ratio with diabetes mellitus. Strength and possible modifiers. Diabetes Care 1992; 15: 912-4.
106. Bahceci M, Tuzcu A, Arıkan Ş. Obezite. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi 2009 [online]. [4.11.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.turkendokrin.org/grup/obezite.pdf>

107. Brownell KD, Wadden TA. Etiology and treatment of obesity: understanding a serious, prevalent, and refractory disorder. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 505-17.
108. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(5): 705-13.
109. Tilg H, Hotamışlıgil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934-45.
110. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 134-8.
111. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1139-47.
112. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy* 2009; 64: 770-7.
113. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 24-32.
114. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119(7): 655-60.
115. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 96(9): 3248-50.
116. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
117. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.

118. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
119. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytocine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 267-78.
120. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-53.
121. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40: 177-84.
122. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2714-8.
123. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003; 177(3): 351-5.
124. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
125. Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 107-16.
126. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.
127. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- function. *Nature* 1997; 389: 610-14.
128. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, et al. Interleukin-6 in Obese Children and Adolescents With and Without Glucose Intolerance. *Diabetes Care* 2007; 30: 1892-4.

129. Zulet Ma, Puchau B, Navarro C, et al. Inflammatory biomarkers: The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007; 22: 511-27.
130. Berthier MT, Paradis AM, Tchernof A, et al. The interleukin 6-174G/C Polymorphism is associated with indices of obesity in men. *J Human Genet* 2003; 48: 14-9.
131. Kralisch S, Klein J, Bluthner M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 863-72.
132. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 170-5.
133. Osawa H, Yasuharu T, Kawamoto R, et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. *Diabetes Care* 2007; 30: 1501-6.
134. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin: An adipocyte- derived protein. *Physiol Res* 2005; 54: 133-40.
135. Wilkison WO, Min HY, Claffey KP, et al. Control of the adipon gene in adipocyte differentiation. Identification of distinct nuclear factors binding to single- and double-stranded DNA. *J Biol Chem* 1990; 265: 477-82.
136. Antuna-Puente B, Fève B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 2007; 62: 285-92.
137. Pscherer S, Heemann U, Frank H. Effect of renin-angiotensin system blockade on insulin resistance and inflammatory parameters in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2010; 33: 914-9.
138. Furuhashi M, Ura N, Takizawa H, et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J Hypertens* 2004; 22: 1867-8.

139. Kusminski CM, Meternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. Clin Sci 2005; 109: 243-56.
140. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, "The VII. Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII)". Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
141. Kearney PM, Whelton M, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217-23.
142. WHO. The World Health Report 2002 Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization [online]. 2002 [04.11.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.who.int/whr/2002/en/>
143. Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. Drugs Aging 2003; 20(4): 277-86.
144. American Diabetes Association Position Statement. Hypertension management in adults with diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 65-7.
145. Yarn D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. JAMA 2004; 291: 2616-22.
146. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among United States Adults 1999-2004. Hypertension 2007; 49: 69-75.
147. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördümesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32: 533-41.
148. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Circulation 2000; 101: 329-31.
149. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? Free Radic Res Commun 1993; 19: 59-66.

150. Januszewicz W, Chodakowska J. Pathogenesis of essential hypertensionpresent views. *Pol J Pharmacol* 1996; 48: 61-5.
151. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
152. Parrott M, Raskin P. Treatment of Hypertension in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-47.
153. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews Dr ve ark Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
154. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010; 23(11): 1170-8.
155. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
156. Sönmez H. Plazma lipoproteinleri, metabolizması ve bozuklukları. *T Klin J Cardiol* 2003; 16(5): 1-8.
157. Campos EM. From Fredrickson's classification of phenotypes-lipoprotein patterns-to genotype comprehension. *Acta Med Port* 2005; 18(3): 189-98.
158. Onat A, ve ark. TEKHARF 2009 çalışması [online]. [17.08.2010 okundu]. Available from: URL: <http://tekharf.org/2009.html>
159. Taskinen MR. Diabetic dislipidemia. *Atheroscler Suppl* 2002; 3(1): 47-51.
160. Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M. The lipid triad in type 2 diabetes - prevalence and relevance of hypertriglyceridaemia/low high-density lipoprotein syndrome in type 2 diabetes.*Exp Clin Endokrinol Diabetes* 2004; 112: 75-9.

161. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
162. Van Horn L. Fiber lipids and coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee American Heart Association. *Circulation* 1997; 95: 2701-4.
163. Garber AJ. Vascular disease and lipids in diabetes. *Med Clin N Am* 1998; 82: 931-48.
164. ADA. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 68-71.
165. Türk Kardiyoloji Derneği. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu (TKD-KKHK) [online]. [28.08.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>
166. Dunn FL. Hyperlipidemia and Diabetes. *Med Clin N Am* 1990; 6(1): 47-61.
167. Howard BV, Reitman JS, Vasquez B, Zech L. Very low density Lipoprotein Triglyceride Metabolism in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1983; 32: 271-6.
168. Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of Cholesterol and plasma triglycerides in non ketotik diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 3-10.
169. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetic in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 217-25.
170. Walten CE, Knopp RH, Wahi PW, Keen H, Jarret R. Sex differances in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentration. *N Engl J Med* 1984; 311: 953-9.
171. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E. Low density lipoprotein partide size and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992; 12: 187-95.

172. Banadonna R, Groop L, Kraemer N, Defron Z. Obesity and insulin resistance in man: A dose response study. *Metabolism* 1990; 39: 452-9.
173. Barette C, Grundy SM, Holdbrook MJ. Plasma lipids and diabetes mellitus in a adult community. *Am J Epidemiol* 1992; 115; 657-63.
174. Falko JM, Parr JH, Simson RN, Peil S. Lipoprotein analyses in varying degrees of glucose tolerance: Comparison between non insulin dependent diabetic impaired glucose tolerant and control population. *Am J Med* 1997; 83: 641-7.
175. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glycosylation of low- density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetics slows their catabolism. *Diabetes* 1984; 33: 130-4.
176. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM, Patsch W. High density lipoprotein. 2. relationship of plasma levels of this lipoprotein species to its composition to the magnitude of postprandial lipemia and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest* 1987; 80: 341-7.
177. Hayek T, Stephens JW, Hubbart CS. A common variant in the glutathione S transferase gene is associated with elevated markers of inflammation and lipid peroxidation in subjects with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2006; 184: 404-12.
178. Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(9): 733-43.
179. Ada AO, Süzen SH, Iscan M. Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferases M1 and T1 in a Turkish population. *Toxicol Lett* 2004; 151: 311-5.
180. Ada AO, Süzen SH, Iscan M. Polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 in a male Turkish population. *Int J Toxicol* 2007; 26: 41-6.

181. Thoudam RD, Yadav DS, Mishra AK, Kaushal M, et al. Distribution of glutathione S-transferase T1 and M1 genes polymorphisms in North East Indians: a potential report. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 163-9.
182. Capoluongo E, Almadori G, Concolino P, et al. GSTT1 and GSTM1 allelic polymorphisms in head and neck cancer patients from Italian Lazio Region. *Clin Chim Acta* 2006; 376: 174-8.
183. Nowier S, Kashmiry N, Abdel Rasool H, et al. Association of type 2 diabetes mellitus and glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) genetic polymorphism. *J Med Medical Sci* 2009; 4: 181-8.
184. Kocabas NA, Kaymak C, Aydin N, et al. Investigation of the beta 2-adrenoceptor (ADRB2) 16 and glutathione S-transferase P1 (GSTP1) gene polymorphisms in Turkish asthma patients. *Toxicology Letters* 2007; 172: 164-5.
185. Johnasson AS. Exploring the functional plasticity of human glutathione transferase allelic variants, novel isoenzyme and enzyme redesign. Doktora tezi. İsveç. Upsala Üniversitesi 2002 [online]. [23.09.2010 okundu]. Available from: URL: <http://uu.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:161428> 2002:13
186. Kim SK, Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin and glucagon regulation of glutathione transferase expression in primary cultured rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 353-61.
187. GeneCards GSTM1 [online]: [01.10.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Gstm1>
188. GeneCards GSTT1 [online]: [01.10.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Gstt1>
189. GeneCards GSTP1 [online]: [01.10.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Gstp1>
190. GeneCards OGG1 [online]: [01.10.2010 okundu]. Available from: URL: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Ogg1>

191. Hu J, Souza-Pinto N, Haraguchi K, et al. Repair of formamidopyrimidines in DNA involves different glycosylases: role of the OGG1, NTH1 and NEIL1 enzymes. *J Biol Chem* 2005; 280: 40544-51.
192. Auffret van der Kemp P, Blais J-C, Bazin M, et al. Ultraviolet-B–induced inactivation of human OGG1, the repair enzyme for removal of 8-oxoguanine in DNA. *Photochem Photobiol* 2002; 76: 640-8.
193. Cherng Tarng D, Jiun Tsai T, Ting Chen W ve ark. Effect of human OGG1 1245C→G gene polymorphism on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels of leukocyte DNA among patients undergoing chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2338-47.
194. Sandigursky M, Yacoub A, Kelley MR, et al. The yeast 8-oxoguanine DNA glycosylase (Ogg1) contains a DNA deoxyribophosphodiesterase (dRpase) activity. *Nucleic Acids Research* 1997; 25: 4557-61.
195. Bravard A, Vacher M, Moritz E, et al. Oxidation Status of Human OGG1-S326C Polymorphic Variant Determines Cellular DNA Repair Capacity. *Cancer Res* 2009; 69: 3642-9.
196. Karahalil B, Emerce E, Koçer B, Han S, Alkiş N, Karakaya AE. The association of OGG1 Ser326Cys polymorphism and urinary 8-OHdG levels with lung cancer susceptibility: a hospital-based case-control study in Turkey. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008; 59: 241-50.
197. Engin AB, Karahalil B, Engin A, Karakaya AE. Oxidative stress, *Helicobacter pylori*, and OGG1 Ser326Cys, XPC Lys939Gln, and XPD Lys751Gln polymorphisms in a Turkish population with colorectal carcinoma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 559-64.
198. Karahalil B, Kocabas NA. hOGG1 SER326CYS genetic polymorphism in a Turkish population. *Arch Toxicol* 2005; 79: 377-80.

199. Mullis K, Fallona F. Specific synthesis of DNA *in vitro* via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzimology*. 1987; 150: 335-50.
200. Bid HK, Konwar R, Saxena M, Chaudhari P, Agrawal CG, Banerjee M. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J Postgrad Med* 2010; 56: 176-81.
201. Yalın S, Hatugil R, Tamer L, Ates NA, Dogruer N, Yıldırım H, Karakaş S, Atik U. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Turkish patients with diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2007; 25: 509-13.
202. Bekris LM, Shephard C, Peterso M, Hoehna J, Van Yserloo B, Rutledge E, Farin F, Kavanagh TJ, Lernmark A. Glutathione-S-transferase M1 and T1 polymorphisms and associations with type 1 diabetes age-at-onset. *Autoimmunity* 2005; 38: 567-75.
203. Oniki K, Umemoto Y, Nagata R, Horia M, Mihara S, Marubayashi T, Nakagawa K. Glutathione S-transferase A1 polymorphism as a risk factor for smoking-related type 2 diabetes among Japanese. *Toxicol Lett* 2008; 178: 143-5.
204. Wang G, Zhang L, Li Q. Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochem Biophys Res Comm* 2006; 341: 310-3.
205. Datta SK, Kumar V, Ahmed RS, Tripathi AK, et al. Effect of GSTM1 and GSTT1 double deletions in the development of oxidative stress in diabetic nephropathy patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010; 47: 100-3.
206. Manfredi S, Calvi D, Fiandra M, et al. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 29-34.
207. Doney AS, Lee S, Leese GP. Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S

transferase theta-null genotype: a Go-DARTS study. *Circulation* 2005; 111: 2927-34.

208. Hossaini AM, Zamrri IM, Kashem RA, Khan ZF, et al. Polymorphism of glutathione S-transferases as genetic risk factors for the development of complications in type 2 diabetes mellitus. *J Crit Care* 2008; 23: 444-8.
209. Hori M, Oniki K, Ueda K, et al. Combined glutathione S-transferase T1 and M1 positive genotypes afford protection against type 2 diabetes in Japanese. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 1307-14.
210. Yang Y, Kao MT, Chang CC, et al. Glutathione S-transferase T1 deletion is a risk factor for developing end-stage renal disease in diabetic patients. *Int J Mol Med* 2004; 14: 855-9.
211. Tiwari AK, Prasad P, B K T, Kumar KM, Ammini AC, Gupta A, Gupta R. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 102-11.
212. Hovnik T, Dolzan V, Bratina NU. Genetic polymorphisms in genes encoding antioxidant enzymes are associated with diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2258-62.
213. Ku YP, Jin M, Kim KH, et al. Immunolocalization of 8-OHdG and OGG1 in pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Histochem* 2009; 111: 138-44.
214. Simone S, Gorin Y, Velagapudi C, et al. Mechanism of oxidative DNA damage in diabetes: tuberin inactivation and downregulation of DNA repair enzyme 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine-DNA glycosylase. *Diabetes* 2008; 57: 2626-36.
215. Tyrberg B, Anachkov KA, Dib SA. Islet expression of the DNA repair enzyme 8-oxoguanosine DNA glycosylase (Ogg1) in human type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2002; 2: 2.

216. Daimon M, Oizumi T, Toriyama S. Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 26-9.
217. McBride MW, Brosnan MJ, Mathers J, McLellan LI, Miller WH, Graham D, Hanlon N, Hamilton CA, Polke JM, Lee WK, Dominiczak AF. Reduction of Gstm1 expression in the stroke-prone spontaneously hypertension rat contributes to increased oxidative stress. *Hypertension* 2005; 45: 786-92.
218. Koh-Tan HH, Graham D, Hamilton CA, Nicoll G, Fields L, McBride MW, et al. Renal and vascular glutathione S-transferase mu is not affected by pharmacological intervention to reduce systolic blood pressure. *J Hypertens* 2009; 27: 1575-84.
219. Delles C, Padmanabhan S, Lee WK, Miller WH, McBride MW, McClure JD, et al. Glutathione S-transferase variants and hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 1343-52.
220. Oniki K, Hori M, Takata K, Yokoyama T, Mihara S, Marubayashi T, Nakagawa K. Association between glutathione S-transferase A1, M1 and T1 polymorphisms and hypertension. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 275-7.
221. Bessa SS, Ali EM, Hamdy SM. The role of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress-related parameters in Egyptian patients with essential hypertension. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 625-30.
222. Cruz-Gonzalez I, Corral E, Sanchez-Ledesma M, Sanchez-Rodriguez A, Martin-Luengo C, Gonzalez-Sarmiento R. An association between resistant hypertension and the null GSTM1 genotype. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 556-8.
223. Capoluongo E, Onder G, Concolino P, Russo A, Santonocito C, Bernabei R, Zuppi C, Ameglio F, Landi F. GSTM1-null polymorphism as possible risk marker for hypertension: results from

the aging and longevity study in the Sirente Geographic Area (ilSIRENTE study). Clin Chim Acta 2009; 399: 92-6.

224. Türkanoglu A, Can Demirdöğen B, Demirkaya S, Bek S, Adalı O. Association analysis of GSTT1, GSTM1 genotype polymorphisms and serum total GST activity with ischemic stroke risk. Neurol Sci 2010.
225. Marinho C, Alho I, Arduíno D, Falcão LM, Brás-Nogueira J, Bicho M. GST M1/T1 and MTHFR polymorphisms as risk factors for hypertension. Biochem Biophys Res Commun 2007; 353: 344-50.
226. Juárez-Velázquez R, Canto P, Canto-Cetina T, Rangel-Villalobos H, et al. Analysis of polymorphisms in genes (AGT, MTHFR, GPIIIa, and GSTP1) associated with hypertension, thrombophilia and oxidative stress in Mestizo and Amerindian populations of México. Dis Markers 2010; 28: 323-31.
227. Probst-Hensch NM, Imboden M, Felber Dietrich D, Barthélemy JC, Ackermann-Liebrich U, Berger W, Gaspoz JM, Schwartz J. Glutathione S-transferase polymorphisms, passive smoking, obesity, and heart rate variability in nonsmokers. Environ Health Perspect 2008; 116: 1494-9.
228. Schwartz J, Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Weiss S, Kelsey K. Glutathione-S-transferase M1, obesity, statins, and autonomic effects of particles: gene-by-drug-by-environment interaction. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1482-4.

10. EKLER

Ek 1. Tip 2 Diyabetli/Obez Hastaların Anket Formu

- Adı Soyadı
- Yaşı
- Cinsiyeti
- Ev-İş Adresi
- Telefon
- Medeni Hal
- Kilosu: Boyu Bel-Kalça Oranı
- Kadın İse:
- Menapozal Durumu: Postmenapozal () premenapozal () menapoz yaşı ()
- Düzenli olarak Kullandığı İlaçlar:
- Vitamin Takviyesi alıyor mu? Hangi Sıklıkta?
- Tesbit edilmiş Diğer Hastalıkları
- Hipertansiyon()

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

- FGPT(fasting glucose test) mg/dl
- RPGT(random plasma glucose test) mg/dl
- HDL: mmol/L
- LDL: mmol/l
- Trigliserit: mmol/l
- Total Kolesterol mmol/l
- HbA1c mg/dl
- MDA mg/dl
- Sistolik Kan Basıncı mm/Hg
- Diyastolik Kan Basıncı mm/Hg
- Beslenme alışkanlığında size en fazla uyantanım aşağıdakilerden hangisidir?
 - a) Et ağırlıklı diyet: haşlama () ızgara ()
 - b) Sebze ağırlıklı diyet
 - c) Karışık diyet

- Haftada kaçgün et yiyorsunuz? nadiren () haftada 1 () haftada 2-3 () haftada 4-5 ()
- Ne tip et tüketiyorsunuz? tavuk () balık () hindi eti () Kırmızı et ()
- Aile bireylerinizde ve sizde genetik bir hastalık var mı? evet () hayır()
- Aile bireylerinizde; (akrabalık dereceleri belirtilecek)
 - Şeker hastası olan:
 - Kilo problemi olan:
 - Tansiyon hastası olan:
 - Karaciğer, pankreas, böbrek hastası olan:
 - Diğer kardiyovasküler hastalıklar
- Son yıllarda röntgen çektiniz mi?

Evet Göğüs röntgeni () Diş Röntgeni () Diğer () Hayır ()
- Çay ve kahve içme alışkanlığınız var mı?

Var () Yok() Günde 1 fincan () 2 fincan () 3 ve daha fazla fincan ()
- Sigara içme alışkanlığı:

Hiç içmedim ()	Eskiden içerdim ()
6 ay önce bıraktım ()	1 yıl önce bıraktım ()
5 yıl önce bıraktım ()	10 yıl önce bıraktım ()
1-10 sigara/gün ()	11-20 sigara/gün ()
20 ve daha fazla sigara/gün ()	1 yıldır içiyorum ()
	2-5 yıldır içiyorum ()
5-10 yıldır içiyorum ()	10-15 yıldır içiyorum ()
15-20 yıldır içiyorum ()	20 ve daha fazla yıldır sigara içiyorum ()
- İçtiğiniz sigaranın türü:

Filtreli ()	Filtresiz ()	Sarma ()
--------------	---------------	-----------
- Alkol kullanıyor musunuz? Rakı () Şarap () Bira ()

Evet() Hayır ()

Nadiren () Haftada 1 kez ()

Haftada 2-3 kez () Haftada 4-5 kez ()

Haftada 6-7 kez ()
- Düzenli egzersiz yapıyor musunuz?

Haftada 1 kez () 2-3 kez () Daha fazla ()

Ek 2. Gönüllü Onay Formu

.....İSİMLİ ve KOD NUMARALI.....
PROJESİNİN GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

SOYADI:

ADI:

ADRES:

TEL:

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılıyorum ve adı geçen çalışmada kan örneklerimde araştırma yapılmasını onaylıyorum.

İmza:

Tarih:

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Nüvit Gönül

Doğum Yeri ve Tarihi: Antalya, 01.08.1971

Eğitimi:

1988-1995 : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Antalya

1985-1988 : Atatürk Kız Lisesi Malatya

1982-1985 : Kılıçarslan Ortaokulu Aksaray

1978-1982 : Kurtuluş İlkokulu Iğdır

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı Eğitim Kursları:

2009 : Doktora sonrası Klinik toksikoloji kursu Hollanda

2009 : Klinik Toksikoloji Kursu Ankara(RSHMBve RIVM-Hollanda işbirliği)

2007 : Kozmetik Ürünlerin Güvenliği, TTD- Ankara

2006 : Tehlikeli Atıklar: İnsan ve Çevre sağlığı, TTD Ankara

2006 : Third International Basic Course on Assistance and Protection, OPCW Sırbistan

2006 : Partiküller ve insan sağlığı (Kömür madenciliğinden nanoteknolojiye) TTD, Ankara

2005 : Farmakogenetik polimorfizm: Toksikolojik ve farmakolojik önemi, TTD-Ankara

2005 : Eğitim Becerileri Semineri Hacettepe Üniv. Ankara

2004 : The Chemical Weapons Protection training course for instructions Slovak Cumhuriyeti

2004 : Atina Aglaia Cyriakou Pediatric Hospital. Poison Center Leonardo Prj. Yunanistan

2003 : Kimyasal Silahlara Karşı Koyma ve Kişisel Korunma Eğitici Kursu RSHMB-Ankara

2003 : Toksikolojide temel ilkeler ve tedavi yaklaşımları kursu RSHMB-Ankara

Bilimsel Etkinlikler:

1. Geçim N, Cesaretli Y, **Gönül N**. Ulusal Zehir Merkezine Bildirilen Çocukluk Çağı Ağır Metal Zehirlenmeleri Vakalarının Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler 2006; 5: 84-6.
2. **Gönül N**, Kılınç G, Kabakçı T, Oto Geçim N. 1998-2004 Yılları Arasında Ulusal Zehir Merkezine Başvuran Hidrokarbon Zehirlenmeleri Vakalarının Değerlendirilmesi. 6th International Congress of Turkish Society of Toxicology Chemical Safety and Toxicology, Türkiye 2007.
3. Kabakçı T, **Gönül N**, Kılınç G, Oto Geçim N. 1995-2004 Yılları Arasında Ulusal Zehir Merkezine Başvuran Besin Zehirlenmeleri Vakalarının Değerlendirilmesi. 6th International Congress of Turkish Society of Toxicology Chemical Safety and Toxicology, Türkiye 2007.
4. **Gönül N**, Kadioğlu E, Özkaya M, Karakaya AE , Karahalil B. Tip II Diabetes Mellitus Hastalığının Etiyolojisinde GSTM1 Gen ve OGG1 Gen Polimorfizmlerinin Rolü. 7th International Congress of Turkish Society of Toxicology Chemical Safety and Toxicology, Türkiye 2007.
5. Çerçi M, Özer N, Gürsel E, **Gönül N**. 2006-2008 yılları arasında Ulusal Zehir Merkezine hayvan ısırık ve sokmaları nedeniyle başvuran vakaların değerlendirilmesi. 7th International Congress of Turkish Society of Toxicology Chemical Safety and Toxicology, Türkiye 2007.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini daima yanımda hissettiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Bensu Karahalil'e

Eğitimim süresince verdikleri katkı ve yakın ilgileri için değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Esat Karakaya, Prof. Dr. Sema Burgaz, Prof. Dr. İsmet Çok, Yrd. Doç. Dr. Gonca Çakmak Demircigil'e

Doktora eğitimime başlamam konusunda bilhassa öncülük eden, eğitimim süresince manevi desteğini daima yanımda hissettiğim 2000/2008 dönemi Ulusal Zehir Merkezi Sorumlusu Sayın Dr. Ecz. Nilgün Oto Geçim'e

Tez dönemim boyunca özellikle laboratuvar çalışmalarımdaya bıkmadan bilgisini, deneyimini ve zamanını benimle paylaşan Sayın Dr. Ela Kadioğlu'na,

Ana Bilim Dalındaki eğitimim süresince sonsuz ilgi ve destekleri için Sayın Dr. Ayşe Başak Engin, Dr. Emre Durmaz ve Araştırma Görevlileri Esra Emerce, Erdem Coşkun, Onur Kenan Ulutaş'a

Sonsuz manevi destekleri için Sayın Dr. Ebru Gürsel, Tıp. Tek. Güler Karahan, Meral Doğanay

ve aileme

En içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım