

T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET İLE MODY2 GEN POLİMORFİZMLERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖYKÜ COŞGUN, BİYOLOG

DANIŞMAN  
PROF. DR. HASAN AYDIN

İSTANBUL-2019

## TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program : Moleküler Tıp Yüksek Lisans Programı

Tez Başlığı : Tip 2 Diyabet ile MODY2 Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tez Sahibi : Öykü COŞGUN

Sınav Tarihi : 28.06.2019

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

|                | Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)   | İmza  |
|----------------|---|---|
| Jüri Başkanı:  | Prof.Dr.Turgay İsbir<br>Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp<br>Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD/<br>Sağlık Bilimleri Enstitüsü<br>Moleküler Tıp ABD |   |
| Tez danışmanı: | Prof. Dr. Hasan AYDIN<br>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,<br>Endokrinoloji ABD  |  |
| Üye:           | Prof. Dr. Arzu ERGEN<br>İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar<br>Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü<br>Moleküler Tıp ABD                              |  |

### ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 28/06/2019 tarih ve 2019/11-63 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Bayram YILMAZ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

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

Öykü Coşgun



## İTHAF

Her zaman yanımda olan Kıymetli Ailem; Cuma, Rukiye, Coşkunay ve Doğu COŞGUN  
ile Kıymetli Hocam Prof. Dr. Turgay İSBİR'e ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Yüksek lisans eğitimim süresince ilgisini, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen ve deneysel çalışmalarımın yapılmasında her türlü imkanı seferber eden kıymetli hocam, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Turgay İsbir'e,

Tez süresince bilgi ve tecrübesi ile yanımda olan tez danışmanım Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bölümü doktorlarından Prof. Dr. Hasan Aydın'a,

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı Bağıcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Bölümü doktorlarından sayın Uzm. Dr. Hakan Sarı'ya ve kan alma biriminde görevli tüm çalışanlara,

Yüksek Lisansım süresince desteklerinden ötürü Moleküler Tıp Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma,

Yüksek Lisansım süresince desteklerinden ve yardımlarından ötürü Moleküler Tıp Anabilim Dalındaki başta Dr. Seda Güleç Yılmaz'a, Msc. Emre Murat Altıncılıç'a ve tüm arkadaşlarıma,

Ve tüm hayatım boyunca beni her aşamada destekleyen ve bana güç veren, sevgileriyle hep yanımda olan kıymetli babam Cuma Coşgun'a, canım annem Rukiye Coşgun'a, ve sevgili kardeşlerim Coşkunay ve Doğu Coşgun'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEZ ONAYI .....  | İİ   |
| BEYAN.....   | İİİ  |
| İTHAF.....   | İV   |
| TEŞEKKÜR.....  | V    |
| İÇİNDEKİLER .....  | VI   |
| TABLolar LİSTESİ.....                                    | Vİİİ |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                   | İX   |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....                    | X    |
| ÖZET .....   | Xİİ  |
| ABSTRACT.....  | Xİİİ |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                    | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                  | 3    |
| 2.1. DİABETES MELLİTUS.....                              | 3    |
| 2.2. DİABETES MELLİTUS'UN BİYOLOJİK TANIMI .....         | 3    |
| 2.3. DİABETES MELLİTUS SEMPTOMLARI.....                  | 4    |
| 2.3.1. KLASİK SEMPTOMLAR.....                            | 4    |
| 2.3.1.1. POLİÜRİ.....                                    | 4    |
| 2.3.1.2. NOKTÜRİ.....                                    | 4    |
| 2.3.1.3. POLİDİPSİ.....                                  | 4    |
| 2.3.1.4. POLİFAJİ VE İŞTAHSIZLIK.....                    | 4    |
| 2.3.2. DAHA AZ GÖRÜLEN SEMPTOMLAR.....                   | 5    |
| 2.4. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI.....                     | 5    |
| 2.5. DİYABET TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER.....         | 6    |
| 2.5.1. TANI TESTİ OLARAK HEMOGLOBİN (HbA1C).....         | 7    |
| 2.6. DİABETES MELLİTUS İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 7    |
| 2.7. DİABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRILMASI.....         | 10   |
| 2.7.1.GESTASYONEL DİYABET.....                           | 11   |
| 2.7.2.TİP 1 DİYABET.....                                 | 11   |
| 2.7.3.TİP 2 DİYABET.....                                 | 12   |
| 2.7.3.1.TİP2 DİYABET VE RİSK FAKTÖRLERİ.....             | 14   |

|   |    |
|---|----|
| 2.7.3.2.TİP2 DİYABET TARAMASI.....  | 15 |
| 2.7.4.SPESİFİK NEDENLERE BAĞLI DİYABET.....                                 | 15 |
| 2.7.4.1.MATURITY-ONSET DİABETES OF THE YOUNG (MODY).....                    | 16 |
| 2.7.4.2. GLİKOKİNAZ GENİ.....   | 17 |
| 2.7.4.3. GCK-MODY (MODY2).....  | 18 |
| 2.8. KARBONHİDRAT METABOLİZMASI.....  | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....   | 21 |
| 3.1. SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI.....   | 21 |
| 3.2. KULLANILAN MALZEMELER VE CİHAZLAR.....                                 | 21 |
| 3.2.1. KULLANILAN SARF MALZEMELER.....                                      | 21 |
| 3.2.2. KULLANILAN CİHAZLAR.....   | 21 |
| 3.3. YÖNTEMLER.....   | 22 |
| 3.3.1. KANDAN GENOMİK DNA İZOLASYONU PROTOKOLÜ.....                         | 22 |
| 3.3.2. DNA SAFLIK ÖLÇÜMÜ.....   | 23 |
| 3.3.3. EŞ ZAMANLI PZR YÖNTEMİ İLE GENOTİPLEME ÇALIŞMASI.....                | 23 |
| 3.3.3.1. EŞ ZAMANLI PZR PROTOKOLÜ.....                                      | 24 |
| 3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....   | 25 |
| 4. BULGULAR.....  | 26 |
| 4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT DEMOGRAFİK VERİLER.....                         | 26 |
| 4.2. EŞ ZAMANLI PZR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....                     | 27 |
| 4.3. EŞ ZAMANLI PZR VERİLERİNİN İSTATİKSEL AÇIDAN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ..... | 30 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....   | 34 |
| 6. KAYNAKLAR.....   | 41 |
| 7. EKLER.....   | 51 |
| 7.1. HAM VERİLER.....   | 51 |
| 7.2. FORMLAR.....   | 76 |
| 7.2.1. BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU.....                               | 76 |
| 7.2.2. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....  | 80 |
| 7.2.3. OLGU RAPOR FORMU.....  | 81 |
| 7.3. ETİK KURUL KARARI.....   | 84 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ.....  | 85 |

## TABLolar LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2-1:</b> Diyabetin Sınıflandırılması.....  | 10 |
| <b>Tablo 2-2:</b> Diyabet Risk Faktörleri.....  | 14 |
| <b>Tablo 3-1:</b> EZ-PZR Reaksiyon Karışımı.....  | 24 |
| <b>Tablo 3-2:</b> EZ-PZR Protokolü.....   | 25 |
| <b>Tablo 4-1:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Veriler.....                         | 26 |
| <b>Tablo 4-2:</b> MODY2 Geni İçin Genotip ve Allel Dağılımları.....                               | 31 |
| <b>Tablo 4-3:</b> MODY2 Geni Genotip Dağılımlarına Göre Klinik Verilerin Karşılaştırması<br>..... | 32 |
| <b>Tablo 4-4:</b> MODY2 Geni Allel Dağılımlarına Göre Klinik Verilerin Karşılaştırması...33       |    |



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 2-1: 2040 yılında Dünya genelinde diyabetli insanların tahmini sayısı..... | 8  |
| Şekil 2-2: Diyabetin başlıca ölüm nedenleri.....                                 | 9  |
| Şekil 2-3: MODY2 Geni, 7. Kromozom üzerindeki yerleşimi.....                     | 17 |
| Şekil 2-4: Glukozun hücre içindeki akıbeti .....                                 | 20 |
| Şekil 4-1: Allellik Diskriminasyon Gösterimi.....                                | 28 |
| Şekil 4-2: Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği .....                          | 29 |
| Şekil 4-3: Heterozigot Genotip Işıma Grafiği.....                                | 29 |
| Şekil 4-4: Homozigot Yabanıl Genotip Işıma Grafiği.....                          | 30 |

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

|          |   |
|----------|---|
| MODY     | : Maturity-Onset Diabetes Of The Young  |
| MODY2    | : Glukokinaz/Maturity-Onset Diabetes Of The Young   |
| T2DM     | : Tip 2 Diabetes Mellitus   |
| T1DM     | :Tip 1 Diabetes Mellitus  |
| IDF      | : Uluslararası Diyabet Fedarasyonu  |
| TURDEP   | : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması |
| DM       | : Diabetes Mellitus   |
| APG      | : Açlık Plazma Glukozu  |
| PG       | : Plazma Glukozu  |
| OGTT     | : Oral Glukoz Tolerans Testi  |
| A1C      | : Glikehemoglobin   |
| ADA      | : Amerikan Diyabet Derneği  |
| DCCT     | : Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışmasının  |
| UKPDS    | : The UK Prospective Diabetes Study   |
| WHO      | : Dünya Sağlık Örgütü   |
| TEKHARF  | : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri                                     |
| GDM      | : Gestasyonel Diabetes Mellitus   |
| HLA      | : Human Leukocyte Antigens  |
| IDDM     | : İnsüline Bağımlı Diyabet  |
| NIDDM    | : İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet  |
| GCK      | : Glukokinaz Geni   |
| BKİ      | : Vücut Kitle İndeksi   |
| IFG      | : Bozulmuş Açlık Şekeri   |
| IGT      | : Bozulmuş Glukoz Toleransı   |
| NDM      | :Neonatal Diabetes Mellitus   |
| GCK-MODY | :Glukokinaz/Maturity-Onset Diabetes Of The Young  |
| ACTH     | : Adrenokortikotropin   |

|         |  |
|---------|--|
| EDTA    | : Etilendiamin Tetraasetik Asit  |
| EZ-PZR  | : Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu   |
| DM2     | : Tip 2 Diabetes Mellitus  |
| HNF4A   | : Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha (MODY1)  |
| HNF1A   | : Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha (MODY3)  |
| PDX1    | : Pancreas/Duodenum Homebox Protein-1 (MODY4)  |
| HNF1B   | : Hepatic Transcription Factor-2 (MODY5)   |
| NEUROD1 | : Neuronal Differentiation 1 (MODY6)   |
| KLF11   | : Kruppel Like Factor 11 (MODY7)   |
| CEL     | : Carboxyl Ester Lipase (MODY8)  |
| PAX4    | : Paired Box 4 (MODY9)   |
| INS     | : Insulin (MODY10)   |
| BLK     | : B Lymphoid Tyrosine Kinase (MODY11)  |
| ABC8    | : ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8 (MODY12)                                       |
| KCNJ11  | : Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 11 (MODY13)                           |
| APPL1   | : Adaptor Protein Phosphotyrosine Interacting With Ph Domain And Leucine Zipper 1 (MODY14) |

## ÖZET

**Coşgun, Ö. (2019). TİP 2 Diyabet ile MODY2 Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Yüksek Lisans İstanbul, 2019.**

Tip 2 Diyabet hastalığı patogeneğinde beta hücre fonksiyon ve kütle kaybı ile senkronize ortaya çıkan, ayrıca genetik ve çevresel faktörleri içeren oldukça karmaşık metabolik bir bozukluktur.

MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young) geni beta hücre fonksiyon kaybıyla ilişkili ikincil ortaya çıkan otozomal dominant kalıtılan ve nadir rastlanan bir Tip 2 Diyabet formudur.

Tip 2 Diyabet formlarından biri olan MODY'e sebep, birçok gende mutasyon belirlenmiştir. Bu mutasyonlardan Glukokinaz geninde gerçekleşen ve glukozun algılanmasında bozukluk şeklinde ortaya çıkan şekli MODY2 olarak isimlendirilmektedir.

Çalışmamızda; T2DM (Type 2 Diabetes mellitus) hastaları ile sağlıklı bireylerden oluşturduğumuz hasta ve kontrol grupları arasında MODY2 gen polimorfizlerinin T2DM hastalığı üzerine etkisini araştırdık.

Hasta ve kontrol gruplarından aldığımız kan örneklerinde DNA izolasyonu yapılmış ve Real Time PCR yöntemiyle genotipler belirlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmalar sonucunda elde ettiğimiz genotipler ile hastalık arasında ilişki olup olmadığına bakılmış ve MODY2 geninde G>A polimorfizminin, Türk Popülasyonunda incelendiği çalışma da vakaların A Alleli taşıma durumunun hastalık oluşma oranını 3.26 kat arttırdığı, G Alleli taşıma durumunun ise hastalık oluşma oranını 5.43 kat azalttığı gibi anlamlı bir sonuca varılmıştır.

Elde edilen verilere göre çalışmamızın hastalığın önlenmesi ve tedavisinin gelişimine katkı sağlayacağı düşünülmekle birlikte, Türk popülasyonunda öncü çalışma niteliği taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 Diyabet, MODY2, GCK, Glukokinaz Geni, Genetik Polimorfizm.

## ABSTRACT

**Cosgun, O. (2019). Determination of MODY2 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus. Yeditepe University Health Science, Molecular Medicine Department. Master Thesis. İstanbul. 2019**

Type 2 Diabetes is a highly complex metabolic disorder that occurs in the pathogenesis of beta-cell function and mass loss, and also contains genetic and environmental factors.

MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young) gene is a rare autosomal dominant inherited type 2 diabetes associated with beta cell function loss.

One of the Type 2 Diabetes moths, the mody cause, has not been mutated in many genes. These mutations occur in the glucokinase gene, and the release of glucose in the form of the appearance of the disorder is called MODY2.

In our study, we investigated the effect of MODY2 gene polymorphisms on T2DM disease among the patients and control groups formed by T2DM patients and healthy individuals.

DNA isolation was made from blood samples taken from patient and control groups and genotypes were determined by PCR Method.

As a result of the studies, the relationship between genotypes and the disease was investigated and it was observed that G>A polymorphism in the mody 2 gene was examined from the Turkish population and the rate of disease occurrence of the cases with A Allelic transport increased 3.26 times.

It was concluded that G allele transport condition decreased the rate of disease occurrence by 5,43 times.

According to the data obtained, it is thought that our study will contribute to disease prevention and treatment and it is a pioneering study in Turkish population.

**Key Words:** Type 2 Diabetes, MODY2, GCK, Glucokinase Gene, Genetic Polymorphism.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus kandaki glukoz seviyesinin aşırı artmasıyla karakterize ve 8.Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre küresel prevalansı %8.8 olan oldukça yaygın metabolik bir bozukluktur. (1)

Kandaki glukoz düzeyinin ayarlanmasında birçok hormon ve kimyasal madde görev alır. Pankreasın beta hücresinden salgılanan insülin hormonu, bu hormonlar içinde en önemlisi olup, kan glukoz seviyesini düşürür.

Besinlerin sindirimi sonucu kana geçen ve kandaki şeker seviyesinin artmasına neden olan glukozun, hücre içine taşınımı insülin hormonu vasıtasıyla gerçekleşir.(2)

Vücutta insülin hormonu üretiminin azalması ya da vücudun insülin hormonuna karşı direnç oluşturmaya başlamasıyla kandaki glukoz miktarında artış gözlenir ve bunun sonucunda Diabetes mellitus ortaya çıkar.(3)

Diabetes mellitus etiyolojik ve patolojik mekanizmalara göre dört ana grupta sınıflandırılır. Bu gruplar sırasıyla Tip 1 Diyabet (TD1), Tip 2 Diyabet (TD2), spesifik diğer tip diyabet ve gestasyonel diyabettir.

İnsülin hormonuna karşı sonradan gelişen dirençten kaynaklı ortaya çıkan diyabet “Tip 2 Diyabet” olarak isimlendirilmektedir.(4)

Tip 2 Diyabet, Dünya’da tanı konulan olguların % 90’ından fazlasını oluşturmaktadır ve TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’deki diyabet prevalansı %7.2 olan oldukça yaygın bir hastalıktır.(5)

Tip 2 Diyabet hastalarının % 90’ı obezdir. Tip 2 Diyabet’in nedenleri arasında beslenme alışkanlıklarının yanında yaşlılık ve kalıtım öteki faktörler arasında gelmektedir.(6)

Glukokinaz enzimi, Glukoz metabolizmasının ilk basamağında hız kısıtlayıcı basamak olan glukozun, glukoz-6-fosfat’a fosforillenmesini katalize etmektedir.

Glukokinaz geninde gerçekleşen heterozigot inaktivite edici mutasyonlar, glukozun tespit edilme mekanizmasında bozukluk ile karakterizedir. Mutasyonlar sonucu pankreas beta hücresinin işlev görememesi dolayısıyla glukoz duyarlılığında bozulma gözlenmektedir.

Bunun sonucunda da erken çocukluk döneminde açlık kan şekerinde yükseklik ortaya çıkmaktadır. (7)

İnsüline bağlı olmayan erken çocukluk döneminde ortaya çıkan kan şekerindeki yükselmeler Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) olarak isimlendirilmektedir. MODY olguları tüm diyabet vakalarının % 1-2'sini oluşturur.(8)

7. kromozomun glukokinaz geninde gerçekleşen mutasyon sonucu ortaya çıkan MODY2 olarak bilinmektedir. MODY2 geni en sık rastlanandır.(9)

Bu çalışmanın amacı; Tip 2 Diyabetli hastalarda MODY2 gen polimorfizmleri ile Tip 2 Diyabet arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmak ve literatüre katkı sağlamaktır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİABETES MELLİTUS**

Anadolu topraklarında (Kapadokya’da) ilk kez M.S 2. Yüzyılda Arateus tarafından kullanılan “Diabetes” kelimesi akıp gitmek anlamına gelen ‘dia’ ve ‘betes’ kelimelerinin birleşmesi ile türetilmiştir.(10)

M.S 5.-6. Yüzyılda Sustura ve Hintli doktorlar tarafından; karınca, sinek ve böceklerin üşüştüğü şeker hastaları idrarlarının tatlı olduğu anlaşılmıştır.(11) 17. yy’da Thomas Willis tarafından tekrar keşfedilen bu durum ‘bal kadar tatlı’ anlamına gelen “mellitus” kalimesinin türetilmesini sağlamıştır.

Böylece şeker ihtiva eden ve idrar miktarındaki artışa bağlı olarak sık boşaltım yapma anlamını taşıyan Diabetes mellitus kelimesi oluşturulmuştur.(12)

### **2.2. DİABETES MELLİTUS’UN BİYOLOJİK TANIMI**

Vücuttaki kan şekeri seviyesinin ayarlanmasında birçok hormon ve kimyasal madde görev almaktadır. İnsülin, bu hormonlar içerisinde en önemlisi olup pankreasın Langerhans Adacıklarında bulunan hücreler tarafından salgılanır ve bu adacıklar içerisinde yaklaşık olarak %70 oranında bulunur.(13)

Besinlerin sindirimi sonucu kana geçen ve kan tarafından vücudun tüm hücrelerine taşınarak enerji santrallerinde enerjiye dönüştürülen vücudun temel yakıtı olan glukozun (Sağlıklı bireylerde plazma glukoz seviyesi 70-120 mg/dl’dir.) kullanılması ve hücrelere girişinden sorumlu olan insülin hormonunun eksikliği veya görevini yapmaması (insülin direnci) durumunda kandaki glukoz seviyesi yükselirken, bazı yapı ve organlarda enerji yetersizliğinden dolayı fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar ve tüm bu süreçler diyabet olarak isimlendirilen endokrin bir hastalığın oluşmasına neden olur.

Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklara sebep olan hastalığın en önemli bulgusu olan hiperglisemi kontrol altına alınmazsa nöropati, nefropati ve retinopati gibi semptomlar meydana gelebilmektedir.(14,15)



Hastalığa; beslenme, yaşam tarzı (özellikle fiziksel aktivite), bireyin yaşı ve cinsiyeti, obezite, kalıtım, genetik sendromlar, endokrin ve pankreatik hastalıklar, ilaçlar, kimyasal ajanlar, toksinler gibi etkenlerin de güçlü etkisi söz konusudur.(16)

Diyabetin ve komplikasyonlarının patogeneğinde var olan nedenlere yönelik birçok mekanizmanın ileri sürüldüğü ancak en çok kabul görenin artan serbest radikallerin komplikasyonlara neden olduğu sonucuna varıldığı olmuştur. Özellikle Memişoğulları ile Koca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar oksidatif stresin diyabetteki önemini ortaya koyma yönündedir. (17,18)

### **2.3. DİABETES MELLİTUS SEMPTOMLARI**

Diyabet hastalığının semptomları klasik ve daha az görülen semptomlar olmak üzere başlıca 2'ye ayrılır. (19)

#### **2.3.1 KLASİK SEMPTOMLAR**

##### **2.3.1.1 POLİÜRİ**

Sağlıklı bireyler, genelde 24 saatte ortalama 1,5 litre idrar çıkarır. Ve bu idrar ile yaklaşık 600-800 mOsm solüt atarlar. Poliüri bu idrar üretimi seviyesinin artması ve günde üç litrenin üstüne çıkmasıdır.

##### **2.3.1.2. NOKTÜRİ**

Sağlıklı bir yetişkinde gündüz idrara çıkmanın gece idrara çıkma oranı 2/1'dir. Yaş artışı ile birlikte bu oran azalır. Altmış yaş civarında 1/1 oranına ulaşır. Noktüri ise 2/1 olan gündüz-gece oranının bozularak kaybolması durumudur.(20)

##### **2.3.1.3. POLİDİPSİ**

Psikojenik veya osmotik ve nonosmotik regülasyonun yani susama mekanizmalarının değişikliğe uğramasına bağlı olarak vücuda aşırı su alımıdır. Günde 5 litreyi geçen su içimi söz konusudur.(21)

##### **2.3.1.4. POLİFAJİ VE İŞTAHSIZLIK**

Vücudun metabolik faaliyetlerini karşılayabilecek şekilde gerekli kadar besin maddesinin alınmasına dengeli beslenme denir. Metabolik düzensizlikler sonucu aşırı

açlığa bağlı olarak, aşırı katı gıda alınımı polifaji olarak tanımlanırken; besin alınımına karşı isteksizlik ve tepki şeklinde ortaya çıkan durum iştahsızlık olarak tanımlanır.(22)

Bu semptomların yanında halsizlik, çabuk yorulma ve ağız kuruluğu da klasik semptomlar arasındadır. (19)

### **2.3.2. DAHA AZ GÖRÜLEN SEMPTOMLAR**

DM (Diabetes Mellitus) hastalık seyirinde bahsetmiş olduğumuz klasik semptomların yanında daha az görülen semptomlar da bulunmaktadır. Sebebi açıklanamayan kilo kaybı, bulanık görme bozukluğu, kaşıntı, inatçı enfeksiyonlar, birbiri ardına gelen mantar enfeksiyonları başlıca bu sebepleri oluşturmaktadır.(19)

### **2.4. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI**

Diyabet hastalığı vücutta çeşitli komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar;

- a- Mikrokomplikasyonlar (nefropati, retinopati, nöropati)
- b- Makrokomplikasyonlar (kardiyovasküler hastalıklar, inme ve periferik arter hastalığı) olmak üzere başlıca ikiye ayrılırlar.

Mikrokomplikasyonlar kardiyovasküler komplikasyonların habercisi niteliği taşımaktadır. Bu komplikasyonlar sadece böbrekler, gözler ve sinirlerle bağlı kalmazlar. Kalp gibi organları da etkilerler. Mikrokomplikasyonların tanısı ve önlenmesi ilerde doğacak kardiyovasküler sorunları azaltmada önemli bir etkidir. (23)

Diğer komplikasyonlardan bağımsız olarak diyabetin kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar Tip 2 Diyabette ölüm oranlarının %52'sini, Tip 1 Diyabette ölüm oranlarının %44'ünü oluşturmaktadır. (24,25)

Bu komplikasyonların yanında diyabetik ketoasidoz Tip 2 Diyabette en sık görülen ve hayatı tehdit eden akut komplikasyonlardandır. (26,27)

Ayrıca depresif belirti ve sendromlar, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları ve ciddi akıl hastalıkları gibi psikolojik rahatsızlıklar Diyabetin sebepleri arasında da bulunabildiği gibi hastalık sonrası komplikasyonlarındandır. (28)

## 2.5. DİYABET TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Diyabet tanısı konulabilmesi için kullanılan başlıca dört yöntem vardır. Bu yöntemlerden herhangi birisi ile tanı konulabilir. Bunlar APG (Açlık Plazma Glukozu) Testi, PG (2. Saat Plazma Glukozu) Testi, OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi), A1C (Glikozillenmiş Hemoglobin A1C) Testidir.(29)

Hastanın, çok ağır diyabet semptomları göstermediği durumlarda tanının konulabilmesi için daha sonraki bir gün tercihen aynı test ile sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

Tanı koymaya yönelik, başlangıçta yapılan farklı iki testin sonuçları birbiri ile eşleşmiyor ve tutarsız ise sonucu eşik değerinden fazla olan test tekrar edilmeli ve sonuç tekrar diyagnostik ise diyabet tanısı bu şekilde konulmalıdır.(30)

Tanının konulabilmesine yönelik kullanılan en hassas test OGT testidir ve APG'ye göre kendine özgü daha spesifik özellikler göstermektedir. Bu yüzden belirti ve bulguları açık ve net olan Tip 1 Diyabet hastalığı tanısında kullanımına başvurulmamaktadır.(31)

Kullanılan her testin farklı süreçleri olması ile birlikte tanı için kullanılan 75 g glikoz ile standart OGT Testi, APG Testi'ne göre maliyet, uğraş, değişken niceliklerinin yüksek olması açısından rutin uygulamalarını güçleştirmektedir.

APG Testi'nin ise uygulanabilirliğinin kolay ve maliyetinin düşük olması kliniklerde pratik kullanılabilirliğini arttırmaktadır.(32)

Diyabet tanısı eşiğindeki belirsizlikler, standardizasyonundaki sapma ve sorunlar nedeniyle Glikozillenmiş Hemoglobin A1C tanı kriteri olarak uzun yıllar kullanılamamıştır.

Yapılan diğer testler ile diyabet tanısı alan vakaların, standardizasyonundaki sapmalardan dolayı hemoglobin A1C Testi ile tanı alamaması güvenilirliği ve kullanılabilirliğini azaltmaktaydı.(33)

2008 yılından itibaren standardizasyonuna yönelik yapılan çalışmalar ile Hemoglobin A1C'nin diyabet hastalığının tanısı, önlenmesi ve tedavisi aşamasında kullanılabilirliği hız kazanmıştır. (19)

### **2.5.1. TANI TESTİ OLARAK HEMOGLOBİN (HbA1C)**

Hemoglobin, alyuvarlara oksijen taşıyan proteindir. Hemoglobine bağlanan glukozun %'lik oranı ise A1C ile ifade edilir. Kan da bulunan şeker ne kadar yüksekse, hemoglobinle etkileşime girme oranı da o yönde artar.(34) Dolayısıyla HbA1C'nin diyabet tanısı konulmasında bir yöntem olarak kullanılabilceği özellikle 2008 yılından itibaren sık sık gündeme gelmiştir. Ancak standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlikler nedeni ile tanı testi olarak kullanılmaya başlanması zaman almış; standardizasyonunun sağlanması, pratik olması ve Dünya Sağlık Örgütü ile ADA tarafından tanı testi olarak değerlendirilmesi ile son yıllarda kullanımı artmıştır.(35)

A1C ölçüm yönteminin uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardizasyonunun sağlanması gerekmektedir. Buna yönelik olarak yöntemin, Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) ve sonuçların DCCT çalışmasında altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi koşulu getirilmiştir. İstenilen şartların tamamlanmasıyla yöntem, Amerika Diyabet Derneği (ADA) ve 2011 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü (W.H.O) tarafından tanı testi olarak kullanılmaya başlanmıştır.(36)

Ölçüm sonuçlarında iki kez %6.5 veya üstünde çıkan A1C değeri ile diyabet tanısı konulur. A1C düzeyleri %5.7-%6.4 arasında olan bireyler, Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi'nce diyabet açısından yüksek riskli (prediyabetik) kişiler olarak beklirlenmiş ve koruma programlarına alınmaları gerektiği bildirilmiştir.

Tip 1 Diyabet tanısında APG yüksekliği eşik değer olarak kullanılmalıdır. Çünkü klinik olarak akut başlayan Tip 1 Diyabet için, tanı koymaya yönelik yapılan A1C değeri yüksek olmayabilir. Bundan dolayı Tip 1 diyabet tanısında A1C testi yerine APG yüksekliğinin dikkate alınması daha net sonuçlar verir.(19)

### **2.6. DİABETES MELLİTUS İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

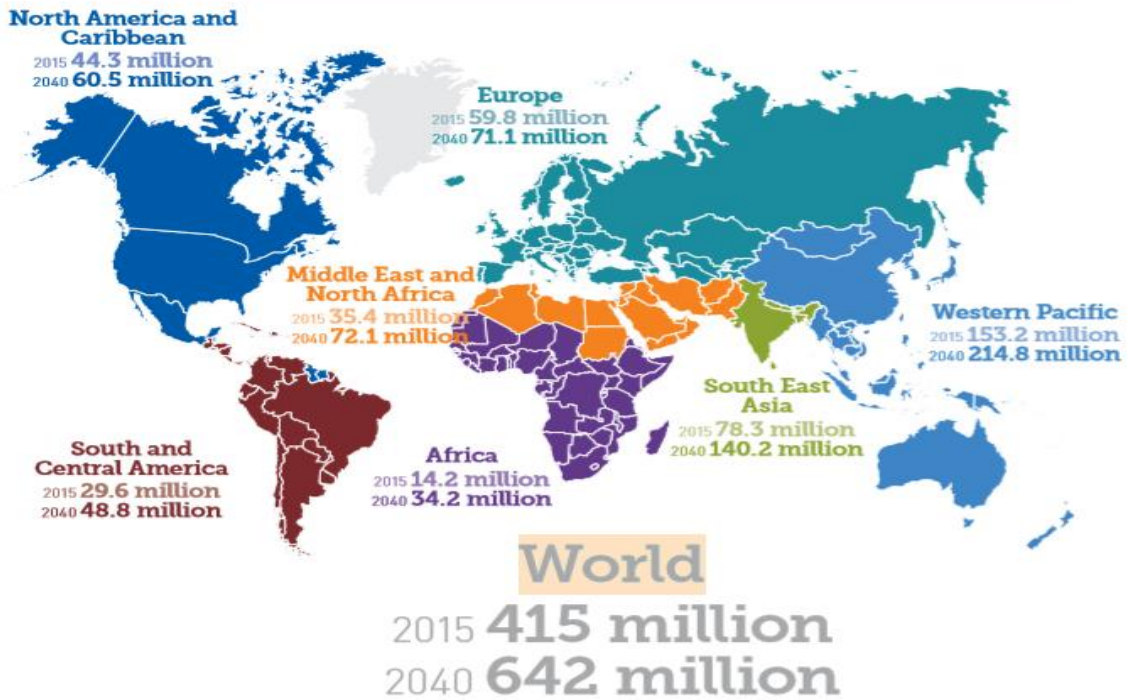
1997-1998 yılları arasında Türkiye çapında yaş ortalaması 20 yaş ve üstü bireyler arasında yapılan "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması"nın (TURDEP-I) sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı olan %7,2 oranı, 2010 yılında yapılan TURDEP-II adlı çalışma grubunun açıkladığı verilere göre %13,7' ye yükselmiştir. Verilere göre 12 yıllık süreçte oluşan bu prevalanstaki artış oldukça yüksektir. (37)

Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'nın 2004 yılı verilerine göre diyabet hastalığı, ülkemizde ölümlle sonuçlanan hastalıklar arasında sekizincisi (%2.2), bulaşıcı olmayan ve ölümlle sonuçlanan hastalıklar arasında ise altıncı sırada yer almaktadır. (38)

TEKHARF çalışması verilerine göre; 1997/98 yıllarından 2004-2005 yıllarına kadar 35 yaş üstü birey popülasyonunda gözlemlenen kohortta, diyabet hastalığının prevalansı %11 olarak düşünülmüş, bu değerin ise 3,3 milyon bireye denk geldiği hesaplanmıştır. (39)

Ülkemiz, 2011 yılı itibari ile %8.1'lik diyabet hastalığı prevalansı ve 3.6 milyon diyabet olgusu ile hastalığın yaygınlığı açısından Avrupa ülkeleri içinde 4. sırada yer almaktadır. (40,41)

2012 yılında Türkiye genelinde yapılan Chronic Diseases and Risk Factors Survey çalışmasına göre, DM prevalansı %11 olarak saptanmıştır. Hastalığa ait farkındalık değeri ise, TURDEP-II çalışması verilerince %54.5, CDRFS çalışması verilerince %74'tür. Aynı çalışmalara göre sırasıyla hastalığı kontrol altında olanların değeri ise %35.5(TURDEP-II ) ve %29(CDRFS)'dur. (42)



Şekil 2-1: 2040 yılında Dünya genelinde diyabetli insanların tahmini sayısı (43)

2013 yılında dünya genelinde 382 milyon gibi bir rakama ulaşan diyabetli birey sayısının 2035 yılında ise 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. İstatistiksel olarak bu vakalarının büyük çoğunluğunun, sağlıksız beslenme koşulları nedeni ile düşük ve orta gelirli ülkelerde olacağı bilinmektedir.

20-79 yaş grubu aralığı bireylerde 2013 yılında dünya genelinde hastalığın yaygınlık oranı %8.3'tür. Yine aynı yılda hastalığın 5.1 milyon bireyin ölümüne neden olduğu ve en az 548 milyar \$ gibi büyük çaplı bir sağlık harcamasına neden olduğu tahmin edilmektedir. (44)

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre Dünyada'ki ölüm nedenleri arasında 8. Sırada yer alan diyabet, günümüzde hayat kalitesini olumsuz etkileyen ölümcül ve yaygın metabolik bir hastalıktır. (45)

## Başlıca ölüm nedenleri

Dünya, 2016



Kaynak: IHME, Küresel Hastalık Maliyeti

Şekil 2-2: Diyabetin başlıca ölüm nedenleri arasındaki yeri (46)

## 2.7. DİABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRMASI

Diyabet mellitus, bazı genetik mutasyonlardan kaynaklı defektler veya ekzokrin pankreas bozukluklarının sebep olduğu spesifik nedenlere bağlı diyabet, gebelikte ortaya çıkan gestasyonel diyabet, Tip 1 Diyabet Mellitus ve Tip 2 Diyabet Mellitus olmak üzere başlıca 4 gruba ayrılır. (47)

Tablo 2-1'de Diyabetin detaylı sınıflandırılması verilmiştir

**Tablo 2-1 Diyabetin Sınıflandırılması**

|  |   |
|--|---|
| <b>I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)</b>  |   |
| <b>II. Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)</b>   |   |
| <b>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)</b>  |   |
| <b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b>   |   |
| <b>A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li><li>• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)</li><li>• 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)</li><li>• Diğerleri</li></ul> <b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunism</li><li>• Lipoatrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>• Tip A insülin direnci</li><li>• Diğerleri</li></ul> <b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/p</li></ul> <b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Cushing sendromu</li><li>• Feokromositoma</li><li>• Glukagonoma</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Somatostatinoma</li><li>• Diğerleri</li></ul> | <b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• b-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid ≠ Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• a -İnterferon</li><li>• Nikotik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Statinler</li><li>• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li></ul> <b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anti insülin-reseptör</li><li>• Stiff-man sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul> <b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alström sendromu</li><li>• Down sendromu</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington korea</li><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>• Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiriya</li><li>• Prader-Willi sendromu</li><li>• Turner sendromu</li><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul> <b>H. İnfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital rubella</li><li>• Sitomegalovirus</li><li>• Koksaki B</li><li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li></ul> |

### **2.7.1. GESTASYONEL DİYABET**

Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğum sonrası düzelen diyabettir. Hamileliğin 24. Haftası itibari ile kendini gösteren şeker yüksekliğidir. (48) Ailede diyabet öyküsü bulunması, bireyin daha önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsünün olması ve anne yaşı gibi etmenler GDM için en önemli bağımsız risk faktörleridir. (49)

Bu dönemde ortaya çıkan kan şeker yüksekliğinin dengelenmesi bebeğin iri doğmasını ve kan şekeri yüksekliğine bağlı oluşabilecek komplikasyonları önler.

Gestasyonel Diyabette diyet-egzersiz ve medikal süreç tedavi basamaklarını oluşturmaktadır.(50)

Hastalık gebeliğin 24 ile 28. haftaları arasında 3 saatlik 75 gr şeker yükleme testi ile aranmalı ve olası durumda doğumdan sonraki 3. ayda da tekrarlanarak diyabetin kalıcı olup olmadığına bakılmalıdır.(51)

### **2.7.2. TİP 1 DİYABET**

Pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonu, beta hücrelerinde otoimmün veya otoimmüniteye bağlı olmayan nedenlerden dolayı gerçekleşen hasar ve hücre yıkımı nedeniyle sentezlenemez. Bu nedenlere bağlı insülin eksikliğinden dolayı gelişen diyabet, Tip 1 Diyabet ya da Jüvenil Diyabet olarak isimlendirilir. İnsülin üretilmemesinden kaynaklı hastalık, bu sebepten ötürü dışarıdan vücuda verilen insüline cevap vermektedir. Diyabetin bu formu diyabetli hastaların yalnızca %5-10'unu oluşturur.(52)

Çevresel faktörlerin otoimmüniteyi etkilemesi sonucu oluşan ve beta hücre hasarına dayanan diyabet formu Tip 1A Diyabet, otoimmüniteye bağlı kalmaksızın başka nedenlere bağlı olarak salt insülin eksikliği şekli Tip 1B Diyabet olarak isimlendirilir.(53)

Tip 1 Diyabette hayat boyu vücuttaki insülin miktarı dengesinin izlenmesi ve stabil tutulması ile birlikte dengeli beslenilmesi zorunludur.(54)

Dünya'da sıklığı gittikçe artan bu hastalık çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir.(55)



Genetik ve çevresel faktörlerin, hastalığın ortaya çıkması ve seyrinde büyük rol oynadığı kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarla özellikle çevresel faktörlerin etkisi ortaya konmuştur. Tip 1 Diyabette hastalığın gelişimi için gereken duyarlılık Human Leukocyte Antigen (HLA) ve insülin gen bölgeleri olmak üzere iki bölge tarafından belirlenir. (HLA kompleksi gen ailesi 6. kromozomda yer almaktadır.) Yani Tip 1 Diyabet ve HLA geni oldukça ilişkilidir. Tip 1 Diyabet gelişiminde bu bölgelerin yatkınlığı arttırmada oldukça büyük etkisi olduğu ve %45-60 gibi bir orandan sorumlu olduğu anlaşılmıştır.(56,57)

Bu haplotipler diyabete olan yatkınlığı arttırabildikleri gibi, koruyucu özellikte gösterebilirler. Yapılan çalışmalarla Tip 1 Diyabet hastalarının büyük çoğunluğunun HLADR3 ve HLADR4 antijenleri taşıdığı saptanmıştır. Özellikle beyaz ırktan olan hastalar bu antijenleri %90'dan fazla şekilde taşıırken, normal popülasyonda ise bu oran %40 şeklinde gözlenmiştir. DR3 ve DR4 faktörlerini birlikte bulundurma durumunun tek tek bulundurma durumuna oranla hastalık oranını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca HLADR2 ve HLADR5 antijenleri koruyucu özellik göstermektedir. (58)

Tip 1 DM oluşumu ve ilerleyişi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır. HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde büyük ölçüde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşılık; IDDM2, IDDM12 gibi HLA dışı genlerinde %20 gibi bir oranla diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır.(59,60,61) Hastalığın akıbeti beta hücre harabiyetinin akıbetine bağlıdır. Bazen çok hızlı seyreden bu süreç bulguların hızlı ortaya çıkmasına ve hastalığın erken tanısına sebep olurken, yavaş seyreden süreç ise hastalığın anlaşılabilmesi ve erken tanısına engel olur.

### **2.7.3. TİP 2 DİYABET**

Diyabet tipleri içerisinde en sık rastlanan ve diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'inden sorumlu olan Tip 2 Diyabet hastalığı; vücutta insülin direnci ve insülin sekresyonundaki bozukluk ile ayırt edilen, tüm metabolik sistemi etkileyen oldukça ciddi multisistemik bir hastalıktır.(62)

Genetik ve çevresel faktörlerinde etkisiyle genellikle erişkin dönemlerde başlayan beslenme ve yaşam şartları ile doğrudan ilişkili olan metabolik bir bozukluktur.(63)

Tip 2 Diyabetli hastaların çoğunluğunda insülin direnci gözlenmiştir. Vücutta insülin üretiminin ve insülin duyarlılığının azalması, insülin etkisine karşı direnç gelişmesi ile ortaya çıkar.(64,65)

Üretilen insülin hormonunun, hücre-reseptör bozukluğu nedeni ile kullanımında meydana gelen sorunlardan dolayı glikoz hücre içine alınmaz ve bu sebeple enerji mekanizmasına dahil olamadığı için enerji olarak kullanılamaz.

İnsülin eksikliğinin aksine sentezlenmiş ve vücutta var olan insülinin etkisine vücudun direnç göstermesinden kaynaklandığı için Tip 1 Diyabette olduğu gibi her zaman vücuda insülin verilerek tedavi edilemez. Diyet, antihiperglisemik ilaçlar ile gerektiğinde insülin takviyesi ve bunların birlikte kullanımı tedavi sürecini oluşturur.(4)

Yüksek koroner arter hastalığı riski, kolesterol ve endokrin bozukluklar gibi birçok ciddi sağlık sorunlarına ve komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir.(66)

Erişkin Diyabet ya da insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) olarak adlandırılan diyabetin bu alt sınıfı genellikle obezite ile ya da obezite olmaksızın ortaya çıkan insülin rezistansı ve bu rezistansı dengelemek için rölatif fazla insülin salgılayan bozulmuş beta hücreleri ile ilişkili poligenik kalıtmı metabolik bir hastalıktır.

Hastalık ilerledikçe, insülin salgılama fonksiyonunda bozukluk ile beta hücreleri işlevini yerine getirememeye başlar ve insülin salgılama kapasitesi düşerek, hipergliseminin arttığı gözlenir. Böylece kısır bir döngü meydana gelir.

Tip 2 Diyabet hastalarının büyük bir bölümü obez ve hiperinsülinemiktir. Ancak obez olmayıp, insülin salınımının az olduğu Tip 2 Diyabet hastalarının olduğu da bilinmektedir. Hastalık, obezite ile yakın ilişkilidir. Obezite, insülin direncinin artmasına sebep olarak hiperglisemi değerlerinin daha fazla bozulmasına sebebiyet vermektedir. Bu durum Tip 2 Diyabet hastalığının gelişme ihtimalini arttırmasına rağmen, obez olmayan bireylerde de hastalık gelişebilir. Obez olan ve obez olmayan Tip 2 Diyabetli bireyler arasında nedensel bir farklılık bulunmaktadır. Bu bilgilere göre obez Tip 2 Diyabette insülin direnci daha önemli iken, obez olmayan Tip 2 Diyabette insülin salınım bozukluğu daha önemli gözükmektedir. Hipergliseminin artışı, vücudun işlevselliğinin bozulmasına ve birçok sistemin olumsuz etkilenmesine sebep olur. (67,68)

### 2.7.3.1. TİP 2 DİYABET VE RİSK FAKTÖRLERİ

Moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen Tip 2 Diyabet gelişiminde çok çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörlerini Değiştirilebilir Risk Faktörleri ve Değiştirilemeyen Risk Faktörleri şeklinde 2 grup altında toplamak mümkündür. Faktörler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. (69)

**Tablo 2-2 Diyabet Risk Faktörleri**

|   |
|---|
| <p><b>A. Değiştirilebilir Risk Faktörleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Obezite (<math>BKİ &gt; 30 \text{ Kg/m}^2</math>)</li><li>2. Santral Obezite</li><li>3. Sigara</li><li>4. Azalmış Fiziksel Aktivite</li><li>5. Diyet içeriğinde liflerin azlığı ve doymuş yağların fazlalığı</li></ol> <p><b>B. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Irk/Etnik Köken</li><li>2. Yaş</li><li>3. Cinsiyet</li><li>4. Genetik Faktörler</li><li>5. Ailede Tip 2 Diyabet Öyküsü</li><li>6. Gestasyonel Diyabet veya 4 kg'dan Ağır Bebek Doğurma Öyküsü</li><li>7. Hipertansiyon Öyküsü</li><li>8. BAG ve BGT Tespit Edilmiş Olanlar</li><li>9. Dislipidemi Öyküsü</li><li>10. Düşük Doğum Ağırlığı Öyküsü</li><li>11. Polikistik Over Sendromu Öyküsü</li></ol> |
|---|

### **2.7.3.2. TİP 2 DİYABET TARAMASI**

Vücut kitle indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$  nin üstünde olan obez veya kilolu sınıfta bulunan bireyler ile kadınlarda bel çevresi genişliği 88 cm, erkeklerde ise 102 cm değerlerinin üstünde bulunan yani santral obezitesi olan bireyler, 40 yaş ve sonrasında 3 yılda bir APG ile hastalığın taramasını yaptırmalıdır.

BMI indeksi  $25 \text{ kg/m}^2$  nin üstünde ve özellikle birinci derece akrabalarında diyabet bulunan, daha önce GDM tanısı almış iri bebek doğuran kadınlar, diyabet yaygınlığı yüksek bir soyla ilişkisi olan kişiler, hipertansif veya dislipidemikler, ya da polikistik over sendromu olan kadınlar diyabet taraması yaptırmalıdır.(70)

Daha önce IFG veya IGT'si olan bireyler; koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar; doymuş yağlarca zengin, posa miktarı düşük dengesiz ve düzensiz beslenme alışkanlıkları olanlar; şizofreni gibi ruhsal hastalıkları olanlar ve atipik antipsikotik ilaç kullanan bireyler ile solid organ transplantasyon yapılmış hastalar daha erken yaşlardan itibaren diyabet taraması yaptırmalıdır. Tip 2 diyabet riski fazla olan çocuklarda 10 yaş itibari ile 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.(71)

### **2.7.4. SPESİFİK NEDENLERE BAĞLI DİYABET**

Sekonder Diyabet olarak da isimlendirilen bu diyabetin oluşumunda etkili birçok spesifik neden bulunmaktadır. Beta hücresi işlevlerini etkileyen bir gendeki genetik bozukluk (Monogenik Diyabet Formları), insülinin etkisindeki genetik bozukluklar, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, endokrinopatiler, immün aracılıklı nadir diyabet formları, diyabetle ilişkili nadir genetik bulgular, enfeksiyonlar ilaç ve kimyasal ajanlar bu spesifik nedenlerdendir.(72)

Pankreas  $\beta$  hücre gelişiminde ve  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanmasında görev alan birçok genin herhangi birinin mutasyonu sonucu oluşan genetik defektler ile karakterize diyabet, Monogenik Diyabet olarak adlandırılır. Neonatal Diabetes mellitus (NDM) ve Maturity-Onset Diabetes of The Young (MODY) bu formun içinde sınıflandırılmaktadır. NDM yenidoğanlarda ve bebeklerde görülürken, MODY genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan türlerdir.(73)

#### 2.7.4.1. MATURITY-ONSET DİABETES OF THE YOUNG (MODY)

Çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde 25 yaşından önce başlayan otozomal olarak kalıtılan,  $\beta$  hücre fonksiyon kaybının görüldüğü insüline bağımlı olmayan monogenik diyabet formudur. Heterozigot grupların ve genetik mutasyonların neden olduğu bilinmektedir. MODY (Maturity-Onset Diabetes of The Young) ilk kez 1974 yılında Robert Tattersall tarafından tanımlanmıştır.(74,75,76)

MODY, yanlış tanı konması ile sıklıkla Tip 1 Diyabet veya Tip 2 Diyabet hastalığı ile karıştırılır.(77) Tedavinin belirlenmesi ve doğru uygulanması ile hastalık seyrinin düzenlenmesinde doğru teşhis koymak önemlidir. Doğru teşhis yalnız moleküler genetik testler ile mümkündür.(78)

Maturity-Onset Diabetes of The Young (MODY), dünyada tüm diyabetli vakaların %2-5'ini oluşturur.(79)

Günümüzde MODY'e neden olan en az 13 farklı gende mutasyon belirlenmiştir.

HNF-4 $\alpha$  (MODY1), Glukokinaz (MODY2), HNF-1 $\alpha$  (MODY3), IPF-1 (MODY4), HNF-1 $\beta$  (MODY5), NeuroD1 (MODY6), KLF11 (MODY7), CEL (MODY8), PAX4 (MODY9), INS (MODY10), BLK (MODY11) bunlardan en bilinenleridir. En sık görülen tipleri MODY2, MODY3 ve MODY1'dir.

Birleşik Krallıktaki vakaları sırasıyla %32 GCK(MODY2), %52 HNF-1 $\alpha$ (MODY3), %10 HNF-4 $\alpha$ (MODY1) ve %6 HNF-1 $\beta$ (MODY5) oluşturmakta iken Asya ve Kafkas MODY hastalarında MODY1-6 kaynaklı hastalık oranı yalnızca %10'dur. Yani bu popülasyonlarda Birleşik Krallık'tan farklı olarak MODY'e başka mutasyonlar neden olmaktadır. (80)

Glukokinaz Geni'ndeki mutasyonlardan kaynaklı MODY2 tüm MODY vakalarının %30-60'luk kısmını oluşturur.(81)

Çocukluk Çağında %85-90 sıklıkla rastlanan diyabet tipi Tip 1 Diyabet Mellitus olmasına rağmen son zamanlarda Tip 2 Diyabet ve MODY görülme sıklığı da artmıştır. Bilinen MODY vakalarında insülin salgısı Tip 2 Diyabete göre daha az, Tip 1 Diyabete göre daha fazladır.(82)

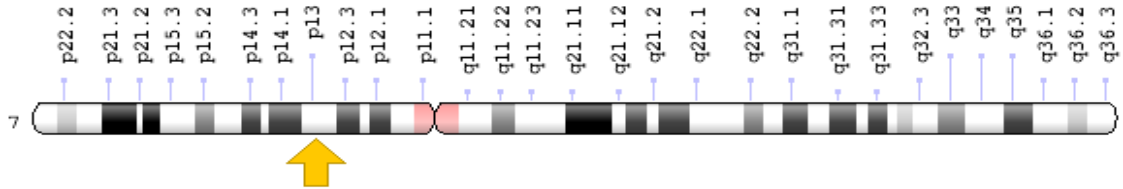
Aynı aile içinde birden fazla farklı gen veya aynı genin farklı mutasyonlarından kaynaklı MODY vakaları oluşabilmektedir. Bundan dolayı MODY alt tipinin

belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar hasta ve yakınlarında ileride ortaya çıkabilecek diyabetik komplikasyonların riskini azaltmaya yardımcı olacaktır. (83)

#### 2.7.4.2. GLUKOKİNAZ GENİ

Glukokinaz geni (GCK) 7. kromozomun küçük kolunun 13. bandında lokalize olmuş Glukokinaz enziminin sentezinden sorumlu gendir. Bu gen, heksokinaz enzim ailesinin dört üyesinden birini kodlar. Heksokinazlar glukoz metabolizması yolunda ilk adımı oluşturan glukozu fosforilleyerek glukoz-6-fosfatın oluşmasını sağlarlar. (84)

Kromozom 7p15-p13 bölgesinde lokalize olmuş GCK geninde 12 ekzon bulunmaktadır. Bunların ilk 3 ekzonu IB(1a), IH(1b) ve 2a(1c) şeklinde, kalan 9 ekzonu ise 2 ile 10 arasında numaralandırılmıştır. Beta hücresinin glukoz sensörü olarak işlev gören GCK'nın transkripsiyonu karaciğerde ekzon IH ile başlar ve ekzon 2a eklenmiş ekzon 2 ile devam eder. GCK geninin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkisi anlaşıldığında, bu gen üzerinde gerçekleşen mutasyonların da diyabet ve MODY ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve ilişkinin moleküler mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır. (85)



Şekil 2-3: MODY2 Geni 7. Kromozom Üzerindeki Yerleşimi (86)

Yapılan çalışmalar doğrultusunda GCK geni üzerinde enzim aktivitesini değiştiren 100 den fazla sayıda mutasyon gözlenmiştir. Bu mutasyonlar enzimin glukoz için afinitesinde bir azalmaya neden olarak enzim aktivitesini etkilemekte ve hiperinsülinemik hipoglisemi ile ilişkilendirilmektedir. (87,88)

### 2.7.4.3. GCK-MODY (MODY2)

Glukokinaz, karbonhidrat metabolizmasının ilk basamağı olan; glukozun, glukoz-6-fosfata fosforillenmesini sağlayarak merkezi bir rol oynar. MODY2, GCK'da gerçekleşen mutasyonlar sonucu oluşur. (89)

İlk kez 1992 yılında Fransız ve İngiliz MODY soyağacında 'aday gen yaklaşımı' kullanılarak tanımlanmıştır. Glukokinaz insülin sekresyonunun başlaması ile doğrudan ilişkilidir. (90)

GCK-MODY erken başlangıç yaşı (25 yaşından önce), hafif hiperglisemi ve  $\beta$ - hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir diyabet formudur. Semptomların yokluğu hastaların sıklıkla teşhis edilemediği anlamına gelir. Bunlardan dolayı hastalık prevalansının değerlendirilmesi zordur. Bu zamana kadar hastalığın prevalansını değerlendirmeye yönelik büyük ölçekli popülasyon çalışmaları yapılmıştır. GCK mutasyon saptama prevalansının değerlendirilmesine yönelik yapılan bu çalışmalarda hedef popülasyon yaş ve klinik seçim kriterlerinin oldukça önemli olduğu anlaşılmıştır. (91)

GCK mutasyonlarının sonucunda erken çocukluk döneminde açlık kan şekeri değerlerindeki ılımlı yükseklik ile karakterize bu hastalığın açlık hiperglisemisi ilerleyici olmadığından farmakolojik tedaviye gereksinimi nadirdir. Genellikle diyet-egzersiz ile kontrol altına alınabilmektedir. Ancak semptomlarının nadir görülmesinden ötürü Tip 1 Diyabet ve Tip 2 Diyabet hastaları ile sık karıştırılmaktadır. Hastalıklar arasında ayırıcı tanının yapılması, hastalığın tedavi sürecinde etkin tedavinin uygulanmasında ve prognozuna ilişkin sürecin belirlenmesinde oldukça önemlidir. (92)

Bazı GCK-MODY vakalarında heterojen klinik veriler bulunmaktadır.(93)

GCK mutasyonlarına bağlı MODY, hafif hiperglisemi veya glukozüri bulunan asemptomatik çocuklarda diyabetin en sık görülen monogenik nedenidir. Gestasyonel diyabet tanısı almış ve doğumdan sonra devam eden hiperglisemili kadınlarda da ön tarama kriterlerinin sıklığına bağlı olarak GCK mutasyonlarının görülme sıklığı %5 ile %80 arasında değişmektedir. GCK mutasyonuna sahip olan kişiler risk faktörlerine (obezite, yaşam tarzı, genetik duyarlılık, v.b) bağlı olarak Tip 2 Diyabet ile belirgin insülin direnci geliştirebilirler. Bu, durumu kötüleştirir ve farmakolojik tedaviye geçiş sürecini hızlandırır. (94)

Yapılan alışmalar GCK-MODY hastalarının vücut kitle indeksi ve kan şekerlerinin yükseldiğini, insülin duyarlılığının ise azalığını göstermektedir. Bu nedenle GCK-MODY hastalarına yılda 1 kez HbA1c testi uygulanması önerilmektedir. (95)

## 2.8. KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Besinlerin sindirimi sonucu elde edilen ve vena porta ile karaciğere gelen monosakkaritlerden hepsi karaciğer tarafından alınamaz ve önemli bir kısmı kana geçer. Monosakkaritlerden galaktoz ve fruktoz, karaciğerde glukozu çevrilir. Bu yüzden glukoz karbonhidrat metabolizmasının kaynağıdır. Aynı zamanda normal fizyolojik koşullar altında beyin kullandığı ana enerji kaynağıdır. (96) Kana geçen glukoz, glukoz konsantrasyonunun artmasına sebep olur.

Çeşitli hormon ve basamaklar vasıtasıyla gerçekleşen kandan glukoz alan ya da kana glukoz veren mekanizmalar sayesinde kan glukoz konsantrasyonu ayarlanır.

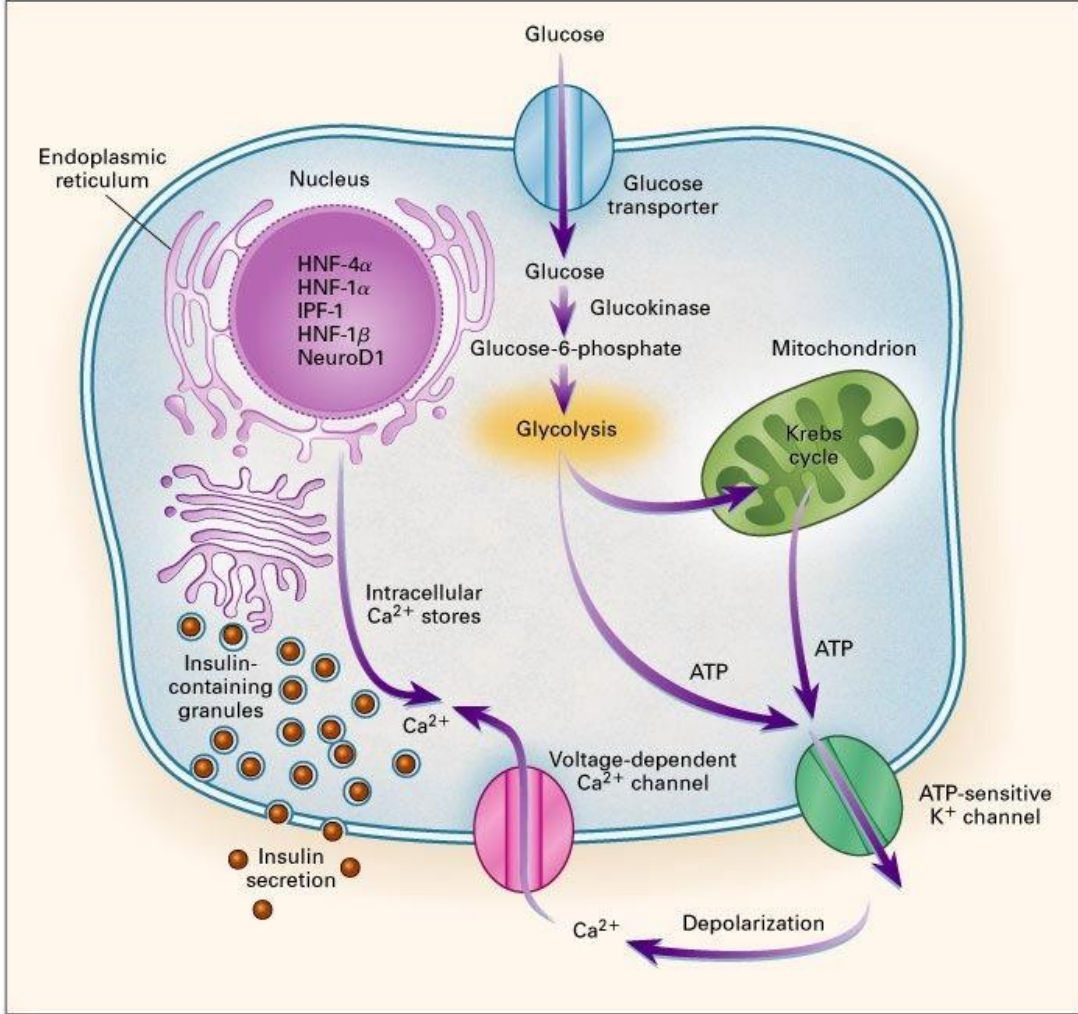
Kan glukoz seviyesinin ayarlanmasında temel olarak insülin ve glukagon hormonları görev almaktadır. Bu hormonların yanında indirekt ve direkt olarak adrenalin, adrenokortikotropin (ACTH) ve kortikosteroidler gibi hormonlarda kan glukoz seviyesinin ayarlanmasında etkilidirler.

Bu hormonlardan insülin kanda konsantrasyonu artan glukozun hücre içine alınmasından sorumludur. İnsülin hormonu ile zıt göreve sahip olan glukagon hormonu salınımının uyarımı ise kan glukoz seviyesinin düşmesi ile gerçekleşir.

Kan glukoz seviyesinin ayarlanmasında bu hormonlara ek olarak karaciğer, bağırsak ve böbrekler gibi organlarda da ek sistemler mevcuttur. (97)

Hücre içine alınan glukozun enerjiye dönüşüm reaksiyonlarının başlayabilmesi için aktifleşmesi gerekir. Hücre içine alınan glukozun reaksiyonlar sonucu akıbiyeti 3 şekilde gerçekleşir. Çok küçük bir bölümü glikojene, 1/3'lük bir bölümü yağ asitlerine ve en büyük bölümü oksitlenerek karbondioksit ve suya kadar parçalanarak enerjiye dönüştürülür. Bu sebeplerden ötürü vücut içine alınan glukozun akibeti oldukça önemlidir.(96)





Şekil 2-4: Glukozun hücre içindeki akıbeti (84)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı:

MODY2 gen polimorfizmlerinin Tip 2 Diyabet hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada Hasta ve Sağlıklı Kontrol grubu olmak üzere iki grup belirlenmiştir.

Belirlemiş olduğumuz Hasta grubu Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı'na Tip 2 Diyabet şikayetleri ile gelen ve Tip 2 Diyabet tanısı konmuş 69 bireyden oluşmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız Sağlıklı Kontrol grubunu oluşturan bireyler ise Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden temin ettiğimiz 45 sağlıklı bireyden oluşmaktadır.

DNA izolasyonu için belirlediğimiz Hasta ve Sağlıklı Kontrol gruplarından 10 µl'lik kan örnekleri EDTA (etilendimetiltetraasetik asit)'lı tüplere toplanmıştır. İzolasyon sonucu elde ettiğimiz DNA'larda Gerçek Zamanlı PZR (TaqMan) yapılarak MODY2 gen bölgelerinin genotiplerine bakılmıştır.

#### 3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

##### 3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeler

DNA İzolasyon Kiti (iPrep Purelink DNA Blood Kit), TaqMan Genotyping Assay, TaqMan Genotyping Master Mix, Applied Biosystems Real Time PCR 96 Well Plate, DNase RNase free 18m Ω su, Microamp Clear Adhesive Film kullanılmıştır.

##### 3.2.2. Kullanılan Cihazlar

DNA İzolasyon Robotu (iPrep Purelink, Invitrogen), NanoDrop 2000 Spektrofotometre (ThermoScientific NanoDrop 2000), Gerçek Zamanlı PZR (Applied Biosystems, Fast Real Time PCR System 7500), Plate Santrifüj (Hettich), Mini Santrifüj (Wealtec e-centrifuge), +4 C° Buzdolabı (Haier), -20 C° Buzdolabı (Haier), Ultra Saf Su Cihazı (Purelab Option Q DV25), Vortex (V-1 plusBiosan), Pipet Takımı (Denville Scientific) kullanılmıştır.

### 3.3. Yöntemler

#### 3.3.1. Kandan Genomik DNA İzolasyonu Protokolü

Çalıştığımız Hasta ve Sağlıklı Kontrol gruplarındaki bireylerden, EDTA'lı tüplere topladığımız kan örnekleri izolasyon sürecine kadar +4 C° buzdolabında muhafaza edilmiştir.

DNA izolasyonu iPrep Kandan Genomik DNA İzolasyon Kiti (iPrep gDNA Blood Kit) ve iPrep DNA Ekstraksiyon Robotu (Invitrogen) kullanılarak yapılmıştır. DNA Ekstraksiyon Robotu bir defada 13 örnekten DNA izolasyonunu 45 dakikada gerçekleştirmektedir.

Charge Switch Teknolojisi mantığına bağlı çalışan DNA Ekstraksiyon Robotu'nda, ortamın pH'ına bağlı değişebilen yüzey yüküne sahip CST boncukları, düşük pH durumunda pozitif yüke sahip hale gelir. Ortamda bulunan pozitif yüke sahip proteinler ve diğer kontaminantlar, bu boncuklara bağlanamazken; negatif yüke sahip nükleik asit iskeleti bu boncuklara bağlanır. (Zıt kutuplar birbirini çeker, benzer kutuplar birbirini iter.)

Bağlandığı CST boncuklarından ayırarak izole etmek istediğimiz nükleik asitler için ortamın pH'ı yükseltilir. Böylelikle boncuk yüzeyinin yükü DNA iskeletini bırakır. Bunun için pH değeri düşük tuz yıkama tamponu kullanılarak pH 8,5'a yükseltilerek nötrale (elution) edilir ve nükleik asitler hemen yıkama tamponuna geçerek kullanıma hazır hale gelmiş olur.

Bu protokoller kapalı bir sistem içinde 45 dakikada gerçekleşmiş olup işlem sonunda bir defada yaklaşık 150 ml DNA elde edilmiş olur.

Yapmış olduğumuz DNA izolasyonunun en iyi şekilde gerçekleşebilmesi ve magnetikbeadlerin DNA'ya en verimli ve en etkin şekilde bağlanabilmeleri için kartuşlar bir süre çalkalanır. Böylelikle kartuş içerisindeki solüsyonların homojenizasyonu sağlanmış olur.

Hastalardan EDTA'lı tüplere toplanan periferik kandan 350 ml çekilerek 1,5'lük eppendorflara aktarılır. Eppendorflar, iPrep izolasyon kartuşunun 'örnek' bölümüne, sulandırılmış DNA'nın korunması için gerekli 1,5 ml'lik eppendorflar 'elution' bölümüne yerleştirilir. Son olarak izolasyon sırasında pipetlemeyi yapacak pipet uçları

ilgili bölgeye, kartuşlar ise DNA izolasyonu için cihaza yerleştirilerek protokol başlatılır.

Protokol tamamlandıktan sonra elde edilen sulandırılmış DNA, -20 C ya da +4 C'e kaldırılmıştır.

### **3.3.2. DNA Saflık Ölçümü**

ThermoFischerScientific Nano 2000 Nanodrop spektrofotometre ile DNA izolasyonu sonucu elde ettiğimiz DNA örneklerinin, 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle saflıkları ve konsantrasyonları belirlendi.

Bunun için hasta ve kontrol gruplarına ait örnekler 1,5 ml olacak şekilde cihaza yüklenmiştir.

50 ng/ml çift iplikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda vermiş olduğu absorbans değerinin 1 optik yoğunluğu (OD) olduğu kabul edilmekte olup, bu temel bilgiden yararlanılarak 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle entegre edilerek DNA konsantrasyonu hesaplanmıştır.

$$\text{DNA konsantrasyonu: } OD_{260} \times 50 \mu\text{g/ml} \times \text{sulandırma oranı}(100)$$

Saflık belirleme aşamasında ise (OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub>) oranından faydalanıldı. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın gerekli OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> değeri 1,7-1,8 oranındadır.

Saflık derecesi 1,7'den küçük olan örneklerin, içeriğinde fenol veya protein ihtiva ettiği, saflık derecesi 2'den büyük olan örneklerin ise içeriğinde RNA ihtiva ettiği ve istenilen saflıkta olmadıkları anlaşılmaktadır. İstenilen saflıkta olmayan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

### **3.3.3. Eş Zamanlı Pzr Yöntemi ile Genotipleme Çalışması**

Genotipleme çalışması Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (EZ-PZR) yöntemiyle 7500 Fast-Real Time PCR (AppliedBiosystems) cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Genotiplleme yapılan gen bölgesi MODY2 geni için (rs2268574) bölgesi olup, spesifik primer ve prob setleri olarak “TagmanGenotypingAssays” kullanılmıştır.

Genotiplleme çalışması yapılırken baz alınan rs numarasına ilişkin polimorfik bölge dizileri ve problemlerin floresans boya ları aşağıda verilmiştir,

MODY2 (rs2268574)

Eş Zamanlı PZR, Amplifikasyon PZR ile aynı mantığa dayanan (ileri ve geri primerler ile bağlanan gen bölgesinin Taq polimeraz DNA polimeraz enzimi ile sentezlenmesi) fakat ek olarak çoğaltılan bölgeye floresans boya bağlı DNA problemlerinin bağlanması ve problemlerin Taq polimeraz tarafından hidrolizi sonucu açığa çıkan floresans ışımalarının okunması ile genotiplleme yapılmasına imkan sağlayan bir sistemdir.

Eş zamanlı PZR için kullanılan floresans problemlerde Yabanıl (Wildtype, WT) allel ve Mutant(M) allel için iki farklı sekans ve iki farklı dalga boyunda boya bulunur ve bu sayede allellik ayrımı yapılmaktadır.

#### **3.3.3.1. Eş Zamanlı PZR Protokolü**

Reaksiyon karışımı: Total reaksiyon volümü kuyucuk başına 20 ml olacak şekilde (Tablo 3-1);

**Tablo 3-1: EZ-PZR Reaksiyon Karışımı**

| <b>KULLANILAN MALZEME</b> | <b>MİKTARI</b> |
|---------------------------|----------------|
| Master Mix                | 10 µl          |
| TaqMan Assay              | 0.5 µl         |
| DNase, RNase içermeyen su | 8.5 µl         |
| Template DNA              | 1 µl           |

Eş Zamanlı PZR koşulları: MODY2 gen mutasyonlarının gözlemlenebilirliği için kullanılan Eş Zamanlı PZR koşulları tablosu,

**Tablo 3-2: EZ-PZR Protokolü**

|          | 40 DÖNGÜ  |              |                |
|----------|-----------|--------------|----------------|
|          | BEKLEME   | DENATÜRASYON | BAĞLANMA/UZAMA |
| SICAKLIK | 95 C°     | 92 C°        | 60 C°          |
| SÜRE     | 10 DAKİKA | 15 SANİYE    | 1 DAKİKA       |

### 3.4.İstatiksel Analiz

Genotipleme çalışması sonucu ulaşılan değerlerin istatiksel analizi için SPss 21.0 yazılımı kullanılmıştır. Genotip ve allellerin gruplar arası görülme sıklıklarının değerlendirilmesinde Student T Testi, Ki Kare ve Fischer's Exact Testleri kullanılmıştır. Anlamlılık değeri  $p < 0,05$  şeklinde alınmış olup risk olarak görülen unsurlar Lojistik Regrasyon Analizi ile değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı'ndan toplanan Tip 2 Diyabet tanısı konmuş 69 hasta ile aynı hastaneden tercih edilen kontrol grubunu oluşturacak Tip 2 Diyabet tanısı almamış 45 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 114 gönüllü dahil edilmiştir.

### 4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler

Tablo 4-1: Hasta ve Kontrol Gruplarına ait Demografik Veriler

| PARAMETRE               | HASTA (n=69)        | Kontrol (n=45)      | p- Değeri    |
|-------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| YAŞ                     | 54.90±11.41         | 55.31±10.75         | 0.847        |
| CİNSİYET<br>KADIN/ERKEK | 42/27<br>60.9/39.1  | 30/15<br>66.7/33.3  | 0.531        |
| BOY                     | 161.14±8.96         | 164.25±9.26         | 0.102        |
| KİLO                    | 87.57±15.67         | 81.75±13.76         | 0.062        |
| BMI                     | <b>33.70±5.61</b>   | <b>30.35±5.11</b>   | <b>0.004</b> |
| AÇLIK KAN ŞEKERİ        | <b>203.46±74.03</b> | <b>106.47±15.08</b> | <b>0.000</b> |
| HbA1C                   | <b>9.14±2.21</b>    | <b>6.27±1.30</b>    | <b>0.000</b> |
| TOTAL<br>KOLESTEROL     | 199.72±48.58        | 185.48±41.32        | 0.134        |
| TRİGLİSERİD             | 178.43±118.98       | 137.61±61.77        | <b>0.045</b> |
| HDL                     | 51.00±18.64         | 50.20±13.95         | 0.818        |
| LDL                     | 116.69±42.52        | 104.88±35.48        | 0.142        |
| AST                     | 22.02±13.70         | 23.21±11.43         | 0.641        |
| ALT                     | 26.85±18.69         | 24.68±12.35         | 0.498        |
| ÜRE                     | 28.00±9.53          | 32.28±11.12         | 0.053        |
| KREATİNİN               | 0.73±0.17           | 0.79±0.23           | 0.121        |

n=örnek sayısı, (Ortalama ± Standart Sapma), Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. ( $p<0,05$ ). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi, ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

Çalışmanın yapıldığı Tip 2 Diyabet hastalığına ve hastalarına ilişkin biyokimyasal parametreler, klinik parametreler ve demografik veriler hasta ile kontrol gruplarında istatistiksel olarak incelenmiştir. Tüm veriler Tablo 4-1 de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tez konumuz olan bu çalışmada Tip 2 Diyabet hastalığının MODY2 gen polimorfizmleri ile olan ilişkisini ve Türk popülasyonunda görülme sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmamızda; oluşturduğumuz iki grup kullanılmıştır. Bunlar Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ana Bilim Dalı'na Tip 2 Diyabet hastalığı şikayetleri ile başvurmuş ve Tip 2 Diyabet tanısı konmuş 18 yaş üstü 69 hasta gönüllüden oluşan hasta grubu ile yine Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ana Bilim Dalı'na başvuran 45 sağlıklı gönüllüden oluşan Kontrol Grubu'dur .

Student-t Testi Analizi ve İleri Kikare Testi ile kontrol ve Tip 2 Diyabet hasta grupları demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; Tip 2 DM hastalarda kadın cinsiyet oranı (%60.9), kilo ( $87.57 \pm 15.67$ ), BMI ( $33.70 \pm 5.61$ ), açlık kan şekeri ( $203.46 \pm 74.03$ ), HbA1C ( $9.14 \pm 2.21$ ), total kolesterol ( $199.72 \pm 48.58$ ), trigliserid ( $178.43 \pm 118.98$ ), HDL ( $51.00 \pm 18.64$ ), LDL ( $116.69 \pm 42.52$ ) ve ALT ( $26.85 \pm 18.69$ ) değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak gözlemlenmiştir.

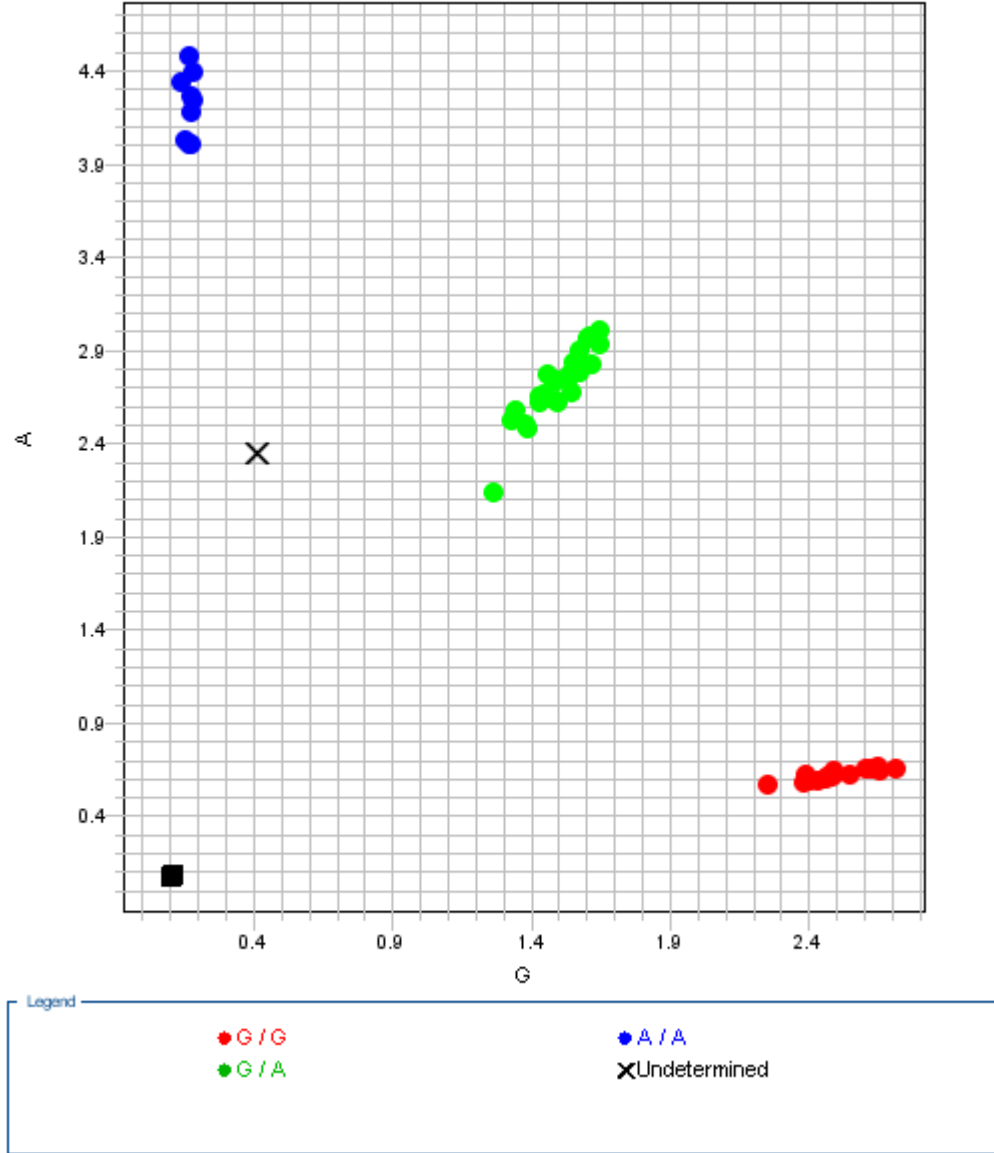
Seçilen hasta ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri düzeyleri, BMI indeksleri HbA1C ve trigliserid değerlerine ait verileri karşılaştırıldığında hasta grubuna ait değerler anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır. Yani hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerin demografik karakteristikleri uygundur. Bu da bize hasta ve kontrol gruplarını doğru olarak seçtiğimizi göstermektedir.

#### **4.2. Eş Zamanlı Pzr Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Allellik diskriminasyon, problarda bulunan boyaların yaptığı floresans ışımaların 7500 Fast-Real Time PCR cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak okunup yorumlanması şeklinde yapılmıştır. Ancak diskrimine edilemeyen bazı örneklerin ışımaya eğrileri incelenip, yorumlanarak “manuel” olarak diskrimine edilmiştir.

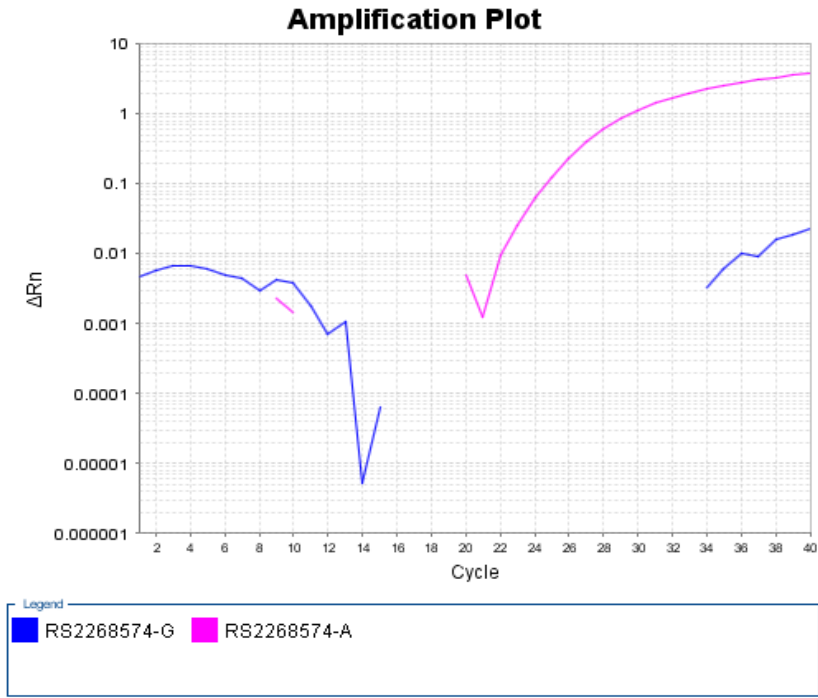


### Allelic Discrimination Plot

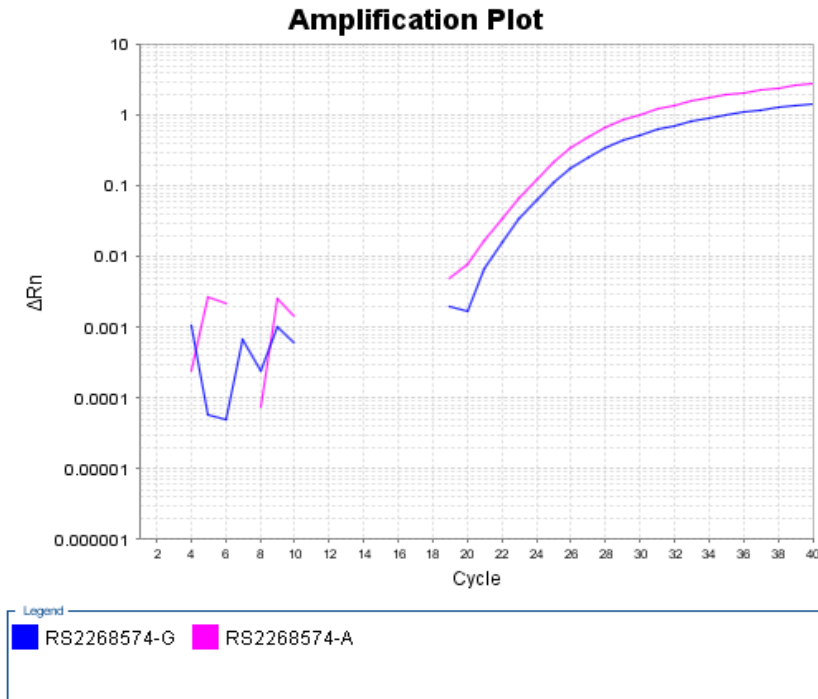


Şekil 4-1 : Allelik Diskriminasyon Gösterimi

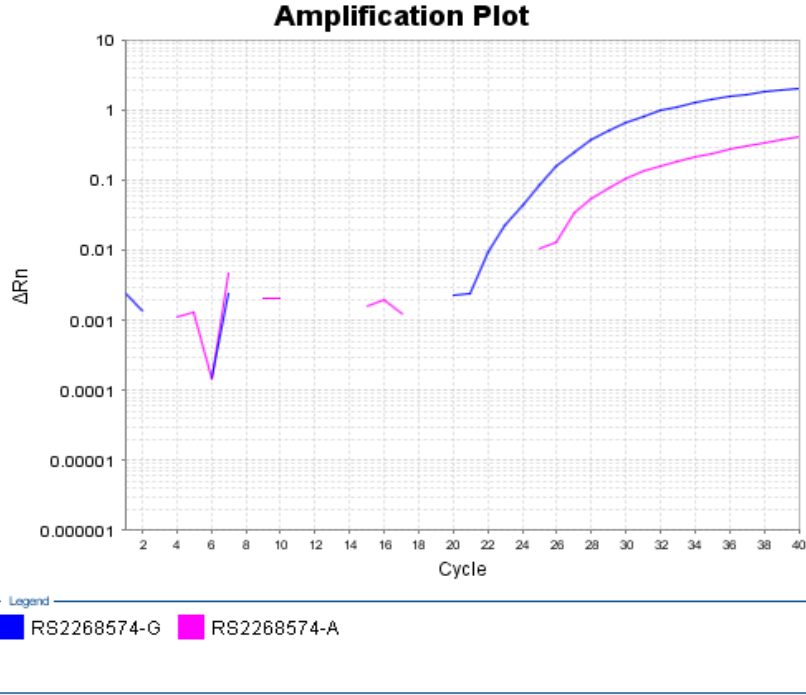
Alleller, gerek cihazın yazılımı tarafından gerekse manuel olarak belirlenirken örneklerin döngü başına yaptığı ışımaya miktarına bağlı çizilen grafikler ve bu grafiklerin farklılıkları göz önünde bulundurularak belirlenmiştir.



Şekil 4-2 : Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği



Şekil 4-3 : Heterozigot Genotip Işıma Grafiği



**Şekil 4-4 : Homozigot Yabancı Genotip Işıma Grafiği**

#### 4.3. Eş Zamanlı Pzr Verilerinin İstatiksel Açından Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarının MODY2 geninde G> A değişiminin genotip ve allel dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 4-2)

Kontrol ve hasta grupları arasında MODY2 geni G> A polimorfizm değişiminde istatistiksel bir anlamlılığa sahiptir. Kontrol grubundaki kişilerin %53.3'ü GG genotipine, %26.7'si GA genotipine, %20.0'sinin ise AA genotipine sahip olduğu saptanmıştır. Hasta grubundaki kişilerin %17.4'ü GG genotipine, %37.7'si GA genotipine ve %44.9'u AA genotipine sahiptir. Toplum frekansı açısından değerlendirildiğinde 36 kişinin GG, 38 kişinin GA, 40 kişinin ise AA genotipine sahip olduğuna rastlanılmıştır.

GG genotipinin hasta ve kontrol gruplarına göre yapılan kıyaslamasında kontrol grubunda fazla olduğu gözlenmiş ve yüzdellik olarak dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. (<0.0001)

AA genotipinin ise hasta ve kontrol gruplarına göre yapılan kıyaslamasında, hasta grubunda yüzdellik olarak fazla ve anlamlı bir sonuca ulaşıldığı gözlenmiştir. (<0,006)

G alleleine sahip bireylerin hasta grubunda oranı %36.2, kontrol grubunda oranı ise %66.7 olarak saptanmıştır. Mutant A alleleine sahip kişilerin hasta grubunda oranı %63.8, kontrol grubunda oranı %33.3 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. (<0.0001)

**Tablo 4-2: MODY2 Geni için Genotip ve Allel Dağılımları**

| Genotip<br>rs2268574 | Hasta (n=69)          | Kontrol (n=45) | p- Değeri         |
|----------------------|-----------------------|----------------|-------------------|
| <b>GG</b>            | 12 (%17.4)            | 24 (%53.3)     | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>GA</b>            | 26 (%37.7)            | 12 (%26.7)     | 0.223             |
| <b>AA</b>            | 31 (%44.9)            | 9 (%20.0)      | <b>0.006</b>      |
| <b>Allel</b>         | <b>Allel Frekansı</b> |                |                   |
| <b>G</b>             | 50 (%36.2)            | 60 (%66.7)     | <b>0.006</b>      |
| <b>A</b>             | 88 (%63.8)            | 30 (%33.3)     | <b>&lt;0.0001</b> |

n=örnek sayısı, (Ortalama ± Standart Sapma), Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. (p<0,05). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi, ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

MODY2 Geni için genotip ve allel dağılım tablosu verilen (Tablo 4-2), 69 Tip 2 Diyabet hastası ve 45 sağlıklı kontrol ile yapılan bu çalışmada MODY2 gen varyasyonları ile Tip 2 Diyabet hastalığı arasında A alleli taşıma durumunun hastalık oluşma oranını 3 kat arttırdığı, G alleli taşıma durumunun ise hastalık oluşma oranını 5 kat azalttığı gibi istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada MODY2 Geni için genotip ve allel dağılımlara göre klinik verilerinin kıyaslanması ve sonuçları ise aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir.

Tablo 4-3 klinik verileri MODY2 Geni genotip dağılımlarına göre kıyaslarken, Tablo 4-4 ise MODY2 Geni allel dağılımlarına göre kıyaslamaktadır.

Yapmış olduğumuz bu kıyaslamalar klinik anlamda önemli veriler sunmaktadır.

**Tablo 4-3: MODY2 Geni Genotip Dağılımlarına Göre Klinik Verilerin Karşılaştırması**

|                    | <b>Açlık Kan Şekeri</b> | <b>HbA1C</b> | <b>BMI</b>   | <b>Total Kolesterol</b> | <b>Trigliserid</b> | <b>HDL</b>  | <b>LDL</b>   |
|--------------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------------|-------------|--------------|
| <b>GG<br/>n=36</b> | 142,58±69,13            | 7,12±2,15    | 29,70±4,14   | 189,12±42,87            | 132,91±57,55       | 53,58±12,91 | 104,26±38,24 |
| <b>GA<br/>n=38</b> | 165,45±66,59            | 7,90±2,01    | 33,22±6,17   | 186,76±37,99            | 159,25±83,83       | 47,15±15,23 | 110,08±37,21 |
| <b>AA<br/>n=40</b> | 185,25±83,68            | 8,96±2,42    | 33,69±5,55   | 205,06±54,78            | 193,08±137,72      | 50,60±20,99 | 121,78±44,17 |
| <b>P değeri</b>    | <b>0,046</b>            | <b>0,002</b> | <b>0,008</b> | 0,215                   | <b>0,041</b>       | 0,292       | 0,175        |

n=örnek sayısı, (Ortalama ± Standart Sapma), Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. (p<0,05). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi, ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

MODY2 Geni genotip dağılımlarına göre açlık kan şekeri değerleri kıyaslanacak olursa; GG genotipine göre (142,58±69,13), GA genotipine göre (165,45±66,59) ve AA genotipine göre (185,25±83,68) değerleri bulunmuştur. AA genotipi taşıyan bireylerin açlık kan şekeri seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir.

HbA1C verilerine göre kıyaslayacak olursak GG genotipi taşıyan bireylerin (7,12±2,15), GA taşıyan bireylerin (7,90±2,01) ve AA genotipine sahip bireylerin ise (8,96±2,42) şeklindedir. Bu değerlerde bize AA genotipine sahip bireylerde HbA1C değerlerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermektedir.

GG genotipine göre (29,70±4,14), GA genotipine göre (33,22±6,17) ve AA genotipine göre (33,69±5,55) şeklinde değerlere sahip vücut kitle indeksi (BMI) verilerince de diğer genotip dağılımlarına göre yüksek çıkan AA genotip değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Trigliserid seviyelerine göre bakıldığında GG genotipi taşıyan bireylerin değerlerinin (132,91±57,55) olduğu, GA genotipi taşıyan bireylerin değerlerinin (159,25±83,83) olduğu ve AA genotipi taşıyan bireylerin değerlerinin ise (193,08±137,72) olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar ışığında AA genotipi taşıyan bireylerin değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde MODY2 Geni genotip dağılımlarına göre total kolesterol, HDL ve LDL verileri kendi aralarında kıyaslandığında diğer verilerde olduğu gibi anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır.

**Tablo 4-4: MODY2 Geni Allel Dağılımlarına Göre Klinik Verilerin Karşılaştırması**

|                       | <b>Açlık Kan Şekeri</b> | <b>HbA1C</b> | <b>BMI</b>   | <b>Total Kolesterol</b> | <b>Trigliserid</b> | <b>HDL</b>  | <b>LDL</b>   |
|-----------------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------------|-------------|--------------|
| <b>G ALLELİ</b>       |                         |              |              |                         |                    |             |              |
| <b>Taşıyan n=74</b>   | 159,32±68,35            | 7,53±2,18    | 31,52±5,54   | 187,94±40,21            | 146,27±72,87       | 50,41±14,36 | 107,21±37,57 |
| <b>Taşımayan n=40</b> | 185,25±83,68            | 8,96±2,04    | 33,69±5,90   | 205,06±54,78            | 193,08±137,72      | 50,60±20,99 | 121,78±44,17 |
| <b>p değeri</b>       | <b>0,036</b>            | <b>0,002</b> | 0,064        | 0,081                   | <b>0,023</b>       | 0,953       | 0,077        |
| <b>A ALLELİ</b>       |                         |              |              |                         |                    |             |              |
| <b>Taşıyan n=80</b>   | 175,60±76,00            | 8,43±2,34    | 33,47±5,81   | 195,91±47,67            | 176,40±114,8       | 48,87±18,29 | 115,93±40,98 |
| <b>Taşımayan n=34</b> | 142,58±69,136           | 7,12±2,15    | 29,70±4,14   | 189,12±42,87            | 132,91±57,75       | 53,58±12,91 | 104,26±38,24 |
| <b>p değeri</b>       | <b>0,029</b>            | <b>0,005</b> | <b>0,002</b> | 0,492                   | <b>0,037</b>       | 0,184       | 0,161        |

n=örnek sayısı, (Ortalama ± Standart Sapma), Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. (p<0,05). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi, ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

MODY2 Geni için yukarıda oluşturmuş olduğumuz allel dağılım tablosuna göre klinik veriler incelendiğinde, G alleli taşımayan bireylerde açlık kan şekeri, HbA1c, vücut kitle indeksi (BMI), total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL değerleri; G alleli taşıyan bireylere göre daha yüksek çıkmış ve bu yükseklik açlık kan şekeri, HbA1c ve trigliserid değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Aynı şekilde A alleli taşıyan bireylerde açlık kan şekeri, HbA1c, vücut kitle indeksi (BMI), total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri; A alleli taşımayan bireylere göre yüksek çıkmış ve bu yüksekliğin açlık kan şekeri, HbA1c, BMI ve trigliserid değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde yapmış olduğumuz çalışma MODY2 Geninde G>A polimorfizmi için klinik olarak önemli bilgiler içermektedir. İstatistiksel olarak G alleli taşımanın hastalığın oluşma oranını azaltarak, koruyucu bir etki yarattığı anlaşılmışken, A alleli taşımanın ise hastalığın oluşma oranını arttırdığı ve hastalığa katkı sağlayıcı etkisi olduğu anlaşılmıştır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabet dünya üzerindeki prevalansı gün geçtikçe katlanarak artan neden olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ile mortalite ve morbiditeyi değiştiren, birçok hastalık ile ilişkilendirilen dolayısıyla tüm dünyayı etkileyen metabolik bir bozukluk yani ciddi bir sağlık sorunudur. 2014 yılında dünyada 422 milyona ulaşan diyabetli yetişkin birey sayısı ve %8,5'luk prevalansla küresel bir salgın olarak kabul edilmiştir. (98)

Hastalığın dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda prevalansında oldukça ciddi bir artış gözlenmiştir.(99)

Diabetes mellitus; insülin salgılanması, insülin eylemi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterizedir ve genetik faktörler bu hastalığın seyrinde önemli faktörlerdendir. Diyabetin MODY gibi bazı formları tek bir gendeki mutasyondan kaynaklanırken Tip 1 ve Tip 2 Diyabet gibi formları ise çevresel ve genetik faktörlerle birlikte karakterize yani çok faktörlüdür.(100)

Dünya diyabet vakalarının %80 gibi büyük bir çoğunluğunu düşük veya orta gelirli ülkelerde yaşayan insanlar oluşturmaktadır. Yani çevresel faktörler hastalık oluşma oranını doğrudan etkilemektedirler. 2013 yılında 382 milyon kişide görülen hastalığın, 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabetin en sık görülen formu olan Tip 2 Diyabettir. (101)

MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young) beta hücre fonksiyonunda birincil bozukluk ile karakterize edilen, diyabet mellitusun genetik olarak heterojen kalıtılan bir otozomal dominant şeklidir. Bilinen ve üzerinde en çok çalışılmış olan 14 farklı gendeki mutasyonlardan kaynaklanabilir:

MODY1: Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha (HNF4A)

MODY2: Glucokinase (GCK)

MODY3: Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha (HNF1A)

MODY4: Pancreas/Duodenum Homebox Protein-1 (PDX1)

MODY5: Hepatic Transcription Factor-2 (HNF1B)

MODY6: Neuronal Differentiation 1 (NEUROD1)

MODY7: Kruppel Like Factor 11 (KLF11)

MODY8: Carboxyl Ester Lipase (CEL)

MODY9: Paired Box 4 (PAX4)

MODY10: Insulin (INS)

MODY11: B Lymphoid Tyrosine Kinase (BLK)

MODY12: ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8 (ABC8)

MODY13: Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 11 (KCNJ11)

MODY14: Adaptor Protein Phosphotyrosine Interacting With Ph Domain And Leucine Zipper 1 (APPL1). (102)

MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young) ailesine ait MODY2, GCK (glukokinaz) genindeki heterozigot inaktive edici mutasyonlar sebebiyle glukoz algılamasında bozukluk ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle komplikasyonlar nadirdir ve diyet-egzersiz tedavisi ile kontrol altına alınabilmekte nadiren ilaç tedavisi gerekmektedir. (103)

Glukokinaz, glukoz metabolizmasında glikolitik yolun ilk enzimidir. Bu enzimin sentezlenmesinde ana faktör olan GCK geni üzerinde gerçekleşen bir mutasyon tüm glukoz metabolizmasını etkileyecek ve MODY2'nin oluşmasına neden olacaktır.(104)

Hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere aldığımız kanların Eş Zamanlı PZR ile MODY2 geni için genotiplemesi yapılmıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda MODY2 geni G>A polimorfizmine ait genotip oranları GG hasta genotipi için %17.4, GG kontrol genotipi için %53.3, GA hasta genotipi için %37.7, GA kontrol genotipi için %26.7 ve AA hasta genotipi için %44.9 ile AA kontrol genotipi %20.0 oranları elde edilmiştir. Aynı bölge için allel frekanslarına bakıldığında hasta gruplarında G alleli için %36.2 oranı elde edilmişken A alleli için %63.8 oranı; kontrol gruplarında ise G alleli için %66.7 ve A alleli için %33.3 oranı elde edilmiştir.



Bu çalışmamızda sağlıklı bireyler ve Tip 2 Diyabet hastaları arasında MODY2 gen varyasyonları çalışılmıştır. Çalışmamızda sağlıklı ve hasta bireylerden oluşan iki grup arasında demografik veriler karşılaştırılarak iki grubun özellikleri karşılaştırmalı olarak belirlenmiştir.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunun vücut kitle indeksi (BKİ) ortalaması  $30.35 \pm 5.11$ , hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması ise  $33.70 \pm 5.61$  olarak belirlenmiş ve veriler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır. ( $p=0,004$ ) Buna göre vücut kitle indeksinin yüksek olması hastalık oluşma riskini artırmaktadır.

Liang Cheng ve arkadaşlarının vücut kitle indeksinin tip 2 diyabet hastalığına etkisini araştırmak üzere yaptıkları çalışmalarda da yüksek vücut kitle indeksinin, T2DM riskini arttırdığı MR analizi ile doğrulanmıştır. (105)

Son olarak demografik verilerimize göre HbA1C değerleri kontrol grubunda  $6.27 \pm 1.30$  iken hasta grubunda  $9.14 \pm 2.21$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre veriler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmış ve yüksek HbA1c değerinin T2DM riskini artırdığı belirlenmiştir.

HbA1c değerinin Diyabet Mellitus'lu hastaların klinik takibinde kullanılabilirliği ve hastalığın kronik komplikasyonlarını göstermede iyi bir belirleyici olduğu UKPDS gibi birçok çalışmada ortaya konmuştur. (106)

Çalışmamızda açlık kan şekeri değerleri kontrol gurubunda  $106.47 \pm 15.08$ , hasta grubunda ise  $203.46 \pm 74.03$  şeklinde bulunmuş ve veriler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. ( $p=0,000$ ) Yani açlık kan şekeri değerinin yüksek olması hastalık oluşma oranını artırmaktadır.

Açlık kan şekeri ile hastalık oluşma riski arasında bulmuş olduğumuz bu sonuç, birçok çalışmada olduğu gibi Küresel Diyabet Topluluğu verileri ile de örtüşmektedir. (107)

S. Özmen ve arkadaşları ortalama plazma glukozu ve standardize edilmiş HbA1c testinin mümkün olmadığı durumlarda Tip 2 Diyabet hastalarını tanımlamanın yollarını aradıkları çalışmada açlık kan şekeri değerleri ile HbA1c değerleri arasındaki korelasyonun Tip 1 Diyabet hastalarına göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. (108)

Glukokinaz pankreasın  $\beta$  hücresinde bulunan bir glukoz sensörüdür.(109) Glukokinaz Geni'nde 600'ün üzerinde polimorfizm rapor edilmiş ancak çok az çalışmada Tip 2 Diyabet ve Obezite ile ilişkisi üzerine çalışma yapılmıştır.(110) Kanada Klinik Kimyagerler Topluluğu 2015 yılında 141 sağlıklı kontrol ve 130 tip 2 diyabetli obez kadın hasta bireyle çalışma yapmış ve rs2268574 bölgesinde T> C, rs144723656 bölgesinde A> T, rs2268575 bölgesinde A> G polimorfizmlerinin Tip 2 Diyabetli obez kadınlarla ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışma sonucunda Tip 2 Diyabetli obez kadınlar ile araştırdıkları farklı polimorfizmler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(111)

Kanada Klinik Kimyagerler Topluluğundan Henrique Ravanhol Frigeri ve arkadaşlarının 2014 yılında gestasyonel diyabetli hastalar üzerinde yaptığı ve Glukokinaz Geni'nde rs2268574T> C polimorfizmlerinin ilişkisini inceledikleri çalışmada ise T allelinin GDM gelişimine ortalama %50 den düşük bir şansla koruma faktörü oluşturduğu dolayısıyla hastalık ile T> C polimorfizminin ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. (112)

Türk popülasyonu üzerinde 69 Tip 2 Diyabetli hasta birey ve 45 sağlıklı birey ile yapmış olduğumuz bu çalışmada ise rs2268574 bölgesinde G> A polimorfizmi incelenmiş, G allelinin genotip dağılımının kontrol grubunda daha sık (<0,0001) ve anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Allel Frekans dağılımına göre ise hasta bireylerde A alleli taşıma yüzdesi oldukça fazla ve anlamlıdır. (<0,0001) Dolayısıyla A alleli (yapay tip) taşıma oranının hastalık oluşma riskini artırdığı G alleli (doğal tip) taşıma oranının ise hastalık oluşma riskini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Çek popülasyonunda diyabetli ve sağlıklı kontrol gruplarının glukokinaz genindeki mutasyonların ve polimorfizmlerin taranmasına ve GCK geninin değişkenliğini değerlendirmeye yönelik Lukasova ve arkadaşlarının tipi belirlenmemiş 12 MODY'li hasta ve 10 aile üyesi, 313 tip 2 diyabet mellituslu hasta, 141 gestasyonel diyabetik, diyabetik ebeveynlerin 130 sağlıklı çocuğu ve aile öyküsünde DM2 tanısı olmayan 116 sağlıklı kontrol yani 722 gönüllü ile yaptığı çalışmada ise iki MODY ailesinde, GCK geninin ekzon 2'sinde iki mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan biri yeni bir mutasyon Val33Ala ve daha önce tanımlanan mutasyon Glu40Lys'dır. Diğer alt gruplarda (MODY aileleri hariç) ise sadece intronik varyantlar ve daha önce ekson 6 (Tyr215Tyr) ve ekson 7 (Ser263Ser) polimorfizmleri tespit edilmiştir. Bilinen herhangi bir GCK patojenik mutasyonu bulunamamıştır. Elde edilen verilere göre Çek

diyabetik (DM2, GDM) ve diyabetik olmayan popülasyonlar arasında GCK polimorfizmlerinin sıklığında bir fark olmadığı gözlenmiştir. (113)

Yaptığımız çalışmada MODY2 geninde G>A polimorfizminin Türk popülasyonunda ırksal bir farklılık yarattığı sonucuna ulaşamamıştır. Ancak yaptığımız çalışmadan farklı olarak Al Sheyab ve arkadaşları tarafından Ürdün popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada MODY2 (Maturity Onset Diabetes Of The Young) ile ilişkili glukokinaz polimorfizmlerinin karakterizasyonu saptanmaya çalışılmıştır. Yaptıkları çalışmada 100 Ürdün'lü diyabetik hasta ve 150 sağlıklı kontrolde polimeraz zincir reaksiyonu ile restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi analizi (PCR-RFLP) kullanılarak ekson 7'de Thr228Ala pozisyonunda yanlış eşleşme mutasyonları (missense mutasyonları), ekson 8'de Gly299Arg ve ekson 9'da anlamsız mutasyon (nonsense mutasyonları) Ser383Ter dahil olmak üzere GCK gen mutasyonlarının varlığı taranmıştır. Elde ettikleri sonuçlar; hasta ve kontrol grupları dahil olmak üzere her iki grupta da Thr228Ala, Gly299Arg ve Ser383Ter mutasyonlarının saptanmadığını göstermekte olup, bu da daha önce Oxford bölgesinden İtalyan ve Kafkasya için elde edilen sonuçlardan farklı bulunmuştur. İtalyan ve Kafkas hastalarında daha önce üzerinde çalışılmış olan mutasyonların, Ürdün popülasyonunda yaygın olmadığını ve GCK polimorfizminin sıklığında bir ırksal farklılığın bulunduğu tespit edilmiştir. (114)

GCK geninde bulunan polimorfizmlerin saptanmasına ve hastalıklar ile ilişkisine yönelik çalışmaların azlığı nedeniyle bugüne kadar çok az sayıda polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlardan biri tek nükleotid polimorfizmi yani IVS2 + 11 G>A; Lehto M ve çalışma arkadaşlarının İskandinav Hastaları üzerinde yaptığı çalışma (1999) ile Pruhova S ve çalışma arkadaşlarının Çek hastaları üzerinde yaptığı çalışmada (2003) tutarlı bir şekilde tanımlanmıştır. Bir diğer polimorfizm olan IVS9 + 8C > T, Thomson KL ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmış ve Birleşik Krallık'tan bireyler arasında % 15 oranında küçük bir allel sıklığına sahip olduğu gösterilmiştir.(2003) Thomson KL ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'tan hasta bireyler üzerinde göstermiş olduğu IVS9 + 8C > T polimorfizmi Pruhova S ve arkadaşlarının 2003 yılında Çek hastaları üzerinde yaptığı çalışma da gösterilememiştir. (115,116,117) Toaima ve arkadaşlarının toplam 40 Alman kökenli MODY li hasta ile GCK ve HNF1A / TCF1 polimorfizmlerin ve mutasyonların tanınmasına yönelik yaptıkları çalışmada IVS2 +

11G> A ve IVS9 + 8C> T polimorfizmlerinden farklı olarak GCK geninde 7 yeni polimorfizm bulmuşlardır. Bu polimorfizmler; 5'-utr pozisyonunda allel frekansı C 0.95, T 0.05 olan g.377C>T, allel frekansı A 0.95, G 0.05 olan g.465A>G ve allel frekansı G 0.93, C 0.07 olan g.1059G>C ile intron 2 pozisyonunda allel frekansı G 0.99, A 0.01 olan c.208+11G>A (IVS2+11G>A), intron 3 pozisyonunda allel frekansı G 0.99, A 0.01 olan c.364-44G>A (IVS3-44G>A), intron 4 pozisyonunda allel frekansı C 0.97, G 0.03 olan c.484-29G>C (IVS4-29C>G), intron 6 pozisyonunda allel frekansı G 0.57, T 0.43 olan c.679+38G>T (IVS6+38C>T), intron 8 pozisyonunda allel frekansı G 0.79, T 0.21 olan c.1020G>T (IVS8-56G>T) ve intron 9 pozisyonunda allel frekansı C 0.78, T 0.22 olan c.1253+8C>T (IVS9+8C>T) polimorfizmleridir ve bu polimorfizmlerden 5'-utr pozisyonunda yer alan g.1059G> C polimorfizmi (rs13306391) dışında hiçbiri rapor edilmemiştir. Aynı zamanda yaptıkları çalışmada Alman kökenli en az 50 sağlıklı bireyden elde edilen IVS2 + 11G> A ve IVS9 + 8C> T için tahmin edilen küçük allel sıklıkları sırasıyla% 1 ve% 22' dir ve bu da Lehto ve ark. Tarafından tanımlanan allel frekansları ile tutarlı bir oranı oluşturmaktadır. (118)

GCK'daki mutasyonlar bugüne kadar tanımlanan diğer gen mutasyonlarına göre MODY'nin en yaygın nedenidir. Türk popülasyonu üzerinde yaptığımız bu çalışmada MODY2 geninde herhangi yeni bir mutasyon saptanmamışken Aykut A ve arkadaşlarının 2017 yılında 177 MODY2 Türk hasta ile GCK gen mutasyonlarının moleküler spektrumlarını belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada ise çalışmaya dahil etmiş oldukları 177 hastanın 79'unda GCK geninde mutasyonlar tespit edilmiş, bunlardan 20'si yeni olmak üzere 45 farklı GCK mutasyonu belirlenmiş ve tüm mutant allelleri tanımlanmıştır.(119)

Velho ve arkadaşlarının MODY özelliği olan 35 ailenin üyeleri üzerinde yapmış olduğu çalışmada bugüne kadar tanımlı mutasyonlara ek olarak Glukokinaz geni üzerinde 14'ü yeni, toplam 16 farklı mutasyon ve 2 polimorfizm rapor edilmiştir. Tanımlanan 14 yeni mutasyon: 9 missense mutasyonu (A53S, G80A, H137R, T168P, M210T, C213R, V226M, S336L ve V367M); 2 nonsense mutasyonu (E248X ve S360X); çerçeve kaymasına neden olan bir nükleotidin bir delesyonu (V401del1); (L122-1G -> T); ve (K161 + 2del10). Ayrıca, daha önce tanımlanmış iki mutasyon: R186X ve G261R şeklindedir. Bunlara ek olarak ekzon 1a tarafından kodlanan beta-hücre glukokinazının benzersiz NH2-terminal kısmında iki amino asit polimorfizmi

Asn/Gln 4 (D/N 4) ve Ala/Thr 11 (A/T 11) şeklinde belirtilmiştir. Yapılan bu çalışma ve sonuçlarına göre GCK geninde gerçekleşen mutasyon ve polimorfizmlere yönelik bilgi edinilmiş olsa da yapılan çalışmaların GCK Diferansiyel Diyabetin doğal tarihi hakkında yeterli olmadığı ve daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucu ile geniş bir aile grubuyla yapılacak prospektif çalışmaların, hastalığa neden olabilecek genetik veya çevresel bu faktörlerin belirlenmesine ve hastalığın diğer formlarının klinik ilerleyişine dair bilgi sağlamasına yol açabilir sonucuna varılmıştır. (120)

### **Sonuç olarak;**

Yapmış olduğumuz çalışmalar ve araştırmalar neticesinde diyebiliriz ki MODY2 geninde G>A polimorfizminin, Türk Popülasyonunda incelendiği çalışmam da vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri ve HbA1C değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. MODY2 Geni için yapılan genotip ve allel dağılımlarında ise hasta bireylerde A alleli görülme sıklığının, fazla olduğu saptanmış bu sonuçlara dayanarak yapılan istatistiksel hesaplama ile A alleli taşıma durumunun hastalık oluşma oranını 3.26 kat arttırdığı, G Alleli taşıma durumunun ise hastalık oluşma oranını 5.43 kat azalttığı gibi anlamlı bir sonucuna varılmıştır. Elde edilen verilere göre çalışmamız Türk popülasyonunda öncü çalışma niteliği taşımaktadır. Hastalığın tedavisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8th edition, 2017. [https://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_8E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/EN_8E_Atlas_Full_0.pdf)
2. Çiftçi H, Akbulut G, Yıldız E, Mercanlıgil SM. Kan Şekerini Etkileyen Besinler. 2008, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. *Sağlık Bakanlığı Yayın No:727, ISBN:978-975-590-243-2. Şubat 2008.*
3. Iwasaki N. Diabetes mellitus. *Rinsho Byori. 2001 Feb;49(2):161-4.*
4. Classification of Diabetes Mellitus. *American Diabetes Association. January 2014;37*
5. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care 2002; 25: 1551-6.*
6. Yıldız E. Obezite ve Tip 2 Diyabet. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2008
7. GCK glucokinase [ Homo sapiens (human) ]. *Gene ID: 2645, updated on 13-Feb-2019*
8. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem. 2013;50:403-15.*
9. <http://www.diabetcemiyeti.org/var/cdn/3/9/berrin-cetinarslan.pdf> Accessed 2019
10. <https://www.tugruldemirel.com/content.asp?d=tip-2-diyabet-ve-beslenme&id=6113> Accessed 2019
11. <http://diyabet.com/diyabet/diyabet-hakkinda/turkiye-de-diyabet/turkiyede-diyabet/> Accessed 2019
12. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J. 2002 Apr;23(4):373-8*
13. Çelik A. İnsülin direnci olan kadınlarda diyetteki iki farklı karbonhidrat oranının biyokimyasal ve antropometrik parametrelere etkisi. Gaziantep, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, 2018.
14. Joslin's Diabetes Mellitus. Chapter 66, 67, 68, 69
15. WHO, (1999), Definition Diagnosis and Classification Diabetes Mellitus and Its Complication, Report of a WHO, Consultation, Department of Non Communicable Disease Surveillance, Geneva, 1-65.

16. Gedik VT, Çetinkalp ğ, Kabalak T, Yılmaz MT, Ğmamoğlu ğ, Çorakçı A, Tüzün M, Yeğil S. Diabetes Mellitus. Erol Ç. İç Hastalıkları 1.baskı, Ankara: *Nobel Tıp*, 2008; 3797-3822. 35
17. Ramazan MEMİŞOĞULLARI. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-39
18. Cemile Koca, et al. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumlarında Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(3): 99-107
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve Gözlem Klavuzu-2016. ([http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes\\_klvz2016\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2016_web.pdf) )
20. [nefroloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2013/10/Poliurinokturi.doc](http://nefroloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2013/10/Poliurinokturi.doc) Accessed 2019
21. Schernthaner M. Genetics of Diabetes Insipidus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2017 June 46(2):305-334
22. <https://kosuyolueah.saglik.gov.tr/TR,271413/diyabet-ve-kalp-sagligi.html>
23. Rangel EB, Rodrigues CO, de Sá JR. Micro and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Preclinical and Clinical Studies. *J Diabetes Res*. 2019 Feb 17;2019:2161085.
24. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 25. pii: S0167-5273(18)36875-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.030. [Epub ahead of print] Review.
25. Huang D et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. (2017)
26. Sellers EA, Dean HJ. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20:223-259.
27. Casillas S, Pomerantz A, Surani S, Varon J. Role of vitamin C in diabetic ketoacidosis: Is it ready for prime time? *World J Diabetes*. 2018 Dec 15;9(12):206-208. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.206.

28. Mary de Groot, Sherita Hill Golden, and Julie Wagner. psychological conditions in adults with diabetes. *Am Psychol.* 2016 Oct; 71(7): 552–562.
29. Cengiz E. Gestasyonel Diyabetli Bireylerin Diyete Uyumu ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi. Ankara, Başkent Üniversitesi, 2015.
30. Eraslan A. Gestasyonel Diyabet Öyküsü Olan ve Doğum Yapmış Hastalarda Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi. İstanbul, Marmara Üniversitesi, 2013.
31. Yacan L. Diyabeti Olan ve Olmayan Kadınların Cinsel Fonksiyon Durumlarının Değerlendirilmesi. Edirne, Trakya Üniversitesi, 2017
32. Altaş G, Uysal S. Tahmini Ortalama Glukoz Değerinin (eAG) “Diabetes Mellitus”da Kullanımı. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2017; 15(2): 80-88
33. Çaycı T, Kurt YG, Aydın İ, Yaman H, Çakır E. Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) tekniği ile HbA1c ölçümünde HbF’in interferansı: olgu sunumu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2011; 53:211-213
34. <https://www.webmd.com/diabetes/guide/glycated-hemoglobin-test-hba1c>  
Accessed 2019
35. Çetin E, Demir N, Kalkan K, Öztürkmen Y, Nazif P, et al. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısında Hemoglobin A1C’nin Oral Glukoz Tolerans Testi ve Açlık Plazma Glukozu ile Uyumu. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital.*
36. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-1478. 33.
37. Satman I, TURDEP-II SG. Turkey Diabetes Prevalence Studies: TURDEP-I and TURDEP-II. In, 47 National Congress of Diabetes. Rixos Sungate Hotel, Antalya, Turkey; 2011 TURDEP-II’de (2010)
38. Turkey Health Ministry. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, N. Y editors. Turkey Burden of Disease Study (TBDS) 2004. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. ; 2007.
39. Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Sansoy V, Erginel N et al. TEKHARF çalışması 2009. Figur grafik ve matbaacılık Tic Ltd Şti İstanbul 2009;24



40. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators: OECD Publishing; 2013. Türkiye (2011)
41. International Diabetes Federation. Diabetes at a glance, 2012. In; 2014
42. Ünal B, Ergör G, Dinç-Horasan G, Kalaça S, Sözmén K. Chronic Diseases and Risk Factors Survey in Turkey. *Ankara: Anıl Matbaa Ltd. Şti; 2013.*
43. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas Seventedition. *International Diabetes Federation. 2015*
44. Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice 2014;103(2):137-49*
45. World Health Organization. About Diabetes. WHO. March 2014.
46. Institute for Health Metrics and Evaluation. IHME. 2016
47. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care. 2016; 39: s13-22. 30.*
48. Coustan, D. R. "Gestational diabetes mellitus." *2013 Clin Chem 59(9): 1310-1321.*
49. Hosseini E, Janghorbani M, Shahshahan Z. "Comparison of risk factors and pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus diagnosed during early and late pregnancy." *Midwifery. 2018 Nov;66:64-69. 73.Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Lawlor DA, Dunne F, T*
50. [http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu\\_folder/2010-02/html/2010-17-2-071-079.htm](http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2010-02/html/2010-17-2-071-079.htm) Accessed 2019
51. <http://diabetcemiyeti.org/c/gestasyonel-diyabet> Accessed 2019
52. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification 1. of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. *Oxford, New York, Oxford University Press, 2002:1635-1646*
53. Dib S. Heterogeneity Of Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008; 52(2):205-18. Review.*
54. Yılmaz T. Tip 1 Diabetes Mellitus: Ğmamoğlu Ğ (editör) Diabetes Mellitus. *I. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6. 34.*

55. Champe P, Harvey R. Lippincot's Reviews Serisinden Biyokimya 2. *Baskı:İstanbul;Nobel Tıp Kitabevleri; 1997;213-222,295-300.*
56. Kocael F. Tıp 1 Diabetes Mellituslu Hastalarda Tanı Gecikmesinin Değerlendirilmesi. Bursa, Uludağ Üniversitesi, 2017.
57. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nisticò L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev. 1998;14(2):111-28.*
58. Gözübüyük M. Tıp 1 Diabetes Mellituslu Çocuklarda İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1 Düzeyi İle Diğer Klinik Ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Gaziantep, Gaziantep Üniveritesi, 2001.
59. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet. 2000;355(9207):873-6. Erratum in: Lancet 2000;356(9242):1690.*
60. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays 1999;21:164-174*
61. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. *Pennsylvania: Elsevier (Saunders), 2004: 1947-1972.*
62. Malecki, M. T., and Klupa, T. (2005). Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. *Pharmacological Reports, 57 Suppl, 20-32.*
63. DeFronzo RA. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *American College of Physicians.1999.*
64. Inan S. Diyabetik retinopati ve etiyogenezi. *Kocatepe Medical Journal. 2014; 15(2): 207- 17.*
65. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2013. 6. *Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013, 21-22. 2013.*
66. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Diabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflandırma, Cerrahpaşa İç Hastalıkları,1 *Baskı.İstanbul;İstanbul Tıp Kitapevi;2005;1086-1089.*
67. Warron J, Rich S, Krolewski A. Epidemiology And Genetics Of Diabetes Mellitus In: Diabetes Mellitus. Kahn C, Weir G: *Phyledelphia; Lea Febiger; 1994; 201-205 ( niddm erişkin diyabet ismi)*

68. Korkmaz M. (2007). Bozulmuş açlık glikozunda metabolik sendrom prevalansı, (Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi). T.C Sağlık Bakanlığı, İstanbul.
69. Gadsby R. Epidemiology Of Diabetes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54(9):1165-72. *Pubmed Pmid:12393299*
70. Cosansu G. Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(Ek sayı):1-6, 2015
71. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 181-223
72. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979;28:1039-1057.
73. Özlem Akgün Doğan, et.al. Monogenik Diyabet. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2016; 59:140-151
74. Tattersall RB (1974) Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 43:339–357
75. Stefan S. Fajans, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:971-980
76. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:422-6.
77. Kropff J, Selwood MP, et al. Metabolic Profiling in Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) and Young Onset Type 2 Diabetes Fails to Detect Robust Urinary Biomarkers. *Diabetologia* 2011, 54:1261-1263
78. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504-8
79. Lederman HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet* 1995; 345: 48.
80. Kim SH. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab J* 2015; 39: 468-47
81. Garcia-Herrero, C.M., Galán, M., Vincent, O., Flández, B., Gargallo, M., Delgado-Alvarez, E., Blazquez, E., et al., Functional Analysis of Human Glucokinase Gene Mutations Causing MODY2: Exploring the Regulatory Mechanisms of Glucokinase Activity, *Diabetologia*, 2007, vol. 50, pp. 325–533.

82. Özerkan E, Can Ş, Özhan B, Kanık A, et al. A Rare Type Of Diabetes Mellitus In Childhood. 2003, *SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, İzmir*.
83. Demirci D, Gül N, Tütüncü Y, Öztürk O, et al. MODY3 Hastalarında HNF1A Geni rs1169288 (A>C) Mutasyonunun etkilerinin Araştırılması. *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi 2018, 1:27-43*
84. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med. 2001 Sep 27;345(13):971-80*
85. Winter, W. E. (2003). Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Pediatric Diabetes, 89–118. doi:10.1007/978-1-4615-0507-5\_4*
86. Dhilleswara Rao Vana, Dattatreya Adapa, Prasad VSS, Amarendranath Choudhury. Diabetes mellitus types: Key genetic determinants and risk assessment. *Genet. Mol. Res. 18 (2): gmr16039952*
87. Velho G. and Froguel P. 1998. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol 138:233-239*
88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2645> Accessed 2019
89. Meglasson MD & Matschinsky FM. Pancreatic islet glucose metabolism and regulation of insulin secretion. *Diabetes and Metabolism Reviews 1986; 2: 163±214*
90. Owen K. and Hattersley AT. 2001. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 15:309-323*.
91. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat 2009;30:1512-26*
92. Ahmet Anık, Ayhan Abacı, Ece Böber, Gönül Çatlı, Hale Ünver Tuhan, Sefa Kızıldağ. Çocukluk Çağında Diyabetin Nadir Bir Nedeni: Glukokinaz Mutasyonu (MODY2). *Turkish Journal of Family Practice 2014, 2:110-11*

93. Zilberman L, Sechko E, Peterkova V, Kuraeva T, Ivanova O. Abstracts of the 50th EASD Annual Meeting. Clinical features of MODY2 in children and adolescents in Russian Federation. *Diabetologia*. 2014; 57(S1):159.
94. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:422-6.
95. Martin D, Bellanné-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008;31:1321-3
96. McKee T, McKee J. Biochemistry: The Molecular Basis Of Life. Chapter 8: Carbohydrate Metabolism. *Oxford University Press*, 2015
97. Saymer S. Karbonhidrat Metabolizması. Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kıbrıs. [http://biyokimya.vet/documents/biyokimya/Karbonhidrat\\_Metabolizmasi.pdf](http://biyokimya.vet/documents/biyokimya/Karbonhidrat_Metabolizmasi.pdf)
98. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
99. Bongaerts BW, Mussig K, Wens J, Lang C, Schwarz P, Roden M, et al. Effectiveness of chronic care models for the management of type 2 diabetes mellitus in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013076.
100. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97.
101. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020  
[https://extranet.who.int/ncdccc/Data/TUR\\_D1\\_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf](https://extranet.who.int/ncdccc/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf) Accessed 2019
102. Kavuş H. Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (MODY) Ön Tanısı İle İzlenen Hastalarda Hedeflenmiş Gen Yeni Nesil Dizi Analiz Yöntemi Sonuçlarının İncelenmesi. Ankara, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2018.

103. Aslıhan A. Yılmaz, Selin Elmaoğulları, Meltem Tayfun, Seyit A. Uçaktürk, Fatih Gürbüz, Fatma Demirel, Ali K. Topaloğlu. Yeni Tanımlanmış Bir Glukokinaz Gen Mutasyonuna Bağlı Mody Tip 2 Olgusu. *Türkiye Klinikleri J Case Rep* 2016;24.
104. Zhixin Wang, Chengming Diao, Yijing Liu, Mingmin Li, et al. Identification and functional analysis of GCK gene mutations in 12 Chinese families with hyperglycemia. *Journal of Diabetes Investigation*. 2018 Dec 28. doi: 10.1111/jdi.13001.
105. Cheng L, Zhuang H, Ju H, Yang S, Han J, Tan R, Hu Y. Exposing the Causal Effect of Body Mass Index on the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet*. 2019 Feb 14;10:94. doi: 10.3389/fgene.2019.00094. eCollection 2019
106. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-853.
107. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
108. Ozmen S, Cil T, Atay AE, Tuzcu AK, Bahçeci M. A simple way to estimate mean plasma glucose and to identify Type 2 Diabetic subjects with poor glyceamic control when a standardized HbA1c assay is not available. *Diabet Med*. 2006; 23:1151-1154
109. F.M. Matschinsky, Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy, *Nat. Rev. Drug Discov*. 8 (2009) 399-416.
110. K.K. Osbak, K. Colclough, C. Saint-Martin, et al., Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia, *Hum. Mutat*. 30(2009) 1512-1526
111. The Canadian Society of Clinical Chemists. Polymorphisms rs144723656, rs2268574 and rs2268575 of the glucokinase gene are not associated with obese women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2015;49(2016)194-195

112. Henrique Ravanhol Frigeri et al. The Canadian Society of Clinical Chemists. The polymorphism rs2268574 in Glucokinase gene is associated with gestational Diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(2014)499-500
113. Lukášová, Vcelák J, Vanková M, Vejrazková D, Andelová K, Bendlová B. Screening of mutations and polymorphisms in the glucokinase gene in Czech diabetic and healthy control populations. *Physiol Res*. 2008;57 Suppl 1:S99-108. Epub 2008 Feb 13
114. Al Sheyab, Khamaiseh E, Halaweh MA, Khaul RW. Characterization of glucokinase polymorphisms associated with maturity-onset diabetes of the young (MODY2) in Jordanian population. *Tsitol Genet*. 2009 Sep-Oct;43(5):58-63
115. Lehto M, Bitzén PO, Isomaa B, Wipemo C, Wessman Y, Forsblom C, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. Mutation in the HNF-4alpha gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes*. 1999 Feb;48(2):423-5.
116. Pruhova S, Ek J, Lebl J, Sumnik Z, Saudek F, Andel M, Pedersen O, Hansen T. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alpha, GCK and HNF-1alpha
117. Thomson K.L., Gloyn AL, Colclough K, Batten M, Allen LI, Beards F, Hattersley AT, and Ellard S. 2003. Identification of 21 novel glucokinase (GCK) mutations in UK and European Caucasians with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat* 22:417
118. Toaima, Näke A, Wendenburg J, Praedicow K, Rohayem J, Engel K, Galler A, Gahr M, Lee-Kirsch MA. Identification of novel GCK and HNF1A/TCF1 mutations and polymorphisms in German families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat*. 2005 May;25(5):503-4.
119. Aykut A, et al. Analysis of the GCK gene in 79 MODY type 2 patients: A multicenter Turkish study, mutation profile and description of twenty novel mutations. *Gene*. 2018 Jan 30;641:186-189. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.057. Epub 2017 Oct 19
120. Velho G, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY2 families. *Diabetologia* (1997) 40: 217–224

## 7. EKLER

### 7.1. HAM VERİLER

T-TEST GROUPS=Grup(1 0)

/MISSING=ANALYSIS

/VARIABLES=Yaş Boy Kilo BMI Açlık\_kan\_şekeri HbA1c Total\_Kolesterol

Trigliserid HDL LDL AST ALT

Üre Kreatinin

/CRITERIA=CI(.95).

#### T-Test

#### Notes

|                        |                                |  |
|------------------------|--------------------------------|--|
| Output Created         |                                | 08-OCT-2018 14:25:32   |
| Comments               |                                |  |
| Input                  | Data                           | C:\Users\seda.gulec\Desktop\Öykü<br>Tez- DUZELTILMIS_MODY-<br>Diyabet.sav  |
|                        | Active Dataset                 | DataSet1   |
|                        | Filter                         | <none>   |
|                        | Weight                         | <none>   |
|                        | Split File                     | <none>   |
|                        | N of Rows in Working Data File | 135  |
| Missing Value Handling | Definition of Missing          | User defined missing values are<br>treated as missing.   |
|                        | Cases Used                     | Statistics for each analysis are based<br>on the cases with no missing or out-<br>of-range data for any variable in the<br>analysis. |



|           |   |             |
|-----------|---|-------------|
| Syntax    | T-TEST GROUPS=Grup(1 0)<br>/MISSING=ANALYSIS<br>/VARIABLES=Yaş Boy Kilo BMI<br>Açlık_kan_şekeri HbA1c<br>Total_Kolesterol Triglicerid HDL LDL<br>AST ALT<br>Üre Kreatinin<br>/CRITERIA=CI(.95). |             |
| Resources | Processor Time  | 00:00:00,00 |
|           | Elapsed Time  | 00:00:00,02 |

### Group Statistics

|                  | Grup    | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|------------------|---------|----|---------|----------------|-----------------|
| Yaş              | Hasta   | 69 | 54,90   | 11,410         | 1,374           |
|                  | Kontrol | 45 | 55,31   | 10,757         | 1,604           |
| Boy              | Hasta   | 56 | 161,14  | 8,965          | 1,198           |
|                  | Kontrol | 40 | 164,25  | 9,267          | 1,465           |
| Kilo             | Hasta   | 56 | 87,57   | 15,670         | 2,094           |
|                  | Kontrol | 40 | 81,75   | 13,769         | 2,177           |
| BMI              | Hasta   | 56 | 33,70   | 5,611          | ,750            |
|                  | Kontrol | 40 | 30,35   | 5,112          | ,808            |
| Açlık_kan_şekeri | Hasta   | 69 | 203,46  | 74,033         | 8,913           |
|                  | Kontrol | 45 | 106,47  | 15,084         | 2,249           |
| HbA1c            | Hasta   | 69 | 9,1449  | 2,21164        | ,26625          |
|                  | Kontrol | 45 | 6,2733  | 1,30304        | ,19425          |
| Total_Kolesterol | Hasta   | 57 | 199,72  | 48,580         | 6,435           |
|                  | Kontrol | 40 | 185,48  | 41,322         | 6,534           |
| Triglicerid      | Hasta   | 65 | 178,43  | 118,986        | 14,758          |
|                  | Kontrol | 41 | 137,61  | 61,774         | 9,647           |
| HDL              | Hasta   | 58 | 51,0000 | 18,64065       | 2,44764         |
|                  | Kontrol | 40 | 50,2000 | 13,95818       | 2,20698         |
| LDL              | Hasta   | 64 | 116,69  | 42,520         | 5,315           |
|                  | Kontrol | 41 | 104,88  | 35,488         | 5,542           |
| AST              | Hasta   | 61 | 22,02   | 13,705         | 1,755           |
|                  | Kontrol | 43 | 23,21   | 11,432         | 1,743           |
| ALT              | Hasta   | 68 | 26,85   | 18,698         | 2,267           |
|                  | Kontrol | 44 | 24,68   | 12,355         | 1,863           |
| Üre              | Hasta   | 59 | 28,00   | 9,532          | 1,241           |

|           |         |    |       |        |       |
|-----------|---------|----|-------|--------|-------|
|           | Kontrol | 34 | 32,28 | 11,123 | 1,908 |
| Kreatinin | Hasta   | 68 | ,73   | ,176   | ,021  |
|           | Kontrol | 44 | ,79   | ,237   | ,036  |

### Independent Samples Test

|                   |                             | Levene's Test for Equality of Variances |      |        | t-test for Equality of Means |                 |                 |                       |  |
|-------------------|-----------------------------|---|------|--------|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|--|
|                   |                             | F                                       | Sig. | t      | df                           | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference |  |
| Yaş               | Equal variances assumed     | ,002                                    | ,963 | -,193  | 112                          | ,847            | -,413           | 2,138                 |  |
|                   | Equal variances not assumed |   |      | -,195  | 98,085                       | ,845            | -,413           | 2,111                 |  |
| Boy               | Equal variances assumed     | ,209                                    | ,649 | -1,651 | 94                           | ,102            | -3,107          | 1,882                 |  |
|                   | Equal variances not assumed |   |      | -1,642 | 82,446                       | ,104            | -3,107          | 1,893                 |  |
| Kilo              | Equal variances assumed     | ,288                                    | ,593 | 1,886  | 94                           | ,062            | 5,821           | 3,087                 |  |
|                   | Equal variances not assumed |   |      | 1,927  | 89,951                       | ,057            | 5,821           | 3,021                 |  |
| BMI               | Equal variances assumed     | ,837                                    | ,363 | 2,988  | 94                           | ,004            | 3,346           | 1,120                 |  |
|                   | Equal variances not assumed |   |      | 3,035  | 88,525                       | ,003            | 3,346           | 1,103                 |  |
| Açlık_kan_şeker_i | Equal variances assumed     | 53,132                                  | ,000 | 8,660  | 112                          | ,000            | 96,997          | 11,201                |  |
|                   | Equal variances not assumed |   |      | 10,553 | 76,454                       | ,000            | 96,997          | 9,192                 |  |
| HbA1c             | Equal variances assumed     | 26,367                                  | ,000 | 7,859  | 112                          | ,000            | 2,87159         | ,36541                |  |
|                   | Equal variances not assumed |   |      | 8,713  | 111,037                      | ,000            | 2,87159         | ,32958                |  |
| Total_Kolesterol  | Equal variances assumed     | ,159                                    | ,691 | 1,510  | 95                           | ,134            | 14,244          | 9,434                 |  |
|                   | Equal variances not assumed |   |      | 1,553  | 91,436                       | ,124            | 14,244          | 9,170                 |  |
| Trigliserid       | Equal variances assumed     | 6,382                                   | ,013 | 2,029  | 104                          | ,045            | 40,821          | 20,122                |  |

|           |                             |       |      |        |         |      |        |         |
|-----------|-----------------------------|-------|------|--------|---------|------|--------|---------|
|           | Equal variances not assumed |       |      | 2,315  | 100,903 | ,023 | 40,821 | 17,632  |
| HDL       | Equal variances assumed     | ,585  | ,446 | ,230   | 96      | ,818 | ,80000 | 3,47251 |
|           | Equal variances not assumed |       |      | ,243   | 95,297  | ,809 | ,80000 | 3,29571 |
| LDL       | Equal variances assumed     | 1,536 | ,218 | 1,478  | 103     | ,142 | 11,809 | 7,989   |
|           | Equal variances not assumed |       |      | 1,538  | 95,903  | ,127 | 11,809 | 7,679   |
| AST       | Equal variances assumed     | ,443  | ,507 | -,467  | 102     | ,641 | -1,193 | 2,552   |
|           | Equal variances not assumed |       |      | -,482  | 99,046  | ,631 | -1,193 | 2,474   |
| ALT       | Equal variances assumed     | 2,628 | ,108 | ,680   | 110     | ,498 | 2,171  | 3,195   |
|           | Equal variances not assumed |       |      | ,740   | 109,934 | ,461 | 2,171  | 2,934   |
| Üre       | Equal variances assumed     | ,725  | ,397 | -1,962 | 91      | ,053 | -4,283 | 2,183   |
|           | Equal variances not assumed |       |      | -1,882 | 60,659  | ,065 | -4,283 | 2,276   |
| Kreatinin | Equal variances assumed     | 3,519 | ,063 | -1,563 | 110     | ,121 | -,061  | ,039    |
|           | Equal variances not assumed |       |      | -1,467 | 73,087  | ,147 | -,061  | ,042    |

### Independent Samples Test

|                  |                             | t-test for Equality of Means              |         |
|------------------|-----------------------------|---|---------|
|                  |                             | 95% Confidence Interval of the Difference |         |
|                  |                             | Lower                                     | Upper   |
| Yaş              | Equal variances assumed     | -4,649                                    | 3,824   |
|                  | Equal variances not assumed | -4,603                                    | 3,777   |
| Boy              | Equal variances assumed     | -6,844                                    | ,630    |
|                  | Equal variances not assumed | -6,872                                    | ,658    |
| Kilo             | Equal variances assumed     | -,308                                     | 11,950  |
|                  | Equal variances not assumed | -,180                                     | 11,823  |
| BMI              | Equal variances assumed     | 1,123                                     | 5,570   |
|                  | Equal variances not assumed | 1,156                                     | 5,537   |
| Açlık_kan_şekeri | Equal variances assumed     | 74,804                                    | 119,190 |
|                  | Equal variances not assumed | 78,692                                    | 115,302 |

|                  |                             |          |         |
|------------------|-----------------------------|----------|---------|
| HbA1c            | Equal variances assumed     | 2,14758  | 3,59561 |
|                  | Equal variances not assumed | 2,21852  | 3,52467 |
| Total_Kolesterol | Equal variances assumed     | -4,485   | 32,974  |
|                  | Equal variances not assumed | -3,970   | 32,459  |
| Triglycerid      | Equal variances assumed     | ,918     | 80,724  |
|                  | Equal variances not assumed | 5,844    | 75,798  |
| HDL              | Equal variances assumed     | -6,09288 | 7,69288 |
|                  | Equal variances not assumed | -5,74255 | 7,34255 |
| LDL              | Equal variances assumed     | -4,034   | 27,653  |
|                  | Equal variances not assumed | -3,433   | 27,052  |
| AST              | Equal variances assumed     | -6,255   | 3,870   |
|                  | Equal variances not assumed | -6,101   | 3,715   |
| ALT              | Equal variances assumed     | -4,160   | 8,502   |
|                  | Equal variances not assumed | -3,644   | 7,986   |
| Üre              | Equal variances assumed     | -8,618   | ,053    |
|                  | Equal variances not assumed | -8,834   | ,269    |
| Kreatinin        | Equal variances assumed     | -,138    | ,016    |
|                  | Equal variances not assumed | -,144    | ,022    |

## CROSSTABS

```

/TABLES=Genotip_rs2268574 rs2268574_GG rs2268574_GA rs2268574_AA
rs2268574_G rs2268574_A BY Grup
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CORR KAPPA RISK MCNEMAR
/CELLS=COUNT ROW COLUMN TOTAL
/COUNT ROUND CELL.

```

## Crosstabs

### Notes

|                |                      |
|----------------|----------------------|
| Output Created | 08-OCT-2018 14:25:51 |
| Comments       |                      |

|            |                                |   |
|------------|--------------------------------|---|
| Input      | Data                           | C:\Users\seda.gulec\Desktop\Öykü Tez- DUZELTILMIS_MODY-Diyabet.sav  |
|            | Active Dataset                 | DataSet1  |
|            | Filter                         | <none>  |
|            | Weight                         | <none>  |
|            | Split File                     | <none>  |
|            | N of Rows in Working Data File | 135   |
|            | Missing Value Handling         | Definition of Missing   |
| Cases Used |                                | Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.   |
| Syntax     |                                | <pre> CROSSTABS   /TABLES=Genotip_rs2268574 rs2268574_GG      rs2268574_GA rs2268574_AA      rs2268574_G rs2268574_A BY Grup   /FORMAT=AVALUE TABLES   /STATISTICS=CHISQ      CORR KAPPA RISK MCNEMAR   /CELLS=COUNT ROW COLUMN TOTAL   /COUNT ROUND CELL. </pre> |
| Resources  | Processor Time                 | 00:00:00,03   |
|            | Elapsed Time                   | 00:00:00,03   |
|            | Dimensions Requested           | 2   |
|            | Cells Available                | 524245  |

### Case Processing Summary

|                          | Cases |         |         |         |       |         |
|--------------------------|-------|---------|---------|---------|-------|---------|
|                          | Valid |         | Missing |         | Total |         |
|                          | N     | Percent | N       | Percent | N     | Percent |
| Genotip_rs2268574 * Grup | 114   | 84,4%   | 21      | 15,6%   | 135   | 100,0%  |
| rs2268574_GG * Grup      | 114   | 84,4%   | 21      | 15,6%   | 135   | 100,0%  |
| rs2268574_GA * Grup      | 114   | 84,4%   | 21      | 15,6%   | 135   | 100,0%  |
| rs2268574_AA * Grup      | 114   | 84,4%   | 21      | 15,6%   | 135   | 100,0%  |
| rs2268574_G * Grup       | 114   | 84,4%   | 21      | 15,6%   | 135   | 100,0%  |

|                    |     |       |    |       |     |        |
|--------------------|-----|-------|----|-------|-----|--------|
| rs2268574_A * Grup | 114 | 84,4% | 21 | 15,6% | 135 | 100,0% |
|--------------------|-----|-------|----|-------|-----|--------|

## Genotip\_rs2268574 \* Grup

### Crosstab

|                   |                            |                            | Grup    |        | Total  |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|---------|--------|--------|
|                   |                            |                            | Kontrol | Hasta  |        |
| Genotip_rs2268574 | GG                         | Count                      | 24      | 12     | 36     |
|                   |                            | % within Genotip_rs2268574 | 66,7%   | 33,3%  | 100,0% |
|                   |                            | % within Grup              | 53,3%   | 17,4%  | 31,6%  |
|                   |                            | % of Total                 | 21,1%   | 10,5%  | 31,6%  |
|                   | GA                         | Count                      | 12      | 26     | 38     |
|                   |                            | % within Genotip_rs2268574 | 31,6%   | 68,4%  | 100,0% |
|                   |                            | % within Grup              | 26,7%   | 37,7%  | 33,3%  |
|                   |                            | % of Total                 | 10,5%   | 22,8%  | 33,3%  |
|                   | AA                         | Count                      | 9       | 31     | 40     |
|                   |                            | % within Genotip_rs2268574 | 22,5%   | 77,5%  | 100,0% |
|                   |                            | % within Grup              | 20,0%   | 44,9%  | 35,1%  |
|                   |                            | % of Total                 | 7,9%    | 27,2%  | 35,1%  |
| Total             | Count                      | 45                         | 69      | 114    |        |
|                   | % within Genotip_rs2268574 | 39,5%                      | 60,5%   | 100,0% |        |
|                   | % within Grup              | 100,0%                     | 100,0%  | 100,0% |        |
|                   | % of Total                 | 39,5%                      | 60,5%   | 100,0% |        |

### Chi-Square Tests

|                              | Value               | df | Asymptotic<br>Significance (2-sided) |
|------------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|
| Pearson Chi-Square           | 16,957 <sup>a</sup> | 2  | ,000                                 |
| Likelihood Ratio             | 17,067              | 2  | ,000                                 |
| Linear-by-Linear Association | 15,032              | 1  | ,000                                 |
| McNemar-Bowker Test          | .                   | .  | . <sup>b</sup>                       |
| N of Valid Cases             | 114                 |    |                                      |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,21.

b. Computed only for a P x P table, where P must be greater than 1.

### Symmetric Measures

|                      |                      | Value | Asymptotic Standard Error <sup>a</sup> | Approximate T <sup>b</sup> |
|----------------------|----------------------|-------|--|----------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,365  | ,086                                   | 4,146                      |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,363  | ,086                                   | 4,120                      |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,167  | ,056                                   | 3,042                      |
| N of Valid Cases     |                      | 114   |  |                            |

### Symmetric Measures

|                      |                      | Approximate Significance |
|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,000 <sup>c</sup>        |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,000 <sup>c</sup>        |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,002                     |
| N of Valid Cases     |                      |                          |

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

### Risk Estimate

| Value  |
|--|
| Odds Ratio for Genotip_rs2268574 <sup>a</sup><br>(GG / GA) |

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

**rs2268574\_GG \* Grup**

### Crosstab

|              |                       | Grup                  |        | Total  |        |
|--------------|-----------------------|-----------------------|--------|--------|--------|
|              |                       | Kontrol               | Hasta  |        |        |
| rs2268574_GG | yok                   | Count                 | 21     | 57     | 78     |
|              |                       | % within rs2268574_GG | 26,9%  | 73,1%  | 100,0% |
|              |                       | % within Grup         | 46,7%  | 82,6%  | 68,4%  |
|              |                       | % of Total            | 18,4%  | 50,0%  | 68,4%  |
|              | var                   | Count                 | 24     | 12     | 36     |
|              |                       | % within rs2268574_GG | 66,7%  | 33,3%  | 100,0% |
|              |                       | % within Grup         | 53,3%  | 17,4%  | 31,6%  |
|              |                       | % of Total            | 21,1%  | 10,5%  | 31,6%  |
| Total        | Count                 | 45                    | 69     | 114    |        |
|              | % within rs2268574_GG | 39,5%                 | 60,5%  | 100,0% |        |
|              | % within Grup         | 100,0%                | 100,0% | 100,0% |        |
|              | % of Total            | 39,5%                 | 60,5%  | 100,0% |        |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value               | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|---------------------|----|--|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 16,285 <sup>a</sup> | 1  | ,000                                     |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 14,664              | 1  | ,000                                     |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 16,249              | 1  | ,000                                     |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                     |    |  | ,000                 | ,000                 |
| Linear-by-Linear Association       | 16,142              | 1  | ,000                                     |                      |                      |
| McNemar Test                       |                     |    |  | ,000 <sup>c</sup>    |                      |
| N of Valid Cases                   | 114                 |    |  |                      |                      |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,21.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures



|                      |                      | Value | Asymptotic Standard Error <sup>a</sup> | Approximate T <sup>b</sup> |
|----------------------|----------------------|-------|--|----------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | -,378 | ,089                                   | -4,320                     |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | -,378 | ,089                                   | -4,320                     |
| Measure of Agreement | Kappa                | -,319 | ,083                                   | -4,035                     |
| N of Valid Cases     |                      | 114   |  |                            |

### Symmetric Measures

|                      |                      | Approximate Significance |
|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,000 <sup>c</sup>        |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,000 <sup>c</sup>        |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,000                     |
| N of Valid Cases     |                      |                          |

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

### Risk Estimate

|   | Value | 95% Confidence Interval |       |
|---|-------|-------------------------|-------|
|   |       | Lower                   | Upper |
| Odds Ratio for rs2268574_GG (yok / var) | ,184  | ,078                    | ,433  |
| For cohort Grup = Kontrol               | ,404  | ,262                    | ,622  |
| For cohort Grup = Hasta                 | 2,192 | 1,355                   | 3,547 |
| N of Valid Cases                        | 114   |                         |       |

rs2268574\_GA \* Grup

### Crosstab

|  | Grup    |       | Total |
|--|---------|-------|-------|
|  | Kontrol | Hasta |       |
|  |         |       |       |

|              |     |                       |        |        |        |
|--------------|-----|-----------------------|--------|--------|--------|
| rs2268574_GA | yok | Count                 | 33     | 43     | 76     |
|              |     | % within rs2268574_GA | 43,4%  | 56,6%  | 100,0% |
|              |     | % within Grup         | 73,3%  | 62,3%  | 66,7%  |
|              |     | % of Total            | 28,9%  | 37,7%  | 66,7%  |
|              | var | Count                 | 12     | 26     | 38     |
|              |     | % within rs2268574_GA | 31,6%  | 68,4%  | 100,0% |
|              |     | % within Grup         | 26,7%  | 37,7%  | 33,3%  |
|              |     | % of Total            | 10,5%  | 22,8%  | 33,3%  |
| Total        |     | Count                 | 45     | 69     | 114    |
|              |     | % within rs2268574_GA | 39,5%  | 60,5%  | 100,0% |
|              |     | % within Grup         | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
|              |     | % of Total            | 39,5%  | 60,5%  | 100,0% |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|--|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 1,487 <sup>a</sup> | 1  | ,223                                     |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 1,033              | 1  | ,310                                     |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 1,510              | 1  | ,219                                     |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |  | ,310                 | ,155                 |
| Linear-by-Linear Association       | 1,474              | 1  | ,225                                     |                      |                      |
| McNemar Test                       |                    |    |  | ,000 <sup>c</sup>    |                      |
| N of Valid Cases                   | 114                |    |  |                      |                      |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

|                      |                      | Value | Asymptotic Standard<br>Error <sup>a</sup> | Approximate T <sup>b</sup> |
|----------------------|----------------------|-------|---|----------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,114  | ,091                                      | 1,217                      |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,114  | ,091                                      | 1,217                      |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,098  | ,079                                      | 1,219                      |

|                  |     |  |
|------------------|-----|--|
| N of Valid Cases | 114 |  |
|------------------|-----|--|

### Symmetric Measures

|                      |                      | Approximate Significance |
|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,226 <sup>a</sup>        |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,226 <sup>a</sup>        |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,223                     |
| N of Valid Cases     |                      |                          |

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

| Risk Estimate                           |       |                         |       |
|---|-------|-------------------------|-------|
|   | Value | 95% Confidence Interval |       |
|   |       | Lower                   | Upper |
| Odds Ratio for rs2268574_GA (yok / var) | 1,663 | ,732                    | 3,778 |
| For cohort Grup = Kontrol               | 1,375 | ,806                    | 2,345 |
| For cohort Grup = Hasta                 | ,827  | ,617                    | 1,108 |
| N of Valid Cases                        | 114   |                         |       |

### rs2268574\_AA \* Grup

|              |     | Crosstab              |       |       |        |
|--------------|-----|-----------------------|-------|-------|--------|
|              |     | Grup                  |       | Total |        |
|              |     | Kontrol               | Hasta |       |        |
| rs2268574_AA | yok | Count                 | 36    | 38    | 74     |
|              |     | % within rs2268574_AA | 48,6% | 51,4% | 100,0% |
|              |     | % within Grup         | 80,0% | 55,1% | 64,9%  |
|              |     | % of Total            | 31,6% | 33,3% | 64,9%  |
|              | var | Count                 | 9     | 31    | 40     |

|       |                       |        |        |        |
|-------|-----------------------|--------|--------|--------|
|       | % within rs2268574_AA | 22,5%  | 77,5%  | 100,0% |
|       | % within Grup         | 20,0%  | 44,9%  | 35,1%  |
|       | % of Total            | 7,9%   | 27,2%  | 35,1%  |
| Total | Count                 | 45     | 69     | 114    |
|       | % within rs2268574_AA | 39,5%  | 60,5%  | 100,0% |
|       | % within Grup         | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
|       | % of Total            | 39,5%  | 60,5%  | 100,0% |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|--|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 7,431 <sup>a</sup> | 1  | ,006                                     |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 6,377              | 1  | ,012                                     |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 7,762              | 1  | ,005                                     |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |  | ,009                 | ,005                 |
| Linear-by-Linear Association       | 7,366              | 1  | ,007                                     |                      |                      |
| McNemar Test                       |                    |    |  | ,000 <sup>c</sup>    |                      |
| N of Valid Cases                   | 114                |    |  |                      |                      |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,79.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

|                      |                      | Value | Asymptotic Standard<br>Error <sup>a</sup> | Approximate T <sup>b</sup> |
|----------------------|----------------------|-------|---|----------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,255  | ,086                                      | 2,795                      |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,255  | ,086                                      | 2,795                      |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,224  | ,078                                      | 2,726                      |
| N of Valid Cases     |                      | 114   |   |                            |

### Symmetric Measures

Approximate Significance

|                      |                      |                   |
|----------------------|----------------------|-------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,006 <sup>c</sup> |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,006 <sup>c</sup> |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,006              |
| N of Valid Cases     |                      |                   |

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

### Risk Estimate

|   | Value | 95% Confidence Interval |       |
|---|-------|-------------------------|-------|
|   |       | Lower                   | Upper |
| Odds Ratio for rs2268574_AA (yok / var) | 3,263 | 1,366                   | 7,796 |
| For cohort Grup = Kontrol               | 2,162 | 1,162                   | 4,023 |
| For cohort Grup = Hasta                 | ,663  | ,502                    | ,875  |
| N of Valid Cases                        | 114   |                         |       |

### rs2268574\_G \* Grup

### Crosstab

|             |                      |                      | Grup    |        | Total  |
|-------------|----------------------|----------------------|---------|--------|--------|
|             |                      |                      | Kontrol | Hasta  |        |
| rs2268574_G | yok                  | Count                | 9       | 31     | 40     |
|             |                      | % within rs2268574_G | 22,5%   | 77,5%  | 100,0% |
|             |                      | % within Grup        | 20,0%   | 44,9%  | 35,1%  |
|             |                      | % of Total           | 7,9%    | 27,2%  | 35,1%  |
|             | var                  | Count                | 36      | 38     | 74     |
|             |                      | % within rs2268574_G | 48,6%   | 51,4%  | 100,0% |
|             |                      | % within Grup        | 80,0%   | 55,1%  | 64,9%  |
|             |                      | % of Total           | 31,6%   | 33,3%  | 64,9%  |
| Total       | Count                | 45                   | 69      | 114    |        |
|             | % within rs2268574_G | 39,5%                | 60,5%   | 100,0% |        |

|  |               |        |        |        |
|--|---------------|--------|--------|--------|
|  | % within Grup | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
|  | % of Total    | 39,5%  | 60,5%  | 100,0% |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymptotic<br>Significance (2-<br>sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|--|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 7,431 <sup>a</sup> | 1  | ,006                                     |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 6,377              | 1  | ,012                                     |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 7,762              | 1  | ,005                                     |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |  | ,009                 | ,005                 |
| Linear-by-Linear Association       | 7,366              | 1  | ,007                                     |                      |                      |
| McNemar Test                       |                    |    |  | ,625 <sup>c</sup>    |                      |
| N of Valid Cases                   | 114                |    |  |                      |                      |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,79.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

|                      |                      | Value | Asymptotic Standard<br>Error <sup>a</sup> | Approximate T <sup>b</sup> |
|----------------------|----------------------|-------|---|----------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | -,255 | ,086                                      | -2,795                     |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | -,255 | ,086                                      | -2,795                     |
| Measure of Agreement | Kappa                | -,254 | ,085                                      | -2,726                     |
| N of Valid Cases     |                      | 114   |   |                            |

### Symmetric Measures

|                      |                      | Approximate Significance |
|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,006 <sup>c</sup>        |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,006 <sup>c</sup>        |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,006                     |
| N of Valid Cases     |                      |                          |

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

### Risk Estimate

|  | Value | 95% Confidence Interval |       |
|--|-------|-------------------------|-------|
|  |       | Lower                   | Upper |
| Odds Ratio for rs2268574_G (yok / var) | ,306  | ,128                    | ,732  |
| For cohort Grup = Kontrol              | ,462  | ,249                    | ,861  |
| For cohort Grup = Hasta                | 1,509 | 1,143                   | 1,992 |
| N of Valid Cases                       | 114   |                         |       |

### rs2268574\_A \* Grup

### Crosstab

|             |                      |                      | Grup    |        | Total  |
|-------------|----------------------|----------------------|---------|--------|--------|
|             |                      |                      | Kontrol | Hasta  |        |
| rs2268574_A | yok                  | Count                | 24      | 12     | 36     |
|             |                      | % within rs2268574_A | 66,7%   | 33,3%  | 100,0% |
|             |                      | % within Grup        | 53,3%   | 17,4%  | 31,6%  |
|             |                      | % of Total           | 21,1%   | 10,5%  | 31,6%  |
|             | var                  | Count                | 21      | 57     | 78     |
|             |                      | % within rs2268574_A | 26,9%   | 73,1%  | 100,0% |
|             |                      | % within Grup        | 46,7%   | 82,6%  | 68,4%  |
|             |                      | % of Total           | 18,4%   | 50,0%  | 68,4%  |
| Total       | Count                | 45                   | 69      | 114    |        |
|             | % within rs2268574_A | 39,5%                | 60,5%   | 100,0% |        |
|             | % within Grup        | 100,0%               | 100,0%  | 100,0% |        |
|             | % of Total           | 39,5%                | 60,5%   | 100,0% |        |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value               | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|---------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 16,285 <sup>a</sup> | 1  | ,000                              |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 14,664              | 1  | ,000                              |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 16,249              | 1  | ,000                              |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                     |    |                                   | ,000                 | ,000                 |
| Linear-by-Linear Association       | 16,142              | 1  | ,000                              |                      |                      |
| McNemar Test                       |                     |    |                                   | ,163 <sup>c</sup>    |                      |
| N of Valid Cases                   | 114                 |    |                                   |                      |                      |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,21.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

|                      |                      | Value | Asymptotic Standard Error <sup>a</sup> | Approximate T <sup>b</sup> |
|----------------------|----------------------|-------|--|----------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,378  | ,089                                   | 4,320                      |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,378  | ,089                                   | 4,320                      |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,372  | ,089                                   | 4,035                      |
| N of Valid Cases     |                      | 114   |  |                            |

### Symmetric Measures

|                      |                      | Approximate Significance |
|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,000 <sup>c</sup>        |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,000 <sup>c</sup>        |
| Measure of Agreement | Kappa                | ,000                     |
| N of Valid Cases     |                      |                          |

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.



|  | Risk Estimate |                         |        |
|--|---------------|-------------------------|--------|
|  | Value         | 95% Confidence Interval |        |
|  |               | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for rs2268574_A (yok / var) | 5,429         | 2,309                   | 12,761 |
| For cohort Grup = Kontrol              | 2,476         | 1,607                   | 3,816  |
| For cohort Grup = Hasta                | ,456          | ,282                    | ,738   |
| N of Valid Cases                       | 114           |                         |        |

ONEWAY Açlık\_kan\_şekeri HbA1c BMI Total\_Kolesterol Trigliserid HDL LDL BY Genotip\_rs2268574

/STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY

/MISSING ANALYSIS

/POSTHOC=BONFERRONI T3 ALPHA(0.05).

**Oneway**

| Notes                  |                                |  |
|------------------------|--------------------------------|--|
| Output Created         |                                | 08-OCT-2018 14:26:32   |
| Comments               |                                |  |
| Input                  | Data                           | C:\Users\seda.gulec\Desktop\Öykü Tez- DUZELTILMIS_MODY-Diyabet.sav |
|                        | Active Dataset                 | DataSet1   |
|                        | Filter                         | <none>   |
|                        | Weight                         | <none>   |
|                        | Split File                     | <none>   |
|                        | N of Rows in Working Data File | 135  |
| Missing Value Handling | Definition of Missing          | User-defined missing values are treated as missing.                |

|            |                |   |
|------------|----------------|---|
| Cases Used |                | Statistics for each analysis are based on cases with no missing data for any variable in the analysis.  |
| Syntax     |                | ONEWAY Açlık_kan_şekeri HbA1c<br>BMI Total_Kolesterol Trigliserid HDL<br>LDL BY Genotip_rs2268574<br>/STATISTICS DESCRIPTIVES<br>HOMOGENEITY<br>/MISSING ANALYSIS<br>/POSTHOC=BONFERRONI T3<br>ALPHA(0.05). |
| Resources  | Processor Time | 00:00:00,03   |
|            | Elapsed Time   | 00:00:00,03   |

### Descriptives

|                  |       | N   | Mean    | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean<br>Lower Bound |
|------------------|-------|-----|---------|----------------|------------|---|
| Açlık_kan_şekeri | GG    | 36  | 142,58  | 69,136         | 11,523     | 119,19  |
|                  | GA    | 38  | 165,45  | 66,593         | 10,803     | 143,56  |
|                  | AA    | 40  | 185,25  | 83,681         | 13,231     | 158,49  |
|                  | Total | 114 | 165,18  | 75,197         | 7,043      | 151,22  |
| HbA1c            | GG    | 36  | 7,1222  | 2,15872        | ,35979     | 6,3918  |
|                  | GA    | 40  | 7,9075  | 2,16338        | ,34206     | 7,2156  |
|                  | AA    | 40  | 8,9675  | 2,42755        | ,38383     | 8,1911  |
|                  | Total | 116 | 8,0293  | 2,36069        | ,21918     | 7,5951  |
| BMI              | GG    | 30  | 29,70   | 4,145          | ,757       | 28,15   |
|                  | GA    | 32  | 33,22   | 6,179          | 1,092      | 30,99   |
|                  | AA    | 36  | 33,69   | 5,559          | ,927       | 31,81   |
|                  | Total | 98  | 32,32   | 5,620          | ,568       | 31,19   |
| Total_Kolesterol | GG    | 33  | 189,12  | 42,870         | 7,463      | 173,92  |
|                  | GA    | 33  | 186,76  | 37,996         | 6,614      | 173,28  |
|                  | AA    | 33  | 205,06  | 54,782         | 9,536      | 185,64  |
|                  | Total | 99  | 193,65  | 46,024         | 4,626      | 184,47  |
| Trigliserid      | GG    | 35  | 132,91  | 57,755         | 9,762      | 113,07  |
|                  | GA    | 36  | 159,25  | 83,834         | 13,972     | 130,88  |
|                  | AA    | 37  | 193,08  | 137,726        | 22,642     | 147,16  |
|                  | Total | 108 | 162,31  | 101,755        | 9,791      | 142,90  |
| HDL              | GG    | 34  | 53,5882 | 12,91022       | 2,21408    | 49,0836   |

|     |       |     |         |          |         |         |
|-----|-------|-----|---------|----------|---------|---------|
|     | GA    | 33  | 47,1515 | 15,23179 | 2,65152 | 41,7506 |
|     | AA    | 33  | 50,6061 | 20,99991 | 3,65562 | 43,1598 |
|     | Total | 100 | 50,4800 | 16,73651 | 1,67365 | 47,1591 |
| LDL | GG    | 35  | 104,26  | 38,244   | 6,464   | 91,12   |
|     | GA    | 36  | 110,08  | 37,215   | 6,203   | 97,49   |
|     | AA    | 36  | 121,78  | 44,179   | 7,363   | 106,83  |
|     | Total | 107 | 112,11  | 40,304   | 3,896   | 104,39  |

### Descriptives

|                  |       | 95% Confidence Interval for |         |         |
|------------------|-------|-----------------------------|---------|---------|
|                  |       | Mean                        |         |         |
|                  |       | Upper Bound                 | Minimum | Maximum |
| Açlık_kan_şekeri | GG    | 165,98                      | 80      | 355     |
|                  | GA    | 187,34                      | 85      | 339     |
|                  | AA    | 212,01                      | 62      | 480     |
|                  | Total | 179,13                      | 62      | 480     |
| HbA1c            | GG    | 7,8526                      | 4,20    | 13,70   |
|                  | GA    | 8,5994                      | 4,20    | 13,30   |
|                  | AA    | 9,7439                      | 4,70    | 14,30   |
|                  | Total | 8,4635                      | 4,20    | 14,30   |
| BMI              | GG    | 31,25                       | 23      | 40      |
|                  | GA    | 35,45                       | 22      | 47      |
|                  | AA    | 35,58                       | 23      | 45      |
|                  | Total | 33,44                       | 22      | 47      |
| Total_Kolesterol | GG    | 204,32                      | 106     | 278     |
|                  | GA    | 200,23                      | 133     | 281     |
|                  | AA    | 224,49                      | 119     | 394     |
|                  | Total | 202,83                      | 106     | 394     |
| Trigliserid      | GG    | 152,75                      | 40      | 320     |
|                  | GA    | 187,62                      | 57      | 460     |
|                  | AA    | 239,00                      | 35      | 796     |
|                  | Total | 181,72                      | 35      | 796     |
| HDL              | GG    | 58,0928                     | 26,00   | 79,00   |
|                  | GA    | 52,5525                     | 28,00   | 93,00   |
|                  | AA    | 58,0523                     | 24,00   | 140,00  |
|                  | Total | 53,8009                     | 24,00   | 140,00  |
| LDL              | GG    | 117,39                      | 14      | 172     |
|                  | GA    | 122,68                      | 61      | 217     |
|                  | AA    | 136,73                      | 64      | 261     |
|                  | Total | 119,84                      | 14      | 261     |

### Test of Homogeneity of Variances

|                  |                                      | Levene Statistic | df1 | df2     | Sig. |
|------------------|--------------------------------------|------------------|-----|---------|------|
| Açlık_kan_şekeri | Based on Mean                        | 1,702            | 2   | 111     | ,187 |
|                  | Based on Median                      | 1,398            | 2   | 111     | ,251 |
|                  | Based on Median and with adjusted df | 1,398            | 2   | 105,091 | ,252 |
|                  | Based on trimmed mean                | 1,875            | 2   | 111     | ,158 |
| HbA1c            | Based on Mean                        | 1,471            | 2   | 113     | ,234 |
|                  | Based on Median                      | 1,761            | 2   | 113     | ,177 |
|                  | Based on Median and with adjusted df | 1,761            | 2   | 105,454 | ,177 |
|                  | Based on trimmed mean                | 1,653            | 2   | 113     | ,196 |
| BMI              | Based on Mean                        | 2,778            | 2   | 95      | ,067 |
|                  | Based on Median                      | 2,745            | 2   | 95      | ,069 |
|                  | Based on Median and with adjusted df | 2,745            | 2   | 90,404  | ,070 |
|                  | Based on trimmed mean                | 2,852            | 2   | 95      | ,063 |
| Total_Kolesterol | Based on Mean                        | ,381             | 2   | 96      | ,685 |
|                  | Based on Median                      | ,311             | 2   | 96      | ,733 |
|                  | Based on Median and with adjusted df | ,311             | 2   | 70,134  | ,734 |
|                  | Based on trimmed mean                | ,312             | 2   | 96      | ,733 |
| Trigliserid      | Based on Mean                        | 4,772            | 2   | 105     | ,010 |
|                  | Based on Median                      | 2,891            | 2   | 105     | ,060 |
|                  | Based on Median and with adjusted df | 2,891            | 2   | 61,552  | ,063 |
|                  | Based on trimmed mean                | 3,848            | 2   | 105     | ,024 |
| HDL              | Based on Mean                        | ,967             | 2   | 97      | ,384 |
|                  | Based on Median                      | ,475             | 2   | 97      | ,623 |
|                  | Based on Median and with adjusted df | ,475             | 2   | 69,178  | ,624 |
|                  | Based on trimmed mean                | ,643             | 2   | 97      | ,528 |
| LDL              | Based on Mean                        | ,267             | 2   | 104     | ,766 |
|                  | Based on Median                      | ,123             | 2   | 104     | ,884 |
|                  | Based on Median and with adjusted df | ,123             | 2   | 96,129  | ,884 |
|                  | Based on trimmed mean                | ,175             | 2   | 104     | ,839 |

**ANOVA**

|                  |                | Sum of Squares | df  | Mean Square | F     |
|------------------|----------------|----------------|-----|-------------|-------|
| Açlık_kan_şekeri | Between Groups | 34496,846      | 2   | 17248,423   | 3,167 |
|                  | Within Groups  | 604469,645     | 111 | 5445,672    |       |
|                  | Total          | 638966,491     | 113 |             |       |
| HbA1c            | Between Groups | 65,423         | 2   | 32,711      | 6,423 |
|                  | Within Groups  | 575,458        | 113 | 5,093       |       |
|                  | Total          | 640,880        | 115 |             |       |
| BMI              | Between Groups | 299,786        | 2   | 149,893     | 5,153 |
|                  | Within Groups  | 2763,408       | 95  | 29,089      |       |
|                  | Total          | 3063,194       | 97  |             |       |
| Total_Kolesterol | Between Groups | 6541,172       | 2   | 3270,586    | 1,562 |
|                  | Within Groups  | 201043,455     | 96  | 2094,203    |       |
|                  | Total          | 207584,626     | 98  |             |       |
| Trigliserid      | Between Groups | 65614,667      | 2   | 32807,334   | 3,305 |
|                  | Within Groups  | 1042264,250    | 105 | 9926,326    |       |
|                  | Total          | 1107878,917    | 107 |             |       |
| HDL              | Between Groups | 694,603        | 2   | 347,302     | 1,246 |
|                  | Within Groups  | 27036,357      | 97  | 278,725     |       |
|                  | Total          | 27730,960      | 99  |             |       |
| LDL              | Between Groups | 5670,996       | 2   | 2835,498    | 1,771 |
|                  | Within Groups  | 166515,658     | 104 | 1601,112    |       |
|                  | Total          | 172186,654     | 106 |             |       |

**ANOVA**

|                  |                | Sig. |
|------------------|----------------|------|
| Açlık_kan_şekeri | Between Groups | ,046 |
|                  | Within Groups  |      |
|                  | Total          |      |
| HbA1c            | Between Groups | ,002 |
|                  | Within Groups  |      |
|                  | Total          |      |

|                  |                |      |
|------------------|----------------|------|
| BMI              | Between Groups | ,008 |
|                  | Within Groups  |      |
|                  | Total          |      |
| Total_Kolesterol | Between Groups | ,215 |
|                  | Within Groups  |      |
|                  | Total          |      |
| Trigliserid      | Between Groups | ,041 |
|                  | Within Groups  |      |
|                  | Total          |      |
| HDL              | Between Groups | ,292 |
|                  | Within Groups  |      |
|                  | Total          |      |
| LDL              | Between Groups | ,175 |
|                  | Within Groups  |      |
|                  | Total          |      |

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

| Dependent Variable | (I)           | (J) | Mean<br>Difference (I-<br>J) | Std.<br>Error | Sig.   | 95% Confidence Interval |                |       |
|--------------------|---------------|-----|------------------------------|---------------|--------|-------------------------|----------------|-------|
|                    |               |     |                              |               |        | Lower<br>Bound          | Upper<br>Bound |       |
| Açlık_kan_şeker_i  | Bonferroni    | GG  | GA                           | -22,864       | 17,163 | ,557                    | -64,58         | 18,86 |
|                    |               |     | AA                           | -42,667*      | 16,953 | ,040                    | -83,88         | -1,46 |
|                    |               | GA  | GG                           | 22,864        | 17,163 | ,557                    | -18,86         | 64,58 |
|                    |               |     | AA                           | -19,803       | 16,717 | ,716                    | -60,44         | 20,83 |
|                    |               | AA  | GG                           | 42,667*       | 16,953 | ,040                    | 1,46           | 83,88 |
|                    |               |     | GA                           | 19,803        | 16,717 | ,716                    | -20,83         | 60,44 |
|                    | Dunnett<br>T3 | GG  | GA                           | -22,864       | 15,795 | ,387                    | -61,45         | 15,72 |
|                    |               |     | AA                           | -42,667       | 17,545 | ,051                    | -85,50         | ,17   |
|                    |               | GA  | GG                           | 22,864        | 15,795 | ,387                    | -15,72         | 61,45 |
|                    |               |     | AA                           | -19,803       | 17,081 | ,575                    | -61,50         | 21,89 |

|                 |            |    |    |           |        |       |         |        |
|-----------------|------------|----|----|-----------|--------|-------|---------|--------|
|                 |            | AA | GG | 42,667    | 17,545 | ,051  | -,17    | 85,50  |
|                 |            |    | GA | 19,803    | 17,081 | ,575  | -21,89  | 61,50  |
| HbA1c           | Bonferroni | GG | GA | -,78528   | ,51843 | ,398  | -2,0451 | ,4746  |
|                 |            |    | AA | -1,84528* | ,51843 | ,002  | -3,1051 | -,5854 |
|                 |            | GA | GG | ,78528    | ,51843 | ,398  | -,4746  | 2,0451 |
|                 |            |    | AA | -1,06000  | ,50461 | ,114  | -2,2863 | ,1663  |
|                 |            | AA | GG | 1,84528*  | ,51843 | ,002  | ,5854   | 3,1051 |
|                 |            |    | GA | 1,06000   | ,50461 | ,114  | -,1663  | 2,2863 |
|                 | Dunnett    | GG | GA | -,78528   | ,49644 | ,311  | -1,9973 | ,4268  |
|                 | T3         |    | AA | -1,84528* | ,52609 | ,002  | -3,1294 | -,5611 |
|                 |            | GA | GG | ,78528    | ,49644 | ,311  | -,4268  | 1,9973 |
|                 |            |    | AA | -1,06000  | ,51413 | ,122  | -2,3139 | ,1939  |
|                 |            | AA | GG | 1,84528*  | ,52609 | ,002  | ,5611   | 3,1294 |
|                 |            |    | GA | 1,06000   | ,51413 | ,122  | -,1939  | 2,3139 |
| BMI             | Bonferroni | GG | GA | -3,519*   | 1,371  | ,035  | -6,86   | -,18   |
|                 |            |    | AA | -3,994*   | 1,333  | ,010  | -7,24   | -,75   |
|                 |            | GA | GG | 3,519*    | 1,371  | ,035  | ,18     | 6,86   |
|                 |            |    | AA | -,476     | 1,310  | 1,000 | -3,67   | 2,72   |
|                 |            | AA | GG | 3,994*    | 1,333  | ,010  | ,75     | 7,24   |
|                 |            |    | GA | ,476      | 1,310  | 1,000 | -2,72   | 3,67   |
|                 | Dunnett    | GG | GA | -3,519*   | 1,329  | ,031  | -6,79   | -,25   |
|                 | T3         |    | AA | -3,994*   | 1,196  | ,004  | -6,93   | -1,06  |
|                 |            | GA | GG | 3,519*    | 1,329  | ,031  | ,25     | 6,79   |
|                 |            |    | AA | -,476     | 1,432  | ,982  | -3,99   | 3,03   |
|                 |            | AA | GG | 3,994*    | 1,196  | ,004  | 1,06    | 6,93   |
|                 |            |    | GA | ,476      | 1,432  | ,982  | -3,03   | 3,99   |
| Total_Kolestero | Bonferroni | GG | GA | 2,364     | 11,266 | 1,000 | -25,09  | 29,81  |
| I               |            |    | AA | -15,939   | 11,266 | ,481  | -43,39  | 11,51  |
|                 |            | GA | GG | -2,364    | 11,266 | 1,000 | -29,81  | 25,09  |
|                 |            |    | AA | -18,303   | 11,266 | ,323  | -45,75  | 9,15   |
|                 |            | AA | GG | 15,939    | 11,266 | ,481  | -11,51  | 43,39  |
|                 |            |    | GA | 18,303    | 11,266 | ,323  | -9,15   | 45,75  |
|                 | Dunnett    | GG | GA | 2,364     | 9,972  | ,993  | -22,07  | 26,80  |
|                 | T3         |    | AA | -15,939   | 12,109 | ,471  | -45,64  | 13,77  |
|                 |            | GA | GG | -2,364    | 9,972  | ,993  | -26,80  | 22,07  |
|                 |            |    | AA | -18,303   | 11,606 | ,316  | -46,82  | 10,21  |
|                 |            | AA | GG | 15,939    | 12,109 | ,471  | -13,77  | 45,64  |
|                 |            |    | GA | 18,303    | 11,606 | ,316  | -10,21  | 46,82  |
| Trigliserid     | Bonferroni | GG | GA | -26,336   | 23,650 | ,804  | -83,88  | 31,20  |
|                 |            |    | AA | -60,167*  | 23,492 | ,036  | -117,32 | -3,01  |

|         |            |    |    |          |         |       |          |         |
|---------|------------|----|----|----------|---------|-------|----------|---------|
|         |            | GA | GG | 26,336   | 23,650  | ,804  | -31,20   | 83,88   |
|         |            |    | AA | -33,831  | 23,324  | ,450  | -90,58   | 22,91   |
|         |            | AA | GG | 60,167*  | 23,492  | ,036  | 3,01     | 117,32  |
|         |            |    | GA | 33,831   | 23,324  | ,450  | -22,91   | 90,58   |
| Dunnett |            | GG | GA | -26,336  | 17,045  | ,333  | -68,12   | 15,44   |
| T3      |            |    | AA | -60,167  | 24,657  | ,054  | -121,05  | ,71     |
|         |            | GA | GG | 26,336   | 17,045  | ,333  | -15,44   | 68,12   |
|         |            |    | AA | -33,831  | 26,606  | ,500  | -99,12   | 31,46   |
|         |            | AA | GG | 60,167   | 24,657  | ,054  | -,71     | 121,05  |
|         |            |    | GA | 33,831   | 26,606  | ,500  | -31,46   | 99,12   |
| HDL     | Bonferroni | GG | GA | 6,43672  | 4,07971 | ,354  | -3,5023  | 16,3757 |
|         |            |    | AA | 2,98217  | 4,07971 | 1,000 | -6,9568  | 12,9212 |
|         |            | GA | GG | -6,43672 | 4,07971 | ,354  | -16,3757 | 3,5023  |
|         |            |    | AA | -3,45455 | 4,11004 | 1,000 | -13,4675 | 6,5584  |
|         |            | AA | GG | -2,98217 | 4,07971 | 1,000 | -12,9212 | 6,9568  |
|         |            |    | GA | 3,45455  | 4,11004 | 1,000 | -6,5584  | 13,4675 |
| Dunnett |            | GG | GA | 6,43672  | 3,45437 | ,186  | -2,0291  | 14,9025 |
| T3      |            |    | AA | 2,98217  | 4,27384 | ,863  | -7,5429  | 13,5073 |
|         |            | GA | GG | -6,43672 | 3,45437 | ,186  | -14,9025 | 2,0291  |
|         |            |    | AA | -3,45455 | 4,51598 | ,828  | -14,5434 | 7,6343  |
|         |            | AA | GG | -2,98217 | 4,27384 | ,863  | -13,5073 | 7,5429  |
|         |            |    | GA | 3,45455  | 4,51598 | ,828  | -7,6343  | 14,5434 |
| LDL     | Bonferroni | GG | GA | -5,826   | 9,498   | 1,000 | -28,94   | 17,29   |
|         |            |    | AA | -17,521  | 9,498   | ,204  | -40,63   | 5,59    |
|         |            | GA | GG | 5,826    | 9,498   | 1,000 | -17,29   | 28,94   |
|         |            |    | AA | -11,694  | 9,431   | ,653  | -34,64   | 11,26   |
|         |            | AA | GG | 17,521   | 9,498   | ,204  | -5,59    | 40,63   |
|         |            |    | GA | 11,694   | 9,431   | ,653  | -11,26   | 34,64   |
| Dunnett |            | GG | GA | -5,826   | 8,959   | ,886  | -27,73   | 16,08   |
| T3      |            |    | AA | -17,521  | 9,798   | ,215  | -41,48   | 6,44    |
|         |            | GA | GG | 5,826    | 8,959   | ,886  | -16,08   | 27,73   |
|         |            |    | AA | -11,694  | 9,627   | ,537  | -35,24   | 11,85   |
|         |            | AA | GG | 17,521   | 9,798   | ,215  | -6,44    | 41,48   |
|         |            |    | GA | 11,694   | 9,627   | ,537  | -11,85   | 35,24   |

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.



## 7.2. FORMLAR

### 7.2.1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

|   |   |
|---|---|
|  <p>T.C. YEDİTEPE<br/>ÜNİVERSİTESİ</p> | <p>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</p> <p>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</p> |
|---|---|

|   |   |
|---|---|
| <p>Hastanın veya yerine onam verecek kişinin okuma, anlama, konuşma, dil sorunu mevcut mu?<br/>Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/><br/>Cevabınız EVET ise Hasta ilişkileri Sorumlusu ile iletişim kurunuz.</p> | <p>Tercüman gerektiyse;<br/>Tercümanın adı _____<br/>İmza _____<br/>Tarih _____</p> |
|---|---|

#### Sayın Hastamız,

- Bu belge bilgilendirilme ve aydınlatılmış onam haklarınızdan yararlanabilmenizi amaçlamaktadır.
- Size gerçekleştirilebilecek klinik araştırmalar amaçlı girişimler konusunda, tüm seçenekler ile bu girişimlerin yarar ve muhtemel zararları konusunda anlayabileceğiniz şekilde bilgi alma hakkınız ve bir kopyasını isteme hakkınız vardır.
- Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi reddedebilirsiniz. Yazılı bildirmek koşulu ile bilgi almama veya yerinize güvendiğiniz bir kimsenin bilgilendirilmesini talep etme hakkına sahipsiniz.
- klinik araştırmalara katılım konusunda bilgilendirildikten sonra bunu kabul edebilirsiniz. Ya da karar verebilmek için uygun zaman talep edebilirsiniz.
- Hayatınız veya hayati organlarınız tehlikede olmadığı sürece onamınızı (yazılı talep etme koşulu ile) dilediğiniz zaman geri alabilir ya da önceden kabul etmediğiniz herhangi bir tanı/edavi amaçlı girişimi tekrar talep edebilirsiniz.
- Hastanemizde verilen hizmetleri Hastane Tanıtım Broşüründen edinebilirsiniz. Ayrıca Hastanemiz personeli hakkında <http://www.yeditepehastanesi.com.tr/> web sayfamızdan daha detaylı bilgilere ulaşabilirsiniz.
- Burada belirtilenlerden başka sorularınız varsa bunları yanıtlamak görevimizdir.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**TANIMLAMA**

**Araştırmanın Adı / Protokol numarası**

Tip 2 Diyabet ile MODY2 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi

**Araştırma Konusu**

MODY2 gen polimorfizmlerinin Tip 2 diyabet ile ilişkisini incelemek

**Araştırmaya Katılımcı Sayısı**

100

**Bu araştırmanın**

**Amacı**

Projenin amacı MODY2 gen polimorfizmlerinin Tip 2 Diyabet hastalığı üzerine etkilerinin incelenmesi

**Süresi**

1 Yıl

**İzlenecek Yöntem / Yöntemler.**

Tip 2 diyabetli hastalardan oluşan deney grubu ve sağlıklı kontrol grubunda İprep DNA izolasyon robotu kullanılarak DNA izolasyonu ve ABI7500 Fast-Real Time PCR ve TaqMan Assay kullanılarak genotiplenmesi yapılması.

**Araştırma Sonunda Beklenen Fayda**

MODY2 gen polimorfizmlerinin genotiplenmesi ve allel frekanslarına bakılarak Tip 2 diyabet hastalığı ile ilişkisini belirlemek.

**Alternatif Tedavi Veya Girişimler**

Çalışma Kapsamında TEDAVİ/GİRİŞİM Yok.

**Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek;**

| <b>Riskleri</b> | <b>Rahatsızlıklar</b> |
|-----------------|-----------------------|
| a)              | a)                    |
| b)              | b)                    |
| c)              | c)                    |
| d)              | d)                    |
| e)              | e)                    |

|    |    |
|----|----|
| f) | f) |
| g) | g) |

**Risk / rahatsızlık durumlarında yapılması gerekenler**

---

**Aşağıdaki özel durumlara ait katılımcı var mı?**

|                                      | EVET* | HAYIR |
|--------------------------------------|-------|-------|
| Çocuk                                |       | x     |
| Mahkum                               |       | x     |
| Gebe                                 |       | x     |
| Mental yetersizlik                   |       | x     |
| Sosyoekonomik eğitim olarak yetersiz |       | x     |

\*Ancak çocuklarda, hamilelik, lohusalık ve emzirme dönemlerinde ve kasıtlık durumunda; gönüllüler yönünden araştırmadan doğrudan fayda sağlanacağı umuluyor ve araştırma gönüllü sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşıyor ise, usulüne uygun bir şekilde alınmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile birlikte ilgili etik kurulun onayı ve Bakanlık izni alınmak suretiyle araştırmaya izin verilebilir.

**ONAM (RIZA)**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu durumda hastanenin çalışma düzeni ve hastalara verilen bakımda aksaklık olmayacağı konusunda bilgilendirildim. Bu araştırmaya katılırken zorlama, maddi çıkar ve üst-üst ilişkisine dayalı herhangi bir baskı olmaksızın bu çalışmaya katıldığımı beyan ederim. Bu bilimsel çalışmanın devamı esnasındaki süreçle ilgili olarak ayrıca eklenen çalışma protokolü ile bilgilendirildim.

|   |  |
|---|--|
|  <p>T.C. YEDİTEPE<br/>ÜNİVERSİTESİ</p> | <p>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU<br/>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</p> |
|---|--|

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

24 Saat ulaşılabilir iletişim bilgiler

Adı/Soyadı/Telefonu: Öykü COŞGUN – 0531 925 53 72

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu asgari olarak yukarıda belirtilen başlıkları içermelidir.

## 7.2.2. OLGU RAPOR FORMU

|   |  |
|---|--|
|  <p>T.C. YEDİTEPE<br/>ÜNİVERSİTESİ</p> | <p>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</p> <p>OLGU RAPOR FORMU</p> |
|---|--|

|  |
|--|
| <p><b>ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL <u>EDİLME</u> KRİTERLERİ</b></p> <p><b>DENEY GRUBU İÇİN;</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gönüllü olmak.</li><li>2. 18-85 yaş aralığında kadın veya erkek olmak.</li><li>3. Tip 2 Diyabet Hastalığı tanısı almış olmak.</li><li>4. Bilgilendirilmiş onay formunu imzalamış olmak.</li><li>5. Başka bir hastalığa sahip olmamak.</li></ol> <p><b>KONTROL GRUBU İÇİN;</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gönüllü olmak.</li><li>2. Sağlıklı olmak.(Yukarıda belirtilen dahil olmak üzere hiçbir hastalığa sahip olmamak.)</li><li>3. 18-85 aralığında kadın veya erkek olmak.</li><li>4. Bilgilendirilmiş onay formunu imzalamış olmak.</li></ol> |
| <p><b>ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL <u>EDİLMEME</u> KRİTERLERİ</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gönüllü olmamak.</li><li>2. 18 yaşından küçük olmak.</li><li>3. Tip2 Diyabet Hastalığı tanısı almış olmak. (kontrol grubu için)</li><li>4. Tip2 Diyabet Hastalığı tanısı almış olmamak. (hasta grubu için)</li><li>5. Belirliken hastalığın dışında başka bir hastalığa sahip olma</li></ol>  |

## 7.2.3. BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU

|   |  |
|---|--|
|  <p>T.C. YEDİTEPE<br/>ÜNİVERSİTESİ</p> | <p>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU<br/>BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU</p> |
|---|--|

**Araştırmanın Açık Adı:** Tip2 Diyabet ile MODY2 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi

**Araştırmanın Özeti:** Diabetes mellitus kalıtsal ve çevresel etkenler nedeniyle oluşan ve kandaki glikoz seviyelerinin aşırı derecede yükselmesiyle sonuçlanan metabolik bir bozuktur. Halk arasında sıklıkla diyabet olarak adlandırılır. Kandaki şeker seviyesinin ayarlanmasında pek çok sayıda kimyasal madde ve hormon görev almaktadır. Bu hormonlardan en önemlisi pankreasın beta hücresinden salgılanan insülin hormonudur. İnsülin hormonu üretiminin azalması ya da insülin hormonuna karşı direnç gelişmeye başlamasıyla kandaki glikoz seviyesinde artış gözlenir bu da diyabet hastalığına yol açar. İnsülin hormonu üretiminin azalması sonucu ortaya çıkan diyabet Tip 1 diyabet olarak isimlendirilirken insülin hormonuna karşı sonradan gelişen dirençten kaynaklı ortaya çıkan diyabet Tip 2 diyabet olarak isimlendirilmektedir. Tip 2 diyabet halk arasında 'yetişkin yaşta başlayan diyabet', 'obeziteye bağlı diyabet' ve 'insüline bağımlı olmayan diyabet' olarak da bilinir. Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %55'i obezdir. Yaşlılık ve kalıtım öteki faktörler arasında gelmektedir. (1) MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) insüline bağımlı olmayan 25 yaşından önce yani gençlikte ortaya çıkan erişkin diyabettir. Günümüzde MODY'ye neden olan en az 10 farklı gende mutasyon tanımlanmıştır. MODY2 (GCK) geni en sık gözlenenlerdendir. Glukokinaz enzimi (GCK), glukoz metabolizmasında ilk ve hız kısıtlayıcı basamak olan glukozun, glukoz-6-fosfat'a fosforillenmesini katalize eden enzimdir. Glukokinaz geninin heterozigot inaktive edici mutasyonlarında glukozun algılanmasında bozukluk ile karakterize pankreas beta hücre disfonksiyonu ve glukoz duyarlılığında bozulma gözlenmektedir. Bunun sonucunda da erken çocukluk döneminde açık kan şekerlerinde yükselme ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar MODY2 gen ailel frekanslarının Tip 2 diyabet hastalığı ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. (2) Biz de çalışmamızda Tip 2 diyabetli hastalarda MODY2 genotipleme yaparak bu gendeki polimorfizmle aralarındaki ilişkiyi incelemeyi hedefliyoruz. Çalışmamızı ABI7500 FAST REALTIME PCR cihazı kullanarak GZ-PZR'de hasta ve kontrol grubu arasında alelik karşılaştırma yöntemiyle yapacağız.

İş bu anlaşma ile, biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum **'Tip2 Diyabette MODY2 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi'** isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek 5 ml miktarda ve araştırma amaçla kullanılacak biyolojik materyali **Yeditepe Üniversitesi 26 Ağustos Yerleşkesi Mühendislik -Mimarlık Fakültesi Binası Kayışdağı/İstanbul** adresindeki **Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı**'ndeki merkeze göndermeden önce ALICI kurumdan aşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için, ya da gönderici kurumun yeniden yazılı izni almak koşulu ile ikinci amaç için kullanılabilir.
2. ALICI biyolojik materyali gönderici kurumun yazılı izni olmadan üçüncü şahıslara vermeyecektir. ALICI üçüncü şahıslardan gelebilecek istekleri GÖNDERİCİ'ye bildirecektir.
3. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
4. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyanname'sine uygun olarak kullanacaktır.
5. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı kişilere ait Sağlık Bakanlığı'nın ve Etik Kurulunun onayladığı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.

6. Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımının bazı tehlikeli özelliklerinin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Biyolojik materyali sağlayan kurum bu konuda sorumlu değildir.
7. GÖNDERİCİ ve ALICI yapılacak ortak bir yayınlı ya da doğabilecek patent hakkı ve ticari gelişmelerle ilgili haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
8. Bu anlaşma aşağıdaki iki maddeden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde son bulacaktır.
  - a. Araştırmanın sonlanması durumunda,
  - b. Taraflardan herhangi birinin diğerine gönderdiği yazılı uyarı tekiyen 30 (otuz) gün içinde Anlaşma kuralına uymama; patent haklarının ihlali veya sağlık tehdidi oluşturan riskler dışında bu anlaşma 8 (b) koşulunda materyali sağlayan tarafın yazılı uyarısı ile bitirilecek olursa ALICI'nın araştırmasının engellenmemesi için ve ALICI'nın isteği üzerine materyali sağlayan araştırmacı 1 (bir) yıla kadar varan bir süre içinde anlaşmanın sonlanacağı bir tarih belirleyebilir.
9. ALICI bu anlaşmanın biliminde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.
10. GÖNDERİCİ biyolojik materyali toplama, hazırlama ve göndermek için bir ücret talep ediyorsa bu ücret burada belirtilecektir.
11. Bu anlaşmanın yürütmesinde ALICI ve GÖNDERİCİ kurum amirleri ile destekleyici sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilalin çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

#### BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Adı Soyadı ve Unvanı: | Hasan Aydın, Doç.Dr.  |
| Uzmanlık Alanı:       | Endokrinoloji   |
| Kurumu:               | Yeditepe Üniversitesi Hastanesi   |
| Adresi:               | Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Anabilim Dalı İçerenköy Mahallesi Hastane Yolu Sokak no:102-104 Ataşehir-İstanbul |
| Telefon:              | 0533 243 08 51  |
| Faks:                 |   |
| E-posta:              | haydin@yeditepe.edu.tr  |

#### BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Adı Soyadı ve Unvanı: | Öykü Coşgun, Biyolog   |
| Uzmanlık Alanı:       |  |
| Kurumu:               |  |
| Adresi:               | Yeditepe Üniversitesi 28 Ağustos Yerişkesi İnönü Mahallesi Mühendislik - Mimarlık Fakültesi Binası Moleküler Tıp Anabilim Dalı Kayışdağ/İstanbul |



## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| Telefon: | 0531 926 53 72          |
| Faks:    |                         |
| E-posta: | oyku.cosgun@hotmail.com |

Bu anlaşmada belirtilen koşulları okudum ve anladım. Gönderilen materyalde bu anlaşmada belirtilen koşullara uyacağımı taahhüt ederim.

|               | Gönderen Araştırmacı | Gönderen Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi | Klinik Şefi / Ana Bilim Dalı Başkanı | Kurum Amir / Rektör veya Yetkilendirdiği Makam | Alıcı Kurum Yetkilisi |
|---------------|----------------------|---|--------------------------------------|--|-----------------------|
| El Yazısı ile |                      |   |                                      |  |                       |
| Adı Soyadı    |                      |   |                                      |  |                       |
| Unvanı        |                      |   |                                      |  |                       |
| Tarih         |                      |   |                                      |  |                       |
| İmza          |                      |   |                                      |  |                       |

Not: Bu anlaşmada yer alan alıcı kurum yetkilisinin imzası yerine alıcı kurum tarafından verilecek olan ve içerik olarak bu anlaşmadaki hükümlere benzer hükümleri içeren imzalı "end use certificate" "son kullanım sertifikası" da kabul edilir.



### 7.3. ETİK KURUL KARARI



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1157  
Konu: Klinik Araştırmalar  
Etik kurul Başvurusu hk.

11/02/2016

İlgili Makama (Öyku Coşgun)

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Anabilim Dalı Doç. Dr. Hasan Aydın'ın sorumlu olduğu " **Tip 2 Diyabet Gelişiminde MODY2 Gen Polimorfizmlerinin Rolünün / İlişkisinin Araştırılması** " isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) Başvuru Dosyası (1147 kayıt Numaralı KAEK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.02.2016 tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıdaki isimi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir ( KAEK Karar No: 572 ).

Prof. Dr. Turgay ÇELİK  
Yeditepe Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                 |                         |                  |             |
|-----------------|-------------------------|------------------|-------------|
| <b>Adı</b>      | Öykü                    | <b>Soyadı</b>    | Coşgun      |
| <b>Doğ.Yeri</b> | Antalya                 | <b>Doğ.Tar.</b>  | 12.04.1992  |
| <b>Uyruğu</b>   | Türkiye Cumhuriyeti     | <b>TC Kim No</b> | 31622206518 |
| <b>Email</b>    | oyku.cosgun@hotmail.com | <b>Tel</b>       | 05319255372 |

### Eğitim Düzeyi

|                 | Mezun Olduğu Kurumun Adı                             | Mez. Yılı |
|-----------------|--|-----------|
| <b>Doktora</b>  |  |           |
| <b>Yük.Lis.</b> |  |           |
| <b>Lisans</b>   | Marmara Üniversitesi-Fen Edebiyat Fakültesi/Biyoloji | 2014      |
| <b>Lise</b>     | Antalya Lisesi (Anadolu Lisesi)                      | 2010      |

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

|           | Görevi   | Kurum                    | Süre (Yıl - Yıl) |
|-----------|----------|--------------------------|------------------|
| <b>1.</b> | Öğretmen | Sihirli Zeka             | 2015-2018        |
| <b>2.</b> | Öğretmen | Fen Bilimleri Dershanesi | 2014-2015        |
| <b>3.</b> | Öğretmen | İlke Özel Ders Merkezi   | 2012-2013        |

| Yabancı Dilleri | Okuduğunu Anlama* | Konuşma* | Yazma* | KPDS/ÜDS Puanı | (Diğer) Puanı |
|-----------------|-------------------|----------|--------|----------------|---------------|
| İngilizce       | iyi               | orta     | Orta   |                |               |
|                 |                   |          |        |                |               |

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

|                   | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|-------------------|---------|--------------|-------|
| <b>LES Puanı</b>  |         |              |       |
| <b>ALES Puanı</b> |         |              |       |

### Bilgisayar Bilgisi

| Program          | Kullanma becerisi |
|------------------|-------------------|
| Microsoft Office | iyi               |
|                  |                   |
|                  |                   |

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Özel İlgi Alanları (Hobileri):