

EMRE MURAT ALTINKILIÇ

← Adınızı soyadınızı giriniz

MULTİDISİPLİNER MOLEKÜLER TIP PROGRAMI

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .



YÜKSEK LİSANS TEZİ

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;  
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

2015

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

**RRM1, RRM2 VE ERCC2 GEN POLİMORFİZMLERİ  
İLE ATEROSKLEROZ VE TİP 2 DİABET  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EMRE MURAT ALTINKILIÇ, Biyolog

İstanbul-2015

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

**RRM1, RRM2 VE ERCC2 GEN  
POLİMORFİZMLERİ İLE ATEROSKLEROZ VE  
TİP 2 DİABET ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EMRE MURAT ALTINKILIÇ, Biyolog

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Turgay İSBİR

İstanbul-2015

TEZ ONAYI FORMU

Kurumu : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Program : Multidisipliner Moleküler Tıp Yüksek Lisans Programı  
Tez Başlığı : RRM1, RRM2 VE ERCC2 Gen Polimorfizmleri İle Ateroskleroz Ve Tip 2  
Diabet Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi  
Tez Sahibi : Emre Murat Altınkılıç  
Sınav Tarihi : 03/ 08/ 2015

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

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Turgay İsbir  
Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp ABD

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Turgay İsbir  
Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp ABD

Üye : Prof. Dr. İnci Özden  
Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp ABD

Üye : Doç. Dr. Uzay Görmüş  
İstanbul Bilim Üniversitesi Biyokimya ABD

ONAY

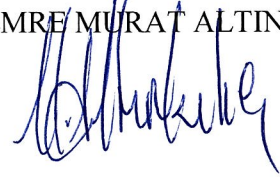
Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun ...13...../...8....2015 tarih ve 21-7 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bayram Yılmaz  
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 haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

EMRE MURAT ALTINKILIÇ



## İTHAF

Türkiye’de Moleküler Tıbbın Babası, Kıymetli Hocam ve Büyüğüm  
Prof. Dr. Turgay İsbir’e İthaf Ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Her koşulda yanımnda olan ve Annem Sibel Delman'a ve Ablam Ruken Altınkılıç'a,

Yüksek Lisans Eğitimim süresince desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Turgay İsbir'e

Tez çalışmam için gerekli örnekleri sağlayan Marmara Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Klinik şefi Prof. Dr. Selim İsbir'e, Tezimin yazım sürecinde Beni destekleyen Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Klinik Şefi Doç. Dr. Atike Tekeli Kunt'a, Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Uzay Görmüş'e, İstek Vakfı Yönetim Kurulu Başkanı Dr. Altay Burak Dalan'a, İstanbul Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Özlem Timirci Kahraman'a, Msc. Seda Güleç Yılmaz'a, Elif Kök'e,

Ve Babam Necdet Altınkılıç' a Teşekkürler.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Aterosklerozun Moleküler Mekanizması.....	4
2.1.1. Ateroskleroz Mekanizması.....	4
2.1.1.1. Endotel Disfonksiyonu.....	4
2.1.1.2. LDL Oksidasyonu ve Lipid Birikmesi.....	5
2.1.1.3. Enflamasyon.....	6
2.1.2. Ateroskleroz Ve Genetik.....	7
2.2. Diabetes Mellitus.....	8
2.2.1. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	10
2.2.2. Tip 1 ve Tip 2 Diabetin Moleküler Mekanizmaları.....	10
2.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	11
2.2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	12
2.3. DNA Tamir Mekanizmaları.....	13
2.3.1. Nükleotid Eksizyon Tamiri.....	14
2.4. Ribonükleotid Redüktaz.....	16
2.4.1. Ribonükleotid Redüktaz M1.....	16
2.4.2. Ribonükleotid Redüktaz M2.....	17
2.5. Eksizyon Tamiri Çapraz Komplement 2.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Örnek Seçimi ve Tanımı.....	19
3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar.....	19
3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeler.....	19
3.2.2. Kullanılan Cihazlar.....	19
3.3. YÖNTEMLER.....	20
3.3.1. Kandan Genomik DNA İzolasyonu.....	20
3.3.2. DNA Saflık Ölçümü.....	20
3.3.3. Eş Zamanlı Pzr Yöntemi İle Genotipleme Çalışması.....	21
3.3.3.1. Eş Zamanlı Pzr Protokolü.....	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22



4. BULGULAR.....	23
4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler.....	23
4.2. Eş Zamanlı Pzr Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	24
4.3. Eş Zamanlı Pzr Verilerinin İstatistiksel Açından Değerlendirilmesi.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
6. KAYNAKLAR.....	37
7. EKLER.....	46
7.1.Ham Veriler.....	46
7.2.Formlar.....	55
7.2.1. Biyolojik Materyal Transfer Formu.....	55
7.2.2. Gönüllü Olur Formu.....	58
7.3.Etik Kurul Kararı.....	62
8.ÖZGEÇMİŞ.....	63



## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 2-1:</b> Diabetin Sınıflandırılması.....	10
<b>Tablo 2-2:</b> Diabet Risk Faktörleri.....	12
<b>Tablo 3-1:</b> EZ-PZR Reaksiyonu Karışımı.....	22
<b>Tablo 3-2:</b> EZ-PZR Protokolü.....	22
<b>Tablo 4-1:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarına ait Demografik Veriler.....	23
<b>Tablo 4-2:</b> RRM1 Geni için Genotip ve Allel Dağılımı.....	28
<b>Tablo 4-3:</b> RRM2 Geni için Genotip ve Allel Dağılımı.....	28
<b>Tablo 4-4:</b> ERCC2 Geni için Genotip ve Allel Dağılımı.....	28
<b>Tablo 4-5:</b> Koroner Arter Hastalığı Grubu Haplotip Analizi.....	29
<b>Tablo 4-6:</b> Tıp 2 Diabet Grubu Haplotip Analizi.....	29

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Transkripsiyona Bağlı Onarım.....	15
Şekil 2-2: Global Genomik Onarım.....	15
Şekil 2-3: Ribonukleotid Reduktaz Enzimi Yapısı.....	16
Şekil 2-4: RRM1 Geni 11. Kromozom Üzerinde Yerleşimi.....	17
Şekil 2-5: RRM2 Geni 2. Kromozom Üzerinde Yerleşimi.....	17
Şekil 2-6: XPD Proteininin TF2H Kompleksi Üzerinde Yerleşimi.....	17
Şekil 2-7: ERCC2 Geni 19. Kromozom Üzerinde Yerleşimi.....	18
Şekil 4-1: Allelik Diskriminasyon Gösterimi.....	25
Şekil 4-2: Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği.....	26
Şekil 4-3: Heterozigot Genotip Işıma Grafiği.....	26
Şekil 4-4: Homozigot Yabancıl Genotip Işıma Grafiği.....	27

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AGE	: İleri Glikozilasyon Ürünü
BER	: Baz Eksizyon Tamiri
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ERCC2	: Eksizyon Tamiri Çapraz Komplementasyon Grup 2
EZ-PZR	: Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
HA1c	: Glikehemoglebin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HR	: Homolog Rekombinasyon
HR23B	: UV Eksizyon Tamiri Proteini Homolog B
ICAM	: İntraselüler Hücre Adezyon Molekülü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDLR	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü
M	: Mutant
MCP	: Monosit Kemotaktik Protein
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MMR	: Yanlış Eşleşme Tamiri
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat
NER	: Nükleotid Eksizyon Tamiri
NHEJ	: Serbest Uçların Non- Homolog Bağlanması
NO	: Nitrikoksit
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PECAM	: Trombosit/ Endotel Hücre Adezyon Molekülü
p53R2	: RRM2- P53 Protein Kompleksi
RAGE	: İleri Glikozilasyon Ürünü Reseptörü

ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RPA	: Replikasyon Proteini A
RR	: Ribonükleotid Redüktaz
RRM1	: Ribonükleotid Redüktaz Büyük Altbirim
RRM2	: Ribonükleotid Redüktaz Küçük Altbirim
TF2H	: İnsan Transkripsiyon Faktörü II
TGF	: Doku Büyüme Faktörü
TNF	: Doku Nekroz Faktörü
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WT	: Yabancıl Tip
XPA	: Xeroderma Pigmentosum Kompleman Grup A DNA Tamir Proteini
XPB	: Xeroderma Pigmentosum Tip B DNA Tamir Proteini
XPC	: Xeroderma Pigmentosum Kompleman Grup C DNA Tamir Proteini
XPD	: Xeroderma Pigmentosum Kompleman Grup D DNA Tamir Proteini
XPF	: Xeroderma Pigmentosum Kompleman Grup F DNA Tamir Proteini
8-ohdG	: 8 Hidroksi Guanozin

## ÖZET

**Altıncılıç E. M. RRM1, RRM2, ERCC2 Gen Polimorfizmleri ile Ateroskleroz ve Tip 2 Diabet arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi İstanbul, 2015.**

Ateroskleroz büyük, orta ve küçük arterlerde plak oluşumu şeklinde kendini gösteren mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Miyokard Enfarktüsü, Anevrizma ve bu olgulara bağlı ölümlerin başlıca sebebi olan Ateroskleroz, yaş, cinsiyet, serum lipid düzeyi, beslenme bozukluğu, hipertansiyon, ailesel yatkınlık, sigara ve alkol tüketme gibi çevresel ve genetik faktörlere bağlı multifaktöriyel bir hastalıktır. Tip 2 Diabet erişkin dönemde insülin intoleransı yada yetersiz insülin sekresyonuna bağlı hiperglisemi şeklinde görülen metabolik bir hastalıktır. Tip 2 Diabet ilerleyen dönemde hiperglisemiye bağlı, kalp-damar hastalığı, nefropati, nöropati, retinopati ve geciken yara iyileşmesi olgularına sebep olmaktadır. Her iki olgunun toplumda görülme sıklıkları giderek artmakla beraber gelişimlerinde rol oynayan moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar doğrudan oksidatif stres yada oksidatif stres derivatiflerinin dolaylı olarak yol açtığı DNA hasarlarının Tip 2 Diabet ve Ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, Tip 2 Diabet ve Ateroskleroza bağlı Koroner Arter Hastalarında, DNA Tamir mekanizmalarından Nukleotid Eksizyon Tamir yolağında bulunan XPD helikaz enzimini kodlayan ERCC2 geni ve DNA sentezinde kullanılmak üzere Ribonukleotidlerden Deoksiribonukleotid sentezinde görev alan Ribonukleotid Reduktaz enziminin alt birimlerini kodlayan RRM1 ve RRM2 gen varyasyonları incelenmiştir. Çalışma sonucunda Hasta ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, Koroner Arter Hastalığı, Tip 2 Diabet, DNA Hasarı, DNA Tamiri, Nukleotid Ekzizyon Tamiri, RRM1, RRM2, ERCC2, Polimorfizm.

## ABSTRACT

**Altinkılıç E. M. Determination of RRM1, RRM2, ERCC2 Gene Polymorphisms in Atherosclerosis and Type 2 Diabetes Mellitus Cases. Yeditepe University Health Sciences Institute, Department of Molecular Medicine. Master Thesis. İstanbul, 2015.**

Atherosclerosis is a very common disease with high mortality of pathological plaque generations in arteries. The main causes of this high mortality are myocardial infarctions and aneurisms caused by atherosclerotic plaques. As a multifactorial disease, atherosclerosis is related to both genetic and environmental factors as age, sex, serum lipid levels, feeding disorders, smoking and drinking. Type 2 Diabetes Mellitus is a metabolic disorder of adults with hyperglycemia caused by insulin intolerance and/or lack of insulin secretion. Within time, Type 2 Diabetes can cause cardiovascular diseases, nephropathies, neuropathies, retinopathies and latency in wound healing. Despite increased incidences, molecular mechanisms have not been elucidated in either of the diseases. Recent findings show that DNA damage by direct oxidative stress or derivatives, may play role in generation of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. To elucidate those informations, we aimed to investigate the relationships of gene polymorphisms in DNA repair pathways with Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. ERCC2, RRM1 and RRM2 genes were investigated in our study, as they code XPD Helicase enzyme in Nucleotide Excision Repair Pathway and subunits of Ribonucleotide Reductase enzyme, respectively. In conclusion, there were no statistically significant differences between patient and control groups in terms of those polymorphisms.

**Key Words:** Atherosclerosis, Coronary Artery Disease, Type 2 Diabetes, DNA Damage, DNA Repair, Nucleotide Excision Repair, RRM1, RRM2, ERCC2, Polymorphism

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroza bağlı olarak gelişen Koroner Arter Hastalığı (KAH) batı toplumlarında ölüm nedenlerinin başında yer alan genetik ve çevresel etmenlerin neden olduğu kompleks (multifaktöryel) bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(1). Bunun yanında genetik temeli tam olarak belirlenmiş lipid metabolizması bozuklukları(2) dışında ateroskleroza yol açan genetik faktörler hakkında bilim dünyasında yeterli düzeyde bilginin mevcut olduğu gözlemlenememiştir(3).

Kalıtımsal ve sonradan kazanılmasına bağlı olarak sınıflandırılan diabette, metabolik bozukluklara bağlı olarak çeşitli mekanizmaların önemli sorumluluklar yüklendiği gözlenmektedir. Son yıllarda ileri glikozilasyon ürünleri (AGE) ve bunların etkileşime girdikleri reseptörleri (RAGE) söz konusu mekanizmaların içerisinde önemli sorumluluklar üstlendiği gösterilmiştir(4,5).

AGE'lerin çeşitli mekanizmalar aracılığı ile toksik etkiler gösterebileceği artık klasik bilgilerimiz içerisinde yer almaktadır. AGE oluşumu glikoz metabolizmasının hızlı aracılığı ile hücre içinde meydana gelir ve söz konusu proteinlerin yapı ve fonksiyonunu değiştirir(4). Diğer taraftan AGE oluşumu ekstraselüler matrikste sekonder lümen daralmasına yol açmaktadır(4,5,6). Son olarak AGE, bağlayan reseptörler ile etkileşerek protrombik yolların aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir(6). Tip 2 Diabetin moleküler mekanizmasının aydınlatılmasında AGE oluşumunun önemli olabileceği gün geçtikçe bilim dünyasında önem kazanmaktadır(4,5,6).

Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu artışı sonucu ortaya çıkan proteaz enzime dirençli olan AGE bileşikleri makrofaj/ monositlerin, kardiyak fibroblastların ve vasküler düz kas hücrelerinin aktivasyonuna neden olarak dokularda geri dönüşü olmayan hasarlara neden olmakta ve bu şekilde kanser ve kardiovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir(7). Söz konusu hücrelerin aktivasyonu DNA oksidasyonu ve zar lipid peroksidasyonunu içeren reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açtığı çeşitli araştırmalar sonucunda kanıtlanmıştır(8).

AGE ürünleri kollagen ve miyelin(9) gibi proteinler ile çapraz bağlar oluşturarak söz konusu proteinlerin elastikiyetini azaltmaktadır. AGE ürünleri genellikle yaşa bağlı olarak ve diabette hızlı bir artış göstermektedir. AGE'ler endotelial zar reseptörlerine



bağlanarak oksidatif strese neden olmaktadır. Endotelial hücrelerin bu şekilde harabiyeti proinflamatuvar yolağı uyarmaktadır. Söz konusu kronik ve düşük derecedeki inflamasyon vasküler endotel hücrelerine zarar vermektedir. AGE teşekkülü diabette mikrovasküler komplikasyonlarında önemli sorumluluklar yüklenmektedir. Ayrıca AGE birikiminin ateroskleroz ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (10).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu 100' den fazla DNA hasarı tanımlanmıştır. Bu hasarların biyolojik önemi henüz açıklık kazanmamakla birlikte 8-hidroksi guanozin' in (8-ohdG) mutasyonuna neden olduğu bilinmektedir(11). Hücre, özellikle kardiyak hücreler tüm bu DNA hasarlarına farklı metabolik yollar ile cevap verir. Ağır DNA hasarları hücrenin apoptozis yolunu aktive ederek hücreyi ölüme götürür. Hücre DNA hasarını DNA tamir mekanizmaları ile tamir edebilir. DNA hasarı replikasyon sırasında tamir edilmezse mutasyona ve sonuç olarak genomik kararsızlığa neden olmaktadır(10,11). DNA'da birçok özgün değişimi içine alan genomik kararsızlık, Koroner Arter Hastalığının, yaşlanmanın bir belirtisi olarak kabul edilmektedir.(12).

DNA hasarı üç şekilde tamir edilmektedir; hasarın tamamen tersine döndürülmesi, Nükleotid Eksizyon Tamiri ve rekombinasyon komplementasyon yolu ile tamir.

Ribonükleotid redüktaz mutasyonu gibi moleküler birtakım göstergelerin saptanması bireysel bazda genomik farklılıklar gösterecek basit ve kısa süre sonra KAH gibi kompleks hastalıklarda günlük uygulamalarda tedavi planlama aşamasında yerini alacaktır. Ribonükleotid redüktaz holoenzimi, dimerize olmuş, ribonükleotid redüktaz M1 ve ribonükleotid redüktaz M2 (RRM1,RRM2) iki altbirimden oluşmaktadır. RRM1 ve RRM2 eşleşmesi planlanan DNA sentezi için önemlidir. RRM1'in DNA tamir aşamasında p53 tarafından düzenlenen p53R2 olarak da bilinen P53 RRM2 ile birlikte fonksiyon gösterdiği de bilinmektedir(13). Ribonükleotid redüktaz DNA sentezi için ribonükleotidleri deoksiribonükleotidlere dönüştürür. Bununla birlikte ribonükleotid redüktaz enzimi ve alt birimleri DNA sentez ve onarımında, deoksiribonükleotid oluşumunun sınırlanmasında kataliz görevini üstlenerek önemli bir adımın gerçekleşmesini sağlamaktadır(14).

Eksizyon tamir çapraz- komplementasyon grup 2 (ERCC2) nükleotid eksizyon tamir (NER) kompleksinin protein komponentidir. ERCC2 büyük bir DNA tamir

proteinidir. Bu genin polimorfizmlerinin DNA tamir mekanizması ve KAH gibi kompleks hastalıkların riski ile ilişkilendirilmiştir(13,14,15).

ERCC2 DNA tamir mekanizmalarından NER yolağı üzerindeki 20' den fazla genle ilişkidir. Çeşitli araştırmalarda bu genin Asp312Asn (Ekson 10) ve Lys751Gln (Ekson23) polimorfizmleri tanımlanmıştır(15).

Bugüne dek elde edilen tüm bu veriler özellikle DNA tamiri ile ilgili genlerin KAH gibi kompleks hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini ve bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda özellikle DNA tamir mekanizmalarıyla direkt bağlantılı oldukları için RRM1, RRM2 ve ERCC2 genlerinin Tip 2 Diabet ve KAH hastalıklarına sebebiyet verebilmesi olası olan gen polimorfizmlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca tanı değeri olduğu bilinen lipid profil düzeylerinin ölçülerek hasta ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırılmaları yapılarak hastalığın tanı, tedavi ve sağkalımıyla ilgili moleküler mekanizmaların önemini gösterilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aterosklerozun Moleküler Mekanizmaları

Ateroskleroz terimi 1904 yılında Felix Jacob Marchand tarafından literatüre kazandırılmıştır. Yunanca “athero = yulaf lapası” ve “sclerosis= sertleşme” anlamlarındaki iki kelimenin birleşiminden oluşmuştur (16).

Ateroskleroz intimanın kronik, progresif ve multifokal bir hastalığıdır. Primer olarak arteriyel bir hastalıktır. İntimada yağ depolanması ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu sonucu gelişen intimal kalınlaşma ile karakterizedir ve enflamasyon, skar oluşumu ve kalsifikasyon ile ilişkilidir (17,18). Tüm bu olayların sonucunda, lümeninde stenoz ve ardından trombotik oklüzyon ve /veya emboli gelişir.

Aterosklerozun risk faktörleri arasında serum kolesterol düzeylerinde artış, diabetes mellitus, sigara, erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, sistemik kronik enflamasyon ve henüz tam netleşmeyen genetik faktörler yer almaktadır.

Aterosklerozun çok erken yaşlarda başladığı otopsi ve radyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir (19).

Aterosklerozun ilk görülebilen lezyonu “fatty streak= yağlı çizgilenme” olarak adlandırılır. Yağlı çizgilenme intimada yağ yüklü makrofajların birikmesi sonucu oluşur (20). Bu makrofajlar köpüğe benzer görünümünden dolayı “köpük hücreleri” adını almışlardır.

#### 2.1.1.Ateroskleroz Mekanizması

Aterogenez ve aterosklerozun oluşum teorisi, endotel hücrelerinin, arter duvarındaki düz kas hücrelerinin, monositlerin, trombositlerin ve lipoproteinlerin etkileşimi ile açıklanmaktadır. Erken aterosklerotik lezyonların oluşmasında 3 önemli faktör düşünülmektedir. Bunlar; lipid metabolizma bozuklukları, vasküler hücre aktivasyonu ve enflamasyondur ve bunların etkileşimleri sonucunda da yağlı çizgilenmelerin oluştuğu düşünülmektedir (21-24).

##### 2.1.1.1.Endotel Disfonksiyonu

Aterosklerozun patogenezindeki ilk olay endotel disfonksiyonudur. Endotel, damar duvarında geçirgenliği belirleyen, damar lümenindeki hemostazı kontrol eden ve salgıladığı vazoaaktif maddeler yoluyla damar tonusunu ve bağ doku yapımını kontrol

eden bir organ olarak adlandırılabilir (25). Kronik hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, sistemik hipertansiyon ve hiperglisemi gibi faktörler endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonu sonucu endotel hücreleri aktive olur ve adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- $\alpha$ ), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır. Adezyon molekülleri; Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü 1 ve 2 (ICAM-1, ICAM-2), Trombosit/ endotel hücre adezyon molekülü (PECAM), selektinler (E-Selektin; endotel üzerinde, P-Selektin; trombosit üzerinde, L-Selektin; lökosit üzerinde) ve kadherinler olarak sınıflanabilir. Selektinler, endotel üzerinde, lökositlerin sıçrama ya da yuvarlanma şeklindeki hareketlerini uyarır (26). Endotel disfonksiyonu geliştiğinde, vazodilatör etkiye sahip nitrik oksit (NO) salınımı azalacağından dolayı vazokonstriksiyon gelişir. Aynı zamanda oksijen radikalleri üretimi artar. Damar duvarının geçirgenliği artar ve lipoproteinlere geçirgenlik kazanır. Doku faktörünün ekspresyonuna bağlı tromboz gelişir ve hasara bağlı olarak adezyon moleküllerinin ekspresyonu, kemokin ve sitokin salınımı artar ve trombositlerin ve enflamatuvar hücrelerin damar duvarına adezyonu artar (27). Aktive olmuş endotel hücreleri aynı zamanda PDGF (platelet-derived growth factor) gibi büyüme faktörlerini salgılayarak vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve negatif yüklü proteoglikanlardan zengin ekstraselüler matriks depolanmasına neden olmaktadır. Yağlı çizgilenmelerin özellikle bu intimal kalınlaşma bölgelerinde olduğu bilinmektedir. Bu bölgede negatif yüklü proteoglikanların pozitif yüklü LDL partiküllerine bağlandığı ve makrofajların da LDLyi fagosite ettiği düşünülmektedir (28).

#### **2.1.1.2. LDL Oksidasyonu ve Lipid Birikmesi**

İnterstisyel boşlukta yağ depolanabilmesi için bir yağ kaynağına ihtiyaç vardır. Bu kaynak dolaşımdaki yağlardır. Dolaşımdaki yağların depolanması özellikle yüksek kolesterol düzeyleri ile ilişkilidir (21,29). Kolesterol kanda değişik formda lipoproteinler olarak dolaşmaktadır ve bunlardan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ateroskleroz oluşumunu artırırken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün damar duvarından ters transportuna neden olarak ateroskleroza karşı koruyucu rol oynamaktadır. LDL damar duvarına girmeden önce reaktif oksijen türevleri tarafından oksitlenir (okside LDL) (24,30). Okside LDL'nin yapısındaki apo -B100 değişikliğe uğradığı için LDL 'nin makrofajlarda fagositoz hızı yüksektir ve böylelikle intima

içerisinde hapsolurlar. Okside LDL kemokinlerin sitokinlerin adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyarır.

### **2.1.1.3. Enflamasyon**

Aterosklerozda damar duvarında depolanmış lipidlere doğru aktive olmuş enflamatuvar hücreler yönlenmektedir (23,24,29). Dolaşımdaki lökositler karakteristik olarak lipid akümülyasyonunun olduğu damar duvarındaki bölgelerde tutulurlar. Başlangıçta bu lökositler monosit halindeyken aktive olduklarında makrofajlara dönüşürler. Lökosit aktivasyonu vasküler hücrelerden salınan kemokinler yoluyla olmaktadır. Monosit kemokin proteini-1 (MCP-1) endotelden okside LDL ve çeitli uyarılarla salınır. MCP-1 monositlerin seçici yönlendirilmiş göçünü sağlamaktadır. Lökositler üzerindeki CXCR2'e bağlanan bir molekül olan interlökin-8 de deneysel ateroskleroz oluşumunda rol oynamaktadır (30). IL-1, TNF $\alpha$ , CRP gibi sitokinler, adezyon moleküllerinin salınımını artırır ve endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar ve trombojenisiteyi artırırlar. CRP aynı zamanda monositleri uyararak koagülasyonda rol oynayan doku faktörü salınmasını artırır. Tüm bunlar sonucunda lipid akümülyasyonunu tehlike sinyali olarak algılayan köpük hücreleri proinflamatuvar hücrelerden olan helper tipi T lenfositleri gibi daha fazla inflamatuvar hücre tutulumuna neden olurlar. Helper T lenfositleri ise IFN- $\gamma$  ve IL-2 gibi sitokinlerin salınımına neden olarak monositlerin aktive makrofaj haline dönüşmesini sağlarlar. Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak, bazı yağlı çizgilenmeler fibrin ve yağ içeren gerçek aterosklerotik plaklara dönüşürler. Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Aterosklerotik plağın önemli kısmını hücre dışı matriks kısmı oluşturur. Düz kas hücrelerinden fazla miktarda kollajen üretimini sağlayan uyarılar; PDGF ve TGF- $\beta$ ' dir. Hücre dışı matriksin birikiminde de matriks moleküllerinin biyosentezinin matriks metalloproteinazlarla (MMP) dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin MMP' larla yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Fibröz başlıkta bir yandan düz kas hücreleri tarafından ekstrasellüler matriks yapımı devam ederken diğer taraftan makrofajlar tarafından

üretilen proteinazlar tarafından bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilmektedir (31).

### **2.1.2. Ateroskleroz ve Genetik**

Ateroskleroz aile öyküsü olan bireylerde, ateroskleroz ile ilişkili olayların gelişebileceği öngörülmektedir. Birçok deneysel ve klinik çalışmada aterosklerotik plak oluşumuna ve progresyonuna neden olduğu tespit edilen genetik varyasyonlar rapor edilmiştir (32-34). Ancak tek bir gen lokasyonundan ziyade, birçok gen etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir. Çok yakın Genome Wide Association Studies (GWAS) (35) da ateroskleroz gelişiminde etkili olan genetik varyasyonlar bizlere sunulmuştur. Genetik varyasyonların aterosklerozla ilişkili olduğuna yönelik yapılan ilk çalışmalar ABO kan grupları ile yapılan çalışmalardır. O kan grubu dışındaki kan gruplarında miyokardiyal enfarktüs ve periferik damar hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir (32). LDL reseptörlerini (LDLR) kodlayan genin yokluğunda familial hiperkolesterolemi hastalığı tanımlanmıştır. LDLR, LDL'nin yapısında bulunan Apolipoprotein B (ApoB)'ye bağlanarak kandan LDL ve IDL alımını sağlar. LDLR'yi kodlayan genin homozigot yokluğunda 20 yaş altı kişilerde ateroskleroza bağlı miyokardiyal enfarkt ve ölüm olduğu bildirilmiştir. LDLR gen polimorfizmleri sonucunda da ateroskleroz riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32,36).

Apolipoprotein E (ApoE) kandan şilomikron ve VLDL kalıntılarının alımı için gereklidir. ApoE alel varyasyonları E2, E3 ve E4 olarak sınıflanmıştır. E4 alel varyasyonu toplumda %30 oranında görülür ve artmış kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (32,34).

LPA apolipoprotein A'yı kodlayan gendir. Apo A'nın fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte tromboz gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir ve yine Apo A'nın artması ateroskleroz riskini arttırmaktadır (37,38).

VLDL şilomikron ve HDL sentezinde yer alan APOA5 ve SORT1 genlerinin de aterosklerozda etkin olduğu gösterilmiştir (22,24).

LDLR'yi parçalayan proprotein konvertaz subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) geninin varyasyonları sonucu LDLR düzeylerinin değiştiği ve sonucunda da serum ve doku kolesterol düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir (39,40).

Kolesteril ester transfer proteini (CETP), kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin VLDL, LDL ve HDL arasında hareket etmesini sağlayan bir enzimdir.

CETP'nin HDL düzeylerini düşürerek ateroskleroz riskini arttırdığı düşünülmektedir (41).

İnflamasyon ile ilgili genlerdeki varyasyonların da ateroskleroz riskini arttırdığı yönünde çalışmalar vardır. Bu genlerden bazıları ALOX5, ALOX5AP, LTA4H, LTC4S ve CD134 (OX40) kodlayan gen olarak sıralanabilir (32,42,43,44).

Kanda homosistein düzeylerinin artması vasküler hasara, ateroskleroza, tromboza, koroner arter hastalığına ve inmeye neden olmakta ve bunun sebebinin de endotelial disfonksiyon olduğu savunulmaktadır (45,46). Homosistein mekanizmasında yer alan MTHFR, MS (methionine synthase) ve CBS (cystathionine-beta-synthase) gibi genlerdeki varyasyonların önemli olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, ateroskleroz moleküler mekanizması çok faktörlü olan ve sonucunda inme, koroner arter hastalığı ve ölümün olduğu ciddi bir antitedir. Tedavisine yönelik birçok çalışma yapılsa da tartışılacak ve araştırılacak bir çok yönü vardır.

## **2.2.Diabetes Mellitus**

Diabetes Mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize, etiyolojisinde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gibi birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır (47). Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında 20 yaş üzeri erişkinlerde yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP I) 'in tekrarı olan ve 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP II'nin sonuçlarına göre diyabet prevalansı %7,2'den, % 13,7'e yükselmiştir (48,49).

Makrovasküler hastalık diyabetteki başlıca mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabette ateroskleroz gelişiminin hızlanmasında rol olan faktörlerle ilgili çalışmalar yıllardır devam etmektedir. Bununla birlikte, hem patojenik ateroskleroz mekanizmalarının hem de akut klinik olaylara yol açan tetikleyici mekanizmaların arkasındaki kavramlar son 20 yılda büyük ölçüde değişmiştir. Günümüzde aterosklerozun yaşla kaçınılmaz olarak ilerleyen dejeneratif bir süreç değil de kronik bir inflamatuvar süreç olduğu tamamen kabul edilmiştir. Damar tıkanıklığının derecesi değil plak rüptürü veya erezyonunun akut kardiyovasküler olayların çoğunluğundan sorumlu olduğu gerçeği de kabul edilmektedir. Diyabet büyük olasılıkla aterosklerozun

karakteristik kronik inflamatuvar sürecinde rol oynamakta ve bu süreci hızlandırmaktadır (50).

ABD’de diyabet, kardiyovasküler hastalık sonucu gelişen çok daha yüksek mortaliteyle birlikte en sık rastlanan yedinci ölüm sebebi olarak gösterilmektedir (51). Çeşitli etnik ve ırksal grupları kapsayan birçok prospektif çalışmada, diyabetik kişiler arasında koroner arter hastalığı (KAH) mortalitesinin 2-4 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Diyabet ayrıca, şiddetli karotis aterosklerozu olasılığını da arttırmaktadır (52) ve diyabet hastalarında inmeye bağlı mortalite yaklaşık 3 kat artış göstermektedir (53). Ayrıca, diyabet hastaları klinik olaylar geliştirdiklerinde diyabetik olmayan hastalara göre daha kötü bir prognoza sahiptir (54). Her biri, diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin büyük bir kısmından sorumlu olan retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar da bu makrovasküler komplikasyonlarla kenetlenmiştir. Dolayısıyla diyabet, bir glukoz metabolizması problemi olmasına karşın, Amerikan Kalp Derneği (AHA) yakın bir zaman önce şu açıklamada bulunmuştur; “Diyabet kardiyovasküler bir hastalıktır” (53).

Diabetes mellitus insülin salgısı, insülin etkisi yada her ikisinde meydana gelen arızaların sonucunda oluşan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarındaki bozulmalarla birlikte gelen kronik hiperglisemi ile karakterize olmuş metabolik bir hastalıktır. Diyabetin ortaya çıkmasında değişik patogenetik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (Tablo2-1). Tip 1 diyabetin oluşmasında primer olay otoimmün mekanizma ile veya bilinmeyen bir şekilde beta hücrelerinin harabiyeti ile insülin eksikliğinin ağır bir şekilde ortaya çıkması; tip 2 diyabette ise beta hücre yetersizliğine bağlı insülin sekresyonunda bozulma ve hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle insülin etkisindeki azalmadır. Hiperglisemiye bağlı gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazı durumlarda polifaji, görmede bulanıklık, infeksiyonlara eğilim ve büyümede gerilik olarak sayılabilir. Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları körlüğe kadar ağırlaşabilen retinopati, böbrek yetersizliğine neden olabilen nefropati, ayak yaraları ve amputasyona yol açabilen nöropati ve damar hastalığı, kardiyovasküler, genitouriner ve gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir. Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler, periferik damar hastalıkları, hipertansiyon ve hiperlipidemi diyabeti olmayanlara göre oldukça sıktır (55,56)



**Tablo 2-1: Diabetin Sınıflandırılması (57)**

<p><b>Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus-İDDM)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmün (Tip 1A)</li><li>• İdiyopatik (Tip 2B)</li></ul> <p><b>Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus-NİDDM)</b></p> <p><b>Diğer Spesifik Tipleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Beta hücrelerinde aşağıdaki mutasyonlarla karakterli genetik defektler:<ol style="list-style-type: none"><li>Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü (HNF) 4 α-kromozom 20 (MODY 1)</li><li>Glukokinaz- Kromozom (7) (MODY2)</li><li>Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü (HNF) 1 α- Kromozom 12 (MODY3)</li><li>Mitokondriyal DNA</li><li>Diğerleri</li></ol></li><li>İnsülin etkisinde genetik defektler (örneğin tip A insülin direnci)</li><li>Ekzokrin pankreas hastalıkları: pankreatit, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokratosis</li><li>Endokrinopatiler: Cushing sendromu, akromegali, feokromasitoma, hipertiroidizm, glukagonoma, somatostatinoma</li><li>İlaçlar veya kimyasallar: glukokortikoidler, tiazidler, nikotinik asitler ve diğerleri</li><li>Enfeksiyonlar: konjenital kızamıkçık, sitomegalovirüs, koksakivirüs ve diğerleri</li><li>İmmün aracılıklı diyabetin sık olmayan formları: "Stiff man" sendromu, anti-insülin reseptör antikorları</li><li>Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar: Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu ve diğerleri</li></ol> <p><b>Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelik Diabeti)</b></p>
--

### 2.2.1. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus bütün toplumlarda ve ırklarda görülebilen özellikle batı toplumlarının yaklaşık %3-5'ini ilgilendiren metabolik bir bozukluktur. Değişik toplumlar ve farklı etnik gruplar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimo'larda ve anakıtada yaşayan Çinli'lerde bu oran %1 dolaylarında iken Avusturya'daki 'Aborgine'lerde, Amerika'daki 'Pima' kızılderelelerinde, Mikronezya'daki 'Nauruan'larda %20-45 arasında bulunabilmektedir (57). Değişik toplumdaki bu denli farklı prevalans oranlarının nedeni genetik belirleyiciler yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri olabilmektedir. 1998 yılında A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, A.B.D. popülasyonunun yaklaşık %6 civarında (50 yaşın üzerinde muhtemelen %10-15'lere çıkan oranlarda) diabetes mellitus tanı kriterlerine uyduğunu ve bunların üçte birinden fazlasına tanı konmamış olduğu tahmininde bulunmuştur. Hasta sayısının 21. yüzyıl başladığında da artmaya devam ettiği ve şu an için her yıl ortalama 800.000 yeni hasta düzeylerine ulaştığı tahmin edilmektedir.

### 2.2.2. Tip1 ve Tip 2 Diabetin Moleküler Mekanizmaları

#### 2.2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus, insüline bağımlı (İDDM) veya juvenil diyabet olarak adlandırılmaktadır (58). Tip 1 Diabetes Mellitusun total insülin yetmezliğine bağlı olarak ve genellikle 30 yaşın altında başladığı ve tüm diyabetik vakalar arasında %10 oranında olduğu bilinmektedir. Erken yaşlarda genellikle poliüri, polidipsi, polifaji ve

hızlı kilo kaybı gibi semptomlarla aniden başlamaktadır. Tip 1 diyabet absöls insölin eksikliğiyle sonlanan pankreasın langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücrelerinin kaybı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Çocukluk çağında en sık görölen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır (59).

Tip 1 diyabet etiyopatogenezinden sorumlu birçok faktör tanımlanmıştır. Tip 1 etiyolojik olarak otoimmün ve idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır; bazı kaynaklarda tip 1A ve tip 1B diyabet olarak da isimlendirilmektedirler (60).

Otoimmün tip 1 diyabeti (Tip 1A), tüm diyabetiklerin %5-10'unu oluşturan diyabet tipidir. Daha önce insöline bağımlı diyabet olarak adlandırılmış olan bu diyabet şekli, pankreas beta hücrelerinin otoimmün olay sonucu harabiyetinden ortaya çıkmaktadır. Beta hücresinin otoimmün ölümlüne ilişkin belirtiler ICA-adacık hücresi antikoru (Islet Cell Antibody), insöline karşı otoantikorlar (IAA), glutamik dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfataza karşı otoantikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Tip 1 diyabetiklerde hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu antikorlardan bir veya birkaçı %85-90 olguda pozitif bulunabilmektedir. Tip 1 diyabet ayrıca HLA genleriyle yakından ilişki içindedir. DQA ve DQB genleri ile bağları vardır. HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı artırabilir veya koruyucu özellik gösterebilirler. Tip 1 diyabetin bu otoimmün formu beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı insanlarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümlü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilir. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve infeksiyon gibi hallerde aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu aniden kliniğın değiştigi bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi ve ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta yaşam için insölin gerektirmeseler de sonunda mutlaka insölin tedavisine bağımlı hale gelirler. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak, gerçekte bu kişiler tip 1 diyabetirler. Bu klinik şekle verilen özel ad LADA'dır. (Latent Autoimmune Diabetes of Adult/ Erişkinin gizli otoimmün diyabeti).

### 2.2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus, insüline bağımlı olmayan (NIDDM) veya erişkin diyabet olarak adlandırılmaktadır (58). Tip 2 diyabet poligenik kalıtmı, başlamasında sıklıkla obeziteye ilişkin veya obezite olmadan da varolan insülin rezistansı bulunan, beta hücrelerinin bu rezistansı kompanse etmek için rölatif fazla insülin salgıladığı ve hastalık ilerledikçe insülin salgılama fonksiyonunda zaten bozukluk olan beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesinin daha da azalıp, hipergliseminin artıp kısır bir döngü yarattığı metabolik bir hastalıktır (61). Tip 2 Diyabet gelişiminde rol oynayan çok çeşitli risk faktörleri gösterilmiştir (Tablo 2-2) (62).

**Tablo 2-2: Diabet Risk Faktörleri (63)**

<p><b>A. Değiştirilebilir Risk Faktörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Obezite (VKİ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li><li>b. Santral Obezite</li><li>c. Sigara</li><li>d. Azalmış Fiziksel Aktivite</li><li>e. Diyet içeriğinde liflerin azlığı ve doymuş yağların fazlalığı</li></ul> <p><b>B. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Irk/etnik köken</li><li>b. Yaş (≥45)</li><li>c. Cinsiyet</li><li>d. Genetik faktörler</li><li>e. Ailede Tip 2 Diyabet öyküsü</li><li>f. Gestasyonel diyabet veya 4 kg.<sup>3</sup> dan ağır bebek doğurma öyküsü</li><li>g. Hipertansiyon öyküsü (erişkinler için ≥140/90 mmHg)</li><li>h. BAG ve BGT tespit edilmiş olanlar</li><li>i. Dislipidemi öyküsü (HDL kolesterol ≤35 mg/dl ve/veya trigliserid ≥250 mg/dl)</li><li>j. Düşük doğum ağırlığı öyküsü</li><li>k. Polikistik over sendromu öyküsü</li></ul>
--

Hiperglisemiye bağlı olarak İleri Glikozilasyon Ürünlerinin (AGE) ve Şeker Alkollerinin (Polyol yolağı) meydana gelmesi, çeşitli Diabetik patolojilere neden olur. AGE ürünleri proteaz aktivitesine direnç gösteren glikozillenmiş proteinlerdir ve bu

sebeple temizlenmeleri güçtür(6,8). Dokularda biriken AGE ürünleri, doğrudan yada immünolojik reaksiyona neden olarak doku ve organ hasarı meydana getirirler. Polyol yolağı ile meydana gelen şeker alkollerini glukozdan ve fruktozdan osmotik olarak daha aktiftirler ve bu sebeple doku ve organlarda hasara neden olurlar(63). Bunların haricinde bozulan karbonhidrat metabolizması sonucu meydana gelen metabolik sendrom da Diabetin patolojik sonuçları arasında yer almaktadır(64).

Tip 2 diyabetin nadir görülen bir tipi olan MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young/ Gencin erişkin tipte başlayan diyabeti), subtipleri olan otozomal dominant geçiş gösteren genç yaşlarda insülin sekresyonu defekti ile seyreden fakat tedavisinde hemen hiçbir zaman insülin gereksinimi duyulmayan, sorumlu gen lokuslarının kesin olarak gösterildiğı bir diyabet tipidir. MODY dışı klinikte yaygın olarak görülen Tip 2 diyabetin genetiğı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Poligenik kalıtım gösterir ve hastalık olarak ortaya çıkmasında çevre faktörlerinin özellikle obezite ve sedanter yaşamın neden olduğu insülin rezistansının tetik çekici faktör olduğu kabul edilir. Hastalığın ortaya çıkması için predispozan faktörler dışında pankreas beta hücresinde genetik bir defektin var olması gerektiğı görüşü de yaygın olarak kabul edilir (65).

### **2.3.DNA Tamir Mekanizmaları**

DNA hasarı hücre içinde doğal yollarla meydana gelen yada ekzojen kaynaklı fiziksel ve kimyasal ajanların DNA 'nın yapısında meydana getirdiğı değişikliklerdir(66). DNA tamir mekanizmaları DNA 'nın yapısında meydana gelen bu değişikliklerin düzeltilmesi ve kalıtsal materyalin korunmasından sorumludur. DNA tamir mekanizmaları 5 başlık altında sınıflandırılmaktadır(67,68);

**Direkt tamir:** Fotolizaz aktivitesi ile primidin dimerlerinin ayrılması, DNA metiltransferaz aktivitesi ile O-6-metilguanin tamiri, DNA Ligaz aktivitesi ile tek zincir kırıklarının tamiri.

**Eksizyon tamiri:** Baz eksizyon tamiri (BER), Nukleotid eksizyon tamiri(NER) ve Hatalı eşleşme tamiri (MMR) yokluklarıyla hasarlı bölgelerin kesilip çıkarılması.

**Rekombinasyonel tamir**

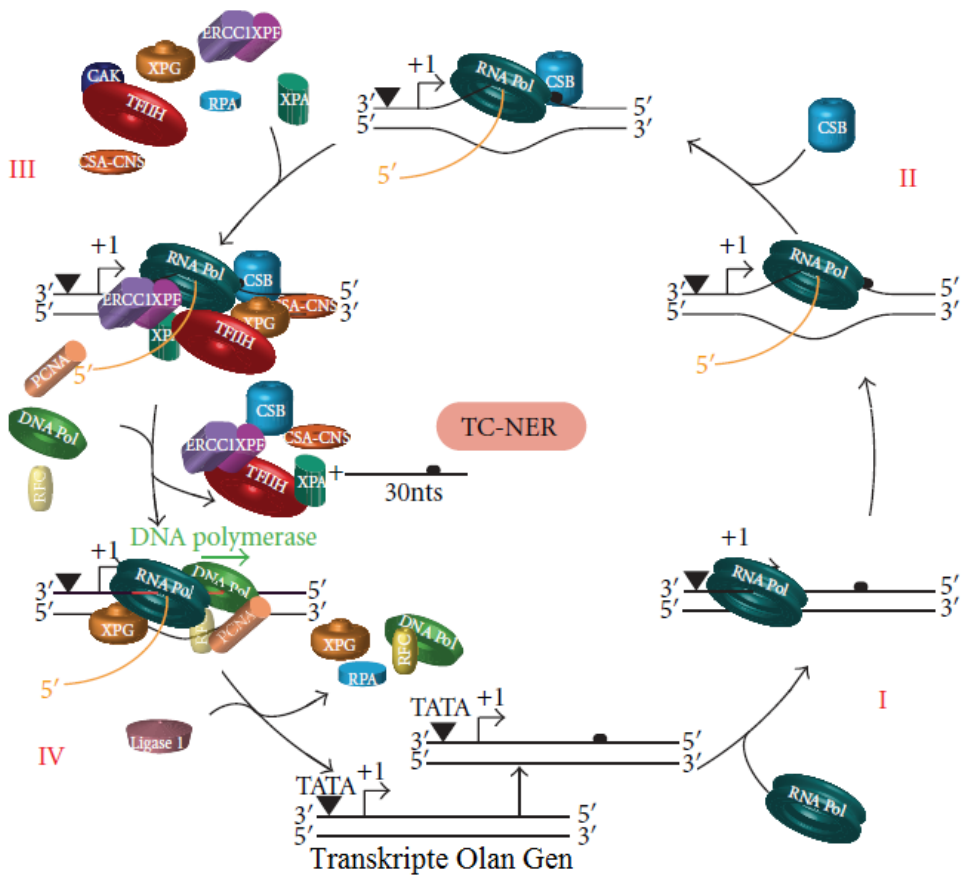
**SOS tamiri**

**İkili zincir kırıklarının tamiri:** Homolog rekombinasyon (HR), Serbest uçların non-homolog bağlanması (NHEJ)(68).

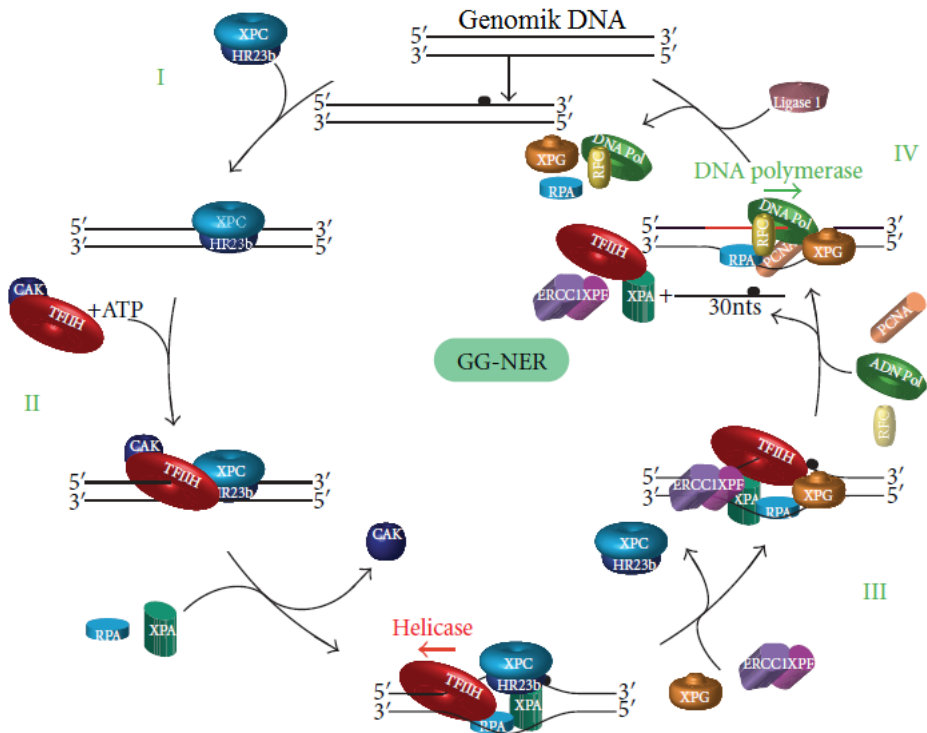
### 2.3.1. Nükleotid Eksizyon Tamiri

Nükleotid eksizyon tamiri (NER) kimyasal (polisiklik hidrokarbonlar) yada fiziksel (UV radyasyon) ajanlardan ötürü meydana gelen ve heliks yapısını bozan DNA lezyonlarının oligonükleotid dizileri halinde kesilip çıkarılması esasına dayanır. Yaklaşık olarak 30 farklı tamir faktörünü içeren NER mekanizması uyarana bağlı olarak değişen iki alt türe sahiptir (Şekil 2-1, Şekil 2-2) ve 3 aşamada gerçekleşmektedir (69);

- a. Hasarlı bölgenin tanınması: NER yolağının ilk adımı olan hasarlı bölgenin tanınması transkripsiyon esnasında (transcription coupled- NER) yada eksojen kaynaklı uyarım (global genomic- NER) sonucu XPC-HR23B protein kompleksinin DNA üzerine bağlanmasıyla başlar. XPC-HR23B kompleksi hasar tanıma özelliğine sahiptir ve hasar bulunmuyorsa DNA dan ayrılmaktadır(69,70).
- b. Hasarlı bölgenin eksizyonu: Hasarlı bölge tanındıktan sonra XPA-RPA protein kompleksi XPC-HR23B kompleksiyle birleşir ve hasarlı bölge üzerine sıkıca bağlanmasını sağlar. Meydana gelen bu dörtlü yapıya TF2H transkripsiyon faktör kompleksi tutunur. TF2H kompleksini meydana getiren XPB ve XPD proteinleri tarafından hasarlı bölge helikaz aktivitesiyle yaklaşık 30 nükleotid uzunlukta açılır. Son olarak XPF-ERCC1 protein kompleksi açılan ipliği sırasıyla 3' ve 5' yönlerinden endonukleaz aktivitesiyle kesmektedir(69,70,71).
- c. Oluşan boşluğun doldurulması: eksizyon ile oluşan yaklaşık 30 nükleotidlik boşluk DNA polimeraz  $\delta$  ve  $\epsilon$  tarafından doldurulur. DNA ligaz 1 tarafından sentezlenen fragment ile genomik DNA 'nın uçları birleştirilerek tamir süreci tamamlanmaktadır(69,71).



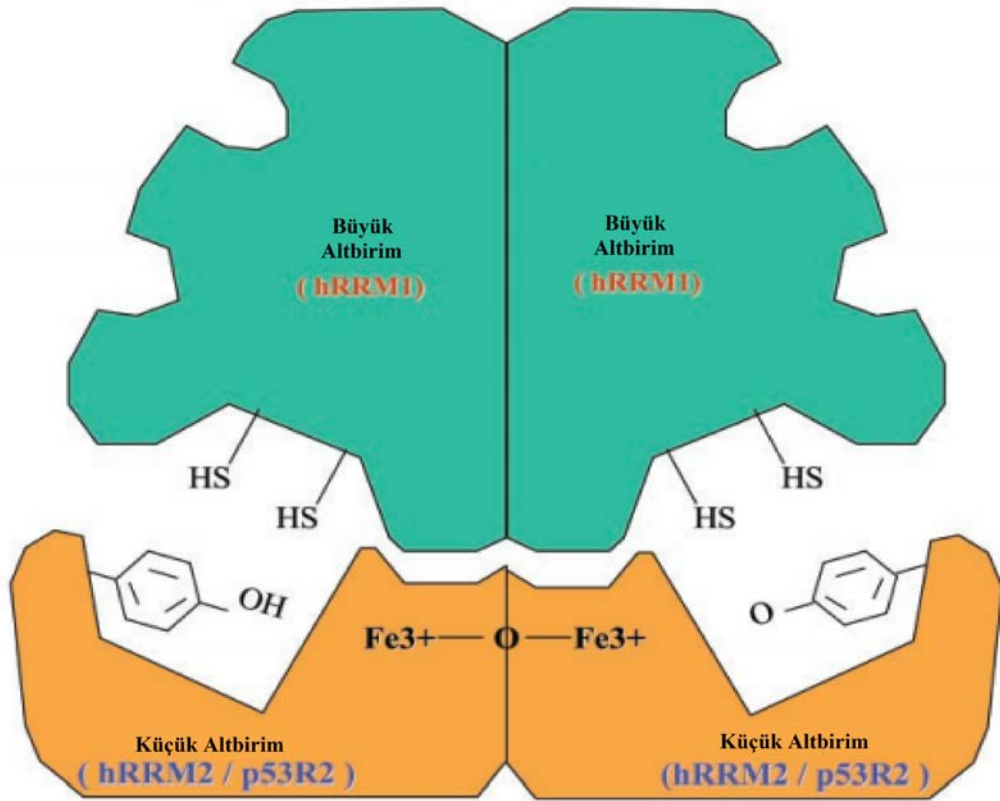
Şekil 2-1: Transkripsiyona Bağlı Onarım(69)



Şekil 2-2: Global Genomik Onarım(69)

## 2.4. Ribonükleotid Redüktaz

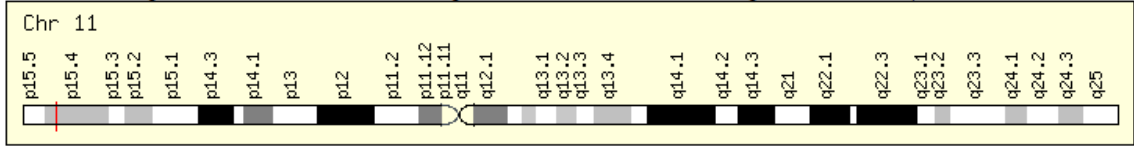
İnsan Ribonükleotid Redüktaz enzimi (hRR) DNA sentezinde kullanılmak üzere ribonükleotidlerden deoksiribonükleotid sentezini katalizleyen tetramerik bir enzimdir, iki büyük altbirim (RRM1) ve iki küçük altbirimin (RRM2) birleşmesinden meydana gelir. Büyük altbirim substrat spesifik katalitik kısımlarını ve allosterik efektörlerin bağlandığı regülatör kısımlarını içermektedir. Küçük altbirim aktif bölgeyi ve fonksiyon için gerekli olan ferrik demir iyonu ve sabit bir tirozin kalıntısı içermektedir(Şekil 2-3) (72,73).



Şekil 2-3: Ribonükleotid Redüktaz Enzimi Yapısı(72)

### 2.4.1. Ribonükleotid Redüktaz M1 (RRM1)

RRM1 geni bölünen hücrelerin S fazında DNA sentezi için gerekli deoksiribonükleotidlerin sentezlenmesinde görev alan Ribonükleotid Redüktaz enziminin büyük altbirimini kodlamaktadır(73,74). Ribonükleotid Redüktaz M1 792 amino asitten meydana gelir, insan genomunda 11. Kromozomun p15.5 bölgesinde kodlanmıştır (Şekil 2-4) (75).



**Şekil 2-4: RRM1 Geni 11. Kromozom Üzerinde Yerleşimi (75)**

#### 2.4.2. Ribonükleotid Redüktaz M2 (RRM2)

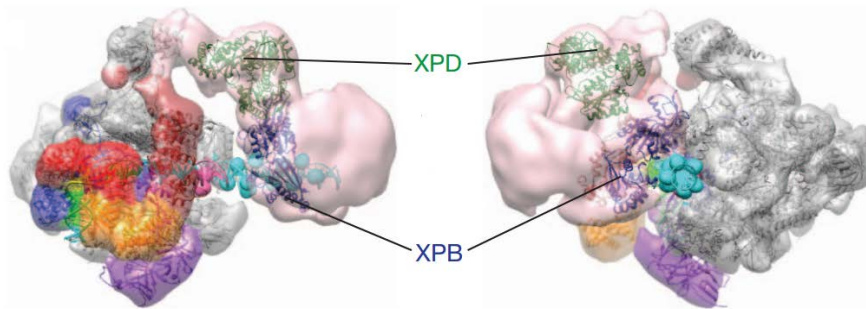
RRM2 geni Ribonükleotid Redüktaz enziminin küçük altbirimini kodlamaktadır. M2 küçük altbirimi p53 ile birlikte fonksiyon göstererek (p53R2) DNA tamirini regüle etmektedir(76,77). Ribonükleotid Redüktaz M2 389 amino asitten meydana gelir, insan genomunda 2. Kromozomun p25.1 bölgesinde kodlanmıştır (Şekil 2-5)(78).



**Şekil 2-5: RRM2 Geni 2. Kromozom Üzerinde Yerleşimi (78)**

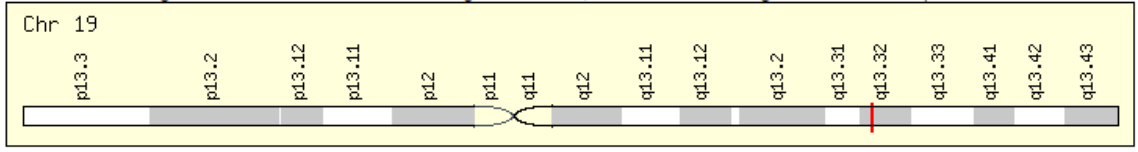
#### 2.5. Eksizyon Tamiri Çapraz Komplement 2

ERCC2 geni Nükleotid eksizyon tamiri yolağında yer alan XPD proteinini kodlamaktadır. XPD proteini TF2H transkripsiyon faktör kompleksinin bir üyesidir ve ATP bağımlı helikaz aktivitesi ile hasarlı bölgenin açılarak ayrılmasında (eksisyon) görev alır (Şekil 2-6)(79). DNA tamir mekanizması haricinde transkripsiyon, apoptoz ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. 760 amino asitten meydana gelen ERCC2, 19. Kromozomun q13.32 bölgesinde kodlanmıştır (Şekil 2-7) (79).



**Şekil 2-6: XPD Proteininin TF2H Kompleksi Üzerinde Yerleşimi(80)**





**Şekil 2-7: ERCC2 Geni 19. Kromozom Üzerinde Yerleşimi (81)**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Örnek Seçimi Ve Tanımı

Çalışma Ateroskleroz Hasta grubu, Tip 2 Diabet Hasta grubu ve Sağlıklı Kontrol grubu olmak üzere 3 gruptan oluşmaktadır. Örnekler Marmara Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından, klinik muayene ile tanımlanmış olup, Hasta ve Kontrol grupları için kan örnekleri Rutin kontrol, Koroner By-Pass ameliyatı yada klinik muayene sırasında 5ml miktarda, EDTA' lı tüplerle toplanmıştır.

**Koroner Arter Hastalığı Hasta Grubu:** Hastalar Miyokard Enfarktüsü geçirmiş, yada EKG, Efor Testi, Miyokard Sintigrafisi ve Koroner Anjiyografi ile Miyokard Enfarktüsü riski görülen kişilerden seçilerek gruba dahil edilmiştir.

**Tip 2 Diabet Hasta Grubu:** Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve yüksek GlikeHemoglobin değerleri (HA1c> %6) ile Diabet teşhisi konan kişiler seçilerek gruba dahil edilmiştir.

**Kontrol Grubu:** Klinik inceleme sonucunda Miyokard Enfarktüsü riski ve Diabet gelişimi görülmeyen, ailesinde erken yaşta Koroner Arter Hastalığı ve Tip 2 Diabet Hastalıklarına rastlanmamış kişiler seçilerek gruba dahil edilmiştir.

#### 3.2.Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

##### 3.2.1.Kullanılan Sarf Malzemer

DNA İzolasyon kiti (iPrep Purelink), 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.

##### 3.2.2. Kullanılan Cihazlar

DNA İzolasyon Robotu (iPrep Purelink, Invitrogen), NanoDrop 2000 Spektrofotometre (Thermoscientific), Real Time PCR (Fast Real Time 7500, Applied Biosystems), Plate Santrifüj (Hettich), +4 C<sup>0</sup> Buzdolabı (Haier), -20 C<sup>0</sup> Buzdolabı (Haier), Ultra saf su cihazı (Purelab option Q), Vorteks (V.I. Plus Biosan), Pipet Takımı (Denville Scientific).

### 3.3.Yöntemler

#### 3.3.1.Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol gruplarından EDTA' lı tüplere alınan kan örnekleri DNA izolasyonu yapılanakadar +4C<sup>0</sup> buzdolabında muhafaza edilmiştir. Örneklerin DNA izolasyonu, iPrep DNA ekstraksiyon robotu (Invitrogen) ile iPrep kandan genomik DNA izolasyon kiti (iPrep gDNA Blood kit) kullanılarak yapılmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol olgularından periferik venöz kan, 5 cc'lik EDTA'lı tüpe alınmıştır. Kandan DNA izolasyonu için Invitrogen DNA izolasyon kiti (*iPrep<sup>TM</sup> PureLink<sup>TM</sup> gDNA Blood Kit*) kullanılmıştır. Bu sistem her bir örnek için 350µl periferik kan kullanılarak bir çalışmada 13 örnekten DNA izolasyonu yapma kapasitesine sahiptir. Kitin içerisindeki prosedür Invitrogen iPrep İzolasyon Cihazına uygun olarak uygulanmıştır. iPrep<sup>TM</sup> İzolasyon Cihazı ChargeSwitch<sup>®</sup> Teknolojisine (CST<sup>®</sup>) göre çalışmaktadır. Bu sistem, ortamdaki tamponun pH'ı üzerinden değiştirilebilir yüzey yüküne bağlı manyetik boncuk tabanlı bir teknolojidir. Düşük pH durumunda CST boncukları negatif yüklü nükleik asit iskeletine bağlanan bir pozitif yüke sahiptir. Bu nedenle proteinler ve diğer kontaminantlar bağlanamaz ve sıvı yıkama tamponu ile yıkanılır. Nükleik asitleri temizlemek için; boncuk yüzeyinin yükü, pH'ı düşük tuzlu yıkama (elution) tamponu kullanılarak pH 8,5'e yükseltilecek nötralize edilir. İzole edilmiş nükleik asit hemen yıkama tamponuna geçer ve uygulamalarda kullanılmak üzere hazır hale gelmiş olur. Bu kapalı sistem içerisinde DNA izolasyon işlemi 45 dakika içerisinde gerçekleşmiş ve bu işlem sonunda yaklaşık 150 µl DNA elde edilmiştir. Saflaştırılarak sulandırılmış DNA örnekleri ependorf tüplere alınmış, +4C<sup>0</sup> buzdolabında muhafaza edilmiştir.

#### 3.3.2.DNA Saflık Ölçümü

DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı ve spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. 50µg/ml (50ng/µl) çift iplikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda vermiş olduğu absorbans değerinin 1 optik yoğunluğu (OD) olduğu kabul edilmektedir. Bu temel bilgiden faydalanarak, 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı.

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

DNA örneklerinin saflığı ise  $OD_{260}/OD_{280}$  oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın  $OD_{260}/OD_{280}$  değeri 1,7-1.8 arasındadır. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1.7'den küçük olacaktır.  $OD_{260}/OD_{280}$  değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir. Saf olmayan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

### 3.3.3.Eş Zamanlı Pzr Yöntemi İle Genotipleme Çalışması

Genotipleme çalışması Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (EZ-PZR) yöntemiyle 7500 Fast- Real Time PCR (Applied Biosystems) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme yapılan gen bölgeleri; RRM1 geni için rs 12806698 (A>C, UTR-5'), RRM2 geni için rs 6759180 (A>G, İntronik) ve ERCC2 geni için rs 13181(G>T, kayıp mutasyon, Lizin- Glisin) olup, bu bölgelere spesifik primer ve prob setleri olarak "TaqMan Genotyping Assays" kullanılmıştır, rs numaralarına ilişkin polimorfik bölge dizileri ve problemlerin floresans boya renkleri aşağıda verilmiştir;

- RRM1, [VIC/FAM];

CACGTCGCCTGTCAGTCTGTGAAG[A/C]CTACCCCGGGCGTGGGCCGCAGCG

- RRM2, [VIC/FAM];

TGGTTTAATTATTTTATGATATAG[A/G]TGTGGCAACTGAGGCCAAATAATG

- ERCC2, [VIC/FAM];

TGCTGAGCAATCTGCTCTATCCTCT[G/T]CAGCGTCTCCTCTGATTCTAGCTG

Eşzamanlı PZR, Amplifikasyon PZR ile aynı temele 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 genotipleme yapılmasına imkan sağlayan bir sistemdir. Eşzamanlı PZR için kullanılan floresans problemlerde Yabancıl (Wildtype, WT) allel ve Mutant (M) allel için iki farklı sekans ve iki farklı dalga boyunda boya bulunur ve bu sayede allelik ayırım yapılmaktadır.

### 3.3.3.1.Eşzamanlı Pzr Protokolü

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

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

KULLANILAN MALZEME	MİKTARI
Master Mix	10 µl
TaqMan Assay	0.5 µl
DNAse, RNAse İçermeyen su	8.5 µl
Template DNA	1 µl

**Eş zamanlı PZR koşulları:** 95C<sup>0</sup> ‘ de 10 dakika Bekleme (Hold) aşaması ve her bir döngü için (Tablo: 3-2);

**Tablo 3-2: EZ- PZR Protokolü**

	40 DÖNGÜ		
	BEKLEME	DENATÜRASYON	BAĞLANMA/UZAMA
SICAKLIK	95C <sup>0</sup>	92 C <sup>0</sup>	60 C <sup>0</sup>
SÜRE	10 DAKİKA	15 SANİYE	1 DAKİKA

### 3.3.4.İstatistiksel Analiz

Genotipleme çalışması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 programı ile Student T Testi, Ki Kare ve Fisher’s Exact Testleri kullanılarak yapılmış ve anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Risk faktörü olarak görülen parametreler Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Genotipler arasındaki ilişki Haploview programı kullanılarak Haplotip Analizi ile incelenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler

Çalışmanın yapıldığı Koroner Arter Hastalığı ve Tip 2 Diyabete ilişkin Biyokimyasal parametreler, Klinik parametreler ve demografik veriler ve hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak incelenmiştir (Tablo 4-1).

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

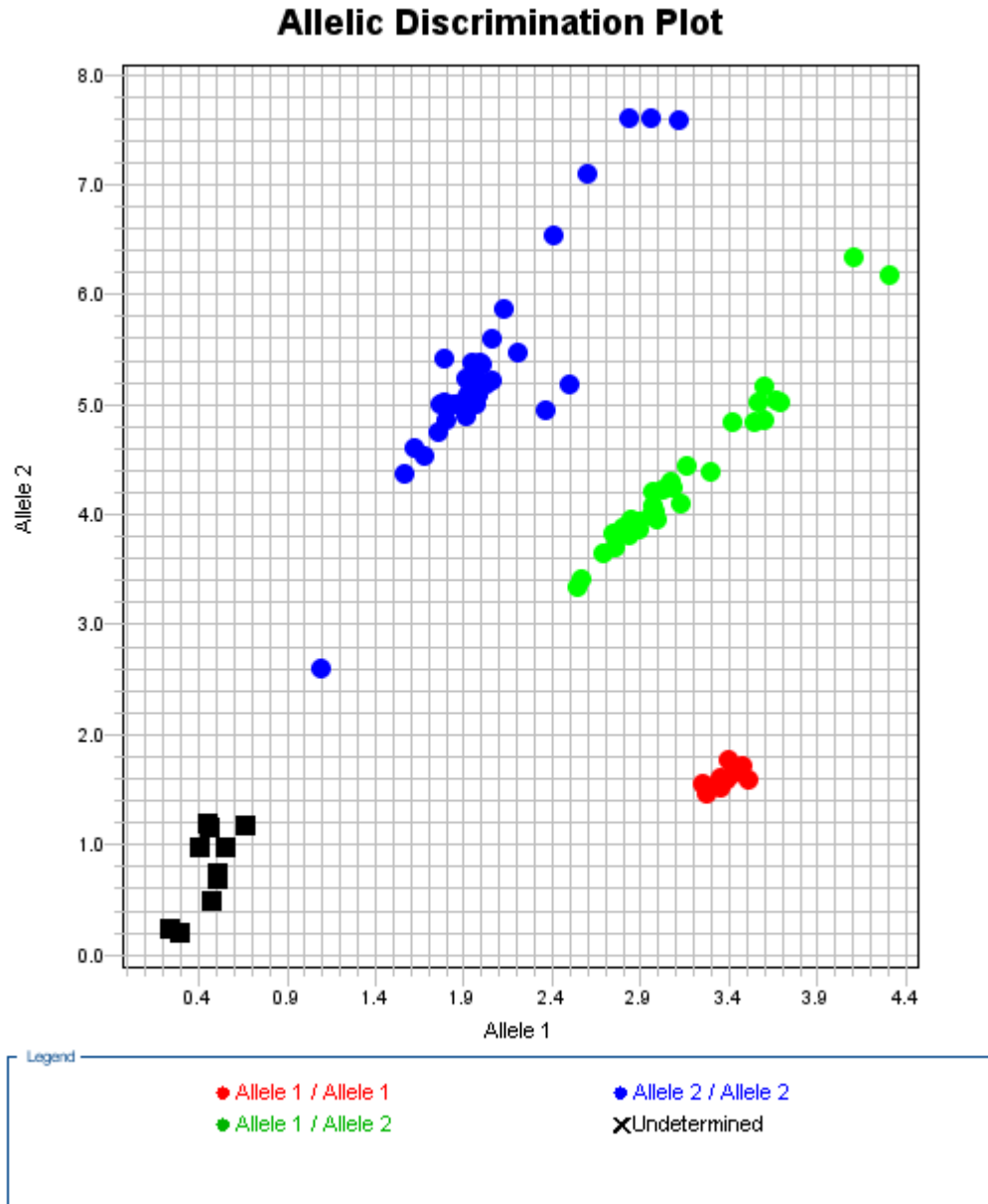
	<b>KONTROL</b> n=56	<b>TİP 2 DİABET</b> n=58	<b>KORONER ARTER</b> <b>HASTALIĞI</b> n=32
<b>Yaş</b> (YIL)	63,9 ±10,1	55,0 ±9,6	61,6 ±14,1
<b>Cinsiyet</b> (ERKEK/KADIN)	%58,9/ %41,1	%32,8/ %67,2	%78,1/ %21,9
<b>Obezite</b> (VAR/YOK)	%89,3/ %10,7	%86,2/ %12,2	%78,1/ %21,9
<b>Total Kolesterol</b> (mg/dl)	178,8 ±25,8	188,5 ±32,0	207,7 ±37,1
<b>Trigliserid</b> (mg/dl)	125,6 ±55,4	156,3 ±61,9	153,0 ±46,0
<b>LDL- Kolesterol</b> (mg/dl)	105,1 ±22,8	108,3 ±28,0	142,1 ±40,7
<b>HDL- Kolesterol</b> (mg/dl)	47,9 ±10,4	47,3 ±12,7	37,6 ±6,6
<b>VLDL- Kolesterol</b> (mg/dl)	27,9 ±16,7	29,7 ±15,1	45,9 ±40,3
<b>Hipertansiyon</b> (Var/Yok)	%3,6/ %96,4	%58,6/ %41,4	%34,4/ %65,6
<b>Diastolik Basınç</b> (mmHg)	75,3 ±8,2	85 ±12,8	78,6 ±10,8
<b>Sistolik Basınç</b> (mmHg)	125,0 ±12,3	131,1 ±22,4	131,1 ±30,5
<b>Sigara Kullanımı</b> (Kullanıyor/Kullanmıyor)	%17,9/ %82,1	%29,3/ %70,7	%59,4/ %40,6
<b>Alkol Kullanımı</b> (Kullanıyor/Kullanmıyor)	%0,0/ %100	%8,6/ %91,4	%9,4/ %90,6

İleri kıkare ve student-t testi analizi ile kontrol ve Tip 2 diyabet hasta grupları demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; Tip 2 DM hastalarda kadın cinsiyet oranı (%67,2), obezite prevalansı (%86,2), sigara kullanım oranı (%29,3), alkol kullanım oranı (%8,6), sistolik kan basıncı düzeyleri (131,1±22,4), diastolik kan basıncı düzeyleri (85±12,8), hipertansiyon prevalansı (%58,6), total kolesterol düzeyi (207,7±37,1), LDL-kolesterol düzeyi (142,1±40,7), trigliserid düzeyi (156,3±61,9) ve hipertansiyon (%58,6) Kontrol grubuna göre daha yüksek olarak gözlemlenmiştir (Tablo 4-1). Ayrıca kontrol grubunun yaş seviyesinin tip 2 DM hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (63,9±10,1), (Tablo 4-1).

İstatistiksel analizler sonrasında kontrol ve koroner arter hasta grupları demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; KAH grubu hastalarda erkek cinsiyet oranı (%78,1), sigara kullanım oranı (%59,4), alkol kullanım oranı (%9,4), sistolik kan basıncı düzeyi (131,1±30,5), diastolik kan basıncı düzeyi (78,6±10,8), hipertansiyon prevalansı (%34,4), total kolesterol seviyesi (207,7±37,1), trigliserid seviyesi (153±46), LDL-kolesterol seviyesi (142,1±40,7), VLDL-kolesterol seviyesi (45,9±40,3) ve HDL-kolesterol seviyesinin (37,6±6,6) Kontrol grubuna göre daha yüksek olarak gözlemlenmiştir (Tablo 4-1).

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

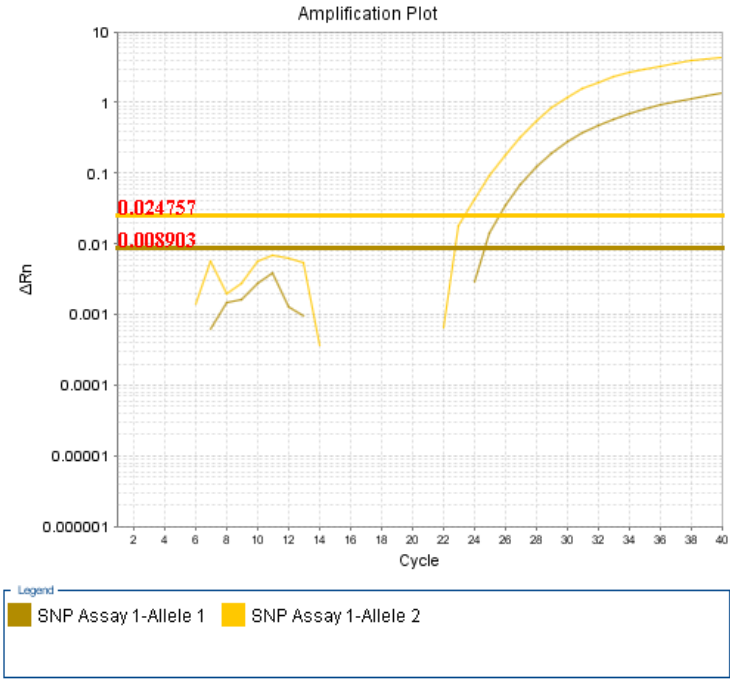
Allelik diskriminasyon, problemlerde bulunan boyaların yaptığı floresans ışımaların 7500 Fast- Real Time PCR cihazının yazılımı tarafından otomatik olarak okunup yorumlanması şeklinde yapılmıştır. Ancak diskrimine edilemeyen bazı örnekler, ışımaya eğrileri incelenip yorumlanarak “manuel” diskrimine edildi (Şekil 4-1).



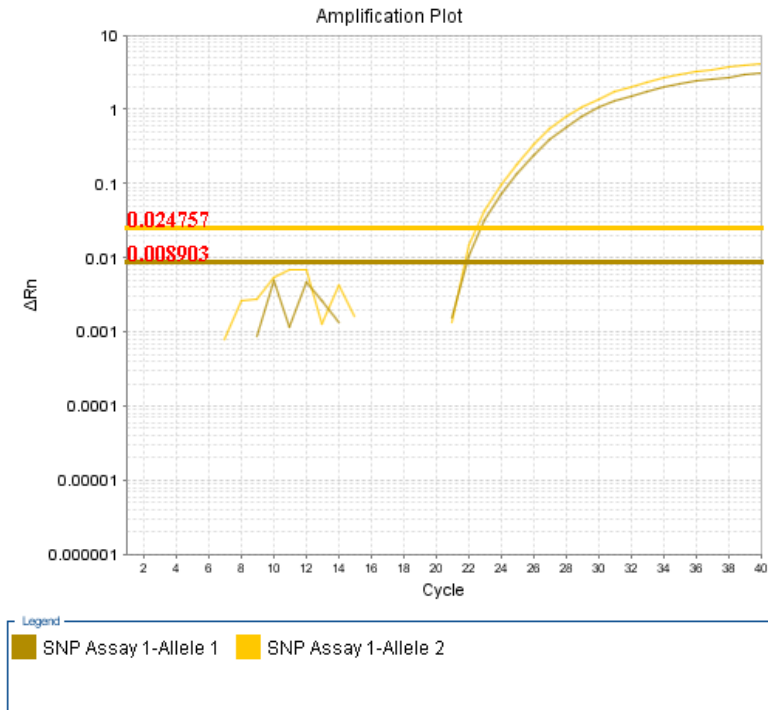
**Şekil 4-1: Allelik Diskriminasyon Gösterimi**

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, Şekil 4-3, Şekil 4-4).

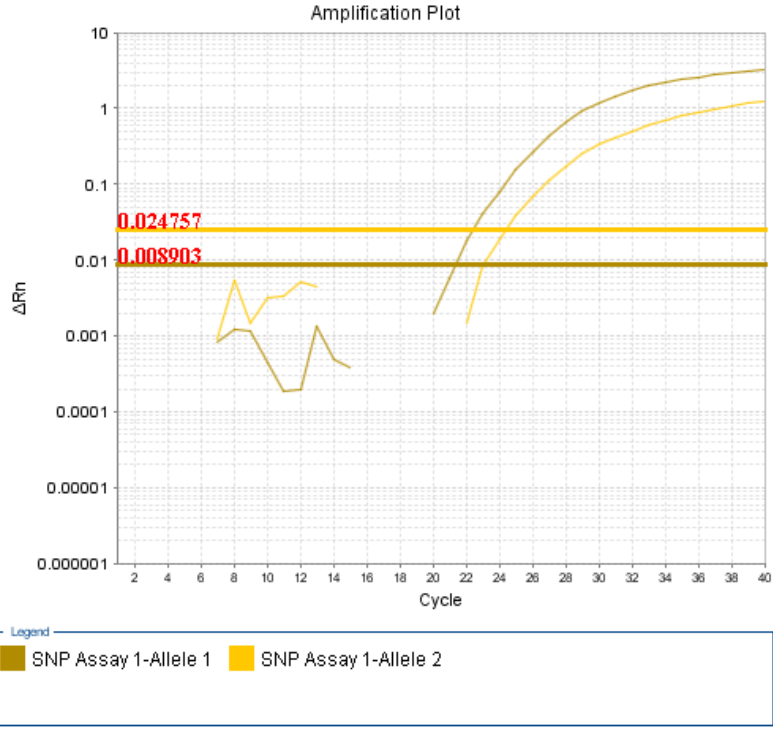




Şekil 4-2: Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği



Şekil 4-3: Heterozigot Genotip Işıma Grafiği



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

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

51 Koroner Arter Hastası, 58 Tip 2 Diabet Hastası ve 60 Sağlıklı Kontrol ile yapılan bu çalışmada RRM1, RRM2 ve ERCC2 gen varyasyonları ile Koroner Arter Hastalığı ve Tip 2 Diabet Hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Hasta Grupları içinde yapılan mukayese sonucunda; sigara ve alkol kullanımı ile gen varyasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve Kontrol gruplarının RRM1, RRM2 ve ERCC2 genleri için allelik frekansları aşağıda verilmiştir (Tablo 4-2, Tablo 4-3, Tablo 4-4):

**Tablo 4-2: RRM1 Geni için Genotip ve Allel Dağılımları**

ÇALIŞMA GRUPLARI	GENOTİP RRM1		
	AA	CA	CC
KONTROL	11 18,3%	26 43,3%	23 38,3%
KORONER ARTER HASTALIĞI	3 5,9%	26 51,0%	22 43,1%
TİP 2 DİABET	7 12,1%	21 36,2%	30 51,7%
	ALLELLER		
	A	C	
KONTROL	48 40%	72 60%	
KAH	32 31,3%	70 68,6%	
DİABET	35 30,1%	81 69,8%	

**Tablo 4-3: RRM2 Geni için Genotip ve Allel Dağılımı**

ÇALIŞMA GRUPLARI	GENOTİP RRM2		
	AA	AG	GG
KONTROL	30 50%	25 41,7%	5 8,3%
KORONER ARTER HASTALIĞI	23 45,1%	22 43,1%	6 11,8%
TİP 2 DİABET	28 48,3%	23 39,7%	7 12,1%
	ALLELLER		
	A	G	
KONTROL	85 70,8%	35 29,1%	
KAH	68 66,6%	34 33,3%	
DİABET	79 68,1%	37 31,8%	

**Tablo 4-4: ERCC2 Geni için Genotip ve Allel Dağılımı**

ÇALIŞMA GRUPLARI	GENOTİP ERCC2		
	GG	GT	TT
KONTROL	10 16,7%	33 55%	17 28,3%
KORONER ARTER HASTALIĞI	13 25,5%	23 45,1%	15 29,4%
TİP 2 DİABET	12 20,7%	24 41,4%	22 37,9%
	ALLELLER		
	G	T	
KONTROL	53 44,1%	67 55,8%	
KAH	49 48%	53 51,9%	
DİABET	48 41,3%	68 58,6%	

Yapılan Haplotip analizi sonucunda çalışma grupları (Koroner Arter Hastalığı, Tip2 Diabet, Kontrol) ve RRM1, RRM2 ve ERCC2 gen varyasyonlarının birlikte görülme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4-5, Tablo 4-6).

**Tablo 4-5: Koroner Arter Hastalığı Grubu Haplotip Analizi**

Haplotip ilişkisi	Frekans			Chi Square	P value
	Tümü	Koroner Arter Hastalığı	Kontrol		
RRM1/RRM2/ERCC2					
CAG	0.231	0.256,	0.210	0.663	0.4155
CAT	0.204	0.183,	0.222	0.512	0.4742
AAG	0.135	0.117,	0.150	0.519	0.4713
CGT	0.130	0.157,	0.108	1.155	0.2824
AAT	0.120	0.111,	0.127	0.132	0.7163
AGT	0.087	0.069,	0.102	0.744	0.3883
CGG	0.075	0.091,	0.061	0.724	0.3947
AGG	0.019	0.016,	0.021	0.061	0.8056

**Tablo 4-6: Tip 2 Diabet Grubu Haplotip Analizi**

Haplotip ilişkisi	Frekans			Chi Square	P value
	Tümü	Tip2 Diabet	Kontrol		
RRM1/RRM2/ERCC2					
CAT	0.243	0.257,	0.230	0.24	0.6241
CAG	0.200	0.199,	0.201	0.0010	0.9787
CGT	0.129	0.153,	0.105	1.199	0.2735
AAG	0.127	0.104,	0.150	1.126	0.2886
AAT	0.124	0.121,	0.128	0.028	0.8668
CGG	0.077	0.089,	0.065	0.503	0.4782
AGT	0.076	0.055,	0.095	1.349	0.2455
AGG	0.024	0.022,	0.027	0.062	0.8035

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetli hastalar ateroskleroz ve koroner arter hastalığının artmış prevalansına sahiptir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu risk beraberindeki dislipidemilerle daha da artar (59). Diyabetik hastalarda trigliseridlerin artması ve HDL kolesterolünün azalması aterosklerozu hızlandırır (82). Diabetes mellituslu hastalar nondiyabetiklere göre akut koroner sendrom ve MI sonrası daha fazla mortalite ve morbiditeye maruz kalırlar. Ayrıca DM ateroskleroz gelişimini uyarmakta ve gelişmekte olan aterosklerozu ise hızlandırmaktadır. Bu da aterosklerozun diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve ölüm nedenlerinin en önemli kaynağı olmasını açıklamaktadır.

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diyabet hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabet hastalarında bu komplikasyonların riski, nondiyabetiklere göre 2–5 kat daha yüksektir. Aterosklerozda rol oynayan diyabete özgü diğer faktörler arasında fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glukozillenmesi sayılabilir. İster anormal glukoz toleransı, ister açlık hiperglisemisi, isterse de belirgin diyabet biçiminde ortaya çıksın, bozulmuş glukoz toleransı kardiyovasküler olaylar gelişebileceğinin habercisidir. Tip 2 DM' li hastalarda sıkı glukoz kontrolü, retinopati ve nefropatiden korunma için önemli olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkisi zayıftır. Diyabetiklerde aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları ile hipertansiyon birlikteliği yüksek oranda görülür. Bu oran diyabetin süresi, diyabetin kontrolündeki başarı düzeyi ve genetik faktörlerle değişmesine rağmen % 70'lere kadar yükselebilmektedir.

Diyabetiklerde kan glukoz düzeyinin kontrolünün, ateroskleroz gelişimini önlemede yetersiz olması aterosklerozun multifaktöryel doğası ve hipergliseminin bu faktörlerden sadece bir tanesi olmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Eğer hipertansiyon veya hiperkolesterolemi gibi ek risk faktörleri varsa koroner arter hastalığı riski diyabeti olmayanlara göre katlanarak artmaktadır (58). Glisemik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonları azaltamamasının bir diğer önemli nedeni ise aterosklerozun prediyabetik dönemde başlamış olmasıdır. Norhommar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner yoğun bakıma akut koroner sendrom tanısı

ile yatırılan ve önceden diyabet tanısı olmayan hastaların % 31'ine yeni DM tanısı ve % 35'ine bozulmuş glukoz toleransı tanısı konmuştur (60). Sonuçta aterosklerotik süreç prediyabetik dönemden itibaren hızlanmaktadır. Daha da önemlisi sadece kötü takipli hiperglisemik seyreden diyabetiklerin değil, iyi takipli ve normoglisemik diyabetiklerin de makrovasküler komplikasyonlardan korunamadığı ortaya çıkmaktadır.

Diyabetiklerde yapılan ileriye dönük çalışmalarda, hipergliseminin derecesi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve genel mortalite nedenleri arasında doğrusal bir ilişki olduğunun gösterildiği çalışmalar vardır (61). Hiperglisemi, damar disfonksiyonu, dislipidemi ve koagülasyonu arttırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur (62).

Diyabetik hastalarda ateroskleroz çok daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (65). Tip 2 diyabet hastalarının %75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir. Diyabetik hastalar, miyokard enfarktüsü (MI) hastalar arasında sayıca üstün olmakla kalmaz aynı zamanda diyabetik olmayanlara göre prognozları daha kötüdür (83). Diyabetin süresi mevcut risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi arttırır (84). Diyabetik hastalarda asemptomatik koroner hastalık insidansı yüksektir. Sessiz miyokardiyal iskemi oranı diyabetikler için %20'den fazla olarak bildirilmektedir. Diyabet, kardiyak otonomik disfonksiyona neden olmakta ve iskemiye karşı ağrı yanıtını bozmaktadır (85).

Çeşitli çalışmalar, kadınlarda ve erkeklerde, semptomatik veya asemptomatik, kronik hipergliseminin diğer risk faktörlerinden (sigara, kan basıncı, serum lipidleri ve lipoproteinleri, mikroalbuminüri, vs.) bağımsız major bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır (86). Diyabetik hastalarda aterosklerotik lezyonlar daha yaygındır ve birçok koroner arterde hastalık gelişir. 30 yaş üzerinde ve böbrek komplikasyonu gelişen diyabetiklerde mortalite artışı daha yüksektir ve proteinüri olmayan olgulardan 15 kat fazladır (86,87). Diyabetik hastalarda ağır koroner arter hastalığı görülmesinin nedeni aterosklerozun erken gelişmesidir. Prediyabetik hastalarda koroner arter hastalığı mortalitesi, diyabetik olmayanların 2-3 katı artmış bulunmaktadır. Tip 2 diyabetin gelişiminden önceki prediyabetik dönemde metabolik sendromun bileşenleri olan dislipidemi, hipertansiyon, mikroalbuminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı tespit edilmiştir (88). Geniş kapsamlı ileriye dönük 20 çalışmanın meta-analizinde açlık ve 2. saat kan glukoz değerleri ile kardiyovasküler hastalık ve total

mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Hipergliseminin diyabetik olmayan hastalarda da kardiyovasküler hastalıkların riskini yükselttiği gösterilmiştir (87).

Son yıllarda postprandiyal hipergliseminin diyabette bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar çoğalmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda gerek glukoz yüklemesinden sonraki konsantrasyonların, gerekse postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının, kardiyovasküler hastalıklarla açlık glukoz düzeyinden bağımsız olarak doğrudan bir ilişkisi bulunduğu görülmüştür (89). Postprandiyal glukoz değerlerinin kontrolü, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları geciktirebilir veya önleyebilir (90). DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) çalışmasında 2. saat postprandiyal gliseminin bozulmuş açlık değerlerine oranla kardiyovasküler risk açısından daha prediktif olduğu gösterilmiştir (91).

Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde multifaktöriyel yaklaşım söz konusudur. ADA sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını ve agresif tedavilerini önermektedir. Ayrıca genel popülasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin kontrolünde daha sıkı hedefleri öngörmektedir (92).

Ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilen oksidatif stres ve buna bağlı DNA hasarları göz önünde bulundurulduğunda, DNA tamir yollarında bulunan genetik varyasyonların Ateroskleroz gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir(93). Doğrudan Oksidatif stres kaynaklı ve Oksidatif stresin yan ürünlerinden kaynaklanan (lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen mutajenik ajanlar) DNA hasarlarının Ateroskleroz gelişiminde ve plak stabilitesinin bozulmasında rolü olduğu düşünülmektedir(93,94). Yapılan çalışmalarda çeşitli Ateroskleroz Hastalarının Arter duvarlarında ve Ateros Plaklarda DNA zincir kırıklarının ve “Bulky DNA Adducts” olarak tabir edilen kimyasal ajanların DNA moleküllerine bağlanarak meydana getirdiği modifiye olmuş DNA lezyonlarının bulunduğu gösterilmiştir, bu çalışmalar;

Nair J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Ateroskleroz hastalarının Abdominal Aorta fragmentlerinden izole edilen Vasküler Düz Kas Hücrelerinde sağlıklı kontrol grubuna nazaran lipid peroksidasyon ürünleri kaynaklı DNA lezyonlarının anlamlı şekilde artmış olduğu gösterilmiş, bununla beraber hasta gurubu sigara kullanımına göre kendi içinde mukayese edildiğinde, sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayan

(sigara kullanımını bırakmış hastalar) hastalara göre artış görülmüştür. Ayrıca hasta grubunda aromatik ajanlarla meydana gelen DNA lezyonlarının kontrol grubuna nazaran artmış olduğu gösterilmiştir(95).

Martinet W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Karotid Arterde meydana gelen plaklarda, oksidatif DNA hasarı için bir Biyobelirteç olarak kabul edilen 8-oxo-dG miktarının, komşu media dokusuna ve plak görülmeyen toraksik arter dokularına nazaran artış göstermiş olduğu, bununla beraber DNA zincir kırıklarında artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmanın devamında Baz Eksizyon Tamiri ile ilişkili ve spesifik olmayan DNA tamir proteinlerinin ifadesinde artış gözlemlendiği gösterilmiştir(96).

Bu bilgiler göz önünde bulundurularak yapılan literatür taramasında, Ateroskleroz olgularında Anti-oksidan Sistem ve DNA tamir mekanizmalarıyla ilişkili bazı genetik varyasyonların DNA hasarı ile ilişkili olduğu görülmektedir, bu çalışmalar;

Izzotti A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Ateroskleroz hastalarında 8-oxo-guanin DNA glikozilaz 1 (OGG1) geni Ser326Cys polimorfizmi ve Abdominal aorta fragmentlerinden izole edilen vasküler düz kas hücrelerinde modifiye DNA lezyonu seviyeleri karşılaştırılmış, Heterozigot tip hastalarda modifiye DNA lezyonu seviyelerinin anlamlı bir şekilde artış gösterdiği belirtilmiştir. Hastaların sağ kalımlarına bakıldığında hastaların medyan sağkalım süresi 10 yıl olmakla beraber, 14 yıl içinde hastaların %71.4' ü ölmüştür ve ölümlerin başlıca sebebi (%57.2) Kardiyovasküler hastalıklardır. Ayrıca sağ kalımların anti-oksidan mekanizmalarka ilişkili genetik varyasyonlardan etkilenmiş olduğu bildirilmiştir(97).

Ateroskleroza bağlı gelişen Koroner Arter Hastalığı ve DNA tamir mekanizmalarıyla ilişkili genetik varyasyonlara baktığımızda, XRCC1 geni Arg399Gln polimorfizminin Koroner Arter Hastalığı ile pozitif ilişkisinin bulunduğu ve mutant allelin Koroner Arter Hastalığı riskini arttırdığı görülmektedir(98,99).

Güven M. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Koroner Arter Hastalarında XPD (ERCC2) ve XRCC1 gen varyantları ve DNA hasarı ilişkisine incelenmiş, DNA hasarını belirlemek için yapılan Mikronukleus testinde Koroner Arter Hastalarının periferik lenfositlerinde Mikronukleus frekansının artış gösterdiği görülmüş ve XPD ve XRCC1 genlerinde Mutant allel bulunduran hastaların Mikronukleus frekanslarının Yabanıl allel bulunduran hastalara nazaran daha yüksek olduğu



gösterilmiş fakat XPD ve XRCC1 gen varyasyonlarının Koroner Arter Hastalığı gelişimiyle bir ilişkisi bulunamamıştır(100).

Gökkuşu C. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Koroner Arter Hastalığında AP endonuclease 1 (APE1), XRCC1, XRCC3, XPD (ERCC2), XPG (ERCC5), hOGG1 gen varyantları incelenmiş, XRCC3 ve hOGG1 gen varyantları ile Koroner Arter Hastalığı gelişimi arasında pozitif ilişki bulunmuş, XRCC3 varyantı Mutant allelinin Frekansının Koroner Arter Hastalığında arttığını ve Yabancıl tip allel bulundurmanın Koroner Arter Hastalığına karşı koruyucu rol oynadığı, hOGG1 geni mutant allel taşımanın Koroner Arter Hastalığı Riskini 1.7 kat arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan Haplotip analizinde ise XRCC3 ve hOGG1 geni Mutant varyantlarının ilişkili olduğu ve her iki genin mutant varyantını taşımanın Koroner Arter Hastalığı için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir(101).

Çalışmaya dahil edilen genler için yapılan literatür taramasında; RRM1 ve RRM2 gen varyasyonları ile Ateroskleroz ve Ateroskleroza bağlı gelişen Koroner Arter Hastalığı üzerine yapılmış bir çalışma bulunamamış, fakat RRM1 ve RRM2 gen varyasyonlarının çeşitli kanser türleriyle ilişkili olduğu, kanser riskini arttırdığı ve kanser tedavisinde ilaç (Platin içeren kemoterapötik ajanlar) direnci ve kemosensitiviteye sebep olabileceği görülmüştür. Çalışmamız RRM1 ve RRM2 gen varyasyonları ile Ateroskleroz gelişimi üzerine yapılmış ilk çalışma olup orijinalliğini korumaktadır(102,103,104).

ERCC2 geni için yapılan literatür taramasında, Shyu HY. Ve arkadaşlarının büyük arterlerde görülen Aterosklerotik iskemik olgularda yaptığı çalışmada ERCC2 gen varyasyonlarının Ateroskleroz hastalarında sigara kullanımıyla pozitif ilişkisinin bulunduğu ve Mutant allel taşımanın iskemik atak riskini 2.7 kat arttırdığı gösterilmiştir(105).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, Diabet ve Diabete bağlı gelişen komplikasyonların sebeplerinden birinde Diabetin arttırdığı oksidatif stres olduğu gösterilmiştir(106). Diabet ile birlikte artan glukoz seviyeleri mitokondri kaynaklı, glikozilasyon kaynaklı ve glikoz derivatifi moleküller ile yüksek seviyede oksidatif stress meydana getirmektedir(106,107,108). Diabetli hastalarda artan oksidatif stresin çeşitli patolojilerle beraber DNA hasarına neden olduğu ve DNA tamir mekanizmalarının aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir(106,109). Tip 2 Diabet genetiğine

bakıldığında mutasyonların ve gen varyasyonlarının Diabet gelişiminde rol oynadığı görülmektedir(110), fakat DNA tamir genlerinin Diabet gelişimiyle doğrudan bir ilgisi bulunmamakla beraber dolaylı olarak Diabet ve Diabetik patolojilerin gelişimiyle ilişkili olduğu görülmektedir(110).

Bu bilgiler ışığında yapılan literatür taramasında, Malin R. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Tip 2 Diabet hastalarında oksidatif stress ve oksidatif DNA hasarının sağlıklı kişilere nazaran Anti-oksidan gen varyasyonları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir(111), Gönül N. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Anti-oksidan GSTM1 geni ve DNA tamir geni olan OGG1 gen varyasyonlarının Tip 2 Diabet ile anlamlı ilişkisi olduğu ve bu varyasyonların birlikte görülmesinin Diabet riskini arttırdığı gösterilmiştir(112).

DNA tamir gen varyasyonları ve Tip 2 Diabet üzerine yapılan literatür taramasında; farklı popülasyonlarda (Çin, Meksikan-Amerikan) yapılan çalışmalarda OGG1 gen varyasyonlarının Tip 2 Diabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir(113,114), Kasznicki J. ve arkadaşlarının Polonya’ da yapmış olduğu çalışmada XRCC1 ve OGG1 gen varyasyonları ve Tip 2 Diabet arasında bir ilişki bulunamamış, fakat yapılan varyasyon ilişki analizinde XRCC1 heterozigot- OGG1 homozigot yabancı genotipin Tip 2 Diabet hastalarında görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir.

Literatürde, Tip 2 Diabet gelişimi ve RRM1, RRM2, ERCC2 gen varyasyonları ile ilgili yapılan bir çalışma bulunamamış olup, çalışmamız bu yönüyle orijinalliğini korumaktadır.

### **Sonuç olarak diyebiliriz ki;**

Tip 2 Diabet ve Ateroskleroza bağlı Koroner Arter Hastalarında RRM1, RRM2 ve ERCC2 gen varyasyonlarının ilk defa birlikte incelendiği çalışmada, RRM1 rs 12806698 (A>C, UTR-5’), RRM2 rs 6759180 (A>G, İntronik) ve ERCC2 rs 13181(G>T, kayıp mutasyon, Lizin- Glisin), gen varyasyonları ve allellerin birlikte görülme düzenleri ile söz konusu hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla beraber yapılan istatistik çalışmada hasta ve kontrol gruplarında, klinik ve demografik parametrelerde genotipe bağlı olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Tip 2 Diabet ve Koroner Arter Hastalığı olgularının gelişimiyle doğrudan bir ilişkisi bulunmamakla beraber, ileriki çalışmalarda söz konusu genetik varyasyonlarının, bu olgulara bağlı gelişen farklı patolojilerle ilişkisinin

bulunabileceğini ve daha geniş örneklerle yapılacak çalışmalarda anlamlı sonuçlara ulaşılabilineceğini düşünmekteyiz.



## 6.KAYNAKLAR

- 1) Gerszten R, Rosenzweig A. Coronary Atherosclerosis In: *Principles Of Molecular Medicine*. Chicago: Humanna Press Edited By Jamesson JI; 1998.
- 2) Davignon J, Genest J Jr. Genetics Of Lipoprotein Disorders. *Endocrinol Metab Clin*. 1998; 27: 521-50.
- 3) Inoue N, Kawashima S, Kanazawa K, Yamada S, Akita H, Yokoyama M. Polymorphism Of The Nadh/Nadph Oxidase P22 Phox Gene In Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1998; 20;97(2):135-7.
- 4) Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan Sf, Stern Dm, Schmidt Am. Receptor For Advanced Glycation Endproducts (Rage) And Vascular Inflammation: Insights Into The Pathogenesisof Macrovascular Complications In Diabetes. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(3):228-37.
- 5) Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, Watanabe T, Tanaka N, Li H, Rahman Ak, Myint Km, Kim Ch, Yamamoto H. The Age-Rage System And Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8 Suppl 3):S259-63.
- 6) Hudson BI, Hofmann MA, Bucciarelli L, Wendt T, Moser B, Lu Y, Qu W, Stern DM, D'agati V, Yan SD, Yan SF, Grant PJ, Schmidt AM. Glycation And Diabetes: The Rage Connection. *Current Science*. 2002; Vol. 83 No 12.
- 7) Baldwin J, Lee L, Leung T, Muruganandam A, Mutus B. Identification Of The Site Of Non-Enzymatic Glycation Of Glutathione Peroxidase: Rationalization Of The Glycation-Related Catalytic Alterations On The Basis Of Three-Dimensional Protein Structure. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 22;1247(1):60-4.
- 8) Wautier J, Schmidt A. Protein Glycation: A Firm Link To Endothelial Cell Dysfunction. *Circ Res*. 2004; 6;95(3):233-8.
- 9) Ramasamy R, Vannucci Sj, Yan S, Herold K, Yan Sf, Schmidt Am. Advanced Glycation End Products And Rage: A Common Thread In Aging, Diabetes, Neurodegeneration, And Inflammation. *Glycobiology*. 2005;15(7):16r-28r.
- 10) Stern M. Diabetes And Cardiovascular Disease. The "Common Soil" Hypothesis. *Diabetes*. 1995; 44(4):369-74.
- 11) Balajee A, Bohr V. Genomic Heterogeneity Of Nucleotide Excision Repair. *Gene*. 2000; 30;250(1-2):15-30.
- 12) Bohr V. Dna Repair Fine Structure And Its Relations To Genomic Instability. *Carcinogenesis*. 1995; 16(12):2885-92.
- 13) Zhu L, Zhou B, Chen X, Jiang H, Shao J, Yen Y. Inhibitory Mechanisms Of Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicabazones For Two Forms Of Human Ribonucleotide Reductase. *Biochem Pharmacol*. 2009; 1;78(9):1178-8513.

- 14) Pitterle D, Kim Y, Jolicoeur E, Cao Y, O'briant Kc, Bepler G. Lung Cancer And The Human Gene For Ribonucleotide Reductase Subunit M1 (Rrm1). *Mamm Genome*. 1999; 10(9):916-22.
- 15) Zhou W, Liu G, Miller D, Thurston S, Xu L, Wain J, Lynch T, Su L, Christiani Dc. Polymorphisms In The Dna Repair Genes Xrcc1 And Ercc2, Smoking, And Lung Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(4):359-65.
- 16) Schwartz CJ, And Mitchell J.R. The Morphology, Terminology And Pathogenesis of Arterial Plaques. *Postgrad Med J*. 1962; 38:25-34.
- 17) Libby P, Theroux P. Pathophysiology Of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005; 111:3481.
- 18) Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis And Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1685.
- 19) Velican D, And Velican C. Study of Fibrous Plaques Occurring In The Coronary Arteries Of Children. *Atherosclerosis*. 1979; 33:201-215.
- 20) Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et. al. A Definition Of Initial, Fatty Streak, And Intermediate Lesions Of Atherosclerosis. A Report From The Committee On Vascular Lesions Of The Council On Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89:2462-2478.
- 21) Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, And Butany J. Atherosclerosis: Pathogenesis And Pathology. *Diag Histopathol*. 2012; 18:461-467.
- 22) Aikawa M, And Libby P. Lipid Lowering Therapy In Atherosclerosis. *Semin Vasc Med*. 2004; 4: 357-366.
- 23) Libby P. Inflammation In Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2045-2051.
- 24) Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-126.
- 25) Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial Dysfunction: A Marker Of Atherosclerotic Risk. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:168-175.
- 26) Zengin H. Ateroskleroz Patogenezi. *J Exp Clin Med*. 2012; 29:101-106.
- 27) Stevens T, Rosenberg R, Aird W, Et Al. Nhlbi Workshop Report: Endothelial Cell Phenotypes In Heart, Lung And Blood Disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 281:1422.
- 28) Seidman M, Mitchell R, Stone Jr. Pathophysiology Of Atherosclerosis Chapter 12, In: *Cellular And Molecular Pathobiology Of Cardiovascular Disease*. Boston, MA Elsevier; 2014; 221-237.

- 29) Weber C, And Noels H. Atherosclerosis: Current Pathogenesis And Therapeutic Options. *Nat Med.* 2011; 17: 1410-1422.
- 30) Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook Of Cardiovascular Medicine.* Philedelphia, Saunders; 2005; 925.
- 31) Erol Ç. *Klinik Kardiyoloji.* Medikal & Nobel Tip Kitap Sarayi; 2004; 3, 9-15.
- 32) Lusis AJ. Genetics Of Atherosclerosis. *Trends Genet.* 2012; 28:267-275.
- 33) Milewicz DM, Seidman CE. Genetics Of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2000; 102: Iv103-Iv111.
- 34) Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic Basis Of Atherosclerosis: Part I: New Genes And Pathways. *Circulation.* 2004; 110: 1868-1873.
- 35) [www.gwascentral.org](http://www.gwascentral.org)
- 36) Raal FJ, Santos RD. Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives On Diagnosis And Treatment. *Atherosclerosis.* 2012; 223: 262-268.
- 37) Kamstrup PR. Lipoprotein(A) And Ischemic Heart Disease—A Causal Association? A Review. *Atherosclerosis.* 2010; 211: 15-23.
- 38) Pati U, And Pati N. Lipoprotein(A), Atherosclerosis, And Apolipoprotein(A) Gene Polymorphism. *Mol Genet Metab.* 2000; 71: 87-92.
- 39) Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical Aspects Of Pcsk9. *Atherosclerosis.* 2011; 216: 258-265.
- 40) Davignon J, Dubuc G, And Seidah NG. The Influence Of Pcsk9 Polymorphisms On Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol And Risk Of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2010; 12: 308-315.
- 41) Schwartz GG. New Horizons For Cholesterol Ester Transfer Protein Inhibitors. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14: 41-48.
- 42) Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, Gretarsdottir S, Jonsdottir H, Thorsteinsdottir U, et. al. The Gene Encoding 5-Lipoxygenase Activating Protein Confers Risk Of Myocardial Infarction And Stroke. *Nat Genet.* 2004; 36: 233-239.
- 43) Camacho M, Martinez-Perez A, Buil A, Siguero L, Alcolea S, Lopez S, et. al. Genetic Determinants Of 5-Lipoxygenase Pathway In A Spanish Population And Their Relationship With Cardiovascular Risk. *Atherosclerosis.* 2012; 224: 129-135.
- 44) Sun H, Zhang J, Wang J, Sun T, Xiao H, And Zhang JS. Association Between Genetic Variants Of The Leukotriene Biosynthesis Pathway And The Risk Of Stroke: A Case-Control Study In The Chinese Han Population. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126: 254-259.

- 45) Smulders YM, Blom HJ. The Homocysteine Controversy. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 93-99.
- 46) Trabetti E. Homocysteine, Mthfr Gene Polymorphisms, And Cardio-Cerebrovascular Risk. *J Appl Genet.* 2008; 49: 267-282.
- 47) Astrup A. Cardiovascular Morbidity And Mortality In Diabetes Mellitus: Prediction And Prognosis. *Dan Med Bull.* 2011; 58(8):B4152. Review. Pubmed Pmid: 21827725.
- 48) Satman I, Yilmaz T, Sengül 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(9):1551-6. Pubmed Pmid: 12196426.
- 49) [http://www.Itf.Istanbul.Edu.Tr/Attachments/021\\_Turdep.2.Sonuclarinin.Aciklamasi.pdf](http://www.Itf.Istanbul.Edu.Tr/Attachments/021_Turdep.2.Sonuclarinin.Aciklamasi.pdf)
- 50) Nievelstein P, Fogelman A, Mottino G, Frank J. Lipid Accumulation In Rabbit Aortic Intima 2 Hours After Bolus Infusion Of Low Density Lipoprotein. A Deep-Etch And Immunolocalization Study Of Ultrarapidly Frozen Tissue. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(6):1795-805. Pubmed Pmid: 1931881.
- 51) Cdc Reports, <Http://www.cdc.gov/Nchs/Fastats/Leading-Causes-Of-Death.Htm>
- 52) Folsom A, Eckfeldt J, Weitzman S. et. al. Relation Of Carotid Artery Wall Thickness To Diabetes Mellitus, Fasting Glucose And Insulin, Body Size, And Physical Activity. Atherosclerosis Risk In Communities (Aric) Study Investigators. *Stroke.* 1994;25(1):66-73. Pubmed Pmid: 8266385.
- 53) Grundy S, Benjamin I, Burke G. et. al. Diabetes And Cardiovascular Disease: A Statement For Healthcare Professionals From The American Heart Association. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1134-46. Review. Erratum In: *Circulation* 2000; 101(13):1629-31. Pubmed Pmid: 10477542.
- 54) Aronson D. Pharmacologic Modulation Of Autonomic Tone: Implications For The Diabetic Patient. *Diabetologia.* 1997; 40(4):476-81. Review. Pubmed Pmid: 9112027.
- 55) Sherwin RS. Diabetes Mellitus In: *Cecil Textbook Medicine.* Philedelphia, Saunders; 2006; 242:1424-1452.
- 56) Yazici H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Diyabetes Mellitus Tani, Epidemiyoloji ve Siniflandirma, *Cerrahpaşa İç Hastalıkları, 1. Baski.* İstanbul; İstanbul Tıp Kitabevi; 2005; 1086-1089.
- 57) Dora JM, Kramer CK, Canani LH. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes--2008. *Diabetes Care.* 2008; 31 SUPPL 1:S12-54.
- 58) Warron J, Rich S, Krolewski A. Epidemiology And Genetics Of Diabetes Mellitus In: *Diabetes Mellitus.* Kahn C, Weir G: Philedelphia; Lea Febiger; 1994; 201-205.

- 59) Champe P, Harvey R. *Lippincot's Reviews Serisinden Biyokimya 2. Baski*: İstanbul; Nobel Tip Kitabevleri; 1997; 213-222, 295-300.
- 60) Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide Increase In Incidence Of Type I Diabetes--The Analysis Of The Data On Published Incidence Trends. *Diabetologia*. 1999 Dec;42(12):1395-403. Erratum In: *Diabetologia*. 2000; 43(5):685. Pubmed Pmid: 10651256.
- 61) Dib S. Heterogeneity Of Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(2):205-18. Review.
- 62) Jaevinen HY. Insulin Resistance In Type 2 Diabetes In: Pickup JC, Williams G. (Ed)*Textbook Of Diabetes Volume 1*. Blackwell Science; 2003; S:22.1-22.19.
- 63) Gadsby R. Epidemiology Of Diabetes. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002; 54(9):1165-72. Pubmed Pmid: 12393299.
- 64) Chung S, Ho E, Lam K, Chung S. Contribution of Polyol Pathway To Diabetes-Induced Oxidative Stress. *Jasn*. 2003; Vol. 14no. Suppl 3 S233-S236, Doi:10.1097/01.Asn.0000077408.15865.06.
- 65) Lowe W. *Diabetes Mellitus In Principles Of Molecular Medicine*. Chicago: Humanna Press Edited By Jamesson JI; 1998.
- 66) Thanabalasingham G, Owen K. Diagnosis And Management of Maturity Onset Diabetes of The Young (Mody). *Bmj*. 2011; 343:D6044.
- 67) De Bont R, Van Larebeke N. Endogenous Dna Damage In Humans: A Review of Quantitative Data. *Mutagenesis*. 2004; 19(3):169-85.
- 68) Nelson D, Cox Mm. *Lehninger Principles Of Biochemistry Sixth Edition*. New York: W H Freeman: 2012.
- 69) Dexheimer T. *Dna Repair Pathways And Mechanisms, Dna Repair Of Cancer Stem Cells*. Springer: 2013; Sbn: 978-94-007-4589.
- 70) Le May N, Egly J, Coin F. True Lies: The Double Life Of The Nucleotide Excision Repair Factors In Transcription And Dna Repair. *Journal Of Nucleic Acids*. 2010; Volume 2010 , Article Id 616342, [Http://Dx.Doi.Org/10.4061/2010/616342](http://Dx.Doi.Org/10.4061/2010/616342).
- 71) He Z, Henricksen La. Rpa Involvement In The Damage-Recognition And Incision Steps Of Nucleotide Excision Repair. *Nature*. 1995; 374, 566-569 Doi:10.1038/374566a0.
- 72) Laat De W, Jaspers Ngj, Hoeijmakers Jhj. Molecular Mechanism Of Nucleotide Excision Repair. *Genes & Dev*. 1999; 13: 768-785.
- 73) Yen Y. Ribonucleotide Reductase Subunit One As Gene Therapy Target. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(12):4304-8.



- 74) Parker N, Begley C, Fox R. Human Gene For The Large Subunit Of Ribonucleotide Reductase (Rrm1): Functional Analysis Of The Promoter. *Genomics*. 1995; 20;27(2):280-5.
- 75) Uhlin U, Eklund H. Structure Of Ribonucleotide Reductase Protein R1. *Nature*. 1994; 18;370(6490):533-9.
- 76) Gene Cards Database. <http://www.genecards.org/Cgi-Bin/Carddisp.Pl?Gene=Rrm1>
- 77) Zhou B, Liu X, Mo X, Xue L, Darwish D, Qiu W, Shih J, Hwu Eb, Luh F, Yen Y. The Human Ribonucleotide Reductase Subunit Hrrm2 Complements P53r2 In Response To Uv-Induced Dna Repair In Cells With Mutant P53. *Cancer Res*. 2003; 15;63(20):6583-94.
- 78) Morikawa T, Hino R, Uozaki H. et. al. Expression Of Ribonucleotide Reductase M2 Subunit In Gastric Cancer And Effects Of Rrm2inhibition In Vitro. *Hum Pathol*. 2010; 41(12):1742-8. Doi: 10.1016/J.Humpath.2010.06.001.
- 79) Gene Cards Database. <http://www.genecards.org/Cgi-Bin/Carddisp.Pl?Gene=Rrm2>
- 80) King C, Yu J, Freimuth R, Mcleod H, Marsh S. Interethnic Variability Of Ercc2 Polymorphisms. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5(1):54-9.
- 81) He Y, Fang J, Taatjes D, Nogales E. Structural Visualization Of Key Steps In Human Transcription Initiation. *Nature*. 2013; 495(7442):481-6. Doi: 10.1038/Nature11991.
- 82) Gene Cards Database. <http://www.genecards.org/Cgi-Bin/Carddisp.Pl?Gene=Ercc2>
- 83) Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. 2003; 7.Edition48-50,643-650.
- 84) Wilding, JPH. Obesity And Nutritional Factors In The Pathogenesis Of Type 2 Diabetes Mellitus In: Pickup J, Williams G (Ed) *Textbook Of Diabetes*, Volume 1. Blackwell Science; 2003; S:21.1-21.16.
- 85) Gerich JE. The Genetic Basis Of Type 2 Diabetes Mellitus: Impaired Insulin Secretion Versus Impaired Insulin Sensitivity. *Endocrine Reviews*. 1998; 19:491-503.
- 86) Adler AI, Neil HA, Manley SE, Holman RR, Turner RC. Hyperglycemia And Hyperinsulinemia At Diagnosis Of Diabetes And Their Association With Subsequent Cardiovascular Disease In The United Kingdom Prospective Diabetes Study (Ukpds47) *Dm Heart J*. 1999; 138:S353-359.
- 87) Matthaie SM, Stumvoll M, Kelerler M, Haering HU. Pathophysiology And Pharmacological Treatment Of Insulin Resistance. *Endocrine Reviews*. 2000; 21:585-618.

- 88) Gerich JE, Smith TS.  $\beta$ -Cell Defects And Pancreatic Abnormalities In Type 2 Diabetes In: Pickup Jc, Williams G (Ed) *Textbook Of Diabetes*. Volume 1. Blackwell Science; 2003; S:23.1– 23.11.
- 89) Sivitz WI. Lipotoxicity And Glucotoxicity In Type 2 Diabetes. *Postgraduate Medicine*. 2001; 4:S:55–62.
- 90) Höppener JWM, Ahren B, Cornelis JM. Islet Amyloide And Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal Of Medicine*. 2000; 343:S:411–419.
- 91) Katahira H, Ishida H. Secondary Diabetes. *Nihon Rinsho*. 2001; 59 Suppl 8:247-59. Review.
- 92) Couston Dr. *Gestational Diabetes In Diabetes In America*. 2nd Ed. Washington Dc, U.S.Govt. Printing Office, 1995; P.703-717, Nih Publ.No.95-1468.
- 93) Tandon N, Ali Mk, Narayan Km. Pharmacologic Prevention Of Microvascular And Macrovascular Complications In Diabetes Mellitus: Implications Of The Results Of Recent Clinical Trials In Type 2 Diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012; 1;12(1):7-22.
- 94) Bennett MR. Reactive Oxygen Species And Death: Oxidative Dna Damage In Atherosclerosis. *Circ Res*. 2001; 88:648-650 Doi: 10.1161/Hh0701.089955.
- 95) Lee Sh, Blair Ia. Oxidative Dna Damage And Cardiovascular Disease. 2001; *Tcm* Vol. 9, No. 3/4.
- 96) Nair J, De Flora S, Izzotti A, Bartsch H. Lipid Peroxidation-Derived Etheno-Dna Adducts In Human Atherosclerotic Lesions. *Mutation Research*. 2007; 621, 95–105.
- 97) Martinet W, Knaapen W, De Meyer R, Herman A, Kockx M. Elevated Levels Of Oxidative Dna Damage And Dna Repair Enzymes In Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*. 2002; Doi: 10.1161/01.Cir.0000026393.47805.21.
- 98) Izzotti A, Piana A, Minniti G, Vercelli M, Perrone L, De Flora S. Survival Of Atherosclerotic Patients As Related To Oxidative Stress And Gene Polymorphisms. *Mutation Research*. 621, 2007; 119–128.
- 99) Bazo AP, Salvadori D Jr. Salvadori RAF, Sodre LP, da Silva GN, de Camaro EA. et. al. Dna Repair Gene Polymorphism Is Associated With The Genetic Basis Of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Pathology*. 2011; 20 E9–E15.
- 100) Yu X, Liu J, Xia Y. et. al. Synergistic Association Of Dna Repair Relevant Gene Polymorphisms With The Risk Of Coronary Artery Disease In Northeastern Han Chinese. *Thrombosis Research*. 2014; 133 229–234.
- 101) M Güven, Güven SG, Oz E. et. al. Dna Repair Gene Xrcc1 And Xpd Polymorphisms And Their Association With Coronary Artery Disease Risks And

- Micronucleus Frequency. *Heart Vessels*. 2007; 22:355–360 Doi 10.1007/S00380-007-0986-9.
- 102) C Gokkusu, Çakmakoğlu B, Daşdemir s, Tulubaş F, Elitok A, Tamer Ş. et al. Association Between Genetic Variants Of Dna Repair Genes And Coronary Artery Disease. *Genetic Testing And Molecular Biomarkers*. 2013; Volume 17, Number 4, Doi: 10.1089/Gtmb.2012.0383.
- 103) Kwon Ws, Rha SY, Choi YH, Lee JO, Park KH, Jung JJ. et. al. Ribonucleotide Reductase M1 (Rrm1) 2464g>A Polymorphism Shows An Association With Gemcitabine Chemosensitivity In Cancer Cell Lines. *Pharmacogenetics And Genomics*. 2006; Vol: 16, No: 6.
- 104) Dong S, Guo AL, Chen ZH, Wang Z, Zhang XC, Huang Y. et. al. Rrm1 Single Nucleotide Polymorphism -37c>A Correlates With Progression-Free Survival In Nscl Cpatients After Gemcitabine-Based Chemotherapy. *Journal Of Hematology & Oncology*. 2010; 3:10 [Http://Www.Jhoonline.Org/Content/3/1/10](http://www.jhoonline.org/content/3/1/10).
- 105) Toffalorio F, Giovanetti E, De Pas T. et. al. Expression Of Gemcitabine- And Cisplatin-Related Genes In Non-Small-Cell Lung Cancer. *The Pharmacogenomics Journal*. 2010; 10, 180–190.
- 106) Shyu HY, Shieh JC, Lin JH. et. al. Polymorphisms Of Dna Repair Pathway Genes And Cigarette Smoking In Relation To Susceptibility To Large Artery Atherosclerotic Stroke Among Ethnic Chinese In Taiwan. *Journal Of Atherosclerosis And Trombosis*. 2012; Vol: 9 No: 4.
- 107) Brownlee M. The Pathobiology Of Diabetic Complications, A Unifying Mechanism Banting Lecture 2004 *Diabetes*. 2005; Vol. 54.
- 108) Leinonen J, Lehtimäki T, Toyokuni S. et. al. New Biomarker Evidence Of Oxidative Dna Damage In Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Febs Letters*. 1997; 417, 150-152.
- 109) Song F, Jia W, Yao Y. et. al. Oxidative Stress, Antioxidant Status And Dna Damage In Patients With Impaired Glucose Regulation And Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Clinical Science*. 2007; 112, 599–606 (Printed In Great Britain) Doi:10.1042/Cs20060323.
- 110) Blasiak J, Arabksi M, Krupa R. et. al. Dna Damage And Repair In Type 2 Diabetes Mellitus. *Mutation Research*. 2004; 554 297–304 Doi:10.1016/J.Mrfmmm.2004.05.011.
- 111) Ahlqvist E, Ahluwalia T, Groop L. Genetics Of Type 2 Diabetes. *Clinical Chemistry*. 2011; 57:2 241–254.
- 112) Malin R, Rantalaiho V, Huang XH. et. al. Association Between M/L55- Polymorphism Of Paraoxonase Enzyme And Oxidative Dna Damage In Patients

- With Type 2 Diabetes Mellitus And In Control Subjects. *Hum Genet.* 1999; 105 :179–180 1999 Doi: 10.1007/S004399900074.
- 113)Gönül N, Kadioğlu E, Kocabaş NA. et. al. The Role Of Gstm1, Gstt1, Gstp1, And Ogg1 Polymorphisms In Type 2 Diabetes Mellitus Risk: A Case–Control Study In A Turkish Population. *Gene.* 2012; 505, 121–127  
Doi:10.1016/J.Gene.2012.05.025.
- 114)Sun C, Liu X, Zhan H, Guo W, Cai Z, Chen H. et. al. Functional Polymorphism Of Hogg1 Gene Is Associated With Type 2 Diabetes Mellitus In Chinese Population. *Molecular And Cellular Endocrinology.* 2010; 325, 128–134  
Doi:10.1016/J.Mce.2010.05.005.
- 115)Thameem F, Puppala S, Lehman DM, Stern MP, Blangero J, Abboud HE. et. al. The Ser(326)Cys Polymorphism Of 8-Oxoguanine Glycosylase 1 (Ogg1) Is Associated With Type 2 Diabetes In Mexican Americans. *Hum Hered.* 2010; 70:97–101 Doi: 10.1159/000291964.

## 7.EKLER

### 7.1. Ham Veriler

#### grup \* genotip\_RRM1

Crosstab

			genotip_RRM1			Total
			AA	CA	CC	
grup	KONTROL	Count	11	26	23	60
		% within grup	18,3%	43,3%	38,3%	100,0%
	KAH	Count	3	26	22	51
		% within grup	5,9%	51,0%	43,1%	100,0%
Total		Count	14	52	45	111
		% within grup	12,6%	46,8%	40,5%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,889 <sup>a</sup>	2	,143
Likelihood Ratio	4,152	2	,125
Linear-by-Linear Association	1,793	1	,181
N of Valid Cases	111		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,43.

## grup \* RRM1\_WT\_Allel

**Crosstab**

			RRM1_WT_Allel		Total
			YOK	VAR	
grup	KONTROL	Count	23	37	60
		% within grup	38,3%	61,7%	100,0%
	KAH	Count	22	29	51
		% within grup	43,1%	56,9%	100,0%
Total		Count	45	66	111
		% within grup	40,5%	59,5%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,264 <sup>a</sup>	1	,607		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,102	1	,749		
Likelihood Ratio	,264	1	,608		
Fisher's Exact Test				,699	,374
Linear-by-Linear Association	,262	1	,609		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	111				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,68.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (KONTROL / KAH)	,819	,383	1,752
For cohort RRM1_WT_Allel = YOK	,889	,567	1,393
For cohort RRM1_WT_Allel = VAR	1,084	,794	1,481
N of Valid Cases	111		

## grup \* RRM1\_M\_Allel

**Crosstab**

			RRM1_M_Allel		Total
			YOK	VAR	
grup	KONTROL	Count	11	49	60
		% within grup	18,3%	81,7%	100,0%
	KAH	Count	4	47	51
		% within grup	7,8%	92,2%	100,0%
Total		Count	15	96	111
		% within grup	13,5%	86,5%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,596 <sup>a</sup>	1	,107	,163	,090
Continuity Correction <sup>b</sup>	1,776	1	,183		
Likelihood Ratio	2,708	1	,100		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,572	1	,109		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	111				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,89.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (KONTROL / KAH)	2,638	,785	8,866
For cohort RRM1_M_Allel = YOK	2,338	,792	6,895
For cohort RRM1_M_Allel = VAR	,886	,767	1,024
N of Valid Cases	111		

## grup \* genotip\_RRM2

**Crosstab**

			genotip_RRM2			Total
			AA	AG	GG	
grup	KONTROL	Count	30	25	5	60
		% within grup	50,0%	41,7%	8,3%	100,0%
	KAH	Count	23	22	6	51
		% within grup	45,1%	43,1%	11,8%	100,0%
Total		Count	53	47	11	111
		% within grup	47,7%	42,3%	9,9%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,480 <sup>a</sup>	2	,786
Likelihood Ratio	,479	2	,787
Linear-by-Linear Association	,438	1	,508
N of Valid Cases	111		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,05.



## grup \* RRM2\_WT\_Allel

**Crosstab**

			RRM2_M_Allel		Total
			YOK	VAR	
grup	KONTROL	Count	30	30	60
		% within grup	50,0%	50,0%	100,0%
	KAH	Count	23	28	51
		% within grup	45,1%	54,9%	100,0%
Total		Count	53	58	111
		% within grup	47,7%	52,3%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,266 <sup>a</sup>	1	,606	,704	,373
Continuity Correction <sup>b</sup>	,105	1	,745		
Likelihood Ratio	,266	1	,606		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,263	1	,608		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	111				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,35.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (KONTROL / KAH)	1,217	,576	2,573
For cohort RRM2_M_Allel = YOK	1,109	,747	1,645
For cohort RRM2_M_Allel = VAR	,911	,639	1,299
N of Valid Cases	111		

## grup \* RRM2\_M\_Allel

### Crosstab

		RRM2_WT_Allel		Total	
		YOK	VAR		
grup	KONTROL	Count	5	55	60
		% within grup	8,3%	91,7%	100,0%
	KAH	Count	6	45	51
		% within grup	11,8%	88,2%	100,0%
Total		Count	11	100	111
		% within grup	9,9%	90,1%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,364 <sup>a</sup>	1	,547	,751	,386
Continuity Correction <sup>b</sup>	,081	1	,776		
Likelihood Ratio	,362	1	,547		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,360	1	,548		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	111				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,05.

b. Computed only for a 2x2 table

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (KONTROL / KAH)	,682	,195	2,381
For cohort RRM2_WT_Allel = YOK	,708	,230	2,185
For cohort RRM2_WT_Allel = VAR	1,039	,916	1,178
N of Valid Cases	111		

## grup \* genotip\_ERCC2

**Crosstab**

			genotip_ERCC2			Total
			GG	TG	TT	
grup	KONTROL	Count	10	33	17	60
		% within grup	16,7%	55,0%	28,3%	100,0%
	KAH	Count	13	23	15	51
		% within grup	25,5%	45,1%	29,4%	100,0%
Total		Count	23	56	32	111
		% within grup	20,7%	50,5%	28,8%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,583 <sup>a</sup>	2	,453
Likelihood Ratio	1,582	2	,453
Linear-by-Linear Association	,335	1	,563
N of Valid Cases	111		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,57.



## grup \* ERCC2\_WT\_Allel

**Crosstab**

			ERCC2_WT_Allel		Total
			YOK	VAR	
grup	KONTROL	Count	17	43	60
		% within grup	28,3%	71,7%	100,0%
	KAH	Count	15	36	51
		% within grup	29,4%	70,6%	100,0%
Total		Count	32	79	111
		% within grup	28,8%	71,2%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,016 <sup>a</sup>	1	,901		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,016	1	,901		
Fisher's Exact Test				1,000	,533
Linear-by-Linear Association	,015	1	,901		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	111				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,70.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (KONTROL / KAH)	,949	,416	2,162
For cohort ERCC2_WT_Allel = YOK	,963	,536	1,730
For cohort ERCC2_WT_Allel = VAR	1,015	,800	1,288
N of Valid Cases	111		

## grup \* ERCC2\_M\_Allel

**Crosstab**

			ERCC2_M_Allel		Total
			YOK	VAR	
grup	KONTROL	Count	10	50	60
		% within grup	16,7%	83,3%	100,0%
	KAH	Count	13	38	51
		% within grup	25,5%	74,5%	100,0%
Total		Count	23	88	111
		% within grup	20,7%	79,3%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,307 <sup>a</sup>	1	,253		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,825	1	,364		
Likelihood Ratio	1,303	1	,254		
Fisher's Exact Test				,348	,182
Linear-by-Linear Association	1,295	1	,255		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	111				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,57.


b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for grup (KONTROL / KAH)	,585	,232	1,476
For cohort ERCC2_M_Allel = YOK	,654	,314	1,364
For cohort ERCC2_M_Allel = VAR	1,118	,919	1,361
N of Valid Cases	111		

## 7.2. Formlar

### 7.2.1. Biyolojik Materyal Transfer Formu

 YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ	<b>KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU</b>
---	---

**Araştırmanın Açık Adı:** Ateroskleroz ve Tip II Diabet Gelişiminde RRM1, RRM2 ve ERCC2 Gen Polimorfizmlerinin Rolü

**Araştırmanın Özeti:** Ateroskleroz ve Tip II Diabet gelişiminde hücre hasarı ve disfonksiyonunun rolü bilinmektedir.  
Kronik inflamatuvar bir hastalık olan Ateroskleroz, okside LDL nin arter endotelinden intima tabakasına geçişiyle başlayan bir süreçtir. Aterosklerozun meydana gelmesinde iki önemli faktör bulunmaktadır, bunlar; LDL molekül büyüklüğü ve endotel geçirgenliğidir. Endotel hücrelerinde meydana gelen hasar endotelin LDL geçirgenliğini arttırmaktadır.  
Tip II Diabet insülin miktarında azalma veya dokularda insüline gösterilen dirence bağlı kan glukoz dengesinin bozulması durumudur. İnsülin miktarının azalması, pankreas β- hücrelerinde fonksiyon kaybı yada doğrudan hücre kaybına bağlı olabilir.  
RRM1, RRM2 ve ERCC2 DNA tamir yolağında bulunan genlerdir. DNA tamir genlerinde bulunan polimorfizmlerin zaman içerisinde hücre hasarı ve disfonksiyonuna ve Ateroskleroz ve Tip II Diabet gibi hücre hasarına bağlı hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

İş bu anlaşma ile, biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum **Ateroskleroz ve Tip II Diabet Gelişiminde RRM1, RRM2 ve ERCC2 Gen Polimorfizmlerinin Rolü** isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek 5ml miktarda ve araştırma amaçla kullanılacak biyolojik materyali **26 Ağustos Yerleşkesi Yeditepe Üniversitesi Kayışdağı / İSTANBUL** adresindeki **Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı'** ndaki 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 iznini almak koşulu ile ikincil 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 Beyannameşine uygun olarak kullanacaktır.
5. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı kişilere ait Sağlık Bakanlığı'nın ve Etik Kurul'un 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 yayımla 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 uyarıyı takiben 30 (otuz) gün içinde Anlaşma kurallarına 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

1 / 3

BAŞH.P.06-F.02 Rev 0

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 bitiminde 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 ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

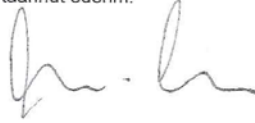
**BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ**

Adı Soyadı ve Unvanı:	Selim İsbir, Profesör Doktor
Uzmanlık Alanı:	Kalp Damar Cerrahisi
Kurumu:	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adresi:	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Fevzi Çakmak Mahallesi Pendik/ İSTANBUL
Telefon:	
Faks:	
E-posta:	isbir@yahoo.com

**BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ**

Adı Soyadı ve Unvanı:	Emre Murat Altıncılık, Biyolog
Uzmanlık Alanı:	
Kurumu:	
Adresi:	
Telefon:	0537 861 44 61
Faks:	
E-posta:	disorderedgenius@hotmail.com

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




KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK  
BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU

	Gönderen Araştırmacı	Gönderen Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Klinik Şefi / Ana Bilim Dalı Başkanı	Kurum Amiri / 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" de kabul edilir.



## 7.2.2. Gönüllü Olur Formu

 YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ	<b>Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu</b>
<b>Hastanın veya yerine onam verecek kişinin okuma, anlama, konuşma, dil sorunu mevcut mu?</b> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Cevabınız <b>EVET</b> ise Hasta İlişkileri Sorumlusu ile iletişim kurunuz.	<b>Tercüman gerekiyorsa;</b> Tercümanın adı _____ İmza _____ Tarih _____

**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 sahiptir.
- 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/tedavi 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.

1 / 4

BAŞH.P.06-F.04 Rev 2, 16.04.2014



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
HASTANESİ

## Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

### TANIMLAMA

*Araştırmanın Adı / Protokol numarası*

**Ateroskleroz ve Tip II Diabet Gelişiminde RRM1, RRM2 ve ERCC2 Gen Polimorfizmlerinin Rolü**

*Araştırma Konusu*

**Ateroskleroz ve Tip II Diabet Gelişiminde RRM1, RRM2 ve ERCC2 Gen Polimorfizmlerinin Rolü**

*Araştırmaya Katılımcı Sayısı*

180

*Bu araştırmanın*

*Amacı*

**Ateroskleroz ve Tip II Diabet Gelişiminde RRM1, RRM2 ve ERCC2 Gen Polimorfizmlerinin Rolünün Araştırılması**

*Süresi*

12 ay

*İzlenecek Yöntem / Yöntemler*

**Ateroskleroz ve Diabet Tip II hastalarından oluşan deney grubu ve sağlıklı kontrol grubunda İprep Dna izolasyon robotu kullanılarak Dna izolasyonu ve ABI 7500 Fast- Real Time PCR ve TaqMan Assay kullanılarak genotipleme yapılması.**

*Araştırma Sonunda Beklenen Fayda*

**Ateroskleroz ve Tip II Diyabet hastalıklarının Moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağlanması, DNA tamir genlerinde bulunan polimorfizmleri hakkında bilgi sahibi olunması.**

**Alternatif Tedavi Veya Girişimler**

**Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek;**

<i>Riskleri</i>	<i>Rahatsızlıklar</i>
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 kısıtlılık 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)**



## Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

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 ayrılabilceğimi 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 ast 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.

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

Emre Murat Altıncılıç- 0537 861 44 61

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu asgari olarak yukarıda belirtilen başlıkları içermelidir.

### 7.3.Etik Kurul Kararı



Sayı : 37068608-6100-15-1068  
Konu: Etik kurul Başvurusu hk.

26 / 06 / 2015

İlgili Makama (Sayın Emre Murat Altıncılıç)

Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı Emre Murat Altıncılıç'ın sorumlu olduğu "Ateroskleroz ve TipII Dizabet Gelişiminde RRM1, RRM2 ve ERCC2 Gen Polimorfizmlerinin Rolü" isimli araştırma projesine ait KAEK Başvuru Dosyası ( 1059 kayıt sayılı KAEK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.06.2015 tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, çalışmanın yapılmasında etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir. (Karar No: 62/501).

Bilginizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Emre Murat	<b>Soyadı</b>	Altinkılıç
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	06.09.1988
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	15227377262
<b>Email</b>	emuraltinkilic@hotmail.com	<b>Tel</b>	05378614461

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2011
<b>Lise</b>	Maltepe Anadolu Lisesi	2006

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			
2.			
3.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	KPDS: 60.00	

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

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) ALES Puanı</b>	77,37309	76,20095	66,23889

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

### **Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**

1. Gazi Yıldırım, Rukset Attar, Emre Murat Altıncılıç, Hande Atasoy, Özlem Timirci Kahraman, Seda Güleç Yılmaz, Özge Kızılkale Yıldırım, Altay Burak Dalan, Elif Kök, Ceren Öztunç, Turgay İsbir. Endometrium kanseri ile PON1-55 Polimorfizmi ilişkisinin Türk popülasyonunda araştırılması. 40. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ, EKİM 2014
2. Altay Burak Dalan, Zeynep Akbulut, Tuba Akdeniz, Emre Murat Altıncılıç, Hasan Sarı, Hasan Aydın, Seda Güleç Yılmaz, Hande Atasoy, Melisa Kantar, Elif Kök, Ceren Öztunç, Turgay İsbir. Gestasyonel Diyabet Hastalarında LDL Alt Gruplarının Değerlendirilmesi. KLİNİK BİYOKİMYA UZMANLARI DERNEĞİ KONGRESİ, EYLÜL 2014.

### **Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

