

**T.C.
ARTVİN ÇORUH ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İNERLÖKİN -6 (IL-6) GEN VARYANTLARININ TİP-2 DİYABET HASTALIĞI
İLE YATKINLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nezaket ÇOBAN

**Danışman
Doç. Dr. Ayşegül BAYRAMOĞLU**

Artvin 2019

TEZ BEYANNAMESİ

Artvin oruh Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “İnterlökün -6 (İl-6) Gen Varyantlarının Tip-2 Diyabet Hastalığı İle Yatkınlığının Araştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Ayşegül BAYRAMOĞLU'nun sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

20/12/2019

Nezaket ÇOBAN

İmza

T.C.
ARTVİN ÇORUH ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNERLÖKİN -6 (IL-6) GEN VARYANTLARININ TİP-2 DİYABET HASTALIĞI
İLE YATKINLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Nezaket ÇOBAN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : .../.../2019

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 20/12/2019

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül BAYRAMOĞLU

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim GÜLER

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül SARAL

ONAY:

Bu Yüksek Lisans Tezi, Artvin Çoruh Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından .../.../.....tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../..... tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.../.../...

Doç. Dr. Hilal TURGUT
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

“İnterlökin -6 (Il-6) Gen Varyantlarının Tip-2 Diyabet Hastalığı ile Yatkınlığının Araştırılması” konusunda yapılan bu çalışma; Artvin Çoruh Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam Doç. Dr. Ayşegül BAYRAMOĞLU’na teşekkürlerimi sunarım. Literatür araştırmalarımnda yardımcı olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Mehmet DEMİRALAY ve Doç. Dr. Gökhan BAYRAMOĞLU’na teşekkür ederim.

Elde edilen verilerinin analiz edilmesinde ve tezin yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Mustafa Çağatay KORKMAZ ve Dr. Öğretim Üyesi Zehra Sedef KORKMAZ’a, manevi yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Elif DEMİRALAY, Esra ÖZ, Yeliz GÜNER, Eda DEDE ve başta babam Saffet ÇOBAN olmak üzere canım aileme teşekkür ederim.

Araştırmanın bilimsel ve teknik açıdan uygulayıcılara faydalı olmasını dilerim.

Nezaket ÇOBAN
Artvin - 2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ BEYANNAMESİ	I
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Literatür Çalışması	2
1.2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı ve Tarihçesi	2
1.2.2. Pankreasın Kısa Fizyolojisi	3
1.2.3. İnsülinin Yapısı ve Biosentezi.....	4
1.2.4. Hücrelere Glukoz Taşınması.....	7
1.2.5. Pankreastan İnsülin Salgılanması.....	8
1.2.6. İnsülinin Kan Glukozu Üzerine Etkisi	9
1.2.7. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	10
1.2.8. Diyabetin Komplikasyonları	11
1.3. Diyabetin Sınıflandırılması	15
1.3.1. Tip - 2 Diyabet ve İnflamasyon.....	18
2. MATERYAL VE YÖNTEM	25
2.1. Materyal	25
2.2. Yöntem	25
2.3. Kullanılan Cihazlar	25
2.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	26
2.5. IL-6 geni -572 G/C Polimorfizmi.....	27
2.5.1. Kullanılan PCR karışımı	27
2.6. Agaroz Jel Elektroforezi.....	27

2.6.1. Agaroz Jel Elektroforez Çözeltileri.....	28
2.7. Agaroz Jel Elektroforez Yöntemi.....	28
2.8. Değerlendirme	29
2.9. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	29
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	35
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
5.1. Sonuçlar.....	39
5.2. Öneriler.....	39
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	53

ÖZET

İNTERLÖKİN -6 (IL-6) GEN VARYANTLARININ TİP-2 DİYABET HASTALIĞI İLE YATKINLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Bu çalışma interlökin-6 (IL-6) geni 572 G/C polimorfizminin frekanslarını belirlemek ve tip-2 diyabet, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati gelişiminde bu polimorfizmin rolünü incelemek için yapılmıştır. Bu çalışmada, 210 genomik DNA örneği analiz edildi. Genomik DNA, DNA izalasyon kiti kullanılarak periferal kandan elde edildi. IL-6 genindeki 572 G/C polimorfizmi, PCR, restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve elektroforez yöntemleri kullanılarak belirlendi. IL-6 geninin PCR ürünleri *BsrBI* restriksiyon enzimi ile muamele edilerek kesildi ve %2'lik agaroz jel elektroforezde incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Buna göre; bu çalışmada, G572C genotip frekansı kontrol grubu için GG %83.1 GC %16.9 ve CC %0.0 olarak, hastalarda için GG %88.2, GC %9.4 ve CC %2.4 olarak tespit edildi. Genotip frekansı açısından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Kontrol grubunda ise hasta grubuna göre GC genotipinin önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak, IL-6 geni 572 G/C polimorfizmi ile tip-2 diyabet hastalığı ve diyabetik nefropati ve diyabetik retinopatinin ilişkili olmadığını söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Tip-2 Diyabet, Diyabetik Nefropati, Diyabetik Retinopati, IL-6 geni, IL-6 geni 572 G/C polimorfizmi, RFLP

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE PREDISPOSITION OF INTERLEUKIN-6 (IL-6) GENETIC VARIANTS WITH TYPE-2 DIABETES MELLITUS

This study was performed to determine the polymorphism frequencies of the interleukin-6 (IL-6) gene 572G/C and to examine the role of this polymorphism in type-2 diabetes, diabetic nephropathy and diabetic retinopathy development. Genomic DNA obtained from 210 persons was used in the study. IL-6 gene 572G/C polymorphisms were determined using the PCR, restriction fragment length polymorphism (RFLP) and electrophoresis. IL-6 gene PCR products were digested by treatment with restriction enzyme *BsrBI*, and were analyzed in 2% agarose gel electrophoresis. The results were statistically analyzed. Accordingly; In this study, The frequencies of G572C genotypes, in controls GG 83.1%, GC 16.9%, CC 0% and in Type-2 patients GG 88.2%, GC 9.4%, CC 2.4% were found. There was no statistically significant difference between the control group and the patient groups in genotype frequencies. It was determined that GC genotype frequency increases significantly in control according to patient group. As a result, we can not say that there is an interaction between IL-6 gene 572 G/C polymorphism with type-2 diabetes, diabetic nephropathy and diabetic retinopathy.

Key words: Type-2 Diabetes, Diabetic Nephropathy, Diabetic Retinopathy, IL-6 gene, IL-6 gene 572 G/C polymorphism, RFLP

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. DM'de albuminürinin sınıflandırılması.....	14
Tablo 2. Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan kişisel özellikleri.....	25
Tablo 3. PCR karışımı (tek örneklik) ve PCR Şartları.....	27
Tablo 4. Kontrol ve tüm hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler.....	31
Tablo 5. Kontrol ve hasta grubunun bazı kişisel özellikleri.....	32
Tablo 6. Kontrol ve diyabet hasta grubuna göre IL-6 geni 572 G/C polimorfizminin genotip ve allellerin dağılımı	33
Tablo 7. Diyabetik Nefropatili ve Diyabetik Retinopatili olan ve olmayan hasta grubuna göre IL-6 geni 572 G/C polimorfizminin genotip ve allellerin dağılımı	33
Tablo 8. Kontroller ve Hastaların Bazı Klinik Parametrelerine Göre IL-6 Geni 572 G / C Polimorfizminin Genotip Dağılımları	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. İnsülin salgılanması	4
Şekil 2. İnsülinin aktifleşmesi	5
Şekil 3. İnsülin reseptörü.....	6
Şekil 4. Glikojen sentazın insülinle aktifleşmesi	7
Şekil 5. Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması	9
Şekil 6. İnsülin sinyal ve inflamatuvar yolların doğrudan etkileşimi.....	20
Şekil 7. IL-6 üreten hücreler	21
Şekil 8. IL-6 sinyal yolağı.....	22
Şekil 9. IL-6 ‘ya ait gen bölgesinin BsrBI restriksiyon enzimi ile kesimi sonucu oluşan DNA fragmentlerinin jel görüntüsü	29

KISALTMALAR DİZİNİ

AP-1	Aktivatör Protein-1
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
CRP	C-reaktif proteini
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin
dNTP	Deoksinükleotid
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DM	Diyabetes Mellitus
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
PI-3K	Fosfatidil İnozitol 3-Kinazı
PIP ₃	Fosfatidil İnozitol 3, 4, 5 Trifosfat
PIP ₂	Fosfatidil İnozitol 4,5 -Bifosfat
GDM	Gestasyonel Diyabet
GS	Glikojen Sentaz
HbA1c	Glikolize Hemoglobin A1c
gp130	Glukoprotein 130
GLUT	Glukoz Taşıyıcısı
Gr	Gram
HK	Heksokinaz
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IDF	International Diyabet Federasyonu
NIDDM	İnsülin-den-Bağımsız Diabetes Mellitus
IDDM	İnsüline-Bağımlı Diyabetes Mellitus
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin -6
IL-6R	İnterlökin-6 alfa alt birimi
JAK	Janus Kinaz
µl	Mikrolitre
Mg	Miligram

MI	Mililitre
MM	Milimolar
NFkB	Nüklear Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PDK 1	PIP ₃ Bağımlı Kinaz 1
Pmol	Pikomol
PKB	Protein Kinaz B
MAPK	Ras-Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz
RFLP	Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
°C	Santigrad Derece
STAT	Sinyal Transduser Aktivasyon Transkripsiyon
Taq	<i>Thermus aquaticus</i>
TBE	Tris Borat EDTA
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α
%	Yüzde

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Günümüzde, diyabetes mellitus (DM) önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünyada, her yıl diyabette de olmak üzere kronik hastalıklar yüzünden 8 ile 14 milyon insan yaşamını yitirmektedir. Yaşam tarzı değişimi ile hem gelişmiş hemde gelişmekte olan ülkelerde özellikle tip 2 DM görülme sıklığı artış göstermekle birlikte (Zimmet ve ark., 2002), birçok toplumda ölüme nedeni olarak diyabet beşinci sırada bulunmaktadır (Wild ve ark., 2004).

415 milyon kişi 2015 yılında DM tanısı almışken, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre tanı konulan tip 2 DM'li kişi sayısının 2040 yılına kadar 642 milyona ulaşacağı ön görülmektedir (Öztağ ve Sikalidis, 2018) Türkiye'de ise bu sayının 2035 yılında 11.8 milyon olacağı bildirilmektedir. Buradan, 10 saniyede bir, 3 kişinin tip 2 DM yakalandığı sonucuna varılabilir (Etbaş, 2016).

IDF yürüttüğü çalışmalar da tip 2 DM'li bireylerin en fazla Batı Pasifik Bölgesi (67 milyon) ve Avrupa Bölgesi'nde (yaklaşık 53 milyon) olduğunu tespit etmiştir. En fazla diyabet görülme sıklığı %9.2 oranı ile Kuzey Amerika Bölgesindeyken, %8,4 oranı ile Avrupa bölgesi izlemektedir (Satman ve ark., 2012).

Yapılan araştırmalar, diyabet görülme sıklığının kalkınmış ülkelerde kalkınmakta olan ülkelere kıyasla yüksek olduğunu vurgulamaktadır. Tip 2 DM'li kişi sayısındaki bu yükselme; şehirleşme, yaşlı nüfusun artması, obezite oranının artması, sedanter yaşam, dengesiz beslenme gibi faktörler sebebi ile olmaktadır (Wild ve ark., 2004).

DM, prevelansının yüksek olması mortalite ve morbidite oranının tedavinin vaktinde ve doğru bir şekilde yapılmadığı zamanlarda ortaya çıkan komplikasyonlar sonucu artması, bireylere ve topluma getirdiği ekonomik yük nedeniyle de önemlidir (Yılmaz ve Karadeniz, 2014).

IDF verilerine göre; Dünya'daki sağlık harcamalarının %11'ini diyabet için ayrılmış olup 612 milyar dolardır. Bu rakamın 2035'te 627 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir. Yine IDF verilerine göre bu harcamaların ülkemizin de yer aldığı Avrupa Bölgesin de 147 milyon dolar olduğu vurgulanmıştır. Türkiye'de ise 2014'te diyabet ve diyabete bağlı oluşan hasarlar için kişi başına düşen maliyet 895 dolar olarak saptanmıştır (IDF, 2014; Etbaş, 2016).

Normal glukoz metabolizmasının bozulması ile karakterize olan Diyabetes Mellitus'ta (Öztağ ve Sikalidis. 2018) insülinin etkilerini düzenleyerek, glukoz metabolizması üzerindeki etkileri sayesinde enerji dengesinin düzenlenmesinde ve büyüme kontrolünde interlökin -6 (IL-6), önemli bir rol oynar (Zamora-Ginez ve ark., 2013).

Bu çalışmada ise tip 2 diyabetli hastalarda IL-6 geninin varyantlarının frekanslarını belirleyerek bunların tip 2 diyabet hastalığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

1.2. Literatür Çalışması

1.2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı ve Tarihçesi

DM, insülin salınımının yokluğu, azlığı veya insülin etkisinin azalması ya da insülin reseptörlerinin cevapsızlığından kaynaklanan kronik hiperglisemi ve protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki düzensizlik ile karakterize, çevresel faktörler, genetik ve yaşam tarzındaki değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle ortaya çıkan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Altuntaş, 2000; Alper, 2002; Memişoğulları, 2005; Rother, 2007; Bennett ve Knowler, 2008; Parmaksız, 2011).

Diyabetin tarihçesi çok eskilere uzanmaktadır ve birçok bilim adamı tarafından araştırmalar yapılmıştır. Diyabet tanımına ilk olarak M.Ö 1500'lü yıllarda Ebers Papirusunda rastlanılmıştır. Burada; insanların genelde şişman olduğu, çok yemek yediği, çok su tükettiği, hızla zayıfladığı, bolca idrara çıktıkları, idrarlarını tutamadıkları ve ağızları kokarak öldüğünden bahsedilmektedir (Yenigün ve Ener, 2001; Barnett ve Krall, 2008).

William Cullen, 18. yy. da Yunanca'da bol idrar yapma anlamına gelen "Diyabetes" sözcüğünün yanına tatlı-ballı manasına gelen "Mellitus" sözcüğünü getirerek Diyabetes Mellitus'den bahsetmiştir (Yılmaz, 2018).

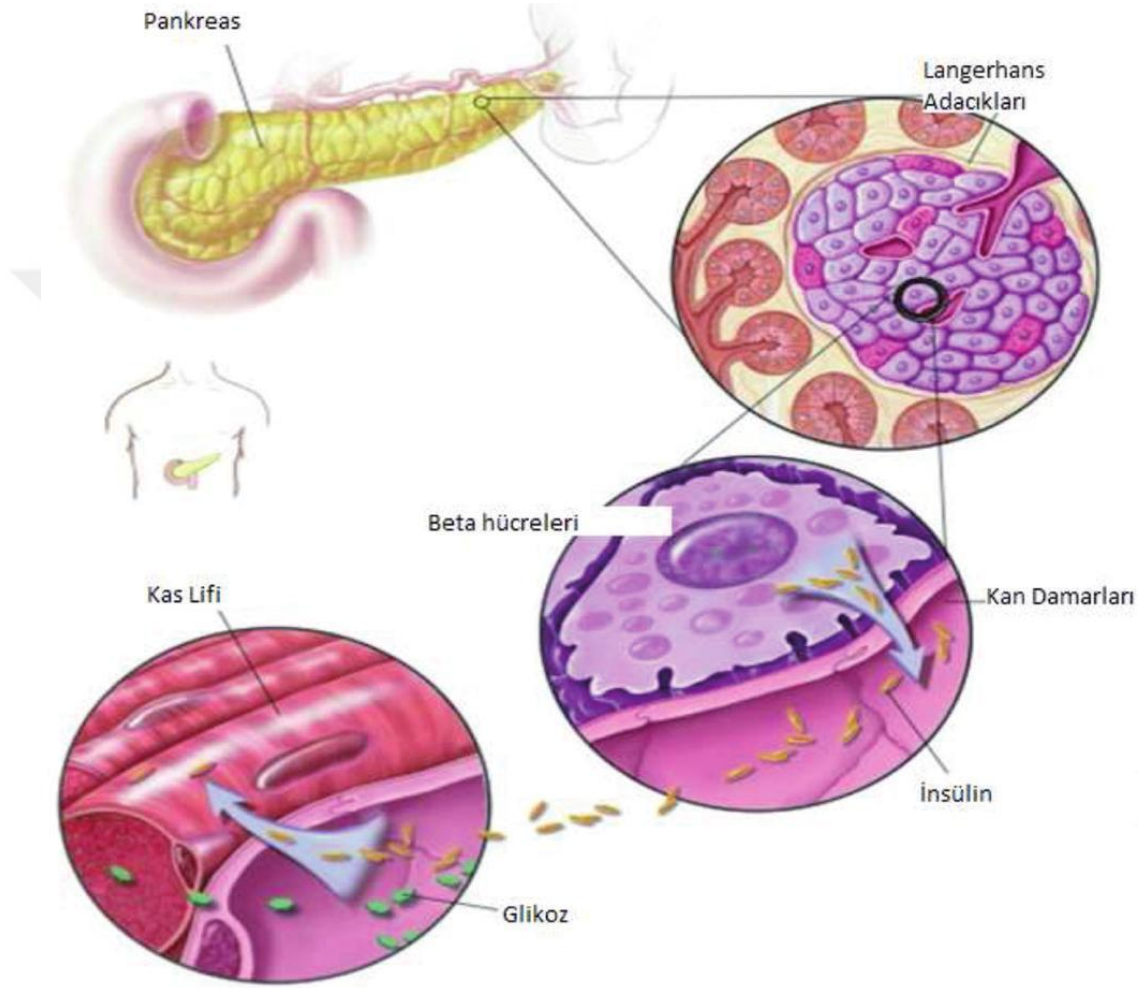
1776 yılında Dobson, DM hastalarının kanında ve idrarında aşırı şeker olduğunu ortaya koymuş (Banting ve ark., 1991), 1815'te Chevreul bu şekerin "glikoz" olduğunu söylemiştir. (Hatemi, 1996). 1869 yılında Paul Langerhang, Berlin'de "Pankreasın mikroskopik anatomisine katkılar" başlıklı bir tez yayınlamış, 1893 yılında Laguesse ise bu hücre adacıklarının insülin salgıladığını düşünerek bu adacıklara "Langerhangs adacıkları" adını vermiştir (Clark ve ark., 2002; Gomez-Contreras ve ark., 2006; Yılmaz, 2018). DM'da sorumlu organın pankreas olduğu 1889'da Oscar Minkowski ve V. Mering tarafından kanıtlanmıştır (Hatemi, 1996). Oscar Minkowski, köpeklerin pankreasını çıkarmış, bunun sonucu olarak da köpeğin normalden fazla idrara çıktığını ve idrarının şekerli olduğunu fark etmiştir (Neugebauer ve ark., 2000; Uçkun ve Çalikoğlu, 2003). Böylelikle pankreasın kan şekerinin düzenleyen bazı maddeler içerdiği ve yokluğunda diyabetin geliştiği düşünülmüştür (Türkoğlu ve ark., 2003). 1923 yılında İnsülinin keşfi Frederick Banting ve John Macleod'a Nobel ödülünü getirmiştir (Kim ve ark., 2002).

1.2.2. Pankreasın Kısa Fizyolojisi

Hem endokrin hem de eksokrin bir bez olan pankreas insanda 65-125 gram ağırlığında uzun ve sarı renkte bir organdır. Endokrin bez olarak pankreas, insülin, glukagon ve somatostatin hormonlarının sentezi, saklanması ve salgılanmasını yapar. Pankreasın eksokrin fonksiyonu, sindirim enzimleri ve bikarbonattan zengin sıvıların sentezi, saklanması ve salgılanmasını yapmaktır (Bhagavan, 2001; Öztürk ve ark., 2005).

Endokrin pankreasta salgılamayı yapan kısımdaki hücre topluluğu Langerhans adacıkları adını alır. İnsan pankreasında bir milyon kadar Langerhans adacığı bulunur ve pankreas ağırlığının % 1-3'ünü teşkil eder. Pankreasta hormonlar özelleşmiş hücre kümeleri tarafından üretilir. Alfa (α) hücreleri glukagon salgırlar. Glukagon kan glukozu düşüğü zaman salgılanır ve kan glukozunun yükselmesini sağlar. Beta (β) hücreleri insülin hormonu salgırlar ve insülin hormonu da kan glukozunun düşürülmesini sağlar. Delta (D) hücreleri ise somatostatin salgırlar. Somatostatin,

büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ettiği gibi glukagon ve insülin salgılanmasını da inhibe eder. %1 kadar olan pankreatik polipeptid (PP veya F) hücreleri ise, pankreatik polipeptid hormonu salgılar. Bu hormonun adacıktan salgılanan diğer hormonların karşılıklı etkileşiminde rol oynadıkları düşünülür (Bhagavan, 2001; Öztürk ve ark., 2005), (Şekil 1).



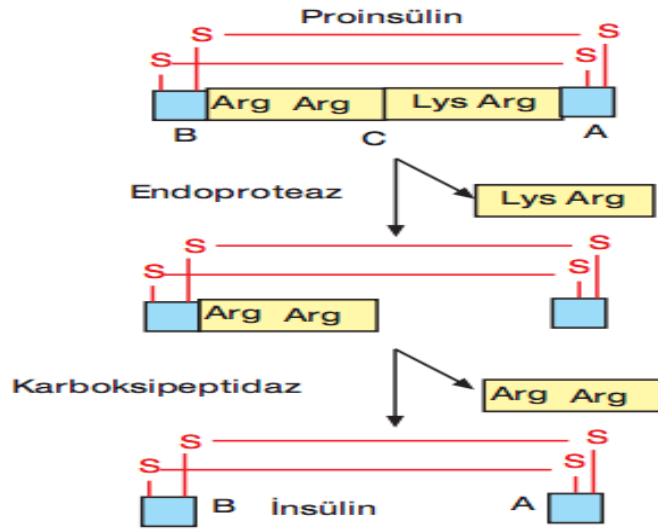
Şekil 1. İnsülin salgılanması (Öztağ ve Sikalidis, 2018).

1.2.3. İnsülinin Yapısı ve Biosentezi

Latince *insula* “adacık” olarak adlandırılan insülin, pankreasın langerhans adacıklarının β -hücreleri tarafından üretilen, A ve B polipeptid zincirinin iki sülfid bağıyla (disülfid bağı) birleşmesi ile oluşan 5.808 Da ağırlığında ve aktif form 51 aminoasitten oluşan (Champe ve Harven, 1997; Nelson ve Cox, 2005; Sacks, 2005) önemli bir polipeptit hormondur (Öztağ ve Sikalidis, 2018).

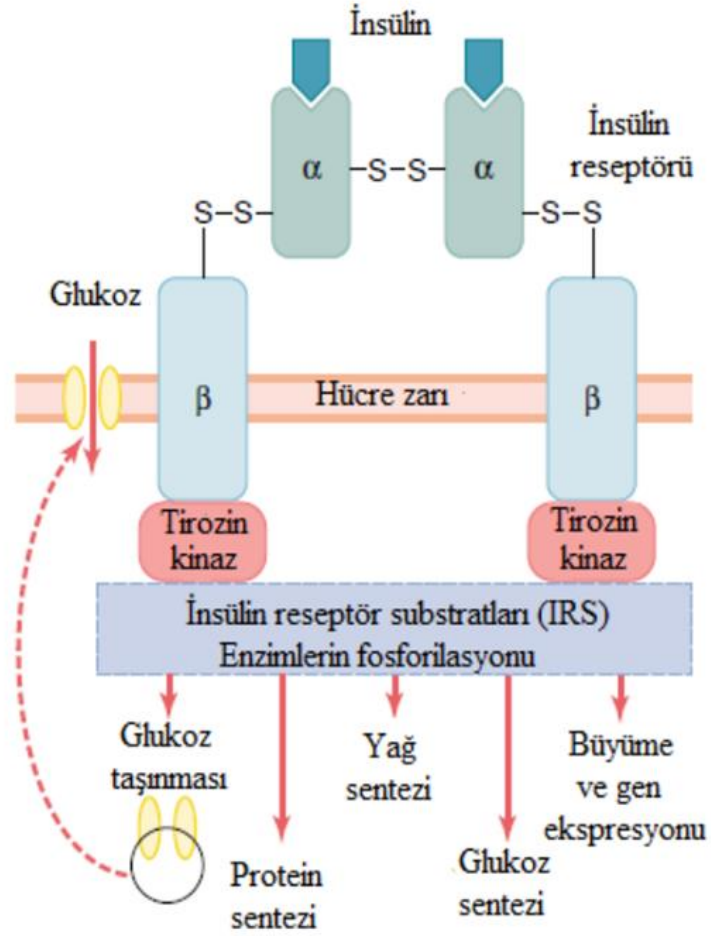
İnsülini ilk defa 1921 yılında izole edilmiş ve 1922 yılından sonra da tedavide ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. İnsülin, pankreasta inaktif tek zincirli preproinsülin şeklinde sentezlenir. Büyük bir polipeptid olarak sentezlenen insülin 2 kesimden sonra aktif hale gelir. Pre-pro-insülin polipeptidi ER'yi hedefleyen bir amino ucunda sinyal dizisi taşır. Bu dizi preproinsülinin salgı veziküllerine geçişini yönlendirir. Sinyal dizisinin proteolitik olarak uzaklaştırılması ile pro-insülin haline dönüşür. Proinsülin A, B ve C peptid kısımlarından oluşur. Önce bir endoproteaz, C peptidini, lizin-arginin amino asitlerinin olduğu bölgeden keserek ayırır. Daha sonra bir karboksipeptidaz tarafından B zinciri üzerinde kalan iki arginin kesilerek uzaklaştırılır. Böylece A ve B zincirlerinden oluşan aktif insülin oluşur (Güneş, 2018), (Şekil 2).

İnsülinin plazma yarı ömrü ortalama 5- 6 dakikadır (Champe ve Harven, 1997; Nelson ve Cox, 2005).



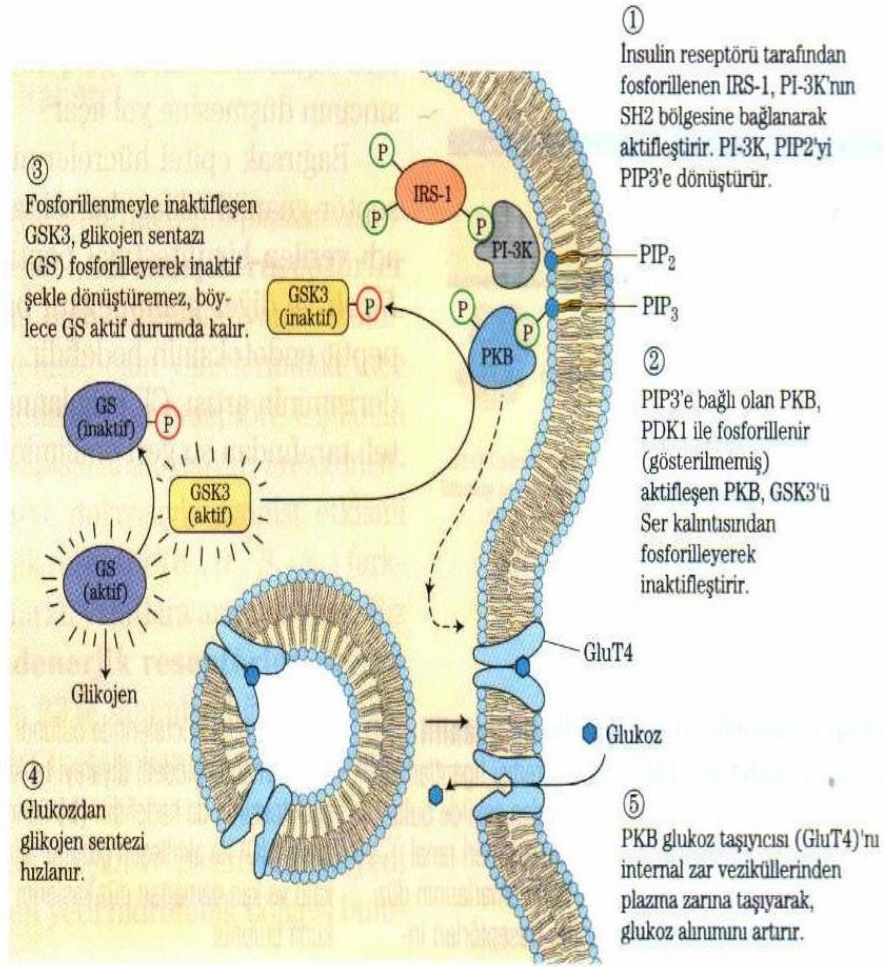
Şekil 2. İnsülinin aktifleşmesi (Güneş, 2018).

İki α ve iki β altbirimden oluşmuş tetramerik bir kompleks olan insülin reseptörü, hücre zarında yer alan bir tirozin kinazdır. Disülfid köprüleri ile kovalent olarak α -alt birimler birbirleriyle ve β altbirimlerle bağlanmışlardır (Şekil 3). Tirozin kinaz, hücre zarının iç tarafında bulunan IRS (insülin reseptör substrat) -1 ve IRS-2 adlı proteinlere fosfat grupları ekler. Fosforlanan bu proteinler, insülin uyarısını hücre içine iletecek olan diğer sinyal proteinleri için yerleşim yeri olarak görev yapar (Alper, 2000; Nelson ve Cox, 2005; Başaran 2010).



Şekil 3. İnsülin reseptörü (Guyton, 2006).

Tirozin kinaz tarafından fosfat grupları eklenen IRS-1 fosfatidil inozitol 3-kinazı (PI-3K) etkinleştirir. Aktifleşen PI-3K, PIP₂ (fosfatidil inozitol 4, 5 -bifosfat) olarak adlandırılan zar lipidini PIP₃'e (fosfatidil inozitol 3, 4, 5 trifosfat) dönüştürür. PIP₃'e bağlı olan PKB (protein kinaz B), PDK 1 (PIP₃ bağımlı kinaz 1) ile fosforillenir, böylece aktifleşen PDK 1, GSK3'ü fosforilleyerek inaktifleştirir. İnaktif GSK3, glikojen sentazı (GS) fosforiller ve böylece GS aktif durumda kalır. Bununla birlikte glukozdan glikojen sentezi hızlanır. PKB, glukoz taşıyıcısını (GLUT 4) hücre içi zar veziküllerinden plazma zarına taşıyarak, glukoz alımını artırır (Alper, 2000; Nelson ve Cox, 2005), (Şekil 4).



Şekil 4. Glikojen sentazın insülinle aktifleşmesi (Nelson ve Cox, 2005).

1.2.4. Hücrelere Glukoz Taşınması

Hücrelere glukoz alınımını artırmak insülinin temel etkilerinden biridir. İki protein ailesi tarafından hücrelere glukozun taşınması düzenlenir. Barsakta; glukoz ve galaktoz ince barsak lümeninden “sodyum/glukoz antiport (karşılıklı) taşıyıcısı” ile alınırken, böbrekler de idrardan glukoz reabsorbsiyonunu sağlar. İkinci glukoz taşıyıcı aile hücrelerin yüzeyine yerleşmiş olan “Kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcıları (GLUT)” dır. GLUT1’den GLUT 7’ye kadar yedi farklı tipi tespit edilmiştir (Schindler ve Bogdan, 2001; Güneş, 2018).

Glukoz taşıyıcıların büyük bir çoğunluğu plazma membranına yerleşmiştir. İnsülin, ikinci haberciler aracılığıyla glukoz transportunu gerçekleştirir. Heksokinaz (HK), glukoz ve ATP'nin glukoz-6-fosfat ve ADP'ye dönüşümlerini katalizleyen substrat enzimidir. HK-II ile ilişkili olan glukoz taşıyıcı 4 (GLUT 4) kaslarda ve yağ

hücrelerinde bulunur. Bunun ekspresyonu insülin tarafından düzenlenir. Karaciğer ve β -hücrelerinde ise HK-4 ile ilişkili olan GLUT-2 dir (Champe ve Harven, 1997; Panunti ve ark., 2004; Nelson ve Cox, 2005; Sacks, 2005).

GLUT 1 (eritrosit): Özellikle beyin, böbrek, kalın bağırsak ve fetal dokular olmak üzere geniş bir dağılım gösterir. Bazal glukoz transportunda görevlidir.

GLUT 2 (karaciğer): Karaciğer, pankreas β -hücreleri, ince barsak ve böbrekte bulunur.

GLUT 3 (beyin): Özellikle nöronlar, plasenta ve testis olmak üzere geniş bir dağılım gösterir. Nöronlarda glukoz transportunda görevlidir.

GLUT 4 (kas): İskelet kası, kalp kası ve yağ dokuda bulunur. İnsülinle uyarılan glukoz transportunda görevlidir.

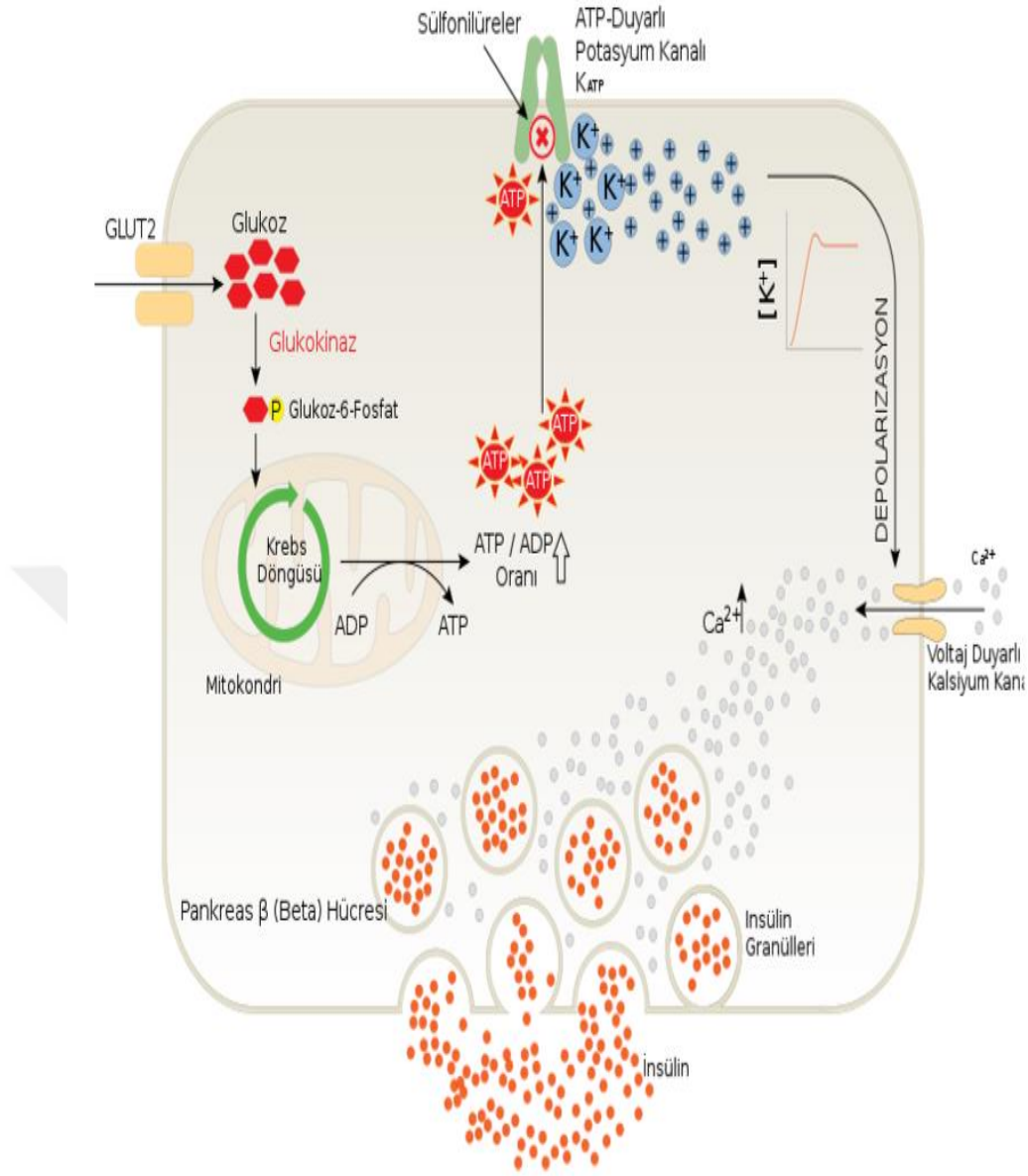
GLUT 5 (ince barsak): İnce barsak, böbrek, iskelet kası, beyin ve yağ dokuda bulunur. Fruktoz transportunda (glukoz değil) görevlidir.

GLUT 6: Fonksiyonu yok (yalancı)

GLUT 7 (mikrozomal): Karaciğerde bulunur, Endoplazmik retikulumdan glukoz salınımında görevlidir (Sacks, 2005).

1.2.5. Pankreastan İnsülin Salgılanması

Glukoz metabolizması tarafından pankreasın β hücrelerinden insülinin salgılanması uyarılır. Glukozun metabolize olması sonucu oluşan ATP, hücre içindeki ATP/ADP oranı artırır. ATP / ADP oranı artması ile ATP duyarlı Potasyum kanalları kapanır ve hücre dışına çıkamayan potasyum hücre zarının depolarize olmasına sebep olur. Depolarizasyon sonucunda voltaj duyarlı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum girişi olur. Hücre içine giren kalsiyum ise insülinin depolandığı veziküllerden egzozitoz yolu ile hücre dışına çıkmasını sağlar (Guyton, 2006; Palabıyık, 2012; Güvenç, 2014), (Şekil 5).



Şekil 5. Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması. İnsülinin salgılanması için esas neden kandaki glukoz oranının artmasıdır. Pankreasta sentezlenen insülin egzositoz yoluyla salgılanmak üzere granüller içerisinde saklanır (Newgard ve McGarry, 1995; Güvenç, 2014).

1.2.6. İnsülinin Kan Glukozu Üzerine Etkisi

Kan glukoz konsantrasyonu insülin, glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonları tarafından düzenlenir (Sacks, 2005). Karbohidrattan zengin bir yemek yedikten sonra glukoz, ince bağırsaktan kan dolaşımına girdiği zaman, kandaki glukoz miktarının artması ile insülin salgılanması artar, glukagon salgılanması ise azalır. Kas dokusu tarafından glukozun alınımını uyarın insülin, glikojen sentazı aktifleştiririp glikojen fosforilazı inaktifleştirerek glukoz 6-fosfatın çok büyük bir kısmını glikojen

şeklinde kasta depolanmasını sağlar. Kandaki glukoz seviyesi düştükçe pankreastan insülin salınımı yavaşlar ve kan glukoz seviyesi normal düzeye iner (Nelson ve Cox, 2005).

İnsülin aynı zamanda glukozun fazlasının yağ olarak depolanmasını da uyarır. Bunu; glukoz 6-fosfatın piruvata ve piruvatın da asetil koenzim A'ya oksidasyonunu aktifleştirmek süreti ile yapar. Asetil koenzim A, enerji üretimi için kullanılmadığında karaciğerde yağ asidi sentezi için kullanılır. İnsülin, adipositlerde triaçilgliserol sentezini uyarır (Nelson ve Cox, 2005). Kan glukozunun fazlası, insülinin etkisi ile karaciğer ve kasta glikojen şeklinde, yağ dokuda ise (adipoz dokuda) triaçilgliseroller şeklinde depo edilir (Nelson ve Cox, 2005).

1.2.7. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeni tanı kriterleri ortaya konulmuştur (Harold ve Lebovitz, 2009; Satman ve ark., 2012; Yılmaz, 2018). Diyabetin tanı kriterlerinin arasında, kandaki plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dl' den fazla olması, yedi gün ara ile bakılan ve en az 8 saatlik tam açlık sonrasında kandaki plazma glikoz düzeyinin, iki farklı ölçümde 126 mg/dl'den fazla olması, ağızdan verilen 75 mg'lik glukoz yüklemesini takiben iki saat sonra kandaki plazma glukoz seviyesinin 200mg /dl'den fazla çıkması (Oral glukoz tolerans testi(OGTT)), kilo kaybı, polidipsi, poliüri gibi semptomların görülmesi yer almaktadır (Oşar, 2007; Diabetes Mellitus Çalışma Grubu, 2018; Yılmaz, 2018).

Diyabetin semptomların da olan sık idrara gitme (poliüri) ve aşırı su tüketimi (polidipsi) idrarla çok fazla miktarda glukoz atımı nedeniyle gerçekleşir. Buna glukozüri denir. Zaten diyabetes mellitus terimi “aşırı miktarda tatlı idrar atımı” anlamına gelir (Nelson ve Cox, 2005). Poliüri (sık idrar yapma), glukozun ozmotik aktivitesi nedeni ile renal tübüllerden suyun geri emiliminin olamaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Polidipsi (aşırı su içme) ise, poliuriden kaynaklanan dehidratasyona bağlı olarak gelişmektedir (Nelson ve Cox, 2005). Polifaji (aşırı yeme), kandaki glukoz hücre içine insülin yetersizliğinden dolayı giremez ve hücreler beyine sürekli açlık sinyali gönderir. Glukoz hücrelere alınmadığı için sık yemek tüketilmesine rağmen

açlık hissi devam eder, vücut tüketilen bu besinleri enerjiye dönüştüremez. Bunun sonucunda da halsizlik ve kilo verme sorunları ortaya çıkar (Nelson ve Cox, 2005).

Karaciğerdeki yağ asitlerinin aşırı fakat tam olmayan oksidasyonu, tip 2 DM'de hatalı insülin etkisi sebebi ile oluşan bir başka metabolik değişikliktir. Bu oksidasyon sonucunda keton cisimlerinin yani asetoasetat ve β -hidroksibütiratın aşırı üretimi olur. Ekstrahepatik dokular tarafından karaciğerde üretilen kadar, bu keton cisimleri hızlı bir şekilde kullanılmaz. Bu yüzden diyabetiklerin kanında aseton (asetoasetatın kendiliğinden dekarboksilasyonu tarafından oluşur), β -hidroksibütirat ve asetoasetat da bulunur (Nelson ve Cox, 2005).

Asetonun uçucu olması ve solunumla dışarı atılması sebebi ile diyabetik bir kişinin nefesi etanole benzer bir kokuya sahiptir. Keton cisimleri olan Asetoasetat, β -hidroksibütirat ve aseton konsantrasyonlarının aşırı yükselmesi ile meydana gelen ketozis (Başoğlu ve Sevinç, 2004) sonucunda kanda (ketonemi) ve idrarda (ketonüri) bu keton cisimciklerinin derişimi çok fazla olur (Champe ve Harven, 1997; Nelson ve Cox, 2005).

1.2.8. Diyabetin Komplikasyonları

DM'den kaynaklı olarak meydana gelen hasarlar komplikasyon olarak tanımlanmaktadır. Bunlar akut ve kronik olarak iki temel gruba ayrılır.

Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik koma, akut komplikasyonlar grubunda yer alır (McPhee ve Hammur, 2012).

Kronik Komplikasyonlar ise kendi içinde ikiye ayrılır. Bunlardan; retinopati, nefropati, nöropati mikrovasküler komplikasyonlar içinde, diyabetik ayak yarası, ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme ise makrovasküler komplikasyonlar içinde değerlendirilir (McPhee ve Hammur, 2012; Etbaş Demirağ, 2016).

Ölümlerin çoğu, diyabetik nöropati, nefropati, retinopati ve çeşitli damar hastalıklarından ileri gelmektedir (Forbes ve Cooper, 2013).

Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi

Hipoglisemi diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Kandaki glukoz seviyesi 70 mg/dl düzeyine düştüğünde hidroz (terleme), anksiyete, kalp çarpıntısı, soluk görünüm, bulantı ve açlık duygusu hissedilir. Glukoz desteği yeterli miktarda sağlanamazsa capitis (baş ağrısı), bulanık görme gibi belirtiler de bunlara eklenir (Çınkır, 2011).

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, kanda yüksek glikoz seviyesinin olması (hiperglisemi), yine kanda keton cisimciklerinin bulunması (ketonemi) ve kan pH'nın düşmesi (metabolik asidoz) ile oluşan bir durumdur ve tehlikeli olup, her zaman acil bir şekilde tıbbi olarak müdahale edilmesi gerekir. Çünkü; Ketoasidoz hipotansiyona, şoka ve hatta ölüme sebep olabilecek kadar sıkıntı oluşturabilir (Weiss ve Sumpio, 2006; Güvenç, 2014).

Tip 2 DM'li bireylerin nefesinde bariz bir aseton kokusunun olması, hiper ventilasyon (çok hızlı ve derin soluma), nausea (mide bulantısı), vomitu (kusma) ve karın ağrısı, poliüri (idrar volmünün günde üç litrenin üstünde olması) çeşitli tiplerde mental bozukluklar diyabetik ketoasidoz belirtileri arasında sayılabilir (Weiss ve Sumpio, 2006; Güvenç, 2014).

Hiperosmolar non-Ketotik Koma

Tip 2 diyabette daha fazla görülmesine rağmen Tip 1 diyabetlilerde de görülebilen, daha hafif insülin eksikliğinde ortaya çıkan belirgin bir ketoasidoz yokluğunda ileri seviyede hiperglisemi, hiperosmolarite, dehidratasyonla karakterize olan akut metabolik bir komplikasyonudur (Çınkır, 2011).

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik retinopati

Diyabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biri olan retinopati, retinayı (gözünüzün arka kısmında ışığın üzerine düştüğü doku) besleyen ince kan damarlarının zarar görmesidir (İnan, 2014).

Diyabetik retinopatide, körlük riski 25 kat daha fazla olup, 20-65 yaş aralığında görülen engellenebilen veya iyileştirilebilen en önemli körlük nedenidir (İnan, 2014).

Diyabetik retinopatinin ortaya çıkması ve ilerlemesinde en önemli faktörlerden biri kronik hiperglisemidir. Retinopatinin, glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyeleri normalin üzerinde olanlarda, normal olanlara göre 2,5 kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiş olup, glikoz kontrolünün iyi yapılmasının diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğu diyabet kontrol ve komplikasyonları çalışma grubu'nun ve deneysel çalışmaların sonuçlarında gösterilmiştir (İnan, 2014).

Diyabetik nöropati

Diyabete bağlı olarak sinirlerin hasar görmesine Diyabetik nöropati denir. Nöropatinin oluşumundaki temel mekanizma hiperglisemi ve hiperglisemiye bağlı olarak meydana gelen metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli yerlerinde neden olduğu yapı ve işlev bozukluğudur (Simmons, 1994; Güvenç, 2014).

Tip2 DM'li bireylere, diyabet teşhisi konulduğunda %10'unda nöropati görülmesine karşın, 20 yılın sonunda %50'sinde nöropati görülmektedir (Terzi ve ark., 2004).

Diyabetik nefropati

Böbrekteki nefronların hasar görmesine nefropati adı verilir (Krolewski ve Warram, 1994; Güvenç, 2014). Hem dünyada hem de ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği sebepleri içerisinde diyabetik nefropati ilk sıradadır (Çınkır, 2011). Nefropatinin tip 1 diyabette görülme sıklığı %30-50 oranında olup, tip 2 diyabetteki sıklığı ise %5-15 oranındadır (Çınkır, 2011).

İdrarda atılan protein miktarı nefropatide artmaktadır ve tanının konmasında idrarla atılan bu protein miktarının sınıflandırılması önemlidir (Tablo 1). Bu sınıflandırmaya göre, bir yıl içinde mikroalbuminürisi olanların %9'unda makroalbuminüri oluşmaktadır ve makroalbuminüri hastalar son dönem böbrek yetmezliği için risk altındadırlar (Mogensen, 1987; Güvenç, 2014).

Tablo 1. DM'de albuminürinin sınıflandırılması (Mogensen, 1987).

	<u>Normal albuminüri</u>	<u>Mikroalbuminüri</u>	<u>Makroalbuminüri</u>
<u>24 saatlik idrar</u>	<30 mg/24 saat	0-300mg/24 saat	>300 mg/24 saat
<u>Zamana bağlı idrar</u>	<20 µg/dk	20-200 µg/dk	>200 µg/dk
<u>Spot idrar</u>	<30mg/g kreatinin	30-300 mg/g kreatinin	>300 mg/g kreatinin

Makro Komplikasyonlar

Koroner arter hastalığı

Kalbin beslenmesini sağlayan atar damar olan koroner arterlerde aterosklerozun meydana gelmesiyle koroner arter hastalığı oluşur. Ateroskleroz damar duvarında lipid parçalarının birikimi ile meydana gelen plakların, damar boşluğunu tıkayarak normal kan akımını engellemesidir (Akdemir ve Akyar, 2008; Güvenç, 2014; Kasapoğlu ve Enç, 2017). Oluşan bu plaklar arterleri tıkadığı için, kalbe giden kan akışı yeterli miktarda olmayacağından kalp yapması gereken yaşamsal fonksiyonlarını devam ettiremez (Akdemir ve Akyar, 2008; Kasapoğlu ve Enç, 2017).

Bireysel ve çevresel etmenler ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır. Kişisel faktörler, koroner arter hastalığının birinci derece akrabalarda bulunması, hipertansiyon, kolesterolün yüksek olması, diyabet, yaş ve genetik faktörlerdir. Sonradan olan veya çevresel risk faktörleri ise, yüksek kolesterol içerikli beslenme, sigara kullanımı, stresli ve pasif yaşam şeklidir (Güvenç, 2014).

İnme (Felç)

Beyin metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteleri gerçekleştirmek için zengin bir kan akımına sahiptir (Balkan, 2005; Aksoy, 2005; Brainin ve ark., 2007). Beyindeki kan damarında oluşan tıkanıklık sonucu iskemik

inme, kan damarının patlayıp beyin içine kan sızması (beyin kanaması) sonucu ise hemarajik inme meydana gelir (Özer ve ark., 2015).

Diyabet, ailede inme öyküsünün bulunması, ileri yaş, erkek cinsiyet, kalp hastalıkları, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, yüksek miktarda alkol kullanımı ve obezite inme için önemli risk faktörleridir (Cerrato ve ark., 2004; Mehndiratta ve ark., 2004; Lipska ve ark., 2007; Ji ve ark., 2013; Özer ve ark., 2015).

Diyabetik ayak yarası

Tedavisi pahalı olup sadece hasta eğitimi ile engellenebilen bir komplikasyon olduğu için diyabetik ayak önemli bir komplikasyondur. Hayatlarının bir döneminde tüm diyabetilerin % 5-10'unda diyabetik ayak oluşabilir ve iyileştikten sonraki 3 yıl içinde tekrar etme oranı da % 50 dir (Açar, 2006).

Diyabetik ayak yaraları, nöropati (hissizlik ya da uyuşukluk ile karakterizedir) ve bacak damarlarında meydana gelen hasarların neticesinde oluşur (Aristides ve Rayaz, 2007; Baktıroğlu, 2010). Ayak derisinde oluşan yaralar enfekte olabilir ve sonrasında doku nekrozu ve kangren görülebilir. Diyabetik ayak, kalkınmış toplumlardaki yetişkinlerde yaralanma sonucu olmayan parmak ya da ayakların cerrahi olarak kesilip alınmasının başlıca sorumlusudur (Aristides ve Rayaz, 2007).

1.3. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet, Tip I, Tip II (erişkin tipi diyabet), Gebelik diyabeti (gestasyonel diyabet) ve diğer spesifik tipler olmak üzere 4 sınıfa ayrılmaktadır (Nelson ve Cox, 2005; ADA, 2014).

Tip I Diyabet

İnsüline bağımlı diyabet ya da çocukluk çağında başlayan diyabet de denir. (Alemzadeh ve Wyatt, 2004; Fiallo-Scharer ve Eisenbarth, 2004; ADA, 2014). İnsülin üreten pankreasın langerhans adacıklarındaki β -hücreleri ağır bir otoimmün atak yüzünden yıkıma uğradığından bu hücrelerin sayılarının azalması ile insülin salınımı azalır ya da durur (Sacks, 2005). Sitotoksik T lenfositleri aracılı otoimmün yanıt, pankreasın beta hücrelerinde oluşan kayıpların temel sorumlusudur (Rother, 2007).

Virüs ya da toksinler gibi çevresel faktörlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri, salgıladığı sitokinlerle ya da antijenik peptitlerle immün sistem elemanlarından sitotoksik T lenfositlerini aktive etmek sureti ile β -hücrelerine karşı spesifik olmayan immün aktivasyonunu başlatır. Genetik olarak kişi diyabete yatkınsa, antijenik uyarı ile spesifikotoimmün reaksiyon başlar. Başlayan bu reaksiyon, beta hücre ölümü ile sonlanır (Gedik ve ark., 2008).

Tip II Diyabet

Diyabet vakalarının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. İnsüline bağımlı olmayan ya da erişkin başlangıçlı *diabetes mellitus* olarak da bilinen tip 2 diyabet karaciğer, kas ve yağ dokuda insülin duyarlılığının azalması (insülin direnci) ve β hücre fonksiyon bozukluğu (pankreasdaki insülin üretiminin yetersizliği yeterli insülin salgılanmaması) ile karakterizedir (Başkal, 2005; Özbayer ve ark., 2018).

Besin alımına bağlı olarak artan kan glukoz seviyesi, pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun glukozun hücrelere alınmasını sağlamasıyla düşer (Whang ve ark., 2016; Özbayer ve ark., 2018). Sinyal iletimindeki bir bozukluktan, anormal yapıda insülin veya insülin reseptöründen ya da kusurlu glukoz taşıyıcılarından dolayı insülin direnci oluşabilir (Ergün, 2003; Sacks, 2005). Oluşan insülin direnci karaciğerde kontrolsüz glukoz yapımına, kas ve yağ dokusunda ise glukoz alınımının azalmasına yol açar. Bu durumda, kan glukozunu insülin düşüremediğinden β hücreleri, çok fazla miktarda insülin üretir (hiperinsülinemi) (Whang ve ark., 2016; Özbayer ve ark., 2018). β -hücrelerinin insülin sekresyon yeteneği azaldıkça insülin yetmezliği gelişir, önce glukoz toleransı bozulur daha sonra tip 2 diyabet gelişir. Organizma ürettiği insüline yanıt veremez ya da kullanamaz hale gelir (Ginter ve Simko, 2013; Özbayer ve ark., 2014).

Obezite insülin direncini etkileyen birçok faktörden biridir. Özellikle karın bölgesindeki yağ dokusu fazlalığının insülin direnci riskini artırdığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Altuntaş, 2000; Ayvaz, 2005).

İnsülin direncinin belirlenmesi, ilk defa Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi adı verilen ve insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile

yapılmaktadır. HOMA formülü ile insülin direnci (HOMA-IR) ve β hücre fonksiyonu (HOMA- β) hesaplanabilmektedir (Matthews ve ark. 1985). Buna göre:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık Serum İnsülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık Serum Glukozu (mmol/l)}}{22.5}$$

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{20 \times \text{Açlık Serum İnsülini } (\mu\text{U/ml})}{\text{Açlık Serum Glukozu (mmol/l)} - 3,5}$$

Formülleri ile hesaplanır. HOMA-IR testiyle bulunan değerler sağlıklı insanlarda 2.02.5'tir (Ten ve Maclaren, 2004).

Tip 2 diyabetin karakteristik özelliklerinden, β hücre fonksiyon bozukluğunun sebeplerinden biri hiperglisemidir. β hücresinin hiperglisemi nedeniyle glukozu yanıtsız hale gelmesine glukoz toksisitesi (glukotoksosite) adı verilmektedir (Ayvaz, 2005; Alper, 2006).

β hücre fonksiyon bozukluğunun diğer bir sebebi de lipotoksitedir. Uzun süre yüksek oranda serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda β -hücre fonksiyonunda bozukluk meydana gelir. Bu serbest yağ asitleri seviyesindeki uzun süreli artış proinsülinin insüline dönüşümünü ve böylelikle insülin salgılanmasını azaltır (Buchanan, 2003).

Tip 2 DM hastalığı genellikle 40 yaş ve üzerindeki gruplarda görülür, yaş arttıkça diyabete yakalanma riski de artmaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkma yaşı her geçen gün düşmekte ve gençlerde de görülme olasılığı artmaktadır. Bel ve karın çevresindeki yağlanma, kişi obez ya da fazla kilolu olmasa bile tip 2 diyabet için ciddi bir risktir (ADA, 2014).

Tip 2 DM hastalığı sinsi başlangıçlı olan ve yıllarca belirtilerini göstermeyen bir hastalıktır (ADA, 2014). Erken evrelerindeki insülin duyarlılığındaki azalma ve plazma insülin seviyeleri artışı için ilaç kullanımı yeterlidir. Ancak, hastalık ilerledikçe, insülin salgılanmasındaki bozukluk arttığından hastalara insülin vermek bir zorunluluk haline alır (Eberhart ve ark., 2004).

Açlık kan şekerinin 125-126 mg/dl'nin üstünde olması ya da herhangi bir zamanda ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl ve üstünde belirlenmesi ile tip 2 diyabet tanısı kesinleşir (Aktunç ve ark., 2002; Sacks, 2005).

1.3.1. Tip - 2 Diyabet ve İnflamasyon

Yapılan çalışmalarda, insülin direnci, tip 2 DM ve obeziteyle kronik inflamasyonun ilişkili olduğu bildirilmiştir (Pradhan ve ark., 2001; Banerjee ve Saxena, 2014; Yazıcı, 2015; Yalçın ve Rakıcıoğlu, 2018; Özbayer ve ark., 2018).

Pro ve anti inflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan iltihaplanma, tip 2 diyabete ve onun komplikasyonlarına neden olur (Banerjee ve Saxena, 2014). Son zamanlarda tip 2 diyabet, kronik hiperglisemi ve artmış dolaşım sitokin seviyeleri ile karakterize metabolik pro-inflamatuvar bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır (Saxena ve ark., 2013).

Vücut savunma sisteminin bir parçası olan inflamasyon (iltehap, yangı), bağışıklık sisteminin hasarlı dokuyu onarmak, iyileştirmek ve her türlü zararlı, yabancı etkene karşı savunmak için organizmanın kullandığı doğal bir mekanizmadır. Akut ya da kronik olmak üzere iki şekilde inflamasyon cevabı görülür. Akut inflamasyon da cevap, ani ve hızlı başlar ve kısa sürede iyileşir. Kronik inflamasyonda ise cevap, yavaş ilerler ve uzun süre devam eder (Özbayer ve ark., 2018).

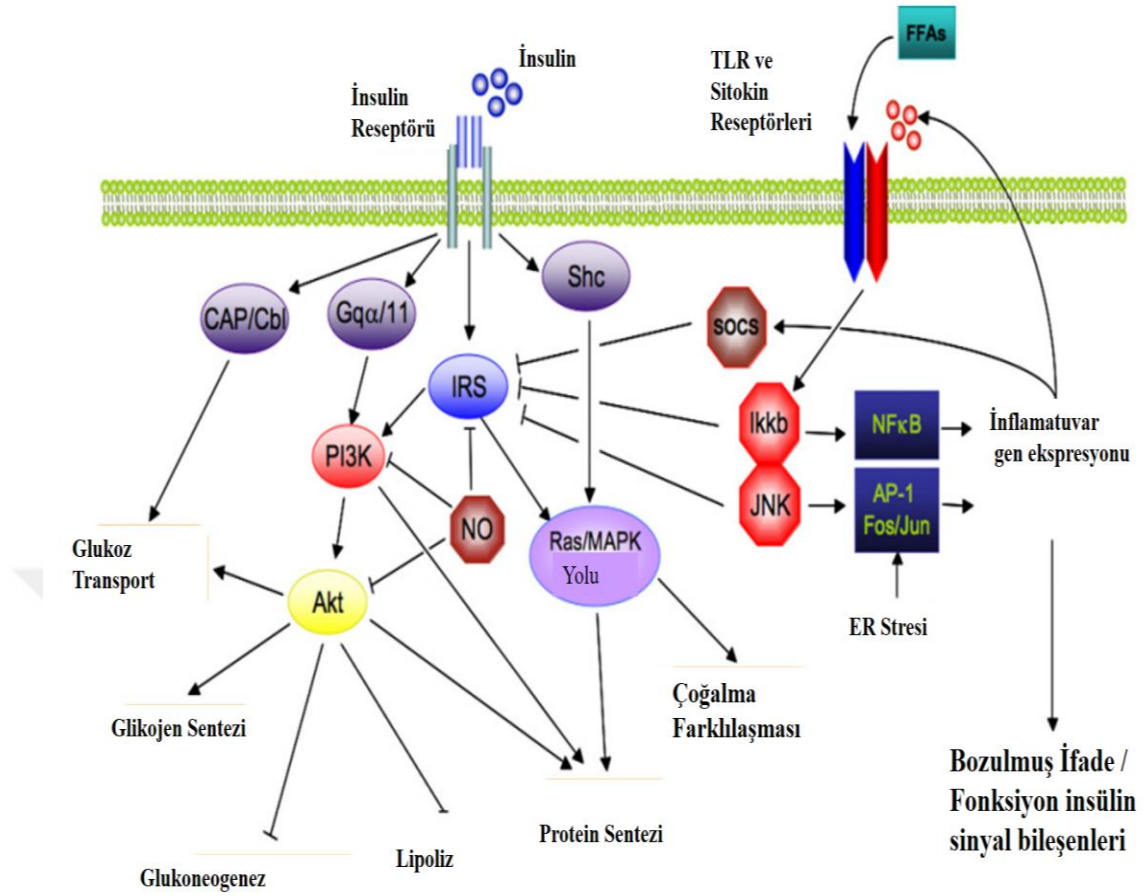
Tip 2 DM gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanan kronik düşük dereceli inflamasyon da, dolaşımdaki miktarları artan pro-inflamatuvar sitokinlerden, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif proteini (CRP), insülin sinyalizasyonunu zayıflatarak, insülin hassasiyetini ve etkisini engelleyerek, insülin direnci gelişimine, bunun yanı sıra β hücre ölümüne ve nihayetinde tip 2 diyabete neden olduğu belirtilmektedir (Shoelson ve ark., 2006; Esser ve ark., 2014; Yazıcı, 2015; Özbayer ve ark., 2018; Yalçın ve Rakıcıoğlu, 2018).

IL-6, IL-1, CRP ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımından sorumlu olan adipoz dokunun (Yağ dokusu) depo organı olmasının yanı sıra endokrin bir organ olduğu da anlaşılmıştır (Sheng ve Yang, 2008; Yalçın ve Rakıcıoğlu, 2018; Özbayer ve ark., 2018). Özellikle abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusundan fazla

miktarlarda TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır ve bunlar karaciğerde CRP üretimini uyararak kronik inflamasyonu tetikler (Park ve ark., 2005; Hancı ve ark., 2012; Silva ve Pais de Lacerda, 2012) Obez bireylerde ve tip 2 diyabetli hastalarda IL-6 düzeyi artmaktadır (Hamid ve ark., 2005). Yağ kütlesinin obezitede azaltılması ile IL-6 düzeyi de azalmaktadır (Lukic ve ark., 2014).

İnsülin sinyal ve inflamatuvar yolların doğrudan etkileşimi Şekil 6'da gösterilmiştir. Bu insülin sinyal kaskadı iki ana yola ayrılır. Bunlardan ilki, glukoneojenezin baskılanması olmak üzere, glukoz alımı üzerindeki insülin etkisinden ve ayrıca insülinin diğer metabolik etkilerinden büyük ölçüde sorumlu olan fosfatidil inositol 3-kinaz (PI3K) - AKT (ayrıca protein kinaz B (PKB) olarak da bilinir) yoludur. İkinci yol, gen ekspresyonuna aracılık eden Ras-mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yoludur. Ras/ MAPK yolu, gen ekspresyonu üzerindeki insülin etkisine aracılık eder, fakat aynı zamanda hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol etmek için PI3K-AKT yolu ile etkileşime girer (Taniguchi ve ark., 2006).

Bu yolların ortak ortası, dört ayrı aile üyesi olan IRS 1-4'ü içeren IRS'dir. İnsülin reseptörünün aktive edilmesi, IRS1'in tirozin fosforilasyonuna yol açar, böylece sinyal iletimini başlatır. NF κ B ve AP-1 Fos / Jun inflamatuvar yollarının uyarılması, IRS1'in sinyal kabiliyetini azaltan serin kinazların, e I kappa B kinase beta (Ikkb) ve C-jun N-terminal kinase 1 (Jnk1) 'in aktivasyonu ile sonuçlanır. IRS proteinlerinin iltihaplanmaya bağlı ek negatif düzenleyicileri, iltihaplanmaya neden olan ve IRS bozulmasını teşvik eden Socs proteinlerini ve Nitrik oksitlerini çerir. Nitrik oksit ayrıca, PI3K / Akt aktivitesini, Akt'nin s-nitrozilasyonu ile azaltır (de Luca ve Olefsky, 2008).



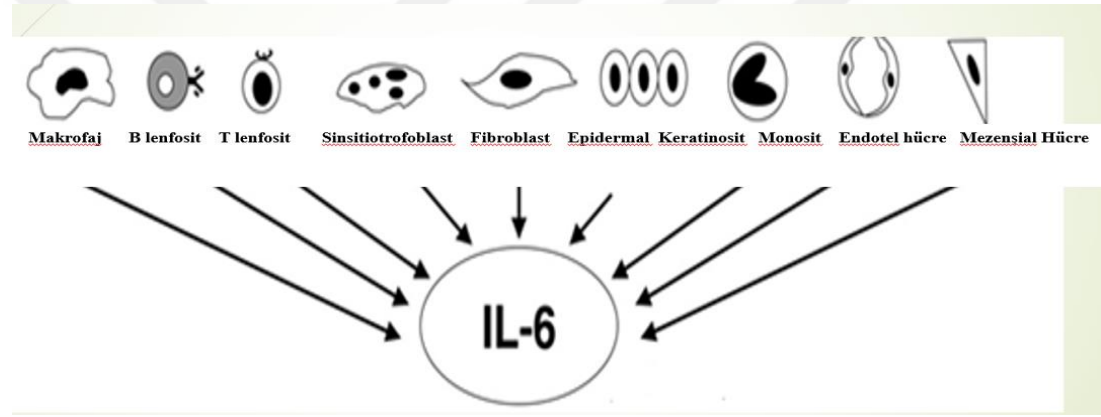
Şekil 6. İnsülin sinyal ve inflamatuvar yolların doğrudan etkileşimi (de Luca ve Olefsky, 2008).

Sitokinler

İnflamatuvar veya antijenik etkileşime yanıt olarak sitokinler sentezlenir. Lenfositlerin olgunlaşım farklılaşmasını sağlarlar. Sitokinler kökenlerine göre; tek çekirdekli fagositik hücreler tarafından üretilen monokinler, aktive lenfositler tarafından üretilen lenfokinler ve lökositlerden köken alan bağışıklık hücreleri arasında uyarıcı veya durdurucu uyarılar taşıyan interlökinler olmak üzere gruplara ayrılırlar. Lökosit kemotaksisini tetikleyenlere de kemokinler denir (Kültürsay, 2003). Fonksiyonel özelliklerine göre de mononükleer hücreler tarafından sentezlenen doğal immünite sitokinleri (TNF, IL-1, IL-12, IFN, IL-10, IL-6, IL-15, IL-8) ve genelde T lenfositleri tarafından sentezlenen adaptif immünite sitokinleri olarak sınıflandırılabilirler (Desborough, 2000).

Interlökin-6 (IL-6)

IL-6, tip 2 DM ve insülin direnci ile ilişkili akut faz cevabında (bazen düşük dereceli iltihap olarak da adlandırılır) önemli rol oynayan pro inflamatuvar bir sitokindir (Hamid ve ark., 2005; Zang ve ark., 2011; Yin ve ark., 2013; Zamora-Ginez ve ark., 2013; Banerjee ve Saxena, 2014; Ghavimi ve ark., 2016). IL-6, insülinin etkilerini düzenleyerek, glikoz metabolizması üzerindeki etkileriyle enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir görev yapar (Zamora-Ginez ve ark., 2013). IL-6, hem bağışıklık hücreleri hem de yağ dokusu tarafından salgılanır (Yin ve ark., 2013). Bunların yanı sıra, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar, mesane ve serviks gibi tümör hücrelerinden de salınır (Naka ve ark., 2002).



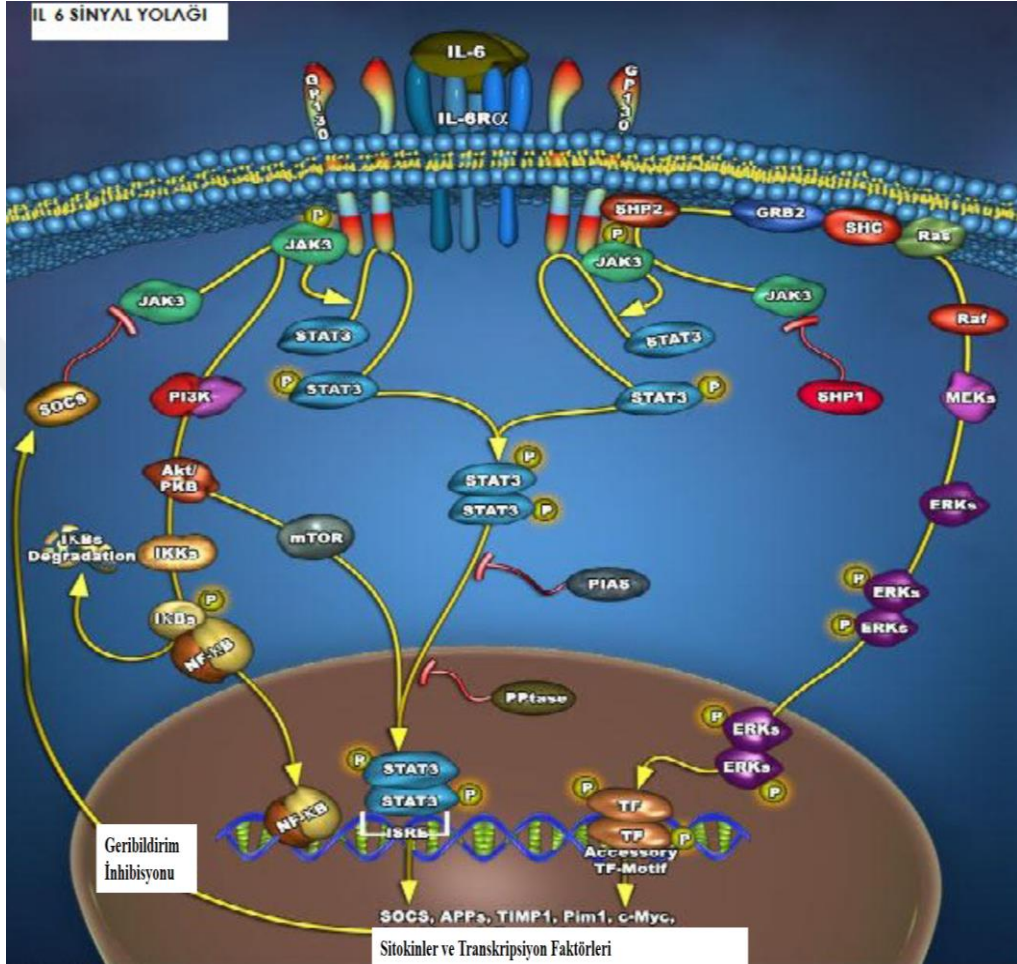
Şekil 7. IL-6 üreten hücreler (Naka ve ark., 2002).

IL-6'nın; B hücre uyarıcı faktör-2, B hücre farklılaşma faktörü, plasmatisoma büyüme faktörü, hibridoma/plasmatisoma-1 ve interferon β -2 gibi eşanlamlı olarak kullanılan isimleri de bulunmaktadır (Dinarelo, 2000).

IL-6, IL-1 ve TNF α 'ya cevap olarak üretilir (Kato ve ark., 1990). IL-6, inflamatuvar cevabın gelişmesi ve ortaya çıkması için, B lenfositlerin antikor üreten plasma hücrelerine farklılaşmasını sağlarken, hepatositlerden kompleman componentlerinin ve CRP'nin salınımına sebep olur (Karaman ve ark., 2015). T lenfosit ve timositler için yardımcı uyarıcıdır. Kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerin gelişimini diğer sitokinlerle beraber uyarır. T-helper hücrelerini IL-1 ile birlikte aktive eder (Yalçın, 2010).

IL-6'yı kodlayan gen, 7p21 kromozomunda bulunur (Heinrich ve ark., 2003; Yin ve ark., 2013; Banerjee ve Saxena, 2014; Karaman ve ark., 2015; Ragab ve ark., 2019).

IL-6, sinyallerini interlökin-6 alfa alt biriminden (IL-6R) ve bir sinyal iletilci alt birimden (gp130- glukoprotein 130) oluşan bir heterodimerik reseptör kompleksi aracılığıyla, JAK/STAT yolağını kullanarak iletirler (Heinrich ve ark., 2003; Hamid ve ark., 2005; Bekalp ve ark., 2014), (Şekil 8).



Şekil 8. IL-6 sinyal yolağı (URL -1)

İnflamatuvar yanıtın, tip 2 diyabet patogenezinin önemli bir parçası olduğu bilinmekte olup (Festa ve ark., 2000; Fern'andez-Real ve Ricart, 2003; Yin ve ark., 2013), hem immün hücreler hem de adipoz doku tarafından salgılanan çok fonksiyonlu bir sitokin olan IL-6, inflamatuvar yanıtta anahtar bir rol oynadığı ve insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Yin ve ark., 2013).

IL-6 mRNA ekspresyonu ve insülin direncinin anlamlı bir korelasyona sahip olduğu ve tip 2 diyabetde plazma IL-6 düzeylerinin arttığı ve bu yüzden IL-6'yı çekici bir aday gen yaptığı bulunmuştur (Banerjee ve Saxena, 2014).

Polimorfizm veya allelik varyant, fenotipik değişikliğe yol açmayan bölgelerdeki DNA değişikliklerine denir. (Arısoy, 2004). Polimorfizmler mutasyonlarla ortaya çıkar. Mutasyon, bir nükleotid tipinden diğerine bir değişiklik, bir ekleme veya silme veya nükleotidlerin yeniden düzenlenmesi nedeniyle olabilir, bu mutasyonlar toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunursa buna polimorfizm denir (Somaia ve Mona, 2012).

Bir başka deyişle, Genetik polimorfizm, en az yaygın alelin yaklaşık% 1 veya daha yüksek bir frekansa sahip olduğu, iki alleli olan tek bir okgenetik lus tarafından kontrol edilen bir özelliğin kalıtımı olarak tanımlanır (Somaia ve Mona, 2012).

Polimorfizmlerin çoğu, genlerdeki tek bir nükleotidin bir diğeri ile değişmesinden oluşur ve tek nokta polimorfizmi (TNP) ya da single nucleotide polymorphisms (SNP) diye isimlendirilir (Somaia ve Mona, 2012).

IL-6 geninde, -174 G/C, -572 G/C, -598 G/A ve -628 C/A' tek nükleotid polimorfizmleri tanımlanmıştır (Tanaka ve ark., 2005; Tonet ve ark., 2008; Timasheva ve ark., 2008; Sanders ve ark., 2009; Wypasek ve ark., 2010; Wang ve ark., 2011).

Birçok çalışmada, IL-6 gen promotör bölgesinde tanımlanan 598G/ A (rs1800797), 572G / C (rs1800796) (daha önce -634 C/G olarak bilinen) (Koh ve ark.2009; Yin ve ark.2013) ve 174 G/C (rs1800795) tek nükleotid polimorfizmlerinin IL-6 ekspresyonu ile ilişkili olduğu, -572 G/C ve -174 G/C polimorfizmlerinin IL-6 düzeyini etkilediği ve IL-6 aktivasyonunun da CRP düzeylerini etkilediği bildirilmiştir (Losito ve ark., 2003; Ferrari ve ark., 2004; Bennermo ve ark., 2004; Malarstig ve ark., 2007; Zang ve ark., 2011; Zamora-Ginez ve ark., 2013).

Yine yapılan çalışmalarda, IL6 gen promotör bölgesinde bulunan -572 G/C polimorfizminin IL6 gen transkripsiyonunu ve serum seviyelerini etkileyebileceği gösterilmiştir (Brull ve ark., 2001; Kitamura ve ark., 2002; Yin ve ark., 2013).

Son zamanlarda, çeşitli populasyon da IL6 geni -572 G/ C polimorfizmi ve tip 2 diyabet riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çeşitli epidemiyolojik çalışmalar da yapılmıştır (Yin ve ark., 2013).

Bütün bu sebeplerden dolayı; bizde çalışmamız da tip 2 diyabetli hastalarda IL-6 geninin varyantlarının frekanslarını belirleyerek bunların tip 2 diyabet hastalığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

Çalışmamız, Artvin Devlet Hastanesi, İç hastalıkları Anabilim Dalına başvuran 127 Diyabetli hasta (normal diyabetik, diyabetik nefropatilive diyabetik retinopatili) ile 83 sağlıklı kişiden alınan kan örneklerinden izole edilen DNA örneklerinde planladı. IL6 geni mutasyonu için 127 hasta ve 83 kontrol örneğinin DNA'sı amplifiye edildi. Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Helsinki Deklarasyonu'na göre, bu çalışmalara ekleme edilmeden önce tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

2.2. Yöntem

DNA eldesi DNA izalasyon kiti kullanılarak yapıldı. DNA, IL-6 genindeki -572 G/C polimorfizmi için uygun primerler kullanılarak PCR'da çoğaltıldı. Amplifiye edilen her bir PCR ürünü daha sonra %2'lik agaroz jel elektroforezde incelendi.

Örneklerin kişisel özellikleri (Tablo 2) belirlendi. Gerekli bilgiler kişilerin kendilerinden alındı.

Tablo 2. Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan kişisel özellikleri

Kişisel Özellikler
Yaş
Cinsiyet
Sigara
Diyabetik Retinopati
Diyabetik Nefropati

2.3. Kullanılan Cihazlar

1. Buzdolabı
2. Çeker ocak
3. Derin dondurucu
4. Elektroforez için güç kaynağı

5. Hassas terazi
6. Manyetik karıştırıcı
7. Mikro dalga fırın
8. Otomatik pipet seti
9. PCR cihazı (thermall cyclers)
10. PH metre
11. Shakerli su banyosu
12. Soğutmalı santrifüj
13. UV transilüminatör
14. Vorteks

2.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

1. DNA izlasyon kiti (Macherey- Nagel)
2. 25 nükleotidlik primer çifti (Methabion, Frankfurt)
3. BsrBI Restriksiyon Endonükleaz Enzimi (Thermo Scientific™, ER1271)
4. Taq DNA polimerase (NEB 1,10320s)
5. PCR buffer (10X) (NEB, B9014S)
6. dNTP mix (NEB, N0447S)
7. Tris base (PRoMEGA H5131)
8. Tris-HCl (Sigma T-5941)
9. Moleküler weight marker (NEB, N3231s)
10. Agaroz (Seakem/LE agarose)
11. Etidium bromid (Sigma E-8751-1G)
12. Borik asit (PRoMEGA H5001)
13. EDTA (Thermo Scientific™, 17892)
14. Loading buffer (Fermantas R 0611)
15. Absolü etanol (Merck KGaA 64271)
16. Polypropylen kapaklı tüp (1,5 ml) (sARsTEDT, 72 706400)
17. Polypropylen kapaklı tüp (0,2 ml) (AXYGEN, PcR-02-c)
18. EDTA'lı vacutainer tüp (6 ml)
19. Mikropipet ucu (silikonlu 1 ml) (sARsTEDT, 70 1130)

20. Mikropipet ucu (silikonlu 100 µl) (sARsTEDT, 70 760012)
21. Mikropipet ucu (silikonlu 10 µl) (sARsTEDT, 70 1130)
22. Beher
23. Mezür
24. Eldiven (Steril ameliyat)

2.5. IL-6 geni -572 G/C Polimorfizmi

2.5.1. Kullanılan PCR karışımı

Her bir DNA örneği için 25 µl'lik PCR karışımı elde edildi. Bu karışım aşağıdaki oranlarda hazırlandı. DNA örnekleri IL-6 geni için aşağıda görülen primerler, PCR şartları ve PCR karışımı kullanarak çoğaltıldı. (Tablo 3). Buna uygun primer dizileri, ticari olarak satın alındı (Methabion, Frankfurt, GERMANY).

PCR işlemi gerçekleştirdikten sonra elde edilen PCR ürünleri, polimorfizmi belirlemek amacı ile 5U *BsrBI* (Thermo Scientific™) restriksiyon enzimiyle muamele edilerek 37 °C'de 1gece boyunca bekletilmek süreti ile kesim işlemine tabi tutuldu. Son ürünler daha sonra %2'lik agaroz jelde yürütüldü. CCD kamerada Labworks Software programı ile incelendi.

Tablo 3. PCR karışımı (tek örneklik) ve PCR Şartları

PCR Karışımı		PCR Şartları			
		Adım	Zaman	Sıcaklık (+)	Siklus
Primer 1	2 pmol	Sense: 5'- GGAGACGCCTTGAAGTAACTGC- 3'			
Primer 2	2 pmol	Antisense: 5'- GAGTTTCCTCTGACTCCATCGCAG- 3'			
dNTP mix	0,2 mM		7 dk.	94 °C	
PCR buffer		Amplifikasyon			35
Tris-HCl	10 mM	Denaturasyon	30s	94 °C	
KCl	50 mM	Bağlanma	40s	59 °C	
Taq pol	2 U	Uzama	40s	72 °C	
H2O (distile)	9 µl	Son Uzama	7 dk.	72 °C	
DNA	0,5-1µg	Bekleme	-	4 °C	-

2.6. Agaroz Jel Elektroforezi

2.6.1. Agaroz Jel Elektroforez Çözeltileri

10 X Tris Borat EDTA (TBE) Buffer

50 gr borik asit, 108 gr tris base ve 40 ml 0,5 M EDTA (pH: 8), distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Manyetik karıştırıcıda karıştırıldı

Etidium bromid (1mg/ml)

Etidium bromidden, konsantrasyonu 1 mg/ml olacak şekilde distile su ile çözelti hazırlandı.

2.7. Agaroz Jel Elektroforez Yöntemi

PCR sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için %2'lik agaroz jel hazırlandı ve örnekler agaroz jel elektroforez yöntemine tabi tutuldu.

Agaroz Jelin Hazırlanması

%2 agaroz jel için 1,6 gr agaroz (Seakem/LE agarose) tartılıp bir beher içerisinde TBE buffer ile 80 ml ye tamamlandı.

Mikrodalga fırında kaynatıldı.

Fırından çıkarıldıktan sonra üzerine 4 µl etidium bromid konup karıştırıldı.

Hazırlanan jel, jel dökme kalıbına döküldü.

Jel donduktan sonra üzeri 1 X TBE Buffer ile dolduruldu.

14 µl PCR ürünü alınıp 3 µl loading buffer ile karıştırıldı ve jeldeki kuyucuklara yüklendi.

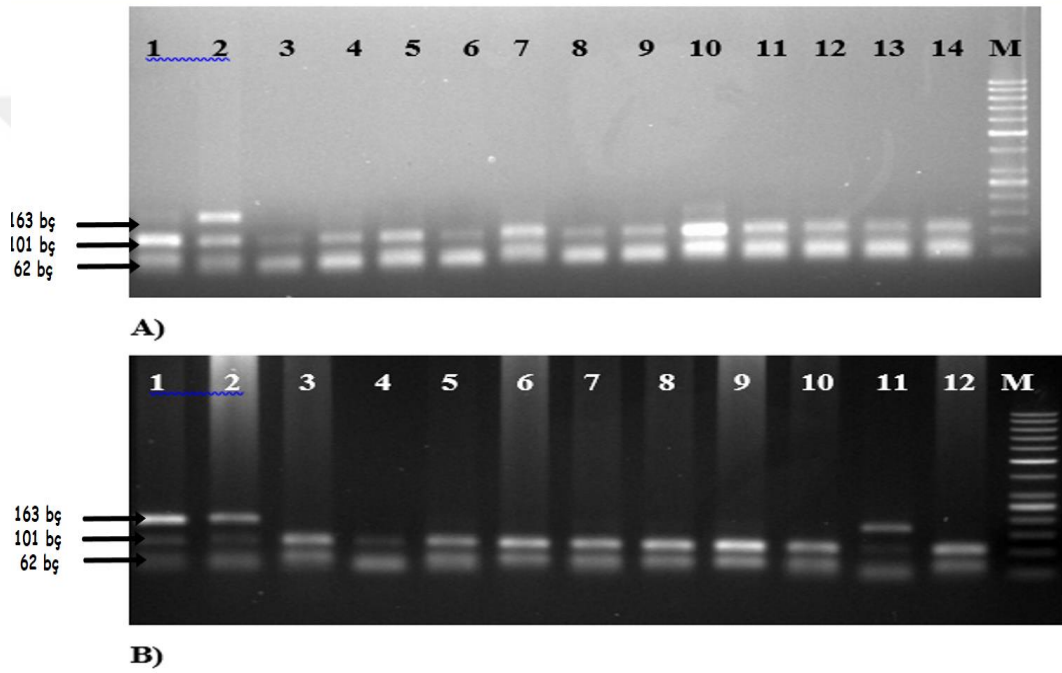
Kuyucuklardan birine marker (NEB, N3231s) yüklendi.

Yükleme işlemi bittikten sonra elektrodlar yerleştirilerek 130 voltta yaklaşık 2 saat yürütüldü.

2.8. Değerlendirme

Agaroz jele yüklenen PCR ürünlerinin elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra jel CCD kamera altında incelenerek fotoğrafı çekildi. Görüntüler, Labworks Software programına yüklenerek bilgisayarda değerlendirildi.

Çalışmamızda, restriksiyon enzimi kesim sonrası oluşan fragment uzunlukları C aleli için 163 bp, G aleli için 101 ve 62 bp'dir. CC (163-bp), GC (163-101, ve 62-bp) ve GG (101 ve 62-bp) olmak üzere 3 genotip belirlendi (Şekil 9).



Şekil 9. IL-6 'ya ait gen bölgesinin BsrBI restriksiyon enzimi ile kesimi sonucu oluşan DNA fragmentlerinin jel görüntüsü. A) M: Marker, 1,2 ve 10 numaralı örnekler GC genotipi olarak; 3-9, 11-14 numaralı örnekler GG genotipi olarak belirlendi. B) M: Marker, 1,2 ve 11 numaralı örnekler GC genotipi olarak; 3-10 ve 12 numaralı örnekler GG genotipi olarak belirlendi.

2.9. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Bu çalışma da kullanılan istatistiksel yöntemler, Üniversitemiz veri tabanında bulunan SPSS v.19 paket programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen bulgular; kategorik değişkenler için chi-square testi kullanılarak, sürekli ve nicelik belirten iki grubun karşılaştırılması için Bağımsız İki Örneklem t Testi kullanılarak değerlendirildi.

Bu istatistiksel testleri yapmadan önce gerekli varsayımların sağlandığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan bütün istatistiksel analizlerde birinci tip hata olan anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 5 - Tablo 9’da verilmiştir. Bu tablolara göre; Kontrol ve tüm hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler chi-square testi kullanılarak belirlendi.

Kontrol ile diyabet ve diyabetik nefropatili hasta grubuna göre IL-6 geni G572C genotip ve allellerinin dağılımı, IL-6 G572C genotipleri ile ilgili klinik değişkenler Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi.



3. BULGULAR

Kontrol grubuna göre, tüm hasta grubunda cinsiyet (p=0.000), sigara içimi (p=0.000), diyabetik retinopati (p=0.000) ve diyabetik nefropati (p=0.000) yönünden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve tüm hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler

Kişisel özellikler	Kontrol	Diyabet Hastası	İstatistik
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Kadın	26 (31)	77 (61)	P=0.00
Erkek	57 (69)	50 (39)	
Sigara kullanımı			
Kullanan	8 (6.7)	112 (93.3)	P=0.000
Kullanmayan	75 (83.3)	15 (16.7)	
Diyabetik Retinopati			
Var	0 (0)	40 (31.5)	P=0.00
Yok	83 (100)	87 (68.5)	
Diyabetik Nefropati			
Var	0 (0)	44 (35)	P=0.00
Yok	83 (100)	83 (65)	

p*- Ki-kare Testi

Kontrol grubuna göre, hasta grupda cinsiyet (p= 0.00), boy (p= 0.002), kilo (p=0.00) açısından istatistiksel olarak fark bulunurken yaş (p=0.076), kolesterol (p=0.261), HDL (p=0.434), LDL (p=0.695) ve trigiserit (p= 0.210) yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve hasta grubunun bazı kişisel özellikleri

PARAMETRELER	Kontrol	Hasta	İSTATİSTİK
	n mean ± sd median %25-%75	n mean ± sd median %25-%75	
Cinsiyet (kadın/erkek)	26/57	77/50	P=0.000***
Yaş	83 55.63±10.65 55.50 47.00-63.00	127 60.44±12.70 61.00 51.00-70.00	P=0.076*
Boy	83 1.67±0.079	127 1.63±0.077	P=0.002*
Kilo	83 75.40±12.81	127 83.46±15.24	P=0.000*
Totalkolesterol	83 186.72±42.54 192.00 166.00-211.00	127 197.03±53.25 185.00 162.00-222.00	P=0.261**
HDL	83 51.97±32.68 47.00 37.00-55.00	127 44.35±13.28 43.10 35.00-52.00	P=0.434**
LDL	83 112.16±32.04 112.00 93.80-134,80	127 120.40±42.49 111.00 93.00- 150.00	P=0.695**
Trigliserit	83 176.12±102,35 172.00 116.00-211,00	127 120.40±42.49 150.00 108.00- 219,00	P=0.210**

*Bağımsız iki örneklem t testi, **Man Whitney U testi

Kontrol ve diyabet hasta grubunun, IL-6 G572C genotip sayı ve yüzdeleri ile alel sayı ve yüzdeleri Tablo 6'da görülmektedir. Buna göre; bu çalışmada, G572C genotip sıklığı kontrollerde GG %83.1, GC %16.9 ve CC %0.0 olarak, hastalarda ise GG %88.2, GC %9.4 ve CC %2.4 olarak belirlendi. İstatistiksel olarak, kontrol grubu ile hasta grubu arasında IL-6 G572C genotip sayı ve yüzde değerleri bakımından anlamlı düzeyde farklı olmadığı bulundu ($p^*=0.114$). Hasta grubunda CC genotipi nadir olarak görülürken, kontrol grubunda hiç görülmedi.

Tablo 6. Kontrol ve diyabet hasta grubuna göre IL-6 geni 572 G/C polimorfizminin genotip ve allellerin dağılımı

	Kontrol		Diyabet hastası		İstatistik
	n	(%)	n	(%)	
	83	(100)	127	(100)	
IL-6 572 Genotip					
GG	69	(83,1)	112	(88,2)	P*=0.114
GC	14	(16,9)	12	(9,4)	
CC	0	(0)	3	(2,4)	
IL-6 Alel					
G	152	(83,5)	236	(92,9)	
C	28	(16,5)	18	(7,1)	

P*= Ki-Kare testi

Diyabet nefropatili ve diyabetik retinopatili hasta grubunun, IL-6 G572C genotip sayı ve yüzdeleri ile alel sayı ve yüzdeleri Tablo 7’de görülmektedir. Buna göre; bu çalışmada, G572C genotip sıklığı diyabetik nefropatili olanlarda GG %84.1, GC %11.4 ve CC %4.5 olarak, diyabetik nefropatili olmayanlarda ise GG %87.3, GC %10 ve CC %2.7 olarak belirlendi. Diyabetik retinopatili olanlarda GG %87.5, GC %10 ve CC %2.5 olarak, diyabetik retinopatili olmayanlarda ise GG %88.5 GC %9.2 ve CC %2.3 olarak belirlendi. İstatistiksel olarak, Diyabetik Nefropatili ve Diyabetik Retinopatili olan ve olmayan hasta grubu arasında IL-6 G572C genotip sayı ve yüzde değerleri bakımından anlamlı düzeyde farklı olmadığı bulundu ($p^*=0.668$, $p=0.987$).

Tablo 7. Diyabetik Nefropatili ve Diyabetik Retinopatili olan ve olmayan hasta grubuna göre IL-6 geni 572 G/C polimorfizminin genotip ve allellerin dağılımı

	IL-6 GENOTİPİ			ALLELLER	
	GG	GC	CC	G	C
Diyabetik Nefropati Olmayan Hastalar	96 (87.3)	11 (10.0)	2 (2.7)	203 (89)	24 (11)
Diyabetik Nefropatili Hastalar	37 (84.1)	5 (11.4)	1 (4.5)	79 (86.8)	11 (13.2)
İstatistik	P= 0.668				
Diyabetik Retinopati Olmayan Hastalar	77 (88.5)	8 (9.2)	2 (2.3)	162 (90)	18 (10)
Diyabetik Retinopatili Hastalar	35 (87.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	74 (89.2)	9 (10.8)
İstatistik	P=0.987				

Diyabet, diyabetik nefropatili ve diyabetik retinopatili hastalar ile kontrol grubunda değerlendirilen kolesterol, trigliserid, sistolik, diastolik basınç, HDL ve LDL IL-6 G572C genotiplerine göre karşılaştırıldığında, genotiplere göre kolesterol açısından GG, GC ve CC genotipleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.866$), ($p=0.085$). Trigliserit yönünden GG, GC ve CC genotipleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.876$, $p=0.278$), HDL açısından GG, GC ve CC genotipleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.447$, $p=0.724$), LDL açısından ise yine GG, GC ve CC genotipleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.982$, $p=0.017$), Sistolik ($p=0.506$, $p=0.815$) ve Diastolik ($p=0.303$, $p=0.915$) basınç açısından ise tüm genotiplerde istatistiksel olarak fark gözlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Kontroller ve Hastaların Bazı Klinik Parametrelerine Göre IL-6 Geni 572 G / C Polimorfizminin Genotip Dağılımları

Parameterler	Grup	Genotip			İstatistik
		GG	GC	CC	
Kolesterol (mg/dl)	Hasta	197.90±55.23	190.66±38.80	196.00±0.00	*P=0.886
	Kontrol	190.35±44.10	168.87±28.81		*P=0.085
Trigliserit (mg/dl)	Hasta	181.09±121,34	164.93±72.82	166.00±0.00	*P=0.876
	Kontrol	181.64±106,56	148.92±75.64		*P=0.278
Sistolik Basınç	Hasta	135.59±20.79	136.66±25.81	160.00±0.00	**P=0.506
	Kontrol	123.98±11.58	123.21±9.11		**P=0.815
Diastolik Basınç	Hasta	80.77±13.74	78.66±10.60	100.00±0.00	**P=0.303
	Kontrol	77.43±9.54	77.14±7.52		**P=0.915
HDL	Hasta	44.86±13.53	40.46±10.19	39.20±0.00	*P=0.447
	Kontrol	52.55±35.54	49.14±10.98		*P=0.724
LDL	Hasta	120.47±43.70	118.53±31.49	124.00±0.00	*P=0.982
	Kontrol	115.91±31.75	93.67±27.52		*P=0.017

*= One way ANOVA

**= Independent Two Sample t Test

4. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet, genellikle 40 yaşından sonra klinik olarak belirgin hale gelir (Xiao ve ark., 2009). Tip 2 diyabet, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler ve ulusal sağlık ve ekonomi üzerine büyük bir ekonomik yük getirmektedir (Yin ve ark., 2013).

Son yıllarda, kanıtlar, tip 2 diyabetin doğal immün sistemin düzensizliğine bağlı olabileceği ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (Illig ve ark., 2004), ve bazı literatürlerde, tip 2 diyabet, kronik inflamasyonun neden olduğu bir hastalık olarak tanımlanmış, birçok çalışmada da diyabetteki inflamasyonun bu patojenik rolü kanıtlanmıştır (Pradhan ve ark., 2001; Zang ve ark., 2011). Adipoz doku, karaciğer ve kasta meydana gelen kronik düşük dereceli inflamasyonun neden olduğu düşünülen insülin direnci, tip- 2 diyabet olan hastaların çoğunun karakteristik bir özelliğidir (de Luca ve Olefsky, 2008; Zang ve ark., 2011). İnsülin direnciyle TNF-alfa, IL-6 ve C-reaktif protein gibi inflamasyondaki birçok biyomarkırın ilişkili olduğu ve tip 2 diyabetin gelişimini önceden haber verdiği bildirilmiştir (Lee ve Pratley, 2005; Zang ve ark., 2011). Bununla birlikte; proinflamatuvar sitokinlerin, iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokuda insülin sinyal iletimini inhibe ederek, insülin direncine neden olabileceği de belirtilmiştir (Kılıçlı ve Acıbcu, 2015).

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda da, C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi inflamatuvar markırların artan plazma konsantrasyonlarının tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu (Pradhan ve ark., 2001) ve inflamasyon durumunda bu markırların düşük seviyenin ise tip 2 diyabet gelişmesinde önemli bir rol oynadığı fikrini desteklediği gösterilmiştir (Pradhan ve ark., 2001; Spranger ve ark., 2003; Hu ve ark., 2004; Herder ve ark., 2006; Koh ve ark., 2009).

IL-6, konak savunmasında merkezi bir rolü olan çok işlevli bir sitokindir (Kitamura ve ark., 2002; Nishimoto ve Kishimoto, 2006; Koh ve ark., 2009). Birçok hücre tipi, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, adipositler, glomerular mezaşyal hücreler, T hücreleri ve mast hücreleri gibi hücreler, zararlı uyarılara cevap olarak IL-6'yı üretirler (Kitamura ve ark., 2002; Bennermo ve ark., 2004).

IL-6, bağımsızlık tepkisinin düzenlenmesi, inflamasyon ve hematopoezdeki önemli rollerinin yanı sıra, insüline dirençli durumlarla ilişkili akut faz cevabının da ana düzenleyicisidir (Hamid ve ark., 2005; Koh ve ark., 2009).

Aslında, genetik varyasyonlar, inflamatuvar faktörlerdeki değişimin bir kısmını açıklamak için önerilmiştir, ancak; bu genetik varyasyonlar insülin direnci gibi inflamatuvar tetikleyenlerde, inflamatuvar faktörlerin konsantrasyonunun belirlenmesinde daha önemli bir rol oynayabilirler (Koh ve ark., 2009).

IL-6 promotörünün -174 (rs 1800795), -572 (rs 1800796) ve -597 (rs 1800797) pozisyonlarındaki üç tek nükleotit polimorfizmleri, IL-6'nın transkripsiyonunda ve ekspresyonunda bireyler arası değişime neden olabilir (Terry ve ark., 2000; Xiao ve ark., 2009).

Eskiden -634G → C olarak bilinen IL-6 – 572 C → G tek nükleotit polimorfizmi, Japon popülasyonunda diyabetik nefropatinin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Kitamura ve ark., 2002; Koh ve ark., 2009; Chang ve ark., 2016).

Çalışmamızın sonucunda kontrol grubuna göre, tüm hasta grubunda istatistiksel olarak, cinsiyet, sigara içimi, diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati yönünden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu (Tablo 5).

Çalışmamızda, kontrol grubu ile tip 2 diyabet hasta grubu arasında IL-6 geni 572 G/C polimorfizminin genotip sayı ve yüzdeleri ile alel sayı ve yüzde değerleri bakımından anlamlı düzeyde fark olmadığı ancak CC genotipinin nadir olduğu bulundu (Tablo 7).

Bizim çalışmamızın sonucundan farklı sonuçlar elde eden çalışmalar da vardır. Buna göre; Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, IL-6 geni 572 GG genotipinin görülme sıklığının tip 2 diyabette %4.7 ve kontrol grubunda ise %1.84 olduğunu ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunduğunu, bu verilere dayanarak, IL-6 geni 572 GG genotipinde tip 2 diyabet riskinin yüksek olabileceğini bildirmişlerdir (Wang ve ark., 2010).

Zang ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında, tip 2 diyabet grubunda, GC veya GG genotipli bireylerle CC genotipli bireyleri karşılaştırdıklarında, plazma IL-6

seviyelerinin GC veya GG genotipli bireylerde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (Zang ve ark., 2011).

Yin ve arkadaşları, IL-6 geni -572 G aleli ile artmış tip 2 DM riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (Yin ve ark., 2013; Banerjee ve Saxena, 2014). Araştırmacıların alel modelinin sonucu, G alel taşıyıcılarında tip 2 diyabet gelişme riskinin, C alelindekinden 1,29 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, GG genotipine sahip bireylerin, GC genotipine veya CC genotipine kıyasla tip 2 diyabet gelişimi riskinin önemli derecede yüksek olduğu da bildirilmiştir (Yin ve ark., 2013).

Aynı zamanda bu araştırmacılar, bu lokasyondaki SNP'lerin gelecekte tip 2 diyabet taraması, teşhisi ve tedavisi için aday biyobelirteçler olarak görülebileceğini de söylemişlerdir (Yin ve ark., 2013).

Bazı çalışmalar, -572 G alelini taşıyan bireylerin, G aleli olmayanlara göre daha yüksek bir IL-6 salgılama kapasitesine (Kitamura ve ark., 2002) ve daha yüksek plazma fibrinojen (Wong ve ark., 2007) ve CRP seviyelerine (Wong ve ark., 2007; Sajio ve ark., 2007) sahip olduğunu göstermektedir (Koh ve ark., 2009).

572-tek nükleotid polimorfizmi ile ilgili olarak, Kafkasyalı Danimarkalı denekler arasında yapılan bir çalışmada, C alelini taşıyanların tip 2 DM gelişme riskinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (Hamid ve ark., 2005; Zamora-Ginez ve ark., 2013).

Zang ve arkadaşları Moğalistanlı gestasyonel diyabetli hamile ve sağlıklı hamile kadınlarla yaptıkları çalışmalarında, Sağlıklı gebeliklerde IL-6 572C / G frekansları CC (% 21.67), CG (%37.5) ve GG (%40.83) olarak ve allel frekanslarını C (%40.42) ve G (%59.58) olarak bulmuşlardır. Gestasyonel diyabetli gebeliklerinde IL-6 572C / G'nin dağılım sıklıklarını CC (%19.29), CG (%54.29) ve GG (%26.43) olarak, Alel frekanslarını ise sırasıyla C alleli (%46.43) ve G alleli (%53.57) olarak bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda, gestasyonel diyabetli hamileler ve sağlıklı gebelikler arasında IL-6 572C / G'nin genotipleri veya alel sıklığı açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (Zhang ve ark., 2017).

Bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak, Pandaya ve arkadaşları Bangladeş populasyonu ile yaptıkları çalışmalarında, IL-6 -572 C> G polimorfizminin tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili olmadığını söylemişlerdir (Pandaya ve ark., 2016).

Çalışmamızda, Diyabetik nefropatili ve diyabetik retinopatili olan ve olmayan hasta grubu arasında IL6 geni 572 G/C polimorfizminin genotip sayısı ve yüzdeleri ile alel sayısı ve yüzde değerleri bakımından anlamlı düzeyde fark olmadığı bulundu (Tablo 8).

Bizim sonucumuzdan farklı olarak; Chen ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında, IL-6 gen promotörü -572C/G polimorfizminin tip 2 diyabetik nefropatiyle ilişkili olduğunu ve G alelinin, tip 2 diyabetik nefropati için genetik bir risk faktörü olabileceğini, G allelinin, tip 2 diyabetik nefropatinin patogeneğinde IL-6 ekspresyonunu artırarak riski artırabileceğini bildirmişlerdir (Chen ve ark., 2009).

Yine bizim sonuçlarımızdan farklı olarak; Chang ve arkadaşları genel olarak, rs1800796 GG ve rs1524107 CC homozigot genotiplerin tip 2 diyabetlilerde nefropati gelişimi için daha fazla risk oluşturabileceğini göstermişlerdir (Chang ve ark., 2016).

Kitamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tip 2 diyabetli Japonlarda IL-6 572 G / C polimorfizminin diyabetik nefropatinin (uzun süre devam eden hiperglisemi nedeni ile olur) ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini ve bu polimorfizmin diyabetik nefropatinin ilerlemesine karşı genetik duyarlılıktan sorumlu olabileceğini göstermişlerdir. GG genotipin, diyabetik nefropatinin gelişimi ve/veya ilerlemesi üzerindeki etkisini büyük ölçekli prospektif bir çalışma ile doğrulamak gerektirdiğini de bildirmişlerdir (Kitamura ve ark., 2002).

Lu ve arkadaşları diyabetik retinopati ile ilgili yaptıkları çalışmalarında, GG genotipinin diyabetik retinopati için risk olabileceğini bildirmişlerdir (Lu ve ark., 2017). Yapılan literatür taramasında IL-6 geni ile ilgili diğer SNPLerin çalışmasına rastlanırken, 572G/C polimorfizmi ile diyabetik retinopatiyi karşılaştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız da ilgili grupların plazma IL-6 konsantrasyonunu ölçemedik ve bu konsantrasyonlar ile genotipik varyasyonları değerlendiremedik. Bu bizim çalışmamızın sınırlılığından ve bütçe kısıtlılığından kaynaklandı.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Yapılan bu çalışmada sonuç olarak;

1. Tip 2 diyabet ve kontrol grubu arasında, IL6 572 G/C genotip sayı ve yüzde değerleri bakımından anlamlı düzeyde farklılık olmadığı,
2. Ancak CC genotipinin nadir olduğu,
3. Yine Çalışmamızda diyabetik nefropatili ve diyabetik retinopatili olan ve olmayan hasta grubu arasında IL-6 572 G/C genotip sayı ve yüzde değerleri bakımından anlamlı düzeyde farklılık olmadığı,
4. Kontrol grubuna göre, hasta grubunda cinsiyet, boy, kilo açısından istatistiksel olarak fark bulunurken, yaş, kolesterol, HDL, LDL ve trigiserit yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığı,
5. Tip 2 diyabet hasta grubu ile kontrol grubu IL-6 572 G/C genotiplerine göre karşılaştırıldığında, genotiplere göre kolesterol, trigliserit, sistolik ve diastolik basınç, HDL ve LDL değeri açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmediği,
6. Kontrol grubuna göre, hasta grubunda cinsiyet, sigara, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati yönünden önemli düzeyde farklılık olduğu belirlendi.

5.2. Öneriler

Bütün bu sonuçlarımız, son zamanlarda metabolik pro-inflamatuar bir hastalık olarak da tanımlanan tip 2 diyabet hastalığı ile İnterlökin-6 geni 572 G/C polimorfizminin ilişkili olmadığını, bu polimorfizmin belirlenmesinin diyabetin mikrokompikasyonlarından olan diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati tedavisinde yardımcı bir parametre olamayacağını gösterirken, daha sonraki çalışmalarda; Çalışma alanı, örnek sayısı ve bütçe artırılarak; IL-6 genindeki

mutasyonlar, bu genlerin ekspresyonu ve plazmadaki IL-6 seviyeleri üzerine yapılacak araştırmaların günümüzde çığ gibi büyüyen ve genetik yatkınlığı olduğu bilinediyabet hastalığının ve komplikasyonlarının moleküler yönden incelenmesine katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.



KAYNAKLAR

- Açar, G.2006. Diabetik Ayakta Tedavi Yaklaşımları Ve Wagner Sınıflamasının Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolü, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2.Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Akdemir, N.ve Akyar, İ. 2008. Aterosklerotik kalp hastalıklarından korunma ve hemşirenin sorumlulukları, *İç Hastalıkları Dergisi*, 15(3): 125-130.
- Aksoy, K.2005. Temel Nörüsürji, Türk Nörösürji Derneği Yayınları, Ankara, 395 s.
- Aktunç, E.Ünalacak, M.Demircan, N. 2002. Tip II Diyabette Patofizyoloji Ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı. *Steed*, 11(9): 334-336.
- Alemzadeh, R.ve Wyatt, D.T.2004. Diabetes Mellitus, Nelson Textbook of Pediatrics, In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds), 17 edition, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1947-72 s.
- Alper, G.2006. Diyabet, İnsan Biyokimyası, Onat T, Emerk K, Sözmen EY (eds.), 2.baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 280-290.
- Alper, J. 2000. New Insights Into “Type II Diabetes”, *Science*, 289: 37-39.
- Altuntaş, Y. 2000. Diabetes Mellitusun Tanımı, Tanısı Ve Sınıflaması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, In: Yenigün, M.Altuntaş, Y (eds).2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 51-61
- Altuntas, Y. 2000. Tip 2 Diyabetes Mellitus’un Patogenezi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün, M. (ed.), 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 219-233.
- American Diabetes Association, 2014. Standards of medical carein diabetes---2014, *Diabetes Care*, 37: 14-80.
- Arısoy, Ö.2004. Psikiyatrik Genetik, *Düşünen Adam*, 17(2):109-125.
- Aristides, V.ve Rayaz, A.M.2007. Diabetic Neuropathy: Clinical Management (Clinical Diabetes) (2nd Ed.). Humana Press, Totowa, 520 s.
- Ayvaz, G.2005. Diabetes mellitus patogenezi, İç Hastalıkları, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds), 2. Baskı, Öncü Basımevi, Ankara, 2295-2298.
- Baktiroğlu, S. 2010. Diyabetik Ayak Yarası: Etyopatogenez, *Türkiye Klinikleri General Surgery Special Topics*, 3(1):12-17.
- Balkan, S.2005. Serebrovasküler hastalıklar, Günes Kitabevi, Ankara, 71 s.

- Banerjee, M.ve Saxena, M.2014. Genetic polymorphisms of cytokine genes in type 2 diabetes Mellitus, *World Journal of Diabetes*, 5(4): 493-504.
- Banting, FG. Best. CH. Collip, J.B. Campbell, WR. Fletcher, AA.1991. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: Preliminary report, *Canadian Medical Association Journal*, 145 (10): 1281-1286.
- Barnett, D. M.Krall, L. P. 2008. (Çeviri) Yumuk, V. Hatemi, H.Diyabetin tarihçesi, In: Yumuk, V (ed). Joslin''s Diabetes Mellitus, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 1-7.
- Başaran, A.2010. Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı, 8. Baskı, Güneş ve Nobel Kitabevi, Eskişehir, ISBN. 9786058914216 622 s.
- Baskal, N. 2005. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması, Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, Erdoğan G (ed.), 2. baskı, MN Medical & Nobel Ankara, 342-348 s.
- Başoğlu, A, Sevinç, M. 2004. Evcil Hayvanlarda Metabolik Ve Endokrin Hastalıklar. Pozitif Matbaacılık. Ankara ISBN: 975-6652-23-3.
- Bekalp, İ. , Arslan, B.Yıldırım, D.Tamer, L.Çolak, T.Aras, N.2014. İnterlökin-6 ve interlökin-18 gen polimorfizmlerinin ve plazma düzeylerinin kolorektal kanser ile ilişkisi, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2): 35 – 46
- Bennermo, M.Held, C. Green, F.Strandberg, LE. Ericsson, CG. Hansson, LO.Watkins, H.Hamsten, A. Tornvall, P.2004. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G[C and -572 G[C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis, *Atherosclerosis*, 174(1): 157–163.
- Bennermo, M., Held, C., Stemme, S., Ericsson, C.G., Silveira, A., Green, F., Tornvall, P.,2004.Genetic Predisposition OfThe İnterleukin- Response To İnflammation: İmplications ForA Variety Of Major Diseases?,*ClinicalChemistry*,50(11):2136 -2140.
- Bennett, H. P., Knowler, C. W., 2008. Diabetes mellitus ve glikoz homeostazının tanımı, teşhisi ve sınıflandırması, Joslin''s Diabetes Mellitus, In: Yumuk, V (ed), Tanyolaç, S (Çeviri), , İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 330-339 .
- Bhagavan, N.V., 2001. Medical Biochemistry, 4. edition, Harcourt Academic Press, ISBN 9780120954407, USA, 1016s.
- Brainin, M. Teuschl, Y.and Kalra 2007. Acute treatment and long-term management of stroke in devolving countries, *The Lancet*, 10: 1-9.
- Brull, D. J.Montgomery, H. E. Sanders, J.Dhamrait, S. Luong, L.Rumley, A.Lowe, G. D.Humphries, S. E.2001. Interleukin-6 gene –174G > C and –572G > C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Bioogy*, 21: 1458–1463.

- Buchanan, T.A.2003. Pancreatic Beta –Cell Loss and Preservation in Type II Diabetes, *Clinical Therapeutics*, 25: 32-46.
- Cerrato, P.Grasso, M.Imperiale, D.Priano, L.Baima, C.Giraud, M.Rizzuto, A.Azzaro, C., Lentini, A., Bergamasco, B., 2004. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes, *Cerebrovascular Diseases*,18:154-159.
- Chang, W.T., Huang, M.C., Chung H.F., Chiu, Y.F., Chen, P.S., Chen, F.P., Lee, C.Y., Shin, S.J., Hwang,S.J., Huang, Y.F., Hsu, C.C., 2016. Interleukin-6 gene polymorphisms correlate with the progression of nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 120: 15-23.
- Champe, P.C.,ve Harven, R.A.1997. Lippincott’s Biyokimya, Tokullugil, A., (ed.), 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 438 s.
- Chen, J.,Ning, Yin, Y., -Sheng, L., Xiao, L., 2009. The Genotype Of Il-6 Gene In Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy, *Acta Medicinae Sinia*, 1-5.
- Çinkır, Ü., 2011. Diyabetik Nefropatili Hastalarda Vitamin D Tedavisinin Proteinüri Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.
- Clark, S.S., Perman, S.M., Sahin, M.B., Jenkins, G.J., Elegbede, J.A., 2002. Antileukemia activity of perillyl alcohol (POH): uncoupling apoptosis from G0/G1 arrest suggests that the primary effect of POH on Bcr/Abl-transformed cells is to induce growth arrest, *Leukemia*, 16:213–222. de Luca, C., Olefsky, JM., 2008. Inflammation and insulin resistance, *FEBS Letters*, 582: 97–105
- Desborough, J.P., 2000. The stress response to trauma and surgery, *British Journal of Anaesthesia*, 85: 109-117.
- Diabetes Mellitus Çalışma Grubu, 2018. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve izlem Kılavuzu, 10. Baskı, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, ISBN: 978-605-4011-32-2, 254 s.
- Dinarello, C.A 2000. Proinflammatory cytokines, *Chest*, 118(2): 503-508.
- Eberhart, M.S., Ogden, C., Engelgau, M., Cadwell, B., Hedley, A.A, Saydah, S.H., 2004. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes United States, 1988-1994 and 1999-2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report (Centers for Disease Control and Prevention)*, 53(45): 1066–1068.
- Ergün, A., 2003. Yağ Hücrelerinden Salgılanan Maddeler, Rezistin ve İnsülin Direnci, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 56: 25-30.
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A,J., Paquot. N., 2014. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes, *Diabetes research and clinical practice*, 105(2): 141-150.

- Etbaş Demirağ, H., 2016. Tip-2 Diabetes Mellituslu Hastaların Birinci Derece Yakınlarında Diyabet Risk Değerlendirmesi, Yüksek lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Fern'andez-Real, J. M., ve Ricart, W., 2003. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome, *Endocrine Reviews*, 24: 278–301.
- Ferrari, S.L., Karasik, D., Liu, J., Karamohamed, S., Herbert, A.G., Cupples, L.A., Kiel, D.P., 2004. İnteractions of interleukin-6 promoter polymorphis with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the framingham osteoporosis study, *Journal Of Bone and Mineral Research*, 19(4): 552-559.
- Festa, A., D'Agostino, R. Jr., Howard, G., Mykk'anen, L., Tracy, R. P., Haffner, S.M., 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS), *Circulation*, 102: 42–47.
- Fiallo-Scharer, R., Eisenbarth, G.S., 2004. Patophysiology of insulin-Dependent Diabetes, *Pediatric Endocrinology*, In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins,.411-26 s.
- Forbes, J.M., ve Cooper, M.E., 2013. Mechanisms of diabetic complications, *Physiological Reviews*, 93: 137-188.
- Gedik, V.T., Çetinkalp, ř., Kabalak, T., Yılmaz, M.T., İmamoğlu, ř., Çorakçı, A., Tüzün, M., Yeşil, S., 2008. Diabetes Mellitus, İÇ Hastalıkları, 1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 3797-3822.
- Ghavimi, R., Sharifi, M., Mohaghegh, MA, Mohammadian, H., Khadempar, S., Rezaei H., 2016. Lack of association between rs1800795 (-174 G/C) polymorphism in the promoter region of interleukin-6 gene and susceptibility to type 2 diabetes in Isfahan population, *Advanced Biomedical Research*, 5: 1-15.
- Ginter, E., ve Simko, V., 2013. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century, *Diabetes*, 42-50.
- Gomez-Contreras, P.C., Hernandez-Flores, G., Ortiz-Lazareno, P.C., Del Toro-Arreola, S., Delgado-Rizo, V., Lerma-Diaz, J.M., Barba-Barajas M, Domínguez-Rodríguez JR, Bravo Cuellar A., 2006. In vitro induction of apoptosis in U937 cells by perillyl alcohol with sensitization by pentoxifylline: increased BCL-2 and BAX protein expression, *Chemotherapy*, 52:308–315.
- Güneş, H.V., 2018. Moleküler Hücre Biyolojisi. 5. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, ISBN 9786054499472, 406 S.
- Güvenç, A., 2014. Enflamatuar Sitokin Gen Polimorfizmlerinin Tıp 2 Diyabet Ve Komplikasyonları Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Guyton, A.C.,2013. Tıbbi Fizyoloji, Çağlayan Yeğen, B., (Çeviri eds.), 12.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1041 s.
- Hamid, Y.H., Rose, C., Urhammer, S.A., Glümer, C., Nolsøe, R., Kristiansen, O.P., Mandrup-Poulsen, T., Borch-Johnsen, K., Jorgensen, T., Hansen, T., Pedersen, O.,2005. Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in Caucasian Danes, *Diabetologia*, 48: 251–260.
- Hancı, T., Türkön, H., Aydoğdu, A.Ç., Yıldız, Ö., Karademirci, İ., Çoker, I., 2012. Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein (HSCR) ve Obezite İlişkisi, *Journal of Turkish Clinical Biochemistry* 10: 1-7.
- Harold, E., Lebovitz, M.D., 2009. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association, New York, 675 s.
- Hatemi, H., 1996. Diyabetes Mellitusun Tarihçesi, *Aktüel Tıp Dergisi* , 7: 497-499.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S. Hermanns, H.M., Müller-Newen, G., Schaper, F., 2003. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation, *Biochemical Journal*, 374(1):1-20.
- Herder, C., Peltonen, M., Koenig, W., Kraft, I., Müller-Scholze Martin, S., Lakka, T., Ilanne-Parikka, P., Eriksson, J.G., Hamalainen, H., Keinanen-Kiukkaanniemi, S., Valle, T.T., Uusitupa, M., Lindstrom, J., Kolb, H., Tuomilehto, J., 2006. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study, *Diabetes*, 55: 2340–2346.
- Hu, F.B., Meigs, J.B., Li, T.Y., Manson, J.E., 2004. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women, *Diabetes*, 53: 693–700.
- Illig, T., Bongardt, F., Schöpfer, A., Müller-Scholze, S., Rathmann, W., Koenig, W., Thorand, B., Vollmert, C., Holle, R., Kolb, H., Herder, C., 2004. Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(10): 5053-5058.
- İnan, S., 2014. Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi, *Kocatepe Medical Journal*, 15(2):207-217.
- Ji, R., Schwamm, L.H., Pervez, M.A., Singhal, A.B., 2013. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis, *JAMA Neurology*, 70:51-57.
- Karaman, E., Urhan Kucuk, M., Bayramoglu, A., Uzun Göçmen, S., Ercan, S., Guler, H.I., Kucukkaya, Y., Erden, S., 2015. Investigation of relationship between IL-6 gene variants and hypertension in Turkish population, *Cytotechnology*. 67(6):947-954.
- Kasapoğlu, E.S., Enç N., 2017. Koroner Arter Hastaları için Bir Rehber, *Journal of Cardiovascular Nursing*, 8(15):1-7.

- Kato, K., Yokoi, T., Takano, N., Kanegane, H., Yachie, A., Miyawaki, T., Taniguchi, N., 1990. Detection by in situ hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human stimulated blood, *The Journal of Immunology*, 144: 1317-1322.
- Kiliçlı ,MF., ve Acibucu, F., 2015. Kronik İnflamasyon, İnsülin Direnci Ve Diyabet, *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 3(3):30-35.
- Kim, KS., 2002. Pancreatic islet cell replacement successes and opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 961(1): 41–43.
- Kitamura, A., Hasegawa, G., Obayashi, H., Kamiuchi, K., Ishii, M., Yano, M., Tanaka, T., Yamaguchi, M., Shigeta, H., Ogata, M., Nakamura, N., Yoshikawa, T., 2002. Interleukin-6 polymorphism (–634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes, *Diabetic Medicine*, 19:1000–1005.
- Koh, S.J., Jang, Y., Hyun, Y.J., Park, J.Y., Song, Y.D., Shin, K.K., Chae, J.S., Kim, B.K., Ordovas, J.M., Lee, J.H., 2009. Interleukin-6 (IL-6) -572C-G promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes risk in Koreans, *Clinical Endocrinology*, 70(2):238-244.
- Krolewski, A.S., ve Warram, J.H., 1994. Epidemiology of late complications of diabetes, *Joslin’s Diabetes Mellitus*, In: Kahn, C.R., Weir, G.C. (eds). (13th ed). Lea&Febiger, Philadelphia.
- Kültürsay, N., 2003. Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı-perinetal beyin ve zedelenmesi ile ilişkisi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46, 299-307.
- Lee, YH., ve Pratley, R.E., 2005. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports*, 5(1): 70–75.
- Lipska, K., Sylaja, P.N., Sarma, P.S., Thankappan, K.R., Kutty, V.R., Vasan, R.S., Radhakrishnan, K., 2007. Risk factors for acute ischaemic stroke in young adults in South India, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78:959-963.
- Losito, A., Kalıdas, K., Santoni, S., Jeffery, S., 2003. Association of interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients, *Kidney International*, 64: 616-622.
- Lu, Q.K., Zhang, J.T., Zhao, N., Wang, H.Y., Tong, Q.H., Wang, S.L., 2017. Association of IL-6 Gene (-174 and -572 G/C) Polymorphisms with Proliferative Diabetic Retinopathy of Type 2 Diabetes in a Chinese Population, *Ophthalmic Research*, 58(3):162-167.
- Lukic, L., Lalic, N.M., Rajkovic, N., Jotic, A., Lalic, K., Milicic, T., Seferovic, J.P., Macesic. M., Gajovic, J.S., 2014. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4):3586-3598.

- Malarstig, A., Wallentin, L., Siegbahn, A., 2007. Genetic variation in the interleukin-6 gene in relation to risk and outcomes in acute coronary syndrome. *Thrombosis Research*, 119(4): 467-473.
- Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Teacher, D., Turner, R., 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from plasma glucose and insulin concentration in man, *Diabetologia*, 28: 412-419.
- McPhee, S.J., Hammur, G.D., 2012. Hastalıkların Patofizyolojisi: Klinik Tıpla Bir Tanışma, Çoban, E., Süleymanlar G., (Çev. edt), Palmiye yayıncılık, Ankara, ISBN 9786054414901, 758 s.
- Mehndiratta, M.M., Agarwal, P., Sen, K., Sharma, B., 2004. Stroke in young adults: a study from a university hospital in north India, *Medical Science Monitor*, 10:535-541.
- Memişoğulları, R., 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3: 30-39.
- Mogensen, C.E., 1987. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney International*, 31: 673-689.
- Naka, T., Nishimoto, N., Kishimoto, T., 2002. The Paradigm Of Il-6: From Basic Science To Medicine, *Arthritis Research*, 4(3):233-242.
- Nelson, D.L., Cox, M.M., 2005. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, Elçin, M.Y. (çeviri ed.) 3. baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 1196 s.
- Neugebauer, S., Baba, T., Watanabe, T., 2000. Association Of The Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism with an Increased Risk for Progression to Diabetic, *Diabetes*, 40 (3):500-504.
- Nishimoto, N., ve Kishimoto, T., 2006. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Clinical Practice, Rheumatology*, 2: 619-626.
- Oşar, Z., 2007. İnsülin tedavisi, In: Yazıcı, H., Hamuryudan, V., Sonsuz, A (eds), Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, İstanbul, 1102-1108.
- Özbayer, C., Kurt, H., Yangı, B., 2014. TLR4 ve TLR4 Sinyal Yolağındaki Genetik Varyantların İnsülin Direnci ve Diyabet Riski ile İlişkisi, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 5(2): 168-172.
- Özbayer, C., Yağcı, E., Kurt, H., 2018. Obezite, Tip 2 Diyabet Ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1: 27-36.
- Özer, İ.Ş., Sorgun, M.H., Rzaev, S., Kuzu, M., Tezcan, S., Yılmaz, V., Ulukan, Ç., Cotur, H., Rawandi, A., Togay Işıkyay, C., 2015. Genç İskemik İnme Hastalarında İnme Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Hastaların İzlemedeki Fonksiyonel Durumları, *Türk Neuroloji Dergisi*, 21:159-164.

- Öztağ, M., Sikalidis, A.K., 2018. İnsülinin Üretim-Salgı Mekanizması ve Sekresyonunun Düzenlenmesi, *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 3(3):263-270.
- Öztürk, F., Iraz, E., Eşrefoğlu, M., 2005. Deneysel Diyabetin Sıçan Böbreklerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(1): 1-4.
- Palabıyık, O., 2012. Su Ve Gliserol Kanalı Akuaporin 7 Ve 9'un Diyabetik Ve/Veya Obez Hastalarda Gen Polimorfizmleri, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Pandaya, S., Saleh, R., Alam, A., Al-Amin, M., Jain P., Reza, H.M., 2016. Interleukin-6 Gene Polymorphism (-572 C>G) In Type 2 Diabetes of Bangladeshi Origin, *Advances in Biological Research*, 10 (3): 167-174.
- Panunti, B., Jawa, A.A., Fonesca, V.A., 2004. Mechanism and Therapeutic Targets in Type II Diabetes Mellitus, *Drug Discovery Today: Disease Mechanism*, 1(2): 151-157.
- Park, H.S., Park, J.Y., Yu, R., 2005. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69(1): 29-35.
- Parmaksız, İ., 2011. Diyabet komplikasyonlarında ileri glikasyon son ürünleri, *Marmara Medical Journal*, 24:141-148
- Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M., 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus, *JAMA*, 286(3):327-334.
- Ragab, M., Hassan, E.M., Elneily, D., Fathallah, N., 2019. Association Of İnterleukin-6 Gene Promoter Polymorphism With Acne Vulgaris And İts Severity, *Clinical and Experimental Dermatology*, 44(6):637-642.
- Rother, K.I., 2007. Diabetes treatment –bridging the divide, *The New England Journal of Medicine*, 356(15): 1499-1501.
- Sacks, D.B., 2005. Tietz Klinik Biyokimya Temel İlkeler, (Burtis, C.A., Ashwood, E.R.) Beşinci Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 306 s.
- Saijo, Y., Yoshioka, E., Fukui, T. Kawaharada, M., Sata, F., Sato, H., Kishi R., 2007. Effects Of The İnteraction Between İnterleukin-6 –634c/G Polymorphism And Smoking On Serum C-Reactive Protein Concentrations, *Hypertension Research*, 30: 593–599.
- Sanders, J., Hawe, E., Brull, D. J., Hubbart, C., Lowe, G.D.O., Rumley, A., Humphries S. E., Montgomery, H. E., 2009. Higher IL-6 levels but not IL6 –174G>C or –572G> C genotype are associated with post-operative complication following coronary artery bypass graft (CABG) surgery, *Atherosclerosis*, 204: 196–201.

- Satman, İ., İmamaoğlu, Ş., Yılmaz, C., Ayvaz, G., Çömlekçi, A., 2012. Türkiyede ve Dünyada Diyabet, *Turkish journal of endocrinology and metabolism*, 16: 1-50.
- Satman, İ., Yılmaz, T., Şengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H., 2002. Population-based study of diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP), *Diabetes Care*, 25, 1551–1556.
- Saxena, M., Srivastava, N., Banerjee, M., 2013. Association of IL-6, TNF- α and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, *Molecular Biology Reports*, 40(11):6271-6279
- Schindler, H., Ve Bogdan, C., 2001. NO as A Signaling Molecule: Effect on Kinases, *International Immunopharmacology*, 1: 1443-1455.
- Sheng, T., Yang, K., 2008. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes, *Journal of Genetics and Genomics*, 35(6):321-326.
- Shoelson, S.E., Lee, J., Goldfine, A.B., 2006. Inflammation and insulin resistance, *Journal of Clinical Investigation*, 116(7): 1793-1801.
- Silva, D., ve Pais de Lacerda, A., 2012. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease, *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*,31(11):733-745.
- Simmons, D.A., 1994. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Kahn, C.R., Weir, G.C. (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus* (13th ed). Lea&Febiger, Philadelphia.
- Somaia, I., ve Mona, E., 2012. Genetic polymorphism studies in humans, *Middle East Journal of Medical Genetics*, 1:57–63.
- Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M. Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF., 2003. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Potsdam Study, *Diabetes*, 52: 812–817.
- Tanaka, C., Mannami, T., Kamide, K., Takuchi, S., Kokubo, Y., Katsuya, T., Kawano, Y., Miyata, T., Ogiwara, T., Tomiike, H., 2005. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population, *Hypertension Research*, 28: 35-41.
- Taniguchi, C.M., Emanuelli, B. and Kahn, C.R., 2006. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7, 85–96.

- Tanrıverdi, M.H., Çelepkolu, T., Aslanhan, H., 2013. Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri, *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 4 (4): 562-567.
- Ten, S., ve Maclaren, N., 2004. Insulin resistance syndrome in children, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89: 2526-2539
- Terry, C.F., Loukaci, V., Green, F.R., 2000. Cooperative Influence Of Genetic Polymorphisms On İnterleukin 6 Transcriptional Regulation, *The Journal of Biological Chemistry*, 275: 18138–18144.
- Terzi, M., ve Cengiz, N.,2004. Onar M. Diyabetik Nöropati , *On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 21(1): 39–49.
- Timasheva, Y. R., Nasibullin, T. R., Zakirova, A. N., Mustafina, O. E., 2008. Association of interleukin-6, interleukin-12, and interleukin-10 gene polymorphisms with essential hypertension in Tatars from Russia. *Biochemical Genetics*, 46: 64–74.
- Tonet, A.C., Karnikowski, M., Moraes, C.F., Gomes, L., Karnikowski, M.G.O., Córdova, C. Nóbrega, O.T., 2008. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41: 47-53.
- Türkoğlu, Ç. Duman, B.S., Günay, D., 2003. Tip II Diyabet Hastalarında Lipotoksositeye Bağlı İnsülin Direncinin Acipimox’la Tedavisi, *Diabet Bilimi*, 1(3): 91-95
- Uçkun, A., Çalikoğlu, A.S., 2003. Çocukluk Çağında Tip II Diyabet, *Steed*, 12(5): 174-179. Wang Y, Zhong J, Zhang X, Liu Z, Yang Y, Gong Q, Ren B., 2016. The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes, *Journal of Diabetes Research*, 1-11.
- URL-1. <https://www.biologend.com/en-ie/il-6-pathway> (1 Aralık 2019, 15:22).
- Wang, L. Manson, J. E., Gaziano, J. M., Liu, S., Cochrane, B., Cook N.R., Ridker, P. M., Rifai, N., Sesso, H. D., 2011. Circulating inflammatory and endothelial markers and risk of hypertension in white and black postmenopausal women, *Clinical Chemistry*, 57(5): 729–736.
- Wang, Y. X., Kong, L. F., Wang, X.Y., 2010. The association of IL-6 gene 572C/G polymorphism and type 2 diabetes. *Journal China Medical University*, 39: 1045–1054.
- Weiss, J., ve Sumpio, B., 2006. Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 31 (2): 143–50.

- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, 27: 1047-1053.
- Wong, L.Y., Leung, R.Y., Ong, K.L., Cheung, B.M., 2007. Plasma Levels Of Fibrinogen And C-Reactive Protein Are Related To Interleukin-6 Gene -572C > G Polymorphism In Subjects With And Without Hypertension, *Journal Of Human Hypertension*, 21: 875-882.
- Wypasek, E., Undas, A., Maciejewska, M.S., Kapelak, B., Plicner, D., Stepień, E., Sadowski, J., 2010. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6 -174G>C gene polymorphism, *Annals of Clinical Biochemistry*, 47: 343-349.
- Xiao, L.M., Yan, Y.X., Xie, C.J., Fan, W.H., Xuan, D.Y., Wang, C.X., Chen, L., Sun, S.Y., Xie, B.Y., Zhang, J.C., 2009. Association among interleukin-6 gene polymorphism, diabetes and periodontitis in a Chinese population, *Oral Diseases*, 15(8):547-553.
- Yalçın, S., 2010. Il-6 Polimorfizminin Doku Metal Düzeylerine Etkisi, Doktora Tezi Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Ankara.
- Yalçın, T., Rakıcıoğlu, N., 2018. DiyetSEL Etmenler, Tip 2 Diyabet ve İnflamasyon, *Sakarya Tıp Dergisi*, 8(4):686-694.
- Yazıcı, Z., 2015. Lipidlerin Kronik İnflamasyon ve İnsulin Direnci İlişkisindeki Rolü, *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*,3(3):8-13.
- Yenigün, M., Ener, N., 2001. Diabetes mellitusun tarihçesi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, In: Yenigün, M., Altuntaş, Y (eds), 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 3-6.
- Yılmaz, M.T. ve Karadeniz S., 2014. Prediabetes and diabetes prevention initiatives in Turkey, Global Health Perspectives in Prediabetes and diabetes prevention, In: Bergman, M. (ed.), Chapter 18, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, ISBN 978-9814603300, 407-431.
- Yılmaz, M., 2018. Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Perilil Alkolün Bax Ve Bcl-2 Protein Ekspirasyonları İle Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Yin, Y.W., Sun, Q.Q., Zhang, B.B., Hu, A.M., Liu, H.L., Wang, Q., Zeng, Y.H., Xu, R.J., Zhang, Z.D., Zhang, Z.G., 2013. Association between the interleukin-6 gene -572 C/G polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 11,681 subjects. *Annals of Human Genetics*, 77(2):106-114.
- Zamora-Ginez, I., García-Zapién, A.G., Flores-Martínez, S.E., Sánchez-Corona, J., Baez-Duarte, B.G., Torres-Rasgado, E., Romero, J.R., Pérez-Fuentes, R., Mendoza-Carrera, F., 2013. Low prevalence of interleukin-6 haplotype

sassociated with a decreased risk of type 2 diabetes in Mexican subjects with a family history of type 2 diabetes, *Archives of Medical Research*. 44(7): 529-534.

Zhang, J., Chi, H., Xiao, H., Tian, X, Wang, Y., Yun, X., Xu, Y., 2017. Interleukin 6 (Il-6) And Tumor Necrosis Factor A (TNF-A) Single Nucleotide Polymorphisms (Snps), Inflammation And Metabolism In Gestational Diabetes Mellitus In Inner Mongolia, *Medical Science Monitor*,23:4149-4157.

Zhang, X., Ma, L., Peng, F., Wu, Y., Chen, Y., Yu, L., Lei, Z., Zhang, C., 2011. The endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with IL-6 gene promoter polymorphism in Chinese population, *Endocrine*,. 40(1):124-129.

Zimmet, P., Williams, J., de Courten, M., 2002. Diagnosis and classification 1. of diabetes mellitus, *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, In: Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S.(eds.), New York: Oxford University Press, 1635-1646.

ÖZGEÇMİŞ

Fotoğraf

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇOBAN, NEZAKET
Uyruğu : T.C
Doğum tarihi ve yeri : 16.02.1994 / GAZİANTEP
Medeni hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Telefon : 05435841793
Faks :
e-posta : ezocobann@gmail.com

Eğitim

Derece

Eğitim Birimi

Mezuniyet Tarihi

Lisans

Artvin Çoruh Üniversitesi
Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümü

20.06.2016