T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SLC30A8 (RS13266634) GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Burcu AİŞEOĞLU

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA
2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
ÇİZELGELER DİZİNİ v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ 1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 6
3. MATERYAL ve YÖNTEM 11
3.1. Materyal 11
3.1.1. Kan örneklerinin toplanması 11
3.2. Yöntem 11
3.2.1. DNA izolasyonu 11
3.2.2. Hedef DNA bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılması 13
3.2.3. Denatürasyon 14
3.2.4. Bağlanma (annealing): 14
3.2.5. Uzama (extension) 14
3.2.6. Agaroz jelin hazırlanması 17
3.2.7. PZR ürünlerine restriksiyon enzimi Hpa II ile muamele edilmesi 19
3.2.8. Sekans analizi 20
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA 22
4.1. Araştırma Bulguları 22
4.2. Tartışma 35
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 38
5.1. Sonuçlar 38
5.2. Öneriler 41
KAYNAKLAR 43

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TİP 2 DIABETES MELLITUS HASTALARINDA SLC30A8 (RS13266634) GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Burcu AİŞEOĞLU

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Arif PARMAKSIZ
Yıl: 2022, Sayfa: 48

Tip 2 diyabet hastalığı, çevresel ve genetik faktörlerin çeşitliliğinden ve bu kaynaklanmaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile birlikte birçok gen tanımlanmış olup bu genler arasında T2DM riskinin gelişimi ile bağlantılı önemli genlerden biri olan çözünen taşıyıcı aile 30 üye 8 (SLC30A8) yer almaktadır. T2DM ile SLC30A8 geni arasındaki ilişki, insülinin depolanması ve salgılanmasında anahtar rol oynayan çinko ile bağlantılıdır. Bu mevcut çalışmanın amacı Türkiye popülasyonundan seçilen T2DM denekleriyle SLC30A8 genindeki RS13266634 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi Dahiliye polikliniğine müracaat eden İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından T2DM hastalığı tanısı almış rastgele seçilen 18 yaş üstü 45 teşhis edilmiş T2DM vakası ve 52 doğrulanmış sağlıklı kontrol deneklerden alınan kan örneklerinden elde edilen DNA'lar materyal olarak kullanılmıştır. Mevcut çalışmamızda GeneJET Genomic DNA Purification Kit kullanılarak Total DNA izolasyonu yapılmıştır. İzolasyonu yapılan DNA bölgesi PZR tekniği ile çoğaltılarak restriksiyon enzimi HpaII işlemi ile kesim işlemi gerçekleştirildikten sonra TT,CT ve CC allel tespiti yapılmıştır. Verilerin analizi SPSS yöntemi ile yapılmış değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre gruplar ile Genotip sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Analiz sonuçlarına göre hasta grubunda TT olma durumu daha fazla bulunurken , kontrol grubunda CT olma daha fazla bulunmuştur. Gruplar ile cinsiyet sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). T2DM vakaları biyokimyasal parametrelerle anlamlı bir ilişki ortaya koymuştur ($p< 0.05$). Biyokimyasal parametreler genel olarak hasta grubunda daha yüksek çıkarken bu değerler kontrol grubunda daha düşük çıkmıştır. Sonuç olarak mevcut sonuçlar, SLC30A8 geninin rs13266634 polimorfizmleri ile T2DM vakaları ve kontroller arasındaki güçlü genetik ilişkiyi doğrulamıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Diabetes mellitus, Tip 2 diyabet, Polimorfizm, SLC30A8 (rs13266634)

ABSTRACT

MSc Thesis

INVESTIGATION OF SLC30A8 (RS13266634)GENE POLYMORPHISIM İN PATIENTS WİTH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Burcu AİŞEOĞLU

Harran University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Arif PARMAKSIZ
Year: 2022, Page: 48

Type 2 diabetes is caused by a variety of environmental and genetic factors. Many genes have been identified through genome wide association studies, including soluble carrier family, 30 member 8 (SLC30A8), which is one of the important genes associated with the development of T2DM risk. The relationship between T2DM and SLC30A8 genes is linked to zinc, which plays a key role in insulin storage and secretion. The aim of this current study is to examine the relationship between T2DM subjects selected from the Turkish population and the RS13266634 polymorphism in the SLC30A8 gene. DNAsobtained from blood samples taken from 45 T2DM cases over 18 years of age and 52 confirmed healthy control subjects randomly selected by the department of internal medicine, who applied to Şanlıurfa Harran University Hospital Internal Medicine clinic, have been used as material. In our present study, Total DNA isolation has been performed by using the GeneJET Genomic DNA Purification Kit. TT, CT and CC alleles have been detected after the isolated DNA region has been amplified by PCR technique and cut with the restriction enzyme HpaII process. The analysis of the data has been made and evaluated with the SPSS method. According to the results of the study, the groups and Genotype results have been found statistically meaningful ($p<0.05$). According to the results of the analysis, TT has been more common in the patient group, while CT has been more common in the control group. When the results of the groups and gender have been evaluated, there has not been statistically significant difference ($p>0.05$). T2DM cases have been presented a significant relationship with biochemical parameters ($p< 0.05$). While biochemical parameters have been generally higher in the patient group, these values have been lower in the control group. Hereby, present results have been confirmed the strong genetic association between rs13266634 polymorphisms of the SLC30A8 gene and T2DM cases and controls.

KEY WORDS: Diabetes mellitus, Type 2 diabetes, Polymorphism, SLC30A8 (rs13266634)

TEŞEKKÜR

Teşekkür etmek istiyorum ama kelimelerimi nasıl seçeceğimi gerçekten bilmiyorum. Bu yüzden içimden geldiği gibi yazmaya karar verdim. Herkes hoca olabilir ama çoğu kimse başkasının yolunu bulmasına yardımcı olamaz, kendi yolumu çizmemi sağlayan, danışmanım, Doç. Dr. Arif PARMAKSIZ' a katkılarından dolayı teşekkür ederim. Bana ben olmayı öğreten, gülüşleriyle güneşim olan, bana her zaman her konuda destek olan, her zaman oku kızım diyerek beni cesaretlendiren babam Mehmet GÖMÜK ve annem Emine GÖMÜK' e teşekkür ederim. Aile servettir ve en büyük servetlerim kardeşlerim Fuat GÖMÜK, Mühibe BUZLUOĞLU ve anne yarım Yasemin GÖMÜK' e desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Yüksek lisans yapmam için beni zorlayan, başvurumu bizzat kendi elleriyle yapan, içimdeki karamsarlığı dağıtan aynı kandan olmayan canım kardeşim Emel KENDİRCİ' ye teşekkür ederim. Eğitim hayatım süresince bana destek olan, tüm kahrımı çeken, sırtımdaki yükümü paylaşan, sabrını ve sevgisini hiç eksik etmeyen, sırtımı güvenle yasladığım limanım biricik eşim Ramazan AİŞEOĞLU' na sonsuz teşekkür ederim. Tabi ki küçük aşklarım, biricik oğullarım Eymen ve Emir' e enerjime enerji, gücüme güç kattıkları için teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan laboratuvar arkadaşlarım Cahit ÇEÇEN ve Dilara ULUSAL' a teşekkür ederim.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 3.1. İzole edilen DNA' ların UV jel görüntüsü 13
Şekil 3.2. PZR işleminde kullanılan cihaz..... 15
Şekil 3.3. Sıcaklık gradiyentlerinin optimizasyonun ayarlanması..... 16
Şekil 3.4. PZR işlemi için kullanılan sıcaklık ve döngü tekrarının programlanması 16
Şekil 3.5. Laboratuvar çalışmalarında DNA ve PZR ürünlerinin görüntülenme aşamaları 18
Şekil 3.6. PZR ürünlerinin UV cihazındaki görüntüsü..... 19
Şekil 3.7. PZR ürünlerine Restriksiyon enzimi Hpa II müdahalesi sonucu UV cihazındaki görüntüsü..... 19
Şekil 3.8. Tüm bölge sekansı 20
Şekil 3.9. CC genotipi sekansı 20
Şekil 3.10.CT Genotipi sekansı..... 21
Şekil 4.1. Allel sonuçları ve cinsiyet arasındaki ilişki..... 23

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 3.1. SLC30A8 (Rs13266634) primerinin yükseltgenmesinde kullanılan PZR karışımı ... 15
Çizelge 3.2. Primerinin yükseltgenmesinde uygulanan PZR koşulları ... 16
Çizelge 4.1. Puanların basıklık ve çarpıklık katsayıları ... 22
Çizelge 4.2. Grup ile allel sonucu ve cinsiyet arasındaki ilişki ... 23
Çizelge 4.3. Allel sonuçları ile grup arasındaki ilişki ... 24
Çizelge 4.4. Allel sonuçları ayrımında cinsiyet ile grup arasındaki ilişki ... 24
Çizelge 4.5. Cinsiyet ayrımında allel sonuçları ile grup arasındaki ilişki ... 25
Çizelge 4.6. Grupların parametreler açısından karşılaştırılması (t testi) ... 25
Çizelge 4.7. Grupların parametreler açısından karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi) ... 26
Çizelge 4.8. Hasta grubundakilerin allel sonucuna göre parametrelerin karşılaştırılması ... 27
Çizelge 4.9. Kontrol grubundakilerin allel sonucuna göre parametrelerin karşılaştırılması ... 28
Çizelge 4.10.Allel sonucu CC olanlarda hasta/kontrol grubuna göre parametrelerin karşılaştırılması ... 29
Çizelge 4.11.Allel sonucu CT olanlarda hasta/kontrol grubuna göre parametrelerin karşılaştırılması ... 30
Çizelge 4.12.Allel sonucu TT olanlarda hasta/kontrol grubuna göre parametrelerin karşılaştırılması ... 31
Çizelge 4.13.Allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması ... 32
Çizelge 4.14.Allel sonucu CC olan ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması ... 33
Çizelge 4.15.Allel sonucu CT olan ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması ... 34
Çizelge 4.16.Allel sonucu TT olan ve hasta grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması ... 35

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
=	Eşittir
≥	Büyük eşittir
β	Beta
°C	Santigrat derece
µl	Mikrolitre
∞	Sonsuz
®	Tescilli
TM	Ticari marka
A	Adenin
ADA	Amerika Diyabet Birliği
ADP	Adenozindifosfat
ATP	Adenozintrifosfat
BMI	Vücut Kitle İndeksi
C	Sitozin
Ca	Kalsiyum
Ca^{+2}	2 Değerlikli Kalsiyum
CT	Sitozin-Timin
dH_20	Su
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	DNA Nükleotid Bazları
EtBr	Ethidium Bromide
GN	Gümüş Nitrat
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HDL-C	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu
Mg^{+2}	2 Değerlikli Magnezyum
$MgCI_2$	Magnezyum Klorür
MS	Metabolik Sendrom
PH	Bir çözeltinin asitlik veya bazlık derecesinin ölçen ölçü birimi
PZR	Polimerez Zincir Reaksiyonu
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TT	Timin-Timin
UV	Ultraviyole Işınım
3' UTR	Genlerin 3' translasyon olmayan bölgesi

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin etkisinin tam veya kısmi yetersizliği nedeniyle kronik hiperglisemi ve bozulmuş karbonhidratlar, lipid ve protein metabolizması ile karakterizedir (Nauk ve Mejer, 2020). İnsülin, kandaki glukozun enerjiye dönüştürüldüğü vücut hücrelerine taşıyan ve vücuttaki pankreas bezinde üretilir. Hücrelerin insüline cevap verememesi veya insülin eksikliği gibi durumlar yüksek kan şekeri düzeyi (hiperglisemi) ile sonuçlanır (IDF, 2015). Diyabetteki kronik hiperglisemi durumu başta gözler olmak üzere, sinirler, böbrekler, kan gibi organlarda fonksiyonun bozulması ile bağlantılıdır (ADA, 2010).

Batı toplumlarında diyabet görülme sıklığı yaklaşık %3-5 arasında olmakla birlikte bu sıklık yaş ile doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Dünya genelinde 2000'li yıllarda %2.8 olan diyabet sıklığının 2030 yılında %4.4 olması beklenmekteydi (Wild, 2004). IDF verilerine göre 2016 yılında dünya genelinde diyabet görülme o %8.3 iken ABD' de diyabetli birey sayısı 2016 yılında 23 milyon iken 2030 yılında 592 milyonu geçmesi ön görülmektedir (Vargas-uricoechea ve Casas-Figuroa, 2016; Bullard, 2018). Diyet alışkanlıklarının neden olduğu ciddi obezite sebebiyle T2DM prevalansında artış devam etmektedir (Dabelea, 2014).

Diyabet prevalansı ve diyabetli birey sayısı dünya genelinde ve ülkemizde hızla artmaktadır (Coşansu, 2015). Türkiye'de diyabet prevalansı çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiş olup %7.2-13.7 arasında bulunmuştur (Satman ve ark., 2002; Satman ve ark., 2013; THSK, 2013, Süleymanlar ve ark., 2010). IDF 2017 raporunda Türkiye 6,7 milyon diyabetli tanısı ile hasta sayısının en yüksek olduğu 3'üncü ülkedir. 2013 yılı Ulusal Hastalık Yükü Çalışması verilerine göre, diyabet hastalığı 2000 yılında 10 sırada iken 2013 de yüzde 60 artış göstererek 4. sırada sıralaya gelmiştir (Thojampa, 2017).

Amerikan Diyabet Birliği verilerine göre; Diyabet Hastalığı Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet, Gestasyonel Diyabet ve diğer spesifik diyabet türleri olmak üzere 4 temel sınıfa ayrılır (ADA, 2010).

Tip 1 Diabetes Mellitus (çocukluk çağında başlayan diyabet/ insuline bağımlı diyabet) mutlak insülin eksikliği ve büyük oranda pankreasın beta hücrelerindeki otoimmun hasara bağlı olarak ortaya çıkar (THSK, 2015-2020). Genellikle çocuk ve adölesan bireylerde görülür ve anormal susuzluk, sık idrara çıkma, yorgunluk, yatak ıslatma, ani gerçekleşen kilo kayıpları gibi belirtileri vardır (IDF, 2017).

Tip 2 diyabet büyük oranda yetişkinlerde görülmekten iken zamanla çocuk ve adölesan bireylerde görülme sıklığı giderek artmaktadır (IDF, 2015; Labuschagne ve ark., 2017). İnsülin sekresyonunda meydana gelen değişimler ve insülin direncindeki artış, bu hastalığın gelişmesine birlikte katkıda bulunurlar (Kaku, 2010). T2DM için risk faktörleri arasında aşırı vücut ağırlığı, kötü beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, ailede diyabet öyküsü bulunması yer almaktadır (IDF, 2015). Susama, sık idrara çıkma, aşırı kilo kaybı ve görme bozuklukları T2DM semptomları arasında yer alır. T2DM tanısı sıklıkla çeşitli komplikasyonlar ile birleştiğinde konur çünkü semptonları tip 1 diyabetin semptonları kadar belirgin değildir (IDF, 2015; Labuschagne ve ark., 2017).

Gebelik nedeniyle ortaya çıkan ya da bu dönemde ortaya çıkan, glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (ADA, 2010). Bu hastalığın başlıca risk faktörleri fazla kilo, yaş, gebelik esnasında alınan aşırı kilolar, daha önceki gebeliklerdeki gestasyonel diyabet veya ölü doğum öyküsü, ailede diyabet öyküsü ve gebelik esnasında idrarda aşırı miktarda glukoz tespiti bulunmaktadır (WHO, 2016).

Diyabet kriterlerini karşılamayan ancak glukoz düzeyi normal olarak kabul edilmeyen bireyler için “Prediyabet” tanımı kullanılır (ADA, 2019). Prediyabet, kardiyovasküler hastalık ve diyabet ve riski artışı olarak görülmelidir. Prediyabet, obezite, hipertansiyon ve yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol ile ilişkilidir (ADA, 2019).

Dünyada diyabet sıklığın artması ile ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak görülen hastalık, ölüm, ekonomik maliyetin artması diyabet hastalığını küresel bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir (Cheloni ve ark., 2019). Diyabet ile ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkiler akut ve kronik komplikasyonlar olarak ele alınabilir. Bu komplikasyonların yanı sıra kanser oranlarındaki artış, tüberküloz, depresyon, fiziksel ve zihinsel sakatlık ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir (IDF, 2017).

Başlıca akut komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemik hiperosmolar durum, diyabetik ketoasidoz, bilinç kaybı ve enfeksiyonlardır (IDF, 2017).

Hipoglisemi, diyabetli hastalarda bireye zarar verecek derecede düşük plazma glukoz konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır (Seaquist ve ark, 2013). Hipoglisemi, diyabet tedavisinde sıklıkla görülür ve yaşamı tehdit edecek derecede etkili akut komplikasyondur. Hipoglisemi açısından daha yüksek risk altında olan küçük çocuklar ve adölesan bireylerdir ve sonuçları ani ölüme kadar uzanmaktadır (Cowie ve ark., 2018).

Gençlerde diyabetik ketoasidoz, kan şekeri düzeyindeki önemli artış, insülin eksikliği veya insülinin etkisine karşı çalışan hormonlarda seviyelerinde bir artış sonucu oluşur. Enerji elde edilmesi için yağın yakılması ile birlikte kanda ve idrarda kimyasal maddeler birikir (Aguiree ve ark., 2013). Diyabetik ketoasidoz başlıca tip 1 diyabet hastalarında görülmesine rağmen akut hastalıklar T2DM hastaları da için de risk oluşturmaktadır.

Tip 2 Diyabet ve Genetik Yatkınlık; Son yıllarda yapılan çalışmalar T2DM hastalığının gelişiminde genetik faktörlerin de etkili olduğunu kanıtlamıştır. Pima yerlilerinde, Naurularda, Aborjinlerde ve Meksikalı-Amerikanlarda olduğu gibi etnik grup ve izole yaşayan bazı toplumlarda T2DM prevalansı %20'nin üzerinde görülmektedir (Zimmet ve Mccarty, 1997; Das ve Elbein, 2006). Bu izole gruplarda görülen T2DM dağılımı hastalığın yanlızca çevresel faktörler ile gerçekleşmeyeceğini göstermektedir (Bhatia, 2004). Bununla birlikte genetik etkinin bir kanıtı olarak aile yığını olması, ikiz çalışmaları, ailede diyabet öyküsü olanlarda artan risk faktörü ele

alınabilir (Elbein, 1997; Gloyn ve McCarthy, 2001; Malecki ve Klupa, 2005; Weires ve ark., 2007). Ayrıca, T2DM hastalarının birinci derece akrabalarında insüline daha az duyarlılık gösterdiği ve sonraki dönemlerde diyabet gelişme oranının da fazla olduğu bildirilmiştir (Lyssenko, 2005). Ayrıca son yıllarda aday gen yaklaşımı çalışmaları ile T2DM ile ilişkili yaklaşık 70' e yakın gen tespit edilmiş olup bu genler arasında T2DM riskinin gelişimi ile bağlantılı önemli genlerden biri olan çözünen taşıyıcı aile 30 üye 8 (SLC30A8) üyesi yer almaktadır. (Arıkoğlu ve Kaya, 2015). T2DM ile SLC30A8 geni arasındaki ilişki, insülinin depolanması ve salgılanmasında anahtar rol oynayan çinko ile bağlantılıdır (Alharbi ve ark., 2021). Tespit edilen bu gen bölgeleri T2DM' nin genetik temelli olduğu ve kişiden kişiye farklılık gösteren gen varyantları ile ortaya çıktığını açıkça ortaya koymaktadır.

Hastalığın Tedavisi: İnterdisipliner bir yaklaşımla sürdürülmesi gereken diyabet tedavisinin en önemli aşamasını hastanın eğitimi, egzersiz desteğinin sağlanması ve beslenmesinin düzenlenmesi oluşturur. Sonrasında glisemik kontrolü sağlamak, insülin direncini kırmak veya yetersiz olan insülini yerine koyma tedavisi gelir. Diyabetik hasta tedavisinde en önemli aşamalardan biri olan hasta eğitiminin esas amacı; hastanın hastalığa ve tedaviye uyumunu artırarak metabolik stabilitesini sağlamak, optimal kan basıncı kontrolünü sağlamak, ideal vücut ağırlığını ve sağlıklı bir egzersiz programı oluşturmaktır (Bayrak ve Çolak, 2012).

Tedavi döneminde önerilen ilk aşama yaşam tarzı düzenlenmesidir. Tanı konulduğu an beslenmenin düzenlenmesini sağlanmalı ve Fiziksel aktivite planlanması yapılmalı. Mümkünse hastanın programını bireyselleştirirek hastanın uygulayabileceği şekilde hazırlanması sağlayacak bir beslenme ve egzersiz uzmanı eşliğinde tedavinin devamı sağlanmalıdır (Helmerhorst ve ark., 2009).

Sunulan çalışmanın amaçları şu şekilde özetlenebilir;

1)Hastalığın genetik yapısının anlaşılması ile risk profilleri oluşturulması

2)Genetik yatkınlığı hasta olmadan tespit etmek ve hastaya gerekli yönlendirmeleri yapmak.

3)Hastalığın tanı, tedavi ve hatta erken müdahale ile başlangıcının gecikmesine imkân sağlamak.

4) Gen polimorfizmlerinin tespitinde SLC30A8(Rs1326634) gen bölgesinin çalışma prensibini ve SLC30A8 gen bölgesine HpaII Restriksiyon enzimi ile muamelesini deneysel boyutunu öğrenmek

5) SLC30A08' den DNA dizi analizi yapmak ve sekans çalışmaları sonucu elde edilmiş allellerin sekansla ispatını sağlamak.

6)Daha önce yapılan çalışmalar ile T2DM ile anlamlı olarak ilişkisi bulunan SLC30A8 gen bölgesiyle ilgili Türkiye' de yaşayan bireyler üzerine şu an yapılmış herhangi bir araştırmanın mevcut olmaması çalışmanın önemini artırmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Yaptığımız literatür taramalar neticesinde SLC30A08 geni ve diyabet üzerine yapılan çalışmaların bir kısmı şunlardır;

Gohlke ve ark. (2008), SLC30A8' in (çinko taşıyıcı 8, ZnT8) tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs13266634'ün tip 1 diyabette beta hücre yıkımına karşı artan duyarlılığı arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacı ile Tip 1 diyabetli 874 hasta ve 1021 kontrol denekinde SLC30A8 genotiplerini analiz etmiş ve hastalar ve kontroller arasında SLC30A8 SNP rs13266634'ün alel ve genotip frekanslarında hiçbir fark bulamamışlardır. Ancak Bununla birlikte, tip 1 diyabet başlangıç yaşı ile ilgili analiz, 5 yaşından önce diyabet başlangıcı olan hastalarda sitozin (C) alel prevalansının, 5 yaşından sonra tip 1 diyabet gelişen hastalarla ve kontrollerle karşılaştırıldığında bu veriler, otoimmünite varlığında beta hücre işlev bozukluğuna genetik yatkınlığın, hastalığın ilerlemesini hızlandırmasına ve erken ortaya çıkmasına neden olabileceğini düşünmüşlerdir.

Wu ve ark. (2008), Çin'in Han popülasyonunda SLC30A8 ve T2DM arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Tip 2 diyabetli 424, bozulmuş açlık glukozlu (IFG) 878 ve normal açlık glukozlu 1.908 katılımcı dahil olmak üzere 3.210 üzerinde 17 tek nükleotid polimorfizmini (SNP) genotiplendirmiş ve CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2 ve SLC30A8 lokuslarındaki ortak varyantların, muhtemelen β-hücre disfonksiyonunun aracılık ettiği tip 2 diyabet riskine bağımsız veya ek olarak katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır.

Maggie ve ark. (2008), Asya kökenli Hong Kong ve Kore'den Tip 2 diyabetli 3.041 hastada ve 3.678 kontrol grubunda CF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/CDKN2B, IGF2BP2 ve FTO ilişkili 13 tek nükleotid polimorfizmi üzerinde çalışma yapmış ve anlamlı bir fark bulmuşlardır.

Achenbach ve ark. (2009), tarafından Çinko taşıyıcı 8'e (ZnT8) karşı otoantikorlar, ZnT8'i kodlayan gen SLC30A8'in genotipleri ve tip 1 diyabet riski arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla yapılan rs13266634'te SLC30A8 genotiplemesi tek nükleotid polimorfizm (SNP) tip 1 diyabet öyküsü bulunan 1.170 çocuk üzerinde gerçekleştirilmiştir. SLC30A8 genotipleri, otoantikorlarla bağlanan ZnT8 aa325 varyantı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.

Mtiraoui ve ark. (2012), ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPARγ, SLC30A8 ve TCF7L2'nin ortak varyantlarının Lübnan ve Tunus Araplarında T2DM riskini tespit etmek amacıyla (vaka/kontroller) Lübnanlı (751/918) ve Tunuslu (1470/838) üzerinde çalışmalar yapmış ve SLC30A8'in T2DM ile farklı ilişkileri iki popülasyonda kaydetmişlerdir.

Xu ve ark. (2012), Çin Han popülasyonunda SLC30A08 SNP ve T2DM arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla 1508 tip 2 diyabet hastası ve 1500 kontrol grubu üzerinde genotipleme çalışmaları yapmış bu çalışmalar sonucunda SLC30a08 genindeki rs1155847’ in genotipi A alleli ile tip 2 diyabetin birbirleriyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Sikhayeva ve ark. (2017), Bir Kazak kohortunda tek nükleotid polimorfizmleri ile T2DM, obezite riski ve metabolik sendrom (MS) ile ilgili farklı klinik parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla 408 T2DM hastası ve 928 kontrol denek dahil olmak üzere toplam 1336 denek üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda SLC30A8, TSPAN8/LGR5, FABP2 ve FTO genlerindeki genetik polimorfizmler ile T2DM'ye duyarlılık arasındaki önemli ilişkiler göstermişlerdir.

Hu ve ark. (2009), T2DM’li 1.849 denekte ve normal glikoz regülasyonu olan 1.785 denekte SNP'lerin vakaları ve kontrolleri arasındaki alel ve genotip dağılımını ve ayrıca duyarlı lokusların T2DM riski üzerindeki ortak etkilerini analiz ederek SLC30A8 ile T2DM arasındaki ilişkiyi doğrulamışlardır.

Syring (2017), yaptığı çalışmalar ile SLC30A8 haploit yetmezliğinin, insanlarda olduğu gibi farelerde de glikoz metabolizması üzerinde faydalı etkilere sahip olduğunu tespit etmiştir.

Altalalqa (2017), Gazze Şeridi'nde (PPARG rs1801282), (SLC30A8 rs13266634), (TCF7L2 rs7903146), (KCNJ11 E23K), (CDKAL1 rs10946398) ve arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla vaka-kontrol çalışmasında 100 T2DM erkek hasta ve 100 kontrol erkek inceleyerek beş gen polimorfizmi için genotiplendirme yapmıştır. Tüm hastalar için vücut kitle indeksi (BMI), trigliseritler, glikolize hemoglobin (HbA1c), insülin (C-peptid) gibi biyokimyasal parametreleri ölçerek SLC30A8 "TT" genotipinin, kontrol grubunda BMI ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu tespit etmiştir.

Kwak ve ark. (2018), Doğu Asya popülasyonunda etnik kökene özgü eksonik T2DM varyantlarını ve bununla ilgili klinik fenotiplerini araştırmak için 917 T2DM vaka ve kontrol deneklerinde tam ekzom dizilemesi gerçekleştirerek bulguları 3.026 katılımcıda genotip tespiti yaparak gen bazlı analiz ile SLC30A8’ in belirgin şekilde T2DM riskini azaltmış olduğunu tespit etmişlerdir.

Goyal ve ark. (2019), Asya popülasyonunun çeşitli alt grupları ile Avrupa grubu arasında HHEX, CDKAL1, WFS1 and SLC30A8 genlerinin varyantları ve T2DM riski karşılaştırmış bunun sonucunda asyalıların T2DM gen varyantlarının Avrupalılardan daha hassas olduklarını bulmuşlardır.

Sargazi ve ark. (2020), güneydoğu İran popülasyonunda SLC30A8 genindeki bir yanlış anlamlı varyantın (rs13266634 C/T) ve 3'UTR çevrilmemiş bölgesindeki varyantının (rs2466294 C/G ve rs2466293 T/C) T2DM riski üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla T2DM teşhisi konan 450 hasta ve 453 sağlıklı denek üzerinde genotipleme çalışmaları yapmışladır. Yapılan çalışmalar sonucunda SLC30A8'in 3′-çevrilmemiş bölgesindeki her iki SNP de T2DM riskini artırırken, rs13266634 varyantı T2DM duyarlılığına karşı koruyucu bir ilişki gösterdiği tespit etmişlerdir.

Mashal ve ark. (2021), ürdün popülasyonunda artan T2DM riski ve SLC30A8(rs13266634) gen polimorfizmi tespiti amacıyla 358 T2DM hastası ve 326 sağlıklı kontrol bireyler arasında rs13266634 Snp genotiplemesi yaparak ikisi arasında önemli bir ilişki bulmuşlardır.

Yapılan literatür taraması sonucunda T2DM ve SLC30A8 arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalar incelendiğinde Türkiye popülasyonunda bu gen çalışılmamıştır. Bu mevcut çalışmada T2DM hastalarında SLC30A8 gen polimorfizminin araştırılması planlanmıştır.

Diabetes Mellitus ve SLC30A8 Geni Arasındaki İlişki

Diyabet hastalığının ilerlemesinde genetik ve çevresel faktörler hayati önem taşır (Khan ve ark., 2015). β hücresi aktivitesi açısından, ilgili ana akım genler önemli bir rol oynar ve glukoz metabolizması ve insülin salgılanmasında yer alan önemli proteinleri etkileyen genetik polimorfizmlerde T2DM' ye duyarlılığı etkileyebilirler (Witka ve ark., 2019). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile T2DM ile ilişkili çok sayıda yeni geni tanınmıştır ve GWAS' a ek olarak, bağlantı analizi, aday gen yaklaşımı ile vaka kontrolü ve hastane bazlı çalışmalar, T2DM' ye yatkınlığa yol açan çeşitli genleri ve varyantları doğrulamıştır (Khan ve ark., 2015). Aday gen yaklaşımının sınırlamalarının üstesinden gelebilen GWAS ve yüksek teknoloji kullanılarak bir milyondan fazla tek nükleotid polimorfizmi(SNP) tanımlanmıştır (Mtiraoui ve ark., 2012). Fransız popülasyonunda T2DM' nin ilk GWAS çalışmasında çözünen taşıyıcı üye 30, çinko taşıyıcı, üye 8 (SLC30A8) geni bir rs13266634 polimorfizmi olarak tanımlanmıştır (Sladek ve ark., 2007).

Çinko, insülin sekresyon mekanizmasının altında yatan kritik element olduğu varsayılan ve insülin sekresyonunu azaltabilen, insülin depolama ve sekresyonunun kritik bir unsuru olduğu varsayılan önemli bir bileşendir. SLC30A8, sekiz ekzon ve 369 amino asit içeren çinko taşıyıcı protein bileşeni-8' i şifreler ve β hücresi çinko homeostaz düzenleyicisi olarak kabul edilir. Rs13266634 polimorfizmi, 325 pozisyonunda argininden (R/C) triptofana (W/T) bir amino asit geçişine neden olan eş

anlamlı olmayan bir SNP' dir. CT/TT genotipli hastalarda T2DM pankreas adacıklarında SLC30A8 gen ekspresyonu önemli ölçüde artar. Risk alel taşıyan T2DM hastalarının pankreas adacıklarındaki SLC30A8' deki gen ekspresyon seviyeleri, diyabetik olmayan bir kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 2,5 kat artmıştır. Rs13266634 polimorfizmlerine sahip TT genotipleri, maksimum gen ekspresyonu seviyesine sahiptir (Faghih ve ark., 2014; Khan ve ark., 2015a; Khan ve ark., 2015b ; Khan ve ark., 2019). Benzer polimorfizmler, dünya genelinde T2DM' de çok sayıda vaka kontrol çalışmasında tekrarlanmıştır ve vaka kontrol çalışmalarına dayalı olarak meta-analiz çalışmaları da yayınlanmıştır.

SLC30A8 Geni Çalışma Mekanizması

SLC30A8 geni**,** β hücrelerinin işlevini bozar ve çinkoyu sitoplazmadan insülin salgılayan keseciklere taşır bunun sonucunda pankreas β hücrelerinde bağlanır ve eksprese edilir bu da T2DM gelişiminde rol oynar (Fan ve ark.,2016 Khan ve ark., 2019).

SLC30A8 geni ile diyabet arasındaki ilişkiyi glikoz metabolizmasına dayalı olarak çalışma prensibi; glikoz β-hücrelerine girer ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaza dönüştürülür, bu nedenle uyarısı ve salgılanması β hücreleri bağlantısına dayanır. Ayrıca, glikoz mitokondriyal ATP üretimi ve artan ATP-ADP oranı yoluyla ATP' ya duyarlı K^+ (K^{ATP}) kanallarının kapanmasına neden olarak, Ca^+ voltaj kapılı kanalların açılmasıyla ilişkili aksiyon potansiyellerini ortaya çıkarır. B hücreleri içindeki Ca^{+2} daki artış ve insülin üretimi, kan şekeri seviyelerinden bağımsız olarak neredeyse sabittir. Salınacak olan Ca, esas olarak emilebilir glikoz içeren beslenme olmak üzere gıdaların neden olduğu ekzositoz yoluyla vakuoller içinde depolanır. Kan şekeri seviyeleri, ana tetikleyici olan sindirimden sonra yükselir. Son olarak insülin sekresyonu SLC30A8 geni tarafından inhibe edilir (Khan ve ark., 2015a; Khan ve ark., 2015b; Khan ve ark., 2019).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Çalışmaya Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilen 21.20.11 sayılı etik kurul karar onayından sonra başlanmıştır.

3.1.1. Kan örneklerinin toplanması

Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi Dahiliye polikliniğine müracaat eden İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından T2DM hastalığı tanısı almış rastgele seçilen 18 yaş üstü 45 teşhis edilmiş T2DM vakası ve 52 doğrulanmış sağlıklı kontrolü deneklerden alınan kan örneklerinden elde edilen DNA'lar materyal olarak kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. DNA izolasyonu

Mevcut çalışmamızda GeneJET Genomic DNA Purification Kit kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen DNA örneklerinden 3 µl alındı 3 µl 2x' lik DNA loading Dye ile boyandıktan sonra 2,5 µl SYBR Green eklenen % 1' lik agaroz jelde 90 Volt, 35 dk jel elektroforezde yürütülerek jel UV ışığında görüntülenmiştir.

Bu yöntemde izlenen Kit Protokolü:

1. 200 µl tam kana 400 µl liziz ve 20 µl Proteinaz K Solüsyonu ekleyerek, homojen bir süspansiyon elde etmek için vorteksleme yapılmıştır.

2. Ara ara vorteksleyerek numuneler 56 C' de inkübe edilmiştir. Bu işlem sayesinde hücrelerin tamamen parçalanması sağlanmıştır. (10 dakika)

3. Tamamen parçalanan hücrelere 200 µl etanol (%96-100) ekleyerek vorteksleme ve pipetleme ile iyice karıştırılmıştır.

4. Hazırlanan lizat, içinde Gene JET Genomik DNA Saflaştırma Columnu bulunan bir toplama tüpüne yerleştirilmiş ve bir 6000 x g'de 1 dakika santrifüjlenmiştir.

5. Akış çözüntüsünü içeren toplama tüpünü atılıp, GeneJET GENOMİC DNA Saflaştırma Columnu 2 ml'lik yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiştir.

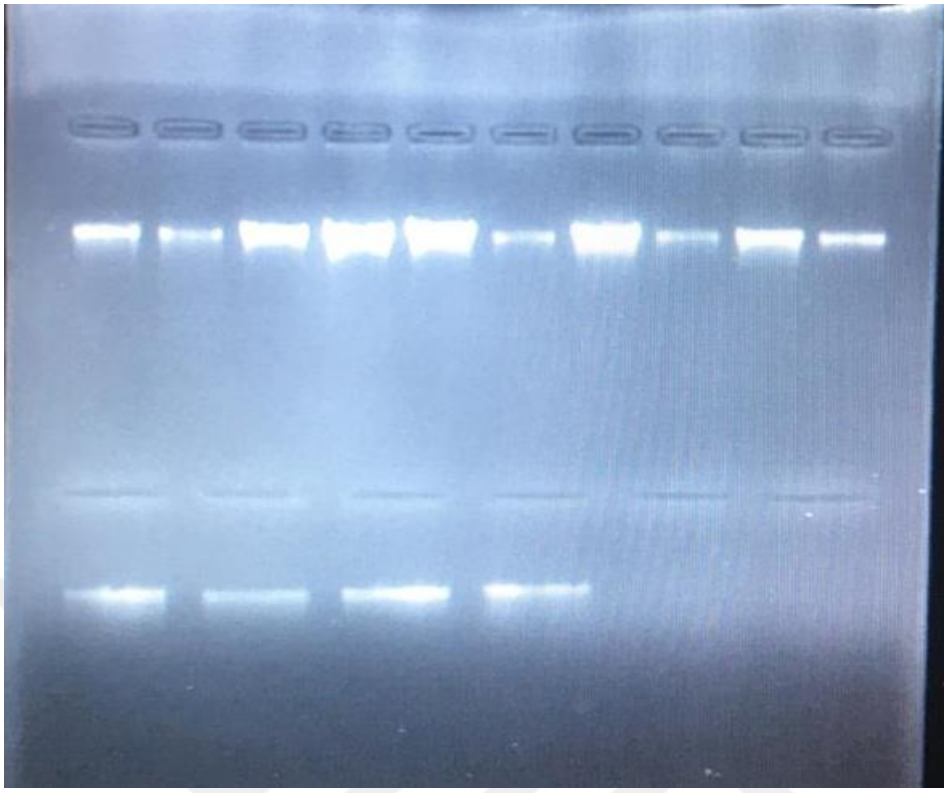
6. 500 ml Wash Buffer I (etanol eklenmiş olarak) eklenip,8000 x g'de 1 dakika santrifüjlenmiştir. Akış atılıp ve saflaştırma Column toplama tüpüne geri yerleştirilmiştir.

7. GeneJET Genomik DNA Saflaştırma Columna 500 ml Wash Buffer II (etanol eklenmiş) eklenip maksimum hızda 3 dakika santrifüjlenmiştir. (≥1200 x g)

8. Akışkan çözeltiyi içeren toplama tüpünü atılmış olup GeneJET Genomik DNA Saflaştırma Columnu steril bir 1.5 mL mikrosantrifüj tüpüne aktarılmıştır.

9. Genomik DNA'yı elute etmek için GeneJET Genomic DNA Purification Column membranına 200 ml Elution Buffer (Elüsyon Tamponu) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilmiştir ve 8000 x g'de 1 dakika santrifüjlenmiştir.

10. Saflaştırılmış DNA sonraki uygulamalarda kullanılana kadar -20 c'de saklanmıştır.



Şekil 3.1. İzole edilen DNA' ların UV jel görüntüsü

3.2.2. Hedef DNA bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılması

Bu teknikte çoğaltılacak bölgeyi üzerinde taşıyan kalıp DNA, çoğaltılacak olan bölgeyi çevreleyen primerler (forward ve revers), DNA sentezi için gerekli olan dNTP'ler (C,T,G ve A); DNA'nın yeni iplikçiklerini oluşturmak için mevcut iplikçiklerin örneklerini kullanan Taq polimeraz enzimi, ve Mg+2 ise uygun iyon ve ph koşullarını sağlamak için oluşturulacak tampon karışımında kullanılır. PZR tekniğinde ilk döngüler tarama fazı olup spesifik DNA parçalarının hedef DNA'da yapışacakları yerler belirlenir ve daha sonra amplifikasyon başlar. PZR tekniğinde bir önceki döngüde sentezlenen örnekler bir sonraki döngüde denatüre edilir. PZR ile çoğaltılan DNA bölgesi agaroz jelde yürütülerek oluşan bantlar UV görüntüleme cihazı ile gözlemlenebilir.

PZR reaksiyonunun basamakları;

1-) Denatürasyon,

2-) Bağlanma (Annealing)

3-) Uzama (Extension) aşamalarıdır.

3.2.3. Denatürasyon

DNA tek zincir formuna dönüştürülür. İki primer (revers ve forward), ısıya dayanıklı bir Taq DNA polimeraz, dNTP, MgCI2, dH2O ve Taq Buffer' ın eklendiği reaksiyon karışımı içinde DNA, 3 dk. Süreyle 90– 95ºC' de ısı ile denatüre edilir.

3.2.4. Bağlanma (annealing):

Tek zincir formuna dönüşmüş DNA bölgesine 50 – 70ºC arasında sıcaklıkta primerlerin bağlanması sağlanır. Kullanılan primerler yapay oligonükleotid olup 15-30 nükleotid uzunluğundadır. Kalıp DNA'nın sentezi için çoğaltılacak olan DNA' nın uçlarındaki tamamlayıcı dizilere spesifik olarak bağlanarak orijin görevi yaparlar.

3.2.5. Uzama (extension)

DNA Polimeraz zincir uzaması aşamasını gerçekleştirir. DNA sentezinin gerçekleşmesi için gerekli sıcaklık 65 ila 75ºC' dir. DNA Polimeraz, nükleotidleri DNA' nın 5′ ucundan 3′ ucuna doğru ekler. Ekleme işlemi ile primerlerin uzaması sağlanır ve hedef DNA bölgesinin iki zincirli kopyası oluşturulur.

Bir PZR döngüsü Denatürasyon, bağlanma ve uzama basamaklardan oluşur ve 25- 40 defa döngü tekrarı ile milyonlarca yeni DNA parçacığı çoğaltılırak elde edilir. PZR işlemi tamamlandıktan sonra DNA parçacıkları agaroz jellerde yürütülkten sonra, sybr green ile boyanarak incelenir.

Bu çalışmada SLC30A08 (Rs13266634) gen bölgesi için kullanılan primerler Alharbi ve ark. (2020) ait çalışmadan elde edilmiştir.

5' - 3' Primer Dizisi	F: GAAGTTGGAGTCAGAGCAGTC
3' - 5' Primer Dizisi	R: TGGCCTGTCAAATTTGGGAA

Çizelge 3.1. Kullanılan PZR karışımı

Kimyasallar	1X
dH_20	15,9 µl
Taq Buffer	2,5 µl
$MgCl_2$	2,0 µl
Dntp	0,5 µl
Primer Forward	1 µl
Primer Revers	1 µl
Taq Polimeraz	0,1 µl
DNA	2 µl
Toplam	25 µl

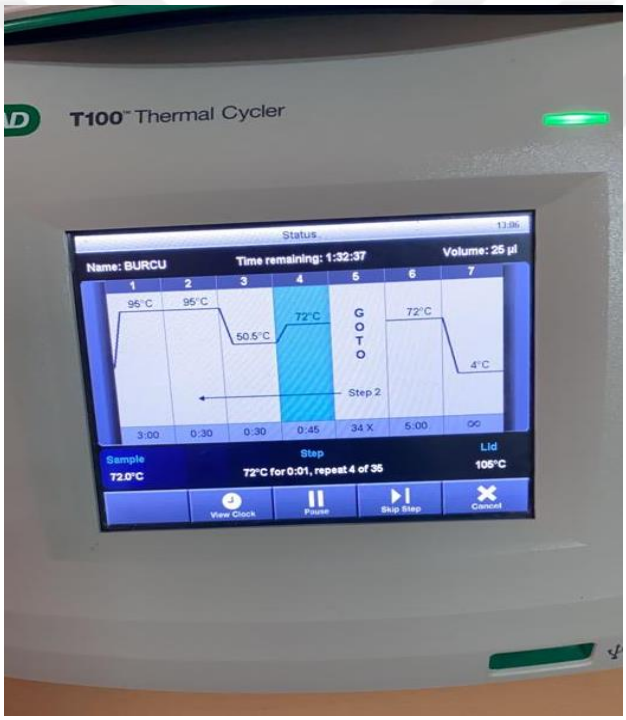


Şekil 3.2. PZR işleminde kullanılan cihaz

Bu çalışmada primerlerin optimum çalışma sıcaklığını tespit edilmesi için gradiyent çalışması yapılmıştır.



Şekil 3.3. Sıcaklık gradiyentlerinin optimizasyonun ayarlanması



Şekil 3.4. PZR işlemi için kullanılan sıcaklık ve döngü tekrarının programlanması

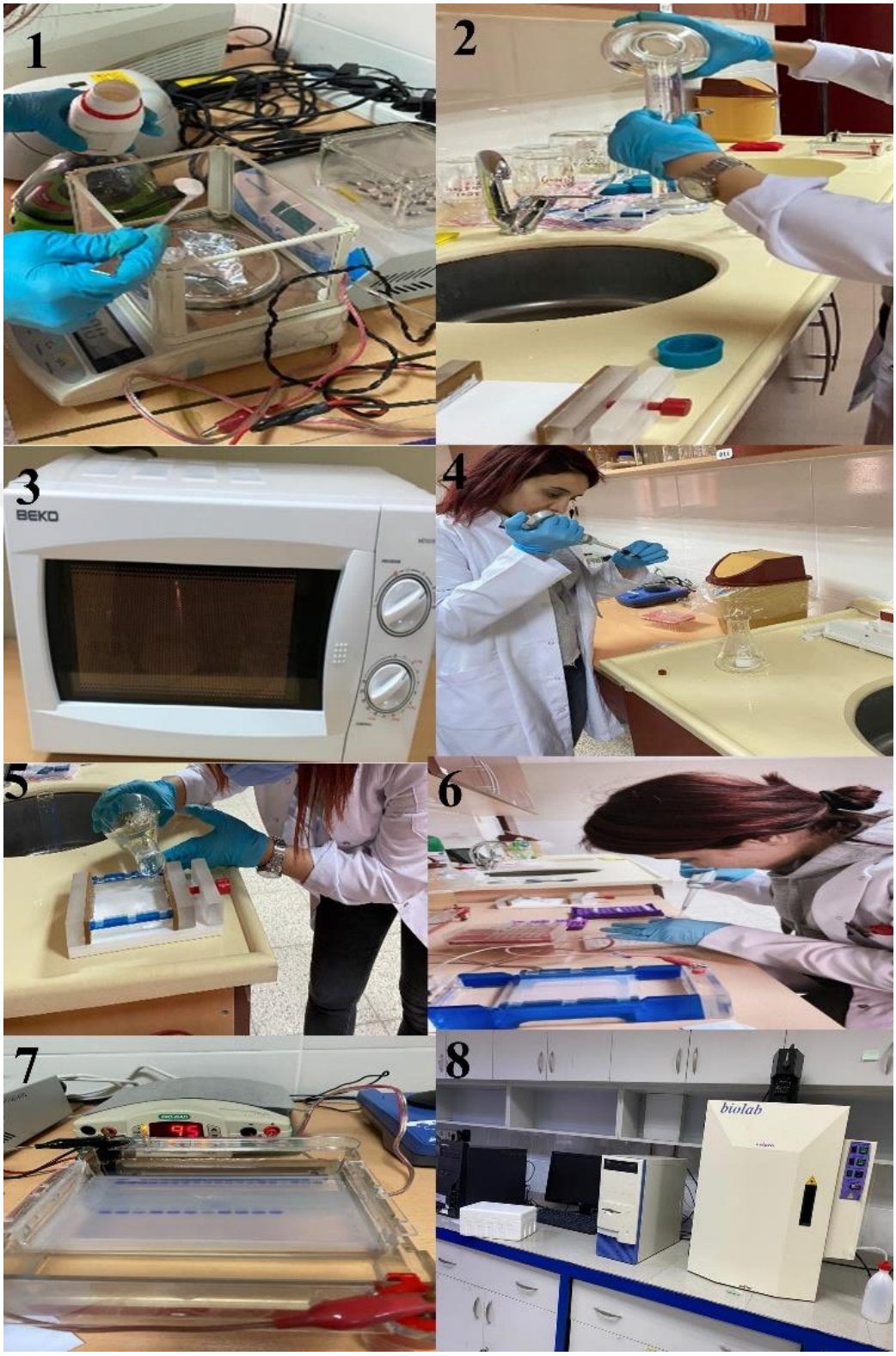
Çizelge 3.2. Primerinin yükseltgenmesinde uygulanan PZR koşulları

Basamak	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denatürasyon	95	3 Dakika	1
Denatürasyon	95	30 Saniye	35
Bağlanma	50,5	30 Saniye	
Uzama	72	45 Saniye	
Final Uzama	72	5 Dakika	1

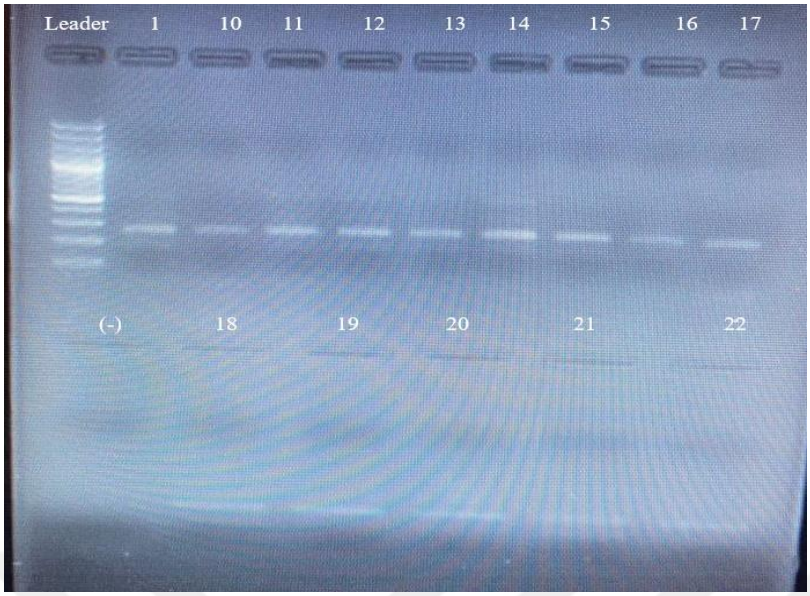
PZR karışımı ve koşulları çizelge 3.1 ve çizelge 3.2 de gösterildiği gibi hazırlanmıştır. PZR işlemi gerçekleştikten sonra ürünleri görüntülenmesi amacıyla % 2' lik agaroz jel kullanılmıştır.

3.2.6. Agaroz jelin hazırlanması

2 gr agaroz hassas terazi yardımıyla tartılmış ve erlenmayer içine konulmuş 100 ml TAE tapon çözelti eklenmiştir. Agaroz jelin tamamen çözünmesi için Erlenmayer mikrodalga fırında 2-3 dakika ısıtılmıştır. Fırından çıkarılan jel biraz soğutulduktan sonra içerisine 5 µl sybrgreen eklenmiştir. Jelde kuyucuklar oluşturmak için jel tarağı konulmuş ve jel kaba dökülmüştür. Jel yaklaşık 1 saat bekletildikten sonra 5 µl loading dye ile 5 µl PZR örneği karıştırılmış ve jelin kuyucuklarına pipet yardımıyla aktarılmıştır. Tankın ilk kuyucuğuna 5 µl DNA leader konulup tank güç kaynağına bağlanmıştır. Jel 95 Volt da 40 dakika yürütülmüştür. Süre dolunca agaroz jel tanktan dikkatli bir şekilde çıkarılıp ve UV ışık yardımı PZR molekülleri kontrol edilmiştir.



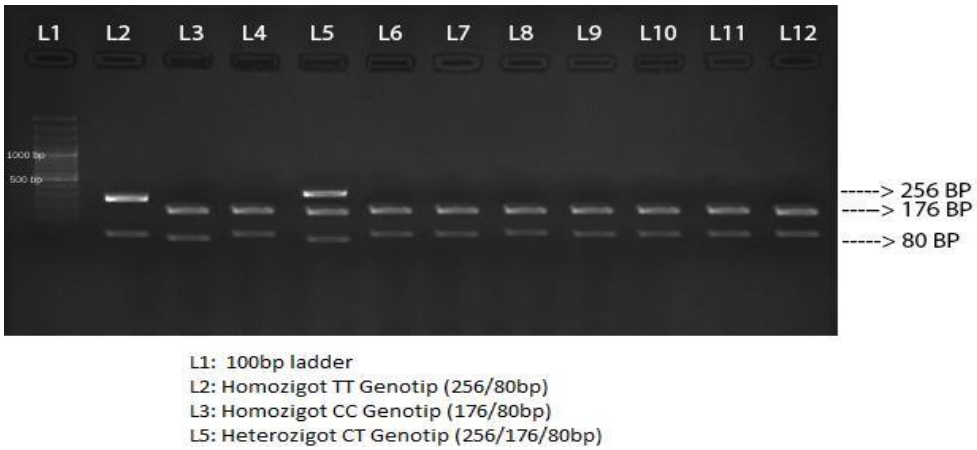
Şekil 3.5. Laboratuvar çalışmalarında DNA ve PZR ürünlerinin görüntülenme aşamaları



Şekil 3.6. PZR ürünlerinin UV cihazındaki görüntüsü

3.2.7. PZR ürünlerine restriksiyon enzimi Hpa II ile muamele edilmesi

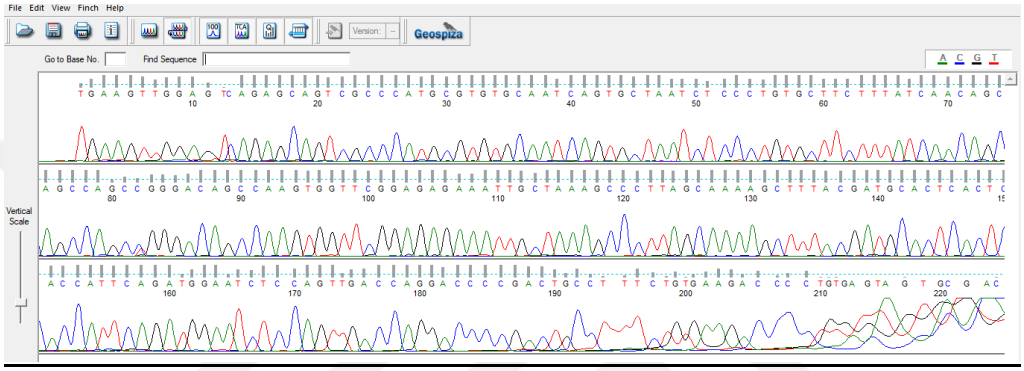
1 µl PZR ürünü için 18 µl distile su, 10X Buffer Tango 2 µl ve 1 µl HpaII enzimi karıştırılmıştır. Hazırlanan karışım 37 °C de 2-4 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon işlemi gerçekleştirildikten sonra 65 °C de 20 dakikada HpaII enziminin inaktivasyonu gerçekleştirilmiştir.



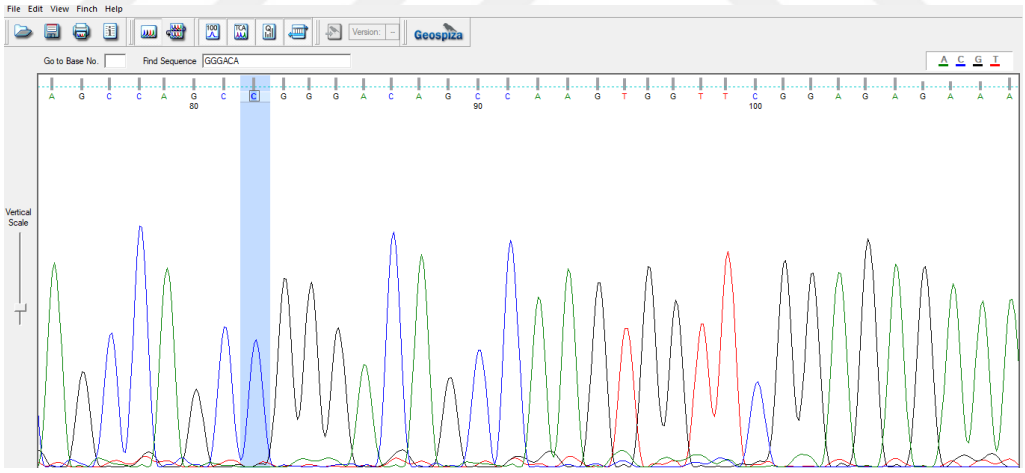
Şekil 3.7. PZR ürünlerine Restriksiyon enzimi Hpa II müdahalesi sonucu UV cihazındaki görüntüsü

3.2.8. Sekans analizi

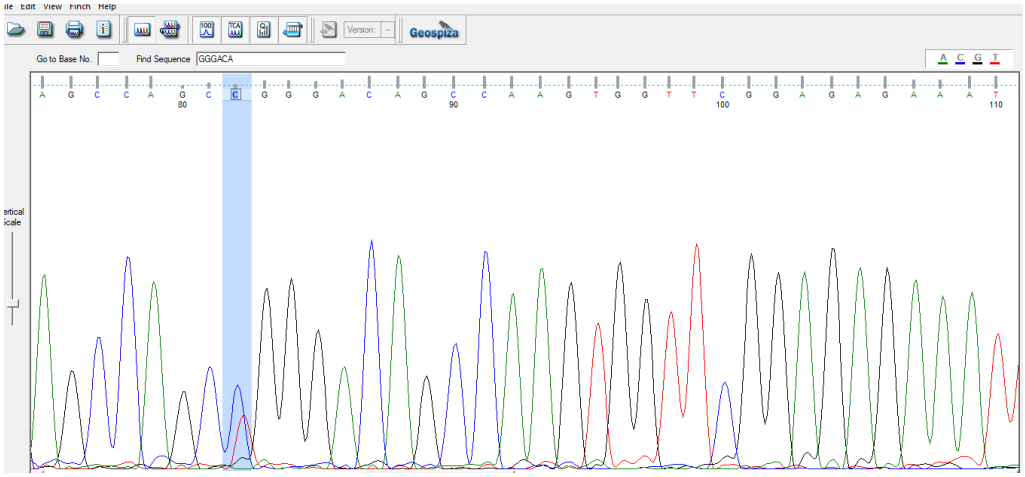
Tüm alleleri tespit ettikten sonra verilerin teyit edilmesi amacıyla rastgele seçilen on birey sekans analizine gönderilmiştir. Şekil 9,10 ve şekil 11 de gen dizilerinin analizinin sonucu Chromas-Pro bilgisayar programında elde edilen görüntüsü gösterilmiştir. ChromasPro programı ile elde edilen baz dizilerindeki pikler dikkatli bir şekilde incelenmiştir.



Şekil 3.8. Tüm bölge sekansı



Şekil 3.9. CC genotipi sekansı



Şekil 3.10. CT genotipi sekansı

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Araştırma Bulguları

SPSS 24.0 programı kullanılarak verilerin analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada parametrelerin normal dağılım gösterip göstermedikleri basıklık ve çarpıklık katsayılarına bakarak değerlendirilmiştir (Çizelge 4.1.). Normal dağılım kabul edilmesi için değerlerin +3 ile -3 arasında olması gerekmektedir (Groeneveld ve Meeden, 1984; Moors, 1986; Hopkins ve Weeks, 1990; De Carlo, 1997).

Çizelge 4.1. Puanların basıklık ve çarpıklık katsayıları

	n	Çarpıklık	Basıkllık
Yaş	97	0,002	-0,090
Glukoz	97	2,183	5,788
Üre	97	2,111	4,216
Kreatinin	97	4,186	20,362
Ürik Asit	97	0,972	1,116
Alt	97	1,698	2,676
Ggt	97	3,515	13,885
Na	97	-0,610	0,453
K	97	0,016	0,048
Amilaz	97	5,377	39,409
Wbc	97	1,368	2,602
Hgb	97	-0,846	2,295
Plt	97	0,412	1,218

Değerler incelendiğinde bazı parametrelerin normal dağılım gösterdiği bazılarının ise normal dağılım göstermediği görülmektedir. Normal dağılım koşulunu sağlayan parametreler için t testi ile analiz yapılırken normal dağılım koşulunu sağlamayan parametreler için Mann Whitney U testi ile analiz yapılmıştır. Bununla birlikte grup ile allel sonucu ve cinsiyet arasındaki ilişki ki kare testi analiz edilmiştir.

Çizelge 4.2. Grup ile allel sonucu ve cinsiyet arasındaki ilişki

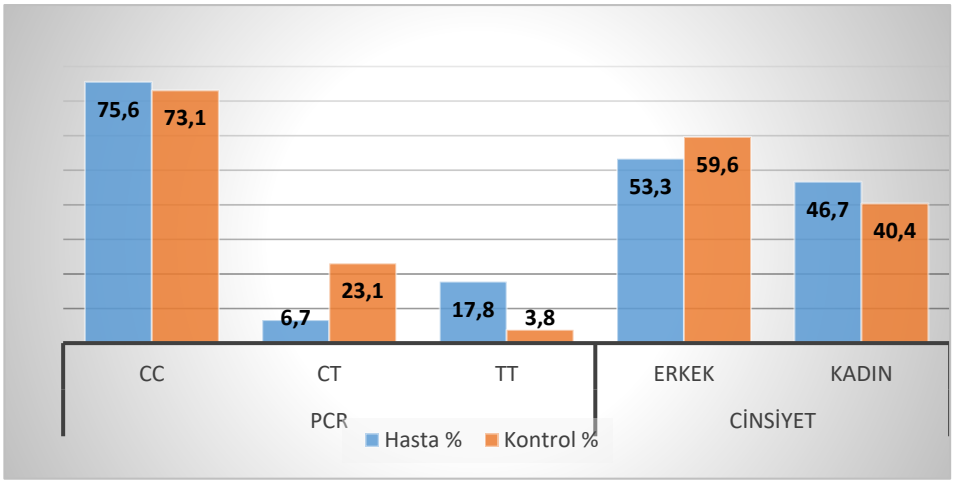
		Hasta		Kontrol		Ki Kare Testi		İkili fark
		n	%	n	%	X^2	p	
PZR	1.CC	34	75,6	38	73,1	**8,763**	**0,011***	**2-3**
	2.CT	3	6,7	12	23,1			
	3.TT	8	17,8	2	3,8			
Cinsiyet	Erkek	24	53,3	31	59,6	**0,174**	**0,676**	
	Kadın	21	46,7	21	40,4			

*p<0,05

Grup ve allel sonuçları ile cinsiyet arasındaki bağlantının değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.2.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2.' de verilen değerlere göre grup - allel sonucu kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05) . Hasta grubunda TT olma durumu daha fazla iken kontrol grubunda CT olma daha fazladır.

Grup – cinsiyet sonucu analiz değerleri kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil 4.1. Allel sonuçları ve cinsiyet arasındaki ilişki

Hasta grubundakilerin %75,6'sının, kontrol grubundakilerin ise %73,1'inin allel sonucu CC'dir. Hasta grubundakilerin %53,3'ü, kontrol grubundakilerin ise %59,6'sı erkektir (Şekil 4.1.).

Çizelge 4.3. Allel sonuçları ile grup arasındaki ilişki

		Hasta		Kontrol		Ki Kare Testi	
		n	%	n	%	X^2	p
	CC	34	47,2	38	52,8	**0,002**	**0,781**
PZR	CT	3	20,0	12	80,0	**3,793**	**0,050***
	TT	8	80,0	2	20,0	**5,064**	**0,027***

*p<0,05

Grup - allel sonucunun değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.3.' te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3.' de verilen değerlere göre grup-allel sonucu kıyaslandığında veriler arasında CT olma durumu bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05) . Kontrol grubunda CT olma daha fazladır.

Çizelge 4.3.' de verilen değerlere göre grup-allel sonucu kıyaslandığında veriler arasında TT olma durumunun bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Hasta grubunda TT olma daha fazladır.

Çizelge 4.4. Allel sonuçları ayrımında cinsiyet ile grup arasındaki ilişki

		Hasta		Kontrol		Ki Kare Testi	
		n	%	n	%	X^2	p
CC	Erkek	20	58,8	23	60,5	**0,000**	**1,000**
	Kadın	14	41,2	15	39,5		
CT	Erkek	1	33,3	7	58,3	**0,603[b]**	**0,569**
	Kadın	2	66,7	5	41,7		
TT	Erkek	3	37,5	1	50,0	**0,104[b]**	**1,000**
	Kadın	5	62,5	1	50,0		

Allel sonuçları ayrımında cinsiyet ile grupların değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.4.' te gösterilmiştir.

.

Çizelge 4.4.' te verilen değerlere göre allel sonucu CC olanlarda cinsiyet - grup arasında, allel sonucu CT olanlarda cinsiyet - grup arasında ve allel sonucu TT

olanlarda cinsiyet - grup arasında sonuçlar kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.5. Cinsiyet ayrımında allel sonuçları ile grup arasındaki ilişki

		CC		CT		TT		Ki Kare Testi	
		n	%	n	%	n	%	X^2	p
Erkek	Hasta	20	46,5	1	12,5	3	75,0	**4,698**	**0,087**
	Kontrol	23	53,5	7	87,5	1	25,0		
Kadın	Hasta	14	48,3	2	28,6	5	83,3	**3,747**	**0,164**
	Kontrol	15	51,7	5	71,4	1	16,7		

Cinsiyet ayrımında PZR sonuçları ile grupların değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.5.' te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5.' te verilen değerlere göre kadınlarda allel sonucu - grup arasında ve erkeklerde allel - grup sonucu kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.6. Grupların parametreler açısından karşılaştırılması (t testi)

		n	Ort.	ss	t	p
YAŞ	Hasta	45	57,29	15,43	**1,131**	**0,261**
	Kontrol	52	53,96	13,56		
ÜRİK ASİT	Hasta	45	4,99	1,98	**0,021**	**0,983**
	Kontrol	52	4,98	1,92		
ALT	Hasta	45	30,42	20,56	**-0,573**	**0,568**
	Kontrol	52	33,37	28,63		
NA	Hasta	45	137,87	3,68	**-1,127**	**0,263**
	Kontrol	52	138,75	3,99		
K	Hasta	45	4,50	0,57	**1,869**	**0,065**
	Kontrol	52	4,27	0,61		
WBC	Hasta	45	9,16	2,86	**0,026**	**0,979**
	Kontrol	52	9,14	3,90		
HGB		45	12,66	3,12	**-0,051**	**0,959**
	Kontrol	52	12,69	2,44		
PLT	Hasta	45	290,42	87,70	**0,374**	**0,709**
	Kontrol	52	282,21	122,55		

Grupların parametreler bakımından değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.6.' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6.' da verilen değerlere göre hasta - kontrol grubu sonucu kıyaslandığında veriler arasında parametreler bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.7. Grupların parametreler açısından karşılaştırılması (Mann Whitney U Testi)

		n	Ort.	ss	U	p
GLUKOZ	Hasta	45	198,47	94,84	**-7,519**	**0,000***
	Kontrol	52	91,50	6,16		
ÜRE	Hasta	45	47,43	28,41	**-2,198**	**0,028***
	Kontrol	52	39,91	27,61		
KREATİNİN	Hasta	45	1,24	1,28	**-2,532**	**0,011***
	Kontrol	52	0,84	0,57		
GGT	Hasta	45	55,44	60,11	**-1,205**	**0,228**
	Kontrol	52	59,65	101,97		
AMİLAZ	Hasta	45	63,46	32,63	**-0,423**	**0,672**
	Kontrol	52	71,23	74,52		

*p<0,05

Grupların parametreler bakımından değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.7.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7.' de verilen değerlere göre hasta- kontrol grubuna ait GLUKOZ değerleri bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş (p<0,05) olup ortalama değerlere göre kontrol grubundakilerin GLUKOZ değerleri daha düşüktür.

Hasta - kontrol grupları ÜRE değerleri bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş (p<0,05) olup değerlere göre kontrol grubundakilerin ÜRE değerleri daha düşüktür.

Hasta - kontrol grupları KREATİNİN değerleri bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş (p<0,05) olup ortalama değerlere göre kontrol grubundakilerin KREATİNİN değerleri daha düşüktür.

Çizelge 4.8. Hasta grubundakilerin allel sonucuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta							
	CC		CT		TT		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	56,65	15,13	48,67	17,10	63,25	16,07	**-1,098[a]**	**0,279**
GLUKOZ	204,41	102,51	125,67	16,01	200,50	66,98	**-0,304[b]**	**0,761**
ÜRE	48,65	28,70	33,53	9,88	47,45	32,76	**-0,769[b]**	**0,442**
KREATİNİN	1,36	1,43	0,73	0,12	0,95	0,57	**-0,840[b]**	**0,401**
ÜRİK ASİT	4,99	1,91	5,67	1,91	4,74	2,45	**0,320[a]**	**0,750**
ALT	30,76	21,02	29,33	18,01	29,38	21,88	**0,167[a]**	**0,868**
GGT	49,88	50,40	19,00	9,85	92,75	91,65	**-0,689[b]**	**0,491**
NA	137,76	3,79	140,00	2,00	137,50	3,74	**0,178[a]**	**0,860**
K	4,49	0,56	4,67	0,23	4,48	0,75	**0,044[a]**	**0,965**
AMİLAZ	58,20	24,15	77,33	18,93	80,63	57,34	**-0,625[b]**	**0,532**
WBC	9,28	2,93	10,51	4,51	8,14	1,82	**1,051[a]**	**0,300**
HGB	12,37	3,22	14,37	2,31	13,26	2,99	**-0,717[a]**	**0,477**
PLT	276,79	82,69	297,00	45,04	345,93	105,31	**-2,021[a]**	**0,050**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği)

Hasta grubundakilerin Allel sonuçları bakımından değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.8.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8.' de verilen değerlere göre hasta grubunda olanların Allel sonucu yaş ve diğer ölçülen değerler bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.9. Kontrol grubundakilerin allel sonucuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol							
	CC		CT		TT		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	52,87	13,36	55,75	15,02	64,00	1,41	**-0,633[a]**	**0,530**
GLUKOZ	91,05	6,29	92,08	5,20	96,50	10,61	**-0,705[b]**	**0,481**
ÜRE	41,88	31,12	33,17	12,63	42,80	24,21	**-0,444[b]**	**0,657**
KREATİNİN	0,81	0,63	0,91	0,38	1,00	0,28	**-1,535[b]**	**0,125**
ÜRİK ASİT	5,11	2,08	4,57	1,50	5,05	1,06	**0,837[a]**	**0,407**
ALT	36,89	31,49	23,00	17,34	28,50	2,12	**1,454[a]**	**0,153**
GGT	69,97	117,26	33,33	23,68	21,50	12,02	**-0,159[b]**	**0,874**
NA	138,66	4,53	138,83	2,17	140,00	0,00	**-0,129[a]**	**0,898**
K	4,33	0,62	4,18	0,60	3,65	0,07	**0,713[a]**	**0,479**
AMİLAZ	70,37	81,77	67,67	47,71	109,00	87,68	**-0,023[b]**	**0,982**
WBC	9,56	4,22	8,10	2,84	7,53	0,43	**1,114[a]**	**0,271**
HGB	12,65	2,47	12,59	2,54	14,00	2,26	**0,072[a]**	**0,943**
PLT	274,82	125,23	301,08	126,74	309,50	33,23	**-0,631[a]**	**0,531**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği)

Kontrol grubundakilerin allel sonucuna göre parametrelerin sonuçları bakımından değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.9.' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9.' da verilen değerlere göre kontrol grubunda olanların allel sonucu yaş ve diğer ölçülen değerler bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.10. Allel sonucu CC olanlarda hasta/kontrol grubuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	CC					
	Hasta		Kontrol		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	56,65	15,13	52,87	13,36	**1,125[a]**	**0,264**
GLUKOZ	204,41	102,51	91,05	6,29	**-6,263[b]**	**0,000***
ÜRE	48,65	28,7	41,88	31,12	**-2,147[b]**	**0,032***
KREATİNİN	1,36	1,43	0,81	0,63	**-3,204[b]**	**0,001***
ÜRİK ASİT	4,99	1,91	5,11	2,08	**-0,252[a]**	**0,801**
ALT	30,76	21,02	36,89	31,49	**-0,959[a]**	**0,341**
GGT	49,88	50,4	69,97	117,26	**-0,908[b]**	**0,364**
NA	137,76	3,79	138,66	4,53	**-0,902[a]**	**0,37**
K	4,49	0,56	4,33	0,62	**1,119[a]**	**0,267**
AMİLAZ	58,2	24,15	70,37	81,77	**-0,034[b]**	**0,973**
WBC	9,28	2,93	9,56	4,22	**-0,317[a]**	**0,752**
HGB	12,37	3,22	12,65	2,47	**-0,422[a]**	**0,675**
PLT	276,79	82,69	274,82	125,23	**0,078[a]**	**0,938**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği), *p<0,05

Allel sonucu CC olanlarda hasta - kontrol grubuna göre parametrelerin sonuçları bakımından değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.10.' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.10.' da verilen değerlere göre allel sonucu CC olanlardan hasta - kontrol grubundakiler GLUKOZ bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir.

Çizelge 4.10.' da verilen değerlere göre allel sonucu CC olanlardan hasta - kontrol grubundakiler Üre bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir

Çizelge 4.10.' da verilen değerlere göre allel sonucu CC olanlardan hasta - kontrol grubundakiler KREATİNİN bakımından kıyaslandığında veriler arasında

anlamlı bir fark bulunmuş olup (p<0,05) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir.

Çizelge 4.11. Allel sonucu CT olanlarda hasta/kontrol grubuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	CT					
	Hasta		Kontrol		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	48,67	17,1	55,75	15,02	**-0,715[a]**	**0,487**
GLUKOZ	125,67	16,01	92,08	5,2	**-2,603[b]**	**0,009***
ÜRE	33,53	9,88	33,17	12,63	**-0,436[b]**	**0,663**
KREATİNİN	0,73	0,12	0,91	0,38	**-0,443[b]**	**0,658**
ÜRİK ASİT	5,67	1,91	4,57	1,5	**1,088[a]**	**0,296**
ALT	29,33	18,01	23	17,34	**0,563[a]**	**0,583**
GGT	19	9,85	33,33	23,68	**-1,156[b]**	**0,248**
NA	140	2	138,83	2,17	**0,844[a]**	**0,414**
K	4,67	0,23	4,18	0,6	**1,339[a]**	**0,203**
AMİLAZ	77,33	18,93	67,67	47,71	**-0,866[b]**	**0,386**
WBC	10,51	4,51	8,1	2,84	**1,183[a]**	**0,258**
HGB	14,37	2,31	12,59	2,54	**1,099[a]**	**0,292**
PLT	297	45,04	301,08	126,74	**-0,054[a]**	**0,958**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği), *p<0,05

Allel sonucu CT olanlarda hasta/kontrol grubuna göre parametrelerin sonuçları bakımından değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.11.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11.' de verilen değerlere göre allel sonucu CT olanlardan hasta - kontrol grubundakiler GLUKOZ bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup (p<0,05) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir.

Çizelge 4.12. Allel sonucu TT olanlarda hasta/kontrol grubuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	TT					
	Hasta		Kontrol		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	63,25	16,07	64	1,41	**-0,130[a]**	**0,900**
GLUKOZ	200,5	66,98	96,5	10,61	**-1,828[b]**	**0,068**
ÜRE	47,45	32,76	42,8	24,21	**0,000[b]**	**1,000**
KREATİNİN	0,95	0,57	1	0,28	**-0,793[b]**	**0,428**
ÜRİK ASİT	4,74	2,45	5,05	1,06	**-0,170[a]**	**0,869**
ALT	29,38	21,88	28,5	2,12	**0,054[a]**	**0,958**
GGT	92,75	91,65	21,5	12,02	**-1,306[b]**	**0,192**
NA	137,5	3,74	140	0	**-0,904[a]**	**0,393**
K	4,48	0,75	3,65	0,07	**1,483[a]**	**0,176**
AMİLAZ	80,63	57,34	109	87,68	**-0,522[b]**	**0,602**
WBC	8,14	1,82	7,53	0,43	**0,457[a]**	**0,660**
HGB	13,26	2,99	14	2,26	**-0,321[a]**	**0,756**
PLT	345,93	105,31	309,5	33,23	**0,464[a]**	**0,655**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği)

Allel sonucu TT olanlarda hasta-kontrol grubuna göre parametrelerin sonuçları bakımından değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.12.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.12.' de verilen değerlere göre allel sonucu TT olanlardan hasta - kontrol grubundakiler parametreler bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.13. Allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması

	PZR=CC					
	Hasta					
	Erkek		Kadın		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	52,80	17,52	62,14	8,78	**-2,046[a]**	**0,050**
GLUKOZ	207,50	104,69	200,00	103,05	**-0,210[b]**	**0,834**
ÜRE	52,74	31,28	42,80	24,45	**-1,384[b]**	**0,166**
KREATİNİN	1,58	1,55	1,04	1,25	**-3,393[b]**	**0,001***
ÜRİK ASİT	5,67	2,08	4,03	1,11	**2,677[a]**	**0,012***
ALT	37,60	23,63	21,00	11,46	**2,719[a]**	**0,011***
GGT	55,95	56,94	41,21	39,65	**-0,946[b]**	**0,344**
NA	137,05	3,36	138,79	4,25	**-1,329[a]**	**0,193**
K	4,54	0,61	4,41	0,48	**0,679[a]**	**0,502**
AMİLAZ	55,79	25,94	61,64	21,79	**-1,086[b]**	**0,277**
WBC	8,63	3,05	10,22	2,55	**-1,597[a]**	**0,120**
HGB	12,23	3,93	12,56	1,91	**-0,330[a]**	**0,743**
PLT	255,27	77,37	307,52	82,94	**-1,882[a]**	**0,069**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği), *p<0,05

Allel sonucu CC ve hasta grubunda olanlarda cinsiyet bakımından parametrelerin sonuçlarının değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.13.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.13.' te verilen değerlere göre allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında KREATİNİN bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Çizelge 4.13.' te verilen değerlere göre allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında ÜRİK ASİT bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Çizelge 4.13.' te verilen değerlere göre allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında ALT bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Çizelge 4.14. Allel sonucu CC olan ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması

	PZR=CC					
	Kontrol					
	Erkek		Kadın		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	53,91	13,13	51,27	14,01	**0,592[a]**	**0,558**
GLUKOZ	91,48	6,62	90,40	5,93	**-0,374[b]**	**0,708**
ÜRE	45,56	33,80	36,24	26,62	**-1,049[b]**	**0,294**
KREATİNİN	0,82	0,41	0,79	0,89	**-2,245[b]**	**0,025***
ÜRİK ASİT	5,37	1,73	4,71	2,54	**0,949[a]**	**0,349**
ALT	37,70	29,69	35,67	35,12	**0,192[a]**	**0,849**
GGT	79,09	129,15	56,00	98,90	**-1,121[b]**	**0,262**
NA	137,83	4,07	139,93	5,02	**-1,422[a]**	**0,164**
K	4,45	0,66	4,15	0,52	**1,484[a]**	**0,146**
AMİLAZ	52,74	25,04	97,40	124,07	**-1,688[b]**	**0,091**
WBC	10,58	4,38	8,00	3,57	**1,905[a]**	**0,065**
HGB	13,33	2,57	11,60	1,93	**2,228[a]**	**0,032***
PLT	288,06	128,07	254,52	122,25	**0,803[a]**	**0,427**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği), *p<0,05

Allel sonucu CC ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyet bakımından parametrelerin sonuçlarının değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.14.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.14.' te verilen değerlere göre allel sonucu CC olan ve kontrol grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında KREATİNİN bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Çizelge 4.15. Allel sonucu CT olan ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması

	PZR=CT					
	Kontrol					
	Erkek		Kadın		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	54,71	16,59	57,20	14,24	**-0,271[a]**	**0,792**
GLUKOZ	91,86	5,81	92,40	4,83	**-0,081[b]**	**0,935**
ÜRE	33,63	8,71	32,53	17,99	**-1,063[b]**	**0,288**
KREATİNİN	1,01	0,42	0,76	0,27	**-1,231[b]**	**0,218**
ÜRİK ASİT	4,37	1,14	4,84	2,01	**-0,517[a]**	**0,616**
ALT	29,00	21,15	14,60	2,07	**1,789[a]**	**0,122**
GGT	43,57	25,99	19,00	9,41	**-1,871[b]**	**0,061**
NA	137,86	1,86	140,20	1,92	**-2,119[a]**	**0,060**
K	3,94	0,61	4,52	0,43	**-1,804[a]**	**0,101**
AMİLAZ	59,29	50,81	79,40	45,74	**-1,056[b]**	**0,291**
WBC	8,97	3,23	6,89	1,82	**1,290[a]**	**0,226**
HGB	11,79	2,99	13,71	1,28	**-1,514[a]**	**0,166**
PLT	337,44	146,56	250,16	79,96	**1,199[a]**	**0,258**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği), *p<0,05

Allel sonucu CT ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyet bakımından parametrelerin sonuçlarının değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.15.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.15.' te verilen değerlere göre allel sonucu CT olan ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyete göre yaş ve diğer ölçülen değerler bakımdan kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.16. Allel sonucu TT olan ve hasta grubunda olanlarda cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması

	PZR=TT					
	Hasta					
	Erkek		Kadın		Karşılaştırma Testi	
	Ort.	ss	Ort.	ss	Test İstatistiği	p
YAŞ	49,00	1,73	71,80	14,38	**-3,504[a]**	**0,023***
GLUKOZ	138,00	48,22	238,00	44,73	**-1,938[b]**	**0,053**
ÜRE	55,52	50,48	42,61	22,94	**-0,149[b]**	**0,881**
KREATİNİN	1,20	0,95	0,80	0,19	**-0,150[b]**	**0,881**
ÜRİK ASİT	4,03	1,12	5,16	3,05	**-0,747[a]**	**0,486**
ALT	20,67	10,79	34,60	26,24	**-0,855[a]**	**0,425**
GGT	117,00	124,93	78,20	78,69	**-0,745[b]**	**0,456**
NA	137,33	1,53	137,60	4,83	**-0,114[a]**	**0,913**
K	4,47	0,80	4,48	0,82	**-0,022[a]**	**0,983**
AMİLAZ	68,33	17,21	88,00	73,65	**-0,447[b]**	**0,655**
WBC	7,50	1,48	8,53	2,04	**-0,753[a]**	**0,480**
HGB	12,43	4,84	13,76	1,75	**-0,584[a]**	**0,581**
PLT	326,07	56,37	357,84	131,70	**-0,472[a]**	**0,654**

a: t testi (t istatistiği), b: Mann Whitney U testi (U istatistiği), *p<0,05

Allel sonucu TT ve hasta grubunda olanlarda cinsiyet bakımından parametrelerin sonuçlarının değerlendirilmesi için gerçekleştirilen analiz değerleri Çizelge 4.16.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.16.' da verilen değerlere göre allel sonucu TT olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında YAŞ bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş (p<0,05) ve kadınların yaşı daha yüksektir.

4.2. Tartışma

Bu mevcut çalışmada SLC30A08 geninin sekansları incelenerek rs13266634 polimorfizmi tespit edilmiştir. Analiz sonuçlarına bakıldığında gruplar ile genotipler kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05). Hasta grubunda TT olma durumu daha fazla iken kontrol grubunda CT olma daha fazladır.

Ayrıca çalışmamızda Glukoz, Üre, Kreatinin gibi biyokimyasal parametreler de çalışılmış olup T2DM vakaları ve kontrol grubu arasında bu parametreler kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) ve ortalama değerlere göre sağlıklı kontrol bireylerinde bu parametrelerin değeri daha düşüktür.

Wu ve arkadaşları tarafından Çin'in Han popülasyonunda CDKAL1, CDKN2A / B, IGF2BP2, SLC30A8, HHEX / IDE, HARICI2'ye ve LOC387761ve T2DM arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Tip 2 diyabetli 424, bozulmuş açlık glukozlu (IFG) 878 ve normal açlık glukozlu 1.908 katılımcı dahil olmak üzere 3.210 üzerinde 17 tek nükleotid polimorfizmini (SNP) genotiplendirmiş ve CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2 ve SLC30A8 lokuslarındaki ortak varyantların, muhtemelen β-hücre disfonksiyonunun aracılık ettiği T2DM riskine bağımsız veya ek olarak katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamız bu çalışmayı destekler nitelikte olup çalışmada birkaç gen bölgesinin polimorfizminin çalışılıyor olması ve de çalışılan örneklem sayısının fazla olması daha büyük avantaj sağlamıştır.

Mtiraoui ve arkadaşları ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPARγ, SLC30A8 ve TCF7L2'nin ortak varyantlarının Lübnan ve Tunus Araplarında T2DM riskini tespit etmek amacıyla (vaka/kontroller) Lübnanlı (751/918) ve Tunuslu (1470/838) üzerinde çalışmalar yapmış ve SLC30A8'in T2DM ile farklı ilişkileri iki popülasyonda kaydedilmiştir. Bu çalışma Lübnan ve Tunus popülayonlarında T2DM gelişimi için değerlendirilen varyantların riskini göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile bu çalışmanın sonuçları benzer olup bu gen bölgesinin T2DM üzerine etkisi görülmüştür.

Alharbi ve arkadaşları Suudi popülasyonunda T2DM hastalarında SLC30A8 geninin rs13266634 genetik polimorfizmi ile T2DM arasındaki ilişkiyi bulmak için 120 T2DM hasta ve 120 kontrol grubu üzerinde genotipleme çalışması yapmış olup ANOVA analizi, rs13266634 genotipleri veya bu çalışmada yer alan antropometrik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonu göstermemiştir. Bizim çalışmamızın istatistiksel olarak anlamlı fark veriyor olması çalışmamızı literatür ile daha uyumlu hale getirmiştir.

Mashal ve arkadaşları tarafından Ürdün popülasyonunda artan T2DM riski ve SLC30A8(rs13266634) gen polimorfizminin tespiti amacıyla 358 T2DM hastası ve 326 sağlıklı kontrol bireyler arasında rs13266634 Snp genotiplemesi yaparak ikisi arasında önemli bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışma SLC30A8 geninin rs13266634 polimorfizimin Ürdün popülasyonunda da T2DM hastalığı üzerine etkisini kanıtlamış olup bizim çalışmamız da bu çalışmayı desteklemektedir.

Fan ve arkadaşları SLC30A8 gen polimorfizminin T2DM ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla 71.890 vaka ve 96.753 konrol içeren toplam 46 çalışmadan elde edilen meta analiz çalışması yapmışlardır. Yapılan meta analizde genel veriler ilk olarak havuzda toplandıktan sonra yapılan allellik frekansı karşılaştırmalarında rs13266634 C/T polimorfizminin artan T2DM riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Araştırmanın sonuçları Asya, Avrupa ve Afrika popülasyonlarında SLC30A8 gen polimorfizminin zararlı etkisini göstermiştir. Bu çalışma ile birlikte farklı etnik kökenlerde de SLC30A8 gen polimorfizinin etkili olduğu görülmekle birlikte çalışmanın bir meta analiz oluşu, farklı popülasyonları ele alışı ve de çalışılan örneklem sayısının fazla olması çalışmaya çok büyük avantaj sağlamaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçları bu sonuçları da destekler sonuçlar veriyor olması çalışmamızın daha anlamlı hale gelmesini sağlamaktadır. Genel olarak çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile T2DM ile ilişkili çok sayıda yeni geni tanınmıştır ve GWAS' a ek olarak, bağlantı analizi, aday gen yaklaşımı ile vaka kontrolü ve hastane bazlı çalışmalar, T2DM' ye yatkınlığa yol açan çeşitli genleri ve varyantları doğrulamıştır (Khan ve ark., 2015). Bu genlerden biri olan SLC30A8 geni, β hücrelerinin işlevini bozar ve çinkoyu sitoplazmadan insülin salgılayan keseciklere taşır bunun sonucunda pankreas β hücrelerinde bağlanır ve eksprese edilir bu da T2DM' ye gelişiminde rol oynar (Fan ve ark., 2016 Khan ve ark., 2019).

Bu nedenle çalışma planımızda SLC30A08 geninin sekansları incelenerek rs13266634 polimorfizmi tespit edilmesi amaçlanmıştır. T2DM hastalarında SLC30A08 Gen polimorfizminin araştırılması adlı çalışmamıza toplamda 97 gönüllü birey katılmıştır. Katılan gönüllü bireylerin 45' i hasta grubundadır ve 52' si ise kontrol grubundadır. Hasta olguların 24' ü erkek, 21 i ise kadın bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubunun 31' i erkek, 21' i ise kadın bireylerden oluşmaktadır. Hasta grubundakilerin %53,3 'ü, kontrol grubundakilerin ise %%59,6' sı erkektir. Hasta grubundakilerin %75,6'sının, kontrol grubundakilerin ise %73,1' inin allel sonucu CC' dir.

Elde edilen verilere göre grup - allel sonucu kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark ($p<0,05$) bulunmuştur. Hasta grubunda TT olma durumu daha fazla iken kontrol grubunda CT olma daha fazladır.

Grup – cinsiyet sonucu analiz değerleri kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubundakilerin %75,6'sının, kontrol grubundakilerin ise %73,1'inin allel sonucu CC' dir. Hasta grubundakilerin %53,3'ü, kontrol grubundakilerin ise %59,6'sı erkektir.

Elde edilen verilere göre grup-allel sonucu kıyaslandığında veriler arasında CT olma durumunun bakımından aralarında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda CT olma daha fazladır.

Elde edilen verilere göre grup-allel sonucu kıyaslandığında veriler arasında TT olma durumunun bakımından aralarında anlamlı bir fark ($p<0,05$) bulunmuştur. Hasta grubunda TT olma daha fazladır

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olanlarda cinsiyet - grup arasında, allel sonucu CT olanlarda cinsiyet - grup arasında ve allel sonucu TT olanlarda cinsiyet - grup arasında sonuçlar kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.($p>0,05$).

Elde edilen verilere göre kadınlarda allel sonucu - grup arasında ve erkeklerde allel - grup sonucu kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Elde edilen verilere göre hasta- kontrol grubuna ait GLUKOZ değerleri bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup ortalama değerlere göre kontrol grubundakilerin GLUKOZ değerleri daha düşüktür.

Elde edilen verilere göre Hasta - kontrol grupları ÜRE değerleri bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup değerlere göre kontrol grubundakilerin ÜRE değerleri daha düşüktür.

Elde edilen verilere göre Hasta - kontrol grupları KREATİNİN değerleri bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş($p<0,05$) olup

ortalama değerlere göre kontrol grubundakilerin KREATİNİN değerleri daha düşüktür.

Elde edilen verilere göre hasta grubunda olanların allel sonucu yaş ve diğer ölçülen değerler bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Elde edilen verilere göre kontrol grubunda olanların allel sonucu yaş ve diğer ölçülen değerler bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olanlardan hasta - kontrol grubundakiler GLUKOZ bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir.

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olanlardan hasta - kontrol grubundakiler Üre bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olanlardan hasta - kontrol grubundakiler KREATİNİN bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir

Elde edilen verilere göre allel sonucu CT olanlardan hasta - kontrol grubundakiler GLUKOZ bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$) hasta grubundakilerin değerleri daha yüksektir.

Elde edilen verilere göre allel sonucu TT olanlardan hasta - kontrol grubundakiler parametreler bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında KREATİNİN bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında ÜRİK ASİT bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında ALT bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Elde edilen verilere göre allel sonucu CC olan ve kontrol grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında KREATİNİN bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) olup erkeklerin değerleri daha yüksektir.

Elde edilen verilere göre allel sonucu CT olan ve kontrol grubunda olanlarda cinsiyete göre yaş ve diğer ölçülen değerler bakımdan kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Elde edilen verilere göre allel sonucu TT olan ve hasta grubunda olanlarda kadınlar ile erkekler arasında YAŞ bakımından kıyaslandığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,05$) ve kadınların yaşı daha yüksektir.

5.2. Öneriler

- Genel olarak çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur. Elde edilen bazı biyokimyasal analiz sonuçlarının da dikkate alınarak karşılaştırma yapılması çalışmamıza anlamlı detaylar katmıştır. Sonuçlarımızın bazı risk profillerinin belirlenerek tanıdan tedaviye klinik kullanımına katkı yapacağı düşünülmüştür.

- Sonuçlarımızın T2DM gelişiminde SLC30A08 gen polimorfizminin rolünü belirlenmesinde yararlı olacağı ve yapılacak diğer çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.
- Çalışmamızda örneklem genişliği kısıtlı olduğu için örneklem genişliği arttırılaraT2DM gelişiminde gen polimorfizmlerinin değerlendirildiği daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

ACHENBACH, P., LAMPASONA, V., LANDHERR, U., KOCZWARA, K., KRAUSE, S., GRALLERT, H. and ZIEGLER, A.G. 2009. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. Diabetologia, 52(9): 1881-1888.

ADA, 2010. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care;2010 33(Suppl 1): S62-S69.

ADA, 2019. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; 42(Supplement 1): 13-28.

AGUIREE, F., BROWN, A., CHO, N.H., DAHLQUIST, G., DODD, S., DUNNING, T., HIRST, M., HWANG, C., MAGLIANO, D. and PATTERSON, C., 2013. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Basel, Switzerland, 155s.

ALHARBI, K.K., ABUDAWOOD, M. and KHAN, I.A. 2021. Amino-acid amendment of Arginine-325-Tryptophan in rs13266634 genetic polymorphism studies of the SLC30A8 gene with type 2 diabetes-mellitus patients featuring a positive family history in the Saudi population. Journal of King Saud University-Science, 33(1): 101258.

ALTALALQA, I.O., 2017. Candidate Gene Polymorphisms and Risk of Type-2 Diabetes Mellitus in Gaza Strip. The Islamic University, Faculty of Science, Master of Medical Technology, Gaza, 77s.

ARIKOĞLU, H. ve KAYA, D.E., 2015. Tip 2 diyabetin moleküler genetik temeli; Son

BAYRAK, G. ve ÇOLAK, R., 2012. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 29(1s): 7-11.

BULLARD, K.M., COWİE, C.C., LESSEM, S.E., SAYDAH, S.H., MENKE, A., GEİSS, L.S. and IMPERATORE, G. 2018. Prevalence of diagnosed diabetes in adults by diabetes type—United States, 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report, 67(12): 359.

CHELONI, R., GANDOLFI. S.A., SİGNORELLI, C. and ODONE, A., 2019. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy: Protocol for A Systematic Review and Meta-Analysis. BMJ Open. 9(3): e022188.

COŞANSU, G., 2015. Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. Okmeydanı Tıp Dergisi, 31(ek sayı): 1-6

DABELEA, D., MAYER-DAVİS, E.J., SAYDAH, S., IMPERATORE, G., LİNDER, B., DİVERS, J. and HAMMAN, R. F. 2014. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. Jama, 311(17): 1778-1786.

DE CARLO, L.T., (1997), "On the Meaning and Use of Kurtosis", Psychological Methods, 2: 292-307.

ELBEIN, S.C., 1997. The genetics of human noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. J Nutr 127: 1891-6.

FAGHIH, H., KHATAMI, S.-R., AZARPIRA, N. and FOROUGHMAND, A.M., 2014. SLC30A8 gene polymorphism (rs13266634 C/T) and type 2 diabetes mellitus in south Iranian population. Mol. Biol. Rep. 41: 2709–2715.

FAN, M., Lİ, W., WANG, L., GU, S., DONG, S., CHEN, M. and ZHENG, C. 2016. Association of SLC30A8 gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies: a meta-analysis. Endocrine 53: 381–394. https://doi.org/10.1007/s12020-016-0870-4

FISHBEIN, H.A., and PALUMBO, P.J., 1995. Acute metabolic complications. In Diabetes in America. National Diabetes Data Group, Ed National Institutes of Health Bethesda, 782, pp. 283-291.

GLOYN, A.L. and MCCARTHY, M.I., 2001. The genetics of type 2 diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 15: 293-308.

GOHLKE, H., FERRARİ, U., KOCZWARA, K., BONİFACIO, E., ILLIG, T. and ZİEGLER, A.G., 2008. SLC30A8 (ZnT8) polymorphism is associated with young age at type 1 diabetes onset. The review of diabetic studies: RDS, 5(1): 25.

GOYAL, Y., VERMA, A. K., JOSHI, P. C. and DEV, K., 2019. Contemplating the role of genetic variants of HHEX, CDKAL1, WFS1 and SLC30A8 genes of TYPE-2 diabetes in Asians ethnic groups. Gene Reports, 17: 100465.

GROENEVELD, R.A. and MEEDEN, G., 1984. Measuring Skewness and Kurtosis" The Statistician, 33: 391-399.
hastaliklar/kronik_havayolu/raporlar/Kronık_Arastırma_Temel_Bulgular.pdf [Accessed: Jan 3, 2022]

HELMERHORST, H., WİJNDAELE, K., BRAGE, S., WAREHAM, N. and EKELUND, U., 2009. Objectively measured sedentary time predicts insulin resistance, independent of moderate and vigorous physical activity. Diabetes 58: 1776–1779.

HOPKINS, K.D. and WEEKS, D.L., 1990. Tests for Normality and Measures of Skewness and Kurtosis: Their Place in Research Reporting. Educational and Psychological Measurement, 50: 717-729.

HU, C., ZHANG, R., WANG, C., WANG, J., MA, X., LU, J. and JIA, W., 2009. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a chinese population. PLoS One, 4(10): e7643.

IDF, 2015. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015 Available from: http://www.diabetesatlas.org.https://www.idf.org/elibrary/epidemiologyresearch/diabetes-atlas.htmltür

IDF, 2017. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. Available from: https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/ [Accessed: Jan 3, 2022]

KAKU, K., 2010: Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. JMAJ. 53(1): 41-46.

KHAN, I.A., JAHAN, P., HASAN, Q. and RAO, P., 2015a. Validation of the association of TCF7L2 and SLC30A8 gene polymorphisms with post-transplant diabetes mellitus in Asian Indian population. Intractable rare Dis. Res. 4: 87–92.

KHAN, I.A., JAHAN, P., HASAN, Q. and RAO, P., 2019. Genetic confirmation of T2DM meta- analysis variants studied in gestational

diabetes mellitus in an Indian population. Diabetes Metab. Syndrome 13: 688–694.

KHAN, I.A., POORNİMA, S., JAHAN, P., RAO, P. and HASAN, Q., 2015b. Type 2 diabetes mellitus and the association of candidate genes in Asian Indian population from Hyderabad, India. J. Clin. Diagn. Res. 9: Gc01-5.

KWAK, S.H., CHAE, J., LEE, S., CHOI, S., KOO, B. K., YOON, J. W., and PARK, K.S., 2018. Nonsynonymous variants in PAX4 and GLP1R are associated with type 2 diabetes in an East Asian population. Diabetes, 67(9): 1892-1902.

LABUSCHAGNE, Q., MATSAUNG, B., MAMETJA, K. and OVERVİEW S.A., 2017. and management of type 2 diabetes mellitus. Pharmaceutical Journal. 84(6): 29-36.

LYSSENKO, V., ALMGREN, P., ANEVSKİ, D., PERFEKT, R., LAHTİ, K., NİSSÉN, M. and BOTNİA STUDY GROUP, 2005. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. Diabetes 54: 166-74.

MALECKI MT and KLUPA T. 2005. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. Pharmacol Rep. 57: 20-32.

MASHAL, S., KHANFAR, M., AL-KHALAYFA, S., SROUR, L., MUSTAFA, L., HAKOOZ, N.M. and AZAB, B., 2021. SLC30A8 gene polymorphism rs13266634 associated with increased risk for developing type 2 diabetes mellitus in Jordanian population. Gene, 768: 145279.

MOORS, J.J.A., 1986. The Meaning of Kurtosis: Darlington Reexamined, The American Statistician, 40: 283-284.

MTİRAOUİ, N., TURKI, A., NEMR, R., ECHTAY, A., IZZIDI, I., AL-ZABEN, G. S. and ALMAWI, W.Y., 2012. Contribution of common variants of ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPARγ, SLC30A8 and TCF7L2 to the risk of type 2 diabetes in Lebanese and Tunisian Arabs. Diabetes & metabolism, 38(5): 444-449.

NAUCK,M.A.,MEIER,J.J., 2020. Glp-1 receptor agonists in type 1 diabetes: a MAG1C bullet? The Lancet Diabetes Endocrinol. 8: 262-264.

NG, M.C., PARK, K. S., OH, B., TAM, C. H., CHO, Y.M., SHIN, H.D. and CHO, N.H., 2008. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. Diabetes, 57(8): 2226-2233.

SARGAZI, S., NİA, M. H., SARGAZI, F. M., SHEERVALILOU, R., SARAVANI, R. and MIRINEJAD, S., 2020. SNPs in the 3′-untranslated region of SLC30A8 confer risk of type 2 diabetes mellitus in a south-east Iranian population: Evidences from case-control and bioinformatics studies. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 19(2): 979-988.

SATMAN, I., OMER, B., TUTUNCU, Y., KALACA, S., GEDİK, S., DINCCAG, N., KARSIDAG, K., GENC, S., TELCI, A., CANBAZ, B., TURKER, F., YILMAZ, T., CAKIR, B. and TUOMILEHTO, J., 2013. The TURDEP-II Study Group. Twelve-year Trends in The Prevalence and Risk Factors of Diabetes and Prediabetes in Turkish Adults. European Journal of Epidemiology. 28:169-180.

SATMAN, I., YILMAZ, T., SENGUL, A., SALMAN, S., SALMAN, F., UYGUR, S., BASTAR, I., TUTUNCU, Y., SARGIN, M., DINCCAG, N., KARSİDAG, K., KALACA, S., OZCAN, C. and KİNG, H., 2002. The TURDEP Group.

Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, 25(9): 1551-1556.

SEAQUIST, E.R., ANDERSON, J., CHILDS, B., CRYER, P., DAGOGO-JACK, S., FISH, L., HELLER, S.R., RODRIGUEZ, H., ROSENZWEIG, J. and VIGERSKY, R., 2013. Diabetes: A Report of A Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 98(5):1845-1859.

SIKHAYEVA, N., ISKAKOVA, A., SAİGİ-MORGUİ, N., ZHOLDYBAEVA, E., EAP, C.B. and RAMANCULOV, E., 2017. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. BMC medical genetics, 18(1): 1-13.

SLADEK, R., ROCHELEAU, G., RUNG, J., DİNA, C., SHEN, L., SERRE, D., BOUTIN, P., VINCENT, D., BELİSLE, A. and HADJADJ, S., 2007. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature 445: 881–885.

SULEYMANLAR, G., UTAŞ, C., ARINSOY, T., ATEŞ, K., ALTUN, B., ALTIPARMAK, M.R., ECDER, T., YILMAZ, M.E., ÇAMSARI, T., BAŞÇI, A., ODABAS, A.R. and SERDENGEÇTI, K., 2010. A Population-based Survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT Study. Nephrology Dialysis Transplantation. 26:1862-1871

SYRING, K.E., 2017. Exploring the Role of ZnT8 in Islet Beta Cell Function and Type 2 Diabetes (Doctoral dissertation).

THOJAMPA, S. and MAWN, B., 2017. The Moderating Effect of Social Cognitive Factors on Self-Management Activities and Hba1c in Thai Adults with Type-2 Diabetes. International Journal of Nursing Sciences. 4: 34-37.

THSK, 2013. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, 2013 Ankara: Anıl Matbaa Ltd. Şti.; Sağlık Bakanlığı Yayın No.909:89-104. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engelli-db/

THSK, 2015-2020. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2. Basım. Ankara, 2014; Sağlık Bakanlığı Yayın No.816:14-25.Availablefrom: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli

VARGAS-URICOECHEA, H. and CASAS-FİGUEROA, L., 2016. Epidemiology of diabetes mellitus in South America: The experience of Colombia. Clin Investig Arterioscler, 28(5): 245-256.

WEIRES, M.B., TAUSCH, B., HAUG, P.J., EDWARDS, C.Q., WETTER, T. and CANNON-ALBRİGHT, L.A., 2007. Familiality of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 115: 634-40.

WHO, 2016.World Health Organization. Global report on diabetes. World HealthOrganization;2016.Availablefrom:https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871 [Accessed:Jan 10, 2022].

WİLD, S., ROGLİC, G., GREEN, A., SİCREE, R. and KİNG, H., 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes care, 27(5): 1047-1053.

WITKA, B.Z., OKTAVIANI, D.J., MARCELLİNO, M., BARLIANA, M.I. and ABDULAH, R., 2019. Type 2 diabetes-associated genetic polymorphisms as

potential disease predictors. Diabetes Metabol. Syndrome Obesity: Targets Ther. 12: 2689.

WU, Y., LI, H., LOOS, R. J., YU, Z., YE, X., CHEN, L. and LIN, X. 2008. Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population. Diabetes, 57(10): 2834-2842.

XU, J., WANG, J. and CHEN, B. 2012. SLC30A8 (ZnT8) variations and type 2 diabetes in the Chinese Han population. Genet Mol Res, 11(2): 1592-159

ZIMMET, P.Z., MCCARTY, D.J. and DE COURTEN, M.P., 1997. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J Diabetes Complications 11: 60-8.