ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) Geninin Çukurova Bölgesi'nde Tip 2 Diyabetes Mellitusun İnsülin Direnciyle Genetik İlişkisi

Betül YAKAN

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Mayıs, 2025

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ ONAYI

İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) Geninin Çukurova Bölgesi'nde Tip 2 Diyabetes Mellitusun İnsülin Direnciyle Genetik İlişkisi

---

Betül YAKAN

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Bu Yüksek Lisans Tezi 16/05/2025 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından Değerlendirilmiş ve Oy Birliği / ~~Oy Çokluğu~~ ile Kabul Edilmiştir.

Jüri : Prof. Dr. Adı SOYADI (Danışman) ……

: Prof. Dr. Adı SOYADI ……

: Doç. Dr. Adı SOYADI ……

Bu Tez Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalında Hazırlanmıştır.

Tez No:

Prof. Dr. Sadık DİNÇER
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

ÖZ I
ABSTRACT II
TEŞEKKÜR III
ÇİZELGELER DİZİNİ IV
ŞEKİLLER DİZİNİ V
SİMGELER VE KISALTMALAR VI
1. GİRİŞ 1
1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) 1
1.1.1. T2DM'nin Tanımı 1
1.1.2. T2DM'nin Epidemiyolojisi 1
1.2. İnsülin Direnci 2
1.2.1. İnsülin Direncinin Tanımı 2
1.2.2. İnsülin Direnci ve T2DM İlişkisi 3
1.3. İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) 4
1.3.1. IRS-1 Geninin Tanımı 4
1.3.2. IRS-1 Gen Mutasyonları 5
1.4. Real-Time PCR Yöntemi 6
1.4.1. Real-Time PCR'ın Tanımı 6
1.4.2. Real-Time PCR'ın Kullanım Alanları 9
1.5. Çalışmanın Amacı ve Hipotez 10
1.5.1. Çalışmanın Amacı 10
1.5.2. Çalışmanın Hipotezi 11
1.6. Çukurova Bölgesi ve Genetik Çalışmalar 13
1.6.1. Çukurova Bölgesi'nin Genetik Yapısı 13
1.6.2. Bölgesel Genetik Çalışmaların Önemi 14
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 15
2.1.1. IRS-1 gen mutasyonları üzerine yapılan çalışmalar 15
3. MATERYAL VE METOT 23
3.1. Deney Grubu 23
3.2. DNA İzolasyonu 23
3.3. Qubit DNA Konsantrasyon Ölçümü 24
3.4. Real-Time PCR Çalışması 24
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 31
4.1. Bulgular 31
4.2. Tartışma 31

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 33
5.1. Sonuçlar 33
5.1.1.Genotip ve Alel Dağılımları 33
5.1.2.Biyokimyasal Veriler 33
5.1.3.Literatürle Karşılaştırma 34
5.1.4.Polimorfizmin Fonksiyonel etkileri 34
5.2. Çalışmanın Katkıları ve Öneriler 34
KAYNAKLAR 35
ÖZGEÇMİŞ 39

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) Geninin Çukurova Bölgesi'nde Tip 2 Diyabetes Mellitusun İnsülin Direnciyle Genetik İlişkisi

Betül YAKAN

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Bertan YILMAZ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Bu tez çalışması, Çukurova Bölgesi'nde yaşayan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) gen polimorfizminin insülin direnci ile olan genetik ilişkisini araştırmayı amaçlamaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, insülin salınımı ve insülinin periferik etkileriyle ilgili bozukluklarla karakterize kompleks bir hastalıktır. Çalışma kapsamında, 50 tip 2 diyabetes mellitus hastası ve 50 sağlıklı birey olmak üzere toplamda 100 kişiden oluşan bir deney grubu oluşturulmuştur. Bu bireylerin periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve genetik analizler yapılmıştır. Real-Time PCR yöntemi kullanılarak IRS-1 Gly972Arg G>A polimorfizmi saptanmış, elde edilen genotipik ve alelik frekanslar incelenmiştir. Ayrıca, polimorfizmin hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler istatistiksel analizlerle detaylı bir şekilde değerlendirilmiş ve IRS-1 genindeki bu polimorfizmin, tip 2 diyabetes mellitusun patogenezi ile genetik ilişkisine dair önemli bulgular sunabileceği ortaya konmuştur. Bu sonuçların, hastalığın genetik temellerini anlamaya yönelik yeni yaklaşımlara ve potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1), Genetik, Real-Time PCR, Polimorfizm.

CUKUROVA UNIVERSITY

INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

MSc THESIS

The Genetic Relationship Between Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) Gene and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus in the Çukurova Region

---

Betül YAKAN

Advisor: Prof. Dr. Mehmet Bertan YILMAZ

Department of Biotechnology

ABSTRACT

This thesis aims to investigate the genetic association between insulin resistance and Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus living in the Çukurova Region. Type 2 diabetes mellitus is a complex disease characterized by impairments in insulin secretion and peripheral insulin action, resulting from the interaction of genetic and environmental factors. In this study, a total of 100 participants were included, consisting of 50 type 2 diabetes mellitus patients and 50 healthy individuals. DNA was isolated from the peripheral blood samples of these individuals, and genetic analyses were performed. The IRS-1 Gly972Arg G>A polymorphism was identified using the Real-Time PCR method, and the genotypic and allelic frequencies were analyzed. Additionally, the effects of this polymorphism on the clinical and biochemical parameters of the patients were evaluated. The data obtained were subjected to detailed statistical analysis, revealing significant findings regarding the genetic association between the IRS-1 gene and type 2 diabetes mellitus. These results suggest that this polymorphism may contribute to understanding the genetic basis of the disease and provide new approaches for identifying potential therapeutic targets.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1), Genetics, Real-Time PCR, Mutation.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmamda değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her aşamada destekleyen ve yönlendiren Prof. Dr. Mehmet Bertan Yılmaz'a en derin şükranlarımı sunarım. Kendisinin rehberliği, teşviki ve katkıları bu çalışmanın şekillenmesinde büyük bir rol oynamıştır.

Son olarak, bana inanan, destek veren ve bu süreçte yanımda olan aileme, arkadaşlarıma ve meslektaşlarıma teşekkür ederim. Varlıkları, bu süreci daha anlamlı ve değerli kılmıştır.

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Kan ve Dna Değerleri 23
Çizelge 2. Hastalara Ait Ct Değerleri 24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. RealtimePcr Analiz Grup 1 26
Şekil 2. RealtimePcr Analiz Grup 2 27
Şekil 3. RealtimePcr Analiz Grup 3 27
Şekil 4. RealtimePcr Analiz Grup 4 28
Şekil 5. RealtimePcr Analiz Grup 5 28

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde (Yüzdelik oran)
°C	: Santigrat Derece (Sıcaklık birimi)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
cDNA	: Tamamlayıcı DNA (Complementary DNA)
CI	: Güven Aralığı (Confidence Interval)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Testi
FBG	: Açlık Kan Glukozu (Fasting Blood Glucose)
g	: Gram (Ağırlık ölçü birimi)
GLUT4	: Glikoz Taşıyıcı Tip 4
GWAS	: Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları (Genome-Wide Association Studies)
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin (Kan şekerini gösteren parametre)
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin (Uzun dönem kan şekeri ölçümü)
HOMA-IR	: Homeostatik Model Değerlendirme - İnsülin Direnci
IR	: İnsülin Direnci
IRS-1	: İnsülin Reseptörü Substrat-1
kg	: Kilogram (Ağırlık ölçü birimi)
mg/dL	: Miligram/desilitre (Konsantrasyon birimi)
mL	: Mililitre (Hacim ölçü birimi)
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
n	: Örneklem büyüklüğü
ng/µL	: Nanogram/mikrolitre (Konsantrasyon birimi)
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OR	: Olasılık Oranı (Odds Ratio)
p	: P-değeri (İstatistiksel anlamlılık değeri)
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
qPCR	: Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
r	: Korelasyon katsayısı
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SD	: Standart Sapma
SD	: Standart Sapma
SI	: Uluslararası Birimler Sistemi (Système International d'Unités)

SNP : Tek Nükleotid Polimorfizmi

T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

µL : Mikrolitre (Hacim ölçü birimi)

1. GİRİŞ

Bu çalışmada, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarında İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) geninin polimorfizm frekanslarının insülin direnci ile olan ilişkisi araştırılmaktadır. T2DM, dünya genelinde en sık görülen metabolik hastalıklardan biridir ve insülin direnci ile karakterizedir (Galicia-García ve ark., 2020). Bu çalışmada kullanılan Real-Time PCR yöntemi, IRS-1 geninde olası polimorfizmi belirlemekte etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Çalışmamız, bu polimorfizmin hastalığın klinik seyrini nasıl etkilediğini araştırarak genetik yapı ile hastalık gelişimi arasındaki ilişkiyi aydınlatmayı amaçlamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, IRS-1 genindeki polimorfizmin insülin sinyal iletimini bozarak insülin direncine yol açtığını ve T2DM riskini artırdığını göstermiştir. Bu tezde, bu polimorfizmin Çukurova Bölgesi'ndeki bireylerdeki frekansını inceleyerek, T2DM'nin genetik temellerinin anlaşılması hedeflenmiştir.

1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

1.1.1. T2DM'nin Tanımı

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), pankreasın yeterli miktarda insülin üretmemesi ya da vücudun üretilen insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucunda ortaya çıkan kronik bir metabolik hastalıktır. Bu durum, kan şekerinin normalin üzerinde seyretmesine (hiperglisemi) yol açar. T2DM, dünya genelinde en sık görülen diyabet türüdür ve diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur. Genellikle yetişkinlik döneminde ortaya çıkmasına rağmen, son yıllarda çocuklarda ve gençlerde obezite oranlarının artması ile birlikte daha erken yaşlarda da görülmeye başlanmıştır (Kaur ve ark., 2018).

1.1.2. T2DM'nin Epidemiyolojisi

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), dünya genelinde yaygın olarak görülen kronik bir metabolik bozukluktur ve diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, T2DM prevalansı küresel ölçekte hızlı bir şekilde artmaktadır. 2020 yılı itibariyle yaklaşık 463 milyon yetişkinin T2DM ile yaşadığı tahmin edilmektedir ve bu sayının 2045 yılına kadar 700 milyona çıkacağı öngörülmektedir (Saeedi ve ark., 2019). T2DM'nin epidemiyolojisi, coğrafi bölgeler, yaş grupları, sosyoekonomik düzey ve yaşam tarzı gibi çeşitli faktörlere göre değişiklik göstermektedir.

T2DM'nin Yaş ile İlişkisi: Tipik olarak T2DM, ileri yaşlarda ortaya çıkar ve hastalık prevalansı yaşla birlikte artar. Genellikle 45 yaş ve üzeri kişilerde daha yaygın görülmesine rağmen, obezite ve hareketsiz yaşam tarzının artması nedeniyle genç yetişkinlerde ve hatta çocuklarda görülme sıklığı da son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (Libman & Arslanian, 2006). Özellikle gençler arasında obezite oranlarının artışı, T2DM'nin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına yol

açmaktadır. Yaşlanma süreci, insülin duyarlılığının azalmasına ve pankreas beta hücrelerinin işlev bozukluğuna yol açtığından, yaşlanmayla birlikte T2DM riski artmaktadır.

T2DM prevalansı cinsiyete göre de değişiklik gösterebilir. Genel olarak erkeklerde T2DM'nin daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, kadınlarda da obezite, gebelik sırasında diyabet (gestasyonel diyabet) ve hormonal değişiklikler gibi faktörlerin etkisiyle risk artmaktadır. Bununla birlikte, diyabetin komplikasyonları açısından bakıldığında, kadınların özellikle kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı komplikasyonlara daha yatkın olduğu gözlemlenmiştir (Estoppey ve ark., 2023).

T2DM'nin Türkiye ve Çukurova Bölgesi'ndeki Durumu: Türkiye'de de T2DM hızla artış göstermektedir.

Türkiye Diyabet Programı'na göre, Türkiye'de 2000'li yıllarda %7 olan T2DM prevalansı, 2020'li yıllarda %14'e kadar çıkmıştır. Türkiye'deki bu hızlı artış, ülkede değişen yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve artan obezite oranları ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle Çukurova Bölgesi'nde, sıcak iklimin getirdiği fiziksel aktivite kısıtlamaları ve bölgenin tarımsal üretime dayalı beslenme alışkanlıkları, T2DM'nin yaygınlaşmasında etkili olmuştur. Bölgedeki bireylerin genetik yapısı da T2DM gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Çukurova Bölgesi gibi kozmopolit yapıya sahip bölgelerde, farklı etnik grupların yaşaması genetik çeşitliliği artırmaktadır. Bu da T2DM'nin genetik altyapısını araştırmak için bölgeyi önemli bir alan haline getirmektedir. Genetik faktörler ile birlikte çevresel koşulların etkileşimi, T2DM'nin Çukurova Bölgesi'ndeki yaygınlığını daha da artırmaktadır. Ayrıca, bölgede yapılan bazı araştırmalar, bölge halkının yüksek oranda obezite ve insülin direnci riski taşıdığını göstermektedir (Anakök ve ark., 2022).

1.2. İnsülin Direnci

1.2.1. İnsülin Direncinin Tanımı

İnsülin direnci, vücuttaki hücrelerin insülin hormonuna karşı duyarlılığının azalmasıyla karakterize edilen bir metabolik durumdur. Normalde, insülin hormonu, pankreasın beta hücrelerinden salgılanarak vücutta kan şekerini (glukoz) düzenler. İnsülin, kan dolaşımındaki glikozun hücreler tarafından emilmesine ve enerji olarak kullanılmasına olanak tanır. Hücreler, insülinin etkisiyle glikozu alır ve metabolik süreçlerde enerji kaynağı olarak kullanır. Ancak insülin direncinde, bu normal süreç bozulur ve hücreler insüline yeterince yanıt veremez hale gelir. Bu durumda, hücreler glikozu etkili bir şekilde kullanamaz ve kandaki glukoz seviyesi yükselir (Gierach ve ark., 2014).

İnsülin direnci mekanizması temel olarak insülinin etkilediği kas, yağ ve karaciğer hücrelerinde bozulmalarla ilişkilidir. Bu hücreler, insülin sinyaline uygun yanıt veremez ve insülinin glikozu hücrelere taşımak için yaptığı görev başarısız olur. Karaciğer, kaslar ve yağ dokusu, insülinin etkilerine direndiğinde, glikoz hücrelere giremez ve bu da kan şekerinin sürekli olarak yüksek kalmasına neden olur. Vücut, bu duruma karşılık olarak daha fazla insülin üretmeye çalışır, ancak

zamanla pankreas bu üretim yükünü kaldıramaz hale gelir. İnsülin üretimi azalmaya başlar ve bu, kan şekeri kontrolünün kaybedilmesiyle sonuçlanır (Savage ve ark., 2005).

İnsülin direncinin başlıca nedenleri arasında genetik yatkınlık, obezite (özellikle abdominal obezite), fiziksel aktivite eksikliği, yüksek karbonhidratlı diyetler ve stres yer almaktadır.

Obezite, insülin direncinin en önemli tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilir, çünkü özellikle karın bölgesinde biriken yağ dokusu, insülinin etkisini azaltan proinflamatuar maddeler (sitokinler) salgılar. Bu yağ hücrelerinden salgılanan adipokinler, insülinin hücrelerdeki sinyal yollarını bozarak insülin direncine neden olabilir (Johnson & Olefsky, 2013).

1.2.2. İnsülin Direnci ve T2DM İlişkisi

İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) arasındaki ilişki, hastalığın gelişiminde temel bir mekanizmayı oluşturur. T2DM'nin patofizyolojisinde insülin direnci, erken evrelerde merkezi bir rol oynar ve hastalığın ilerleyişinde belirleyici bir faktördür. İnsülin direnci, T2DM'nin gelişimine yol açan süreçleri tetikleyerek vücutta çeşitli metabolik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur. İnsülin direnci ile T2DM arasındaki ilişki, hücrelerin insüline yanıt verme kapasitesinin azalması, glikoz metabolizmasının bozulması ve pankreasın aşırı insülin üretimi yapma zorunluluğu ile yakından ilişkilidir (Galicia-García ve ark., 2020).

İnsülin Direnci Nedir?

İnsülin direnci, vücut hücrelerinin (özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline karşı duyarlılığını kaybetmesi durumudur. Normalde, insülin hormonu, kandaki glikozun hücreler tarafından emilmesini ve enerji olarak kullanılmasını sağlar. Ancak, insülin direnci geliştiğinde, bu süreç bozulur ve hücreler glikozu gerektiği gibi kullanamaz hale gelir. Bu durum, kan şekerinin yükselmesine (hiperglisemi) neden olur ve bu da T2DM'nin gelişiminde kilit bir rol oynar (Pittas ve ark., 2004).

İnsülin Direncinin T2DM Gelişimindeki Rolü

İnsülin direnci, T2DM'nin erken aşamalarında pankreasın daha fazla insülin üretmesiyle dengelenmeye çalışılır. Pankreas, kandaki glikoz seviyesini kontrol etmek için daha fazla insülin salgılar ve bu durum bir süre kan şekerinin dengede tutulmasını sağlar. Ancak zamanla, pankreas bu aşırı üretimi sürdüremez hale gelir. İnsülin üretimi yetersiz kaldığında, kan şekeri düzeyleri kronik olarak yüksek seyreder ve bu durum T2DM'nin gelişimine yol açar (Bril & Cusi, 2018).

Genetik Faktörler ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve T2DM arasındaki ilişki sadece çevresel faktörlerle sınırlı değildir. Genetik faktörler de bu süreçte önemli bir rol oynar.

Özellikle IRS-1 (İnsülin Reseptörü Substrat-1) gibi genlerde meydana gelen mutasyonlar, insülin sinyal yolunda bozulmalara neden olarak hücrelerin insüline yanıt verme kapasitesini azaltır. Genetik yatkınlık, aile geçmişinde diyabet olan bireylerde T2DM gelişme riskini artırır.
IRS-1 mutasyonları gibi spesifik genetik varyasyonlar, insülin sinyal iletimini bozarak insülin direncini şiddetlendirir ve bu bireylerde T2DM gelişimini hızlandırır (McIntyre & Walker, 2002).

1.3. İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1)

1.3.1. IRS-1 Geninin Tanımı

İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) geni, insülin sinyal yolunda önemli bir rol oynayan bir proteini kodlayan genlerden biridir. Bu gen, hücre yüzeyinde bulunan insülin reseptörünün, hücre içi sinyal iletimini başlatmak ve bu sinyalleri çeşitli metabolik yollara iletmek için kritik bir rol oynar. İnsülin, kandaki glikozu düzenlemek için hücrelerdeki reseptörlere bağlandığında, IRS-1 proteini bu sinyalin hücre içine taşınmasında aracılık eder ve hücrenin insülin sinyaline yanıt vermesini sağlar. Bu süreç, glikozun hücre içine alınmasını ve enerji üretimi için kullanılmasını düzenleyen temel mekanizmalardan biridir (Celi ve ark., 2000).

IRS-1 proteini, insülin reseptörüne bağlandığında fosforile olan (fosfat grupları eklenen) bir proteindir. Bu fosforilasyon, hücre içi sinyal iletim kaskadını başlatan bir dizi olayın ilk adımıdır. IRS-1, sinyal iletiminde önemli bir "adaptör protein" olarak işlev görür. Adaptör proteinler, bir sinyal molekülünün etkisini hücre içindeki diğer moleküllere ileterek geniş bir yanıt oluşturulmasını sağlarlar. IRS-1'in fosforilasyonu, hücre içinde bir dizi protein kinazın aktive olmasına yol açar ve bu protein kinazlar, hücrelerin insüline verdiği metabolik yanıtları tetikler. Bu yanıtlar arasında glikoz taşıyıcı proteinlerin hücre zarına taşınması ve glikozun hücre içine alınması en önemlilerindendir (Myers & White, 1996).

IRS-1 geni, insan genomunda 2. kromozomda bulunur ve insülin sinyalleme yolunun en önemli bileşenlerinden biridir. IRS-1 proteininin etkinliği, vücudun insüline karşı yanıtının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Bu protein, özellikle insülinin metabolik etkilerinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. İnsülin sinyal yolu, hücrelerin enerji dengesini düzenler ve glikoz, yağ ve protein metabolizmasının kontrol edilmesinde önemli rol oynar. IRS-1 proteini bu sinyal yolunun önemli bir bileşeni olduğu için, genetik varyasyonlar ya da mutasyonlar bu sinyal yolunun etkinliğini ciddi şekilde bozabilir (Stoffel ve ark., 1993).

IRS-1 Gen Mutasyonları

IRS-1 geninde meydana gelen mutasyonlar veya polimorfizmler (genetik varyasyonlar), insülin sinyal yolunu olumsuz etkileyebilir ve bu da insülin direncine neden olabilir. Genetik varyasyonlar, IRS-1'in insülin reseptörüne bağlanma yeteneğini veya fosforilasyon kapasitesini bozabilir.

Bu bozulmalar, insülinin hücreler tarafından etkili bir şekilde kullanılamamasına ve kan şekerinin düzenlenememesine yol açar. IRS-1 genindeki mutasyonlar, insülin sinyal yolunda meydana gelen bozulmalar nedeniyle hücrelerin insüline yanıt verme kapasitesini düşürür ve glikozun hücre içine taşınmasını engeller (Almind ve ark., 1996).

Özellikle bazı yaygın IRS-1 mutasyonları, Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. Örneğin, Gly972Arg ve Ala513Pro gibi polimorfizmler, insülin sinyalleme etkinliğini azaltarak insülin direncine neden olabilir. Bu genetik varyasyonlar, özellikle belirli popülasyonlarda T2DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. IRS-1 mutasyonları, insülin reseptörüne gelen sinyalleri doğru şekilde iletemediği için insülin direnci gelişimine katkıda bulunur ve bu da zamanla kronik hiperglisemiye ve diyabete yol açar (Orkunoglu Suer ve ark., 2005).

IRS-1 geninin fonksiyonundaki bozulmalar, insülin sinyallerinin hücre içine ulaşmasını engeller ve hücrelerin insüline karşı direnç geliştirmesine neden olur. İnsülin direnci, vücudun insülin hormonuna yeterince yanıt verememesi durumudur ve IRS-1'in bozulması bu direncin başlıca nedenlerinden biri olabilir. IRS-1 geninde mutasyonlar veya azalmış ekspresyon seviyeleri, hücrelerin insülin tarafından uyarılmasını zorlaştırır ve bu da insülin direncini şiddetlendirir. İnsülin direnci, hücrelerin glikozu emme yeteneğini bozar, bu da kandaki glikoz seviyelerinin yükselmesine ve pankreasın daha fazla insülin üretmeye zorlanmasına neden olur (Paz ve ark., 2009).

IRS-1 geninin düzgün çalışmaması, hücrelerde glikoz taşıyıcılarının aktive olamamasına ve hücre zarına taşınamamasına yol açar. Sonuç olarak, hücreler enerji için gerekli olan glikozu yeterince alamaz ve bu da kandaki glikoz seviyesinin yüksek kalmasına neden olur. Bu bozulmuş insülin sinyali, uzun vadede insülin direncinin yanı sıra Tip 2 Diyabetes Mellitus gibi metabolik hastalıkların gelişimine yol açabilir.

IRS-1 genindeki bozulmalar sadece insülin direnci ile sınırlı kalmaz, aynı zamanda metabolik sendromun diğer bileşenlerini de etkileyebilir. Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi (kan yağlarındaki dengesizlikler) gibi risk faktörlerinin bir arada görüldüğü bir durumdur. IRS-1 gen mutasyonları, insülinin vücut üzerindeki etkilerini bozarak bu bileşenlerin hepsini etkileyebilir. Özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusunda meydana gelen bozulmalar, insülinin glikoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerini sınırlar ve bu da obezite, yüksek kan basıncı ve dislipidemi gibi metabolik komplikasyonlara yol açar (Mercado ve ark., 2002).

1.3.2. IRS-1 Gen Mutasyonları

İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) geni, insülin sinyallemesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan kritik bir gen olup, bu gende meydana gelen mutasyonlar ve polimorfizmler insülinin etkisini bozarak insülin direncine ve sonuçta Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) gelişimine yol açabilir. IRS-1 gen mutasyonları, genetik yatkınlık ve metabolik hastalıklar arasındaki bağlantıyı anlamak açısından önemli bir araştırma konusu olmuştur (Yousef ve ark., 2018).

IRS-1 geni, insülin reseptörü ile hücre içi sinyal yolları arasında bir köprü işlevi gören IRS-1 proteininin sentezlenmesini sağlar.

Bu protein, insülin sinyalinin hücre içinde iletilmesinde kilit bir role sahiptir. İnsülinin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması ile IRS-1 proteini fosforile olur ve sinyal kaskadı başlar.

Bu sinyalleme süreci glikozun hücre içine girmesini sağlayan GLUT-4 taşıyıcı proteinlerin hücre zarına taşınmasına yol açar. Ancak IRS-1 geninde meydana gelen mutasyonlar veya polimorfizmler (genetik varyasyonlar), bu sinyal iletim yolunda bozulmalara neden olur, bu da hücrelerin insüline karşı duyarsız hale gelmesine, yani insülin direncine yol açar (White, 1996).

IRS-1 geninde çeşitli mutasyonlar ve genetik polimorfizmler tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları insülin direnci ve T2DM riskinde önemli artışlarla ilişkilendirilmiştir. Bu genetik varyasyonlar, farklı popülasyonlarda ve etnik gruplarda farklı sıklıklarla görülse de, yaygın olarak araştırılan bazı mutasyonlar şunlardır:

IRS-1 genindeki en iyi bilinen ve en yaygın olarak incelenen polimorfizmlerden biri Gly972Arg (G972R) polimorfizmidir. Bu mutasyon, IRS-1 proteininin yapısındaki 972. pozisyonda bulunan glisin (Gly) amino asidinin arjinin (Arg) ile yer değiştirmesiyle oluşur. Gly972Arg mutasyonu, insülin sinyallemesinin bozulmasına ve hücrelerin insüline yanıt verme kapasitesinin düşmesine neden olur. Bu polimorfizm, insülin direnci ve T2DM ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Gly972Arg polimorfizmi, IRS-1 proteininin fosforilasyon etkinliğini azaltır ve bu da insülin reseptöründen gelen sinyallerin hücre içinde yeterince güçlü iletilmemesine yol açar. Bu mutasyonun olduğu bireylerde insülin duyarlılığı azalır ve hiperglisemi gelişme riski artar (McGettrick ve ark., 2005).

IRS-1 proteininin 513. pozisyonundaki alanin (Ala) amino asidinin prolin (Pro) ile yer değiştirmesi sonucu oluşur. Bu polimorfizm de insülin sinyallemesinde bozulmaya neden olur (Orkunoglu Suer ve ark., 2005).

IRS-1 geninde nadir görülen bir polimorfizm olan Ser307Asn, IRS-1 proteininde serin (Ser) yerine asparajin (Asn) amino asidinin geçmesiyle oluşur. Bu değişim, özellikle Asya popülasyonlarında daha yaygın olarak görülmektedir (Rui ve ark., 2001).

1.4. Real-Time PCR Yöntemi

1.4.1. Real-Time PCR'ın Tanımı

Real-Time PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu), DNA'nın belirli bölgelerinin çoğaltılmasını sağlarken, bu çoğaltım sürecini anlık olarak izleme imkânı veren bir moleküler biyoloji tekniğidir. Real-Time PCR, geleneksel PCR yöntemine dayanmakla birlikte, DNA amplifikasyonunun her döngüsünde oluşan ürün miktarını floresan markörler yardımıyla tespit ederek, sürecin gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlar.

Bu nedenle, amplifikasyon sürecinin her aşamasında DNA'nın çoğaltılıp çoğaltılmadığı veya ne kadar çoğaltıldığı hakkında bilgi verir. Özellikle genetik mutasyon tespiti, patojen tespiti, gen

ekspresyonu analizi ve kantitatif DNA ölçümleri gibi çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Bustin, 2005).

Real-Time PCR, kantitatif PCR (qPCR) olarak da adlandırılır, çünkü bu yöntem sadece belirli bir DNA sekansının varlığını belirlemekle kalmaz, aynı zamanda bu sekansın miktarını da belirleyebilir. Bu teknik, DNA'nın çoğaltılması esnasında floresan boya veya prob kullanarak, DNA miktarının her döngüde ölçülmesine olanak tanır. Böylece, amplifikasyon süreci tamamlanmadan önce bile kesin sonuçlar elde edilebilir. Real-Time PCR, diğer PCR tekniklerine kıyasla yüksek hassasiyet, hız ve doğruluk sağlar (Dymond, 2013).

Real-Time PCR, geleneksel PCR'ın temel ilkelerine dayanır, ancak iki önemli yenilik içerir:

1. DNA çoğaltım sürecinde floresan işaretleyicilerin kullanımı
2. Amplifikasyon ürününün anlık olarak izlenmesi ve ölçülmesi

Bu işlem dört temel aşamadan oluşur:

1. Denatürasyon: DNA'nın çift sarmal yapısı, yaklaşık 95°C sıcaklıkta denatüre edilir (ayrılır). Bu işlem, DNA'nın iki zincirinin birbirinden ayrılmasını sağlar ve her bir zincir, yeni bir DNA sentezi için kalıp görevi görür.
2. Anneling (Primerlerin Bağlanması): Sıcaklık yaklaşık 50-65°C'ye düşürüldüğünde, PCR için kullanılan özgül primerler, hedef DNA bölgesine bağlanır. Bu primerler, DNA polimeraz enziminin çoğaltım başlatması gereken yeri belirler.
3. Elongasyon (Uzama): DNA polimeraz enzimi, primerlerin bağlandığı noktadan itibaren hedef DNA bölgesini çoğaltır. Bu adımda, enzimin aktivitesine bağlı olarak hedef DNA'nın kopyası oluşturulur. Bu aşamada, Taq polimeraz gibi ısıya dayanıklı DNA polimeraz enzimleri kullanılır.
4. Floresan Tespit ve Amplifikasyon: İşlemin her döngüsünde, çoğaltılan DNA miktarı floresan boya veya prob kullanılarak tespit edilir. Floresan işaretleyici, amplifikasyon sırasında DNA miktarına orantılı olarak sinyal verir. Real-Time PCR cihazı, bu floresan sinyali algılar ve amplifikasyonun her döngüsünde DNA miktarını hesaplar.

Real-Time PCR'ın en önemli unsurlarından biri, DNA amplifikasyonunu izlemek için kullanılan floresan işaretleyicilerdir. Bu işaretleyiciler, DNA çoğaltımı sırasında ortaya çıkan sinyallerin tespiti için kullanılır. İki yaygın floresan tespit yöntemi şunlardır:

En yaygın kullanılan boya SYBR Green'dir. Bu boya, çift sarmallı DNA'ya bağlanır ve floresan sinyal verir. DNA çoğaldıkça sinyalin şiddeti artar. Ancak, bu yöntemde spesifik olmayan bağlanmalar da sinyal verebilir, bu nedenle dikkatli analiz gerektirir.

Daha spesifik bir yöntem olan prob bazlı tespitlerde, genellikle TaqMan probları kullanılır.

Bu problar, hedef DNA sekansına spesifik olarak bağlanan kısa oligonükleotid dizileridir. Problar, 5' ucunda bir floresan raporlayıcı (reporter) ve 3' ucunda bir söndürücü (quencher) molekül taşır. DNA sentezi sırasında polimeraz enzimi probu ayırdığında, floresan sinyali açığa çıkar ve bu sinyal Real-Time PCR cihazı tarafından tespit edilir. Prob bazlı yöntemler, daha spesifik sonuçlar sunar ve yanlış pozitif sonuçlar verme olasılığı daha düşüktür.

Real-Time PCR'da her döngüde elde edilen floresan sinyal, DNA'nın çoğaltılma miktarıyla doğru orantılıdır. Bu veriler, **çizelge eğrisi (amplifikasyon eğrisi)** olarak adlandırılan bir grafikte toplanır. Bu grafik, DNA'nın amplifikasyon sürecindeki ilerlemeyi gösterir. Amplifikasyon eğrisinde, floresan sinyalinin arttığı noktaya **eşik döngüsü (Ct veya Cq)** adı verilir. Ct değeri, DNA'nın ne kadar erken çoğaltıldığını gösterir ve bu değer düşükse, DNA'nın başlangıç miktarının fazla olduğunu işaret eder. Ct değeri, Real-Time PCR'ın kantitatif analizinde kullanılan en önemli parametrelerden biridir. Ct değerine dayalı olarak, başlangıçtaki DNA miktarı hesaplanabilir ve bu da gen ekspresyon düzeylerinin veya DNA kopya sayısının hassas bir şekilde ölçülmesini sağlar.

Real-Time PCR, birçok farklı bilimsel ve klinik alanda yaygın olarak kullanılır:

Real-Time PCR, kalıtsal genetik bozuklukların teşhisinde kullanılır. Spesifik mutasyonların veya genetik varyantların tespit edilmesi, hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynar.

Bakteri, virüs ve mantar gibi patojenlerin tespitinde Real-Time PCR önemli bir yöntemdir. COVID-19 pandemisi sırasında SARS-CoV-2 virüsünün tespiti için yaygın olarak kullanılmıştır.

Real-Time PCR, belirli bir hücre veya dokudaki gen ekspresyon düzeylerini ölçmek için kullanılır. Hücrelerin farklı koşullarda nasıl davrandığına dair bilgi verir.

DNA miktarının kesin ve hassas bir şekilde ölçülmesi gereken çalışmalarda Real-Time PCR kullanılır. Örneğin, kanser hücrelerinin genomundaki kopya sayısı varyasyonlarının belirlenmesi bu teknikle yapılabilir.

Real-Time PCR, genetik mutasyonların yol açtığı ilaç direnci ve tolerans durumlarının tespiti için de kullanılabilir. Özellikle HIV ve kanser tedavilerinde hastaların genetik profillerinin belirlenmesinde önemlidir.

Amplifikasyon sürecini gerçek zamanlı olarak izleyebilmesi, klasik PCR yöntemlerine kıyasla daha hızlı sonuçlar alınmasını sağlar. Ayrıca, yüksek hassasiyete sahiptir ve çok düşük miktarlardaki DNA veya RNA'yı tespit edebilir.

DNA'nın başlangıç miktarını belirleyebilme yeteneği, gen ekspresyon düzeyleri veya patojen yükü gibi kantitatif ölçümler yapmayı mümkün kılar.

Prob bazlı tespit yöntemleri, spesifik DNA dizilerinin tespit edilmesinde yüksek doğruluk sağlar ve yanlış pozitif sonuçların önüne geçer.

Real-Time PCR cihazları ve kullanılan kimyasallar, geleneksel PCR'a göre daha pahalıdır.

Her hedef DNA bölgesi için özgül primer ve prob tasarlanması gereklidir, bu da ön hazırlık aşamasını daha karmaşık hale getirir.

Sonuç olarak, Real-Time PCR, yüksek hassasiyeti, hız ve doğruluğu sayesinde modern moleküler biyolojinin vazgeçilmez bir aracı haline gelmiştir. Genetik hastalıkların tespiti, enfeksiyonların belirlenmesi ve kantitatif analizler gibi birçok alanda önemli bir yere sahip olan bu teknik, bilimsel araştırmaların yanı sıra klinik uygulamalarda da geniş bir kullanım alanı bulmuştur. (Navarro ve ark.,2015)

1.4.2. Real-Time PCR'ın Kullanım Alanları

Real-Time PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu), DNA ve RNA bazlı analizlerin yüksek hassasiyetle gerçekleştirilebilmesini sağlayan güçlü bir teknolojidir. DNA'nın belirli bölgelerinin çoğaltılmasını ve bu süreçte ortaya çıkan ürün miktarının floresan sinyalleri ile anlık olarak izlenebilmesini sağlar. Bu özellikleri, Real-Time PCR'ı birçok farklı bilimsel, tıbbi ve endüstriyel alanda önemli bir araç haline getirmiştir. Aşağıda, Real-Time PCR'ın başlıca kullanım alanları detaylı olarak açıklanmıştır. (Bustin, 2005).

Real-Time PCR, kalıtsal genetik hastalıkların tespitinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Genetik bozukluklar genellikle DNA'da meydana gelen mutasyonlar veya genetik varyasyonlar nedeniyle oluşur. Real-Time PCR, bu mutasyonların veya genetik varyantların hassas bir şekilde tespit edilmesini sağlar. Özellikle belirli bir hastalığa neden olabilecek genetik değişikliklerin belirlenmesinde ve bu mutasyonların frekanslarının kantitatif olarak analiz edilmesinde kullanılır. (Morlan ve ark, 2009).

Kalıtsal Genetik Bozukluklar: Real-Time PCR, kistik fibrozis, orak hücre anemisi, Tay-Sachs hastalığı gibi tek gen hastalıklarının tespiti için kullanılır. Bu hastalıklar, belirli bir genetik mutasyonun varlığına dayanır ve bu mutasyonların tespitinde Real-Time PCR yüksek hassasiyet sağlar.

Genetik Mutasyonların Analizi: Belirli genlerdeki küçük DNA değişiklikleri (nokta mutasyonları, insersiyonlar, delesyonlar) Real-Time PCR ile tespit edilebilir. Bu, kanser genetiği gibi alanlarda belirli mutasyonların teşhisi için çok önemlidir.

Real-Time PCR, gen ekspresyonunun kantitatif olarak analiz edilmesinde kullanılır. Bu yöntemle, hücrelerde belirli genlerin ne düzeyde ifade edildiği (eksprese edildiği) ölçülür. Gen ekspresyon analizleri, hücrelerin belirli koşullar altında nasıl tepki verdiğini incelemek için kullanılır ve bu da biyolojik araştırmalar, kanser biyolojisi, immünoloji ve nörolojik hastalıkların incelenmesinde kritik bir rol oynar.

1.5. Çalışmanın Amacı ve Hipotez

1.5.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın temel amacı, Çukurova Bölgesi'nde yaşayan Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastalarında İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) geninde bulunan Gly972Arg mutasyonunun varlığını ve bu mutasyonun insülin direnci ile olan ilişkisini araştırmaktır. IRS-1 geni, insülin sinyal iletiminde kritik bir rol oynayan bir proteini kodlar ve bu gende meydana gelen Gly972Arg mutasyonu, insülin direncine yol açarak T2DM gelişiminde önemli bir genetik risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu mutasyon, insülin sinyalleme mekanizmasını bozarak, hücrelerin insüline yanıt verme kapasitesini azaltabilir ve bu da glikoz metabolizmasında bozulmalara yol açar.

Çalışmanın ana hedefi, Çukurova Bölgesi'nde T2DM hastalarında IRS-1 Gly972Arg mutasyonunun varlığını tespit etmek ve bu mutasyonun insülin direnci ile nasıl bir ilişki içinde olduğunu incelemektir. Bu bağlamda, Real-Time PCR yöntemi kullanılarak Gly972Arg mutasyonu üzerinde odaklanılacaktır.

Çalışmanın spesifik hedefleri şunlardır:

1. Gly972Arg Mutasyonunun Tespiti: Çalışmanın ilk ve ana amacı, Çukurova Bölgesi'nde yaşayan T2DM hastalarında ve kontrol grubunda IRS-1 genindeki Gly972Arg mutasyonunu tespit etmektir. Bu mutasyonun varlığı, insülin sinyallemesinde önemli bir bozulmaya yol açabilir. Bu çalışmada, Real-Time PCR yöntemi kullanılarak Gly972Arg mutasyonunun varlığı kesin olarak belirlenecektir.
2. Gly972Arg Mutasyonunun İnsülin Direnci ile İlişkisi: Tespit edilen Gly972Arg mutasyonunun, T2DM hastalarında insülin direnci ile ilişkisini incelemek ikinci bir amaçtır. İnsülin direnci, T2DM'nin gelişiminde anahtar bir rol oynar ve Gly972Arg mutasyonunun bu dirence katkı sağlayıp sağlamadığı araştırılacaktır. Mutasyonun varlığı, hastaların kan şekeri regülasyonları üzerindeki etkileri ile değerlendirilecektir.
3. Mutasyonun Klinik Sonuçları: IRS-1 Gly972Arg mutasyonunun varlığının, T2DM hastalarının klinik seyri üzerindeki etkilerini değerlendirmek de çalışmanın önemli bir amacıdır. Mutasyonun varlığı ile hastaların kan şekeri seviyeleri, insülin duyarlılığı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve diğer klinik parametreler arasındaki ilişkiler analiz edilecektir. Bu klinik parametreler, mutasyonun T2DM'nin şiddeti ve ilerleyişi üzerindeki etkilerini anlamak için değerlendirilecektir.
4. Bölgesel Genetik Farklılıkların Belirlenmesi: Çukurova Bölgesi gibi etnik ve coğrafi çeşitliliğe sahip bir popülasyonda Gly972Arg mutasyonunun frekansını ve dağılımını incelemek, çalışmanın başka bir hedefidir. Bu bölgesel genetik farklılıkların T2DM'nin gelişiminde nasıl bir etkisi olduğu incelenecektir. Bölgede bu mutasyonun frekansı,

diğer popülasyonlarla karşılaştırılarak genetik varyasyonların rolü üzerine yeni bilgiler sağlanacaktır.

5. Genetik ve Kişiselleştirilmiş Tedavi İlişkisi: Gly972Arg mutasyonunun varlığının tespit edilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Mutasyonun varlığına göre hastaların insülin direnci tedavisinde farklı stratejiler uygulanabilir. Örneğin, bu mutasyona sahip bireylerde insülin duyarlılığını artıran tedavi yöntemleri daha etkin olabilir. Bu nedenle, çalışma sonuçları, T2DM tedavisinde genetik analizlerin önemini vurgulamayı amaçlamaktadır.

Özetle çalışmanın amacı, Çukurova Bölgesi'nde T2DM hastalarında IRS-1 Gly972Arg mutasyonunun varlığını tespit ederek, bu mutasyonun insülin direnci ve hastalığın klinik seyri üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu amaç doğrultusunda elde edilecek bulgular, Gly972Arg mutasyonunun T2DM'nin genetik temellerine nasıl katkıda bulunduğunu ve bu mutasyonun kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinde nasıl kullanılabileceğini ortaya koymayı hedeflemektedir.

1.5.2. Çalışmanın Hipotezi

Bu çalışmanın temel hipotezi, İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) geninde bulunan Gly972Arg mutasyonunun, Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastalarında insülin direnci ile ilişkili olduğudur. IRS-1 genindeki Gly972Arg mutasyonu, insülin sinyal yolunda kritik bir rol oynayan IRS-1 proteininin yapısında bir değişiklik meydana getirir ve bu değişikliğin, insülin sinyallerinin hücre içine düzgün bir şekilde iletilmesini engelleyerek insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çalışmanın hipotezi, bu mutasyonun Çukurova Bölgesi'nde yaşayan T2DM hastalarında var olabileceği ve bu mutasyonun insülin direncinin gelişiminde önemli bir genetik risk faktörü olabileceği yönündedir.

Hipotezin Temel Dayanakları şunlardır:

1. IRS-1 Gly972Arg Mutasyonunun İnsülin Sinyal Yolağını Bozduğu Hipotezi: IRS-1 proteini, insülinin hücre içi etkilerini başlatmak için gerekli olan sinyal yollarında kritik bir rol oynar. Gly972Arg mutasyonunun, IRS-1 proteininin fosforilasyon ve etkileşim yeteneğini bozarak, insülin reseptöründen gelen sinyallerin hücre içine etkin bir şekilde iletilmesini engellediği varsayılmaktadır. Bu bozulan sinyal iletimi, hücrelerin insüline karşı duyarlılığını azaltarak insülin direncine yol açar.Çalışmanın hipotezi, Çukurova Bölgesi'ndeki T2DM hastalarında bu mutasyonun varlığının insülin direncine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir.
2. Mutasyonun T2DM'nin Klinik Seyri ile İlişkili Olduğu Hipotezi: Gly972Arg mutasyonunun, T2DM hastalarında sadece insülin direncine değil, aynı zamanda hastalığın klinik sonuçlarına da etki edebileceği hipotez edilmektedir. Mutasyonun, kan

şekeri kontrolünü zorlaştırarak, daha yüksek insülin seviyeleri ve daha kötü glisemik kontrol ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

3. Bu mutasyona sahip hastalarda insülin direncinin daha şiddetli seyredeceği ve buna bağlı olarak T2DM'nin klinik belirtilerinin daha ağır olacağı öngörülmektedir (Stumvoll ve ark., 2001).
4. Çukurova Bölgesi'nde Gly972Arg Mutasyonunun Yüksek Frekansta Olabileceği Hipotezi: Çukurova Bölgesi, genetik çeşitlilik açısından zengin bir bölge olup, bölgesel genetik farklılıkların T2DM ve insülin direnci üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın hipotezi, bu mutasyonun Çukurova Bölgesi'ndeki T2DM hastalarında diğer popülasyonlara kıyasla daha yüksek frekansla görülebileceği yönündedir. Bu hipotez, bölgedeki genetik ve çevresel faktörlerin hastalık gelişimi üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik yeni bilgiler sağlamayı hedeflemektedir.
5. IRS-1 Gly972Arg Mutasyonunun Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımlarına Etkisi: Çalışmanın hipotezine göre, IRS-1 Gly972Arg mutasyonu, T2DM tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Mutasyonun varlığına dayalı olarak, insülin duyarlılığını artırmaya yönelik spesifik tedavi stratejilerinin uygulanması daha etkili olabilir. Bu mutasyona sahip bireylerde insülin tedavisi ve insülin duyarlılığını artıran farmakolojik müdahalelerin, kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı olarak tercih edilebileceği hipotez edilmektedir.

Hipotezin test edilmesi

Bu hipotezleri test etmek için, Çukurova Bölgesi'nde yaşayan T2DM hastalarından ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen DNA örneklerinde Real-Time PCR yöntemi kullanılarak Gly972Arg mutasyonu tespit edilecektir. Hipotezin doğrulanması için:

Gly972Arg mutasyonu taşıyan hastalarda insülin direncinin daha yüksek olup olmadığı,mutasyona sahip hastaların klinik parametrelerinde (kan şekeri seviyeleri, insülin düzeyleri, HbA1c değerleri) belirgin farklar olup olmadığı ve mutasyonun Çukurova Bölgesi'nde yaygın olup olmadığı, incelenecektir. Hipotezin doğrulanması durumunda, bu mutasyonun T2DM riskini artıran genetik bir belirteç olarak kullanılabileceği ve hastalığın genetik temellerine dair önemli bilgiler sağlayacağı öngörülmektedir.

Özetle, çalışmanın hipotezi, IRS-1 Gly972Arg mutasyonunun Çukurova Bölgesi'nde yaşayan T2DM hastalarında var olduğu ve bu mutasyonun insülin direncine, hastalığın klinik seyrine ve tedaviye yanıtına önemli etkilerinin olduğu yönündedir. Bu hipotezin doğrulanması, T2DM'nin genetik yatkınlıklarına dair yeni bilgilerin elde edilmesine ve hastalığın yönetimi için kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

1.6. Çukurova Bölgesi ve Genetik Çalışmalar

1.6.1. Çukurova Bölgesi'nin Genetik Yapısı

Çukurova Bölgesi, Türkiye'nin güneyinde yer alan, geniş ve bereketli topraklarıyla bilinen bir coğrafyadır. Bu bölge, tarih boyunca çeşitli medeniyetlerin kesişme noktası olmuş, çok sayıda etnik grup ve kültürün bir arada yaşadığı bir yer haline gelmiştir. Coğrafi konumu, iklimi ve tarihsel olarak farklı etnik grupların göç hareketleri, Çukurova Bölgesi'ni genetik çeşitlilik açısından zengin ve özgün bir yapıya kavuşturmuştur. Çukurova'nın genetik yapısı, bölgedeki genetik araştırmalar açısından önemli fırsatlar sunmaktadır, zira genetik çeşitlilik, hastalıkların yayılma ve gelişim hızını etkileyen temel faktörlerden biridir. (Güran, 2015).

IRS-1 (İnsülin Reseptörü Substrat-1) geni, insülin sinyallemesinde önemli rol oynayan bir gendir ve bu genin mutasyonları, insülin direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişimi ile yakından ilişkilidir. Çukurova Bölgesi'ndeki genetik çeşitlilik, IRS-1 genindeki mutasyonların (özellikle Gly972Arg mutasyonu) bölgede ne kadar yaygın olduğunu ve bu mutasyonların insülin direnci üzerindeki etkilerini anlamak açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Gly972Arg mutasyonu, insülin sinyal yolunun etkinliğini bozarak T2DM gelişimine katkıda bulunan önemli bir genetik varyasyondur. Çukurova gibi genetik çeşitliliğin yüksek olduğu bir bölgede bu mutasyonun frekansının farklı popülasyonlara kıyasla daha yüksek veya farklı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın bu mutasyonu incelemesi, bölgedeki genetik yapının T2DM gelişiminde nasıl bir rol oynadığını ortaya koyacaktır.

Çukurova'daki genetik çeşitliliğin bir sonucu olarak, IRS-1 gibi genlerdeki mutasyonlar farklı bireylerde farklı şekillerde etkili olabilir. Bu nedenle, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları geliştirmek için bölgesel genetik farklılıkların dikkate alınması önemlidir. Özellikle IRS-1 Gly972Arg mutasyonunun yaygın olduğu bireylerde, insülin duyarlılığını artıran spesifik tedavi stratejileri geliştirilebilir.

Çukurova Bölgesi, hem Türkiye'de hem de dünya genelinde genetik çalışmalar için önemli bir bölge olarak kabul edilmektedir. Bölgenin genetik yapısının incelenmesi, özellikle bölgeye özgü hastalıkların ve genetik varyasyonların anlaşılmasına büyük katkı sağlayabilir. Bu bölgedeki genetik çalışmalar, sadece T2DM gibi metabolik hastalıkların değil, aynı zamanda diğer genetik bozuklukların ve çevresel faktörlerle genetik etkileşimlerin araştırılmasında da kritik bir rol oynayacaktır. (Orkunoglu Suer ve ark., 2005).

Çukurova gibi genetik açıdan çeşitli bir bölgede yapılan çalışmalar, dünya genelindeki genetik araştırmalarla karşılaştırılarak bölgesel farklılıkların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu bölgesel farklılıklar, genetik mutasyonların sıklığını, yayılımını ve hastalıklarla olan ilişkisini anlamak için önemli veriler sağlar.

Çukurova'daki popülasyon genetiği çalışmaları, genetik varyasyonların popülasyon içindeki dağılımını, mutasyonların hastalık riskini nasıl etkilediğini ve bireylerin genetik yapılarına bağlı

olarak farklı tedavi yaklaşımlarına nasıl yanıt verdiğini anlamamıza yardımcı olur. Bölgesel genetik çalışmalar, T2DM gibi hastalıkların önlenmesinde ve yönetilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

1.6.2. Bölgesel Genetik Çalışmaların Önemi

Bölgesel genetik çalışmalar, belirli bir popülasyonun genetik yapısının hastalıkların gelişimindeki rolünü anlamak için son derece kritiktir. Bu tür çalışmalar, bir popülasyonun genetik yapısının bölgesel özelliklerini, genetik mutasyonların sıklığını, genetik ve çevresel etkileşimleri ortaya çıkararak, hastalıkların daha etkili bir şekilde önlenmesi ve tedavi edilmesi için önemli bilgiler sağlar. Çukurova Bölgesi gibi genetik çeşitliliğin yüksek olduğu bölgelerde yapılan genetik araştırmalar, bu bölgedeki halkın sağlık durumunu iyileştirmek ve daha kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşımlar geliştirmek açısından büyük önem taşır. (Cooper, 2003).

Bölgesel genetik çalışmalar, belirli popülasyonlarda hastalık yatkınlığına neden olabilecek genetik varyasyonları ve mutasyonları ortaya çıkarır. Belirli bir coğrafyada yaşayan insanların genetik yapıları, hastalıklara karşı farklı düzeylerde risk taşır. Bu riskler, genetik faktörlerle çevresel etkenlerin etkileşimiyle şekillenir. Genetik varyasyonların belirlenmesi, bu popülasyonların hastalıklara olan duyarlılıklarını anlamak için kritik öneme sahiptir.

Genetik Hastalıkların Sıklığı: Her popülasyonun genetik yapısı, o toplulukta belirli hastalıkların daha sık görülmesine neden olabilir. Örneğin, Akdeniz bölgesinde sıkça görülen Akdeniz anemisi gibi kalıtsal hastalıklar, bölgenin genetik yapısıyla doğrudan ilişkilidir. Çukurova Bölgesi gibi genetik çeşitliliği yüksek olan bölgelerde, bölgeye özgü genetik yatkınlıkların belirlenmesi, bu hastalıkların kontrol altına alınmasında önemli bir adımdır.

Genetik Mutasyonların Popülasyona Özgü Dağılımı: Bölgesel genetik çalışmalar, belirli gen mutasyonlarının o bölgede ne sıklıkla görüldüğünü ortaya koyar. Örneğin, IRS-1 genindeki Gly972Arg mutasyonu gibi belirli mutasyonlar, bazı bölgelerde daha yaygın olabilir ve bu mutasyonların insülin direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) gibi hastalıklarla ilişkisi, bölgesel araştırmalar sayesinde daha net anlaşılabilir.

Genetik faktörler, çevresel faktörlerle etkileşime girerek hastalıkların gelişimini ve şiddetini etkileyebilir. Bölgesel genetik çalışmalar, bir popülasyonun genetik yapısının çevresel etmenlerle nasıl etkileşimde bulunduğunu anlamak için benzersiz fırsatlar sunar. Beslenme alışkanlıkları, iklim, yaşam tarzı, sosyoekonomik durum gibi çevresel faktörler, genetik faktörlerle birleşerek belirli hastalıkların yaygınlığını artırabilir.

Çukurova gibi sıcak bir iklime sahip bölgelerde, fiziksel aktivitenin az olması, beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve artan obezite oranları gibi çevresel faktörler, genetik olarak T2DM'ye yatkın bireylerde hastalık riskini artırabilir. Bu nedenle, bölgesel genetik çalışmalar, genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimleri anlamak için büyük önem taşır. (Albegali ve ark., 2019).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. IRS-1 gen mutasyonları üzerine yapılan çalışmalar

Pakistan Popülasyonunda IRS-1 Gen Mutasyonları

Pakistan'da yapılan bu çalışmada Pakistan'ın Lahore bölgesinden 322 katılımcı üzerinde IRS-1 rs1801278 (Gly972Arg) polimorfizmi incelenmiştir. Metod olarak PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Kısıtlama Parça Uzunluğu Polimorfizmi) kullanılarak genotip dağılımı ve alel frekansları tespit edilmiştir. Sonuçlar, Gly972Arg polimorfizmini taşıyan bireylerde insülin direncinin (IR) ve tip 2 diyabet (T2DM) gelişiminin arttığını göstermiştir.

Ayrıca, mutasyonu taşıyan bireylerde diyabet gelişme riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (OR 17.61, CI %95, $p < 0.001$) (Albegali ve ark., 2019).

Mısır'da yapılan bu çalışma IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin insülin direnci ve sülfonilüre (SU) tedavisine yanıt arasındaki ilişkiyi incelemiştir. 81 T2DM hastası iki gruba ayrılmıştır: SU tedavisine yanıt verenler ve yanıt vermeyenler. Ayrıca insülin direncine sahip ve sahip olmayan hastalar da değerlendirilmiştir. Metod olarak TaqMan allelik diskriminasyon testi kullanılarak genotipleme yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları, GA + AA genotipinin SU tedavisine yanıt vermeyen grupta daha yüksek oranda görüldüğünü ve bu bireylerin insülin direncine daha yatkın olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, Gly972Arg polimorfizminin SU tedavisine yanıtı etkileyen önemli bir genetik faktör olduğunu ortaya koymuştur (Omar ve ark., 2021).

Bosna Hersek'teki çalışma, IRS-1 rs7578326 ve rs4675095 polimorfizmlerinin tip 2 diyabet (T2DM) ve insülin direnci (IR) ile olan ilişkisini incelemiştir. Çalışmaya 390 diyabet hastası ve 252 kontrol grubu dahil edilmiştir. Genotip analizleri Mass Array Sequenom iPlex platformu ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, rs7578326 ve rs4675095 varyantlarının açlık glukoz (FG), açlık insülin (FI) ve HOMA-IR değerlerinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Özellikle rs7578326 varyantının FI ve HOMA-IR ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca rs2943641 C alelinin, diyabetik olmayan bireylerde daha düşük FG ve HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Mahmutović ve ark., 2019).

İran'da yapılan bu çalışma, yeni teşhis konmuş tip 2 diyabet hastalarında IRS-1 Gly971Arg polimorfizminin insülin direnci ve diyabet gelişimi ile ilişkisini araştırmıştır. Çalışmada 114 yeni diyabet tanısı almış hasta ve 118 sağlıklı kontrol grubu yer almıştır. Genetik analiz PCR-RFLP yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, Gly971Arg polimorfizmine sahip bireylerin diyabet geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu (OR 3.74) ortaya koymuştur. Ancak, bu polimorfizm ile yüksek vücut kitle indeksi (BMI) veya insülin direnci arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır (Shakeri ve ark., 2019).

Bir diğer çalışmada, IRS-1 geninde üç yeni mutasyon (I65S, R66S ve G86R) keşfedilmiştir. Bu mutasyonların IRS-1 proteininin fosfotirosin bağlama bölgesinde (PTB domain) önemli yapısal değişikliklere yol açtığı gözlemlenmiştir. Moleküler modelleme çalışmaları, bu mutasyonların

insülin reseptörü (IR) ile etkileşimleri etkileyerek insülin sinyallemesinin bozulmasına neden olduğunu ve bu durumun insülin direnci ve T2DM gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Veeraragavulu ve ark., 2019).

Mısır'da yapılan bir araştırmada, IRS-1 genindeki r.2963G>A polimorfizminin insülin direnci ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, 100 T2DM hastası ve 120 sağlıklı birey karşılaştırılmış ve GA + AA genotiplerinin T2DM grubunda daha yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir. Bu genotiplerin insülin direnci riskini artırdığı ve diyabet gelişimini hızlandırdığı tespit edilmiştir. Logistic regresyon analizleri, bu genotiplerin yüksek açlık plazma insülin seviyeleri ve HOMA-IR ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Yousef ve ark., 2018).

Benzer şekilde, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin T2DM gelişimi üzerindeki etkilerini meta-analiz yoluyla değerlendiren bir çalışmada, bu polimorfizmin genotiplerinin hastalık riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. 2462 T2DM hastası ve 2012 kontrolü içeren bu meta-analiz, GG ve GA genotiplerinin hastalıkla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Bakhtiyari ve ark., 2015).

Malezya'da yapılan bir başka prospektif kohort çalışmasında ise, IRS-1 ve IRS-2 gen polimorfizmlerinin, T2DM hastalarında şiddetli/akut hiperglisemi dönemlerinde glisemik kontrol üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada PCR-RFLP yöntemi kullanılarak genotiplendirme yapılmış ve genetik varyantların glisemik kontrol üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (Huri ve ark., 2014).

Suudi Arabistan'da yürütülen çalışmalarda ise, IRS-1 rs1801278 ve rs2943641 polimorfizmlerinin T2DM ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. 376 T2DM hastası ve 380 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan genotipleme çalışmasında, her iki polimorfizmin de diyabet riskini artırdığı ve insülin direnci ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (Alharbi ve ark., 2014).

Ukrayna'da IRS-1 rs2943640 polimorfizminin T2DM, obezite ve hipertansiyon ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve bu gen varyantının, hastalık ve ilişkili komplikasyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur. C alleli taşıyan bireylerin, kombinasyon halinde bu durumları geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Vivsiana ve ark., 2021).

Polonya'da gerçekleştirilen bir araştırma, IRS-1 Gly972Arg ve IRS-2 Gly1057Asp polimorfizmlerinin obez hamile kadınlarda değerlendirilmesine odaklanmıştır. Bu araştırmada, IRS-1 Gly972Arg varyantının obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Polimorfizmin BMI ve bel-kalça oranı üzerindeki etkisi incelenmiş ve bu varyantı taşıyan bireylerde artmış obezite riski olduğu kaydedilmiştir (Górska ve ark., 2020).

Bu çalışmada, genetik yatkınlık ve yaşam tarzı faktörlerinin birleşiminin T2DM gelişiminde ne kadar önemli bir rol oynadığı incelenmiştir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) son yıllarda büyük bir ivme kazanmış ve T2DM ile ilişkili 65'ten fazla genetik lokus tespit edilmiştir. Bu genetik lokuslar, diyabet riski tahmininde kullanılabilecek genetik risk skorlarının (GRS) oluşturulmasına imkan tanımıştır. Bu risk skorları, bir bireyin belirli genetik varyantları taşıma

durumuna göre hesaplanarak, o bireyin hastalık geliştirme riskini öngörmekte kullanılmaktadır. Bu çalışma, T2DM gelişim riskini öngörmede GRS kullanımıyla bireylerin yaşam tarzı müdahalelerine yanıtlarının değerlendirildiğini göstermiştir. Ancak, genetik risk profiline dair bilgilendirmenin bireylerin yaşam tarzı değişiklikleri yapma motivasyonunu artırmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yüksek genetik risk taşıyan bireylerde yaşam tarzı müdahalelerinin daha etkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, genetik bilginin, bireysel müdahalelerin kişiselleştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Hivert ve ark., 2014).

Koreli yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen bu çalışma, klinik ve genetik faktörleri birleştirerek T2DM gelişim riskini öngören bir model geliştirmeyi amaçlamıştır. Çalışmada, 40-69 yaş aralığındaki 10.000'den fazla katılımcı üzerinde 10 yıl boyunca yapılan takip verileri kullanılmıştır. Katılımcıların genotipleri, T2DM ile ilişkili olduğu bilinen belirli tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) temel alınarak analiz edilmiştir. Bulgular, PTPRG, RIC1, TMED2, ADAM12 ve CGNL1 genlerindeki varyantların T2DM riskini artırdığını göstermiştir. Çalışmada, bu SNP'lerin klinik risk faktörleri ile birleştirildiği modelin, yalnızca klinik faktörlere dayalı modele göre daha yüksek bir öngörü doğruluğuna sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu modelin çeşitli zaman noktalarındaki c-indeks değerlerinin, genetik faktörlerin eklendiği durumda daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak, genetik ve klinik risk faktörlerinin birlikte ele alındığında, T2DM riskini öngörmede daha etkili sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Kim ve ark., 2019).

Bu çalışma, T2DM ve komplikasyonlarının gelişiminde genetik faktörlerin rolünü detaylandırmaktadır. Dünya genelinde diyabetin hızla artması ve komplikasyonların artan mortaliteye ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olması, genetik araştırmaların önemini artırmaktadır. GWAS çalışmaları sayesinde, T2DM ve komplikasyonlarıyla ilişkilendirilen 100'den fazla gen ve 700'den fazla polimorfizm tanımlanmıştır. Çalışma, diyabet komplikasyonları üzerinde genetik faktörlerin önemli bir etki gösterdiğini ve mikro ile makrovasküler komplikasyonların, diyabetle ortak genetik temelleri paylaştığını ortaya koymaktadır. Yeni nesil biyobankaların ve dünya çapında toplanan büyük veri setlerinin kullanılmasıyla, genetik keşiflerin arttığı ve bu keşiflerin gelecekte diyabet yönetiminde önemli bir yere sahip olacağı ifade edilmektedir (Cole ve Florez, 2020).

Çin'de yapılan bu vaka-kontrol çalışmasında, interlökin-10 (IL-10) geninin belirli polimorfizmlerinin T2DM riskini artırdığı bulunmuştur. Çalışmada, IL-10 genindeki -1082G/A, -819C/T ve -592C/A polimorfizmleri incelenmiştir. Çalışmaya 228 T2DM hastası ve 240 sağlıklı kontrol katılmıştır. PCR-RFLP yöntemi kullanılarak yapılan analizlerde, IL-10 -592C/A polimorfizmine sahip bireylerin T2DM geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Genetik varyantların, erken tarama ve risk değerlendirmede biyomarker olarak kullanılabileceği ve bu genetik bilginin özellikle yüksek riskli bireylerde hastalık gelişimini önleyici stratejilerin uygulanmasında önemli bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür (Dong ve ark., 2016).

Macaristan’da yapılan bu araştırma, genetik varyantların ve diğer risk faktörlerinin T2DM'nin başlangıç yaşı üzerindeki etkisini incelemektedir. 881 T2DM hastası ve 1415 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, 23 farklı SNP analiz edilmiştir. Bu SNP’lerin yaşla ilişkili olarak T2DM başlangıcını etkilediği ve yüksek genetik risk skoruna sahip bireylerin, T2DM'ye daha erken yaşta yakalandığı belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, genetik varyantların bireylerin T2DM gelişme zamanlamasını etkileyebileceğini ve bu bilgiyle yüksek riskli bireylerin erken dönemde izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Pikó ve ark., 2020)

Hindistan’da yapılan bu çalışma, T2DM ve ilişkili komplikasyonların gelişiminde belirli genlerdeki polimorfizmlerin rolünü araştırmıştır. Yedi farklı genin (örneğin, CAPN10, ADIPOQ, APOE) T2DM ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada, bu genlerdeki polimorfizmlerin hastalık riskini artırdığı ve komplikasyonların gelişiminde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca, bu genetik varyantların, farklı popülasyonlarda farklı etkiler gösterebileceği ve daha geniş bir örneklem üzerinde çalışılmasının gerektiği belirtilmiştir (Cheekurthy ve ark., 2016).

Bu çalışmada, T2DM'nin patogenezinde genetik ve epigenetik faktörlerin etkisi ayrıntılı olarak ele alınmıştır. T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar (CVD) arasında genetik ve epigenetik bağlantıların bulunduğu ve mikroRNA’lar ile uzun kodlamayan RNA’ların bu süreçlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Çalışmada, bu moleküllerin her iki hastalığın gelişiminde nasıl bir etki oluşturduğunu anlamaya yönelik araştırmaların önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca, bu bilgilerin gelecekte bireysel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli bir araç olabileceği öne sürülmüştür (De Rosa ve ark., 2018).

Bu çalışma, T2DM ve obezitenin genetik bileşenlerini incelemiş ve her iki durumun ortak genetik faktörlere sahip olduğunu göstermiştir. GWAS çalışmaları, her iki hastalıkla ilişkili yüzlerce genetik lokusu tanımlamıştır. Bu genetik varyantların, hastalıkların gelişiminde ve CVD riskinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Çalışma, bu bulguların gelecekte kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında ve hastalık önleme stratejilerinde kullanılabileceğini vurgulamaktadır (Ingelsson ve McCarthy, 2018).

Kore’de yapılan bir araştırma, genetik predipoziyon skorları kullanarak T2DM riskini öngörmeyi amaçlamıştır. Çalışmada, belirli SNP’lerin (örneğin, CDKAL1, TCF7L2, KCNQ1) T2DM ile güçlü bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Genetik yatkınlık skorları, bireylerin risk seviyesini belirlemede etkili bir araç olarak kullanılabilmektedir. Bu model, bireylerin genetik yatkınlıklarının ve yaşam tarzı faktörlerinin dikkate alınarak daha etkili önleyici tedbirlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Park ve ark., 2015).

Bu çalışmada, IL-10 geninin belirli varyantlarının T2DM geliştirme riskini artırdığı bulunmuştur. Özellikle, -1082 G/A polimorfizminin diyabetli bireylerde daha yüksek frekansla görüldüğü belirlenmiştir. Bu varyantın, inflamasyon ve bağışıklık yanıtları üzerinde etkili olabileceği ve T2DM'nin patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Çalışmanın sonuçları, bu genetik

varyantın erken teşhis ve risk değerlendirme için biyomarker olarak kullanılabileceğini belirtmektedir (Hassan ve ark., 2021).

Bu çalışmada, Suudi Arabistan'ın doğusunda yaşayan bireyler arasında IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin Tip 2 Diyabet (T2DM) gelişimi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma, King Fahad Hastanesi'nde, Mayıs-Aralık 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir ve toplamda 143 katılımcıyı içermektedir. Bu katılımcıların 74'ü sağlıklı kontrol grubunda yer alırken, 69'u T2DM tanısı almış hastalardan oluşmuştur. Çalışmanın amacı, Gly972Arg G>A polimorfizmi taşıyan bireylerin diyabet gelişim riskini artırıp artırmadığını ortaya koymaktır. Katılımcıların DNA örnekleri, Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Kısıtlama Parça Uzunluğu Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Bulgular, kontrol grubunun %10.8'inde, diyabet grubunun ise %8.7'sinde mutasyon taşıyan bireylerin bulunduğunu göstermiştir. Ancak lojistik regresyon analizleri, bu polimorfizm ile T2DM arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Araştırmacılar, bu sonucun, bu genetik varyantın bu popülasyonda T2DM riskini öngörmede kullanılmaması gerektiğini öne sürmektedir (Alsalman ve Kaabi, 2015).

Pakistan'ın Lahore bölgesinde yapılan bu çalışmada, IRS-1 rs1801278 (Gly972Arg) polimorfizmi ve T2DM arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma, toplamda 322 katılımcıyı içermektedir: 161 diyabet hastası ve 161 sağlıklı kontrol. Çalışmada, DNA örnekleri PCR-RFLP yöntemiyle analiz edilmiştir ve genotip dağılımları ile alel frekansları incelenmiştir. Sonuçlar, diyabet hastalarının kontrol grubuna kıyasla bu polimorfizme sahip olma olasılığının önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir (OR: 17.61, 95% CI: 8.06–38.4, $p < 0.001$). Gly972Arg G>A polimorfizminin, diyabet gelişiminde ve özellikle insülin direncinin artmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışma, bu mutasyonun, insülin direnci gelişimi ve T2DM ile ilişkisini doğrulamaktadır ve bu durumun hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu öne sürmektedir (Albegali ve ark., 2019).

Bu araştırma, Suudi kadınlarda gestasyonel diyabet (GDM) gelişimi ve IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada, 500 kadın yer almıştır: 200'ü GDM tanısı almış, 300'ü ise sağlıklı kontrol grubundadır. GDM tanısı konmuş bireylerde bu genetik varyantın daha yüksek sıklıkta bulunduğu ve bu genotipin GDM riskini artırdığı tespit edilmiştir (TT + CT genotipleri ile CC genotipi arasında $P = 0.02$). Çalışmada ayrıca mutant allelin (Arg) GDM grubunda daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir.

Bu bulgular, Gly972Arg polimorfizminin gestasyonel diyabet gelişiminde genetik bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini öne sürmektedir (Alharbi ve ark., 2014).

Bu çalışmada, İran'da yeni tanı konmuş diyabetik bireyler üzerinde IRS-1 Gly971Arg polimorfizmi ve insülin direnci arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya 114 T2DM hastası ve 118 sağlıklı birey katılmıştır. Fasting plazma glukoz ve insülin seviyeleri, enzimatik yöntemler ve ELISA kullanılarak ölçülmüştür. IRS-1 Gly971Arg polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar, R alelinin bu bireylerde T2DM geliştirme riskini yaklaşık 3.74 kat artırdığını

göstermiştir ($p < 0.0001$). Ancak, bu polimorfizmin yüksek vücut kitle indeksi (BMI) ve ailede diyabet öyküsü ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Çalışma, bu genotipin özellikle diyabet riskinin erken dönemde değerlendirilmesinde kullanılabileceğini öne sürmektedir (Shakeri ve ark., 2019).

Pakistan'ın Pencap bölgesinde yapılan bu araştırma, IRS-1 Gly972Arg ve IRS-2 Gly1057Asp polimorfizmlerinin T2DM gelişimindeki etkisini araştırmıştır. Çalışma, 926 katılımcıyı kapsamaktadır: 500 sağlıklı kontrol ve 426 diyabetik hasta. Genotipleme PCR-RFLP yöntemi ile yapılmış ve analizlerde her iki gen varyantının da birlikte bulunmasının diyabet riskini önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. IRS-1 ve IRS-2 polimorfizmleri ayrı ayrı incelendiğinde, bu genlerin tek başlarına diyabet riskini anlamlı bir şekilde etkilemediği belirtilmiştir. Ancak, bu varyantların kombinasyonu lipid profil değişiklikleri ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (Ijaz ve ark., 2019).

Bu meta-analiz çalışması, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin T2DM gelişimi üzerindeki etkilerini sistematik olarak değerlendirmiştir. Çeşitli popülasyonlardan toplam 2462 diyabetik hasta ve 2012 kontrol birey içeren analizlerde, Gly972Arg polimorfizmine sahip GG ve GA genotiplerinin T2DM riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, Gly972Arg polimorfizmi taşıyan bireylerde diyabet riskinin %25 oranında arttığı belirtilmiştir. Bu meta-analiz, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin T2DM'nin genetik temellerini anlamada kritik bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Bakhtiyari ve ark., 2015).

Güney Afrika'nın Bellville-South bölgesinde yapılan bu çalışma, karışık kökenli bir popülasyonda IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin T2DM ile ilişkisini araştırmıştır. Çalışmaya 856 katılımcı dahil edilmiştir ve bu bireylerin %24.7'sinin T2DM tanısı aldığı belirtilmiştir. Genotipleme işlemleri iki bağımsız laboratuvar tarafından yürütülmüş ve Glikoz Tolerans Testleri (OGTT) uygulanmıştır. Çalışma sonuçları, bu polimorfizmin diyabet ve kardiyometabolik risk faktörleri ile anlamlı bir ilişki göstermediğini ortaya koymuştur. Çalışma, bu genotipin bu popülasyon özelinde diyabet risk değerlendirmesinde yetersiz olduğunu ve daha fazla araştırmanın gerekliliğini vurgulamıştır (Vergotine ve ark., 2014).

Bu çalışma, İtalya'da beyaz bireyler üzerinde IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin, T2DM tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlara (OAD) yanıt üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. 2409 hasta üzerinde yapılan analizlerde, bu polimorfizmi taşıyan hastaların OAD tedavisine yanıt vermediği ve bu nedenle insülin tedavisine geçiş yapmak zorunda kaldıkları tespit edilmiştir. Özellikle metformin ve sülfonilüre tedavisi alan hastalarda, bu genotipin, tedaviye yanıt vermede başarısızlık ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir.

Bu sonuçlar, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin diyabet yönetiminde genetik bir faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Prudente ve ark., 2014).

Bu çalışmada, Güney Afrika'daki karışık kökenli bireylerde IRS-1 Gly972Arg ve PPARG Pro12Ala polimorfizmleri incelenmiştir. 787 katılımcının dahil olduğu çalışmada, her iki polimorfizmin kombinasyonunun T2DM riskini artırdığı gözlemlenmiştir. PPARG Pro12Ala varyantının, IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi ile etkileşime girerek diyabet riskini önemli ölçüde

artırdığı belirlenmiştir. Ancak, bu bulguların daha geniş popülasyonlar üzerinde doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır (Vergotine ve ark., 2014).

Malezya'da yürütülen prospektif bir kohort çalışmasında, IRS-1 ve IRS-2 gen polimorfizmlerinin akut hiperglisemi dönemindeki glisemik kontrol üzerindeki etkisi incelenmiştir. 156 T2DM hastası üzerinde yapılan analizlerde, bu genetik varyantların, diyabetin akut fazındaki glisemik kontrol üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Çalışma, bu genlerin glisemik kontrolü belirlemede tek başlarına yeterli olmadığını ve başka faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir (Huri ve ark., 2014).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Grubu

Çalışmamızda 100 kişilik bir deney grubu oluşturulmuştur. Bu grupta, Adana Şehir Hastanesi Endokrin ve Genetik Polikliniklerine başvuran, Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı almış 50 hasta ve aynı yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 50 sağlıklı birey yer almaktadır. Hastalar ve kontrol grubu bireylerinden periferik kan örnekleri alınmıştır.

Çizelge 1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Kan ve Dna Değerleri

Parametre	Hasta Grubu (Ortalama)	Kontrol Grubu(Ortalama)
Glukoz (mg/dL)	214.0	98.0
HbA1c (%)	8.7	5.3
HOMA-IR	3.2	1.2
DNA Konsantrasyonu (ng/µL)	54.2	50.3

3.2. DNA İzolasyonu

Bu çalışmada, periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu, GeneAll ExgeneTM Blood SV mini Kiti manuel olarak uygulanmış ve kitin protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. İzolasyon sürecinin başlangıcında, 1.5 mL'lik mikrosantrifüj tüpüne 20 µL Proteinaz K çözeltisi eklenmiş ve ardından 200 µL EDTA'lı kan örneği bu tüpe transfer edilmiştir. DNA izolasyonu sırasında, örnekteki RNA'yı uzaklaştırmak amacıyla tüpe 20 µL RNase A çözeltisi eklenmiş ve bu karışım oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında, tüpe 200 µL Buffer BL eklenmiş ve karışım, hücrelerin parçalanarak DNA'nın serbest bırakılması için 56°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Bu aşamadan sonra, tüpe 200 µL mutlak etanol eklenmiş ve karışım mini kolona aktarılmıştır.

Karışım, DNA'nın kolona bağlanmasını sağlamak üzere 6000 devir/dk'da 1 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminin ardından, kolonun üzerindeki DNA'yı saflandırmak amacıyla 600 µL Buffer BW eklenmiş ve kolon 6000 devir/dk'da 1 dakika daha santrifüj edilmiştir. İkinci yıkama adımı olarak, mini kolona 700 µL Buffer TW eklenmiş ve tekrar 6000 devir/dk'da 1 dakika santrifüj edilmiştir. Bu yıkama işlemlerinin ardından, kolonun tamamen kurumasını sağlamak için 13,000 devir/dk'da 1 dakika daha santrifüj yapılmıştır. Elüsyon aşamasında, 200 µL Buffer AE kolona eklenmiş ve oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilmiştir. DNA'nın kolondan serbest bırakılmasını sağlamak için kolon 13,000 devir/dk'da 1 dakika daha santrifüj edilmiştir. Bu protokolle izole edilen DNA, yüksek saflık ve verimle elde edilmiş olup, PCR ve diğer moleküler biyoloji uygulamalarında kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir.İzole edilen DNA, protein,
divalent iyonlar ve diğer kontaminantlardan arındırılarak, A260/A280 oranı 1.7-1.9 arasında olacak şekilde yüksek saflıkta elde edilmiştir. İzole edilen DNA, Real-Time PCR kullanıma uygun hale getirilmiştir.

3.3. Qubit DNA Konsantrasyon Ölçümü

İzole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları, Qubit 4 Fluorometer cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Qubit cihazı, yüksek hassasiyetle DNA konsantrasyonunu ölçer ve her örneğin uygun miktarda DNA içerdiği doğrulanmıştır.

Bu adım, DNA'nın Real-Time PCR çalışmaları için uygun miktarda olup olmadığını kontrol etmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

3.4. Real-Time PCR Çalışması

Elde edilen DNA örnekleri, IRS-1 genindeki Gly972Arg G>A polimorfizminin belirlenmesi amacıyla Real-Time PCR cihazı kullanılarak analiz edilmiştir. Uygun protokoller ve probe kullanılarak yapılan bu çalışma sonucunda, IRS-1 genindeki polimorfizm frekansları saptanmış ve analiz edilmiştir. PCR sonuçları, belirlenen mutasyonların frekansı ve dağılımı açısından detaylı olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 2**.** Hastalara Ait Ct Değerleri

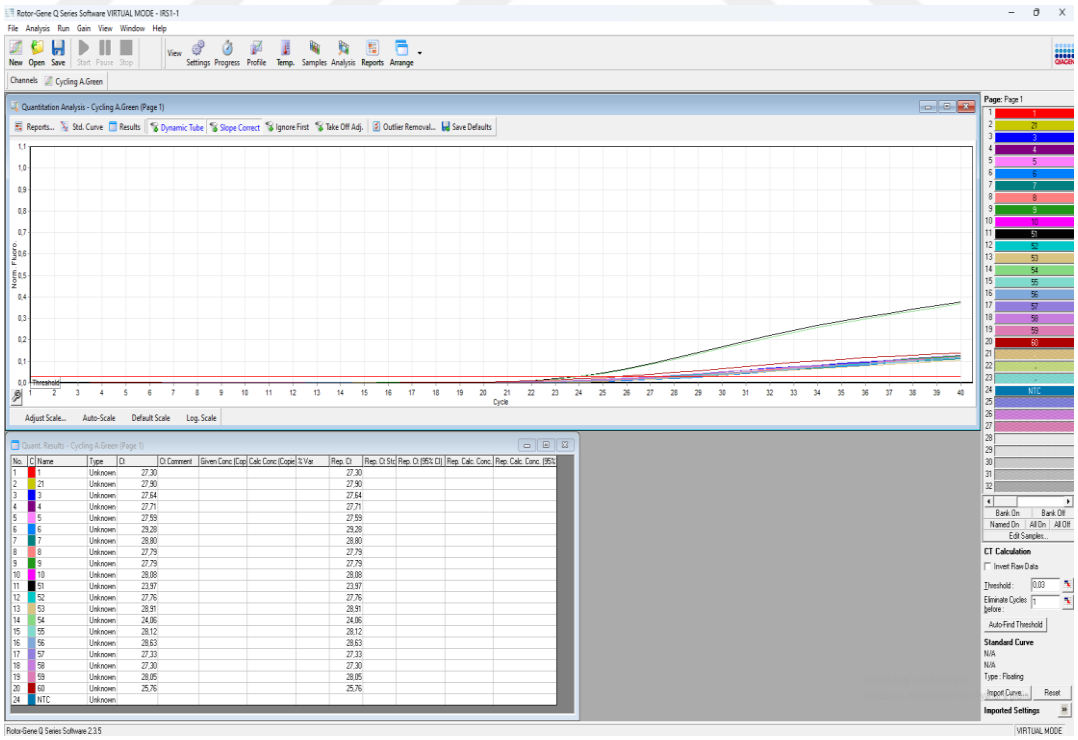
Hasta Numarası	**Ct Değeri**
1	27,30
2	27,90
3	27,64
4	27,71
5	27,59
6	29,28
7	28,80
8	27,79
9	27,79
10	28,08
11	30,48
12	30,66
13	29,74
14	31,50
15	31,57
16	30,61
17	30,06
18	30,67
19	29,60
20	29,88
21	25,15
22	27,35
23	25,19
24	25,87

Çizelge 2’nin devamı

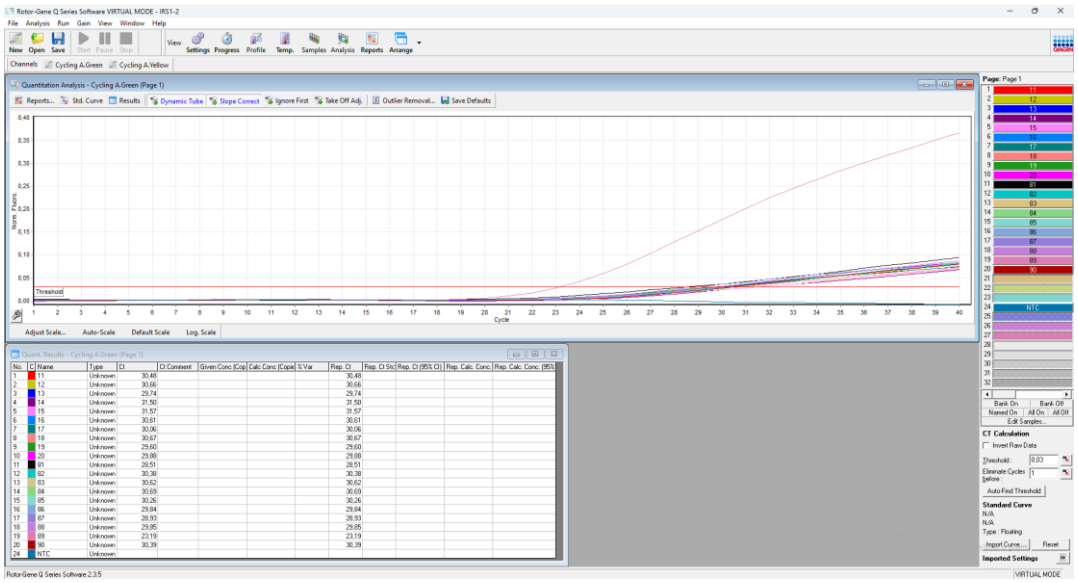
25	24,90
26	24,19
27	24,53
28	24,29
29	25,13
30	26,09
31	25,74
32	24,90
33	25,29
34	34,05
35	35,14
36	29,23
37	30,11
38	30,97
39	30,23
40	30,71
41	23,71
42	23,41
43	28,14
44	28,40
45	30,83
46	29,21
47	23,56
48	31,88
49	30,15
50	31,45
51	23,97
52	27,76
53	28,91
54	24,06
55	28,12
56	28,63
57	27,33
58	27,30
59	28,05
60	25,76
61	28,52
62	27,22
63	27,75
64	24,69
65	26,08
66	27,02
67	21,90
68	25,95
69	24,38
70	26,79
71	29,91
72	30,52
73	24,27
74	30,61
75	30,54

Çizelge 2’nin devamı

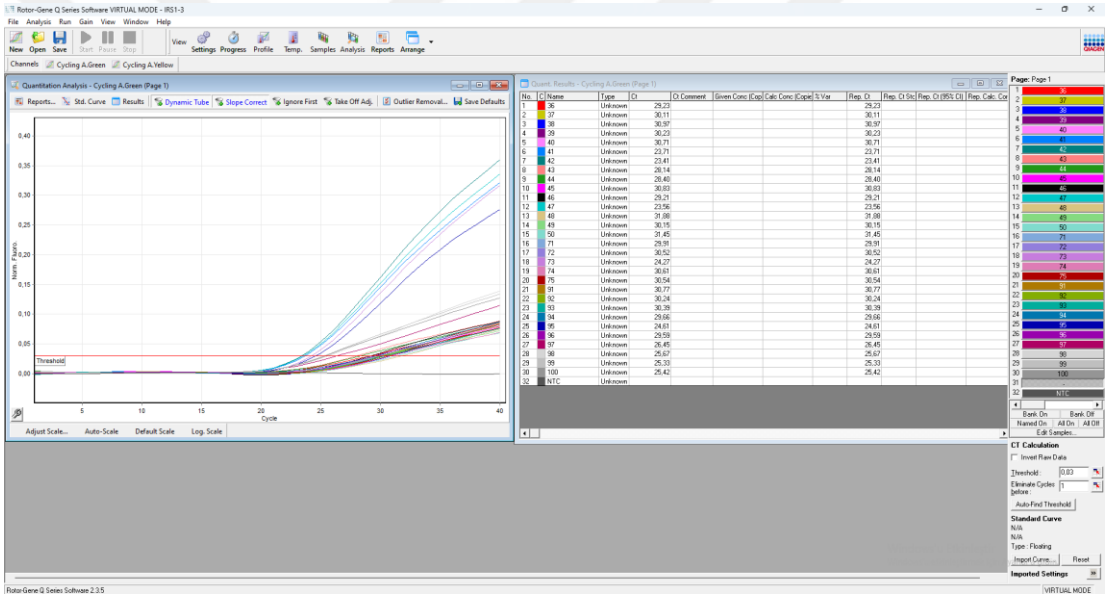
76	**24,74**
77	26,42
78	29,60
79	28,76
80	23,13
81	28,51
82	30,38
83	30,62
84	30,69
85	30,26
86	29,84
87	28,93
88	29,85
89	23,19
90	30,39
91	30,77
92	30,24
93	30,39
94	29,66
95	24,61
96	29,59
97	26,45
98	25,67
99	25,33
100	25,42



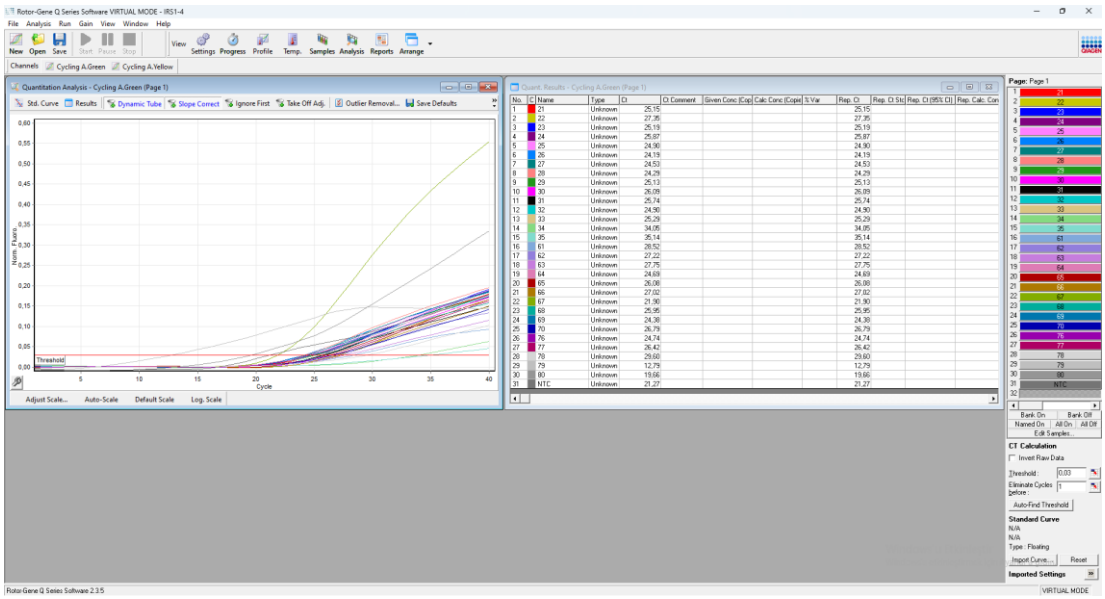
Şekil 1. RealtimePcr Analiz Grup 1



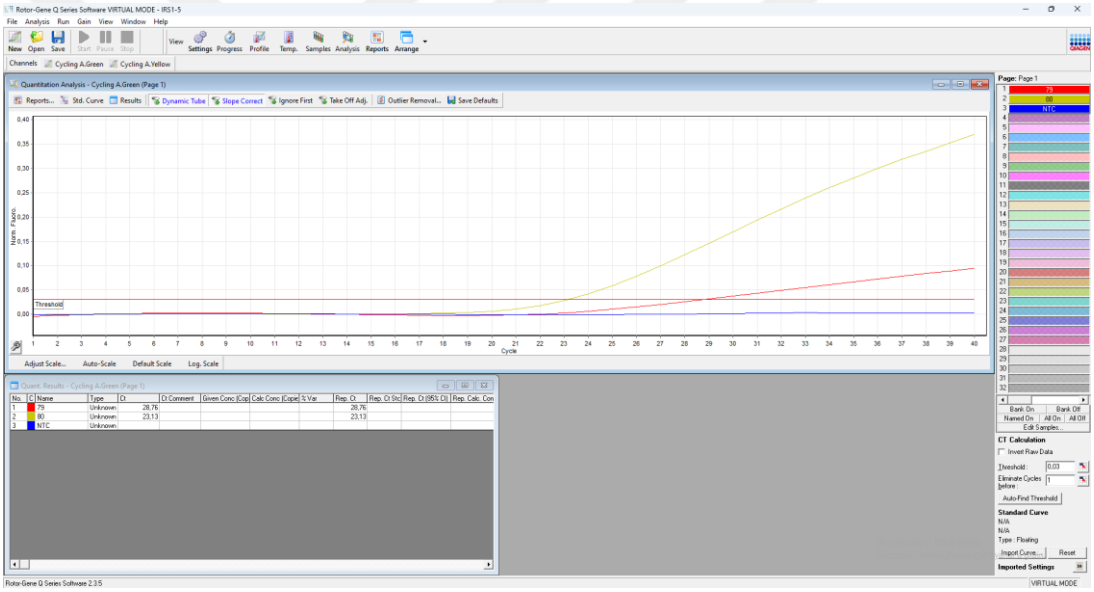
Şekil 2. RealtimePcr Analiz Grup 2



Şekil 3. RealtimePcr Analiz Grup 3



Şekil 4. RealtimePcr Analiz Grup 4



Şekil 5. RealtimePcr Analiz Grup 5

Quantitation Information

Threshold	0,030
Left Threshold	1,000
Standard Curve Imported	No
Standard Curve (1)	N/A
Standard Curve (2)	N/A
Start normalising from cycle	1
Noise Slope Correction	Yes
No Template Control Threshold	% 0
Reaction Efficiency Threshold	Disabled
Normalisation Method	Dynamic Tube Normalisation
Digital Filter	Light
Sample Page	Page 1
Imported Analysis Settings	

Şekil 6. RealtimePCR Analizi Bilgileri

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Bulgular

Bu tez çalışmasında yapılan Real-Time PCR çalışmaları sonucunda, deney grubundaki 50 hastanın tamamında IRS-1 Gly972Arg G>A polimorfizmi tespit edilmiştir.Yine kontrol grubunun tamamında Gly972Arg G>A polimorfizmi tespit edilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcıların glukoz, HbA1c ve HOMA-IR değerleri arasında belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Hasta grubunda glukoz seviyesi (214.0 mg/dL) ve HbA1c oranı (%8.7), kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0.05$). Ayrıca, insülin direncini gösteren HOMA-IR değeri hasta grubunda 3.2, kontrol grubunda ise 1.2 olarak hesaplanmıştır. Ancak, bu biyokimyasal parametrelerdeki artışların IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi ile doğrudan bir ilişkisi saptanmamıştır.

Real-Time PCR analizlerinde elde edilen Ct (eşik döngü) değerleri, hasta ve kontrol gruplarında 21.90 ile 35.14 arasında değişim göstermiştir. Bu geniş aralık, örneklerdeki DNA miktarı ve amplifikasyon verimliliği gibi teknik faktörlerle ilişkilidir. Ct değerlerinin IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Bu bulgu, Ct değerlerinin daha çok DNA'nın başlangıç miktarını ve amplifikasyon sürecini yansıttığını, genetik varyasyonların veya polimorfizmin bu parametre üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir

4.2. Tartışma

Sonuçlar, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin Çukurova Bölgesi'ndeki bireylerde insülin direnci veya T2DM riskine bağlı anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgu, daha geniş popülasyonları kapsayan çalışmalarla desteklenmiştir. Ancak, literatürdeki bazı çalışmalar bu polimorfizmin diğer popülasyonlarda insülin sinyal iletimini bozabileceğini belirtmektedir. Bu farklılıkların, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu çalışmada, Çukurova Bölgesi'nde yaşayan tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarında İnsülin Reseptörü Substrat-1 (IRS-1) geninin Gly972Arg G>A polimorfizmi ile insülin direnci arasındaki genetik bağlantı araştırılmıştır. Bulguların Real-Time PCR verileri ve literatür destekli yorumlamalar ışığında detaylı bir analiz yapılmıştır.

5.1.1.Genotip ve Alel Dağılımları

Real-Time PCR analizleri sonrası elde edilen verilere göre, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin hasta ve kontrol gruplarındaki genotip ve alel frekansları belirlenmiştir. Hasta grubunda heterozigot (G/A) ve homozigot (A/A) genotip frekanslarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamış ve bu polimorfizmin T2DM gelişiminde bağımsız bir faktör olmadığı düşünülmüştür. Bulgular, Türk popülasyonu üzerine yapılan benzer bir çalışmanın (Hilal Arıkoğlu ve ark.) sonuçları ile uyumlu bulunmuş olup, Gly972Arg polimorfizminin bireylerde insülin direnci veya T2DM riski üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

5.1.2.Biyokimyasal Veriler

Hasta grubunda insülin direnci (HOMA-IR), açlık kan şekeri ve HbA1c seviyeleri gibi metabolik parametrelerde belirgin yükseklikler saptanmıştır. Ancak, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin bu parametreler üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hasta grubunda insülin direnci (HOMA-IR), açlık kan şekeri ve HbA1c seviyeleri gibi metabolik parametrelerde belirgin yükseklikler saptanmıştır. Ancak, IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin bu parametreler üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ek Klinik Veriler:

Hasta örneklerinden elde edilen klinik ve biyokimyasal veriler aşağıdaki gibidir:

Glukoz Seviyesi: Hasta grubunda glukoz seviyeleri ortalama 214.0 mg/dL iken, bu değer kontrol grubunda daha düşük seyretmiştir. Bazı çalışma katılımcılarının glukoz seviyeleri aşağıdaki şekildedir:

1.Hasta: 244 mg/dL

2.Hasta: 160 mg/dL

3.Hasta: 329 mg/dL

HbA1c Seviyeleri: Hasta grubunda ortalama HbA1c değeri 8.7% olarak kaydedilmiştir.

DNA Konsantrasyonları: Hasta grubu bireylerinden izole edilen DNA konsantrasyonları, genetik analizlerin kalitesini destekler nitelikte olup 44 ile 73 ng/µL arasında değişim göstermiştir.

5.1.3.Literatürle Karşılaştırma

IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin diyabet patogenezindeki rolü, çeşitli popülasyonları içeren çalışmalarla desteklenmiştir.

Ancak, bu çalışmalarındaki sonuçların popülasyonlar arası farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamız, Türkiye'deki Çukurova bölgesi gibi genetik çeşitliliğin yüksek olduğu bir alanda, bu polimorfizmin anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Hilal Arıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da benzer şekilde, Gly972Arg polimorfizminin insülin direnci ve T2DM riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak, çeşitli Asya ve Avrupa popülasyonlarındaki çalışmalar, bu polimorfizmin insülin reseptörü sinyal yolunda fonksiyonel bozukluklara yol açabileceğini ve insülin direncine katkı sağlayabileceğini önermektedir.

5.1.4.Polimorfizmin Fonksiyonel etkileri

IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin etkisi, fosforilasyon yeteneğinin azalması ve bu durumun insülin sinyal iletim yollarında bozulmalara neden olması şeklinde özetlenebilir. Ancak, bu bozulmanın klinik olarak anlamlı hale gelmesi için, bireylerin diğer genetik yatkınlıkları ve çevresel faktörlerle olan etkileşimi kritik bir rol oynamaktadır.

5.2. Çalışmanın Katkıları ve Öneriler

Bu tez çalışması, Çukurova Bölgesi'nde IRS-1 Gly972Arg polimorfizmi üzerine odaklanarak, T2DM ile genetik bağlantıların detaylı bir incelemesini sunmuştur. Elde edilen veriler, bu polimorfizmin insülin direnci ve T2DM riskine olan etkisinin sınırlı olduğunu göstermekle birlikte, geniş örneklem grupları ile daha fazla çalışma yapılmasının gerekliliğini ortaya koymuştur.

Bu kapsamda, gelecekteki çalışmaların:

- Farklı genetik varyantların kombinasyonlarının etkilerini incelemesi,
- Daha geniş çapta popülasyon bazlı analizler yapılması,
- Polimorfizmin biyokimyasal mekanizmalarının fonksiyonel analizlerle desteklenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Albegali, K. K., (2019). IRS-1 Gly972Arg polymorphism and its association with insulin resistance in a Pakistani population. *Diabetes Research and Clinical Practice, 156,* 107854.

Alharbi, K. K.,(2014). Association of the genetic variants of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) with type 2 diabetes mellitus in a Saudi population. *Endocrine, 47*, 472–477.

Almind, K.,(1996). Genetic and environmental influences on insulin resistance in IRS-1 knockout mice. *Journal of Clinical Investigation, 98(6),* 1357-1364.

Anakök, C.,(2022). Prevalence of obesity and insulin resistance in the Çukurova region. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 51(1),* 135-142.

Bakhtiyari, S.,(2015). Meta-analysis of IRS-1 Gly972Arg polymorphism and T2DM. *Journal of Human Genetics, 60(6),* 347-353.

Bril, F., & Cusi, K. (2018). Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care, 41(2),* 327-338.

Bustin, S. A. (2005). Real-Time PCR and its use in molecular diagnostics. *Clinical Chemistry, 51(12),* 2415-2420.

Celi, F. S., (2000). Role of insulin receptor substrate-1 in the regulation of insulin sensitivity. *Endocrine Reviews, 21(5),* 455-482.

Cheekurthy, A.,(2016). Genetic polymorphisms associated with T2DM in Andhra Pradesh and Telangana. *BMC Endocrine Disorders, 16(1),* 55.

Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology, 16(7),* 377-390.

Cooper, D. N. (2003). Population genetics of IRS-1 mutations. *Human Genetics, 113(1),* 1-9.

De Rosa, S., (2018). Epigenetic influences in the pathogenesis of T2DM and CVD. *Journal of Endocrinological Investigation, 41(1),* 25-35.

Dong, L., (2016). IL-10 gene polymorphisms and T2DM risk in a Chinese population. *PLOS ONE, 11(2),* e0149397.

Dymond, M. K. (2013). Advances in qPCR techniques and applications. *Methods in Molecular Biology, 999,* 93-110.

Galicia-García, U.,(2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences, 21(17),* 6275.

Gierach, M.,(2014). Insulin resistance and lipid disorders in obesity. *Endokrynologia Polska, 65(1),* 70-76.

Górska, A.,(2020). IRS-1 Gly972Arg polymorphism in obese pregnant women: Impact on BMI and WHR. *Obesity Research & Clinical Practice, 14(4),* 346-351.

Güran, T. (2015). Genetic diversity in the Çukurova region. *Journal of Genetic and Environmental Variation, 32(2),* 145-152.

Hassan, M. M.,(2021). Interleukin-10 gene polymorphisms and T2DM risk in Sudanese patients. *Journal of Diabetes Research, 2021*, 5438769.

Hivert, M. F.,(2014). Genetic risk score and lifestyle intervention in predicting 2DM. *Diabetes Care, 37(6),* 1658-1664.

Huri, H. Z.,(2014). IRS-1 and IRS-2 gene polymorphisms in T2DM patients in Malaysia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 39(3),* 322-329.

Ijaz, A.,(2019). IRS-1 and IRS-2 polymorphisms and their impact on insulin resistance and lipid profiles in the Punjab population. *Journal of Diabetes and Its Complications, 33(3),* 234-241.

Ingelsson, E., & McCarthy, M. I. (2018). Genetics of obesity and T2DM. *Endocrine Reviews, 39(4),* 511-536.

Johnson, A. M., & Olefsky, J. M. (2013). The origins and drivers of insulin resistance. *Cell, 152(4),* 673-684.

Kaur, J.,(2018). Epidemiology of diabetes. In N. D. Barnard (Ed.), *Nutritional biochemistry of the vitamins* (pp. 1-15). Springer.

Kim, Y.,(2019). Clinical and genetic risk model for predicting T2DM in Korean adults. *Scientific Reports, 9(1),* 2644.

Libman, I. M., & Arslanian, S. A. (2006). Type 2 diabetes in childhood: The American perspective. *Hormone Research in Paediatrics, 65(Suppl. 3),* 76-84.

Mahmutović, J.,(2019). IRS-1 rs7578326 and rs4675095 polymorphisms and their relationship with T2DM in Bosnia and Herzegovina. *Metabolic Syndrome and Related Disorders, 17(9),* 480-487.

McGettrick, A. J.,(2005). Gly972Arg polymorphism in IRS-1 affects insulin action in different ethnic groups. *Diabetes, 54(4),* 1200-1204.

McIntyre, H. D., & Walker, J. D. (2002). Insulin resistance: From concept to the clinic. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 2(4),* 171-178.

Mercado, C.,(2002). Insulin resistance and IRS-1 mutations in metabolic syndrome. *Metabolism, 51(7),* 1025-1030.

Myers, M. G., & White, M. F. (1996). Insulin signal transduction and the IRS proteins. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 36(1)*, 615-658.

Navarro, P.,(2015). Real-Time PCR in gene expression studies: Benefits and applications. *Clinical Chemistry, 61(2)*, 53-60.

Orkunoglu Suer, F.,(2005). IRS-1 mutations and their association with metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry, 38(7)*, 676-683.

Paz, K.,(2009). Molecular mechanisms in insulin resistance. *Hormone Research in Paediatrics, 72(4)*, 67-75.

Pittas, A. G.,(2004). Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes Care, 27(3)*, 633-641.

Rui, L.,(2001). IRS-1 and IRS-2 in insulin signaling and glucose homeostasis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 281(2)*, E246-E255.

Saeedi, P.,(2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice, 157*, 107843.

Stoffel, M.,(1993). Insulin receptor substrate-1 is targeted by insulin as a substrate and serves as an effector of downstream signaling. *Nature, 366*, 90-94.

ÖZGEÇMİŞ

Betül YAKAN, Lisans eğitimini Adnan Menderes Üniversitesi Biyoloji bölümünde 2010 yılında tamamladı. 2023 yılında Adana Çukurova Üniversitesi Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansa başladı.