T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ACACB GENİ RS2268388 POLİMORFİZMİNİN DİYABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Fadwa Abdelgader ELMIAR

Danışman	**Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER**
Jüri Üyesi	**Yrd. Doç. Dr. Asuman ÖZGÖZ**
Jüri Üyesi	**Yrd. Doç. Dr. Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KASTAMONU-2018

TEZ ONAYI

Fadwa Abdelgader ELMIAR tarafından hazırlanan **"ACACB Geni rs2268388 Polimorfizminin Diyabetik Nefropati İle İlişkisinin Araştırılması"** adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği ile** Kastamonu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, **Biyoloji Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Asuman ÖZGÖZ Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK Süleyman Demirel Üniversitesi	.....

08/01/2018

Enstitü Müdür V. Doç. Dr. Mehmet Altan KURNAZ .....

TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu taahhüt ederim. Ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına atıf yapıldığını bildirir ve taahhüt ederim.

Fadwa Abdelgader ELMIAR



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ACACB GENİ RS2268388 POLİMORFİZMİNİN DİYABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Fadwa Abdelgader ELMIAR

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER

Diyabetik nefropati, böbreklerin glomerüllerindeki kılcal damarlarda hasarın ortaya çıktığı ilerleyen bir böbrek hastalığıdır. Bu hastalığın en önemli sebebi, uzun süredir devam eden diyabettir ve pek çok gelişmiş ülkede diyalizin esas sebebi olarak görülmektedir. Literatürde bulunan bazı çalışmalar, diyabetik nefropati ve polimorfizm arasında bir ilişkinin bulunduğunu göstermektedir. Bu sebeple, yapılan bu tez çalışmasının amacı, diyabetik nefropatide genetik ilişkileri, özellikle de bu genetik varyantlardan birine, yani Türk popülasyonu için ACACB rs2268388 polimorfizmi ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiye odaklanarak araştırmaktır. Bu amaçla; 31 diyabetik nefropati hastası, 31 diyabet hastası ve 30 kişilik kontrol grubundan kan örnekleri toplanmış ve bu örneklerde genetik analizlerin yanı sıra; HbA1c, serum kreatinin, trigliserit, toplam kolesterol, LDL, HDL, BUN, idrar albümin,idrar kreatinin, 24 saatlik idrarda protein seviyelerine ek olarak eGFR ve UACR gibi biyokimyasal parametreler ve yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle endeksi, diğer hastalıklar, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, sigara içme ve alkol tüketme alışkanlıkları, aile diyabet geçmişi, aile Tip II diyabet geçmişi, son dönem böbrek hastalığının aile geçmişi, Tip II diyabet tanısı yaşı, Tip II diyabet süresi, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, serebrovasküler olay insidansları gibi bazı farklı kişisel bilgiler de analiz edilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda, Türk toplumu için diyabetik nefropati ile ACACB geni rs2268388 polimorfizm arasında, yapılmış olan diğer çalışmaların aksine çok yüksek bir ilişkinin bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak, idrar kreatinin düzeyinin ve cinsiyetin ACACB rs2268388 polimorfizmine bağımlı olarak 24 saatlik idrar protein düzeyinin etkilediği gözlemlenmiş; buna ek olarak, ACACB rs2268388 polimorfizminin de bağımsız şekilde SBP değeri ile ilişkisi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, ACACB rs2268388 polimorfizmi, biyokimyasal parametreler.

2018, 176 Sayfa
Bilim Kodu: 203

ABSTRACT

MSc.Thesis

INVESTIGATION OF THE RELATION BETWEEN ACACB GENE RS2268388 POLYMORPHISM AND DIABETIC NEPHROPATHY

Fadwa Abdelgader ELMIAR

Kastamonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences

Supervisor: Dr. Ergin Murat ALTUNER

Diabetic nephropathy is a kidney disease that progresses to damage the capillaries in the glomeruli of the kidneys. The most important cause of this disease is long-lasting diabetes and it is seen as the main cause of dialysis in many developed countries. Some studies in the literature show that there is a relationship between diabetic nephropathy and polymorphism. Therefore, the aim of this thesis study is to investigate genetic associations of diabetic nephropathy, especially one of these genetic variants, namely the association between ACACB rs2268388 polymorphism and diabetic nephropathy for the Turkish population. For this purpose; blood samples were collected from 31 diabetic nephropathy patients, 31 diabetic patients and control group of 30 people, and in addition to genetic analyzes; some biochemical parameters such as the levels of HbA1c, serum creatinine, triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL, BUN, urine albumin, urine creatinine and protein in 24 hour urine as well as eGFR and UACR and some personal informations such as age, gender, weight, height, body mass index, family history of Type II diabetes, family history of end-stage renal disease, Type II diabetes diagnosis age, duration of Type II diabetes, the incidences of diabetic retinopathy, diabetic neuropathy and cerebrovascular accidentge have also been analyzed.

As a result of the analyzes made, it was concluded that there is not a very high correlation between diabetic nephropathy and ACACB gene rs2268388 polymorphism for Turkish population as compared to other studies done. However, it was observed that urine creatinine level and gender were affected 24 hour urine protein level dependent to ACACB rs2268388 polymorphism; in addition, ACACB rs2268388 polymorphism was independently associated with SBP value.

Key Words: Diabetic nephropathy, ACACB rs2268388 polymorphism, biochemical parameters.

2018, 176 Pages
Science Code: 203

TEŞEKKÜRLER

Tezimin sonunda, bu tezi benim için mümkün kılan insanlara teşekkür etmek istiyorum.

Danışmanım Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER'e olaylara perspektif kazandırmam ve araştırmamı çok iyi bir şekilde tamamlayabilmem için bana kazandırdığı anlayış için büyük bir teşekkür borçluyum.

Ayrıca, tez fikrinden başlayarak sonuna kadar her şeyi ayarlanmasında adeta ikinci danışmanım gibi yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Asuman ÖZGÖZ'e gösterdiği büyük çaba için minnettarım.

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim dalı, Nefroloji Bölümündeki Prof. Dr. Serap DEMİR, Prof. Dr. Alper KIYKIM, Yrd. Doç Dr. Kenan TURGUTALP, Dr. Simge BARDAK ve kan örneklerini toplayan ve hastalar ile etik konuları açıklığa kavuşturmak üzere iletişim kuran diğer çalışanlara teşekkür ediyorum.

Ayrıca, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül YÜKSELTÜRK ve Yrd. Doç. Dr. Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK'e verilerin analiz edilmesindeki yardımları için teşekkür ediyorum.

Bunlara ek olarak, bana cesaret ve destek aşılayan herkese teşekkürlerimi sunuyorum.

Sonuncu ama son derece önemli olarak, yanımda duran ve sözleriyle hareketleriyle beni destekleyen, beni her zaman bir adım ileri götüren, arkadaşım, öğretmenim, rehberim olan adama: Babama çok teşekkür ediyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Fadwa Abdelgader ELMIAR
Kastamonu, Ocak, 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜRLER vi
İÇİNDEKİLER vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR xii
RESİM LİSTESİ xiv
GRAFİK LİSTESİ xv
FOTOĞRAF LİSTESİ xvii
TABLO LİSTESİ xviii
1. GİRİŞ 1
1.1. Pankreas 1
1.1.1. Pankreasın Endokrin Fonksiyonu 4
1.1.2. Pankreasın Ekzokrin Fonksiyonu 4
1.2. İnsülin 5
1.2.1. İnsülin Türleri 5
1.2.1.1. *Hızlı etkili analoglar* 6
1.2.1.2. *Uzun süre etkili analoglar* 6
1.2.1.3. *Ultra uzun süre etkili analoglar* 6
1.2.1.4. *Kısa süre etkili insülinler* 6
1.2.1.5. *Orta ve uzun süre etkili insülinler* 6
1.2.1.6. *Karışık insülin* 7
1.2.1.7. *Karışık analog* 7
1.2.2. İnsülinlerin Etkileri 7
1.3. Diyabet 7
1.3.1. Tip I Diyabet (Tip I DM) 8
1.3.2. Tip II DM 8
1.3.2.1. *Tip II Diyabetin Nedeni* 9
1.3.2.2. *Genetik Yatkınlık* 9
1.3.2.3. *Obezite ve yetersiz fiziksel hareket* 9

1.3.2.4. *İnsülin Direnci* 10
1.3.3. Gestasyonel (Gebeliğe Bağlı) Diyabet 11
1.4. Diyabetik Nefropati 12
1.4.1. Diyabetik Nefropatinin Belirtileri ve Semptomları 12
1.4.2. Diyabetik Nefropatinin Nedenleri 12
1.4.3. Diyabetik Nefropatinin İlerleme Süreci 12
1.4.4. Diyabetik Nefropati ve Polimorfizm Arasındaki İlişki 13
1.5. Polimorfizm Nedir? 14
1.5.1. Polimorfizmin Türleri 15
1.5.2. SNP Uygulamasını Çevreleyen Kavramlar 16
1.5.3. SNP Frekansı 16
1.5.4. Hastalıklar ve SNP'ler 17
1.6. ACACB Geni (rs2268388) 18
1.7. Tezin Amacı 19
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR 20
3. MATERYAL VE YÖNTEM 25
3.1. Materyaller 25
3.1.1. Kan Toplama Tüpleri 25
3.1.2. DNA İzolasyon Kiti 25
3.1.3. Etanol 25
3.1.4. Cihazlar 25
3.2. Yöntemler 28
3.2.1. Etik Onay 28
3.2.2. Çalışma Örneklerinin Seçim Kriterleri 28
3.2.2.1. *Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri* 28
3.2.2.2. *Diyabetik hastalar için dahil edilme kriterleri* 28
3.2.2.3. *Diyabetik nefropati hastaları için dahil edilme kriterleri* 29
3.2.2.4. *Tüm vakalar için Dışlama Kriterleri* 29
3.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması 29
3.2.4. DNA İzolasyonu 29
3.2.4.1. *Kiti kullanıma hazırlama* 30
3.2.4.2. *Örneklerin hazırlanması* 30
3.2.4.3. *Kolona Örneğin Bağlanması* 31

3.2.4.4. *Kolon yıkama* 31
3.2.4.5. *DNA Elüsyonu* 31
3.2.4.6. *Genetik analiz için DNA örneklerinin depolanması ve transfer edilmesi* 32
3.2.5. Kişisel Bilgiler 32
3.2.6. Biyokimyasal Parametreler 32
3.2.6.1. *HbA1c* 32
3.2.6.2. *eGFR (CKD-EPI)* 33
3.2.6.3. *Serum kreatinin düzeyi* 34
3.2.6.4. *Trigliserit Düzey* 35
3.2.6.5. *Toplam kolesterol düzeyi* 36
3.2.6.6. *LDL düzeyi* 37
3.2.6.7. *HDL düzeyi* 37
3.2.6.8. *BUN düzeyi* 38
3.2.6.9. *İdrar albümin düzeyi* 39
3.2.6.10. *İdrar kreatinin düzeyi* 40
3.2.6.11. *İdrar albümini kreatinin oranı (UACR)* 40
3.2.6.12. *24 Saatlik idrar protein testi* 41
3.2.7. Genetik Analiz 41
3.2.7.1. *KASP assay karışımı* 42
3.2.7.2. *KASP master karışımı* 42
3.2.7.3. *KASP genotipleme çalışması* 42
3.2.8. İstatistiksel Analiz 46
4. SONUÇLAR 48
4.1. Kişisel Bilgiler İle İlgili Sonuçlar 48
4.1.1. Yaş 48
4.1.2. Cinsiyet 52
4.1.3. Kilo 52
4.1.4. Boy 56
4.1.5. BMI 59
4.1.6. Diğer Hastalıklar 63
4.1.7. Sistolik Kan Basıncı/Diyastolik Kan Basıncı 64
4.1.8. Sigara İçme Alışkanlığı 65

4.1.9. Alkol Tüketim Alışkanlığı 65
4.1.10. Aile Diyabet Geçmişi 66
4.1.11. Aile Tip II Diyabet Geçmişi 67
4.1.12. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Aile Geçmişi (ESRD) 67
4.1.13. Tip II Diyabet Tanı Yaşı 68
4.1.14. Tip II Diyabet Süresi 69
4.1.15. Diyabetik Retinopati İnsidansı 71
4.1.16. Diyabetik Nöropati İnsidansı 71
4.1.17. Serebrovasküler Olay İnsidansı 71
4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Sonuçları 73
4.2.1. HbA1c 73
4.2.2. eGFR (CKD-EPI) 74
4.2.3. Serum Kreatinin Düzeyi 75
4.2.4. Trigliserit Düzeyi 76
4.2.5. Toplam Kolesterol Düzeyi 77
4.2.6. LDL Düzeyi 78
4.2.7. HDL Düzeyi 79
4.2.8. BUN Düzeyi 80
4.2.9. İdrar Albümin Düzeyi 81
4.2.10. İdrar Kreatinin Düzeyi 82
4.2.11. İdrar Albümin - Kreatinin Oranı (UACR) 83
4.2.12. 24-Saatlik İdrar Protein Testi 84
4.3. Genetik Analiz Sonuçları 85
5. TARTIŞMA 90
5.1. Kişisel Bilgilerle İlgili Tartışma 90
5.1.1. Üç Grup Arasındaki Yaş Dağılımı 90
5.1.2. Üç Grup Arasındaki Cinsiyet Dağılımı 91
5.1.3. Üç Grup Arasındaki Kilo, Boy ve BMI Dağılımı 91
5.1.4. Üç Grup Arasındaki Diğer Hastalıklar 94
5.1.5. Üç Grup Arasındaki Sistolik Kan Basıncı/ Diatolik Kan Basıncı Dağılımı 94
5.1.6. Üç Grup Arasında Sigara İçme Dağılımı 96
5.1.7. Üç Grup Arasında Alkol Tüketme Dağılımı 96

5.1.8. Üç Grup Arasında Aile Diyabet Geçmişi Dağılımı 96
5.1.9. Üç Grup Arasında Tip II Diyabet Aile Geçmişi Dağılımı 96
5.1.10. Üç Grup Arasında Aile ESRD Geçmişi Dağılımı 96
5.1.11. İki Grup Arasında Tip II Diyabet Tanısı Yaşı ve Tip II Diyabet Süresi Dağılımı 96
5.1.12. İki Grup Arasındaki Diyabetik Retinopati, Diyabetik Nöropati ve Serebrovasküler Olay Görülme Sıklığı Dağılımı 98
5.2. Biyokimyasal Parametreler Hakkında Tartışmalar 100
5.2.1. HbA1c 100
5.2.2. eGFR (CKD-EPI) 103
5.2.3. Serum Kreatinin Düzeyi 104
5.2.4. Trigliserit Düzeyi 105
5.2.5. Toplam Kolesterol Düzeyi 107
5.2.6. LDL Düzeyi 108
5.2.7. HDL Düzeyi 109
5.2.8. BUN Düzeyi 110
5.2.9. İdrar Albümin Düzeyi 112
5.2.10. İdrar Kreatinin Düzeyi 113
5.2.11. İdrar Albümin - Kreatinin Oranı (UACR) 115
5.2.12. 24-Saatlik İdrar Protein Testi 117
5.3. Genetik Analizle İlgili Tartışma 117
6. SONUÇ 122
7. ÖNERİLER 123
KAYNAKLAR 124
EKLER 135
ÖZGEÇMİŞ 176

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

A	Adenin
ACACB	Asetil-KoA Karboksilaz Beta
ACC	Asetil KoA Karboksilaz
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzimi
ACR	Albümin Kreatinin Oranı
AKI	Akut Böbrek Hasarı
APOE	Apolipoprotein E
BC	M.Ö.
BP	Baz Çifti
BUN	Kan Üre Azotu
C	Sitozin
CARS	Sisteinil tRNA Sentetaz Geni
CHD	Koroner Kalp Hastalığı
CKD	Kronik Böbrek Hastalığını
CNDP1	Karnozin Dipeptidaz 1
CVD	Kardiyovasküler Hastalık
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diabetik Nefropati
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNTP	Deoksinükleotid Trifosfat
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
eGFR	Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı
ELMO1	Yutulma ve Hücre Hareketliliği 1
eNOS	Endotel Oluşturan Nitrik Oksit Sentaz
eSNP	Tek Nükleoitid Polimorfizm İfadesi
ESRD	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
G	Guanin
GDM	Gebeliğe Bağlı Diabetes Mellitus
GFB	Glomerüler Filtrasyon Bariyeri
GO	Gen Ontolojisi
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
LADA	Erişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet
LD	Bağlantı Dengesizliği
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
MDR1	Çoklu İlaç Direnç Geni 1
mRNA	Haberci Ribonükleik Asit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NDRD	Nadir Rahatsızlıklarda Sinirsel Gelişim
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PP	Pankreatik Polipeptitler
PVAT	Perivasküler Adipoz Doku
RAGA	İleri Glikozillenmiş Son Ürün Reseptörü
SAP	Karides Alkalin Fosfataz
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
T	Timin
T2DN	Tip 2 Diyabetik Nefropati
TGF	Tümör Büyüme Faktörü
UACR	İdrar Albümin - Kreatinin Oranı
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
γ	Gamma

RESİM LİSTESİ

Sayfa

Resim 1.1. Pankreasın konumu 2
Resim 1.2. Ekzokrin ve endokrin pankreas bölümleri 3

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa

Grafik 4.1. Kontrol grubu için yaş dağılım yüzdeleri 49
Grafik 4.2. Kontrol grubu yaş dağılımı 49
Grafik 4.3. Diyabet grubu için yaş dağılım yüzdeleri 50
Grafik 4.4. Diyabet grubu yaş dağılımı 50
Grafik 4.5. Diyabetik nefropati grubu için yaş dağılım yüzdeleri 51
Grafik 4.6. Diyabetik nefropati grubu için yaş dağılımı 51
Grafik 4.7. Üç grup için cinsiyet dağılım yüzdeleri 52
Grafik 4.8. Kontrol grubu için kilo dağılım yüzdeleri 53
Grafik 4.9. Kontrol grubunun kilo dağılımı 53
Grafik 4.10. Diyabet grubu için kilo dağılım yüzdeleri 54
Grafik 4.11. Diyabet grubu kilo dağılımı 54
Grafik 4.12. Diyabetik nefropati grubu için kilo dağılım yüzdeleri 55
Grafik 4.13. Diyabetik nefropati grubu kilo dağılımı 55
Grafik 4.14. Kontrol grubu için kilo dağılımı yüzdeleri 56
Grafik 4.15. Kontrol grubu için boy dağılımı 57
Grafik 4.16. Diyabet grubu için boy dağılım yüzdeleri 57
Grafik 4.17. Diyabet grubu boy dağılımı 58
Grafik 4.18. Diyabetik nefropati grubu için boy dağılım yüzdeleri 58
Grafik 4.19. Diyabetik nefropati grubu boy dağılımı 59
Grafik 4.20. Kontrol grubu BMI dağılım yüzdeleri 60
Grafik 4.21. Kontrol grubu BMI dağılımı 60
Grafik 4.22. Diyabet grubu BMI dağılım yüzdeleri 61
Grafik 4.23. Diyabet grubu BMI dağılımı 61
Grafik 4.24. Diyabetik nefropati grubu için BMI dağılım yüzdeleri 62
Grafik 4.25. Diyabetik nefropati grubu BMI dağılımı 62
Grafik 4.26. Üç grubun diğer hastalıklar dağılımı 63
Grafik 4.27. Üç grup için sigara içme alışkanlığı dağılım yüzdeleri 65
Grafik 4.28. Üç grup için alkol tüketme dağılım yüzdeleri 66
Grafik 4.29. Üç grup için aile diyabet geçmişi dağılım yüzdeleri 66
Grafik 4.30. Üç grup için Tip II aile diyabet geçmişi dağılım yüzdeleri 67
Grafik 4.31. Üç grup için ESRD aile geçmişi dağılım yüzdeleri 67
Grafik 4.32. Diyabet grubu için Tip II diyabet tanı yaş dağılım yüzdeleri 68
Grafik 4.33. Diyabetik nefropati grubu için Tip II diyabet tanı yaşı dağılım yüzdeleri 69
Grafik 4.34. Diyabet grubu için Tip II diyabet süresi dağılım yüzdeleri 70
Grafik 4.35. Diyabetik nefropati grubu için Tip II diyabet süresi dağılım yüzdeleri 70

Grafik 4.36. Diyabet ve diyabetik nefropati grupları için diyabetik retinopati görülme sıklığı yüzdeleri 71
Grafik 4.37. Diyabet ve diyabetik nefropati grupları için diyabetik nöropati görülme sıklığı yüzdeleri 72
Grafik 4.38. Diyabet ve diyabetik nefropati grupları için serebrovasküler olay görülme sıklığı yüzdeleri 72
Grafik 4.39. Kontrol grubu için polimorfizm genotipi dağılım yüzdeleri 86
Grafik 4.40. Kontrol grubu polimorfizm genotipi dağılımı 86
Grafik 4.41. Diyabet grubu için polimorfizm genotipi dağılım yüzdeleri 87
Grafik 4.42. Diyabet grubu için polimorfizm genotipi dağılımı 87
Grafik 4.43. Diyabetik nefropati grubu için polimorfizm genotipi dağılım yüzdeleri 88
Grafik 4.44. Diyabetik nefropati grubu için polimorfizm genotipi dağılımı 88
Grafik 5.1. Üç grup arasındaki yaş dağılımındaki farklılık için kutu grafiği.... 91
Grafik 5.2. Üç grup arasındaki kilo dağılımındaki farklılık için kutu grafiği... 93
Grafik 5.3. Üç grup arasındaki SBP değerindeki farklılık için kutu grafiği 95
Grafik 5.4. İki grup arasındaki Tip II diyabet tanısı yaşındaki farklılık için kutu grafiği 97
Grafik 5.5. Üç grup arasındaki HbA1c değerindeki farklılık için kutu grafiği 101
Grafik 5.6. Üç grup arasındaki serum kreatinin düzeyindeki farklılık için kutu grafiği 105
Grafik 5.7. Üç grup arasındaki serum kreatinin düzeylerindeki farklılık için kutu grafiği 106
Grafik 5.8. Üç grup arasındaki HDL düzeylerindeki farklılık için kutu grafiği 110
Grafik 5.9. Üç grup arasındaki BUN dağılımındaki farklılık için kutu grafiği 111
Grafik 5.10. Üç grup arasındaki idrar albumin düzeylerindeki farklılık için kutu grafiği 113
Grafik 5.11. Üç grup arasındaki idrar kreatinin düzeylerindeki farklılık için kutu grafiği 114
Grafik 5.12. Üç grup arasındaki idrar albümin-kreatinin oranındaki farklılık için kutu grafiği 116
Grafik 5.13. Üç genotip arasındaki SBP değerindeki farklılık için kutu grafiği 119
Grafik 5.14. Üç genotip arasındaki 24 saatlik idrar proteindeki farklılık için kutu grafiği 120

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1. Santrifüj - Nüve (NF 1200R) 26
Fotoğraf 3.2. Vortex - VELP Scientifica 26
Fotoğraf 3.3. Su banyosu- Inkübatör..... 26
Fotoğraf 3.4. Otoklavlanabilir Manüel Pipetler-Socorex Acura 825 (10 – 100 µL; 100 - 1000 µL)..... 27
Fotoğraf 3.5. Biyolojik Güvenlik Kabinleri, II. Sınıf Tür A2 - Heal Force..... 27
Fotoğraf 3.6. 24 numaralı hastaya ait wild type analizi görüntüsü 44
Fotoğraf 3.7. 1 numaralı hastaya ait SNP analizi görüntüsü..... 45
Fotoğraf 3.8. 9 numaralı hastaya ait heterozigot birey analiz görüntüsü 46

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Kan genomik DNA izolasyon mikro kiti 25
Tablo 3.2. HbA1c >% için referans aralıkları 33
Tablo 3.3. Serum kreatinin düzeyi için referans aralıkları 35
Tablo 3.4. Trigliserit düzeyleri için raporlanabilir sonuç aralığı 36
Tablo 3.5. Kolesterol düzeyleri için raporlanabilir sonuç aralığı 37
Tablo 3.6. BUN düzeyi için referans aralıkları 39
Tablo 3.7. Sağlıklı deneklerdeki üriner albümin için referans aralıkları 40
Tablo 3.8. İdrar kreatinin düzeyi için referans aralıkları 40
Tablo 3.9. UACR sonuçlarının raporlanabilir aralıkları 41
Tablo 4.1. Yaş parametresi için sınıf aralıkları 48
Tablo 4.2. Kilo parametresi için sınıf aralıkları 52
Tablo 4.3. Boy parametresi için sınıf aralıkları 56
Tablo 4.4. BMI için sınıf aralıkları 59
Tablo 4.5. Diğer hastalıkların frekansları 63
Tablo 4.6. Sistolik Kan Basıncı/Diyastolik Kan Basıncı (mmHg) 64
Tablo 4.7. Tür diyabet tanı yaşı parametresi için sınıf aralıkları 68
Tablo 4.8. Tür diyabet süresi parametresi için sınıf aralıkları 69
Tablo 4.9. HbA1c sonuçları (%) 73
Tablo 4.10. eGFR (CKD-EPI) sonuçları (mL/min/1,73m2) 74
Tablo 4.11. Serum kreatinin düzeyi sonuçları (mg/dL) 75
Tablo 4.12. Trigliserit Düzeyi Sonuçları (mg/dL) 76
Tablo 4.13. Kolesterol düzeyi sonuçları (mg/dL) (mg/dL) 77
Tablo 4.14. LDL düzeyi sonuçları (mg/dL) 78
Tablo 4.15. HDL düzeyi sonuçları (mg/dL) 79
Tablo 4.16. BUN düzeyi sonuçları (mg/mL) 80
Tablo 4.17. İdrar albümin düzeyi sonuçları (mg/mL) 81
Tablo 4.18. İdrar kreatinin düzeyi sonuçları (g/mL) 82
Tablo 4.19. İdrar albümin (mg) –kreatinin oranı sonuçları (g) 83
Tablo 4.20. 24-saatlik idrar protein sonuçları 84
Tablo 4.21. Genetik analiz sonuçları 85
Tablo 4.22. ACACB geni rs2268388 polimorfizminin genotip dağılımları 89
Tablo 5.1. Üç gruptaki hastaların yaşları ile ilgili bilgiler 90
Tablo 5.2. Üç gruptaki hastaların cinsiyeti ile ilgili bilgiler 91
Tablo 5.3. Üç gruptaki hastaların kilosu ile ilgili bilgiler 92
Tablo 5.4. Üç gruptaki hastaların boyu ile ilgili bilgiler 92
Tablo 5.5. Üç gruptaki hastaların BMI değeri ile ilgili bilgiler 92
Tablo 5.6. Üç gruptaki hastaların SBP değerleri ile ilgili bilgiler 94
Tablo 5.7. Üç gruptaki hastaların DBP değerleri ile ilgili bilgiler 95

Tablo 5.8. İki gruptaki hastaların Tip II diyabet tanısı yaşı ile ilgili bilgiler 97
Tablo 5.9. Üç gruptaki hastaların HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler 100
Tablo 5.10. Üç gruptaki hastaların serum kreatinin düzeyleri ile ilgili bilgiler .. 104
Tablo 5.11. Üç gruptaki hastaların trigliserit değerleri ile ilgili bilgiler 106
Tablo 5.12. Üç gruptaki hastaların toplam kolesterol düzeyleri ile ilgili bilgiler 107
Tablo 5.13. Üç gruptaki hastaların LDL düzeyleri ile ilgili bilgiler 108
Tablo 5.14. Üç gruptaki hastaların HDL düzeyleri ile ilgili bilgiler..... 109
Tablo 5.15. Üç gruptaki hastaların BUN düzeyleri ile ilgili bilgiler 111
Tablo 5.16. Üç gruptaki hastaların idrar albümin düzeyleri ile ilgili bilgiler 112
Tablo 5.17. Üç gruptaki hastaların idrar kreatinin düzeyleri ile ilgili bilgiler 114
Tablo 5.18. Üç gruptaki hastaların idrar albümin - kreatinin oranı ile ilgili bilgiler 115
Tablo 5.19. Üç gruptaki hastaların 24-saatlik idrar protein düzeyleri ile ilgili bilgiler 117
Tablo 5.20. ACACB rs2268388 polimorfizmine sahip deneklerin genetik analiz sonuçları..... 118
Tablo 5.21. Üç genotipteki hastaların SBP düzeyleri ile ilgili bilgiler 118
Tablo 5.22. Üç genotipteki hastaların 24 saatlik idrar protein düzeyi ile ilgili bilgiler 119

1. GİRİŞ

Genellikle şeker hastalığı olarak bilinen diyabet (Diabetes mellitus); sürekli yüksek kan şekeri düzeylerini tetikleyen ve kronik problemlere neden olan çeşitli metabolik bozuklukların bir kombinasyonudur (Kitabchi, Umpierrez, Miles ve Fisher, 2009).

Diyabet, kanın yanı sıra idrarda da glikozun bulunduğu bir durum olup; sürekli idrara çıkma isteğinden dolayı, Yunanca "sifon" anlamına gelen "diabetes" kelimesinden türetilmiştir.

Öte yandan, "mellitus" kelimesinin kökeni; ballı veya tatlı anlamına gelen Latince bir kelimedir. "Diyabet" kelimesine "mellitus" eklenmesinin nedeni, kanda ve idrarda yükselmiş glikoz seviyesinin bulunmasıdır. DM, diyabet mellitus için kullanılan kısaltmadır (Kitabchi vd., 2009).

Diyabetin nedeni on yedinci yüzyıla kadar tam olarak bilinmemesine rağmen; bugün, bu hastalığın kan şekeri seviyesini kontrol etmeden sorumlu olan bir hormon olan insülin ile ilişkili olduğu ve insülinin pankreas tarafından salgılandığı iyi bilinmektedir (Kitabchi vd., 2009).

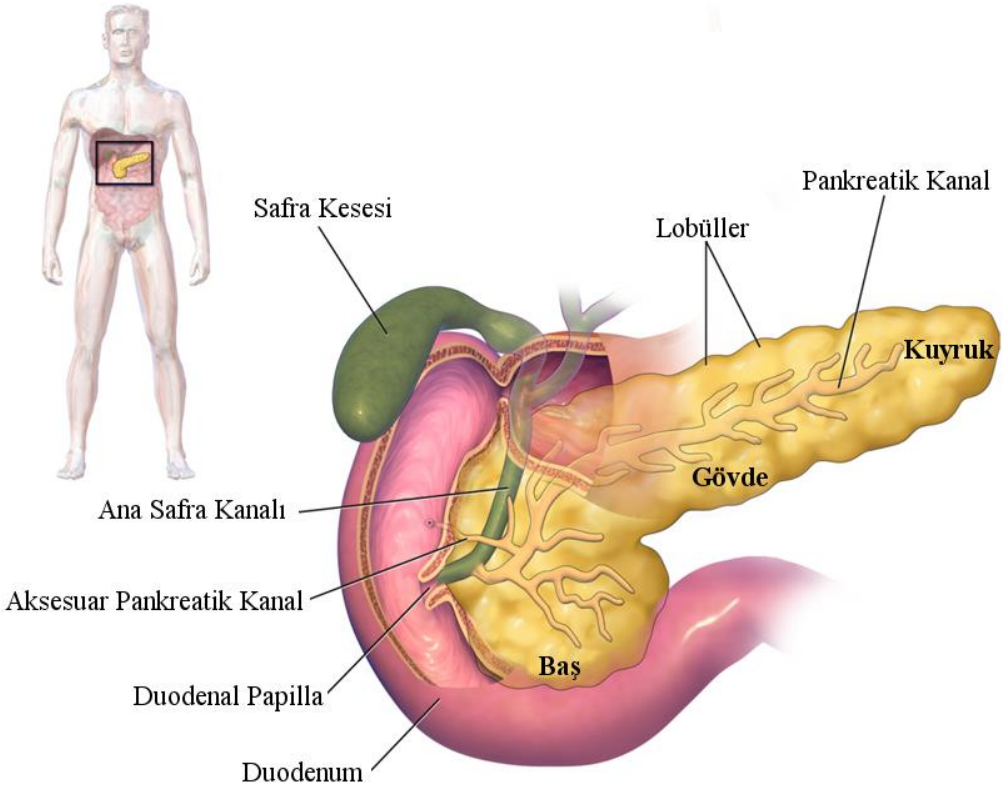
1.1. Pankreas

Pankreas ilk olarak bir Yunan anatomi uzmanı ve cerrahı olan Herophilus (M.Ö.335-280) tarafından batı medeniyetinde tanımlanmıştır (O'Brien, 2011).

Sadece birkaç yüz yıl sonra, bir başka Yunan anatomi uzmanı olan Efesli Rufus, pankreası adlandırmıştır. Pankreas isminin kökeni, büyük ihtimalle yapısından dolayı, "tamamı et" anlamına gelen Yunanca bir kelimedir (Harper, 2007).

Frederick Banting ve Charles Herbert Best tarafından 1921 yılında insülinin keşfedilmesinden önce, 1889 yılında Oskar Minkowski bir köpekten pankreasın çıkarılmasının onun diyabet hastası olmasına neden olduğunu keşfetmiştir (Green, 2008).

Pankreas karın içerisinde, karnın son üstünde bulunan, endokrin (iç salgı yapan) bir organdır (Khan, 2015). Karaciğerin altında, midenin arkasında bulunur ve pankreasın tepesi onikiparmak bağırsağı ile çevrilidir. Yaklaşık olarak 15 cm uzunluğundadır (1.1. Resim) (Blausen.com staff, 2014).



Resim 1.1. Pankreasın konumu

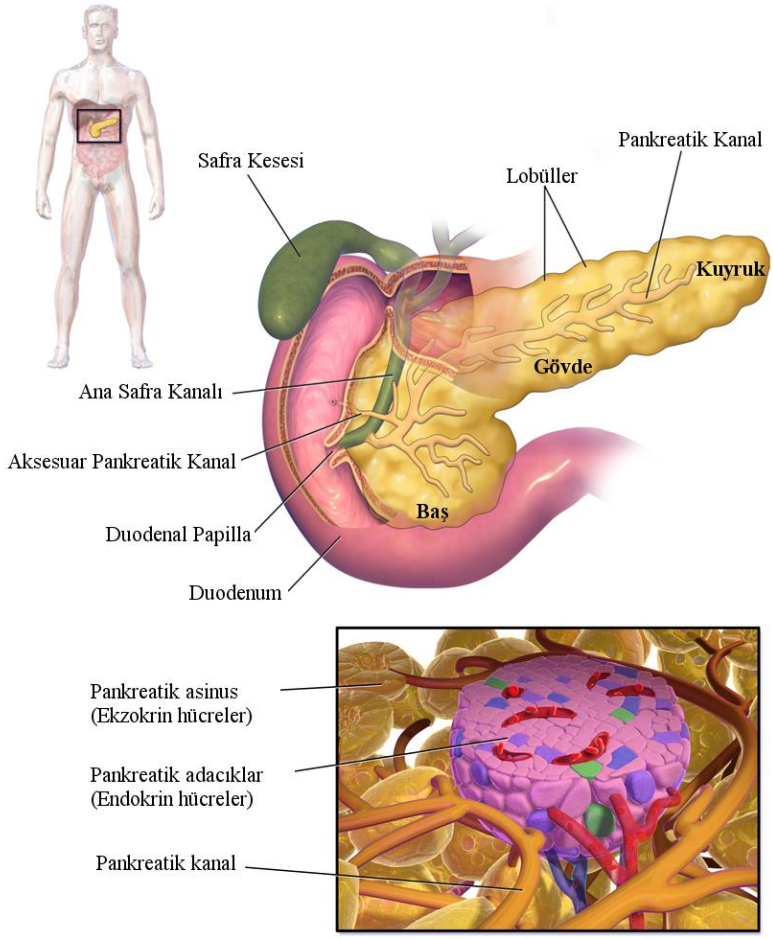
Anatomik olarak pankreas, onikiparmak bağırsağının çukurluğu içerisinde duran bir baş, midenin tabanı ve dalağın bitişiğinde son bulan bir kuyruk ve bu iki kısmın arasında yer alan bir gövdeye bölünmüştür. Pankreasın boyun bölgesi ise gövde ve başın arasında bulunmaktadır ve superior mezenterik arter (ince barsak atar damarı) ve toplardamarın önünde bulunmaktadır (NHS, 2016).

Pankreasın boyun, gövde ve kuyruk kısmı splenik ven, başı ise superior mezenterik arter ve portal venden (kapı toplar damarı) gelen dallarla kanlanır (NHS, 2016).

Pankreas, endokrin ve ekzokrin rolleri olan dokulardan oluşmaktadır ve pankreas bir mikroskop altında görüntülendiği zaman bu bölünme de görülebilir (Resim 1.2.) (Blausen.com staff, 2014).

Endokrin rolü olan ve pankreatik adacıklar veya Langerhans adacıkları olarak da bilinen doku, boyama sonucunda açık boyanmış hücre kümeleri şeklindeki görülebilir (Drake vd., 2005; Costanzo, 2007).

Her bir asinöze ait salgı hücreleri, bir interkalar (birleştirici) kanalı sarmaktadır. Salgı fonksiyonlarından dolayı; bu hücrelerde mikroskopta gözlenebilen ve belirli şartlar altında aktif enzime dönüşen pek çok küçük zimojen taneciği bulunmaktadır (Drake vd., 2005; Costanzo, 2007).



Resim 1.2. Ekzokrin ve endokrin pankreas bölümleri (Blausen.com staff, 2014)

Salgı hücrelerinin çevrelediği interkalar kanallar, lobül içerisindeki daha geniş kanallara ve son olarak interlobüler kanallara bağlanmaktadır. Kanallar tek bir kolumnar (kolon şeklindeki) hücre tabakası ile kaplıdır (Costanzo, 2007).

Pankreasın boyutu, iki pankreas parçasının embriyolojik gelişimiyle ilgili olarak, büyük ölçüde değişiklik göstermektedir (Costanzo, 2007).

1.1.1. Pankreasın Endokrin Fonksiyonu

Pankreasın endokrin fonksiyonu olan kısmı, pankreas adacıkları adı verilen yaklaşık 3 milyon hücre kümesinden oluşmaktadır. Bunlar salgılarına göre sınıflandırılabilir (Nourse, 2003; Drake vd., 2005; Young, 2006).

- α (Alfa) hücreleri glukagon salgılamaktadır (kandaki glikozu yükseltir),
- β (Beta) hücreleri insülin salgılamaktadır (kandaki glikozu düşürür),
- δ (Delta) hücreleri somatostatin salgılamaktadır (α ve β hücrelerini düzene sokar/durdurur) ve
- PP hücreleri veya γ (Gama) hücreleri, pankreatik polipeptit salgılamaktadır.

Endokrin hücrelerinin çoğu kan damarı ile doğrudan temas halindedir (Nourse, 2003; Drake vd., 2005; Young, 2006).

1.1.2. Pankreasın Ekzokrin Fonksiyonu

Çoğu zaman basitçe ekzokrin pankreas denilen, pankreasın ekzokrin bileşeni ekzokrin fonksiyonu yerine getiren pankreas bölümüdür. Asinus adı verilen kümelerde sıralanan kanalları bulunmaktadır (Rodriguez-Diaz vd., 2011).

İnce bağırsağa gönderilen sindirim enzimlerini içeren pankreatik bir sıvı salgılamaktadır. Bu enzimler, kimüs içindeki karbonhidratların, proteinlerin ve lipidlerin parçalanmasına yardımcı olmaktadır (Ionescu-Tirgoviste vd., 2015).

Pankreatik salgılar, asinus lümeni içine salgılanır ve intralobüler kanallarda biriktikten sonra, doğrudan onikiparmak bağırsağına açılan ana pankreas kanalına aktarılır (Rodriguez-Diaz vd., 2011; Ionescu-Tirgoviste vd., 2015).

1.2. İnsülin

İnsülin kelimesinin kökeni, ada anlamına gelmekte olan Latince “insula” kelimesidir. İnsülin, pankreastaki beta hücreleri tarafından üretilen bir peptit hormondur. Kandan iskelet kaslarına ve yağ dokusuna kadar glikoz emilimini destekleyerek ve yağın enerji için kullanılmasından ziyade depolanmasına neden olarak karbonhidratların ve yağların metabolizmasını düzene sokar. İnsülin aynı zamanda karaciğer tarafından glukoz üretimini de inhibe eder (Banks vd., 2010; Wright vd., 2014).

Sağlıklı bir insanın vücudu, çeşitli mekanizmalar yoluyla kan şekeri seviyelerini normal bir aralıkta tutar. Pankreas tarafından üretilen iki hormon olan insülin ve glukalon, kan şekeri seviyesini düzene sokmaya yardımcı olur (Banks vd., 2010; Wright vd., 2014).

İnsülin beta hücreler tarafından üretilir ve yüksek kan şekeri seviyelerini düşürür, glukalon ise alfa hücreler tarafından üretilir ve düşük kan şekeri seviyelerini yükseltir (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.1. İnsülin Türleri

Günümüzde diyabet hastalarının kullandığı üç tür insülin bulunmaktadır. Bunlar, hayvan insülini, insan insülini ve insülin analoglarıdır. Kullanılan insan insülini doğrudan insanlardan elde edilmek yerine, sentetik olarak insan insülinine benzer olarak üretilirken; insülin analoları ise daha hızlı ve uzun süreli etki oluşturmak üzere insan insülinin kimyasal yapısında değişiklik yapılarak elde edilen insülindir (Sonksen ve Sonksen, 2000).

Her ne kadar bazı insanlar hayvanlardan elde edilen insülinin kendilerine daha iyi geldiğini gösteren kanıtlar sebebiyle hâlâ hayvan insülini kullanmaya devam etse de, günümüzde daha çok insan insülini ve insülin analogları kullanmaktadır (Sonksen ve Sonksen, 2000).

Yedi ana insülin türü bulunmaktadır.

1.2.1.1. Hızlı etkili analoglar

Hızlı etkili analoglar, sıfır ile üç saat arasında bir tepe etkisine sahip olduğu için tercihen yemekten hemen önce enjekte edilmelidir. İki ile beş saat arasında etki süreleri vardır ve sadece alındıkları yemek süresince etkilidirler. Görünüşleri berraktır (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.1.2. Uzun süre etkili analoglar

Uzun etkili analoglar, yaklaşık olarak 24 saat etkili insülini sağlamak için günde bir kere veya iki kere enjekte edilirler. Yiyecekle birlikte alınmalarına gerek yoktur, çünkü bir tepe etkileri yoktur. Görünüşleri berraktır (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.1.3. Ultra uzun süre etkili analoglar

Ultra uzun etkili analoglar çoğunlukla 42 saate kadar etkili insülini sağlayabildikleri için kendi kendilerine enjeksiyon yapamayan insanlar tarafından kullanılmaktadır. Tercihen aynı gün, günün herhangi bir vaktinde bir kez enjekte edilmeleri gerekir. Yiyecekle birlikte alınmalarına gerek yoktur, çünkü bir tepe etkileri yoktur. Görünüşleri berraktır (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.1.4. Kısa süre etkili insülinler

Kısa etkili insülinlerin, yemekten sonra oluşan kan şekeri düzeylerindeki yükselişi gizlemek için bir öğünden 15-30 dakika önce enjekte edilmeleri gerekir. İki-altı saatlik bir tepe etkileri vardır ve sekiz saate kadar etki edebilirler. Görünüşleri berraktır (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.1.5. Orta ve uzun süre etkili insülinler

Orta ve uzun etkili insülinler, ihtiyaç duyulan insülini sağlamak için günde bir veya iki kez tek başına veya kısa süreli etkili insülinler/hızlı etkili analoglar ile birlikte alınmaktadır. Tepe etkinlikleri dört ile 12 saat arasındadır ve 30 saate kadar etki edebilirler. Görünüşleri bulanıktır (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.1.6. Karışık insülin

Karışık insülin, orta ve kısa süre etkili insülinlerin bir kombinasyonudur (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.1.7. Karışık analog

Karışık analog, orta süre etkili insülinin ve hızlı etkili analogun bir kombinasyonudur (Sonksen ve Sonksen, 2000).

1.2.2. İnsülinlerin Etkileri

İnsan metabolizması üzerinde insülinin etkileri aşağıdakileri kapsamaktadır:

- Bazı maddelerin, en belirgin şekilde glikozun vücut hücrelerinin yaklaşık üçte ikisini oluşturan kas ve adipoz dokudaki hücrelere girişini kontrol eder.
- Amino asit alımının kontrolü ile DNA replikasyonu ve protein sentezini arttırır.
- Sayısız enzimin aktivitesinin modifikasyonu.

İnsülin, kandan çoğu vücut hücresine, özellikle karaciğer, kas ve adipoz doku içerisine glikoz alımını denetleyen ana hormondur. Dolaysıyla, insülin eksikliği veya reseptörlerinin duyarsızlığı tüm diyabet tiplerinde merkezi bir rol oynar (American Diabetes Association, 2015).

1.3. Diyabet

Diyabetin nedeni ya yeterince insülin üretmeyen pankreastır ya da üretilen insüline vücut hücrelerinin uygun şekilde yanıt vermemesidir (Shoback vd., 2011).

Diyabet (diabetes mellitus) dört farklı tip altında sınıflandırılır: Tip I, Tip II, gebeliğe bağlı diyabet ve diğer spesifik türler (Shoback vd.,2011).

1.3.1. Tip I Diyabet (Tip I DM)

Tip I DM, pankreastaki insülin üreten beta hücrelerdeki bir hasarın neden olduğu insülin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Otoimmün bir hastalık olan Tip I DM'de, vücudun bağışıklık sistemi beta hücrelere saldırır ve onları tahrip eder. Normalde, bağışıklık sistemi bakterileri, virüsleri ve diğer potansiyel olarak zararlı yabancı maddeleri tanımlayarak ve yok ederek vücudu enfeksiyondan korur. Fakat otoimmün hastalıklarda, bağışıklık sistemi kendi hücrelerine saldırır. Tip I DM'de beta hücre hasarı birkaç yıl içerisinde gerçekleşebilir, fakat hastalığın semptomları genellikle kısa bir süre içerisinde gelişir. Tip I diyabet herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen, tipik olarak çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülmektedir. Eskiden Tip I diyabet, insüline bağımlı diyabet veya bu hastalık vakalarının büyük çoğunluğu çocuklarda görüldüğü için juvenil diyabet olarak adlandırılmaktaydı (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2013; O'Gara v.d., 2013).

Belirgin hiperglisemi semptomlarına bazen polifaji ve bulanık görmenin de eşlik ettiği poliüri, aşırı susama ve kilo kaybı örnek olarak verilebilir. Gelişim bozukluğu ve bazı enfeksiyonlara olan duyarlılık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir (O'Gara v.d., 2013).

Uzun süreli diyabetin majör komplikasyonları kan damarları ile ilişkilidir ve diyabet kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra, felç ve periferik damar hastalıkları gibi diğer "makro vasküler" hastalıkların riskini ikiye katlamaktadır (O'Gara v.d., 2013).

1.3.2. Tip II DM

Tip II DM, nispeten düşük insülin sekresyonu ile kombine, insülin direnci ile karakterize edilir. Vücut dokularının insüline karşı olan kusurlu duyarlılığın, insülin reseptöründen kaynaklandığı düşünülmektedir. Tip II DM, primer olarak yaşam tarzı ve genetik ile ilişkili en yaygın diyabet türüdür (Sarwar vd., 2010).

Obezite, fiziksel aktivite eksikliği, kötü beslenme, stres ve kentleşme gibi bir dizi yaşam tarzı unsurunun, Tip II DM gelişimi için önemli olduğu bilinmektedir. Beslenmeyle ilişkili faktörlerin de Tip II DM gelişimi riskini artırdığı bilinmektedir.

Yüksek miktarda şekerle tatlandırılmış içecekler riskteki artış ile ilişkilendirilmiştir. Beslenmede tüketilen yağın türü de önemlidir. Doymuş yağlar ve trans yağ asitleri riski arttırırken, çoklu doymamış ve tekli doymamış yağlar Tip II DM riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda çok fazla beyaz pirinç tüketilmesinin de diyabet riskini arttırabildiğini ve bunun yanı sıra egzersiz eksikliğinin de vakaların %7'sine neden olduğu gösterilmiştir (Sarwar v.d., 2010).

1.3.2.1. Tip II Diyabetin Nedeni

Diyabetin en yaygın türü olan Tip II DM bazı faktörlerin kombinasyonu sonucunda açığa çıkar. Bunlardan en önemlisi, vücudun kas, yağ ve karaciğer hücrelerinin insülini etkili şekilde kullanamadığı bir durum olan insülin direnci durumudur. Tip II DM, vücut insülin kullanma bozukluğunu telafi etmek için yeterli insülin üretemediği zaman ortaya çıkar. Tip II DM semptomları aşamalı olarak gelişebilir ve hemen ortaya çıkmayabilir. Tip II DM hastalığı olan bazı kişilere, yıllarca tanı konulamayabilir. Tip II DM çoğunlukla aşırı kilolu veya obez olan orta yaş ve üzeri kişilerde ortaya çıkmaktadır (Risérus vd., 2009; Malik vd., 2010a, 2010b).

1.3.2.2. Genetik Yatkınlık

Genler, Tip II DM'ye yatkınlık açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bazı genlere veya gen kombinasyonlarına sahip olunması, bir kişinin hastalığı geliştirme riskini arttırabilir veya azaltabilir. Genlerin Tip II DM üzerindeki etkisi aile içi ve tek yumurta ikizlerindeki yüksek Tip II DM oranı ve etnisiteye bağlı diyabet prevalansındaki geniş varyasyonlar kullanılarak ortaya çıkarılmıştır (Grant vd.,2009).

1.3.2.3. Obezite ve Yetersiz Fiziksel Hareket

Yetersiz fiziksel hareket ve obezite, Tip II DM gelişimi ile son derece ilişkilidir. Tip II DM hastalığına genetik olarak yatkın olan insanlar, yetersiz fiziksel hareket ve obezite gibi risk unsurlarının mevcut olduğu durumlarda Tip II DM gelişme riskine daha açık olurlar (Fagot-Campagna vd. 1998).

Kalori alımı ve fiziksel hareketlilik arasındaki bir dengesizlik Tip II DM'de oldukça yaygın olan obezitiye, obezite de insülin direncine yol açabilir (Mitropoulos vd., 1992; Frayn vd., 1996; Fagot-Campagna vd. 1998; Picot vd., 2009).

Aşırı karın bölgesi yağı olan bir hastadaki abdominal obezite, sadece insülin direnci ve Tip II DM için değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH) da denilen kalp ve damar hastalığı için de büyük bir risk unsurudur. Bu aşırı abdominal obezite, vücutta kan damarlarına zarar vermek gibi kronik etkilere neden olabilen hormonların ve diğer maddelerin üretilmesine sebep olmaktadır (Mitropoulos vd., 1992; Frayn vd., 1996; Fagot-Campagna vd. 1998; Picot vd., 2009).

Tip II DM ve obezitenin oldukça karmaşık bir ilişkisi vardır. Obezite, Tip II DM için yüksek bir risk unsuru olmasına rağmen, obez olmadığı halde latent otoimmün diyabet (LADA) durumunun geliştiği durumlar da söz konusudur. Bu sebeple, obezite insülin direncinin ardından Tip II DM için bir öncül olabilir. Çoğu araştırmacı, bu ilişkinin farklı obezite türleri ve Tip II DM açısından farklı olduğunu vurgulamaktadır (Mitropoulos vd., 1992; Frayn vd., 1996; Fagot-Campagna vd., 1998; Picot vd., 2009).

1.3.2.4. İnsülin Direnci

Viseral obezite, bazı inflamatuvar sitokinler yoluyla, insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu inflamatuvar sitokinler, insülin direncindeki rollerinden bağımsız olarak, obez hastalarda kardiyovasküler riskin artmasına neden olmaktadır (Licata vd., 1994; Dandona vd., 2005; Galletti vd. 2007; Greenstein vd., 2009).

Viseral obezite sıklıkla, hiperkoagulabilite olarak bilinen, adezyon moleküllerinin endotelyal artışı ile ilişkilidir. İnflamasyon aynı zamanda eş zamanlı nitrik oksit eksikliği tarafından da yükseltilebilir. Bu durum aynı zamanda oksijen yetmezliğine, iltihaba ve oksidatif strese yol açan perivasküler yağ dokunun damar genişletici özelliklerini de azaltmaktadır. Viseral obezite ve hiperinsülinemi de arteriyel hipertansiyona sebep olmaktadır. Buna göre, viseral obezite olan hastalarda sempatik aktivasyon, hiperinsülinemi ve kilo alımı arasında muhtemelen bir kısır döngü ortaya çıkar. Bununla birlikte, genetik faktörler de insülin direncin gelişmesinde bir rol

oynamaktadır (Licata vd., 1994; Dandona vd., 2005; Galletti vd., 2007; Greenstein vd., 2009).

1.3.3. Gestasyonel (Gebeliğe Bağlı) Diyabet

Gestasyonel (gebeliğe bağlı) diyabet (GDM), göreceli yetersiz insülin sekresyonu ve insüline karşı duyarsızlığın bir kombinasyonunu göstermesi açısından Tip II DM hastalığına benzerlik gösterir. Bütün hamilelerin yaklaşık %2-10'unda ortaya çıkar ve doğumdan sonra ilerleyebilir veya kaybolabilir. Bununla birlikte, hamilelikten sonra hamilelikte GDM görülmüş kadınların yaklaşık %5-10'unun hamilelik sonrası diyabet durumlarının devam ettiği, hatta çoğunlukla Tip II DM oldukları görülmektedir (National Diabetes Clearinghouse, 2011).

GDM tamamen tedavi edilebilirdir, ancak hamilelik boyunca medikal gözetim gerektirmektedir. GDM probleminin tedavisinde beslenme değişiklileri ve kan glukoz seviyesi takibi yapılabilir, hatta bazı durumlarda insülin kullanımı gerekli görülebilir (National Diabetes Clearinghouse, 2011).

Çoğunlukla geçici bir durum olduğu halde, tedavi edilmeyen GDM, fetüsün veya annenin sağlığına zarar verebilir. Bebeğe yönelik riskler, makrozomi (yüksek doğum ağırlığı), konjenital kalp ve merkezi sinir sistemi anormalikleri ve iskelet kası kusurlarından oluşmaktadır. Fetüsün kanında artan insülin düzeyleri, cenin sürfaktan oluşumunu engelleyebilir ve solunum güçlüğü sendromuna yol açabilir (National Diabetes Clearinghouse, 2011).

Yüksek bir kan bilibürin düzeyi, alyuvar yıkımından kaynaklanabilir. Ciddi durumlarda, en yaygın şekilde vasküler bozukluktan kaynaklanan azalmış plasental perfüzyonun bir sonucu olarak perinatal ölüm meydana gelebilir. Doğum indüksiyonu, azalmış plasental fonksiyon ile endike olabilir (National Diabetes Clearinghouse, 2011).

Eğer belirgin fetal distres veya makrozomiye bağlı olarak artan bir hasar riski mevcutsa, sezaryen doğum gerçekleştirilebilir (National Diabetes Clearinghouse, 2011).

1.4. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), böbreklerin glomerüllerindeki kılcal damarlarda hasarın ortaya çıktığı ilerleyen bir böbrek hastalığıdır. DN, nefrotik sendrom ve glomerüllerde yaygın lekelenme tarzı kanamalar ile karakterize edilir. Nedeni, uzun süredir devam eden diyabettir ve pek çok gelişmiş ülkede diyalizin esas sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (Kittell,2012; URL-1,2015; Longo vd.,2012).

1.4.1. Diyabetik Nefropatinin Belirtileri ve Semptomları

Diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde çoğunlukla hiçbir semptom görülmez. Semptomların görülmesi böbrek hasarı başladıktan 5 - 10 yıl sonra olabilir. Bu geç semptomlar ciddi yorgunluk, baş ağrıları, genel bir hastalık hissi, kusma, iştahsızlık, kaşıntılı cilt ve ayak şişliğini kapsamaktadır (URL-2, 2015).

1.4.2. Diyabetik Nefropatinin Nedenleri

Diyabetik nefropatinin nedeni, yüksek kan şekeri olarak düşünülmektedir. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve sitokinler de DN gelişimine sebebiyet verebilir (Batuman, 2016).

Aşağıdaki durumlardan biri veya birkaçı mevcut ise, böbrek hasarı muhtemeldir:

- Zayıf kan şekeri kontrolü
- Yüksek kan basıncı
- 20 yaştan önce Tip I DM
- Sigara içme öyküsü
- Bir böbrek hastalığı aile öyküsü (Batuman, 2016).

1.4.3. Diyabetik Nefropatinin İlerleme Süreci

Diyabetik nefropatinin ilerlemesinin, oksidatif stres ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir. NADPH oksidaz ve ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGA),

oksidatif stres meydana getiren mekanizmalar olarak dikkat çekmektedir (Harden vd., 1995; Pettitt vd., 1997; Maeda vd., 2007).).

Diyabet, vücudun metabolizmasında ve kan dolaşımında aşırı reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasına sebep olan (oksijen içeren kimyasal olarak reaktif moleküller) bazı değişiklere sebep olmaktadır. Yapı olarak küçük kan damarları ağları olan böbrek glomerülleri, bu değişimlerden zarar görebilir ve bu da albüminüri denilen idrarda albümin görülmesine sebep olur. Diyabetik nefropati ilerledikçe, glomerüllerin glomerüler filtrasyon bariyeri (GFB) giderek artan bir şekilde zarar görür. Bu bariyer, fenestra endotel, glomerüler bazal membran ve epitelyal podositler olmak üzere üç katmandan oluşmaktadır. GFB, böbreğin glomerüllerine giren kanın oldukça seçici filtrasyonundan sorumludur ve normalde sadece suyun, küçük moleküllerin ve çok küçük proteinlerin geçişine olanak sağlar. Ancak albümin, hasar görmemiş GFB içerisinden geçmez (Cao vd., 2011; Mora-Fernández vd., 2014).

1.4.4. Diyabetik Nefropati ve Polimorfizm Arasındaki İlişki

Bazı çalışmalar, diyabetik nefropati ve polimorfizm arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Tip I DM'de, bazı hastaların ilk on beş yıl içerisinde diyabetik nefropati geliştirdiği, ancak bu süreden sonra DN meydana gelme sıklığının azaldığını net bir şekilde gösterilmiştir. Bu da, bazı hastaların diyabetik nefropatiye daha duyarlı olduğunu göstermektedir (Imperatore, Knowler, Nelson ve Hanson, 2001).

Muhtemelen Tip II DM hastalarının çoğu, diyabetik nefropati geliştirecek yaşa gelmeden önce kardiyovasküler hastalıklardan dolayı öldüğü için, DN ve Tip II DM arasındaki ilişki Tip I DM'deki gibi net gösterilememiştir. Birçok çalışma, Tip I ve Tip II DM hastalarında diyabetik nefropati gelişimi ile alakalı farklı genetik risk unsurlarının var olduğunu göstermektedir (Imperatore v.d., 2001).

Diyabetik nefropati (DN) insidansında ve yaygınlığında önemli değişkenlik, DN gelişiminde multigenetik yatkınlığın önemli katkısı olduğunu göstermektedir. Diyabetik nefropatinin oluşumuna muhtemelen sebep olan bazı genler aynı zamanda, kan basıncının düzenlenmesinde, ailevi hiperlipidemi, ailevi hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler sistem hastalıklarında da rol oynamaktadır. Daha önce yapılmış bazı

çalışmalar, anjiyotensin dönüştürücü enzim genindeki ekleme/çıkarma (insersiyon/delesyon) polimorfizmi, glikoz taşıyıcısı 1 genindeki G/T polimorfizmi, eNOS gendeki G/T (894) polimorfizmi ve T/C (-786) polimorfizmi gibi bazı polimorfizmler ile diyabetik nefropati, diyabetik kökenli olmayan nefropati, hipertansiyon ve Tip II DM hastalığının aşağıda verilmiş olan üç grup hastada ilişkili olduğunu göstermektedir:

1. Diyabetik nefropati (DN) olmayan hastalar,
2. DN olan hastalar;
3. Diyabetik kökenli olmayan nefropati hastaları (NDRD).

Anjiyotensin dönüştürücü enzimin, bir arteriyel hipertansiyon gelişiminde önemli bir unsur olduğu görülmüştür, fakat Orta Avrupalı diyabet hastalarında I/D polimorfizmi diyabetik nefropati ile ilişkilendirilmemiştir. Ayrıca, eNOS genindeki T/C (T786C) polimorfizminin Tip II DM'in de içinde olduğu bazı metabolik sendromlarla ilişkili olduğu onaylanmıştır (Harden vd., 1995; Pettitt vd., 1997; Maeda vd., 2007).

Japon popülasyonunda yapılan bazı çalışmalar, NADPH p22 phox C242T ve RAGE G1704T polimorfizm genotipleri ile Tip II DM hastalarında diyabetik nefropatinin gelişmesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir (Niu vd., 1998; Nagase vd., 2003).

Bu çalışmaların sonuçları, NADPH p22 phox C242T ve RAGE G1704T polimorfizmleri kombinasyonunun değerlendirilmesi, Tip II DM hastalarında diyabetik nefropatinin gelişmesi riskinin belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir (Niu vd., 1998; Nagase vd., 2003).

1.5. Polimorfizm Nedir?

Çoğunlukla SNP olarak kısaltılan ve snip olarak telafuz edilen tek nükleotid polimorfizmi veya basit nükleotid polimorfizmi, genomun spesifik bir posizyonunda ortaya çıkan, tek bir nükleotidde meydana gelen ve popülasyon içerisinde fark edilebilir derecede (örneğin >%1) gözlemlenen varyasyonlardır.

Örneğin, insan genomunda spesifik bir baz pozisyonunda, çoğu bireyde C bazı (Sitozin) görülürken; daha az sayıdaki bireyde, bunun yerine A bazı (Adenin) bulunabilir. Buna göre, verilen bu spesifik baz pozisyonunda bir SNP bulunur ve iki olası nükleotid varyasyonu olan - C veya A- bu baz pozisyonunun alelleri olduğu söylenir. Bu örnekte ve şimdiye kadar keşfedilen çoğu SNP'de sadece iki farklı alel bulunduğu halde, üç farklı baz varyasyonunun bir popülasyon içinde bir arada bulunabildiği trialleik SNP'ler de gözlenebilir (Heilig v.d., 1997).

SNP'ler hastalıklara karşı olan duyarlılığımızdaki farklılığın asıl nedenidir. Orak hücre anemisi, β-talasemi ve kistik fibroz gibi çok sayıdaki hastalık SNP kaynaklıdır. Hastalığın şiddeti ve vücudumuzun tedavilere verdiği yanıtlar da, genetik vasryasyonlara bağlıdır. Örneğin, APOE (apolipoprotein E) genindeki tek baz mutasyonunun, daha yüksek bir Alzheimer hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Heilig v.d., 1997).

1.5.1. Polimorfizmin Türleri

SNP'ler, kodlayıcı gen dizilerinde, kodlayıcı olmayan gen dizilerinde veya intergenik (genlerin arası) bölgelerde yer alabilir. Bir kodlayıcı gen dizisinde meydana gelen SNP'ler, genetik kodun bozulması, üretilen proteinin amino asit dizisini mutlak şartla değiştirmez (Sistonen v.d, 2007). Kodlayıcı gen dizisinde meydana gelen SNP'ler üretilen proteinin amino asit dizisini etkileyip, etkilemesine göre sinonim ve sinonim olmayan SNP'ler olarak iki grup altında toplanabilirler. Sinonim SNP'ler protein dizisini etkilemez, sinonim olmayan SNP'ler ise proteinin amino asit dizisini değiştirirler. Sinonim olmayan SNP'ler de yanlış anlamlı veya anlamsız olmak üzere iki çeşittir (Sistonen v.d., 2007).

Öte yandan kodlayıcı olmayan gen dizilerinde ortaya çıkan SNP'ler gen uçbirleştirmesini, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını, mRNA degredasyonunu veya kodlayıcı olmayan RNA dizisini de etkileyebilir. Bu SNP türünün etkilediği gen ekspresyonu, bir eSNP (ekspresyon SNP) olarak ifade edilir ve genden başlayarak yukarıya doğru (5' yönünde) (upstream) veya aşağıya doğru (3' yönünde) (downstream) yönünde olabilir (Sistonen v.d., 2007).

1.5.2. SNP Uygulamasını Çevreleyen Kavramlar

Genetik bir varyasyonun bir hastalıkla mı yoksa özellikle mi alakalı olduğunu belirlemek için ilişkilendirme araştırmaları yapılmaktadır (Gupta, Roy ve Prasad, 2001). Bir tag SNP, iki veya daha fazla lokusta rastgele olmayan alel ilişkisi olan, yüksek bağlantı dengesizliğine sahip bir genomun herhangi bir yerindeki bir temsilci SNP'dir. Tag SNP'leri, genomun tamamının genotiplenmiş olduğu yüz binlerce SNP'nin ilişki çalışmaları açısından faydalıdır. Bir SNP'ler dizisi, yakındaki diğer SNP veya aleli bulmak için kullanılmaktadır (Gupta, Roy ve Prasad, 2001).

Haplotip, tek bir kromozom üzerinde veya kromozomun bir bölümünde daha sık gözlemlenen spesifik alel veya DNA dizisi setidir (Gupta, Roy ve Prasad, 2001).

Popülasyon genetiğinde kullanılan bir terim olan Bağlantı Dengesizliği (LD), mutlaka aynı kromozom üzerinde olmayan, iki veya daha fazla lokusta bulunan rastgele olmayan alel ilişkisini göstermektedir. Bağlantı dengesizliği, genomda birbirine yakın olan SNP allelinin veya DNA sekansının birlikte kalıtım eğiliminde olma durumunu ifade eder. LD iki parametreden etkilenir. Bunlar;

- SNP'ler arasındaki mesafe (mesafe ne kadar fazla olursa, LD o kadar düşük olur).
- Rekombinayon oranı (rekombinasyon oranı ne kadar düşük olursa, LD o kadar yüksek olur (Gupta v.d., 2001).

1.5.3. SNP Frekansı

SNP'lerin genomik dağılımı homojen değildir. Kodlayıcı olmayan gen dizisinde bulunan SNP'ler, kodlayıcı gen dizilerinde bulunan SNP'lerden veya genel bir ifadeyle tercih edilen genetik adaptasyonların ortaya çıkmasını sağlayan doğal seleksiyonun etkilediği ve onardığı SNP alelleri (diğer varyasyonları ortadan kaldırarak) daha sık görülür. Genetik rekombinasyon ve mutasyon oranı gibi diğer faktörler de SNP yoğunluğunu belirleyebilir (Arnqvist, Ballermann ve King, 1988).

SNP yoğunluğu, mikrosatalitlerin varlığı ile tahmin edilebilir. Örneğin, özellikle anlamlı derecede azalmış SNP yoğunluğunun olduğu bölgelerdeki uzun (AT) (n) tekralarının ve düşük GC içeriğinin bulunduğu AT mikrosatalitlerinin varlığı, SNP yoğunluğunun potansiyel göstergesidir (Arnqvist vd., 1988).

1.5.4. Hastalıklar ve SNP'ler

SNP'ler tek gene bağlı olan Mendel tipi hastalıkların yanı sıra, osteoporozda olduğu gibi diğer SNP'ler ile koordinasyon halinde çalışarak daha kompleks hastalıklara neden olabilirler (Travers vd., 2001; Safian ve Textor, 2001).

Tüm SNP türlerinin gözlemlenebilir bir fenotipi olabilir veya bir hastalıkla sonuçlanabilir:

- Kodlayıcı olmayan gen dizisinde bulunan SNP'ler daha yüksek bir kanser riski ortaya koyabilir ve mRNA yapısını ve hastalık duyarlılığını etkileyebilir.
- Kodlayıcı gen dizisinde bulunan SNP'ler:
    - Tanımı gereği sinonim değişimler proteinde bir amino asit değişimine neden olmaz, fakat yine de farklı şekillerde proteinin fonksiyonunu etkileyebilir. Örneğin, ilaçları hücreden dışarı atan bir hücresel zar pompasını kodlayan, çoklu ilaç direnç 1 genindeki (MDR1) bir sessiz mutasyon, traslasyonu yavaşlatabildiği gibi, peptid zincirinin uygun olmayan konformasyonda katlanmasına sebep olarak mutant pompanın daha az fonksiyonel olmasına sebep olabilir.
    - Sinonim olmayan değişimler:
        - Bazdaki missense (yanlış anlamlı)-tekli değişimi, proteinin amino asidinde değişime neden olur ve buna bağlı olarak ortaya çıkan proteindeki işlev bozukluğu da hastalığa sebep olur. Örneğin, LMNA geni - 1580 (nt) pozisyonundaki c.1580G>T SNP'si DNA sekansında (CGT kodonu) timinin guanin ile yer değiştirmesi sonucunda CTT kodonunun oluşmasına sebep olur. Bu değişim, protein seviyesinde 527.

pozisyondaki arjininin lösin ile yer değiştirmesi; fenotip seviyesinde ise aşırı mandibuloakral displazi ve erken yaşlanma sendromu olarak kendini gösterir.

- DNA sekansındaki nonsense (anlamsız) nokta mutasyonları erken dur kodonu veya anlamsız bir kodon oluşumana sebep olduğu için protein sentezi gerektiği gibi tamamlanmaz, bu da çoğunlukla fonksiyonel olayan protein ürünü ile sonuçlanır. Örneğin, kistik fibrozis transmembran regülatör genindeki G542X mutasyonu kistik fibrozis hastalığına sebep olur (Travers vd, 2001; Safian ve Textor, 2001).

1.6. ACACB Geni (rs2268388)

Asetil KoA karboksilaz (ACC), kompleks bir multifonksiyonel enzim sistemidir. ACC, yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı adım olan asetil KoA'nın malonil KoA'ya karboksilasyonunu katalizleyen biyotin içeren bir enzimdir. ACC-beta'nın yağ asitlerinin mitokondriye alımı ve oksidasyonunda hız kısıtlayıcı olan karnitin-palmitoil-KoA transferaz I enzimini malonil-KoA'nın inhibe etme yeteneğini sayesinde yağ asidi oksidasyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir. ACC-beta, yağ asidi biyosentezinden ziyade, yağ asidi alımı ve oksidasyonunun düzenlenmesinde rol oynayabilir. İki ACC-beta izofromunun var olduğuna yönelik kanıtlar bulunmaktadır (Vardarli v.d, 2002).

ACACB (Asetil-Koa Karboksilaz Beta) bir protein kodlayan gendir. Aynı zamanda, ACC2, ACCB ve HACC275 olarak da bilinmektedir. ACACB ile ilişkili hastalıklar, asetil-KoA karboksilaz beta eksikliği ve biyotin eksikliğini kapsamaktadır. İlgili yolakları arasında, ligaz aktivitesi ve biyotin bağlanmasını da kapsayan bu genle ilişkilendirilmiş metabolizma ve bulaşıcı hastalık GO (Gen ontolojisi) açıklamaları bulunmaktadır. Bu genin önemli bir paraloğu ACACB'dir (Vardarli v.d., 2002).

Bu gen, asetil KoA'nın malonil KoA'ya ATP-bağımlı karboksilasyonunun katalize edilmesinden sorumludur. Biyotin karboksil taşıcı protein, biyotin karboksilaz ve karboksil transferaz olmak üzere üç fonksiyonu gerçekleştirir. Yağ asidinin ve glikoz

oksidasyonunun inhibisyonunu ve benzerlik yolluyla yağ deposunun gelişmesine katkıda bulunur. Yine benzerlik yoluyla malonil KoA bağımlı karnitin palmitoil transferaz I inhibisyonu aracılığıyla mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Fanelli vd., 2002; Osterholm vd., 2007).

Tip II DM ve kronik diyabet komplikasyonları, başlıca halk sağlığı sorunlarıdır. Dislipidemi, Tip II DM riski ve Tip II DM komplikasyonları, özellikle de diyabetik nefropati (DN) ile ilişkilidir. ACACB yağ asidi oksidasyonu için hız kısıtlayıcı bir enzimdir ve asetil koenzimi A karboksilaz B genindeki (ACACB) rs2268388 SNP'si, tekrarlanabilir şekilde Tip II DM ve diyabetik son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) ile ilişkilidir. C aleline kıyasla, rs2268388'in T risk aleli içeren 29 bp'lik bir DNA parçası, kültüre alınmış insan renal proksimal tübüler epitel hücrelerinde daha fazla arttırıcı aktivite göstermiş; bu da, risk aleli taşıyıcılarında daha yüksek ACACB ekspresyonunu ortaya koymuştur. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve HapMap veri tabanı, rs2268388 polimorfizmi ile yüksek genotipik uyum içinde farklı SNP'ler göstermemektedir. Buna ek olarak, rs2268388'in T aleli, Tip II DM'li obez kadınlarda aşırı temsil edilmekte olup, C alelinden daha yüksek transkripsiyon bağlanma afinitesine sahiptir. Bu nedenle, rs2268388, metabolizmanın düzenlenmesine, lipidlerdeki değişmelere ve yağlanmaya katkıda bulunabilir (Fanelli vd., 2002; Osterholm vd., 2007).

1.7. Tezin Amacı

Bu çalışmanın amacı, diyabetik nefropatide genetik ilişkileri, özellikle de bu genetik varyantlardan birine, yani Türk popülasyonu için ACACB polimorfizmi ile DN arasındaki ilişkiye odaklanarak araştırmaktır.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Diyabet, son birkaç on yıl içinde hızla epidemik oranlara yükselmiştir.

Dünya çapında DM hastası sayısının 2002 yılında 173 milyon olduğu tahmin edilmiştir ve 2030 yılına kadar bu sayının 350 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. DM, nefropati, nöropati, retinopati ve hızlandırılmış kardiyovasküler hastalık da dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir (World Health Organization, 2006).

Diyabetik nefropatinin (DN), gelişmiş ülkelerde ESRD'nin başlıca nedeni olduğu daha önceden kanıtlanmış ve DN'nin DM ile yakından alakalı olduğu gözlemlenmiştir. Lupus nefriti, fokal segmental glomerüloskleroz, IgA nefropati gibi çeşitli böbrek hastalıkları için patolojik sınıflandırmalar bulunmasına rağmen, DN için uniform bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Sınıflandırma şemaları, renal patoloji uzmanları ve klinik tedavi uzmanları arasında daha iyi bir iletişimi sağladığı gibi, prognostik ve girişimsel çalışmalar için lojistik yapıyı ve klinik yönetim ve etkinliği de geliştirmektedir. 1959'da Gellman v.d. (1959), DN'li hastalardan renal biyopsiler üzerine bulguların genel bir değerlendirmesi ve klinik korelasyonunu ilk kez bildirmiştir. Bu çalışmadan önce, diyabet hastalarındaki renal patoloji sadece otopside tanımlanmıştır. Gellman glomerülleri, tübülleri, arteryolleri ve interstitiyumu incelemek amacıyla pratik kullanım için uygun olmayan ayrıntılı bir sistematik değerlendirme öne sürmüştür. Daha yakın zamanlarda, Tip II DM'den sonra gelişen DN'de görülen örüntüleri kategorize etme girişimleri yapıldı. Gambara vd. (1993) ve Fioretto vd. (1996), tipik ve atipik DN ile DN üzerine eklenen diğer glomerüler hastalıklar arasında temel ayrımlar yapmıştır (D'Agati vdd., 2004; Glassock vd., 2004; Weening vd., 2004; Dünya Sağlık Örgütü, 2006; Cattran vd., 2009).

Birçok çalışma, diyabetik nefropati hastalarında hastalık riskindeki farklılığın kısmen genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Fanelli v.d., 2002).

Li v.d. (2011), genetik faktörlerin diyabetik nefropatinin gelişimini ve ilerlemesini etkilediğini göstermiştir.

Genetik ilişki çalışmalarında, diyabetik nefropati için çeşitli aday genler araştırılmıştır. Sıklıkla araştırılan genler, renin-anjiyotensin sisteminde yer alan genlerdir. En çok çalışılan varyant, anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) kodlayan genin 16. intronundaki 16'sındaki ekleme / silme polimorfizmi, 53 araştırmanın bir meta-analizinde küçük bir etki göstermiştir

Genetik ilişki çalışmalarında, diyabetik nefropatiye yönelik birtakım aday genler incelenmiştir. Sıklıkla incelenen genler, renin-anjiyotensin sistemine dahil olan genlerdir. En çok incelenen değişken, 53 çalışmaya dair bir meta analizde etkinin olduğunu gösteren, anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) kodlayan genin 16. intronundaki ekleme/çıkarma (insersiyon/delesyon) polimorfizmidir (Fanelli v.d., 2002).

Ayrıca, diyabetik nefropati ile ilişkili olarak, aldoz redüktaz endotelial nitrik oksit, manganez süperoksit dismutaz, vasküler endotelyal büyüme faktörü, TGF-, apolipoprotein E inflamatuar sitokinlerini kodlayan genlerin genetik varyantları çalışılmıştır. Bu çalışmalarda hiperfiltrasyon ve mikroalbüminüriden biyopsiye kadar farklı şekillerde ispatlanmış diyabetik nefropatinin geniş bir tanımlaması kullanılmıştır (Cai vd., 1998; Akai vd., 2001; Asakimori vd., 2002; McKnight vd., 2007; Al-Kateb vd., 2008).

Ayrıca büyük ölçekli haritalama olarak da ifade edilen, iki yaklaşımın birleştirilmesi, bir ölçüde başarıya yol açmıştır. Buna CNDP1 geni, iyi bir örnektir. 18q22-22.3 kromozomu üzerindeki bir bölgenin, bu hastalık için tedavi görmemiş Türk ailelerindeki diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu ailelerin bu amaçla incelenecek ideal bir popülasyon olduğu saptanmıştır. Bu nispeten küçük bölgedeki genler, diyabetik nefropatide yukarı ve aşağı regülasyon açısından incelenmiştir. Diyabetik nefropatide birkaç gen farklı şekilde eksprese edilir ve CNDP1 geni bu genlerden biridir. Bu gendeki genetik varyasyonlar incelenmiş ve genetik ilişki çalışmasıyla test edilmiştir. 2. Eksondaki bir polimorfizmin diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu, başarılı bir bulgu örneğidir, ancak, diyabetik nefropatide en çok bulunan bölgeler daha büyüktür. Dahası, mikroarray analizleri yüksek sahte pozitiflik oranı ile bilinir ve doğru varyantın bulunması, çoklu

test dikkate alındığında bir zorluktur. Bundan dolayı, bu yaklaşıma ilişkin sadece birkaç başarılı örnek bilinmektedir (Janssen vd., 2005; Ahluwalia vd., 2009).

Genlerde veya genlerin yakınında, daha önce hipotezi kurulmamış birtakım varyantlar bulunmaktadır. Örnek olarak yutulma ve hücre motilitesi 1 genindeki (ELMO1) ve sisteinil tRNA sentetaz genindeki (CARS) genetik değişkenler verilebilir.

Bulunan varyantların çoğunun sebebi kanıtlanamamış ve bu bulguların önemi hala değerlendirilmemiştir (Pezzolesi vd., 2009; Shimazaki vd., 2006).

Diyabetik nefropatideki genlerin araştırılmasında yapılan ilk çalışmalar, aile çalışmalarındaki bağlantı analizleridir. Tip I ve Tip II DM hastalığındaki diyabetik nefropati açısından çeşitli genom çapında bağlantı taramaları yayınlanmıştır. Bu analizlerin çoğu farklı etnik gruplardan az sayıda aileyi değerlendirdiği halde, bazı tutarlı bağlantı bölgeleri tespit edilmiştir. Bu bölgeler, aday genlerin seçiminde yardımcı olabilir, ancak bu bağlantı çalışmaları bir spesifik gene yönelmek için yeterince güce sahip değildir (Vardarli vd., 2002; Osterholm vd., 2007).

Önceki çalışmalar sadece genetik yatkınlık ile DN arasındaki ilişkiyi değil, aynı zamanda farklı etnik gruplar arasındaki DN prevelansındaki farklılıkları da ortaya koymuştur (Vardarli vd., 2002; Osterholm vd., 2007).

DM hastalığının global bir sorun olduğu ve özellikle Tip II DM olan hastalarda böbrek hastalıklarının gelişme riskinin yüksek olduğu çok iyi bilinmektedir. Etnik köken ve ırk, DM ve DM ile ilişkili DN riskini tanımlamak için önemli bir parametredir. Bazı etnik ve ırk gruplarının, diğerlerine kıyasla daha yüksek DN riskine sahip olduğu daha önce ifade edilmiştir (Muthuppalaniappan ve Yaqoob, 2015).

Asetil-Co A karboksilaz beta (ACACB) geni, nefropatiyle ilişkisinin olduğu kanıtlanmış genlerden biridir.

Maeda v.d. (2010), ACACB geninin 18. intronundaki tek bir SNP'nin, Japon hastalarda proteinüri ile ilişkisi olduğunu keşfetmiştir. rs2268388 SNP'si için T aleli frekansının, Tip II diyabetik nefropati (T2DN) olan Japon hastalarda tutarlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Önceki çalışmalara göre, ACACB geninin Japon ve Avrupalı-Amerikan popülasyonlarındaki T2DN yatkınlığı ile ilişkili olduğu, ancak Singapurlu ve Koreli daha küçük örneklemlerde bu ilişkinin anlamlı olmadığı bulunmuştur, Tang v.d. (2010) Tip II DM olan Çinli hastaları için bu korelasyonu tekrarlamak istemiştir.

Bu çalışmada, Hong Kong veya güney Çin'de doğmuş; 295 tanesi ilerlemiş T2DN, 300 tanesi nefropati bulunmayan uzun süredir devam eden diyabetli toplam 595 kişide sekiz adet ACACB SNP genotiplenmiştir.

Sonuç olarak, Japon örneklerde gözlemlenen T2DN ile ACACB ilişkisi, Çinli örneklerde de ilk defa gösterilmiştir. Araştırmada elde edilen bulgular, yaş, cinsiyet ve diyabet süresine göre değişmek üzere, ACACB genindeki bir SNP'nin (rs2268388, intron 18 + 4139 C> T), Tip II DM'li Çinli hastalarda ciddi nefropati gelişimine hassasiyeti 2 kattan fazla arttırdığını ortaya koymuştur.

Ma v.d. (2013), obez diyabetik nefropati örneklerinde ACACB varyasyonu ile BMI ve gen ekspresyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermek için bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada DN ile ilişkili ACACB rs2268388 SNP'sinin BMI üzerindeki rolünü değerlendirmek için Pima Kızılderilileri ve Asyalılar, Afrikalı Amerikalılar, Avrupalı Amerikalılar ve Avrupalılar olmak üzere dört farklı popülasyon kullanılmış ve aynı zamanda Tip II DM'ye sahip olmak da göz önüne alınmıştır.

ACACB'nin, mitokondrideki yağ asidi oksidasyonu hızını kısıtlayan ve yağ asidi metabolizmasında sorumluluğu olan bir enzim olduğu bilinmektedir. Çalışma sonucunda ACACB rs2268388 SNP'sinin Tip II DM'ye sahip obez örneklerde BMI ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Buna ek olarak, bu durumun yağ ve hepatik dokulardaki gen ekspresyonunu da etkilediği anlaşılmıştır.

An, Jiang ve Tang (2015), Kafkas hastalarda ACACB genindeki rs2268388 SNP'si ile diyabetik nefropati arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Sonuçlar, diyabetli Kafkas hastalarda C alelinin diyabetik nefropati için T alleli ile karşılaştırıldığında azalmış bir yatkınlık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışma sonucunda, diyabetli Kafkas hastaları arasında rs2268388 polimorfizmi ile diyabetik nefropati arasında anlamlı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

3.1.1. Kan Toplama Tüpleri

Kan toplamak için kullanılan EDTA (Etilendiamintetraasetik asit) içeren mor (lila) kapaklı tüpler, BD Vacutainer Systems'dan (ABD) sipariş edilmiştir.

3.1.2. DNA İzolasyon Kiti

Çalışmada kullanılan DNA izolasyon kiti (Blood Genomic DNA Isolation Micro Kit) Norgen Biotek Şirketinden sipariş edilmiştir. DNA izolasyon kitinin içeriği Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. *Blood genomic DNA isolation micro kit içeriği*

Bileşik	Miktar
Liziz Solüsyonu	20 mL
Bağlama Solüsyonu	6 mL
Yıkama Solüsyonu I	30 mL
Yıkama Solüsyonu II	39 mL
Elüsyon Tamponu	12 mL
Proteinaz K	13 mg
Mikro Spin Kolonlar	50 adet
Toplama Tüpleri	100 adet

3.1.3. Etanol

Çalışmada kullanılan Etanol (absolute) Merck'den (Darmstadt, Almanya) satın alınmıştır.

3.1.4. Cihazlar

Çalışmada kullanılan cihazlar, aşağıdaki listelenmiştir.



Fotoğraf 3.1. Santrifüj- Nüve (NF 1200R)



Fotoğraf 3.2. Vorteks -VELP Scientifica



Fotoğraf 3.3. Su Banyosu



Fotoğraf 3.4. Pipetler - Socorex Acura 825 (10 - 100 µL; 100 - 1000 µL)



Fotoğraf 3.5. Biyolojik Güvenlik Kabini, (Class II) A2 - Heal Force

3.2. Yöntemler

3.2.1. Etik Onay

Çalışmada kullanlacak protokol, Mersin Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır. Çalışma öncesi tüm hastalardan yazılı onay alınmıştır. Çalışmada 31 Diyabetik Nefropati hastası, 31 Diyabet hastası ve 30 kişilik kontrol grubu kullanılmış olup; Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Form'ları okunarak imzalatılmış, hasta ve kontrol grubu sorgulama kriterlerinin yer aldığı form çalışmada yer alan doktorlar tarafından doldurulmuştur.

3.2.2. Çalışma Örneklerinin Seçim Kriterleri

3.2.2.1. Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yaş > 18,
2. Çeşitli yakınmalarla veya rutin kontrol amacıyla nefroloji polikliniğine başvurmuş, önceden bilinen DM ya da başka bir kronik hastalığı olmayan, yapılan tetkikleri sonucunda dahili bir patoloji saptanmamış olan sağlıklı bireyler (30 olgu),
3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalayarak çalışmaya katılmanın kabul edilmesi.

3.2.2.2. Diyabetik hastalar için dahil edilme kriterleri

Diyabetik hastaların dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yaş > 18,
2. DM olup nefropatisi bulunmama (31 olgu),
3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalayarak çalışmaya katılmanın kabul edilmesi.

3.2.2.3. Diyabetik nefropati hastaları için dahil edilme kriterleri

Diyabetik nefropati hastalarının dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yaş > 18,
2. DM olup nefropatisi bulunma (31 olgu),
3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalayarak çalışmaya katılmanın kabul edilmesi.

3.2.2.4. Tüm vakalar için Dışlama Kriterleri

Tüm vakalar için dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yaş < 18,
2. Başka bir kronik hastalığı olan bireyler,
3. Yapılan tetkikler sonucunda dahili bir patoloji saptanmış bireyler,
4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalayarak çalışmaya katılmanın kabul edilmemesi,
5. ACACB geni rs2268388 polimorfizmini etkileyecek diğer hastalıklara sahip olunması.

3.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılacak bireylerden 1 kez olmak üzere, 2 adet EDTA'lı tüpe kan alınmıştır. Gönüllülerden kan örneklerin toplanması aşaması Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.2.4. DNA İzolasyonu

Bu adımın amacı, kan hücrelerinden DNA izole etmektir.

DNA izolasyonunu tamamlamak için, Norgen Biotek Şirketinden alınmış olan Blood Genomic DNA Isolation Micro Kit kutusunda yer alan ürün kullanım prosedürü izlenmiştir (Norgen Biotek Corporation, 2010).

3.2.4.1. Kiti kullanıma hazırlama

- "Bağlama Solüsyonu" olarak etiketlenen şişeye 3,5 mL etanol (Merck) eklenmiş ve şişe etiketi üzerine etanolün eklendiğini işaretlenmiştir. Etanol eklemesi sonucunda, "Tampon Solüsyon"unun son hacmi 9,5 mL'ye ulaşmıştır.
- "Yıkama Solüsyonu II" olarak etiketlenen şişeye %100 etanolden (Merck) 21 mL eklenmiş ve şişe etiketi üzerine etanolün eklendiğini işaretlenmiştir. Etanol eklemesi sonucunda, "Yıkama Solüsyon II"nin son hacmi 60 mL'ye ulaşmıştır.

3.2.4.2. Örneklerin hazırlanması

Örnek hazırlama aşamaları aşağıdaki gibidir:

1. Kit kutusunda bulunan bir mikrosantrifüj tüpüne 20 µL Proteinaz K eklenmiştir.
2. 100 µL kan numunesi, Proteinaz K içeren mikrosantrifüj tüpüne pipetlenmiştir.
3. Kan ve proteinaz karıştıldıktan sonra, 350 µL Lizis Solüsyonu mikrosantriifüje transfer edilmiş ve tüp yaklaşık 10 saniye vorteks ile dikkatli bir şekilde karıştırılmıştır.
4. Vorteks işleminden hemen sonra, mikrosantrifüj tüpünün kapağı içerisinde kalabilen sıvı damlalarını toplamak için tüp avuç içinde birkaç kez döndürülmüştür.
5. Tüp bir su banyosunda 10 dakika boyunca 55 °C sıcaklıkta inkübe edilmiştir.
6. Tüp dibinde herhangi kalıntı olmadığı için, prosedürde belirtilen santrifüj adımı atlanmıştır.
7. İnkübasyon sonrası tüpe 150 µL Bağlama Solüsyonu eklenmiş ve vortekslenerek dikkatli bir şekilde karıştırılmıştır.
8. Örnek hazırlanma aşamasının sonunda, mikrosantrifüj tüpünün kapağı içerisinde kalabilen sıvı damlalarını toplamak için tüp avuç içinde birkaç kez döndürülmüştür.

3.2.4.3. Kolona Örneğin Bağlanması

Kolona örneğin bağlama adımları aşağıdaki gibidir:

1. Kit kutusunda bulunan toplama tüplerinin biri ile bir kolon birleştirilmiştir.
2. Lizat kolona uygulanmıştır ve 8,000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir.
3. Toplama tüpü kolonda ayrılarak, kolondan akan sıvı dışarı atılmıştır.
4. Kolon ve toplama tüpü yeniden takılmıştır.

3.2.4.4. Kolon yıkama

Kolon yıkama aşamaları aşağıdaki gibidir:

1. 500 µL WN solüsyonu (Solüsyon I) kolona uygulanmıştır ve 8,000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir.
2. Toplama tüpü kolonda ayrılarak, kolondan akan sıvı dışarı atılmıştır.
3. Kolon ve toplama tüpü yeniden takılmıştır.
4. 500 µL Yıkama Solüsyonu A (Solüsyon II) kolona uygulanmıştır ve 14,000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Toplama tüpü kolonda ayrılarak, kolondan akan sıvı dışarı atılmış, spin kolon, toplama tüpü ile yeniden monte edilmiştir.
5. 500 µL Yıkama Solüsyonu A eklenerek kolon bir kez daha yıkanmış ve 14,000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüje edilmiştir. Toplama tüpü kolonda ayrılarak, kolondan akan sıvı dışarı atılmış, spin kolon, toplama tüpü ile yeniden monte edilmiştir.
6. Kolonu tamamen kurutmak için, 2 dakika boyunca 14,000 rpm'de santrifüj edilmiştir.

3.2.4.5. DNA Elüsyonu

DNA elüsyonu için adımlar aşağıdaki gibidir:

1. Kolon kit kutusunda yer alan 1,7 mL hacimli elüsyon tüpü içine yerleştirilmiştir.
2. 200 µL Elüsyon Tamponu B, kolona eklenmiştir.
3. 1 dakika boyunca oda sıcaklığında bir inkübasyon süreci gerçekleştirilmiştir.
4. Kolon, 8,000 rpm'de 1 dakika boyunca santrifüje edilmiştir.

3.2.4.6. Genetik analiz için DNA örneklerinin depolanması ve transfer edilmesi

DNA numuneleri analize kadar -20 °C'de depolanmıştır ve soğuk zincir ile genetik analizin yapılacağı şirkete nakledilmiştir.

3.2.5. Kişisel Bilgiler

Biyokimyasal parametrelere ek olarak, yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle endeksi (VKI, BMI), diğer hastalıklar, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, sigara içme ve alkol tüketme alışkanlıkları, aile diyabet geçmişi, aile Tip II diyabet geçmişi, son dönem böbrek hastalığının aile geçmişi, Tip II diyabet tanısı yaşı, Tip II diyabet süresi, diyabetik retinopati insidansı, diyabetik nöropati insidansı, serebrovasküler olay insidansı gibi bazı farklı kişisel bilgiler de çalışma esnasında edinilmiştir.

3.2.6. Biyokimyasal Parametreler

3.2.6.1. HbA1c

HbA1c düzeyi, kırmızı kan hücrelerinin yaklaşık olarak üç ay olan ömrü boyunca kandaki glikoz düzeyi ile ilişkilidir. Sistemde dolaşan glikoz hemoglobine bağlanır ve bir glikat hemoglobin (HbA1c) oluşturur. Dolayısıyla HbA1c düzeyi, hem kandaki ortalama glikoz konsantrasyonu, hem de dolaşımdaki hemoglobinin ömrü ile orantılıdır.

HbA1c, bir dönem boyunca ortalama kan glikoz konsantrasyonu hakkında bilgi verir. Bir başka deyişle, bu test son birkaç aydır kan şekeri düzeyinin ne durumda olduğunu göstermektedir.

Bu testi yapmak için, hastaya yönelik hiçbir spesifik hazırlık gerekli değildir. Sadece hemoglobinopatisi olan hastalarda bu durum istem kağıdında mutlaka belirtilmeli ve bu durumdaki hastalarda özel önlem alınmalıdır. Çünkü hemoglobinopatisi olan hastalardan alınan bir kan örneği anormal sonuçlar ortaya koyacaktır.

Kan örnekleri, kan toplama tüplerinin içerdiği EDTA (Etilendiamintetraasetik asit) içerisinde toplanmalıdır. Numuneler 4 °C'de saklandığında, en az 1 hafta için stabildir (NHS, 2001).

Testte, Glikohemoglobin Analizör cihazı ve testte kullanılan kitler için belirlenen prosedürler izlenmiştir.

Sonuçlar bir ondalık basamak şeklinde, birimleri ise % olarak raporlanmış ve değerlendirme sırasında aşağıdaki tabloda verilen referans aralıkları kullanılmıştır.

Tablo 3.2. *%HbA1c için referans aralıkları*

Açıklama	Sonuç
Diyabet olmayan kişi	<%6,1
Yetersiz diyabet kontrolü	>%7,5

Sonuçlar %3,5 altında veya %18'den daha yüksek ise analiz tekrarlanmalıdır (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993).

3.2.6.2. eGFR (CKD-EPI)

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) genellikle en iyi böbrek fonksiyonları genel indeksi olarak kabul edilmektedir. 60 mL/dk/1,73m^2'den az olan GFR düşük GFR kabul edilirken, 15 mL/dk/1,73m^2'den düşük GFR böbrek yetmezliği olarak kabul edilir. Akut böbrek hasarı (AKI) CKD'li hastalarda ortaya çıkabilir ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandırır.

Komplikasyonları arasında ilaç toksisitesi, metabolik ve endokrin komplikasyonlar, KVH (CVD) için artmış risk ve enfeksiyonlar, halsizlik ve bilişsel bozukluklar gibi yakın zamanda fark edilen çeşitli komplikasyonlar sayılabilir (Hailpern, Melamed, Cohen ve Hostetter, 2007; James vd., 2009; Wilhelm-Leen, Hall, K Tamura ve

Chertow, 2009; James vd., 2010). Komplikasyonlar, herhangi bir aşamada ortaya çıkabilir, böbrek yetmezliğine ilerlemeden ölümle sonuçlanır. Komplikasyonlar, hastalığın önlenmesine veya tedavisine yönelik müdahalelerin ve buna bağlı komorbiditenin olumsuz etkilerinden de kaynaklanabilir (KDIGO, 2013).

Böbreğin, boşaltım, endokrin ve metabolik fonksiyonlar gibi birçok fonksiyonu vardır. GFR, boşaltım işlevinin bir bileşenidir, ancak yaygın olarak yapısal hasarın ardından ve çoğu diğer böbrek fonksiyonlarının azalmasına paralel olarak azaltıldığından, böbrek fonksiyonlarının en iyi genel indeksi olarak kabul edilmektedir (KDIGO, 2013).

eGFR aşağıdaki denkleme göre tahmin edilir (Levey v.d., 2009).

$$eGFR = 186 \times (Kreatinin/88,4)^{-1,154} \times (Yaş)^{-0,203} \times (kadın\ ise\ 0,742) \times (siyahi\ ise\ 1,210)$$

3.2.6.3. Serum kreatinin düzeyi

Serum, plazma veya idrarda serum kreatinin konsantrasyonunu belirlemek için çoğunlukla Jaffe yöntemi kullanılır. Bu yöntemde, belirli bir hacimdeki örnek, alkalin pikrat çözeltisi içeren bir reaksiyon kabına eklenir. Absorbans okumaları hem 520 nm'de, hem de 560 nm'de yapılır. Örneğin içinde bulunan kreatinin, reaktifle birleşerek kırmızı renkli bir kompleks oluşturur. Örneğin eklenmesinden 25,6 saniye sonra gözlemlenen ölçümünün, örnektedi kreatinin konsantrasyonunun doğrudan bir ölçütü olduğu gösterilmiştir (National Kidney Foundation, 2002; CDC, 2015a).

Numune hazırlanması esnasında, ayrılmış serum veya plazma 8 saatten daha uzun süre +15 - +30 °C arası sıcaklıkta kalmamalıdır. Eğer testler 8 saat içinde tamamlanmazsa, serum veya plazma + 2 - +8 °C arasındaki bir sıcaklıkta depolanmalıdır (Tietz, 1994).

Eğer herhangi bir dilüsyon faktörü varsa hesaba katılmalıdır ve son sonuçlar dilüsyon faktörünü de içermelidir (Tietz, 1994).

Kreatinin ölçümleri, böbrek hastalıklarının tanısında ve tedavisinde yararlı olmaktadır (Tietz, 1994).

Referans aralıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3.3. *Serum kreatinin seviyeleri için referans aralıkları*

Yaş Grubu	Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dL) Erkek	Kadın
0-1 ay	0,3 - 0,8	
1 ay - 1 yaş	0,3 - 0,6	
1 – 15 yaş	0,3 - 1,0	
>15 yaş	0,7 - 1,3	0,6 - 1,1

Serum kreatinin, glomerüler filtrasyon oranını (GFR) değerlendirmek için tek başına yeterli değildir ve kronik böbrek hastalığını hafife alma eğilimine sebep olur (CDC, 2015a).

3.2.6.4. Trigliserit Düzeyi

Trigliseritler, serumda veya plazmada trigliseridlerin hidrolize edilmesi sonucu gliserolün oluştuğu bir dizi bağlaşık reaksiyon kullanarak enzimatik olarak ölçülür. Gliserol daha sonra gliserol oksidaz ile oksitlenir ve reaksiyon ürünlerinden biri olan H_2O_2, renk üreten bir peroksidaz katalizli reaksiyonda niceliksel olarak ölçülür. Absorbans 500 nm'de ölçülür. Renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile orantılıdır. (CDC, 2015b):

$$\text{Trigliseritler} + 3H_2O \xrightarrow{\text{lipaz}} \text{gliserol} + \text{yağ asidi}$$

$$\text{Gliserol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{gliserokinaz}} \text{gliserol-3-fosfat} + \text{ADP}$$

$$\text{Gliserol-3-fosfat} + O_2 \xrightarrow{\text{peroksidaz}} \text{dihidroksi aseton fosfat} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{4-aminofenazon} + \text{4-klorofenol} \xrightarrow{\text{peroksidaz}} \text{4-(p-benzokinon-monoimino)-fenazon} + 2H_2O + HCl$$

Arzu edilen açlık trigliserit seviyeleri 200 mg/dL altında olarak değerlendirilmiştir. Trigliserit seviyeleri için raporlanabilir sonuç aralıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir (CDC, 2015b).

Tablo 3.4. *Trigliserit seviyeleri için raporlanabilir sonuç aralığı*

Trigliserit Konsantrasyonu (mg/dL)	Yorum
< 200	İstenilen
200-400	Sınırda
400-1 000	Yüksek
>1 000	Çok Yüksek

3.2.6.5. Toplam kolesterol düzeyi

Kolesterol, serum veya plazmada, kolesteril esterleri hidrolize eden ve kolesterolün 3-OH grubunu okside eden bir dizi reaksiyonla enzimatik olarak ölçülür. Reaksiyonun ürünlerinden biri olan H_2O_2, renk oluşturan peroksidaz katalizli bir reaksiyonla niceliksel olarak ölçülür. Absorbans 500 nm'de ölçülür. Renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile orantılıdır. Reaksiyon dizisi aşağıdaki gibidir (CDC, 2015b):

$$\text{Kolesterol ester} + H_2O \xrightarrow{\text{kolesteril ester hidrolaz}} \text{kolesterol} + \text{yağ asidi}$$

$$\text{Kolesterol} + O_2 \xrightarrow{\text{kolesterol oksidaz}} \text{kolest-4-en-3-on} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-aminofenazon} + \text{fenol} \xrightarrow{\text{peroksidaz}} \text{4-(p-benzokinon-monoimino)-fenazon} + 4H_2O$$

Yüksek kolestrol seviyeleri, koroner kalp hastalığı (KKH (CHD) riskini arttırır. Kolesterol, hastanın risk durumunu değerlendirmeye yardımcı olmak ve hastanın serum kolestrol konsantrasyonlarını düşürmek için hastanın tedavisinin ilerlemesini izlemek için ölçülür (CDC, 2015b).

Arzu edilen kolesterol seviyeleri yetişkinlerde 200 mg/dL ve çocuklarda 170 mg/dL'nin altındadır.

Trigliserit seviyeleri için raporlanabilir sonuç aralığı aşağıdaki tabloda verilmiştir (CDC, 2015b).

Tablo 3.5. *Kolesterol seviyeleri için raporlanabilir sonuç aralığı*

Kolesterol Konsantrsayonu (mg/dL)	Yorum
< 200	İstenilen
200-239	Sınırda
≥240	Yüksek

3.2.6.6. LDL düzeyi

Dolaşımdaki kolesterolün büyük kısmı, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) olmak üzere üç ana lipoprotein fraksiyonu şeklinde bulunur ve toplam kolestrol, tüm major lipoprotein fraksiyonlarının toplamı olarak tanımlanabilir.

$$\text{Toplam kolesterol} = [\text{VLDL}] + [\text{LDL}] + [\text{HDL}]$$

LDL, aşağıdaki formül kullanılarak toplam kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterolün ölçülen değerleri kullanılarak hesaplanır:

$$[\text{LDL}] = [\text{Toplam kolesterol}] - [\text{HDL}] - [\text{TG}]/5$$

Burada, [TG]/5 tahmini VLDL'dir ve bütün değerler mg/dL olarak ifade edilir (CDC, 2015b).

LDL, insanda dolaşımdaki kolesterolün çoğunu taşır ve yüksek olduğunda koroner ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. KKH riskini değerlendirmek ve LDL konsantrasyonlarını düşürmek için tedavi edilen hastaların ilerlemesini izlemek için LDL ölçülür.

Arzu edilen LDL seviyesi yetişkinlerde 130 mg/dL ve çocuklarda 110 mg/dL'nin altındadır.

3.2.6.7. HDL düzeyi

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), plazma lipoproteinlerinin bir fraksiyonudur. Düşük HDL kolesterol düzeyleri olan bireylerin, yüksek HDL kolesterol düzeylerine

sahip olanlara göre koroner arter hastalığı geliştirmesinin daha olası olduğu bilinmektedir. HDL kolestrol, periferik hücrelerden karaciğere kolesterol taşıyıcısı olarak işlev görür (CDC, 2015f).

HDL için referans aralıkları aşağıdaki gibidir (CDC, 2015f):

- Roche aralıkları (mg/dL):

Serum, yetişkin erkek: risk yok (>55), Ortalama risk (35-55), Yüksek risk (<35)

Serum, yetişkin kadın: risk yok (>65), Ortalama risk (45-65), Yüksek risk (<45)

- Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzları (mg/dL):

CHD için başlıca risk faktörü (<40)

CHD için negatif risk faktörü (>60)

- Ortak Çalışmalar Klinik Laboratuvar (Collaborative Studies Clinical Laboratory) aralıkları (mg/dL):

Serum, yetişkin erkek: referans aralığı >40

Serum, yetişkin kadın: referans aralığı >50

3.2.6.8. BUN düzeyi

Kan üre azotu (BUN), enzimatik iletkenlik ölçümü ile serum veya plazmada kan üre azotunun konsantrasyonunu nicel olarak belirlemek için kullanılır. Belirli bir hacimdeki örnek, çözelti iletkenlik değişikliklerini algılayan bir elektrot içeren tepkime kabındaki üreaz reaktifine eklenir. Elektronik devreler, iletkenlikteki artış oranını belirler; bu da, numunedeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. (CDC, 2015c).

Üre azotu ölçümleri, bazı böbrek ve metabolik hastalıkların tanı ve tedavisinde kreatinin ölçümleriyle birlikte kullanılır. Mg/dL olarak ifade edilir (CDC, 2015c).

Referans aralıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3.6. *BUN düzeyi için referans aralıkları*

Yaş grubu	Referans aralığı (mg/dL)
0 - 5 yaş	5 - 18
5 - 15 yaş	7 - 18
> 15 yaş	6 -23

3.2.6.9. İdrar albümin düzeyi

Chavers, Simonson ve Michael (1984) tarafından insan idrar albümini ölçümü için floresan bir immunoesey tanımlamıştır. Yöntem, katı faz, nonkompetitif, çift antikorlu reaksiyondan oluşmaktadır. İdrar örneğindeki albümin antijeni, poliakrilamid tanelerine kovalent bağlarla bağlanmış albümin antikoru ile reaksiyona girer. Ortaya çıkan bu katı-faz antikor kompleksi daha sonra fluorosein-etiketli antikor ile reaksiyona sokulur. Bağlanmamış floresan antikoru ve diğer proteinler, santrifüjleme ile ortadan kaldırılır. Stabil katı-faz çift antikorlu kompleksin yaydığı floresans bir fluorometre ile ölçülür ve ölçülen floresans var olan idrar albümin miktarı ile doğru orantılıdır. Standart kalibrasyon materyali, 0,5 - 20 µg/mL aralığındaki insan serum albüminidir (CDC, 2015d).

Artan mikroalbüminüri, bir renal hastalık işaretidir ve Tip I ve Tip II diyabeti olan hastalardaki nefropati riskine yönelik işaret olarak kullanılabilir (CDC, 2015d).

Referans aralıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3.7. *Sağlıklı deneklerdeki idrar albümini için referans aralıkları*

Deneklerin sayısı	Yazar	Yöntem	mg/mL µg/mL	µg/min	mg/24 h
100 yetişkin	1*	FIA	0,2-17,3	0,8-14,6	1,1-21,0
20 yetişkin	2*	RIA		5-20	3,6-23
11 yetişkin	3*	RIA	8,13	7,1	10,2
20 çocuk	4*	ELISA		1,2-15,9	1,7-22,9
NHANES III	5*	FIA	<30		

*1 (Chavers, Mauer, Ramsay ve Steffes, 1994)
*2 (Mogenson, 1976)
*3 (Howey, Browning ve Fraser, 1987)
*4 (Fielding, Price ve Houlton, 1983)
*5 (Jones vd., 2002)

3.2.6.10. İdrar kreatinin düzeyi

Kreatinin, kas kreatinininden türetilmiş atık bir üründür ve nispeten sabit bir hızda kana salınır. Kas kütlesi birimi başına kreatinin miktarı sabittir; Bu nedenle, artmış kan kreatinin, bozuk böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir. Kan kreatinin değerinin ölçümü (ve aynı zamanda kan üresi azotu) öncelikle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılır. İdrar albüminin idrar kreatininine oranı diyabetik hastalarda nefropati riskini tahmin etmek için kullanılır (CDC, 2015e).

Referans aralıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3.8. *İdrar kreatinin düzeyi için referans aralıkları*

Yaş (yıl)	Günlük aralık
2-3	6-22 mg/kg/d
4-16	12-30 mg/kg/d
>16, erkek	1,0-2,0 g/kg/d
>16, kadın	0,8-1,8 g/kg/d

3.2.6.11. İdrar albümini kreatinin oranı (UACR)

İdrar albümin - kreatinine oranı (UACR), kronik böbrek hastalığını (CKD) belirlemek için kullanılan iki belirteçten biridir. UACR'nin Tip I ve Tip II diyabetli insanlarda düzenli olarak ölçülmesi önerilir. UACR, albumin (mg/dL olarak rapor edilir) ve

kreatinin (g/dL olarak rapor edilen) seviyeleri arasındaki oran olarak tanımlanır. Bu oran, 24 saatlik bir periyot boyunca idrarda atılan albumin miktarını tahmin eder (Biovision, 2016).

UACR, 30 mg albümin/g kreatininden daha fazla olduğu zaman albüminüri teşhisi konulur (Biovision, 2016).

UACR, örneklerde belirlenen albümin ve kreatinin konsantrasyonları kullanılarak aşağıdaki formüle göre tahmin edilir (Biovision, 2016):

$$\frac{\text{idrar albümin } (\text{mg.dL}^{-1})}{\text{idrar kreatinin}(\text{g.dL}^{-1})} = \text{UACR} = \frac{\text{mg Albümin}}{\text{g Kreatinin}} \approx \frac{\text{Atılan albümin (mg)}}{\text{24 saat}}$$

UACR referans aralıkları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Biovision, 2016).

Tablo 3.9. *UACR sonuçlarının raporlanabilir aralıkları*

UACR (mg Albümin/g Kreatinin)	Yorum
$0 \leq \text{UACR} \leq 30$	Normal
$30 \leq \text{UACR} \leq 300$	Mikroalbüminüri
$\text{UACR} > 300$	Klinik Proteinüri

3.2.6.12. 24 Saatlik idrar protein testi

Bu test, herhangi bir böbrek hastalığını tespit etmek için proteinürinin değerlendirilmesi amacıyla yapılır. Bu testin referans limitleri 30 - 150 mg/24 saattir (LabCorp, 2017).

3.2.7. Genetik Analiz

Kan örneklerinden izole edilmiş DNA'larda ACACB geni rs2268388 polimorfizmi, çift boya kullanılmak suretiyle yapılan bir genotipleme tekniği olan Kompetitive Allel Specific PCR (KASP) teknolojisi ile çalışılmıştır. KASP, "Floresan işaretli allel spesifik PCR" yöntemine dayalı bir sistemdir.

KASP'da iki adet allele özgü ileri (forward) primer ile geri (reverse) primerin ve bir ortak primerin kullanımı esas alınmaktadır.

KASP genotipleme reaksiyonunda; DNA örneği, KASP Assay karışımı ve KASP Master karışımı olmak üzere üç unsur bulumaktadır.

3.2.7.1. KASP assay karışımı

KASP assay karışımı iki adet alele özgü ileri yönlü primer ve bir adet geri yönlü primerden oluşmaktadır. İleri yönlü primerin her birine iki adet evrensel FRET'in (flüoresan rezonans enerji transferi) birine karşılık gelen ilave bir kuyruk sekansı dahil edilmiştir.

Çalışmada kullanılacak olan primer aşağıdaki şekilde tasarlanmıştır:

GGGTGGGCAGGAAAC[A/G]GAGTGTTCTCTGCT

3.2.7.2. KASP master karışımı

KASP master karışımı KASP assay karışımıda olduğu gibi, FAM ve HEX olmak üzere iki adet evrensel FRET kasetini, süksinimidil ester (ROX) pasif referans boyayı, kuyruk polimerazını, serbest nükleotidleri ve optimum tampon çözelti içerisindeki $MgCl_2$'den oluşmaktadır. Çalışma sırasında bu karışımdan 2x konsantrasyonunda kullanılmıştır.

3.2.7.3. KASP genotipleme çalışması

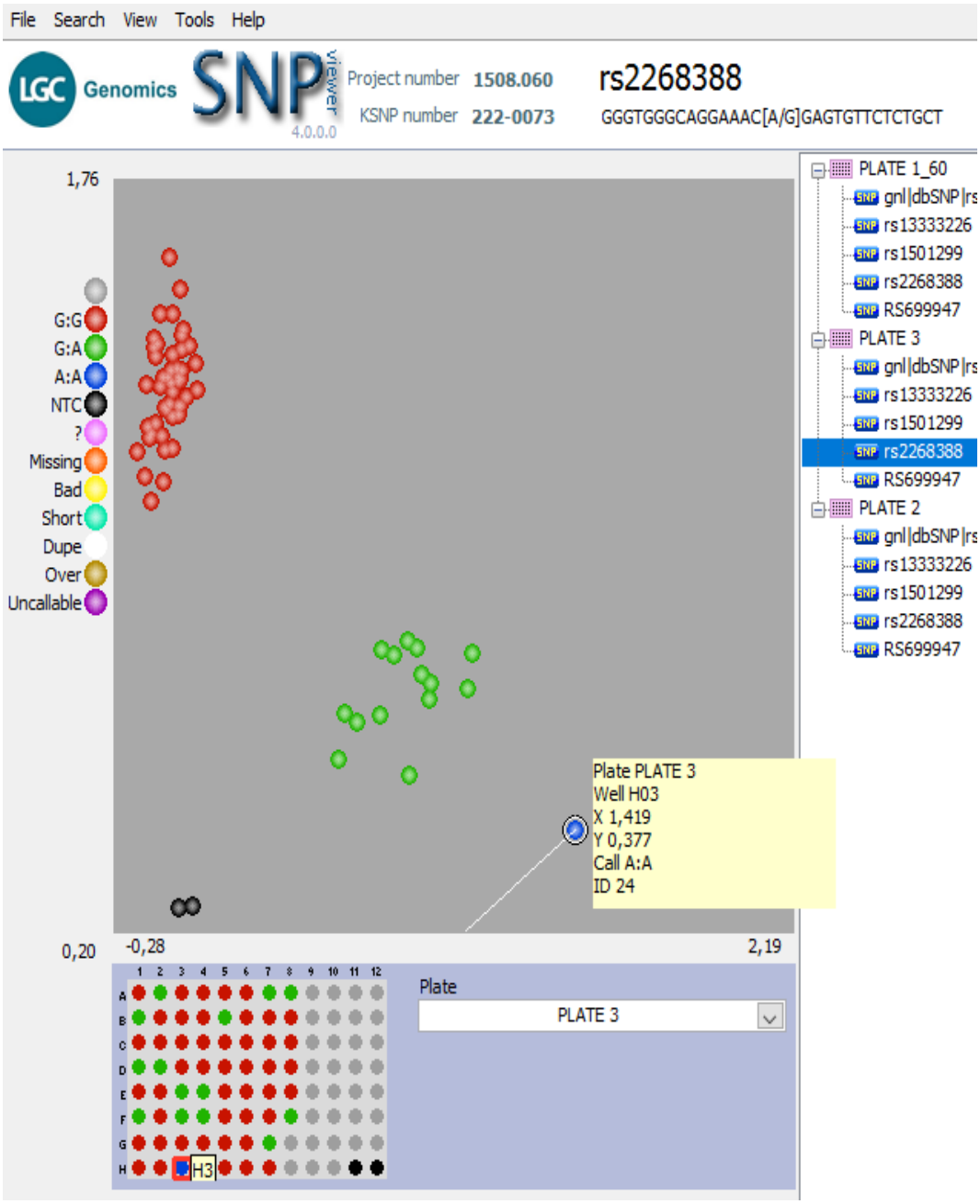
KASP genotipleme çalışmasında aşağıda belirtilen adımlar izlenmiştir:

1. Daha önceki aşamalarda izole edilmiş olan DNA örnekleri 96 kuyucuklu plakalara (Pro384) kuyucuk başına 5 µL olacak şekilde pipetlenmiştir.
2. Pipetlenen DNA'ların üzerine kuyucuk başına 5 µL KASP genotipleme karışımından eklenmiştir. Bu karışımın kompozisyonu 5 µL 2x KASP master karışımı ve 0,14 µL KASP assay karışımı şeklindedir.

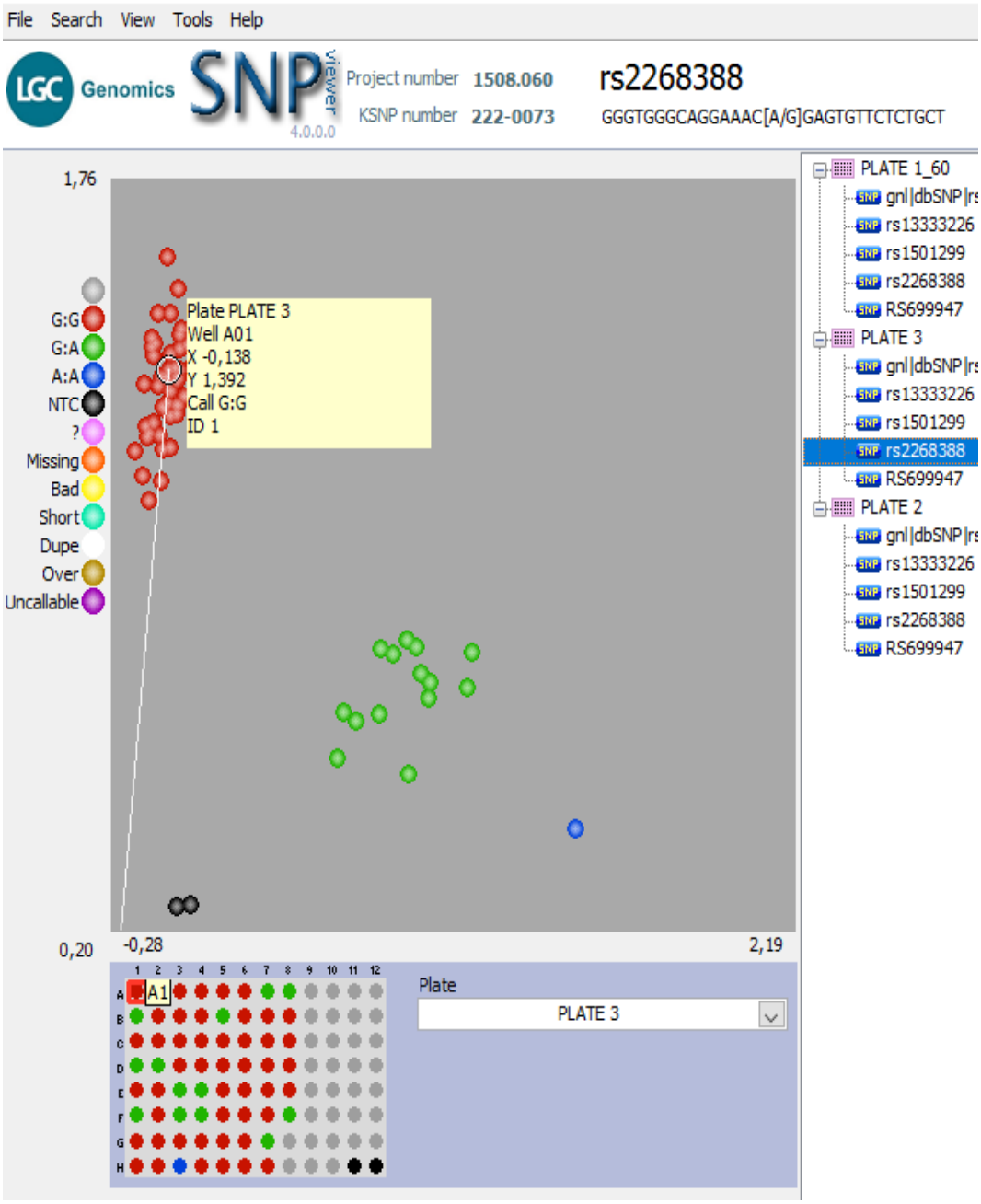
3. Kuyucuklara DNA ve KASP genotipleme karışımını eklenmesinden sonra plakalar optik olarak geçirgen olan ve sızdırmazlığı sağlayacak olan materyal ile kapatılmıştır (K-SEAL, semi automated heat sealer).
4. Kapatılmış plakalar 550 rpm'de santrifüj edilmiştir.
5. Daha sonra PCR için plakalar thermocycler (LGC HydroCycler 4) cihazına yerleştirilmiş ve aşağıda verilmiş olan protokol kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirilmiştir.

Sıcaklık	Süre	Adım Başı Döngü Sayısı
94 ℃	15 dakika	1 kez
94 ℃	20 saniye	10 kez
61 ℃	60 saniye	10 kez
94 ℃	20 saniye	26 kez
55 ℃	60 saniye	26 kez

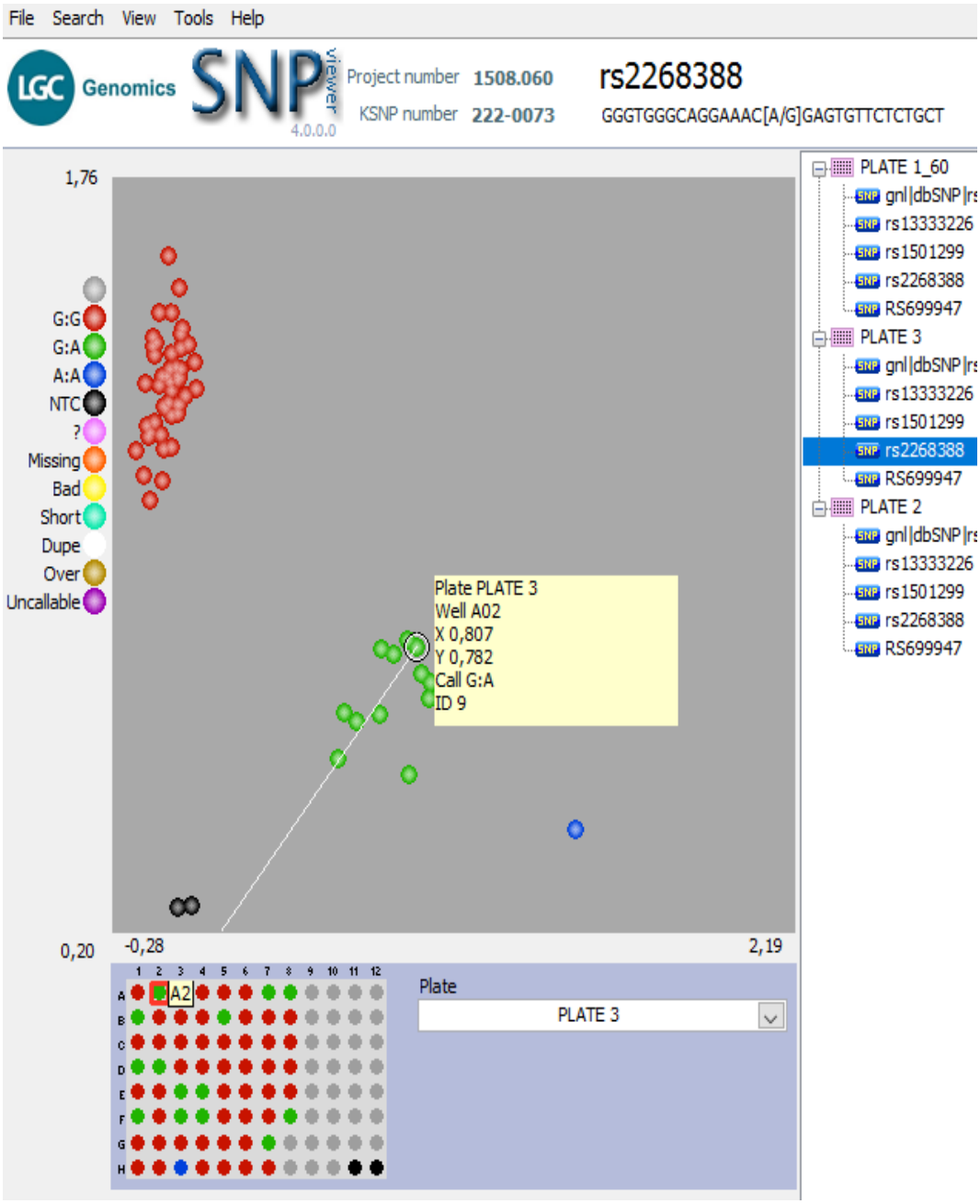
6. Termal döngünün tamamlanmasından sonra plakalar BMG Omega F cihazı ile 40 ℃ altında okunmuştur.
7. Elde edilen veriler SNP viewer (LGC) genotip dizi analizi yazılımına aktarılıktan sonra Fotoğraf 3.6., 3.7. ve 3.8'de gösterildiği şekilde genotiplendirme dizileri analiz edilmiştir.
8. Sonuç grafiklerinde, WILD TYPE = FAM boyası ve MAVI renk, SNP = HEX boyası ve KIRMIZI renk, Heterozigot bireyler = HER İKİ BOYA ve YEŞIL renk olarak gösterilmiştir.



Fotoğraf 3.6. 24 numaralı hastaya ait wild type analizi görüntüsü



Fotoğraf 3.7. 1 numaralı hastaya ait SNP analizi görüntüsü



Fotoğraf 3.8. 9 numaralı hastaya ait heterozigot birey analiz görüntüsü

3.2.8. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiki değerlendirmesinde R Studio v 3.3.2 programı kullanılmıştır. Demografik ve klinik verilerin gruplar arasındaki dağılımı ANOVA testi ile yapılmıştır. *p*-değeri 0,05'den küçük olduğunda gruplar arasındaki fark anlamlı kabul edilmiştir. Veriler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile bulunmuş olup,

hastalığın oluşumu üzerine kişisel, biyokimyasal ve genetik faktörlerin etkisini değerlendirmek için çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır (Core R Team, 2016).

Ayrıca olgu ve kontrol grupları arasındaki alelik ve genotipik frekansların farklılıkları Pearson ki-kare testi ile tahmin edilmiştir. Pearson ki-kare testi için SPSS 18.0 yazılımı (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) kullanılmıştır.

4. SONUÇLAR

4.1. Kişisel Bilgiler İle İlgili Sonuçlar

Tez çalışmasında toplanan kişisel bilgilerden elde edilen sonuçlar aşağıda ayrı olarak verilmiştir; bu sonuçlar daha sonra tartışılacaktır.

4.1.1. Yaş

Sonuçlara göre, üç grubun tamamı, yani kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubu, için yaşın en yüksek değerinin 79, en düşük değerinin ise 19 olduğu gözlemlenmiştir. Dolayısıyla dağılım aralığı 60 olarak bulunmuştur.

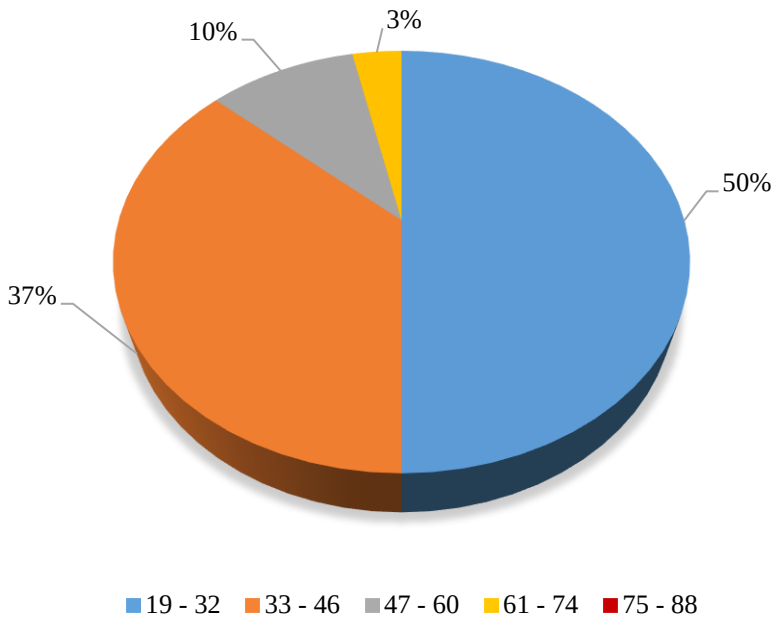
Yaş parametresi için sınıf sayısı, 5 olarak seçilmiş, bu sebeple sınıf aralıkları 13 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak, üç grubun hepsi için sınıf aralıkları Tablo 4.1.'de gösterildiği şekilde belirlenmiştir.

Tablo 4.1. *Yaş parametresi için sınıf aralıkları*

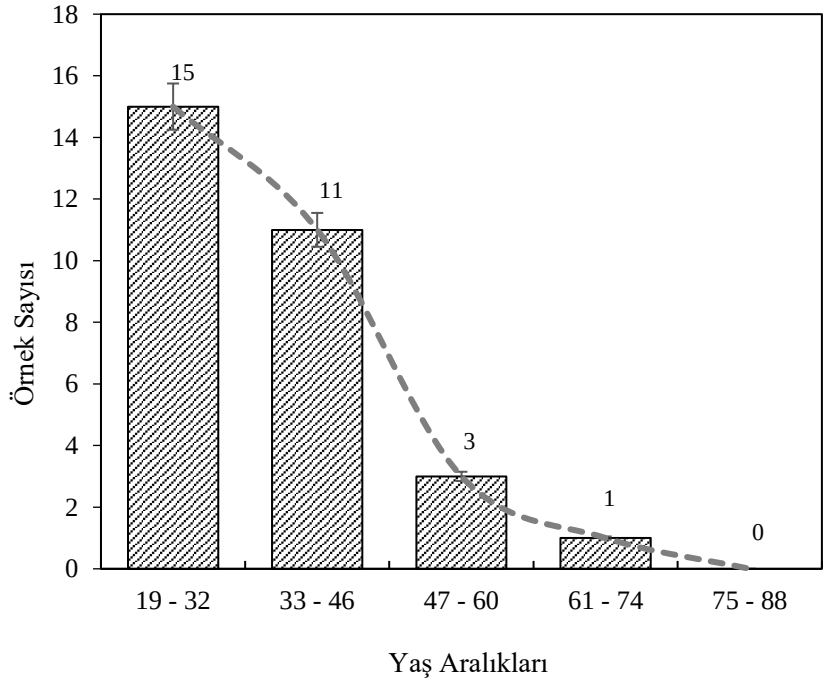
Sınıf Aralıkları
19 - 32
33 - 46
47 - 60
61 - 74
75 - 88

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.1.'de gösterildiği üzere kontrol grubu için yaş dağılımı yüzdeleri %50 (19 - 32), %37 (33 - 46), %10 (47 - 60), %3 (61 - 74) ve %0 (75 - 88) olarak gözlemlenmiştir.

Kontrol grubunun sınıf aralıklarına yönelik frekansları da Grafik 4.2.'de verilmiştir.

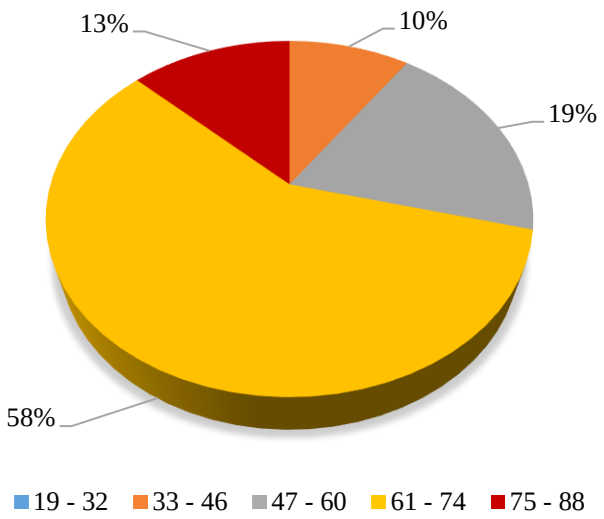


Grafik 4.1. Kontrol grubu için yaş dağılımı yüzdeleri

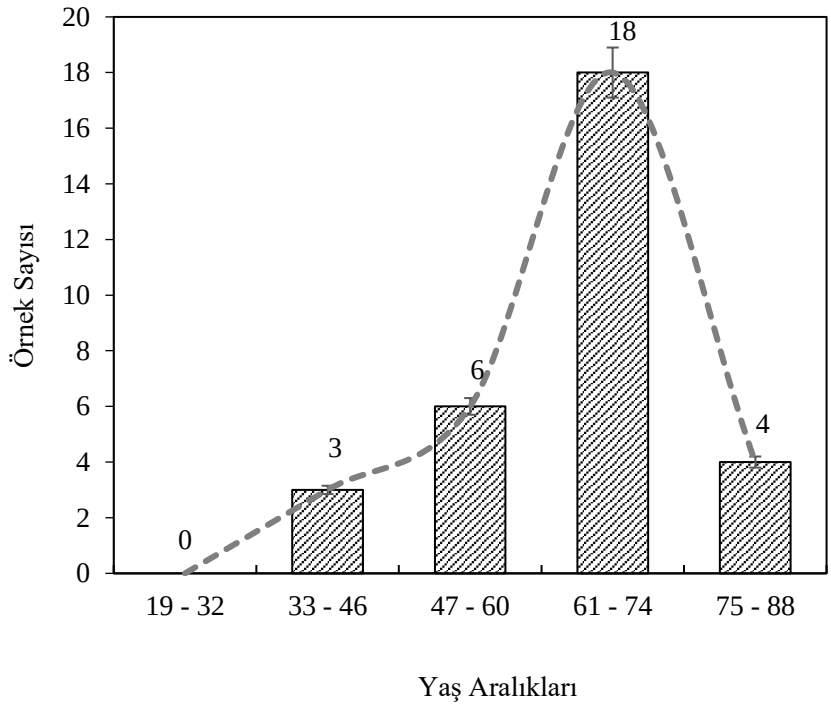


Grafik 4.2. Kontrol grubu yaş dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.3.'te gösterildiği üzere diyabet grubu için yaş dağılımı yüzdeleri %0 (19 - 32), %10 (33 - 46), %19 (47 - 60), 58% (61 - 74) ve %13 (75 - 88) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.4.'te verilmiştir.

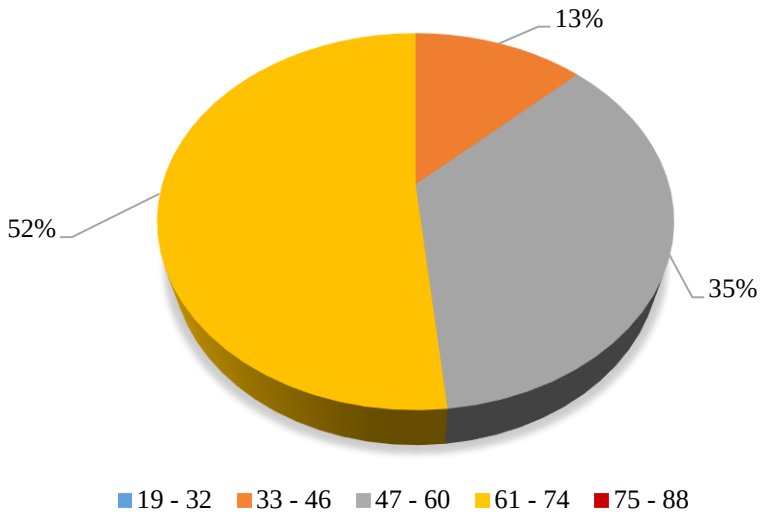


Grafik 4.3. Diyabet grubu için yaş dağılımı yüzdeleri

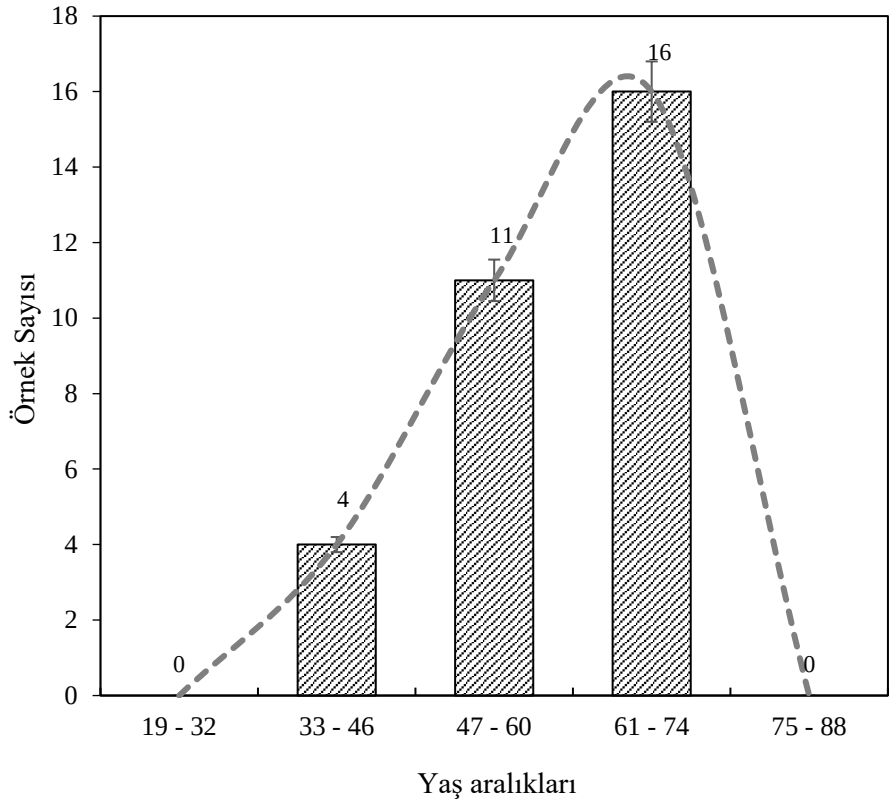


Grafik 4.4. Diyabet grubu yaş dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.5.'te gösterildiği üzere diyabetik nefropati grubu için yaş dağılımı yüzdeleri %0 (19 - 32), %13 (33 - 46), %35(47 - 60), %52 (61 - 74) ve %0 (75 - 88) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.6.'da verilmiştir.



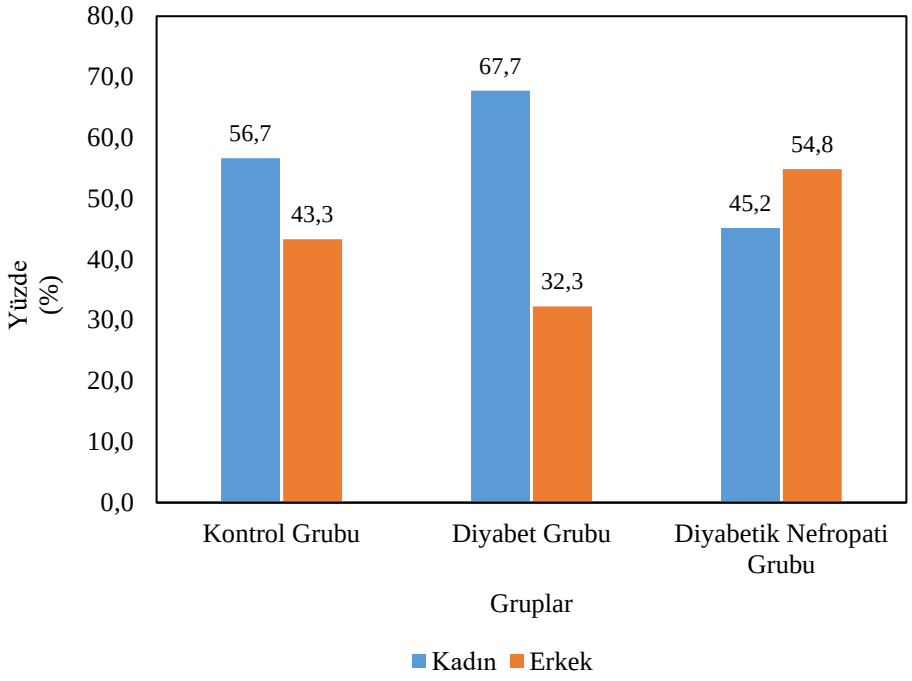
Grafik 4.5. Diyabetik nefropati grubu için yaş dağılım yüzdeleri



Grafik 4.6. Diyabetik nefropati grubu için yaş dağılımı

4.1.2. Cinsiyet

Üç grubun hepsi için cinsiyet dağılımı yüzdeleri, Grafik 4.7.'de verilmiştir.



Grafik 4.7. Üç grup için cinsiyet dağılım yüzdeleri

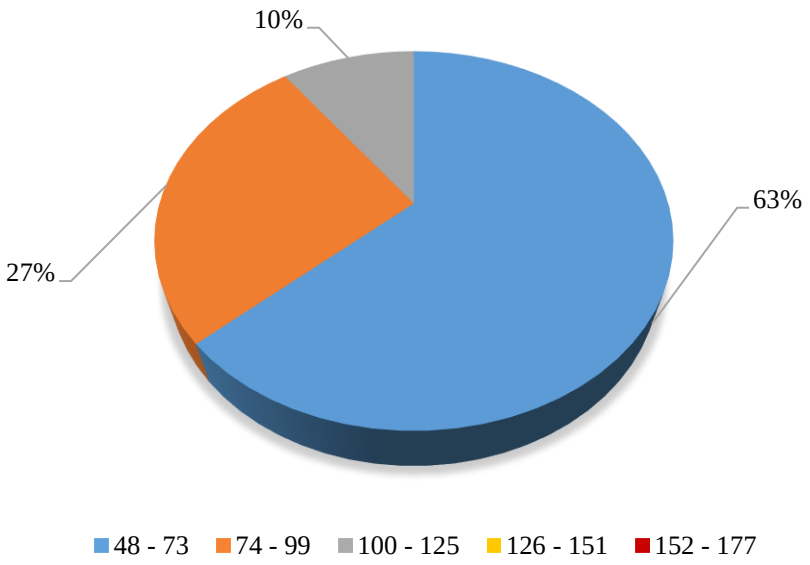
4.1.3. Kilo

Sonuçlara göre, üç grup için en yüksek kilo değeri 170 kg, en düşük ise 48 kg olarak gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, dağılım aralığı 122 olarak bulunmuştur. Sınıf sayısı 5 olarak seçilmiş, bu sebeple sınıf aralıkları 25 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, üç grubun sınıf aralıkları Tablo 4.2'de gösterildiği şekilde tespit edilmiştir.

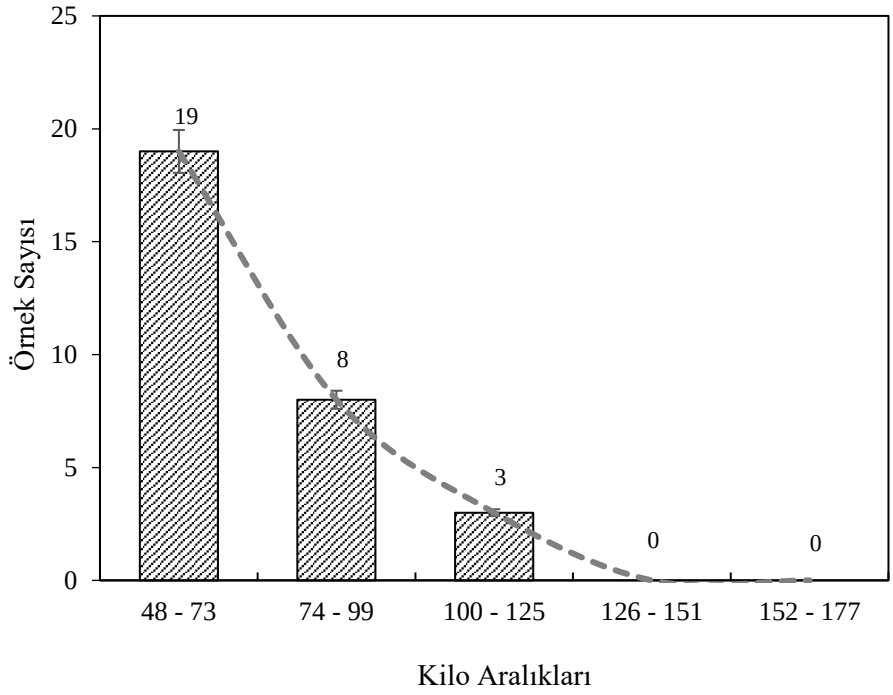
Tablo 4.2. *Kilo parametresi için sınıf aralıkları*

Sınıf Aralıkları
48 - 73
74 - 99
100 - 125
126 - 151
152 - 177

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.8.'de gösterildiği üzere kontrol grubu için kilo dağılımı yüzdeleri %63 (48 - 73), %27 (74 - 99), %10 (100 - 125), %0 (126 - 151) ve %0 (152 - 177) olarak gözlemlenmiştir. Kontrol grubunun sınıf aralıkları için frekansları Grafik 4.9.'da verilmiştir.

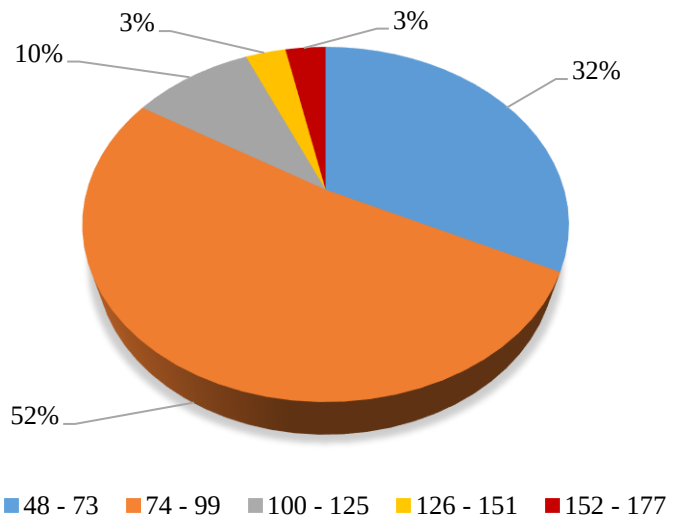


Grafik 4.8. Kontrol grubu için kilo dağılım yüzdeleri

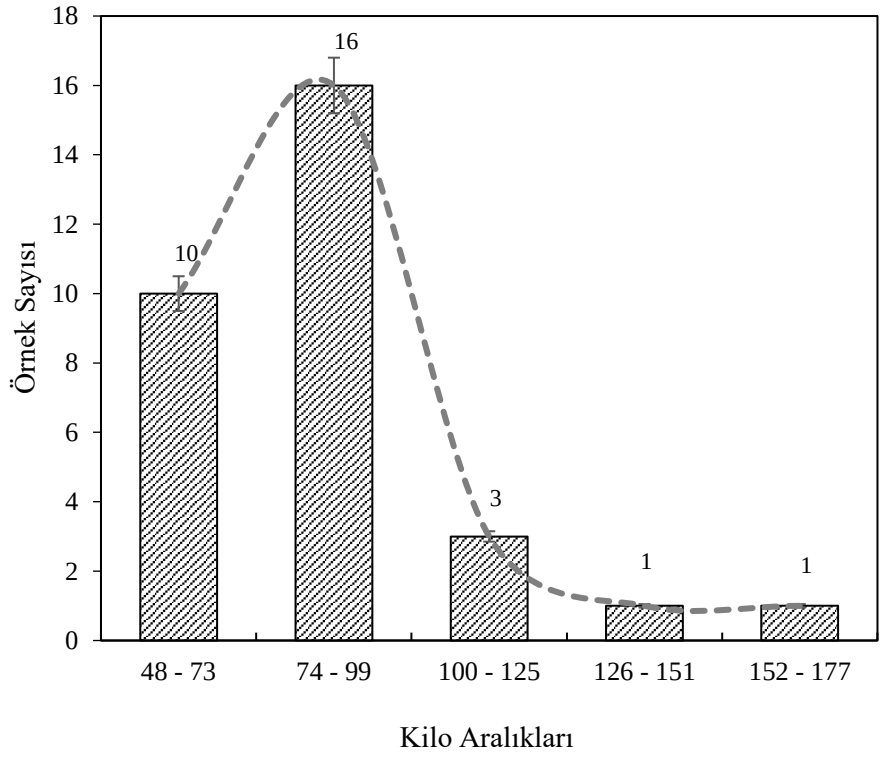


Grafik 4.9. Kontrol grubunun kilo dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.10.'da gösterildiği üzere diyabet grubu için kilo dağılımı yüzdeleri %32 (48 - 73), %52 (74 - 99), %10 (100 - 125), %3 (126 - 151) ve %3 (152 - 177) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.11.'de verilmiştir.

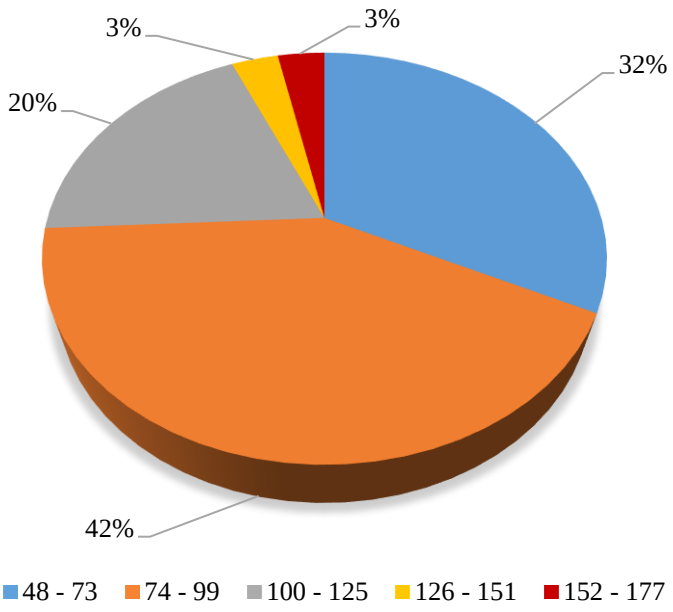


Grafik 4.10. Diyabet grubu için kilo dağılım yüzdeleri

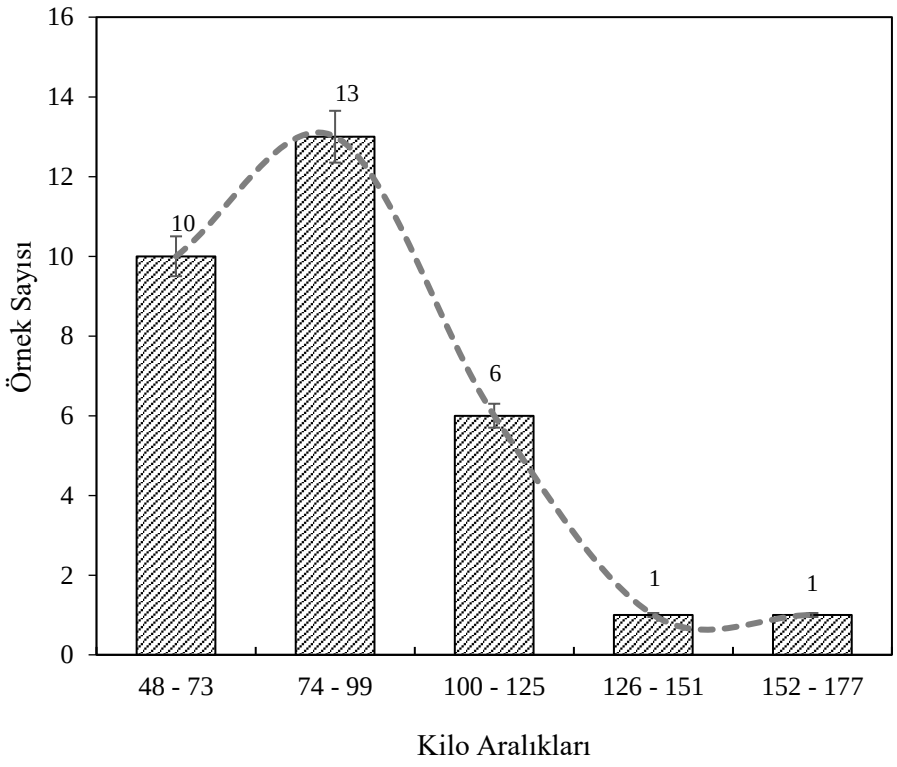


Grafik 4.11. Diyabet grubu kilo dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.12.'de gösterildiği üzere diyabetik nefropati grubu için kilo dağılımı yüzdeleri %32 (48 - 73), %42 (74 - 99), %20 (100 - 125), %3 (126 - 151) ve %3 (152 - 177) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.13.'de verilmiştir.



Grafik 4.12. Diyabetik nefropati grubu için kilo dağılım yüzdeleri



Grafik 4.13. Diyabetik nefropati grubu kilo dağılımı

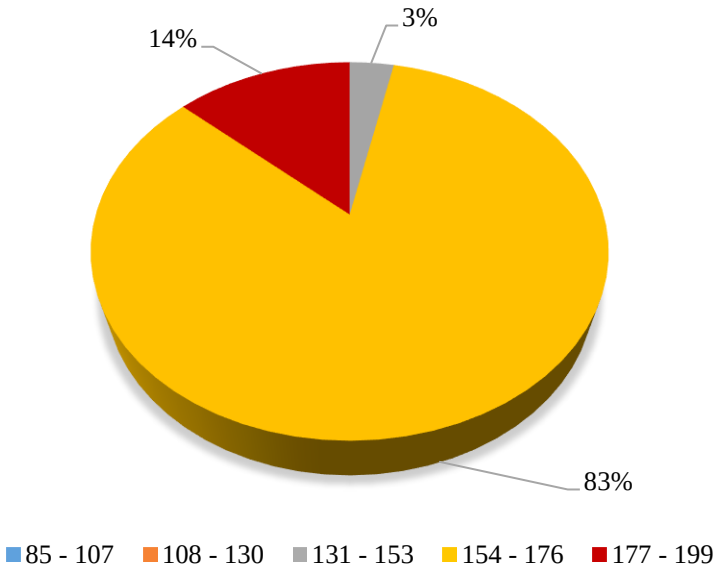
4.1.4. Boy

Sonuçlara göre, üç grup için en yüksek boy değeri 193 cm, en düşük ise 85 olarak gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, dağılım aralığı 108 olarak bulunmuştur. Sınıf sayısı 5 olarak seçilmiş, bu sebeple sınıf aralıkları 25 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, üç grubun sınıf aralıkları Tablo 4.3.'de gösterildiği şekilde tespit edilmiştir.

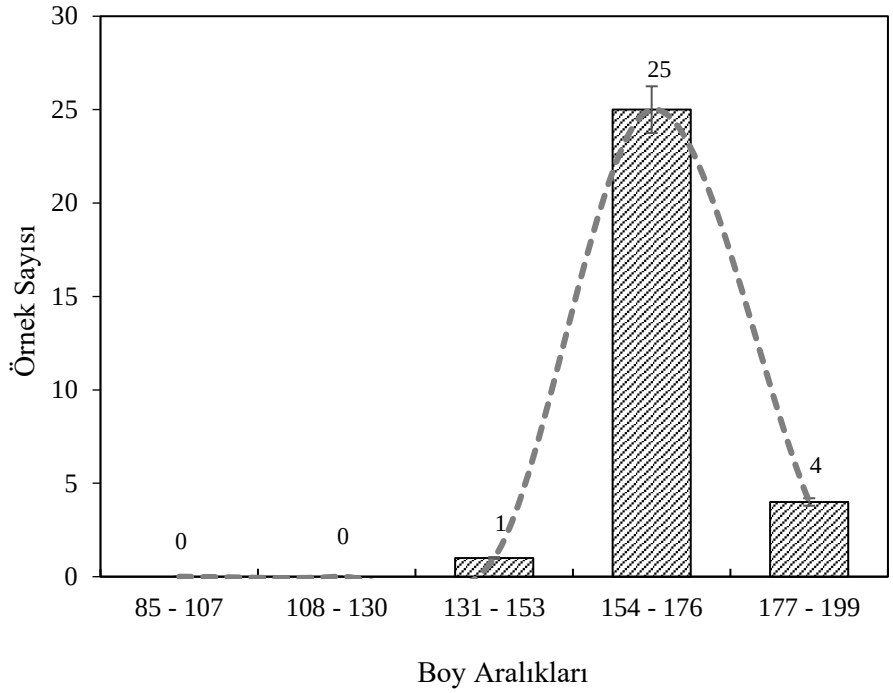
Tablo 4.3. *Boy parametresi için sınıf aralıkları*

Sınıf Aralıkları
85 - 107
108 - 130
131- 153
154 - 176
177 - 199

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.14.'te gösterildiği üzere kontrol grubu için boy dağılımı yüzdeleri %0 (85-107), %0 (108-130), %3 (131-153), %83 (154-176) ve %14 (177-199) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.15.'te verilmiştir.

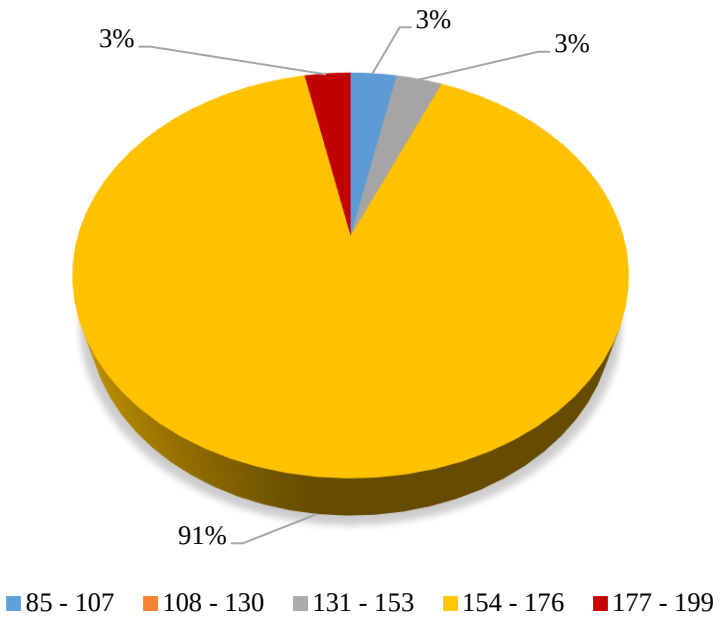


Grafik 4.14. Kontrol grubu için boy dağılım yüzdeleri

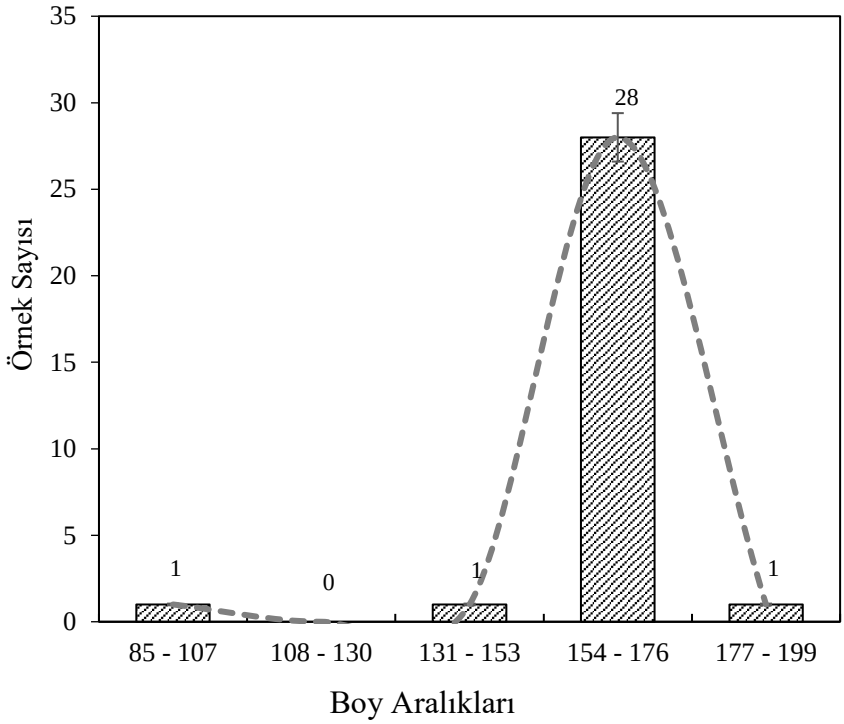


Grafik 4.15. Kontrol grubu için boy dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.16.'da gösterildiği üzere diyabet grubu için boy dağılımı yüzdeleri %3 (85-107), %0 (108-130), %3 (131-153), %91 (154-176) ve %3 (177-199) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.17.'de verilmiştir.

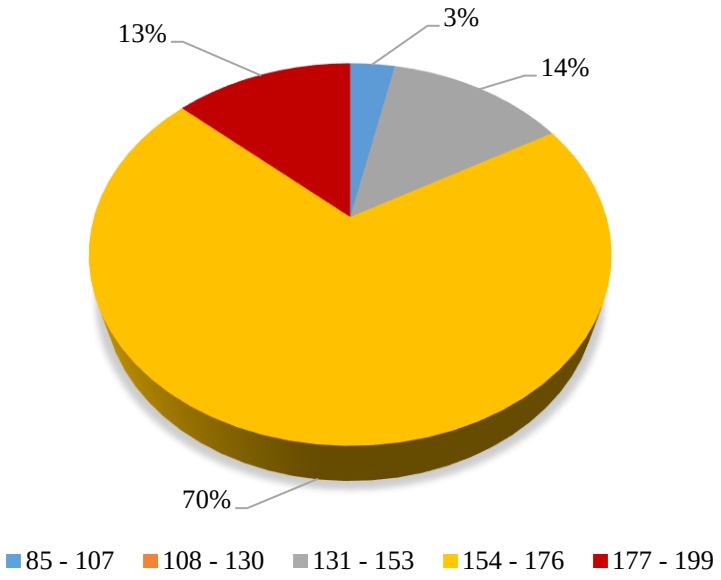


Grafik 4.16. Diyabet grubu için boy dağılım yüzdeleri

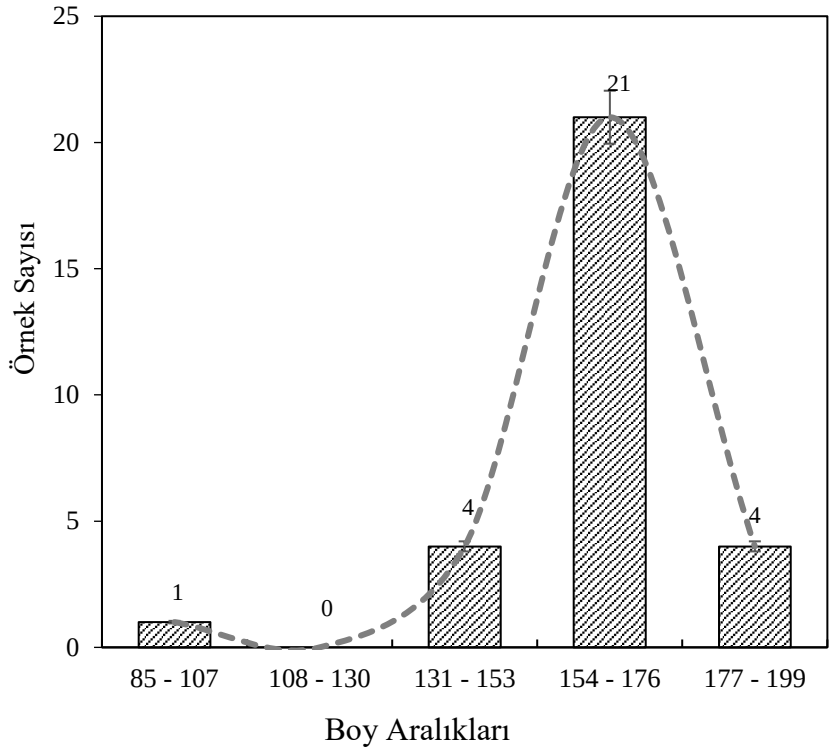


Grafik 4.17. Diyabet grubu boy dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.18.'de gösterildiği üzere diyabetik nefropati grubu için boy dağılımı yüzdeleri %3 (85-107), %0 (108-130), %14 (131-153), %70 (154-176) ve %13 (177-199) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.19.'da verilmiştir.



Grafik 4.18. Diyabetik nefropati grubu için boy dağılım yüzdeleri



Grafik 4.19. Diyabetik nefropati grubu boy dağılımı

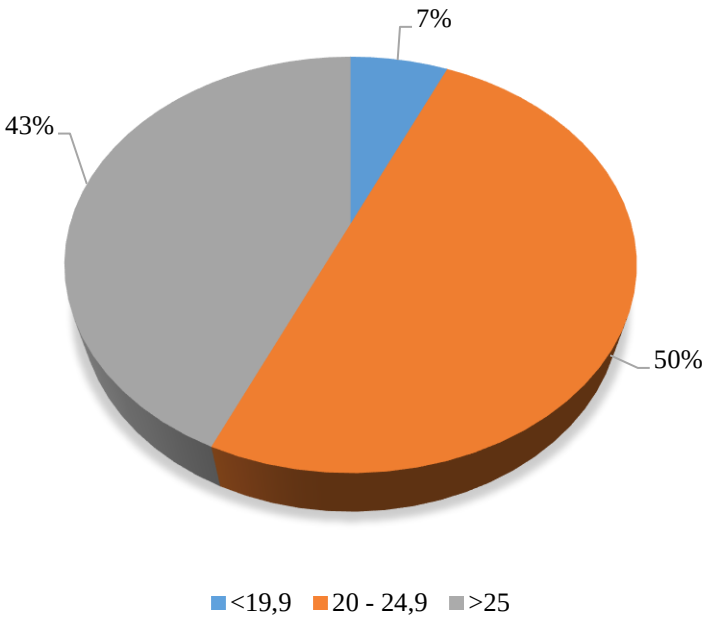
4.1.5. BMI

BMI, kiloyu boyun karesine (m^2) bölerek bulunan değerdir ve yetişkinleri sınıflandırmak için kullanılır. Nuttall'a (2015) göre BMI sınıf aralıklarının basitleştirilmiş bir versiyonu Tablo 4.4'de verilmiştir.

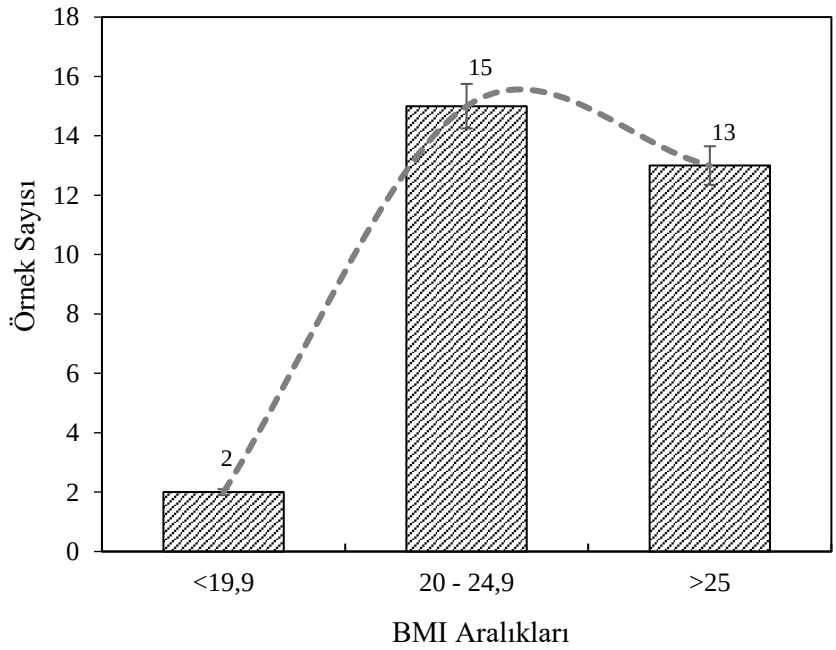
Tablo 4.4. *BMI için sınıf aralıkları*

Sınıf Aralıkları	
<19,9	Düşük kilo
20-24,9	Normal kilo
>25	Aşırı kilo

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.20.'de gösterildiği üzere kontrol grubu için BMI dağılımı yüzdeleri %7 (<19,9), %50 (20 - 24,9) ve %43 (>25) olarak gözlemlenmiştir. Kontrol grubu sınıf aralıkları için frekansları da Grafik 4.21.'de verilmiştir.

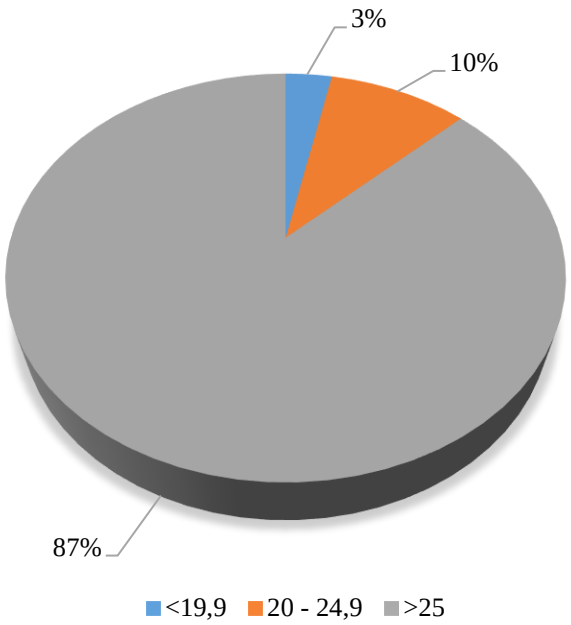


Grafik 4.20. Kontrol grubu BMI dağılım yüzdeleri

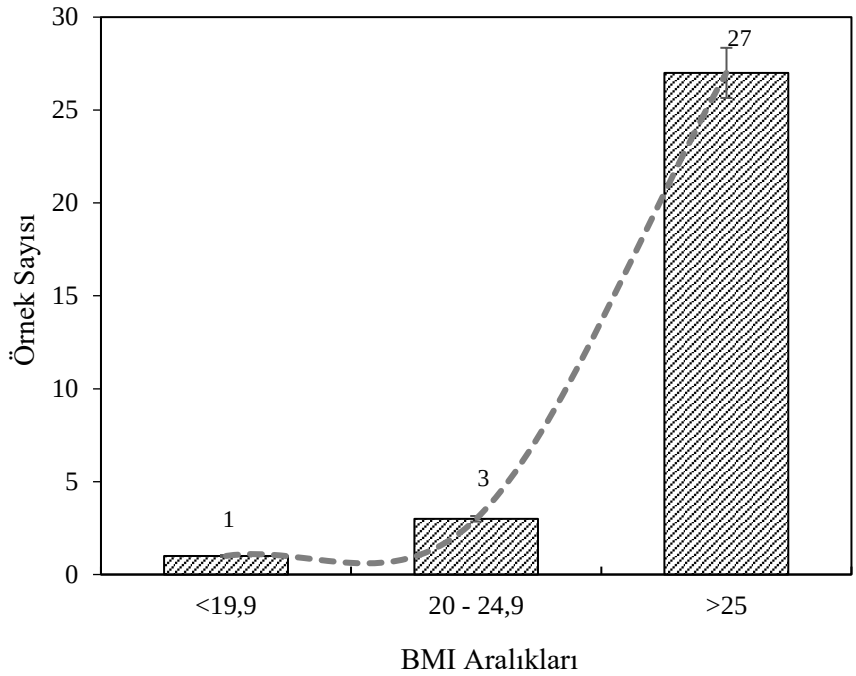


Grafik 4.21. Kontrol grubu BMI dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.22.'de gösterildiği üzere diyabet grubu için BMI dağılımı yüzdeleri %3 (<19,9), %10 (20 - 24,9) ve %87 (>25) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları da Grafik 4.23.'te verilmiştir.

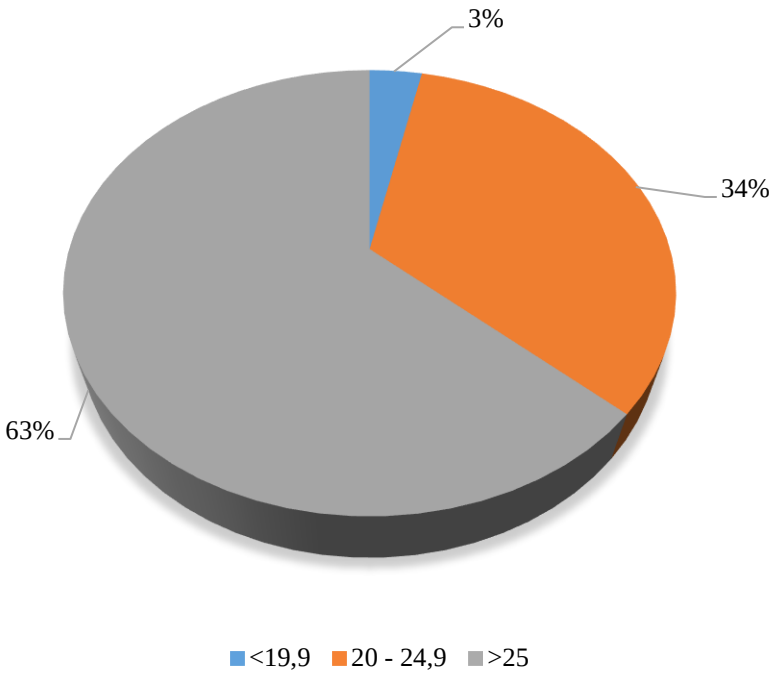


Grafik 4.22. Diyabet grubu BMI dağılım yüzdeleri

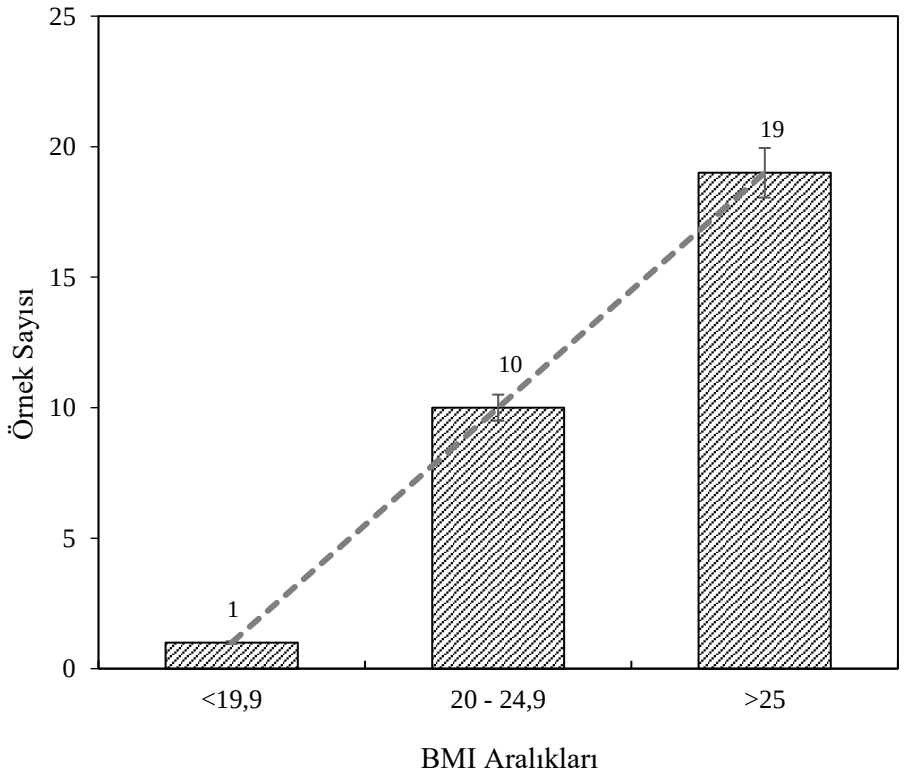


Grafik 4.23. Diyabet grubu BMI dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.24.'te gösterildiği üzere diyabetik nefropati grubu için BMI dağılımı yüzdeleri %3 (<19,9), %34 (20 - 24,9) ve %63 (>25) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları da Grafik 4.25.'te verilmiştir.



Grafik 4.24. Diyabetik nefropati grubu için BMI dağılım yüzdeleri



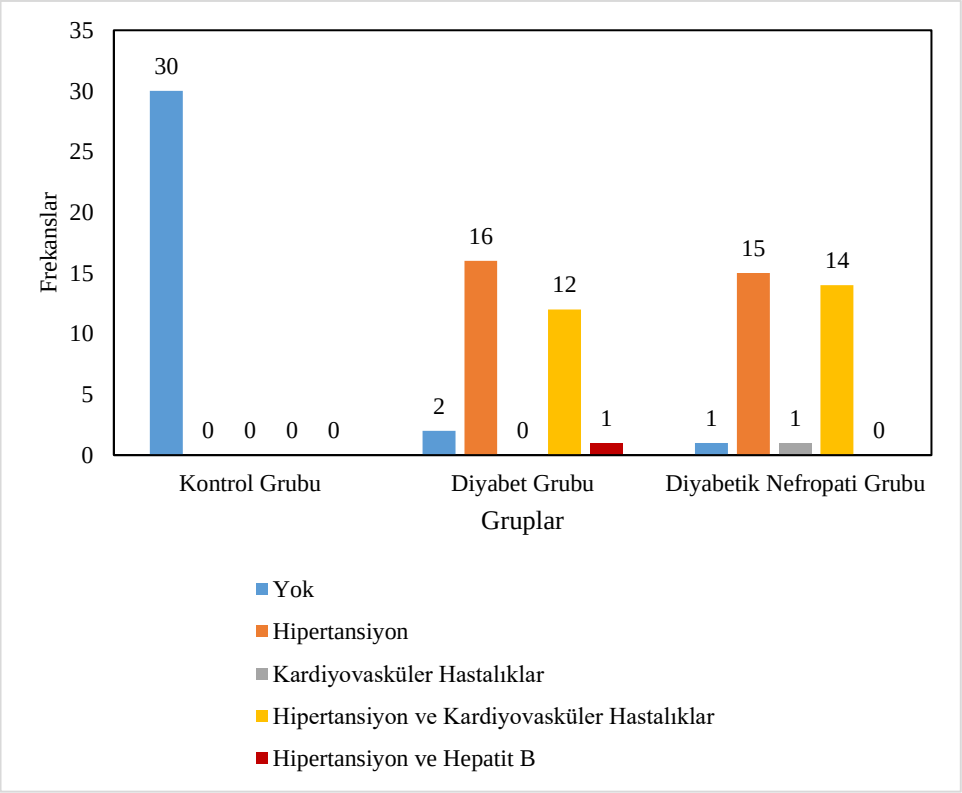
Grafik 4.25. Diyabetik nefropati grubu BMI dağılımı

4.1.6. Diğer Hastalıklar

Çalışılan örneklerin sahip olduğu diğer hastalıkların frekansları, Tablo 4.5.'te ve Grafik 4.26.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. *Diğer hastalıkların frekansları*

Hastalıklar	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Yok	30	2	1
Hipertansiyon	0	16	15
Kardiyovasküler Hastalıklar	0	0	1
Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar	0	12	14
Hipertansiyon ve Hepatit B	0	1	0
TOPLAM	30	31	31



Grafik 4.26. Üç grubun diğer hastalıklar dağılımı

4.1.7. Sistolik Kan Basıncı/Diyastolik Kan Basıncı

Üç gruptaki hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ile ilgili sonuçlar Tablo 4.6'da verilmiştir.

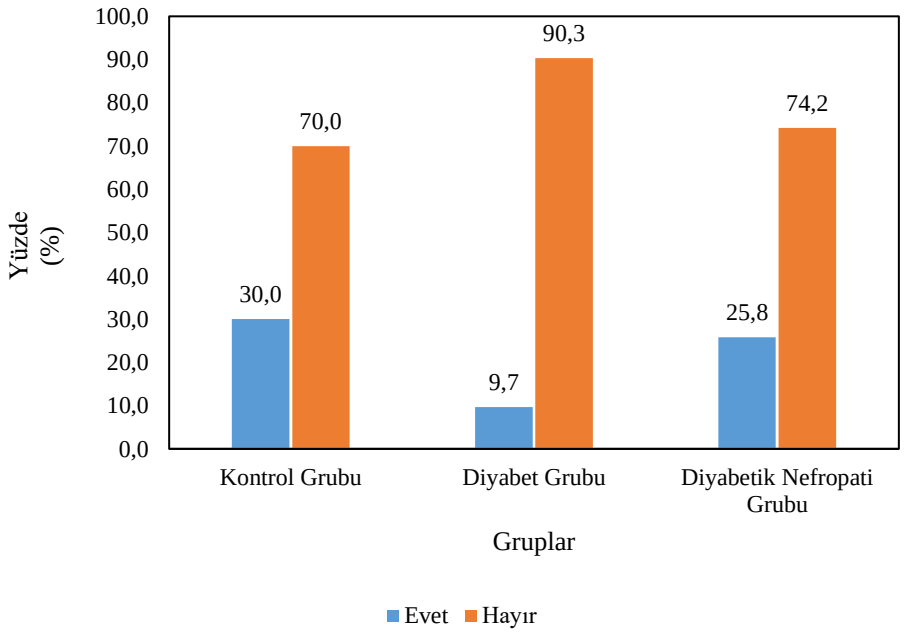
Tablo 4.6. *Sistolik Kan Basıncı/Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	80/60	93/48	134/64
2	100/60	120/70	154/52
3	80/50	120/70	120/80
4	NR	186/96	170/80
5	110/80	135/76	100/70
6	90/60	124/80	90/60
7	NR	144/99	110/70
8	120/80	110/65	167/90
9	90/60	NR	130/85
10	123/83	NR	167/89
11	120/80	126/84	116/63
12	120/80	134/82	112/64
13	NR	147/75	120/70
14	120/80	NR	170/80
15	125/84	126/78	172/88
16	130/80	120/70	154/81
17	130/80	115/65	159/110
18	120/90	133/88	180/100
19	130/80	130/70	180/90
20	130/80	123/81	137/81
21	120/80	103/67	120/80
22	90/60	120/60	150/80
23	100/60	131/72	140/80
24	110/70	130/80	140/90
25	NR	110/70	91/57
26	110/70	157/87	150/80
27	130/80	120/80	167/87
28	130/85	157/70	140/75
29	120/80	100/60	140/90
30	90/60	120/60	130/80
31	-	NR	120/70

NR: Kaydedilmedi.

4.1.8. Sigara İçme Alışkanlığı

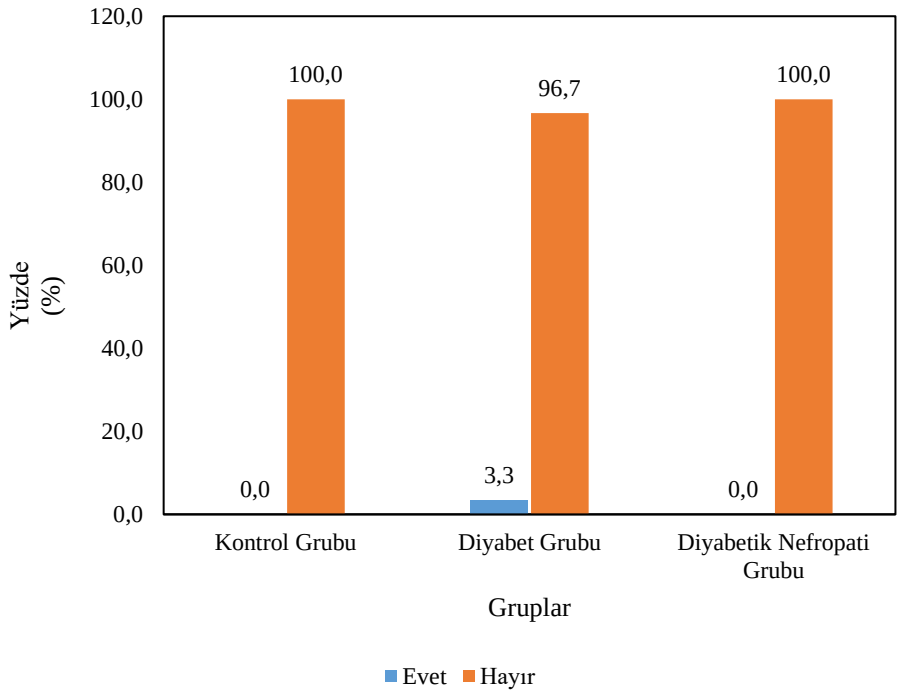
Sigara içme alışkanlığı hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır şeklinde kaydedilmiştir. Üç grubun sigara içme alışkanlığı dağılım yüzdeleri Grafik 4.27.'de birlikte verilmiştir.



Grafik 4.27. Üç grup için sigara içme alışkanlığı dağılım yüzdeleri

4.1.9. Alkol Tüketim Alışkanlığı

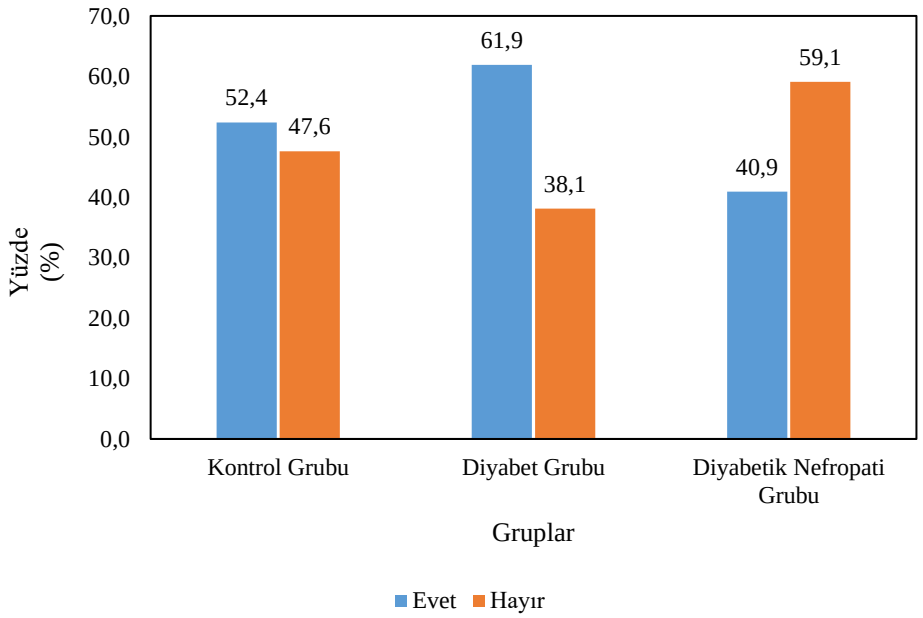
Alkol tüketim alışkanlığı hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır şeklinde kaydedilmiştir. Üç grubun alkol tüketme alışkanlığı dağılım yüzdeleri Grafik 4.28.'de birlikte verilmiştir.



Grafik 4.28. Üç grup için alkol tüketme dağılım yüzdeleri

4.1.10. Aile Diyabet Geçmişi

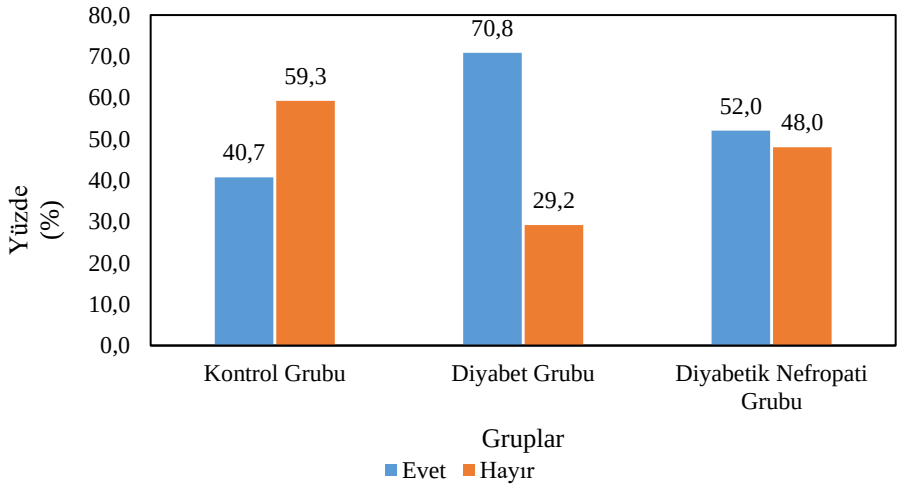
Aile diyabet geçmişi hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır olarak kaydedilmiştir. Üç grubun aile diyabet geçmişi yüzdeleri Grafik 4.29.'da birlikte verilmiştir.



Grafik 4.29. Üç grup için aile diyabet geçmişi dağılım yüzdeleri

4.1.11. Aile Tip II Diyabet Geçmişi

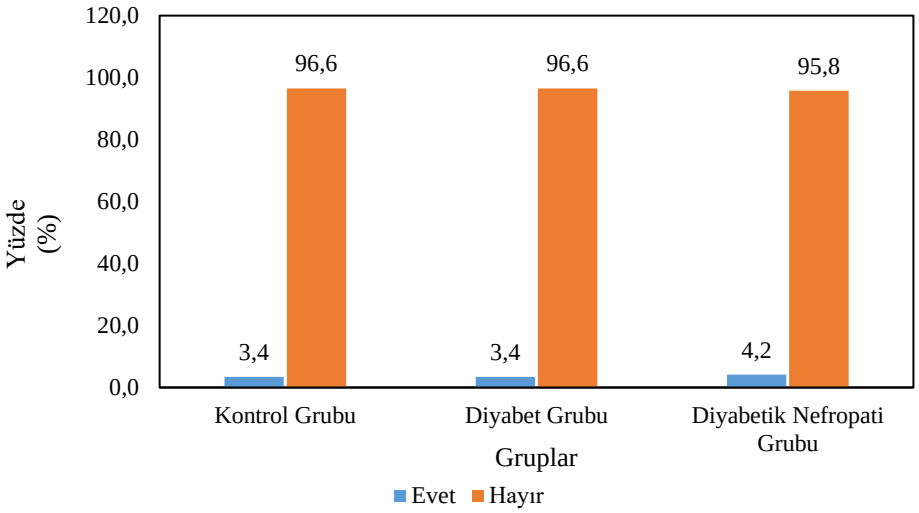
Aile Tip II diyabet geçmişi hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır şeklinde kaydedilmiştir. Üç grubun Tip II aile diyabet geçmişi yüzdeleri Grafik 4.30.'da birlikte verilmiştir.



Grafik 4.30. Üç grup için Tip II aile diyabet geçmişi dağılım yüzdeleri

4.1.12. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Aile Geçmişi (ESRD)

Son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) aile geçmişi hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır şeklinde kaydedilmiştir. Üç grubun ESRD aile geçmişi yüzdeleri Grafik 4.31.'de birlikte verilmiştir.



Grafik 4.31. Üç grup için ESRD aile geçmişi dağılım yüzdeleri

4.1.13. Tip II Diyabet Tanı Yaşı

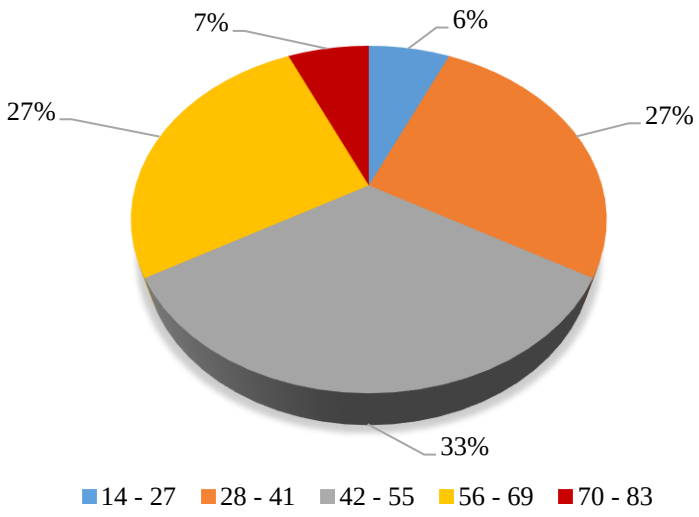
Sonuçlara göre, diyabet ve diyabetik nefropati grupları için Tip II diyabet tanı yaşı için en yüksek değerin 75, en düşük yaşın ise 14 olduğu gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, dağılım aralığı 61 olarak bulunmuştur.

Sınıf sayısı, 5 olarak belirlenmiştir, bu sebeple sınıf aralıkları 13 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, üç grubun hepsi için sınıf aralıkları Tablo 4.7.'de gösterildiği şekilde belirlenmiştir.

Tablo 4.7. *Tip II diyabet tanı yaşı parametresi için sınıf aralıkları*

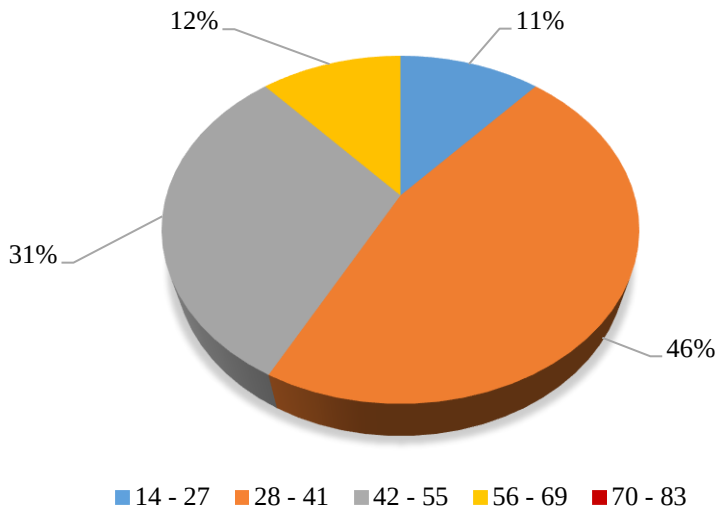
Sınıf Aralıkları
14 - 27
28 - 41
42 - 55
56 - 69
70 - 83

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.32.'de gösterildiği üzere, diyabet grubu için Tip II diyabet tanı yaşı dağılımı yüzdeleri %6 (14-27), %27 (28-41), %33(42-55), %27 (56-69) ve %7 (70-83) olarak gözlemlenmiştir.



Grafik 4.32. Diyabet grubu için Tip II diyabet tanı yaş dağılım yüzdeleri

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.33.'te gösterildiği üzere, diyabetik nefropati grubu için yaş dağılımı yüzdeleri %11 (14-27), %46 (28-41), %31(42-55), %12 (56-69) ve %11 (70-83) olarak gözlemlenmiştir.



Grafik 4.33. Diyabetik nefropati grubu için Tip II diyabet tanı yaşı dağılım yüzdeleri

4.1.14. Tip II Diyabet Süresi

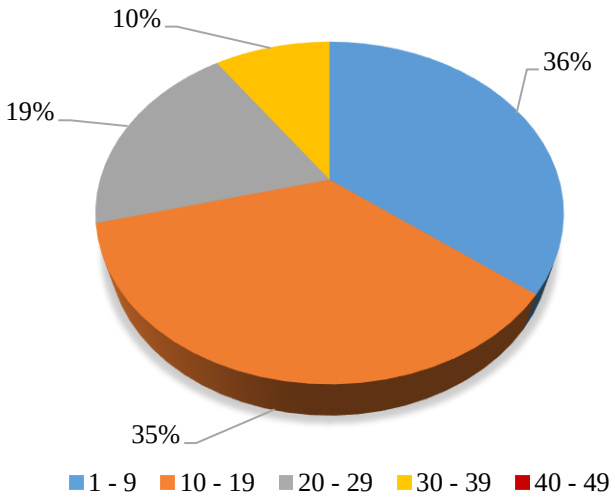
Sonuçlara göre, diyabet ve diyabetik nefropati grupları için Tip II diyabet süresinin en yüksek değerin 41, en düşük değerin ise 1 olduğu gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, dağılım aralığı 40 olarak bulunmuştur.

Sınıf sayısı, 5 olarak belirlenmiştir, bu sebeple sınıf aralıkları 8 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, üç grubun hepsi için sınıf aralıkları Tablo 4.8.'de gösterildiği şekilde belirlenmiştir.

Tablo 4.8. *Tip II diyabet süresi parametresi için sınıf aralıkları*

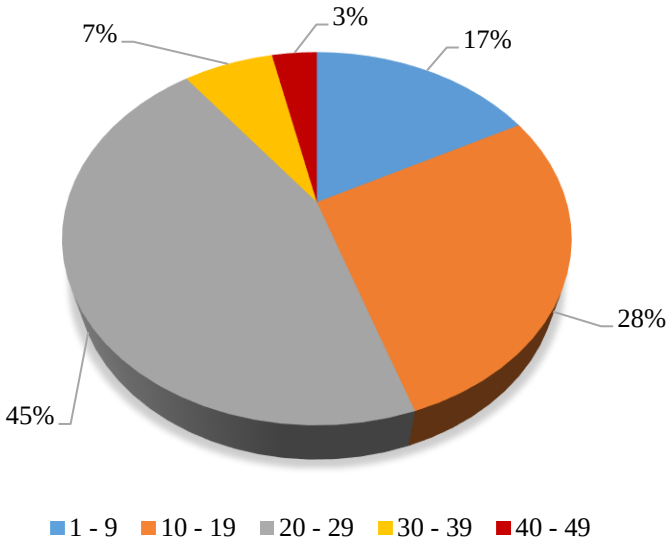
Sınıf Aralıkları
1 - 9
10 - 19
20 - 29
30 - 39
40 - 49

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.34.'de gösterildiği üzere, diyabet grubu için Tip II diyabet süresi dağılımı yüzdeleri %36 (1-9), %35 (10-19), %19 (20-29), %10 (30-39) ve %0 (40-49) olarak gözlemlenmiştir.



Grafik 4.34. Diyabet grubu için Tip II diyabet süresi dağılım yüzdeleri

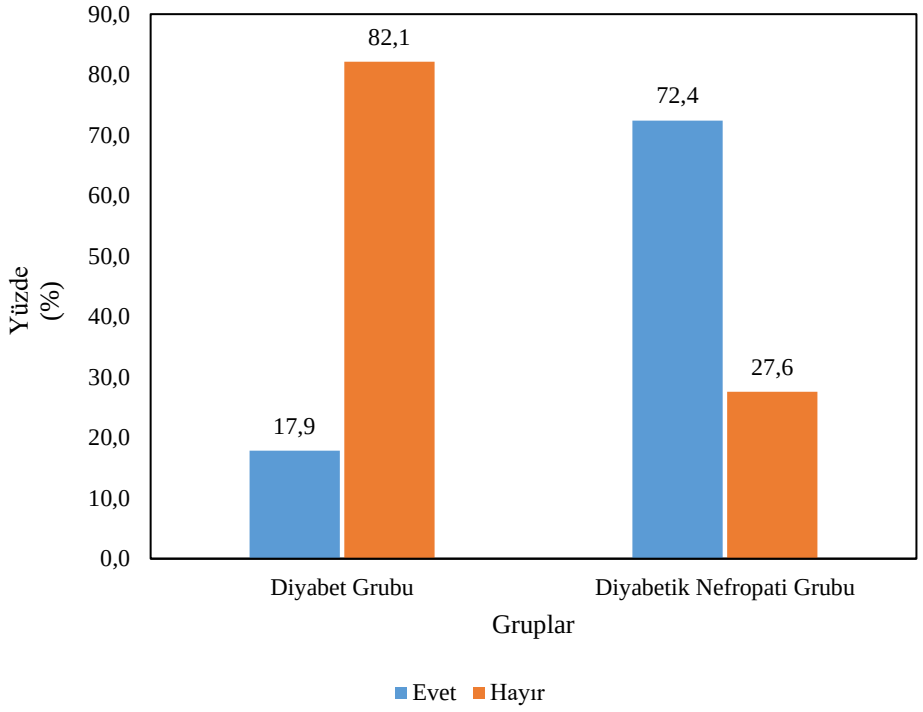
Elde edilen verilere göre, Grafik 4.35.'te gösterildiği üzere, diyabetik nefropati grubu için Tip II diyabet süresi dağılımı yüzdeleri %17 (1-9), %28 (10-19), %45 (20-29), %7 (30-39) ve %3 (40-49) olarak gözlemlenmiştir.



Grafik 4.35. Diyabetik nefropati grubu için Tip II diyabet süresi dağılım yüzdeleri

4.1.15. Diyabetik Retinopati İnsidansı

Diyabetik retinopati insidansı hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır şeklinde kaydedilmiştir. Diyabet ve diyabetik nefropati gruplarının diyabetik retinopati insidans yüzdeleri Grafik 4.36.'da birlikte verilmiştir.



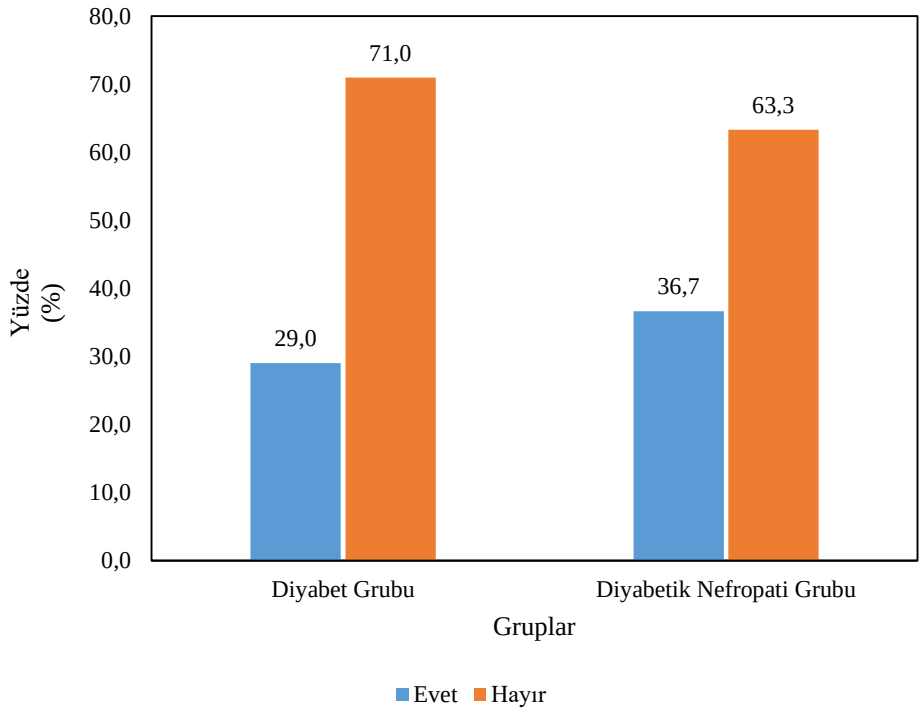
Grafik 4.36. Diyabet ve diyabetik nefropati grupları için diyabetik retinopati insidans yüzdeleri

4.1.16. Diyabetik Nöropati İnsidansı

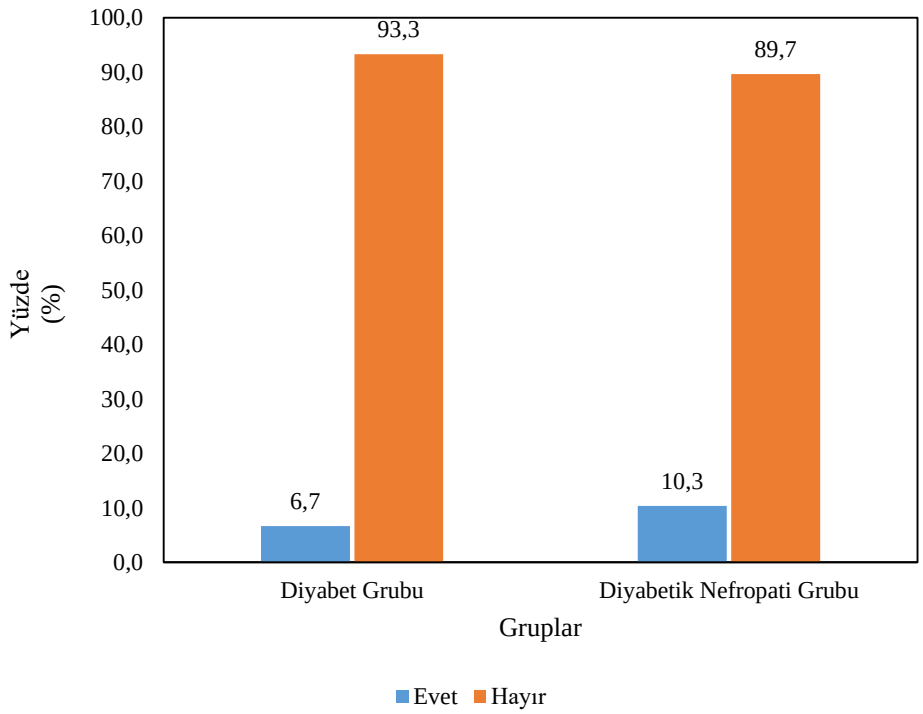
Diyabetik nöropati görülme sıklığı hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır şeklinde kaydedilmiştir. Diyabet ve diyabetik nefropati gruplarının diyabetik nöropati görülme insidans yüzdeleri Grafik 4.37.'de birlikte verilmiştir.

4.1.17. Serebrovasküler Olay İnsidansı

Serebrovasküler olay görülme sıklığı hastalara sorulmuş ve Evet veya Hayır şeklinde kaydedilmiştir. Diyabet ve diyabetik nefropati gruplarının için serebrovasküler olay insidans yüzdeleri Grafik 4.38.'de birlikte verilmiştir.



Grafik 4.37. Diyabet ve diyabetik nefropati grupları için diyabetik nöropati insidans yüzdeleri



Grafik 4.38. Diyabet ve diyabetik nefropati grupları için serebrovasküler olay görülme sıklığı yüzdeleri

4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Sonuçları

4.2.1. HbA1c

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubu olarak üç grubun HbA1c sonuçları, Tablo 4.9.'da birlikte verilmiştir.

Tablo 4.9. *HbA1c sonuçları (%)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1		12,0	5,0
2		6,3	6,5
3		14,0	12,9
4		6,3	7,9
5		7,0	11,3
6		8,9	8,6
7		5,6	8,5
8		6,1	6,4
9		13,6	6,8
10	5,2	11,1	7,2
11		11,8	6,3
12		6,7	7,8
13		5,9	9,5
14		7,1	5,7
15		6,3	6,9
16	9,3	NR	NR
17		4,9	8,1
18		6,2	6,7
19		7,6	6,2
20		4,6	6,3
21		7,1	7,9
22		6,8	7,8
23		3,9	6,6
24		5,3	4,9
25		10,5	6,1
26		7,5	10,7
27		13,4	7,4
28		6,9	5,1
29		10,6	5,4
30		7,5	8,5
31	-	5,7	6,6

NR: Kaydedilmemiştir.

4.2.2. eGFR (CKD-EPI)

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun eGFR (CKD-EPI) sonuçları, Tablo 4.10.'da birlikte verilmiştir.

Tablo 4.10. *eGFR(CKD-EPI) sonuçları (mL/dk/1,73m^2)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			16,00
11			
12			
13			
14		43,00	
15			
16			52,00
17			
18		54,00	
19		33,00	
20			
21			68,62
22			
23			
24			
25			
26		60,00	
27			
28		39,17	
29		44,20	11,50
30			
31	-		

NR: Kaydedilmedi.

4.2.3. Serum Kreatinin Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun serum kreatinin düzeyi sonuçları, Tablo 4.11.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.11. *Serum kreatinin düzeyi sonuçları (mg/dL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	0,64	3,64	11,70
2	0,76	1,95	4,02
3	0,68	0,61	0,90
4	0,66	0,79	4,90
5		1,10	0,55
6	0,63	0,49	8,90
7	0,61	0,55	0,60
8	0,71	1,10	1,60
9	0,78	0,77	1,63
10	0,52	0,61	3,10
11	0,94	0,56	1,20
12	0,94	3,01	2,59
13	0,74	1,19	1,65
14		1,58	2,24
15	0,60	1,57	12,60
16	1,16	1,31	1,50
17	0,72	1,05	1,00
18	0,94	0,70	8,10
19	0,79	1,08	3,39
20	0,90	3,05	1,70
21	0,68	1,29	1,26
22	0,97	0,75	1,28
23	0,69	9,76	2,17
24	0,80	4,40	3,18
25	0,86	0,02	1,87
26	0,58	1,30	0,71
27	0,91	0,52	1,10
28	1,03	1,79	
29	0,75	1,60	5,37
30	0,60	0,86	2,01
31	-	0,80	2,24

NR: Kaydedilmedi.

4.2.4. Trigliserit Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun trigliserit düzeyi sonuçları, Tablo 4.12.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.12. *Trigliserit düzeyi donuçları (mg/dL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	107,0	171,0	185,0
2	86,0	163,0	111,0
3	55,0	76,0	270,1
4	63,7	122,3	248,3
5	88,2	209,0	196,0
6	60,0	261,0	113,0
7	64,0	143,0	98,0
8	47,0	100,0	103,5
9	77,0	210,0	215,0
10	172,5	130,0	NR
11	108,0	120,0	99,0
12	120,9	152,3	NR
13	58,5	143,0	95,0
14	42,7	109,0	NR
15	78,0	163,0	NR
16	293,5	179,0	NR
17	256,0	62,0	437,5
18	45,0	92,3	97,6
19	101,0	343,0	94,7
20	98,0	84,6	268,0
21	52,0	203,0	123,0
22	89,0	210,0	145,0
23	83,0	440,0	169,0
24	415,0	165,7	147,0
25	246,3	241,0	169,0
26	80,0	243,0	303,0
27	107,0	141,3	NR
28	73,0	NR	38,0
29	132,5	81,4	256,0
30	48,0	97,0	235,0
31	-	207,0	104,0

NR: Kaydedilmedi.

4.2.5. Toplam Kolesterol Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunu toplam kolesterol düzeyi sonuçları, Tablo 4.13.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.13. *Kolesterol düzeyi sonuçları (mg/dL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	178	168	201
2	170	253	202
3	152	153	210
4	174	185	148
5	163	152	158
6	174	209	163
7	110	188	146
8	186	155	197
9	152	230	260
10	166	189	284
11	182	181	237
12	175	166	NR
13	146	188	114
14	147	186	NR
15	179	189	NR
16	197	132	NR
17	172	105	257
18	144	263	429
19	137	315	77
20	171	94	201
21	174	263	236
22	NR	202	189
23	150	170	145
24	252	155	277
25	199	NR	109
26	163	215	224
27	185	144	NR
28	201	NR	176
29	216	97	126
30	201	208	180
31	-	142	153

NR: Kaydedilmedi.

4.2.6. LDL Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun LDL düzeyi sonuçları, Tablo 4.14.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.14. *LDL düzeyi sonuçları (mg/dL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	121,00	101,00	132,00
2	81,00	188,00	113,00
3	82,00	64,00	116,00
4	97,26	107,00	35,00
5	95,36	72,00	78,10
6	101,00	116,70	110,00
7	NR	127,00	65,00
8	106,00	76,00	112,30
9	31,00	146,00	169,00
10	94,50	102,00	169,00
11	124,00	97,00	170,00
12	114,82	101,00	NR
13	80,30	120,00	69,00
14	93,46	131,00	NR
15	104,00	106,00	NR
16	91,30	63,00	NR
17	91,00	48,00	142,50
18	117,00	187,50	321,00
19	76,80	193,00	32,00
20	113,00	46,00	127,00
21	91,00	178,00	162,00
22	123,00	123,00	102,00
23	86,00	53,00	86,00
24	141,00	91,80	190,00
25	95,74	165,00	61,00
26	94,00	128,00	129,00
27	116,00	76,70	NR
28	139,00	NR	84,00
29	140,50	30,70	59,80
30	100,00	126,00	100,00
31	-	47,00	77,00

NR: Kaydedilmedi.

4.2.7. HDL Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun HDL düzeyi sonuçları, Tablo 4.15.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.15. *HDL düzeyi sonuçları (mg/dL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	35,0	22,0	31,0
2	72,0	32,0	66,0
3	59,0	73,0	40,0
4	64,0	54,0	57,4
5	50,0	38,0	39,0
6	61,0	40,0	30,0
7	79,0	32,0	61,0
8	70,0	58,0	64,0
9	106,0	42,0	47,0
10	37,0	60,0	NR
11	36,0	60,0	47,0
12	36,0	34,0	NR
13	54,0	39,0	25,0
14	45,0	33,0	NR
15	59,0	50,0	NR
16	47,0	33,0	NR
17	30,0	44,0	27,0
18	39,0	57,0	88,0
19	40,0	53,0	34,0
20	38,0	31,0	22,0
21	73,0	44,0	48,0
22	NR	36,0	57,0
23	47,0	29,0	26,0
24	28,0	30,0	57,0
25	54,0	57,0	14,0
26	53,0	NR	34,0
27	48,0	39,0	NR
28	47,0	NR	84,0
29	49,0	50,0	15,0
30	91,0	62,0	33,0
31	-	39,0	55,0

NR: Kaydedilmedi.

4.2.8. BUN Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun BUN düzeyi sonuçları, Tablo 4.16.'da birlikte verilmiştir.

Tablo 4.16. *BUN düzeyi sonuçları (mg/mL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	30,00	215,00	135,00
2	10,00	69,00	NR
3	20,00	32,00	43,50
4	14,30	16,40	NR
5	16,80	43,00	28,00
6	26,20	30,00	125,00
7	18,00	NR	26,30
8	26,70	NR	80,67
9	20,50	37,00	54,00
10	NR	30,80	NR
11	NR	23,20	55,00
12	32,00	176,00	48,00
13	NR	34,00	138,00
14	35,00	50,90	78,08
15	31,10	65,00	461,00
16	30,00	59,00	65,50
17	26,40	76,00	47,80
18	29,00	NR	104,90
19	30,20	39,00	114,90
20	28,00	73,20	69,20
21	14,50	67,00	31,77
22	23,00	22,00	91,00
23	36,40	42,80	78,70
24	NR	107,00	81,70
25	40,00	43,00	49,00
26	27,00	NR	32,00
27	30,00	23,10	37,00
28	25,70	NR	71,00
29	26,60	48,90	24,90
30	22,00	21,70	48,00
31	-	39,00	71,00

NR: Kaydedilmedi.

4.2.9. İdrar Albümin Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun idrar albümin düzeyi sonuçları, Tablo 4.17.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.17. *İdrar albümin düzeyi sonuçları (mg/mL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	8,41	NR	NR
2	976,00	NR	1900,00
3	4,31	4,19	107,50
4	6,02	8,96	NR
5	6,55	39,20	36,00
6	6,25	2,50	NR
7	15,80	62,96	5,44
8	7,00	250,00	292,30
9	25,07	69,16	NR
10	16,18	27,40	>300
11	39,62	4,740	NR
12	6,02	NR	NR
13	6,46	4,52	NR
14	6,82	NR	456,29
15	5,36	16,00	NR
16	9,57	NR	NR
17	9,27	13,00	NR
18		7,99	NR
19	15,89	278,00	NR
20	5,30	50,90	NR
21	7,90	6,40	NR
22		4,00	668,00
23		NR	NR
24	15,45	124,00	NR
25	7,11	4,93	292,52
26	4,81	<30	NR
27	13,00	5,00	NR
28	20,40	NR	NR
29	10,66	120,00	NR
30	7,19	5,93	8,64
31	-	6,50	NR

NR: Kaydedilmedi.

4.2.10. İdrar Kreatinin Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun idrar kreatinin düzeyi sonuçları, Tablo 4.18.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.18. *İdrar kreatinin düzeyi sonuçları (g/mL)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	70,00	NR	NR
2	256,00	NR	143,00
3	99,60	53,30	422,00
4	57,78	71,89	NR
5	97,15	153,00	26,00
6	84,81	170,00	NR
7	243,00	74,96	45,70
8	66,00	203,00	54,08
9	284,47	106,70	NR
10	207,40	210,00	NR
11	297,10	66,70	NR
12	166,00	NR	NR
13	88,18	41,30	NR
14	161,79	NR	55,45
15	77,00	NR	NR
16	88,31	NR	NR
17	216,52	72,00	NR
18	275,00	128,33	NR
19	246,17	201,00	NR
20	190,00	72,30	NR
21	206,00	NR	NR
22	273,00	20,00	98
23	211,79	NR	NR
24	276,78	80,50	NR
25	250,54	75,00	177,86
26	249,60	NR	NR
27	227,00	45,00	NR
28	133,00	NR	NR
29	316,36	251,00	NR
30	92,00	26,70	135,66
31	-	154,70	NR

NR: Kaydedilmedi.

4.2.11. İdrar Albümin - Kreatinin Oranı (UACR)

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun idrar albümin - kreatinin oranı sonuçları, Tablo 4.19.'da birlikte verilmiştir.

Tablo 4.19. *İdrar albümin (mg) - kreatinin oranı sonuçları (g)*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	12,00	NR	NR
2	3,00	NR	1328,00
3	4,00	7,80	3,92
4	10,52	12,46	NR
5	6,18	25,00	138,00
6	7,14	126,47	NR
7	6,00	83,00	11,90
8	10,00	123,00	540,00
9	8,80	65,10	NR
10	7,80	12,00	NR
11	13,13	7,10	NR
12	3,62	NR	NR
13	6,81	11,00	NR
14	3,72	NR	829,00
15	6,00	NR	NR
16	10,00	NR	NR
17	4,28	18,00	NR
18	3,89	6,22	NR
19	6,09	138,00	NR
20	2,00	70,40	NR
21	3,00	NR	NR
22	6,50	20,00	681,00
23	13,90	NR	NR
24	5,59	155,00	NR
25	2,80	6,50	164,40
26	1,92	NR	NR
27	5,70	11,00	NR
28	15,00	NR	NR
29	3,36	17,80	NR
30	7,00	22,00	0,06
31	-	4,20	NR

NR: Kaydedilmedi.

4.2.12. 24-Saatlik İdrarda Protein Testi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun 24-saatlik idrarda protein sonuçları, Tablo 4.20.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.20. *24-saatlik idrar protein sonuçları*

Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1		0,29 g/gün	0,70g/gün
2		276,00g/gün	NR
3		NR	465,00g/gün
4		NR	8,80g/gün
5		NR	0,60g/gün
6		NR	NR
7		NR	0,70g/gün
8		0,30g/gün	NR
9		NR	609-602,00g/gün
10		152,00g/gün	4,10g/gün
11		NR	0,30g/gün
12		0,09mg/gün	2,20g/gün
13		NR	0,50g/gün
14		<300 mg/gün	20,50g/gün
15		128,30 mg/gün	6,20g/gün
16		187,00 mg/gün	1,20 g/gün
17		167,00 mg/gün	7,50g/gün
18		NR	0,80g/gün
19		129,00 mg/gün	2,80g/gün
20		NR	1,432 g/gün
21		69,75 mg/gün	9,30g/gün
22		129,00 mg/gün	1,80g/gün
23		0,20 mg/gün	0,60g/gün
24		NR	2,25 g/gün
25		NR	419,20g/gün
26		<200 mg/gün	313,00g/gün
27		209 mg/gün	1,10g/gün
28		NR	3,00g/gün
29		112,00 mg/gün	1,20g/gün
30		48,00 mg/gün	29,06 g/gün
31	-	1,10 mg/gün	2,80g/gün

NR: Kaydedilmedi.

4.3. Genetik Analiz Sonuçları

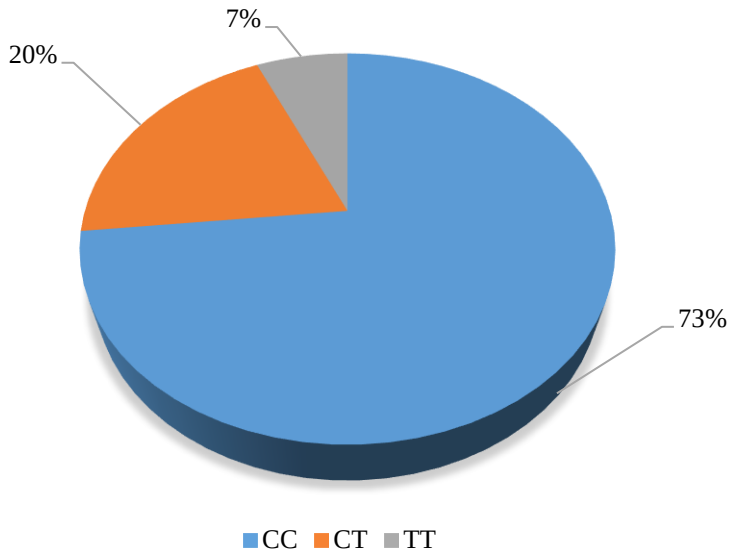
Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubunun genetik analiz sonuçları, Tablo 4.21.'de birlikte verilmiştir.

Tablo 4.21. *Genetik analiz sonuçları*

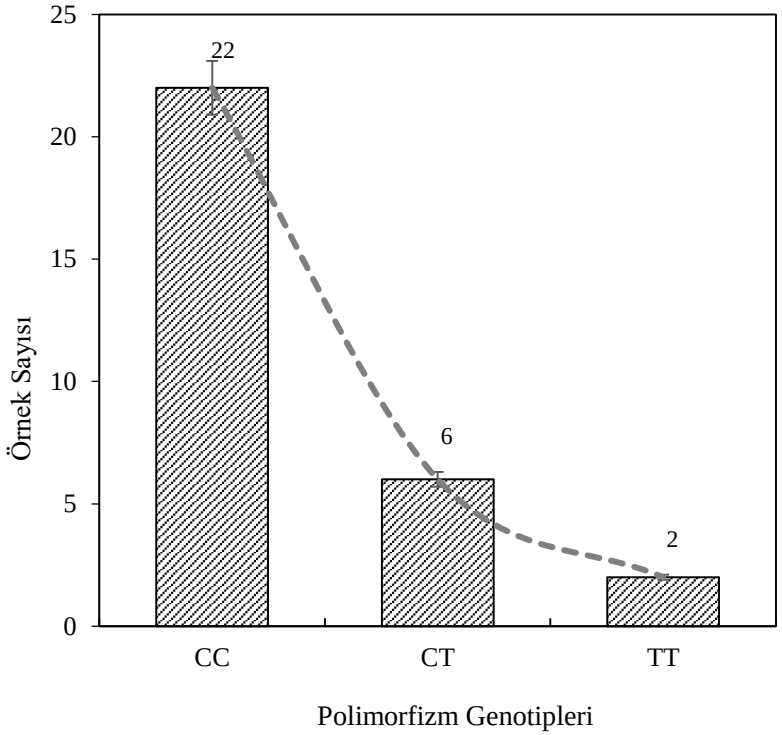
Hasta no	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
1	CT	CT	CC
2	CC	CC	CC
3	CC	CC	CT
4	CC	CC	CC
5	CC	CC	CC
6	CC	CC	CT
7	CC	CT	CC
8	TT	CC	CC
9	CC	CC	CT
10	CC	CC	CC
11	CT	CC	CT
12	CC	CC	CT
13	CC	CC	CT
14	CC	CC	CC
15	CT	CC	CC
16	CC	CC	CC
17	CC	CC	CC
18	CT	CC	CC
19	CC	CC	CC
20	CT	CT	CC
21	TT	CC	CC
22	CT	CC	CC
23	CC	CC	CT
24	CC	CC	CC
25	CC	CT	TT
26	CC	CC	CC
27	CC	CC	CT
28	CC	CC	CC
29	CC	CC	CT
30	CC	CC	CC
31	-	CT	CC

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.39.'ta gösterildiği üzere, kontrol grubu için polimorfizm genotipi dağılım yüzdeleri, %73 (CC), %20 (CT) ve %7 (TT) olarak gözlemlenmiştir.

Kontrol grubu polimorfizm genotipi frekansları da Grafik 4.40.'ta verilmiştir.

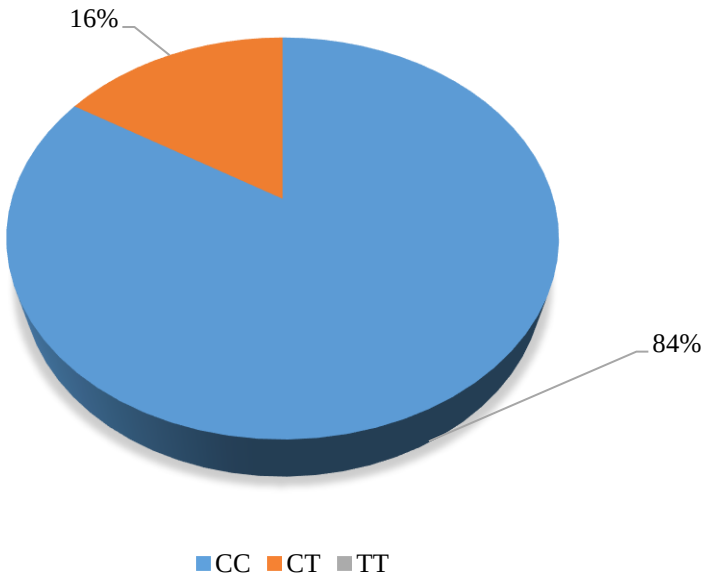


Grafik 4.39. Kontrol grubu için polimorfizm genotipi dağılım yüzdeleri

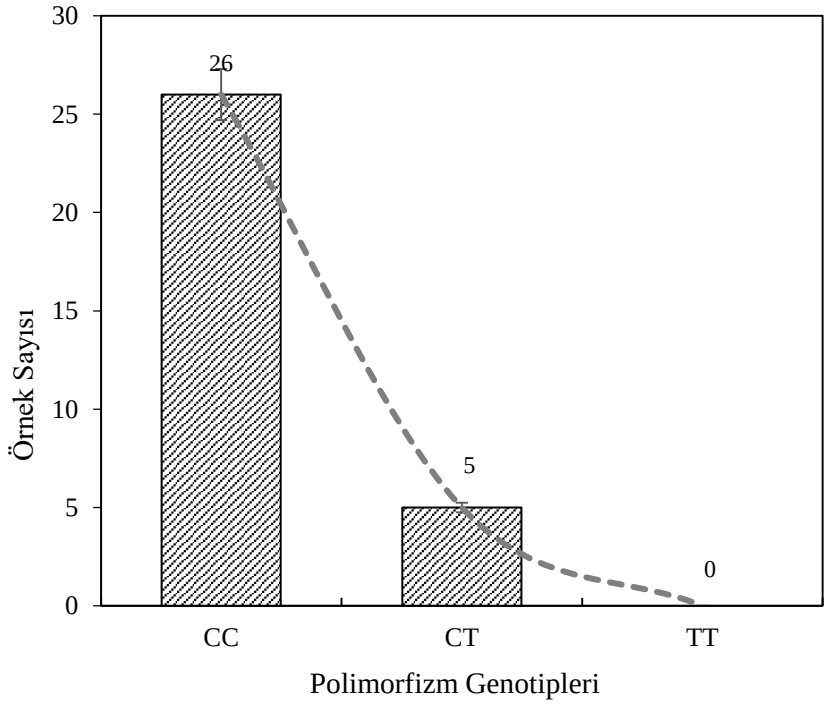


Grafik 4.40. Kontrol grubu polimorfizm genotipi dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.41.'de gösterildiği üzere, diyabet grubu için polimorfizm genotip dağılım yüzdeleri %84 (CC), %16 (CT) ve %0 (TT) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.42.'de verilmiştir.

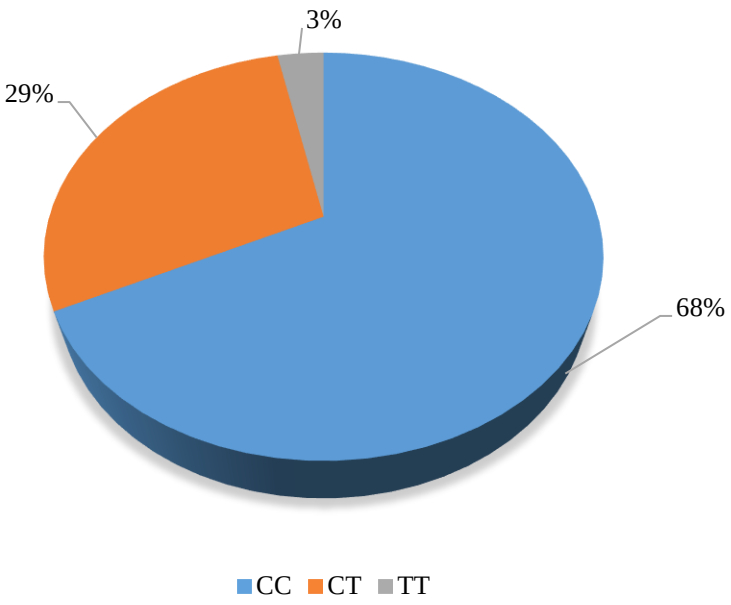


Grafik 4.41. Diyabet grubu için polimorfizm genotipi dağılım yüzdeleri

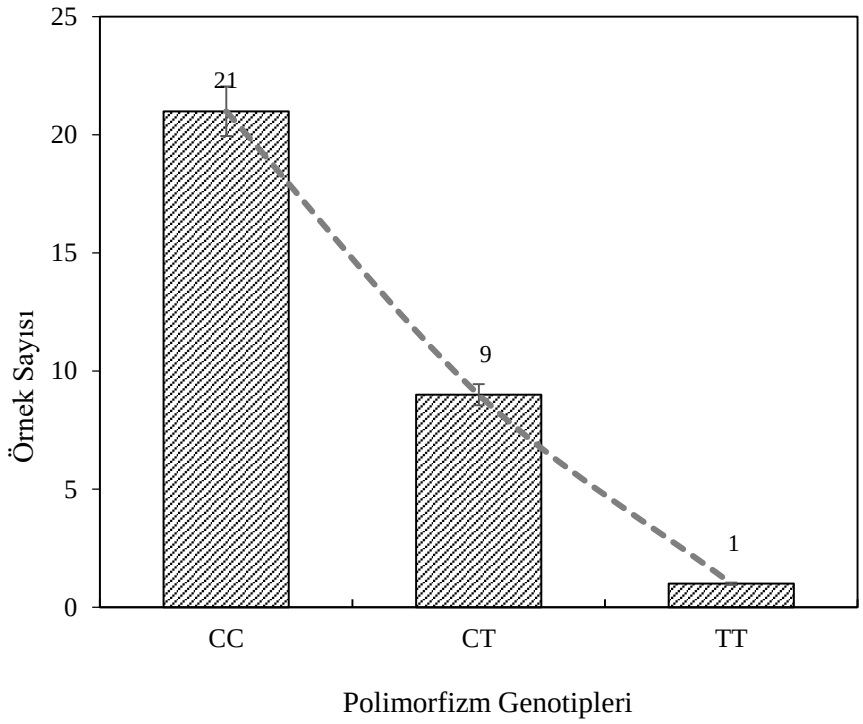


Grafik 4.42. Diyabet grubu için polimorfizm genotipi dağılımı

Elde edilen verilere göre, Grafik 4.43.'te gösterildiği üzere, diyabetik nefropati grubu için polimorfizm genotip dağılım yüzdeleri %68 (CC), %29 (CT) ve %3 (TT) olarak gözlemlenmiştir ve frekansları Grafik 4.44.'de verilmiştir.



Grafik 4.43. Diyabetik nefropati grubu için polimorfizm genotipi dağılım yüzdeleri



Grafik 4.44. Diyabetik nefropati grubu için polimorfizm genotipi dağılımı

Ki-kare testi ile elde edilmiş ACACB geni rs2268388 polimorfizminin genotip dağılımları ve Hardy-Weinberg Dengesi (HWE) değerleri Tablo 4.22.'de verilmiştir. Bu testte elde edilmiş Ki-kare *p*-değeri 0,422 olarak bulunmuştur. İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Tablo 4.22. *ACACB geni rs2268388 polimorfizminin genotip dağılımları*

Genotipler	Kontrol Grubu (n = 30)	Diyabet Grubu (n = 31)	Diyabetik Nefropati Grubu (n = 31=
CC	22 (73,3%)	26 (83,9%)	21 (67,7%)
CT	6 (20,0%)	5 (16,1%)	9 (29,0%)
TT	2 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
	HWE:0,125	*HWE*:0,625	*HWE*:0,976

5. TARTIŞMA

5.1. Kişisel Bilgilerle İlgili Tartışma

5.1.1. Üç Grup Arasındaki Yaş Dağılımı

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati gruplarındaki örneklerin yaşı ile ilgili bilgiler, Tablo 5.1.'de verilmiştir.

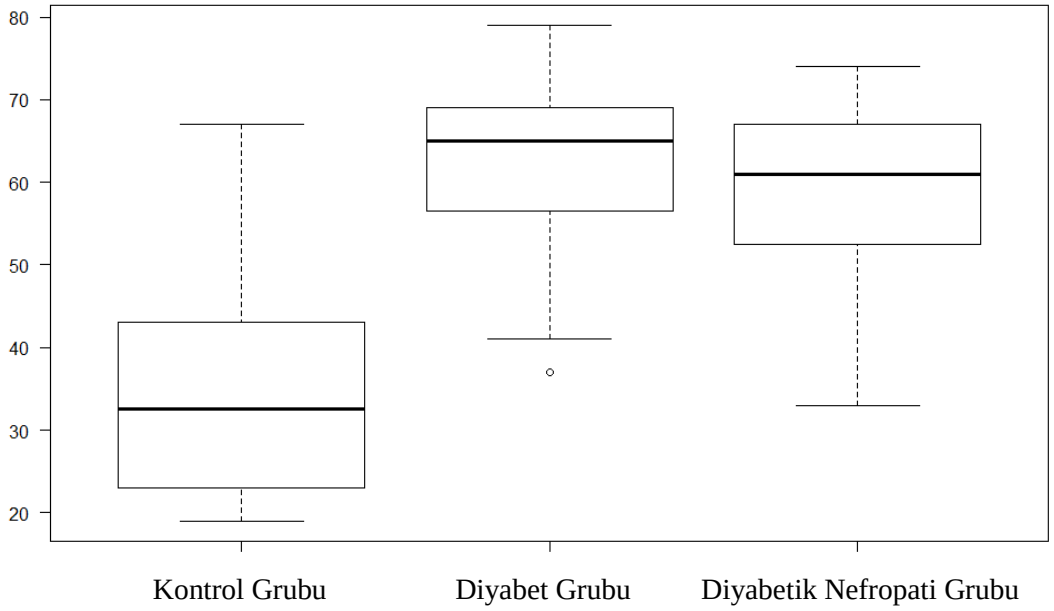
Tablo 5.1. *Üç gruptaki hastaların yaşları ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	33,57	62,45	59,58
Standart Hata	2,133	1,818	1,759
Medyan	32,5	65	61
Mod	19	65	67
Standart Sapma	11,68	10,12	9,794
Örnek Varyansı	136,5	102,5	95,92
Basıklık	0,734	0,417	0,223
Çarpıklık	0,801	-0,821	-0,679
Aralık	48	42	41
Minimum	19	37	33
Maksimum	67	79	74

Buna ek olarak, üç grup arasındaki yaş dağılımındaki farklılık için kutu grafiği, Grafik 5.1.'de verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki yaş dağılımında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri < 0,05). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Üç gruptaki yaş dağılımı eşit olmadığı halde, çalışma örneklerine yönelik seçim kriterlerinden dolayı bu farklılık kabul edilebilir. Kontrol grubu örnekleri DM dahil hiçbir kronik hastalığı olmayan hastalardan seçildiği için, kontrol grubundaki hastaların yaşına yönelik ortalama değer, diğer diyabet ve diyabetik nefropati gruplarından oldukça düşüktür.



Grafik 5.1. Üç grup arasındaki yaş dağılımındaki farklılık için kutu grafiği

5.1.2. Üç Grup Arasındaki Cinsiyet Dağılımı

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati gruplarındaki örneklerin cinsiyeti ile ilgili bilgiler, Tablo 5.2.'de verilmiştir.

Tablo 5.2. *Üç gruptaki örneklerin cinsiyeti ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Kadın	17	21	14
Erkek	13	10	17
Toplam	30	31	31

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki cinsiyet dağılımındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir (p-değeri = 0,365). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

5.1.3. Üç Grup Arasındaki Kilo, Boy ve BMI Dağılımı

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin kilo, boy ve BMI değeri ile ilgili bilgiler, sırasıyla Tablo 5.3., Tablo 5.4. ve Tablo 5.5.'de verilmiştir.

Tablo 5.3. *Üç gruptaki örneklerin kilosu ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	72,17	84,16	85,66
Standart Hata	3,179	4,078	4,685
Ortalama Değer	64	80	80
Mod	60	80	85
Standard Sapma	17,12	22,7	26,09
Örnek Varyansı	293,2	515,5	680,5
Basıklık	-1,06	4,737	2,243
Çarpıklık	0,693	2,051	1,199
Aralık	54	103	122
Minimum	51	60	48
Maksimum	105	163	170

Tablo 5.4. *Üç gruptaki örneklerin boyu ile ilgili bilgiler*

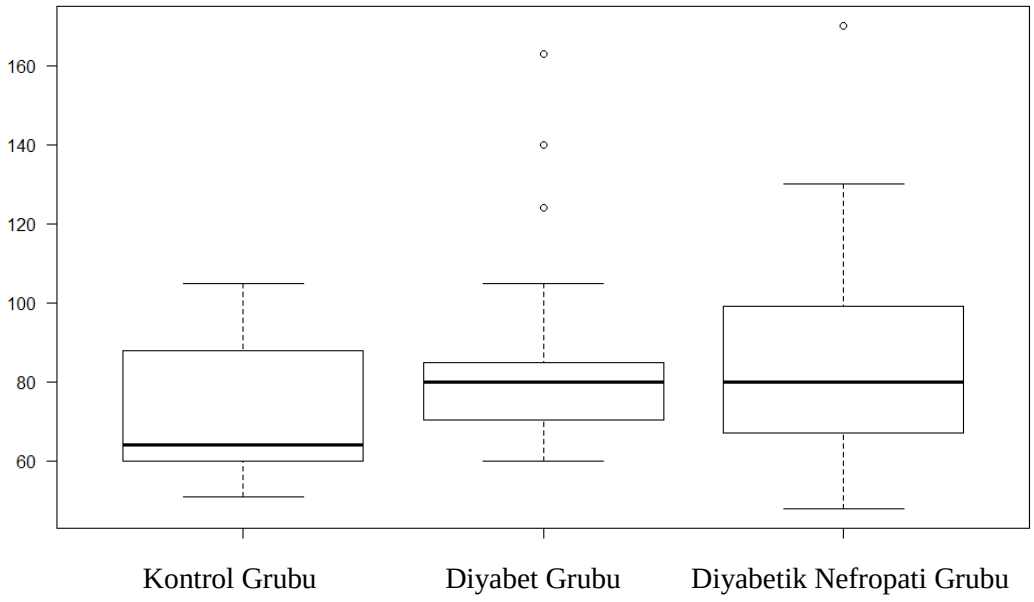
	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	168,34	161,77	163,63
Standart Hata	1,707	2,381	3,424
Ortalama Değer	168	163	167,5
Mod	165	165	168
Standard Sapma	9,194	13,258	18,753
Örnek Varyansı	84,52	175,78	351,69
Basıklık	0,775	16,217	10,34
Çarpıklık	0,2196	-3,3877	-2,5389
Aralık	43	82	108
Minimum	150	100	85
Maksimum	193	182	193

Tablo 5.5. *Üç gruptaki örneklerin BMI değeri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	2,345	2,84	2,6
Standart Hata	0,114	0,082	0,103
Ortalama Değer	2	3	3
Mod	2	3	3
Standard Sapma	0,614	0,45	0,563
Örnek Varyansı	0,377	0,21	0,317
Basıklık	-0,56	9,03	0,176
Çarpıklık	-0,35	-2,99	-1,04
Aralık	2	2	2
Minimum	1	1	1
Maksimum	3	3	3

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki kilo dağılımında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (*p*-değeri = 0,233). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Buna ek olarak, üç grup arasındaki kilo dağılımındaki farklılık için kutu grafiği, Grafik 5.2.'de verilmiştir.



Grafik 5.2. Üç grup arasındaki kilo dağılımındaki farklılık için kutu grafiği

Öte yandan, üç grup arasındaki boy ve BMI dağılımındaki farklılık için *p*-değerleri sırasıyla 0,216 ve 0,095 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sonuçlara göre BMI'de bir artış ile diyabet ve diyabetik nefropati olma arasında Pearson korelasyon katsayısı 0,4233 olan pozitif orta derecede bir korelasyon gözlemlenmiştir.

Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda BMI değerindeki bir artışın, aynen bu tez çalışmasında gözlemlendiği şekilde, diyabette gözlenebileceği ileri sürülmüştür (Park v.d., 2009; Nuttall, 2015).

5.1.4. Üç Grup Arasındaki Diğer Hastalıklar

İstatistiksel analizler, üç grup arasında diyabet ve diyabetik nefropati dışındaki diğer hastalıkların dağılımında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (*p*-değeri < 0,05). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Bu farklılığın asıl nedeni, kontrol grubuna dahil edilme kriterlerinde seçilen örneklerin DM dahil herhangi bir kronik hastalığa sahip olmaması gerekmesidir.

Öte yandan, bazı diğer kronik hastalıklara yakalanma ihtimali ile diyabet ve diyabetik nefropatinin hastası olma arasında Pearson korelasyon katsayısı 0,6400 olan güçlü bir pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Buna ek olarak diğer kronik hastalıkların görülme sıklığı ve yaş arasında, zaten beklenen, Pearson korelasyon katsayısı 0,6414 olan güçlü bir pozitif korelasyon da gözlemlenmiştir.

5.1.5. Üç Grup Arasındaki Sistolik Kan Basıncı/ Diatolik Kan Basıncı Dağılımı

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundak örneklerin sistolik kan basıncı (SBP) ve diatolik kan basıncı (DBP) ile ilgili bilgiler, Tablo 5.6. ve Tablo 5.7.'de verilmiştir.

Tablo 5.6. *Üç gruptaki hastaların SBP değerleri ile ilgili bilgiler*

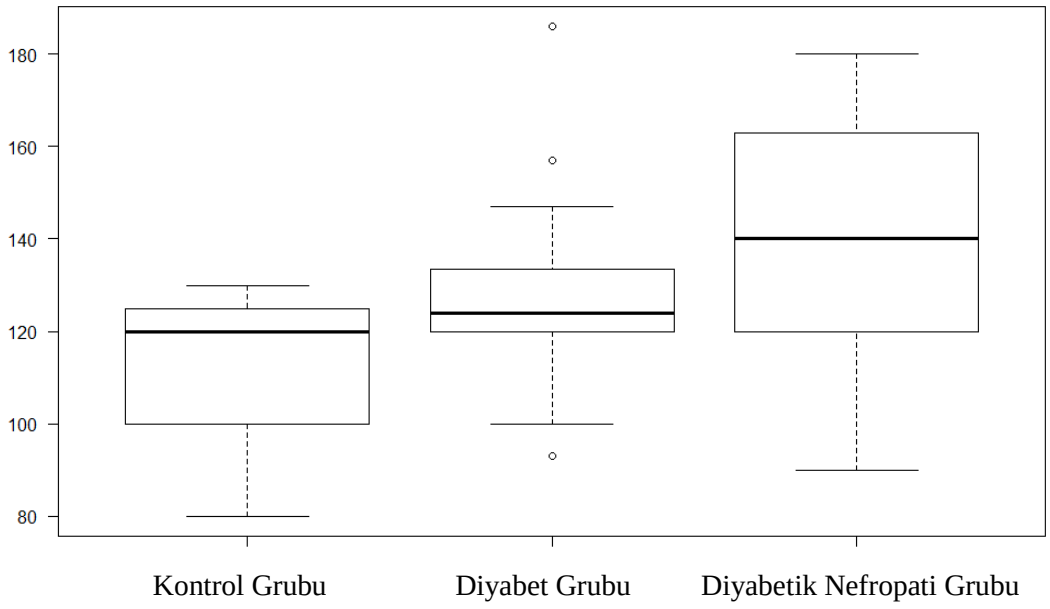
	Kontrol grubu	Diyabet grubu	Diyabetik Nefropati grubu
Ortalama	112,23	127,19	139,68
Standart Hata	3,273	3,709	4,610
Medyan	120	124	140
Mod	120	120	120
Standart Sapma	16,69	19,27	25,67
Örnek Varyansı	278,58	371,39	658,89
Basıklık	-0,877	2,331	-0,843
Çarpıklık	-0,693	1,05	-0,203
Aralık	50	93	90
Minimum	80	93	90
Maksimum	130	186	180

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki SBP değerleri arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (*p*-değeri < 0,05); fakat DBP değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir, çünkü *p*-değeri 0,598 olarak bulunmuştur. İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Üç grup arasındaki SBP değerleri açısından farklılığa ait kutu grafiği Grafik 5.3.'te verilmiştir.

Tablo 5.7. *Üç gruptaki hastaların DBP değerleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol grubu	Diyabet grubu	Diyabetik Nefropati grubu
Ortalama	73,54	74,19	75,39
Standart Hata	2,136	2,198	2,944
Medyan	80	72	80
Mod	80	70	80
Standart Sapma	10,89	11,42	16,39
Örnek Varyansı	118,58	130,39	268,71
Basıklık	-0,958	0,321	7,03
Çarpıklık	-0,648	0,109	-2,100
Aralık	40	51	89
Minimum	50	48	11
Maksimum	90	99	100



Grafik 5.3. Üç grup arasındaki SBP değerindeki farklılık için kutu grafiği

Öte yandan SBP'deki artış ile diyabet ve diyabetik nefropati olma arasında Pearson korelasyon katsayısı 0,4753 olan orta derecede pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca SBP ile yaş artışı arasında zayıf bir pozitif korelasyon bulunmuştur (Pearson korelasyon katsayısı = 0,3510).

5.1.6. Üç Grup Arasında Sigara İçme Dağılımı

İstatistiksel analiz, üç grup arasındaki sigara içme dağılımında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermektedir (*p*-değeri = 0,709).

5.1.7. Üç Grup Arasında Alkol Tüketimi Dağılımı

İstatistiksel analiz, üç grup arasındaki alkol tüketimi dağılımında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermektedir (*p*-değeri = 0,970).

5.1.8. Üç Grup Arasında Aile Diyabet Geçmişi Dağılımı

İstatistiksel analiz, üç grup arasındaki aile diyabet geçmişi dağılımında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermektedir (*p*-değeri = 0,451).

5.1.9. Üç Grup Arasında Tip II Diyabet Aile Geçmişi Dağılımı

İstatistiksel analiz, üç grup arasındaki Tip II diyabet aile geçmişi dağılımında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermektedir (*p*-değeri = 0,398).

5.1.10. Üç Grup Arasında Aile ESRD Geçmişi Dağılımı

İstatistiksel analiz, üç grup arasındaki aile ESRD geçmişi dağılımında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermektedir (*p*-değeri = 0,816).

5.1.11. İki Grup Arasında Tip II Diyabet Tanısı Yaşı ve Tip II Diyabet Süresi Dağılımı

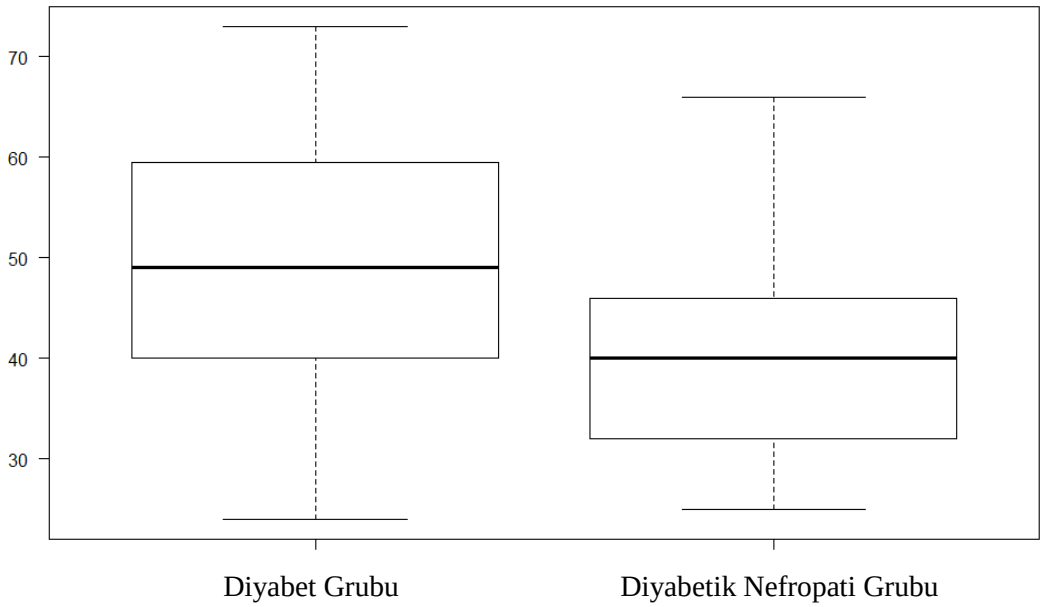
Diyabet grubu ve diyabetik nefropati gruplarındaki gruptaki örneklerin, Tip II diyabet tanısı yaşı ile ilgili bilgiler, Tablo 5.8.'de verilmiştir.

Tablo 5.8. *İki gruptaki hastaların Tip II diyabet tanısı yaşı ile ilgili bilgiler*

	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	48,97	42,21
Standart Hata	2,113	2,295
Medyan	49	40
Mod	60	40
Standart Sapma	11,77	12,15
Örnek Varyansı	138,4	147,5
Basıklık	-0,757	-0,31
Çarpıklık	-0,088	0,663
Aralık	49	41
Minimum	24	25
Maksimum	73	66

İstatistiksel analizler, iki grup arasındaki Tip II diyabet tanısı yaşı dağılımının anlamlı derecede farklı olduğunu göstermektedir (p-değeri < 0,05).

İki grup arasındaki Tip II diyabet tanısı yaşındaki farklılık için çizilen kutu grafiği Grafik 5.4.'te verilmiştir.



Grafik 5.4. İki grup arasındaki Tip II diyabet tanısı yaşındaki farklılık için kutu grafiği

İstatistiksel analizler, iki grup arasındaki Tip II diyabet süresi dağılımında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir (p-değeri = 0,0813).

Öte yandan, 0,2760 Pearson korelasyon katsayısı ile, Tip II diyabet tanısı yaşı ve diyabet ve diyabetik nefropati hastası olma arasında zayıf negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. Ayrıca, 0,2288 Pearson korelasyon katsayısı ile, Tip II diyabet tanısı süresi ve diyabet ve diyabetik nefropati hastası olma arasında da zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Bu ilişkiler çok zayıf olsa da daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçlarıyla uyum içindedir. Yokohoma v.d. (2000) daha önce Japonya'daki diyabetik nefropati insidansını incelemiş ve tanı yaşı düştükçe diyabet süresinin de arttığını, bu durumun diyabetik nefropati olma riskini de arttırdığını gözlemlemiştir.

Ayrıca, 0,2249 bir Pearson korelasyon katsayısı ile, Tip II diyabet tanısı süresi ve farklı hastalıklara sahip olma arasında zayıf pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Diyabetin, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda net bir rolünün olduğu daha önce kanıtlanmıştır (Kannel ve McGee, 1979; Qazi ve Malik, 2013). Dolayısıyla, bu tez çalışmasında gözlemlenen ilişki, önceki çalışmalarla eşleşmektedir. İlişki zayıf pozitif bir ilişki olarak gözlemlenmesine rağmen; bu durumun sebebi olarak çalışmada seçilen örneklem sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

5.1.12. İki Grup Arasındaki Diyabetik Retinopati, Diyabetik Nöropati ve Serebrovasküler Olay Görülme Sıklığı Dağılımı

İstatistiksel analizler, iki grup arasındaki diyabetik nefropati insidansının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p-değeri < 0,05). Fakat iki grup arasındaki diyabetik nöropati insidansı ve serebrovasküler olay insidansı arasındaki farklılık sırasıyla 0,533 ve 0,619 p-değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Öte yandan, 0,5476 Pearson korelasyon katsayısı ile, diyabetik retinopati insidansı ve diyabet ve diyabetik nefropati hastası olma arasında orta dereceli pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir.

Daha önceki bazı çalışmalar, diyabetin; nöropati, nefropati ve retinopati gibi bazı mikrovasküler komplikasyonlar geliştirme riskini oldukça arttırdığını göstermiştir (Fong, Aiello, Ferris ve Klein, 2004). Tip II diyabet hastası olan hastaların yaklaşık

olarak %30-40'ının da bu mikrovasküler hastalıklardan etkilendiği bilinmektedir (Stratton v.d., 2000). Bunun bir sonucu olarak, diyabetik retinopati insidansı ve diyabet ve diyabetik nefropati hastası olma arasında orta dereceli pozitif bir ilişkiyi açıklamak mümkündür.

Aynı zamanda, -0,2783 Pearson korelasyon katsayısı ile, diyabetik retinopati insidansı ve yaş arasında zayıf negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, -0,5207 Pearson korelasyon katsayısı ile, diyabetik retinopati insidansı ve Tip II diyabet tanısı yaşı arasında orta dereceli negatif bir ilişki gözlemlenmiştir ve bununla yakından ilişkili olarak, 0,4080 Pearson korelasyon katsayısı ile, diyabetik retinopati insidansı ve Tip II diyabet süresi arasında orta dereceli pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir.

Bu gözlemler, önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Örneğin, Fowler (2008), diyabet süresinin bu gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile doğrudan alakalı olan en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu açık bir şekilde ortaya koymuştur.

Öte yandan, hem diyabetik nöropati insidansı ve Tip II diyabet süresi, hem de serebrovasküler olay görülme sıklığı ve Tip II diyabet süresi arasındaki ilişki sırasıyla 0,1508 ve 0,2056 Pearson korelasyon katsayısı ile çok daha düşüktür.

Diyabetik nöropati insidansı ve Tip II diyabet süresi arasındaki ilişki çok zayıf olarak gözlemlendiği halde, bu ilişkinin hem yaştan hem de diyabetten dolayı arttığı öne sürülmektedir (Soheilykhah, Rashidi, Dehghan, Shojaoddiny-Ardekani ve Rahimi-Saghand, 2013). Bu tez çalışması ve önceki çalışmalar arasındaki farklılığın nedeni muhtemelen örneklem boyutu ile ilişkidir.

Buna ek olarak, diyabetik nöropati insidansı ve diyabetik retinopati insidansı arasında 0,2669 Pearson korelasyon katsayısı ile, zayıf pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu ilişkinin nedeni, diyabet hastalarındaki sub bazal kornea sinir pleksusdaki sinir lifi değişimlerinin diyabetik retinopatiye yol açtığı olgusuna dayanmaktadır (Nitoda v.d., 2012).

Serebrovasküler olay insidansı ve diyabetik nöropati insidansı arasında 0,3113 Pearson korelasyon katsayısı ile, diğer bir zayıf pozitif ilişki daha gözlemlenmiştir.

Soheilykhah, Rashidi, Dehghan, Shojaoddiny-Ardekani ve Rahimi-Saghand (2013), 352 diyabet hastasına yönelik bir araştırma gerçekleştirmiş ve çalışmanın bir sonucu olarak, diyabetik nöropati ve serebrovasküler olay geçmişi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlemişlerdir ve bu durum da, bu tez çalışmasındaki gözlemler ile tamamen tutarlıdır.

5.2. Biyokimyasal Parametreler Hakkında Tartışmalar

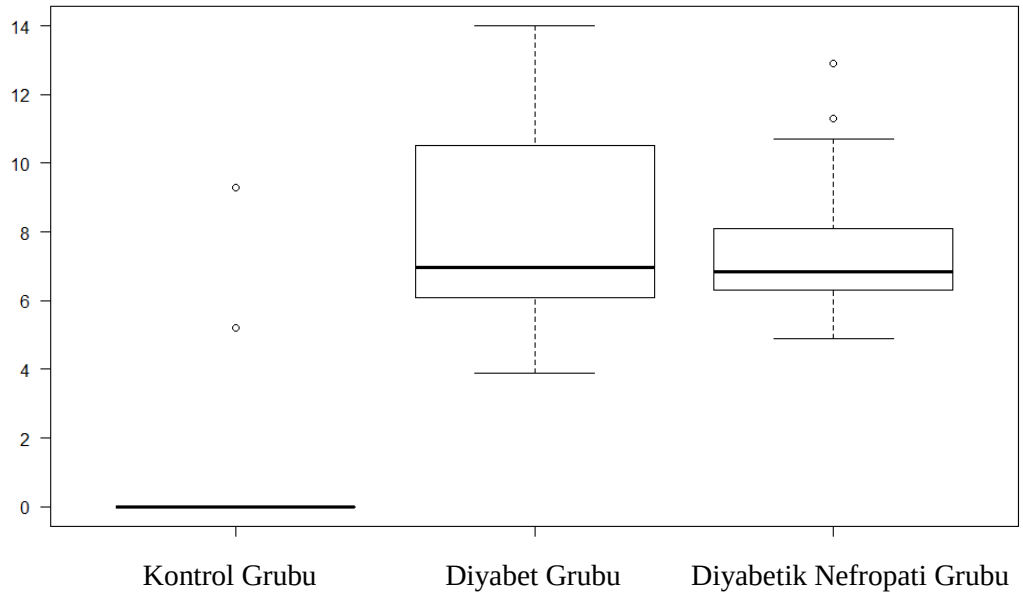
5.2.1. HbA1c

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.9.'da verilmiştir.

Tablo 5.9. *Üç gruptaki örneklerin HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	0,483	7,907	7,387
Standart Hata	0,35	0,519	0,339
Medyan	0	6,95	6,85
Mod	0	6,3	7,9
Standart Sapma	1,917	2,841	1,856
Örnek Varyansı	3,673	8,069	3,445
Basıklık	17,22	-0,293	1,798
Çarpıklık	4,131	0,917	1,245
Aralık	9,3	10,1	8
Minimum	0	3,9	4,9
Maksimum	9,3	14	12,9

Buna ek olarak, üç grup arasındaki yaş dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.5.'te verilmiştir.



Grafik 5.5. Üç grup arasındaki HbA1c değerindeki farklılık için kutu grafiği

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki HbA1c değerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri < 0,05). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Daha önce de bahsedildiği gibi; HbA1c düzeyi, kırmızı kan hücrelerinin yaklaşık olarak üç ay olan yaşam süresi boyunca kandaki glikoz düzeyi ile ilgilidir. Sistemde dolaşan glikoz hemoglobine bağlanır ve bir glikat hemoglobin (HbA1c) meydana getirir. Dolayısı ile, HbA1c düzeyi hem kandaki ortalama glikoz konsantrasyonu hem de dolaşımdaki hemoglobinin ömrü ile orantılıdır.

HbA1c, belirli bir süre içindeki ortalama kan şekeri konsantrasyonu ile ilgili bilgiler vermektedir. Diğer bir deyişle, bu test son birkaç aydır var olan kan şekeri düzeyini göstermektedir.

Tablo 5.9., kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki HbA1c düzeyleri için ortalama değerlerin sırasıyla 0,483; 7,907 ve 7,387 olduğunu net bir şekilde göstermektedir. Tablo 3.2.'de verilen referans düzeylerine göre, kontrol grubu kesinlikle diyabet olmayan denekler olarak kabul edilebilirken, diğer iki grup diyabetik deneklerdir.

Sonuçlara göre, kilo ve HbA1c düzeyi arasında 0,3323 Pearson korelasyon katsayısı ile, zayıf pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Literatürde, kilo ve HbA1c düzeyi arasında bir bağ olduğunu gösteren birtakım çalışmalar bulunmaktadır (Shantha, Kumar ve Kahan, 2012; McAdam-Marx vd., 2014).

Buna ek olarak, sigara içme alışkanlığı ve HbA1c düzeyi arasında 0,2422 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu gözlem aynı zamanda sigara içme alışkanlığı ve HbA1c düzeyi arasında bir ilişki olduğunu gösteren daha önce yayımlanmış bazı çalışmalar ile tutarlıdır (Nilsson v.d.2004).

Daha önce Moravej, Goodarzi ve Karamizadeh (2016) Tip II diyabet aile geçmişi ve HbA1c düzeyi arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edemediği halde, bu tez çalışmasında Tip II diyabet aile geçmişi ve HbA1c düzeyi arasında 0,2548 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir başka ilişki gözlenmiştir. Daha önce yapılmış olan bu çalışmada, yazarlar 100 tane hasta kullanmışlar ve sonuç olarak örneklem sayısının önemli bir sınırlama olduğunu ve bu sayının etkili faktörleri belirleyebilmek için arttırılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu tez çalışmasında, çalışmaya katılmış diyabet hastası sayısı Moravej, Goodarzi ve Karamizadeh (2016) tarafından kullanılan diyabet hastalarının sayısından daha düşüktür. Dolayısıyla, Tip II diyabet aile geçmişi ve HbA1c düzeyi arasında bir ilişkinin olup olmadığı sonucuna varmak için, daha önce de ileri sürüldüğü gibi örnek sayısını artırmanın daha iyi olacağını söylemek mümkündür.

Aynı zamanda, hem diyabetik nöropati ve HbA1c düzeyi arasında, hem de serebrovasküler olay ve HbA1c düzeyi arasında sırasıyla 0,2442 ve 0,2719 Pearson korelasyon katsayıları ile zayıf pozitif ilişkiler gözlemlenmiştir. Diyabet, nöropati, nefropati ve retinopati gibi bazı mikrovasküler komplikasyonlar gelişme riskini arttırdığı için (Fong, Aiello, Ferris ve Klein, 2004), bu tez çalışmasında da mikrovasküler komplikasyonlar ve HbA1c düzeyi arasında bir ilişki gözlemlemek gayet mantıklıdır.

5.2.2. eGFR (CKD-EPI)

Daha önce ifade edildiği gibi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), genellikle en iyi böbrek fonksiyonu endeksi olarak kabul edilir. 60 mL/dk/1,73m^2'den az olan GFR düşük GFR kabul edilirken, 15 mL/dk/1,73m^2'den düşük GFR böbrek yetmezliği olarak kabul edilir.

Diyabet grubundan 6 hastadan ve diyabetik nefropati grubundan 4 hastadan eGFR hesaplanmıştır. Kontrol grubu ve diğer iki grup (diyabet ve diyabetik nefropati) arasında net bir farklılık bulunmaktadır, fakat diyabet ve diyabetik nefropati grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (*p*-değeri = 0,539).

Sonuçlara göre, kilo ve eGFR düzeyi arasında -0,7532 Pearson korelasyon katsayısı ile güçlü negatif bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, BMI ve eGFR düzeyi arasında -0,5262 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli negatif bir ilişki de bulunmuştur.

Kawamoto v.d. (2008), toplamda 1716 katılımcı ile Japon nüfusundaki BMI ve eGFR değeri arasındaki ilişkiyi incelemiş ve eGFR düzeyinin normal ve normalden daha düşük vücut kilosuna sahip katılımcılara kıyasla, normalden daha fazla vücut kilosuna sahip katılımcılarda daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuçlara göre, artan BMI ve azalan eGFR arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.

İstatistiksel analizin bir sonucu olarak, aynı zamanda eGFR ve aile ESRD geçmişi arasında -0,3015 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu durum, aile ESRD geçmişi ve azalan eGFR değeri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Buna ek olarak, eGFR ve diyabetik retinopati arasında -0,6575 Pearson korelasyon katsayısı ile güçlü negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. Diyabetik retinopatinin meydana geliş sıklığını tahmin etmek için eGFR değerinin kullanılabileceği bilinen bir gerçektir (Wu v.d. 2015).

Aynı zamanda, eGFR değeri ve HbA1c düzeyi arasında 0,3373 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Bunun aksine, Haque v.d. (2014), daha önce eGFR ve HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını öne sürmüştür. Bu tez çalışmasındaki bu iki parametre arasında bir ilişkinin gözlemlenmesinin nedeni muhtemelen kullanılan örneklem sayısı ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla örneklem sayısını artırmak ve bu ilişkiyi yeniden gözlemlemeye çalışmak önerilebilir.

5.2.3. Serum Kreatinin Düzeyi

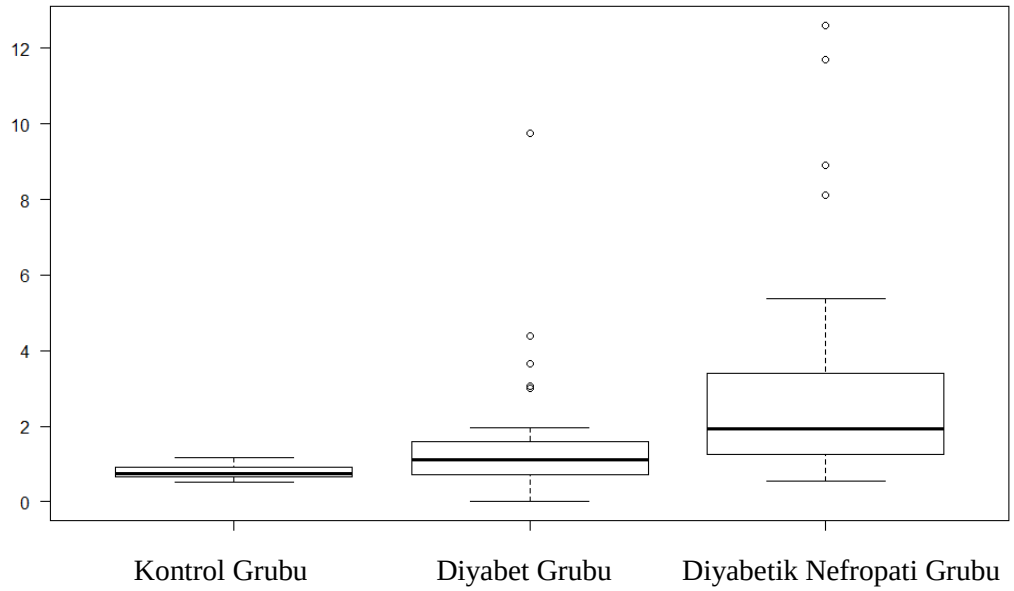
Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin HbA1c değerleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.10.'da verilmiştir.

Buna ek olarak, üç grup arasındaki serum kreatinin düzeyi dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.6.'de verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (*p*-değeri < 0,05). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Tablo 5.10. *Üç gruptaki hastaların serum kreatinin düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	0,771	1,606	3,169
Standart Hata	0,029	0,324	0,578
Medyan	0,745	1,1	1,94
Mod	0,94	0,61	2,24
Standart Sapma	0,156	1,802	3,164
Örnek Varyansı	0,024	3,248	10,01
Basıklık	-0,14	14,13	3,086
Çarpıklık	0,617	3,426	1,932
Aralık	0,64	9,74	12,05
Minimum	0,52	0,02	0,55
Maksimum	1,16	9,76	12,6



Grafik 5.6. Üç grup arasındaki serum kreatinin düzeyindeki farklılık için kutu grafiği

İstatistiksel analizler, serum kreatinin düzeyi ve eGFR değeri arasında, -0,7915 Pearson korelasyon katsayısı ile güçlü negatif bir ilişki göstermektedir. Bu ilişki beklenen bir sonuçtur; çünkü eGFR, hesaplanırken 3.2.6.3. bölümünde verilen formülde kreatininin değeri kullanılmıştır.

5.2.4. Trigliserit Düzeyi

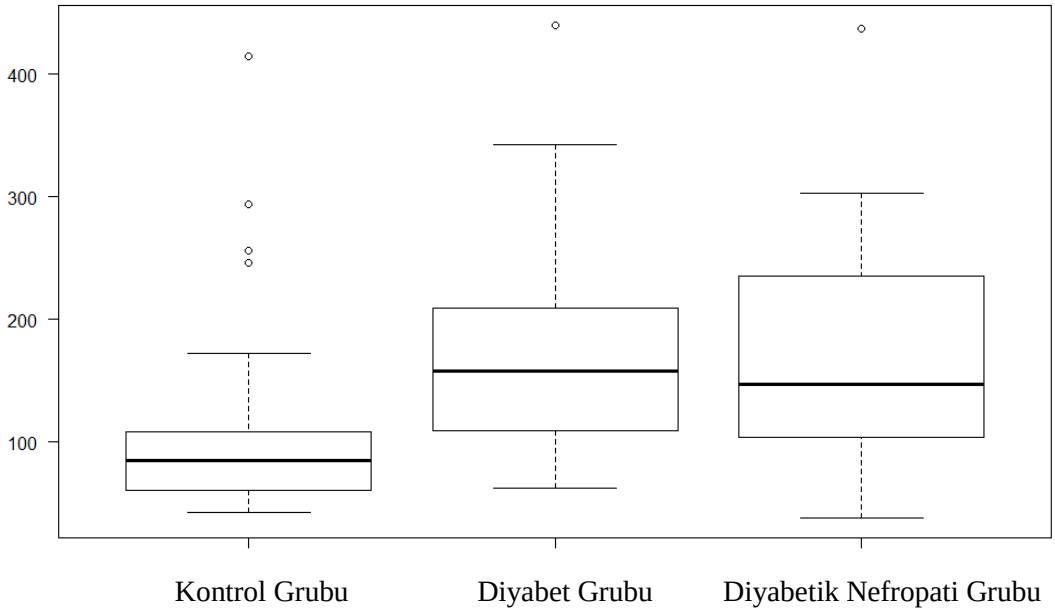
Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin trigliserit değerleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.11.'de verilmiştir.

Buna ek olarak, üç grup arasındaki trigliserit düzeyi dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.7.'de verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri $< 0,05$). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Tablo 5.11. *Üç gruptaki hastaların trigliserit değerleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	111,6	168,8	172,8
Standart Hata	15,55	14,91	17,91
Medyan	84,5	157,7	147
Mod	107	163	169
Standart Sapma	85,15	81,67	89,54
Örnek Varyansı	7251	6669	8017
Basıklık	5,118	3,241	1,617
Çarpıklık	2,236	1,502	1,132
Aralık	372,3	378	399,5
Minimum	42,7	62	38
Maksimum	415	440	437,5



Grafik 5.7. Üç grup arasındaki trigliserit düzeyindeki farklılık için kutu grafiği

İstatistiksel analizler, BMI ve trigliserit düzeyi arasında 0,4635 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli pozitif bir ilişki ortaya koymuştur.

Ali ve Al-Zaidi (2011) ve Hjellvik, Sakshaugand ve Strøm (2012), daha önceden farklı nüfuslarda BMI ve trigliserit düzeyi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

-0,4757 Pearson korelasyon katsayısı ile eGFR ve trigliserit düzeyi arasında negatif orta dereceli bir ilişki olan bir başka ilişki gözlemlenmiştir. Daha önceki bölümlerde açıklandığı üzere, BMI ve eGFR arasında bir ilişki vardır ve ayrıca BMI ve trigliserit düzeyi arasında bir ilişki gözlemlenmiştir, dolayısıyla, eGFR ve trigliserit düzeyleri arasında bir ilişkinin gözlemlenmesi mantıklıdır.

Aynı zamanda, kilo ve trigliserit düzeyi arasında 0,3142 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişki bulunmaktadır. BMI ve trigliserit düzeyi arasında bir ilişki olduğu için bu ilişki de olasıdır.

5.2.5. Toplam Kolesterol Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin toplam kolesterol düzeyi ile ilgili bilgiler, Tablo 5.12.'de verilmiştir.

Tablo 5.12. *Üç gruptaki örneklerin toplam kolesterol düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	172,97	182,66	196,12
Standart Hata	5,0315	9,3818	13,956
Medyan	174	185	193
Mod	174	188	201
Standart Sapma	27,096	50,522	71,163
Örnek Varyansı	734,18	2552,5	5064,2
Basıklık	1,9296	0,6458	3,4153
Çarpıklık	0,5082	0,5148	1,2838
Aralık	142	221	352
Minimum	110	94	77
Maksimum	252	315	429

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki toplam kolesterol düzeyi dağılımındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir (*p*-değeri = 0,102). İstatistiksel analizle ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Toplam kolesterol düzeyi ve SBP değeri arasında 0,3016 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişki bulunmaktadır.

Bonaa ve Thelle (1991), toplam kolesterol düzeyi ve trigliserit düzeyi arasında benzer bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir.

Buna ek olarak, istatistiksel analizlere göre toplam kolesterol düzeyi ve diyabetik nöropati arasında 0,3270 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişki bulunmaktadır.

Aguiar, Della Coletta ve Souza (2015), toplam kolesterol düzeyi ve diyabetik nöropati arasında zayıf fakat anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda, toplam kolesterol düzeyleri daha yüksek olarak gözlemlenen hastaların diyabetik nöropati açısından yüksek risk altında olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir.

5.2.6. LDL Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin LDL düzeyi ile ilgili bilgiler, Tablo5.13.'de verilmiştir.

Tablo 5.13. *Üç gruptaki örnekler LDL düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	101,42	107,05	115,83
Standart Hata	4,1934	8,2711	11,728
Medyan	97,26	104	111,15
Mod	91	101	169
Standart Sapma	22,582	45,303	59,8
Örnek Varyansı	509,97	2052,3	3576
Basıklık	2,2885	-0,604	4,402
Çarpıklık	-0,61	0,3251	1,5721
Aralık	110	162,3	289
Minimum	31	30,7	32
Maksimum	141	193	321

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki toplam kolesterol düzeyi dağılımındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir (p-değeri = 0,102).

Buna ek olarak, LDL düzeyi ve toplam kolesterol düzeyi arasında 0,9343 Pearson korelasyon katsayısı ile çok güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Blum vd. (1985), önceki çalışmalarında aynı ilişkiyi gözlemlemişlerdir.

5.2.7. HDL Düzeyi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin HDL düzeyleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.14.'te verilmiştir.

Tablo 5.14. *Üç gruptaki örneklerin HDL düzeyleri ile ilgili bilgiler*

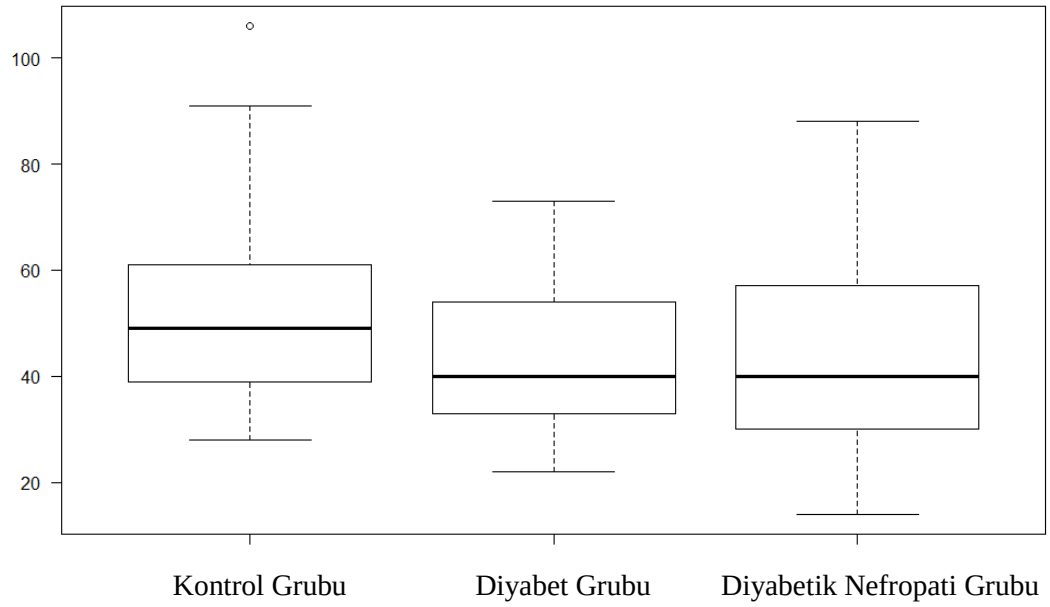
	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	53,345	43,828	44,056
Standart Hata	3,3949	2,3178	3,9386
Medyan	49	40	40
Mod	47	39	47
Standart Sapma	18,282	12,482	19,693
Örnek Varyansı	334,23	155,79	387,81
Basıklık	1,2901	-0,591	-0,197
Çarpıklık	1,1077	0,448	0,5416
Aralık	78	51	74
Minimum	28	22	14
Maksimum	106	73	88

Üç grup arasındaki HDL düzeyi dağılımındaki farklılık için kutu grafiği, Grafik 5.8.'de verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki HDL düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri $< 0,05$). İstatistiksel analizlerle ilgili ayrıntılar, Ekler bölümünde verilmiştir.

İstatistiksel analizler, kilo ve HDL düzeyi arasında -0,3620 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf negatif bir ilişki olduğunu ve BMI ve HDL düzeyi arasında -0,4567 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Hannah, Jablonski ve Howard, 1997).

Aynı zamanda, eGFR ve HDL düzeyi arasında 0,700 Pearson korelasyon katsayısı ile güçlü pozitif bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Wang vd. (2013) de, eGFR ve HDL düzeyi arasında bir ilişki olduğunu gözlememiş, fakat aynı zamanda bu ilişkinin bağımsız olmadığını, bazı farklı parametrelerden potansiyel olarak etkilendiğini ileri sürmüştür.



Grafik 5.8. Üç grup arasındaki HDL düzeylerindeki farklılık için kutu grafiği

Buna ek olarak, trigliserit düzeyi ve HDL düzeyi arasında -0,4812 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli negatif bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilişki aynı zamanda bazı eski çalışmalar tarafından da ileri sürülmüştür (Johansson, Walldius ve Carlson, 1992; Bitzur, Cohen, Kamari, Shaish ve Harats, 2009).

5.2.8. BUN Düzeyi

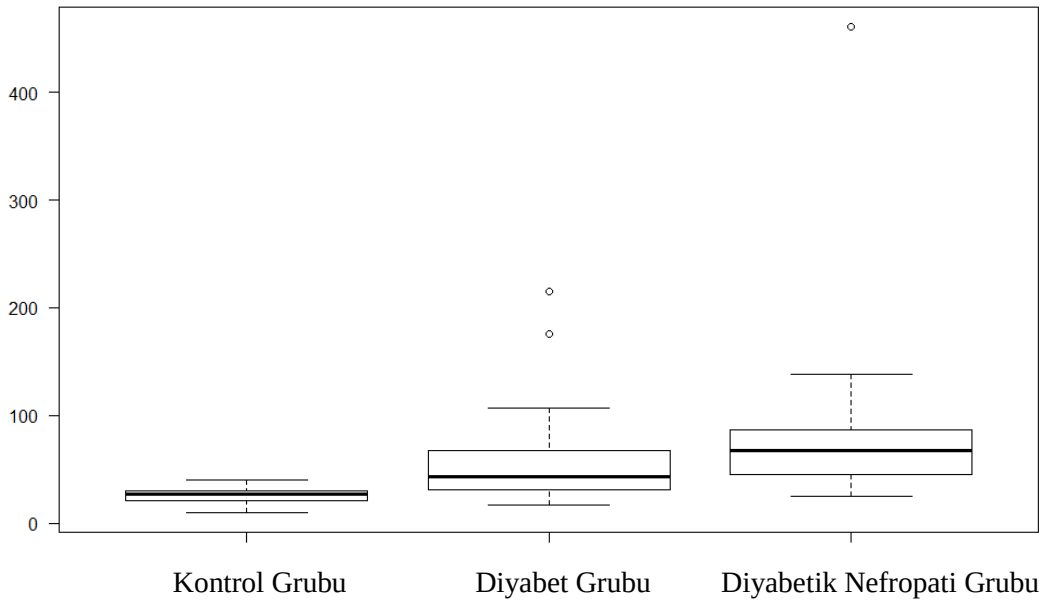
Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin BUN düzeyleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.15.'de verilmiştir.

Buna ek olarak, üç grup arasındaki BUN düzeyi dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.9.'da verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki BUN düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri $< 0,05$). İstatistiksel analizlerle ilgili ayrıntılar, Ekler bölümünde verilmiştir.

Tablo 5.15. *Üç gruptaki hastaların BUN düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	25,746	57,077	81,819
Standart Hata	1,4095	9,0541	15,332
Medyan	26,65	42,9	67,35
Mod	30	43	48
Standart Sapma	7,1869	46,167	81,131
Örnek Varyansı	51,652	2131,4	6582,3
Basıklık	-0,115	5,9992	18,793
Çarpıklık	-0,321	2,3916	4,0233
Aralık	30	198,6	436,1
Minimum	10	16,4	24,9
Maksimum	40	215	461



Grafik 5.9. Üç grup arasındaki BUN dağılımındaki farklılık için kutu grafiği

İstatistiksel analiz, BUN düzeyi ve diyabet ve diyabetik nefropati hastası olma arasında 0,3923 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. İlişki zayıf olarak göründüğü halde, ortalama BUN değerlerinin kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropatiye grubunda sırasıyla 25,746 mg/mL; 57,077 mg/mL ve 81,819 mg/mL şeklinde sürekli bir artış vardır. Dabla (2010), BUN değerinin böbrek fonksiyonunu belirleyen parametrelerden biri olduğunu ileri sürmüştür. Üre, protein yıkımından sonra meydana gelen metaabolik bir atık üründür ve böbreklerden atılması gerekir.

Böbrek rahatsızlıklarında, üre normal şekilde atılmaz ve vücutta birikmeye başlar. Bu durum da BUN değerinde artışa neden olur. Sonuç olarak, bu artış oldukça mantıklıdır.

Aynı zamanda, alkol tüketimi ve BUN düzeyi arasında 0,3820 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Hem kronik hem de akut alkol tüketiminin, BUN değerinde bir artış ile sonuçlanabilecek, böbrek fonksiyonlarını etkileyebileceğini gösteren birtakım kanıtlar bulunmaktadır. Alkolün ciddi karaciğer rahatsızlıklarına neden olabileceği bilinmektedir, bu gibi durumlarda BUN düzeyinde karaciğer sorunlarından dolayı bir artış ortaya çıkabilir (Epstein, 1997).

5.2.9. İdrar Albümin Düzeyi

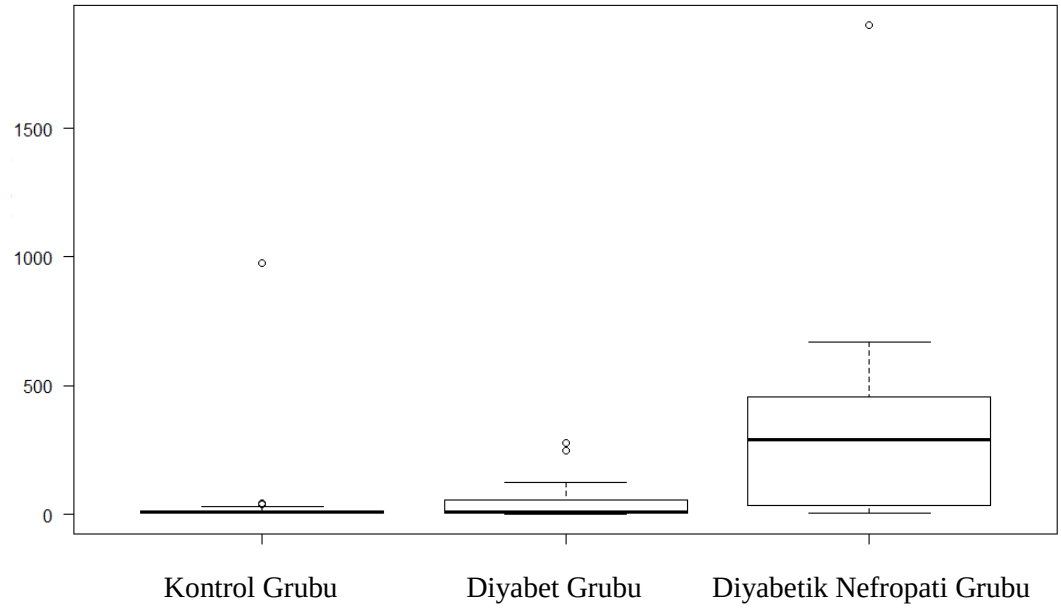
Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin idrar albümin düzeyleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.16.'da verilmiştir.

Tablo 5.16. *Üç gruptaki örneklerin idrar albümin düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	44,822	48,534	418,52
Standart Hata	32,159	16,018	199,72
Medyan	8,84	8,96	292,3
Mod	6,02	#N/A	#N/A
Standart Sapma	176,14	76,82	599,16
Örnek Varyansı	31026	5901,2	358994
Basıklık	29,796	4,3023	5,6326
Çarpıklık	5,4505	2,1979	2,2697
Aralık	971,69	275,5	1894,6
Minimum	4,31	2,5	5,44
Maksimum	976	278	1900

Buna ek olarak, üç grup arasındaki idrar albümin düzeyi dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.10.'da verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki idrar albümin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri $< 0,05$). İstatistiksel analizlerle ilgili ayrıntılar, Ekler bölümünde verilmiştir.



Grafik 5.10. Üç grup arasındaki idrar albümin düzeylerindeki farklılık için kutu grafiği

İstatistiksel analizler, idrar albümin düzeyi ve eGFR değeri arasında -0,9982 Pearson korelasyon katsayısı ile çok güçlü negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Polkinghorne (2014), sadece albüminüri değil, bütün proteinüre durumlarının tamamının eGFR ile ilgili olduğunu ileri sürmüştür.

İstatistiksel analizlerin ortaya koyduğu bir diğer ilişki de, idrar albümin düzeyi ve diyabetik retinopati arasında 0,3406 Pearson korelasyon katsayısı ile zayıf pozitif bir ilişkidir.

Rani vd. (2011) de, makroalbüminüriye sahip hastaların daha fazla diyabetik retinopati prevalansı göstermiştir.

5.2.10. İdrar Kreatinin Düzeyi

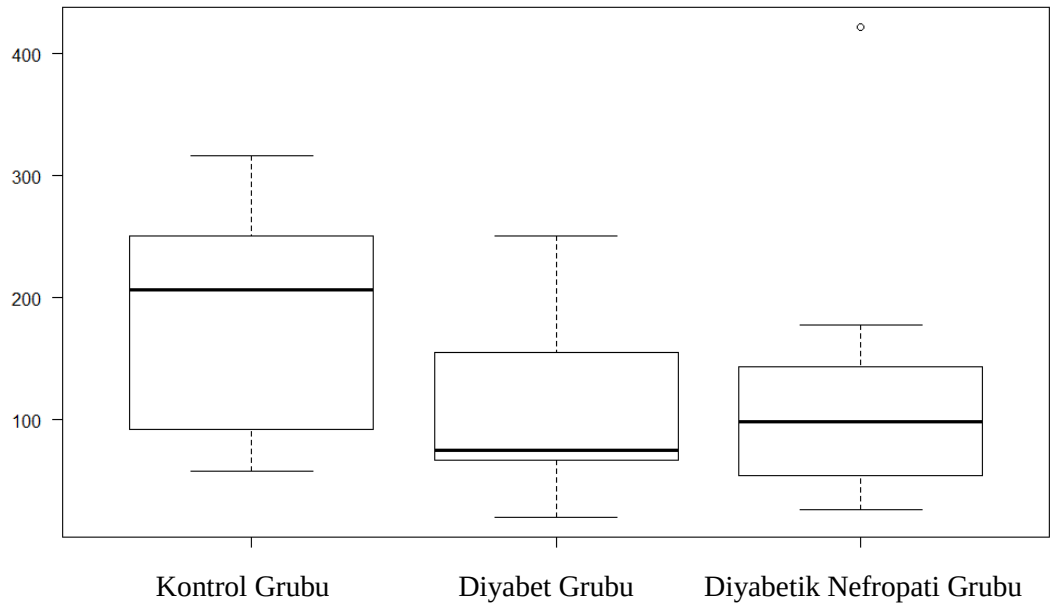
Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin idrar kreatinin düzeyleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.17.'de verilmiştir.

Tablo 5.17. *Üç gruptaki örneklerin idrar kreatinin düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	183,61	108,45	128,64
Standart Hata	15,171	14,741	40,484
Medyan	206,7	75	98
Mod	#N/A	#N/A	#N/A
Standart Sapma	83,096	67,553	121,45
Örnek Varyansı	6905	4563,4	14751
Basıklık	-1,495	-0,724	4,8227
Çarpıklık	-0,158	0,6692	2,0527
Aralık	258,58	231	396
Minimum	57,78	20	26
Maksimum	316,36	251	422

Buna ek olarak, üç grup arasındaki idrar kreatinin düzeyi dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.11.'de verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki idrar kreatinin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri < 0,05). İstatistiksel analizlerle ilgili ayrıntılar, Ekler bölümünde verilmiştir.



Grafik 5.11. Üç grup arasındaki idrar kreatinin düzeylerindeki farklılık için kutu grafiği

Sonuçlara göre, boy ve idrar kreatinin düzeyi arasında 0,4250 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir.

Moriyama, Saito ve Kabuto (1987) daha önce, idrar kreatinin düzeyinin çeşitli parametreler ile ilişkili olduğunu ve boy parametresinin de bunlardan biri olduğunu göstermiştir.

Buna ek olarak, idrar kreatinin düzeyi ve eGFR değeri arasında 0,5575 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu ilişki, eGFR hesaplanmasında kreatinin seviyesi kullanıldığı için mantıklıdır.

5.2.11. İdrar Albümin - Kreatinin Oranı (UACR)

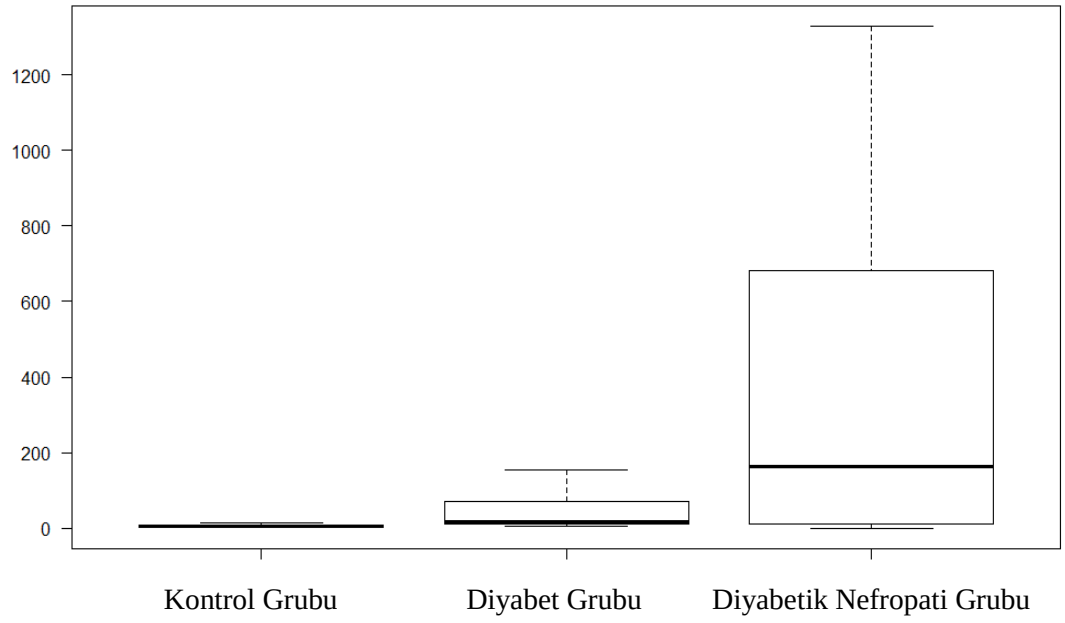
Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati grubundaki örneklerin idrar albümin - kreatinin oranı ile ilgili bilgiler, Tablo 5.18.'de verilmiştir.

Tablo 5.18. *Üç gruptaki örneklerin idrar albümin - kreatinin oranı ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama	6,6583	44,86	410,7
Standart Hata	0,656	11,01	155,2
Medyan	6,045	18	164,4
Mod	3	11	#N/A
Standart Sapma	3,593	50,456	465,61
Örnek Varyansı	12,91	2545,8	216795
Basıklık	-0,122	-0,126	0,1849
Çarpıklık	0,8115	1,1778	1,0059
Aralık	13,08	150,8	1327,9
Minimum	1,92	4,2	0,06
Maksimum	15	155	1328

Buna ek olarak, üç grup arasındaki idrar albümin - kreatinin oranı dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.12.'de verilmiştir.

İstatistiksel analizler, üç grup arasındaki idrar albümin - kreatinin oranında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir (p-değeri $< 0,05$). İstatistiksel analizlerle ilgili ayrıntılar, Ekler bölümünde verilmiştir.



Grafik 5.12. Üç grup arasındaki idrar albümin-kreatinin oranındaki farklılık için kutu grafiği

İstatistiksel analizler, UACR ve diyabet ve diyabetik nefropati hastası olma arasında 0,5365 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu gözlemi onaylayan birtakım çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Bu ilişkiden dolayı, UACR özellikle diyabetik renal hastalıklara sahip hastalar için renal fonksiyonu ölçmek için kullanılmaktadır (Sandilands, Dhaun, Dear ve Webb, 2013).

Aynı zamanda, UACR ve SBP arasında 0,4754 Pearson korelasyon katsayısı ile orta dereceli pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Literatürde, bu gözlemi onaylayan bazı çalışmalar mevcuttur (James, Fotherby ve Potter, 1995).

Buna ek olarak, UACR ve eGFR değeri arasında -0,9188 Pearson korelasyon katsayısı ile birlkte çok güçlü negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. Kreatinin düzeyi, eGFR hesaplamasında kullanıldığı için bu gözlem mantıklıdır.

Gözlemlenen çok güçlü bir diğer ilişki de, -0,8310 Pearson korelasyon katsayısı ile UACR ve idrar albümin düzeyi arasındaki pozitif bir ilişkidir. Bu çok güçlü ilişkinin nedeni, UACR hesaplamasında idrar albümin düzeyinin kullanılmasıdır.

5.2.12. 24-Saatlik İdrar Protein Testi

Kontrol grubu, diyabet grubu ve diyabetik nefropati gruplarındaki örneklerin 24-saatlik idrar protein düzeyi ile ilgili bilgiler, 5.19. Tabloda verilmiştir.

Tablo 5.19. *Üç gruptaki örneklerin 24-saatlik idrar protein düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
Ortalama		26861	68416
Standart Hata		19120	31103
Medyan		129	2525
Mod		129	700
Standart Sapma		76479	164579
Örnek Varyansı		6E+09	3E+10
Basıklık		8,2464	4,7881
Çarpıklık		2,9221	2,4311
Aralık		276000	608700
Minimum		0,2	300
Maksimum		276000	609000

Kontrol grubu ve diğer iki grup arasında net bir farklılık olduğu halde, istatistiksel analiz diyabet ve diyabetik nefropati grupları arasındaki 24 saatlik idrar protein düzeyi dağılımındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir (*p*-değer = 0,348).

İstatistiksel analizler, idrar kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar protein düzeyi arasında 0,6583 Pearson korelasyon katsayısı ile güçlü pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Literatürde, bu gözlemi destekleyen bazı çalışmalar mevcuttur. Buna ek olarak, idrar protein/kreatinin oranı da böbrek sorunlarını tahmin etmek için kullanılmaktadır (Roudsari, Ayati, Ayatollahi ve Shakeri, 2012).

5.3. Genetik Analizle İlgili Tartışma

ACACB rs2268388 polimorfizmine sahip örneklerin genetik analiz sonuçları Tablo 5.20.'de verilmiştir.

Tablo 5.20. *ACACB rs2268388 polimorfizmine sahip örneklerin genetik analiz sonuçları*

Genotip	Kontrol Grubu	Diyabet Grubu	Diyabetik Nefropati Grubu
CC	22	26	21
CT	6	5	9
TT	2	0	1
Toplam	30	31	31

Tablo 4.22.'de bu verilere ait Ki-kare analizleri ve Hardy-Weinberg dengesi değerleri verilmiştir. Bu verilere göre kontrol, diyabet ve diyabetik nefropati grupları içinde ACACB rs2268388 polimorfizminin Hardy-Weinberg dengesinde bulunduğunu söylemek mümkündür.

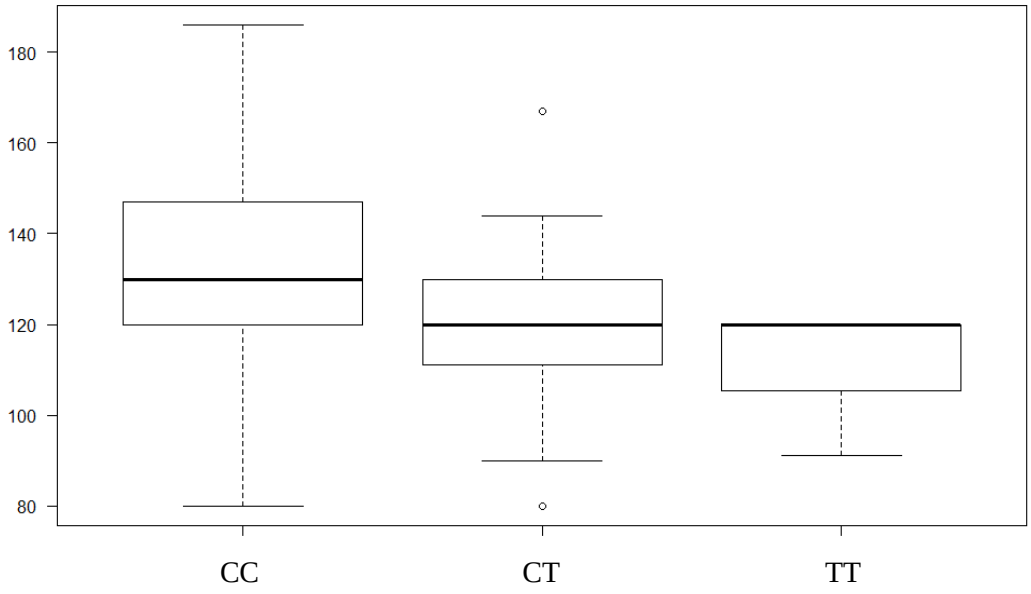
İstatistiksel analizler, üç farklı genotip arasındaki sadece SBP değeri ve 24 saatlik idrar protein düzeyi dağılımındaki farkın sırasıyla 0,0316 ve 0,00385 *p*-değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. İstatistiksel analiz ile ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

CC, CT ve TT grubu olmak üzere üç genotipteki örneklerin SBP düzeyleri ile ilgili bilgiler, Tablo 5.21.'de verilmiştir.

Tablo 5.21. *Üç genotipteki örneklerin SBP düzeyleri ile ilgili bilgiler*

	CC	CT	TT
Ortalama	130,339	119,474	110,333
Standart Hata	3,07486	4,87347	9,66667
Medyan	130	120	120
Mod	120	120	120
Standart Sapma	24,2115	21,243	16,7432
Örnek Varyansı	586,195	451,263	280,333
Basıklık	-0,2371	0,34616	
Çarpıklık	0,36746	0,06068	-1,73205
Aralık	106	87	29
Minimum	80	80	91
Maksimum	186	167	120

Buna ek olarak, üç genotip arasındaki SBP dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.13.'de verilmiştir.



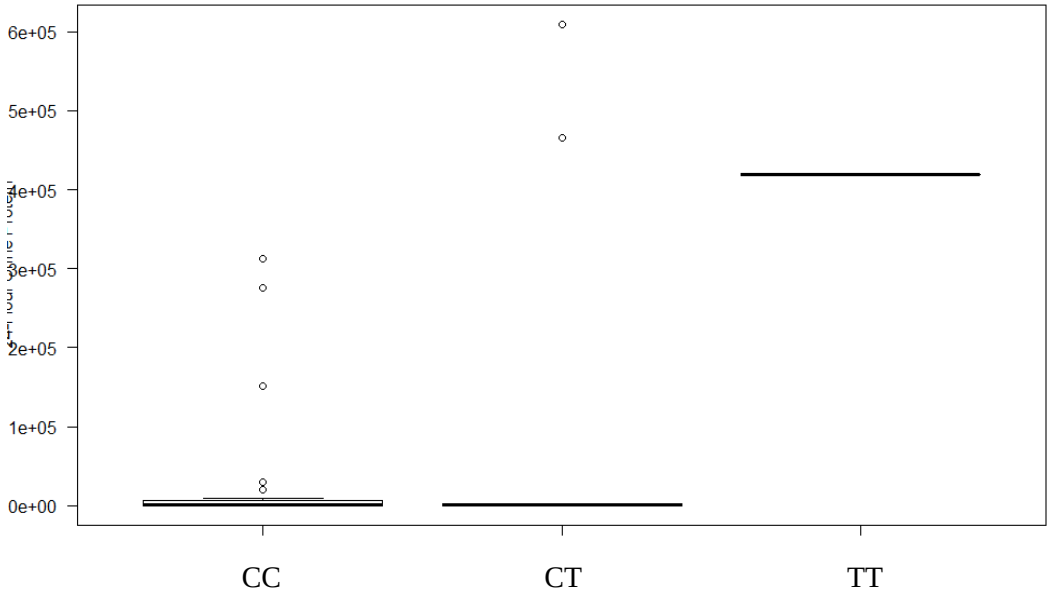
Grafik 5.13. Üç genotip arasındaki SBP değerindeki farklılık için kutu grafiği

CC, CT ve TT grubu olmak üzere üç genotipteki örneklerin 24 saatlik idrar protein düzeyi ile ilgili bilgiler, Tablo 5.22.'de verilmiştir.

Tablo 5.22. *Üç genotipteki örneklerin 24 saatlik idrar protein düzeyi ile ilgili bilgiler*

	CC	CT	TT
Ortalama	25637,3	108019	419200
Standart Hata	12951,6	72298,2	0
Medyan	1200	850	419200
Mod	129		
Standart Sapma	74401,4	228627	
Örnek Varyansı	5,5E+09	5,2E+10	
Basıklık	10,246	2,07449	
Çarpıklık	3,31617	1,87534	
Aralık	313000	608999	0
Minimum	0,2	1,1	419200
Maksimum	313000	609000	419200

Buna ek olarak, üç genotip arasındaki 24 saatlik idrar protein düzeyi dağılımındaki farklılık için kutu grafiği Grafik 5.14.'te verilmiştir.



Grafik 5.14. Üç genotip arasındaki 24 saatlik idrar proteindeki farklılık için kutu grafiği

Çoklu lineer regresyon sonuçlarına göre, 24 saatlik idrar protein düzeyinin, idrar kreatinin düzeyi, cinsiyet ve ACACB rs2268388 polimorfizmi olmak üzere üç ana faktörden etkilendiği gözlemlenmiştir. İstatistiksel analiz ile ilgili ayrıntılar Ekler bölümünde verilmiştir.

Çoklu lineer regresyon analizindeki etkileşim hesaba katıldığı zaman, modelin revize edilmesi gerekir.

Lineer etkileşim analizi ile birlikte çoklu lineer regresyon sonuçlarına göre, bu üç parametrenin tamamının 24 saatlik idrar protein düzeyi ile ilişkili olduğu; fakat ne idrar kreatinin düzeyinin ne de cinsiyetin bağımsız olarak 24 saatlik idrar protein düzeyinin etkilemediğini, bunların ACACB rs2268388 polimorfizmine bağımlı olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0,05$).

Buna ek olarak, etkileşim analizini içeren çoklu lineer regresyon sonuçlarına göre, SBP değerinin ACACB rs2268388 polimorfizmi, HbA1c, Yaş, BUN düzeyi, UACR ve DBP olmak üzere altı parametreye bağlı olduğu ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, HbA1c, Yaş, BUN düzeyi ve UACR değerinin, birbirine bağlı olarak SBP ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p = 0,0068$). Öte yandan, ACACB rs2268388 polimorfizminin de bağımsız şekilde SBP değeri ile ilişkisi olduğu görülmüştür, fakat DBP'nin ACACB

rs2268388 polimorfizmine olası bir bağımlılık bulunabilir (p = 0,0025). Ancak, istatistiksel analiz DBP ve ACACB rs2268388 polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu göstermemektedir. Bununla birlikte, örnek boyutunun arttırılması ve bu bağımlılığı kanıtlamak için bu gözlemlerin yeniden onaylanması önerilebilir.

6. SONUÇ

Yapılan analizler sonucunda, Türk toplumu için diyabetik nefropati ile ACACB geni rs2268388 polimorfizm arasında yapılmış olan diğer çalışmaların aksine çok yüksek bir korelasyon bulunmadığı söylenebilir.

Öte yandan, idrar kreatinin düzeyinin ve cinsiyetin ACACB rs2268388 polimorfizmine bağımlı olarak 24 saatlik idrar protein düzeyinin etkilediğini gözlemlenmiştir.

Buna ek olarak, ACACB rs2268388 polimorfizminin de bağımsız şekilde SBP değeri ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Ancak, yapılan istatistiksel analiz DBP ve ACACB rs2268388 polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu göstermemiştir.

7. ÖNERİLER

Çalışmada 0,05 p-değerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan, fakat daha yüksek *p*-değerlerinde anlamlı olarak kabul edilebilecek bazı parametreler bulunmaktadır. Dolayısıyla, örneklem sayısının arttırılması ve sonuçların tekrar gözden geçirilmesi ve özellikle bu tez çalışmasında anlamlı olarak gözlemlenen bütün parametreler, özellikle de anlamlı olarak kabul edilmeye yakın parametrelerin anlamlılığının yeniden kontrol edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Aguiar, P.C.M, Della Coletta, M.V., & de Souza, J.J.S. (2015). The association of dyslipidemia and peripheral diabetic neuropathy: the influence of urea. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, *7*(1), 30.

Ahluwalia, T.S., Khullar, M., Ahuja, M., Kohli, H.S., Bhansali, A., Mohan, V., Venkatesan, R., Rai, T.S., Sud, K., & Singal, P.K. (2009). Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS One*, *4*(4), p.e5168.

Akai Y., Sato H., Ozaki H., Iwano M., Dohi Y., & Kanauchi M. (2001). Association of transforming growth factor- β 1 T29C polymorphism with the progression of diabetic nephropathy. *American journal of kidney diseases*, *38*(4): S182-S185.

Al-Kateb, H., Boright, A.P., Mirea, L., Xie, X., Sutradhar, R., Mowjoodi, A., Bharaj, B., Liu, M., Bucksa, J.M., Arends, V.L., & Steffes, M.W. (2008). Multiple superoxide dismutase 1/splicing factor serine alanine 15 variants are associated with the development and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes*, *57*(1), 218-228.

Ali, Z.A.U.A., & Al-Zaidi, M.S. (2011). The association between body mass index, lipid profile and serum estradiol levels in a sample of iraqi diabetic premenopausal women. *Oman medical journal*, *26*(4), 263.

American Diabetes Association. (2015). *Insulin Basics*. http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-basics.html?amounts=64509, Erişim tarihi: 15/12/2017.

Arnqvist, H.J., Ballermann, B.J., & King, G.L. (1988). Receptors for and effects of insulin and IGF-I in rat glomerular mesangial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *254*(3), C411-C416.

Asakimori, Y., Yorioka, N., Taniguchi, Y., Ito, T., Ogata, S., Kyuden, Y., & Kohno, N. (2002). T-786→ C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene influences the progression of renal disease. *Nephron*, *91*(4), 747-751.

Banks, P.A., Conwell, D.L., &Toskes, P.P. (2010). The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology & hepatology*, *6*(2 Suppl 5), 1-16.

Batuman, V. (2016). *Diabetic Nephropathy: Background, Pathophysiology, Etiology*. http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview, Erişim tarihi: 15/12/2017.

Biovision. (2016). *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (UACR) Assay Kit*. http://www.funakoshi.co.jp/data/datasheet/BVN/K551.pdf, Erişim tarihi: 15/12/2017.

Bitzur, R., Cohen, H., Kamari, Y., Shaish, A., & Harats, D. (2009). Triglycerides and HDL cholesterol. *Diabetes care*, *32*(suppl 2), S373-S377.

Blausen.com staff. (2014). Blausen gallery 2014. *Wikiversity Journal of Medicine*, 10.15347/wjm/2014.010.

Blum, C.B., Dell, R.B., Palmer, R.H., Ramakrishnan, R., Seplowitz, A.H., & Goodman, D.S. (1985). Relationship of the parameters of body cholesterol metabolism with plasma levels of HDL cholesterol and the major HDL apoproteins. *Journal of lipid research*, *26*(9), 1079-1088.

Bonaa, K.H., & Thelle, D.S. (1991). Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromsø Study. *Circulation*, *83*(4), 1305-1314.

Cai, H., Wang, X., Colagiuri, S., & Wilcken, D.E. (1998). A Common Glu 298→ Asp (894G→ T) Mutation at Exon 7 of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene and Vascular Complications in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *21*(12), 2195-2196.

Cao, Z., & Cooper, M.E., 2011. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of diabetes investigation*, *2*(4), 243-247.

Cattran, D.C., Coppo, R., Cook, H.T., Feehally, J., Roberts, I.S., Troyanov, S., Alpers, C.E., Amore, A., Barratt, J., Berthoux, F., Bonsib, S., Bruijn, J.A., D'Agati, V., D'Amico, G., Emancipator, S., Emma, F., Ferrario, F., Fervenza, F.C., Florquin, S., Fogo, A., Geddes, C.C., Groene, H.J., Haas, M., Herzenberg, A.M., Hill, P.A., Hogg, R.J., Hsu, S.I., Jennette, J.C., Joh, K., Julian, B.A., Kawamura, T., Lai, F.M., Leung, C.B., Li, L.S., Li, P.K., Liu, Z.H., Mackinnon, B., Mezzano, S., Schena, F.P., Tomino, Y., Walker, P.D., Wang, H., Weening, J.J., Yoshikawa, N., Zhang, H. (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney international*, *76*(5), 534-545.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2015a). *Laboratory Procedure Manual: Creatinine*. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_01_02/l16_b_met_creatinine.pdf, Erişim tarihi: 15/12/2017.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2015b). *Laboratory Procedure Manual: Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, Triglycerides, and LDL-Cholesterol*. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/l13_c_met_lipids.pdf, Erişim tarihi: 15/12/2017.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2015c). *Laboratory Procedure Manual: Blood Urea Nitrogen (BUN)*. https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2003-2004/labmethods/l40_c_met_blood_urea_nitrogen.pdf, Erişim tarihi: 15/12/2017.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2015d). *Laboratory Procedure Manual: Urine Albumin*. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_01_02/l16_b_met_urine_albumin.pdf, Erişim tarihi: 15/12/2017.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2015e). *Laboratory Procedure Manual: Urinary Creatinine*. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/alb_cr_e_met_urinary_creatinine_cx3.pdf, Erişim tarihi: 15/12/2017.

Chavers, B.M., Mauer, S.M., Ramsay, R.C., & Steffes, M.W. (1994). Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. *Diabetes*, *43*(3), 441-446.

Chavers, B.M., Simonson, J., & Michael, A.F. (1984). A solid phase fluorescent immunoassay for the measurement of human urinary albumin. *Kidney international*, *25*(3), 576-578.

Core R Team. (2016). R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. https://www.R-project.org/ Erişim tarihi: 15/12/2017.

Costanzo, L.S. (2007). *BRS Physiology*. Lippincott, Williams, & Wilkins.

D'Agati, D.V., Fogo, A.B., Bruijn, J.A., & Jennette, J.C. (2004). Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American journal of kidney diseases*, *43*(2), 368-382.

Dabla, P.K. (2010). Renal function in diabetic nephropathy. *World journal of diabetes*, *1*(2), 48-56.

Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P., & Garg, R. (2005). Metabolic Syndrome. A Comprehensive Perspective Based on Interac-A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity. *Diabetes, and Inflammation. Circulation*, *111*, 1448-1454.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl j Med*, *1993*(329), 977-986.

Drake, R., Vogl, A.W., & Mitchell, A.W. (2009). Gray's Anatomy for Students. Philadelphia: Elsevier Health Sciences.

Epstein, M. (1997). Alcohol's impact on kidney function. *Alcohol health and research world*, *21*, 84-91.

Fagot-Campagna, A., Balkau, B., Simon, D., Warnet, J.M., Claude, J.R., Ducimetlèred, P., & Eschwègea, E. (1998). High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *International Journal of Epidemiology*, *27*(5), 808-813.

Fanelli, A., Hadjadj, S., Gallois, Y., Fumeron, F., Betoule, D., Grandchamp, B., & Marre, M. (2002). Polymorphism of aldose reductase gene and susceptibility to retinopathy and nephropathy in Caucasians with type 1 diabetes. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, *95*(7-8), 701-708.

Fielding, B.A., Price, D.A., Houlton, C.A. (1983). Enzyme immunoassay for urinary albumin. *Clinical chemistry*, *29*(2), 355-357.

Fioretto, P., Mauer, M., Brocco, E., Velussi, M., Frigato, F., Muollo, B., Sambataro, M., Abaterusso, C., Baggio, B., Crepaldi, G., & Nosadini, R. (1996). Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, *39*(12), 1569-1576.

Fong, D.S., Aiello, L.P., Ferris, F.L., & Klein, R. (2004). Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. *27*(10),2540-2553.

Frayn, K.N., Williams, C.M., & Arner, P. (1996). Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases?. *Clinical Science*, *90*(4), 243-253.

Galletti, F., & Strazzullo, P. (2007). Involvement of the renin-angiotensin system in obesity: older and newer pathways. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *17*(10), 699-704.

Gambara, V., Mecca, G., Remuzzi, G., & Bertani, T. (1993). Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, *3*(8), 1458-1466.

Gellman, D.D., Pirani, C.L., Soothill, J.F., Muehrcke, R.C., & Kark, R.M. (1959). Diabetic nephropathy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine*, *38*(4), 321-368.

Glassock, R.J. (2004). Reclassification of lupus glomerulonephritis: Back to the future. *Journal of the American Society of Nephrology*, *15*(2), 501-503.

Grant, R.W., Moore, A.F., & Florez, J.C. (2009). Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes care*, *32*(6), 1107-1114.

Greenstein, A.S., Khavandi, K., Withers, S.B., Sonoyama, K., Clancy, O., Jeziorska, M., Laing, I., Yates, A.P., Pemberton, P.W., Malik, R.A., & Heagerty, A.M. (2009). Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation*, *119*(12), 1661-1670.

Gupta, P.K., Roy, J.K., & Prasad, M. (2001). Single nucleotide polymorphisms: a new paradigm for molecular marker technology and DNA polymorphism detection with emphasis on their use in plants. *Current Science*, *80*(4), 524-535.

Hailpern, S.M., Melamed, M.L., Cohen, H.W., Hostetter, T.H. (2007). Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of the American Society of Nephrology*, *18*(7), 2205-2213.

Hannah, J.S., Jablonski, K.A., & Howard, B.V. (1997). The relationship between weight and response to cholesterol-lowering diets in women. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders*, *21*(6), 445-450.

Harden, P.N., Rowe, P.A., Rodger, R.S.C., Junor, B.J.R., Briggs, J.D., Jardine, A.G., Geddes, C., Boulton-Jones, M., Mcllroy, J.H., & Connell, J.M.C. (1995). Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *The Lancet*, *345*(8964), 1540-1542.

Haque, N., Debnath, B.C., Ibrahim, M., Sirajuddin, K., Majumder, M., & Hossain, M.S. (2014). Association of HbA1c with urinary ACR & eGFR in Type-2 diabetes mellitus. *Pulse*, *5*(1), 6-11.

Harper, D. (2007). *Pancreas*. Online Etymology Dictionary. https://www.etymonline.com/search?q=pancreas&utm_source=searchbar_searchhint, Erişim tarihi: 15/12/2017.

Heilig, C.W., Liu, Y., England, R.L., Freytag, S.O., Gilbert, J.D., Heilig, K.O., Zhu, M., Concepcion, L.A., & Brosius, F.C. (1997). D-glucose stimulates mesangial cell GLUT1 expression and basal and IGF-I–sensitive glucose uptake in rat mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. *Diabetes*, *46*(6), 1030-1039.

Yokoyama, H., Okudaira, M., Otani, T., Sato, A., Miura, J., Takaike, H., Yamada, H., Muto, K., Uchigata, Y., Ohashi, Y., & Iwamoto, Y. (2000). Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney international*, *58*(1), 302-311.

Hjellvik, V., Sakshaug, S., Strøm, H. (2012). Body mass index, triglycerides, glucose, and blood pressure as predictors of type 2 diabetes in a middle-aged Norwegian cohort of men and women. *Clinical epidemiology*, *4*, 213.

Howey, J.E., Browning, M.C., & Fraser, C.G. (1987). Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: novel uses of data on biological variation. *Clinical chemistry*, *33*(11), 2034-2038.

Imperatore, G., Knowler, W.C., Nelson, R.G., Hanson, R.L. (2001). Genetics of diabetic nephropathy in the Pima Indians. *Current diabetes reports*, *1*(3), 275-281.

Ionescu-Tirgoviste, C., Gagniuc, P.A., Gubceac, E., Mardare, L., Popescu, I., Dima, S., & Militaru, M. (2015). A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Scientific reports*, *5*, 14634.

James, M.T., Hemmelgarn, B.R., Wiebe, N., Pannu, N., Manns, B.J., Klarenbach, S.W., Tonelli, M., & Alberta Kidney Disease Network. (2010). Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *The Lancet*, *376*(9758), 2096-2103.

James, M.T., Quan, H., Tonelli, M., Manns, B.J., Faris, P., Laupland, K.B., Hemmelgarn, B.R., & Alberta Kidney Disease Network. (2009). CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *American Journal of Kidney Diseases*, *54*(1), 24-32.

James, M.A., Fotherby, M.D., & Potter, J.F. (1995). Screening tests for microalbuminuria in non-diabetic elderly subjects and their relation to blood pressure. *Clinical Science*, *88*(2), 185-190.

Janssen, B., Hohenadel, D., Brinkkoetter, P., Peters, V., Rind, N., Fischer, C., Rychlik, I., Cerna, M., Romzova, M., de Heer, E., & Baelde, H. (2005). Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy. *Diabetes*, *54*(8), 2320-2327.

Johansson, J., Walldius, G., & Carlson, L.A. (1992). Close correlation between high-density lipoprotein and triglycerides in normotriglyceridaemia. *Journal of internal medicine*, *232*(1), 43-51.

Jones, C.A., Francis, M.E., Eberhardt, M.S., Chavers, B., Coresh, J., Engelgau, M., Kusek, J.W., Byrd-Holt, D., Narayan, K.V., Herman, W.H., Jones, C.P. (2002). Microalbuminuria in the US population: third national health and nutrition examination survey. *American Journal of Kidney Diseases*, *39*(3), 445-459.

Kannel, W.B., & McGee, D.L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *Jama*, *241*(19), 2035-2038.

Kawamoto, R., Kohara, K., Tabara, Y., Miki, T., Ohtsuka, N., Kusunoki, T., & Yorimitsu, N. (2008). An association between body mass index and estimated glomerular filtration rate. *Hypertension Research*, *31*(8), 1559-1564.

KDIGO. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, *3*, 19-62.

Khan, A.N. (2015). *Chronic Pancreatitis Imaging*. Medscape. https://emedicine.medscape.com/article/371772-overview, Erişim tarihi: 15/12/2017.

Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M., & Fisher, J.N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*, *32*(7), 1335-1343.

Kittell, F. (2012). Diabetes Management. L.K. Thomas & J.B. Othersen (Eds.). *Nutrition Therapy for Chronic Kidney Disease* (pp. 198). Boca Raton: CRC Press.

Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y.L., Castro, A.F., Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, *150*(9), 604-612.

Licata, G., Volpe, M., Scaglione, R., & Rubattu, S. (1994). Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension*, *23*(1 Suppl), 20-24.

Longo, D.L., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill.

Maeda, S., Kobayashi, M.A., Araki, S.I., Babazono, T., Freedman, B.I., Bostrom, M.A., Cooke, J.N., Toyoda, M., Umezono, T., Tarnow, L., & Hansen, T. (2010). A single nucleotide polymorphism within the acetyl-coenzyme A carboxylase beta gene is associated with proteinuria in patients with type 2 diabetes. *PLoS genetics*, *6*(2), p.e1000842.

Maeda, Y., & Shiigai, T. (2007). Diet therapy in diabetic nephropathy. H. Suzuki & P.L. Kimmel (Eds.), *Nutrition and Kidney Disease: A New Era* (pp. 50-58). Washington: Karger Publishers.

Malik, V.S., Popkin, B.M., Bray, G.A., Després, J.P., & Hu, F.B. (2010). Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*, *121*(11), 1356-1364.

Malik, V.S., Popkin, B.M., Bray, G.A., Després, J.P., Willett, W.C., & Hu, F.B. (2010). Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes care*, *33*(11), 2477-2483.

Mazzucco, G., Bertani, T., Fortunato, M., Bernardi, M., Leutner, M., Boldorini, R., & Monga, G. (2002). Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *American Journal of Kidney Diseases*, *39*(4), 713-720.

McAdam-Marx, C., Mukherjee, J., Bellows, B.K., Unni, S., Ye, X., Iloeje, U., & Brixner, D.I. (2014). Evaluation of the relationship between weight change and glycemic control after initiation of antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes using electronic medical record data. *Diabetes research and clinical practice*, *103*(3), 402-411.

McKnight, A.J., Maxwell, A.P., Patterson, C.C., Brady, H.R., & Savage, D.A. (2007). Association of VEGF-1499C→ T polymorphism with diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, *21*(4), 242-245.

Mitropoulos, K.A., Miller, G.J., Watts, G.F., & Durrington, P.N. (1992). Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins activates coagulant factor XII: a study in familial lipoprotein-lipase deficiency. *Atherosclerosis*, *95*(2-3), 119-125.

Mogensen, C.E. (1976). Renal function changes in diabetes. *Diabetes*, *25*(2 Suppl), 872-879.

Mora-Fernández, C., Domínguez-Pimentel, V., Fuentes, M.M., Górriz, J.L., Martínez-Castelao, A., & Navarro-González, J.F. (2014). Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *The Journal of physiology*, *592*(18), 3997-4012.

Moravej, H., Goodarzi, M., & Karamizadeh, Z. (2016). The Relation between Demographic Factors, Family History, Concomitant Autoimmune Diseases and Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes, A Cross-Sectional Study. *Peertechz J Pediatr Ther*, *2* (1), 6-9).

Moriyama, M., Saito, H., & Kabuto, M. (1987). Relationship between twenty-four hour urinary creatinine excretion and weight, or weight and height of Japanese children. *Journal of nutritional science and vitaminology*, *33*(3), 185-193.

Nagase, S., Suzuki, H., Wang, Y., Kikuchi, S., Hirayama, A., Ueda, A., Takada, K., Oteki, T., Obara, M., Aoyagi, K., & Koyama, A. (2003). Association of ecNOS gene polymorphisms with end stage renal diseases. J.F. Clark (Eds.), *Guanidino Compounds in Biology and Medicine* (pp. 113-118). Boston: Springer.

National Diabetes Clearinghouse. (2011).*National Diabetes Statistics, 2011*. U.S. Department of Health and Human Services. http://talkondiabetes.org/ docsTOD/DM_Statistics_508.pdf, Erişim tarihi: 15/12/2017.

National institute of Diabetes and Digestive and kidney Diseases, (2013), Your Guide to Diabetes ; Type1 and Type2.

National Kidney Foundation. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, *39*(2 Suppl 1), 1-266.

NHS. (2001). *Standard Operating Procedure for HbA1c using the TOSOH A1c2.2*. UK:NHS.

NHS. (2014). *Pancreatic cancer*. NHS. https://www.nhs.uk/conditions/pancreatic-cancer/, Erişim tarihi: 15/12/2017.

Nilsson, P.M., Gudbjörnsdottir, S., Eliasson, B., Cederholm, J., & Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. (2004). Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes—data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes & metabolism*, *30*(3), 261-268.

Nitoda, E., Kallinikos, P., Pallikaris, A., Moschandrea, J., Amoiridis, G., Ganotakis, E.S., & Tsilimbaris, M. (2012). Correlation of diabetic retinopathy and corneal neuropathy using confocal microscopy. *Current eye research*, *37*(10), 898-906.

Niu, T., Xu, X., Rogus, J., Zhou, Y., Chen, C., Yang, J., Fang, Z., Schmitz, C., Zhao, J., Rao, V.S., & Lindpaintner, K. (1998). Angiotensinogen gene and hypertension in Chinese. *Journal of Clinical Investigation*, *101*(1), 188-194.

Nourse, A.E. (2003). The Body. New York: Time-Life Books.

Nuttall, F.Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today*, *50*(3), 117-128.

O'Brien, T. (2011). *A2Z Book of word origins*. Rupa Publications.

O'Gara, P.T., Kushner, F.G., Ascheim, D.D., Casey, D.E., Chung, M.K., de Lemos, J.A., Ettinger, S.M., Fang, J.C., Fesmire, F.M., Franklin, B.A., Granger, C.B., Krumholz, H.M., Linderbaum, J.A., Morrow, D.A., Newby, L.K., Ornato, J.P., Ou, N., Radford, M.J., Tamis-Holland, J.E., Tommaso, C.L., Tracy, C.M., Woo, Y.J., Zhao, D.X., Anderson, J.L., Jacobs, A.K., Halperin, J.L., Albert, N.M., Brindis, R.G., Creager, M.A., DeMets, D., Guyton, R.A., Hochman, J.S., Kovacs, R.J., Kushner, F.G., Ohman, E.M., Stevenson, W.G., & Yancy, C.W. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, *127*(4), 362-425..

Osterholm, A.M., He, B., Pitkaniemi, J., Albinsson, L., Berg, T., Sarti, C., Tuomilehto, J., & Tryggvason, K. (2007). Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the Finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. *Kidney international*, *71*(2), 140-145.

Park, S.W., Goodpaster, B.H., Lee, J.S., Kuller, L.H., Boudreau, R., De Rekeneire, N., Harris, T.B., Kritchevsky, S., Tylavsky, F.A., Nevitt, M., & Cho, Y.W. (2009). Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*, *32*(11), 1993-1997.

Pettitt, D.J., Forman, M.R., Hanson, R.L., Knowler, W.C., & Bennett, P.H. (1997). Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *The Lancet*, *350*(9072), 166-168.

Pezzolesi, M.G., Poznik, G.D., Mychaleckyj, J.C., Paterson, A.D., Barati, M.T., Klein, J.B., Ng, D.P., Placha, G., Canani, L.H., Bochenski, J., & Waggott, D. (2009). Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes*, *58*(6), 1403-1410.

Picot, J., Jones, J., Colquitt, J.L., Gospodarevskaya, E., Loveman, E., Baxter, L., & Clegg, A.J. (2009). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*, *13*(41), 1-190.

Qazi, M.U., & Malik, S. (2013). Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the Framingham Heart Study. *Global heart*, *8*(1), 43-48.

Rodriguez-Diaz, R., Abdulreda, M.H., Formoso, A.L., Gans, I., Ricordi, C., Berggren, P.O., & Caicedo, A. (2011). Autonomic axons in the human endocrine pancreas show unique innervation patterns. *Cell metabolism*, *14*(1), p.45-54.

Rani, P.K., Raman, R., Gupta, A., Pal, S.S., Kulothungan, V., & Sharma, T., 2011. Albuminuria and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus sankara nethralaya diabetic retinopathy epidemiology and molecular genetic study (SN-DREAMS, report 12). *Diabetology & metabolic syndrome*, *3*(1), p.9.

Risérus, U., Willett, W.C., & Hu, F.B. (2009). Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progress in lipid research*, *48*(1), 44-51.

Roudsari, F.V., Ayati, S., Ayatollahi, H., & Shakeri, M.T. (2012). Protein/creatinine ratio on random urine samples for prediction of proteinuria in preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, *31*(2), 240-242.

Safian, R.D., & Textor, S.C. (2001). Renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*, *344*(6), 431-442.

Sandilands, E.A., Dhaun, N., Dear, J.W., & Webb, D.J., 2013. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *British journal of clinical pharmacology*, *76*(4), 504-515.

Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S.R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D.A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C.D., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I.R., Ray, K.K., & Danesh, J. (2010). "Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, *375*(9733), 2215-2222.

Shantha, G.P.S., Kumar, A.A., Kahan, S., & Cheskin, L.J. (2012). Association between glycosylated hemoglobin and intentional weight loss in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *The Diabetes Educator*, *38*(3), 417-426.

Shimazaki, A., Tanaka, Y., Shinosaki, T., Ikeda, M., Watada, H., Hirose, T., Kawamori, R., & Maeda, S., 2006. ELMO1 increases expression of extracellular matrix proteins and inhibits cell adhesion to ECMs. *Kidney international*, *70*(10), 1769-1776.

Shoback, D.M., Greenspan, F.S., & Gardner, D.G. (2011). Greenspan's basic & clinical endocrinology (9th ed.). New York: McGraw-Hill Medical.

Sistonen, J., Sajantila, A., Lao, O., Corander, J., Barbujani, G., & Fuselli, S. (2007). CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenetics and genomics*, *17*(2), 93-101.

Soheilykhah, S., Rashidi, M., Dehghan, F., Shojaoddiny-Ardekani, A., & Rahimi-saghand, S. (2013). Prevalence of peripheral neuropathy in diabetic patients. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, *5*(3), 107-113.

Sonksen, P., & Sonksen, J. (2000). Insulin: understanding its action in health and disease. *British journal of anaesthesia*, *85*(1), 69-79.

Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A.W., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., Hadden, D., Turner, R.C., & Holman, R.R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, *321*(7258), 405-412.

Tietz, N.W. (1994). *Specimen collection and processing; sources of biological variation. Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders.

Tietz, N.W. (1995). *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Philadelphia: W.B. Saunders.

Travers, M.T., Vallance, A.J., Gourlay, H.T., Kleın, I., Bottema, C.B., & Barber, M.C. (2001). Promoter I of the ovine acetyl-CoA carboxylase-α gene: an E-box motif at- 114 in the proximal promoter binds upstream stimulatory factor (USF)-1 and USF-2 and acts as an insulin-response sequence in differentiating adipocytes. *Biochemical Journal*, *359*(2), 273-284.

URL-1. Diabetic nephropathy, 27/06/2015 tarihinde http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/diabetic+nephropathy adresinden alınmıştır.

URL-2. Diabetes and kidney disease: MedlinePlus Medical Encyclopedia, 27/06/2015 tarihinde www.nlm.nih.gov adresinden alınmıştır.

Vardarli, I., Baier, L.J., Hanson, R.L., Akkoyun, I., Fischer, C., Rohmeiss, P., Basci, A., Bartram, C.R., Van Der Woude, F.J., & Janssen, B. (2002). Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes maps to 18q22. 3-23. *Kidney international*, *62*(6), 2176-2183.

Wang, F., Zheng, J., Ye, P., Luo, L., Bai, Y., Xu, R., Sheng, L., Xiao, T., & Wu, H. (2013). Association of high-density lipoprotein cholesterol with the estimated glomerular filtration rate in a community-based population. *PLoS One*, *8*(11), p.e79738.

Weening, J.J., D'agati, V.D., Schwartz, M.M., Seshan, S.V., Alpers, C.E., Appel, G.B., Balow, J.E., Bruijn, J.A.N.A., Cook, T., Ferrario, F., & Fogo, A.B. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*, *65*(2), 521-530.

Wilhelm-Leen, E.R., Hall, Y.N., Tamura, M.K., & Chertow, G.M. (2009). Frailty and chronic kidney disease: the third national health and nutrition evaluation survey. *The American journal of medicine*, *122*(7), pp.664-671.

World Health Organization. (2006). *The World Health Report 2006: Working Together with Health*. Geneva:WHO.

Wright, J.R., Yang, H., Hyrtsenko, O., Xu, B.Y., Yu, W., & Pohajdak, B. (2014). A review of piscine islet xenotransplantation using wild-type tilapia donors and the production of transgenic tilapia expressing a “humanized” tilapia insulin. *xenotransplantation*, *21*(6), 485-495.

Wu, J., Geng, J., Liu, L., Teng, W., Liu, L. and Chen, L., 2015. The relationship between estimated glomerular filtration rate and diabetic retinopathy. *Journal of ophthalmology*, *2015*, 326209.

Young, B. (2006). Wheater's functional histology: a text and colour atlas. Churchill Livingstone:Elsevier.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

EK 2. Örnek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onay Formu

EK 3. Biyolojik Materyal Transfer Formu

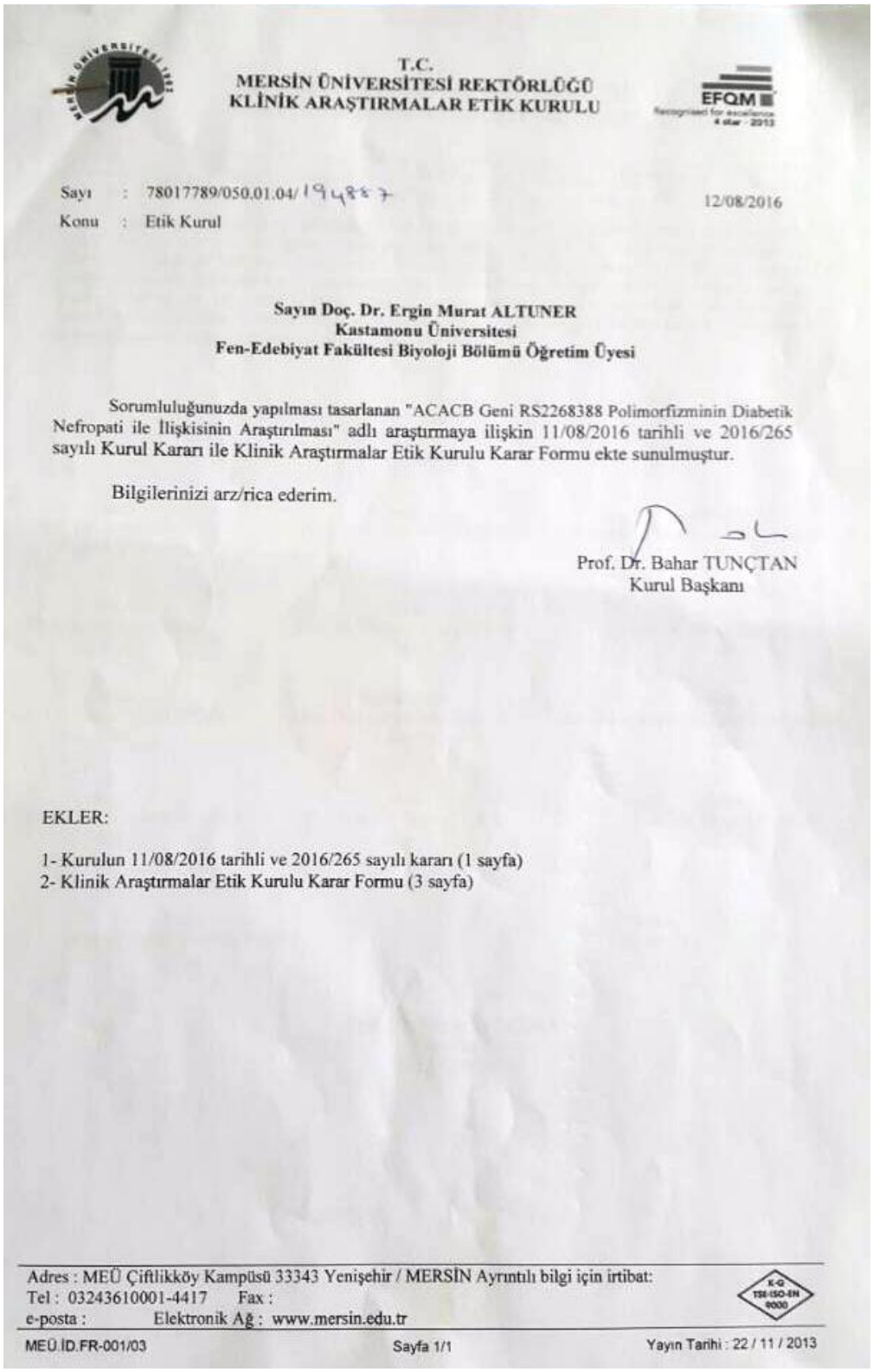
EK 4. Kontrol Grubu İçin Örnek Anket Formu

EK 5. Diyabet Hastaları İçin Örnek Anket Formu

EK 6. Diyabetik Nefropati Hastaları Örnek Anket Formu

EK 7. Ayrıntılı İstatistiksel Analiz Sonuçları

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

EFQM
Recognised for excellence
4 star - 2013

Sayı : 78017789/050.01.04/19487
Konu : Etik Kurul

12/08/2016

Sayın Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER
Kastamonu Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "ACACB Geni RS2268388 Polimorfizminin Diabetik Nefropati ile İlişkisinin Araştırılması" adlı araştırmaya ilişkin 11/08/2016 tarihli ve 2016/265 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz/rica ederim.

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Kurul Başkanı

EKLER:

1- Kurulun 11/08/2016 tarihli ve 2016/265 sayılı kararı (1 sayfa)
2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)

Adres : MEÜ Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenişehir / MERSİN Ayrıntılı bilgi için irtibat:
Tel : 03243610001-4417 Fax :
e-posta : Elektronik Ağ : www.mersin.edu.tr

K-Q TSE-ISO-EN 9000

MEÜ.İD.FR-001/03 Sayfa 1/1 Yayın Tarihi : 22 / 11 / 2013

EK 2. Örnek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onay Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(DM OLUP NEFROPATİSİ BULUNAN ERİŞKİN HASTALAR İÇİN)

Araştırmanın Açık Adı :ACACB GENİ RS2268388 POLİMORFİZMİNİN DİABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sorumlu Araştırmacı :

Merkezin Adı :

Kan örneklerinin incelenmesi şeklinde yapılacak olan bu çalışmada, insanlarda bulunan genlerden biri olan ACACB genindeki değişimlerin, diyabette (şeker hastalığında) görülen böbrek hastalığına (nefropati) yakalanma eğilimi üzerindeki etkilerini araştırmaktayız. Bu araştırma toplam 12ay sürecektir. Ancak bu süre içinde sizden sadece bir kereye mahsus kan örneği alınacaktır. Ayrıca, bu çalışmaya sizden başka 99 erişkin hasta daha katılacaktır.

Bu çalışmaya sizin de katılmanızı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Size öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Size söylenen her şeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağınıza karar vermelisiniz.

Doktorunuz ……. veya onun görevlendireceği bir hekim, size bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Çalışmada neler olacağını anlatabilmek için anlayamayacağınız sözler kullanmamız gerekebilir. Eğer anlamadığınız bir şey olursa doktorunuza istediğiniz kadar soru sorabilirsiniz.

Çalışmaya katılmaya "evet" derseniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsiniz. İstemediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Eğer çalışma sırasında size anlatıldığından farklı bir durum gelişirse size hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinizde doktorunuza çalışmadan ayrılmak istediğinizi söyleyebilirsiniz. Kimse sizi zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden ben seçildim?
Sizde diyabette (şeker hastalığında) görülen böbrek hastalığı (nefropati) olduğu için bu çalışmaya katılmanız istenmektedir.

Bu çalışmaya katılmamın yararları nelerdir?
Bu çalışmaya katılmanız durumunda diyabet (şeker hastalığı) hastalığı olan hastalarda böbrek hastalığı (nefropati) gelişme eğilimleri hakkında yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada bana ne olacak?
Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, size farklı bir tedavi uygulanmayacaktır, doktorunuz her zamanki gibi tedavinizi sürdürecektir. Daha önce de olduğu gibi, kontrol için doktora gittiğinizde doktorun sizi muayene edecek ve en fazla 10-20 mL (1-2 tüp) kan vermenizi isteyecektir. Alınan kanda daha önce yapılan testlerin aynısının yanı sıra, ACACB genindeki değişimler incelenecektir. Ayrıca, doktorunuz size bazı sorular sorarak sizden bilgi almak isteyecektir. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar doktorunuza sorabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?
Bu çalışmaya katılıp katılmamak isteğinize bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmaya katıldığınız için size para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" deseniz de, istediğiniz zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca doktorunuza söylemeniz yeterlidir.

EK 2'nin devamı

Bu çalışmaya katıldığımı başkaları da bilecek mi?

Sizin dışınızda yalnızca tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığınızı bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu form sizin tarafınızdan imzaladığında sizinle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu doktorunuza sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığınızı kendi özel doktorunuza söyleyebilirsiniz.

Ne yapmak zorundayım?

Size yapılacak her şeyi anladıysanız, şimdi sizden bu araştırmaya katılmak istediğinize ilişkin imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığınızı gösterecektir. Bu imzaladığınız kâğıdın birisi de sizde kalacaktır.

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde ……. numaralı iş telefonundan veya …….'i arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 2 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama …….adlı doktor tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katıldığımı kabul ediyorum.

Gönüllünün
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası:

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası:

Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılacak ise;
"ACACB GENİ RS2268388 POLİMORFİZMİNİN DİABETİK NEFROPATİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI" adlı araştırma kapsamında alınan kanın
□ Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
□ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
□ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin
Adı Soyadı :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

EK 2’nin devamı

İmzası :
Adresi :
Telefon numarası :

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı :
Adresi :
Telefon numarası :

EK 3. Biyolojik Materyal Transfer Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL

TRANSFER ANLAŞMASI

Araştırmanın Açık Adı : ACACB geni rs2268388 polimorfizminin diabetik nefropati ile ilişkisinin araştırılması

Protokol Numarası : -

Araştırmanın Özeti :

DiabetesMellitus, retinopati, nefropati, nöropati, koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar gibi pek çok komplikasyona neden olmaktadır. Bu komplikasyonlardan nefropati son dönem böbrek yetmezliği geliştirebilen ciddi bir sağlık problemidir. Diyabetik nefropatinin (DN) genetik yatkınlıkla olan ilişkisini ortaya koyan farklı çalışmalar literatürde mevcuttur. Yapılacak araştırmada ACACB geni rs2268388 polimorfizminin diyabetik nefropati ile ilişkisi Türk toplumu açısından gösterilecektir.

İşbu anlaşma ile biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum "ACACB geni rs2268388 polimorfizminin diabetik nefropati ile ilişkisinin araştırılması" isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek "**100 adet kan örneği**" ACACB geni rs2268388 polimorfizminin diabetik nefropati ile ilişkisinin araştırılması amacı ile kullanılması üzere **Kastamonu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kuzeykent, Kastamonu** adresindeki **Kastamonu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü** merkezine göndermeden önce GÖNDERİCİ ve ALICI'dan aşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için kullanılabilir. ALICI biyolojik materyallerin alınma amacından dışında ikincil amaç için kullanılma isteklerini GÖNDERİCİ'ye yazılı olarak bildirecektir.
2. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı gönüllülere ait Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Etik Kurul'un onayladığı tüm kullanım amaçlarına yönelik olarak düzenlenmiş bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.
3. ALICI biyolojik materyali GÖNDERİCİ'nin yazılı izni olmadan üçüncü kişi/kurumlara vermeyecektir.
4. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik ve tanımlayıcı bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
5. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak kullanacaktır.
6. Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımına ait risklerin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Söz konusu risklere karşı uygun önlemlerin alınması gerekmektedir.
7. GÖNDERİCİ ve ALICI gönderilen biyolojik materyalin herhangi bir şekilde ticari kazanç kaynağı olarak kullanılamayacağı ancak elde edilebilecek fikri mülkiyet ve patent haklarının bu durumdan istisna olduğu kabul etmektedir. GÖNDERİCİ ve ALICI söz konusu haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
8. ALICI bu anlaşmanın sonlanması veya biyolojik materyalin sağlandığı gönüllülere ait anlaşmanın 2. maddesinde belirtilen olurun geri çekilmesi halinde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.

EK 3'ün devamı

9. Bu anlaşma, araştırmanın sonlanması, ilgili mevzuat hükümlerine uyulmaması veya ilgili tarafların anlaşma hükümlerine uymaması durumlarında son bulacaktır.

10. Bu anlaşmanın yürütülmesinde ALICI ve GÖNDERİCİ yetkilileri sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı :

Uzmanlık Alanı :

Kurumu :

Adresi :

Telefon :

Faks :

E-posta :

BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı :

Uzmanlık Alanı :

Kurumu :

Adresi :

Telefon :

Faks :

E-posta :

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

EK 3'ün devamı

AGREEMENT FOR TRANSFER OF BIOLOGICAL MATERIAL TO BE USED IN CLINICAL TRIALS

Full name of the clinical trial : Investigation of the relation between ACACB gene rs2268388 polymorphism and diabetic nephropathy

Protocol code : -

Summary of the clinical trial :

Diabetes mellitus may cause many complications such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, coronary heart disease, such as peripheral vascular disease and cerebrovascular diseases. Nephropathy is a serious complication of these health problems, which can develop end-stage renal failure. Several studies revealing the relation between diabetic nephropathy (DN) and genetic susceptibility are available in the literature. The relationship between diabetic nephropathy and ACACB rs2268388 gene polymorphism will be shown for Turkish society in the research.

By this agreement, the investigator and the institution who send the biological material requires the CONSIGNEE and CONSIGNOR to agree on the below terms before sending **100 blood samples** which shall be used for investigation of the relation between ACACB gene rs2268388 polymorphism and diabetic nephropathy to be dispatched to the address **Kastamonu University, Faculty of Science and Arts, Department of Biology, Kuzeykent, Kastamonu** of **Kastamonu University, Department of Biology**.

1. Delivered biological materials shall be used only for the above-mentioned purposes. CONSIGNEE shall use those materials only for secondary purposes, which are initially approved by the CONSIGNOR in written.
2. Prior to the dispatch of the biological materials to the CONSIGNEE, Turkish Medicines and Medical Devices Agency and Ethics Committee approved informed consent forms, which belong to the persons for whom the biological material is provided, should be obtained. This consent form should explain all the purposes of use of the biological samples.
3. CONSIGNEE cannot provide the biological material to the third parties without prior written approval of the CONSIGNOR.
4. Biological materials shall be dispatched by the CONSIGNOR to the CONSIGNEE without the identity or any descriptive information of the individuals.
5. CONSIGNEE shall use the biological materials in accordance with as the United Nations Human Genome and Universal Declaration of Human Rights.
6. CONSIGNEE acknowledges and agrees that the biological materials to be dispatched under this agreement shall be utilized for research purposes and have some risks associated with their usage. Appropriate preventive actions should be taken for those risks.
7. CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree that the biological materials cannot be used as a source for any commercial profit and the rights relating to a joint publication or a patent right that may arise may be the only exception for that. CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree on those rights prior to trial initiation.
8. CONSIGNEE agrees to return or dispose of all materials and to evidence such acts accordingly in the event of termination of the agreement or withdrawal of written consent of the volunteer referred in Item 2.

EK 3'ün devamı

9. This agreement shall be terminated in the event of, termination of the trial, violation on the terms of related regulations or noncompliance with agreement clauses of either of the parties.

10. CONSIGNEE and CONSIGNOR shall be responsible from the execution of this Agreement and performances hereunder. In case of conflict, both countries of the parties' courts are authorized.

INFORMATION REGARDING THE INVESTIGATOR SENDING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title :

Specialization :

Institution :

Address :

Telephone :

Fax :

E-mail :

INFORMATION REGARDING THE CONSIGNEE RECEIVING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title :

Specialization :

Institution :

Address :

Telephone :

Fax :

E-mail :

I read and understood the terms under this agreement. I hereby agree and undertake that I will act in accordance with the terms of this agreement with respect to the dispatched materials.

EK 4. Kontrol Grubu İçin Örnek Anket Formu

KONTROL GRUBU SORGULAMA KRİTERLERİ

Adı Soyadı			
Hasta numarası			
Yaşı			
Cinsiyeti			
Vücut Ağırlığı	kg		
Boy	cm		
BMI	<20❒	20-24.9❒	≥25❒
Varsa Hastalıkları	Hipertansiyon: 1) var 2) yok KVH öyküsü: 1) var 2) yok Diğer:		
SKB/DKB (mmHg)			
Sigara Kullanımı	Var❒ Süre?:	Yok❒	
Alkol Kullanımı	Var❒ Süre?:	Yok❒	
Ailede DM Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
Ailede T2DM Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
Ailede ESRD Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
HbA1c (%)			
eGFR (CKD-EPİ)			
Serum kreatinin (mg/dL)			
Trigliserit (mg/dL)			
Toplam Kolesterol (mg/dL)			
LDL (mg/dL)			
HDL (mg/dL)			
BUN (Kandaki üre azotu) (mg/mL)			
İdrar albümin			
İdrar kreatinin			
İdrar albumin (mg)/kreatinin (gr) [ACR]			
24 saatlik idrarda protein (gr/gün)			

EK 5. Diyabet Hastaları İçin Örnek Anket Formu

DM OLUP NEFROPATİSİ BULUNMAYAN GRUP SORGULAMA KRİTERLERİ

Adı Soyadı			
Hasta numarası			
Yaşı			
Cinsiyeti			
Vücut Ağırlığı	kg		
Boy	cm		
BMI	<20❒	20-24.9❒	≥25❒
Varsa Hastalıkları	Hipertansiyon: 1) var 2) yok KVH öyküsü: 1) var 2) yok Diğer:		
SKB/DKB (mmHg)			
Sigara Kullanımı	Var❒ Süre?:	Yok❒	
Alkol Kullanımı	Var❒ Süre?:	Yok❒	
Ailede DM Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
Ailede T2DM Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
Ailede ESRD Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
T2DM Tanı Yaşı			
Toplam T2DM Süresi			
Diyabetik retinopati	Var❒ Yok❒		
Diyabetik nöropati	Var❒ Yok❒		
Serebrovasküler olay	Var❒ Yok❒		
HbA1c (%)			
eGFR (CKD-EPİ)			
Serum kreatinin (mg/dL)			
Trigliserit (mg/dL)			
Toplam Kolesterol (mg/dL)			
LDL (mg/dL)			
HDL (mg/dL)			
BUN (Kandaki üre azotu) (mg/mL)			
İdrar albümin			
İdrar kreatinin			
İdrar albumin (mg)/kreatinin (gr) [ACR]			
24 saatlik idrarda protein (gr/gün)			
Almakta olduğu tedavi	1-Oral antidiyabetik(OAD) 2-İnsulin 3- OAD+insulin		

EK 6. Diyabetik Nefropati Hastaları Örnek Anket Formu

DM OLUP NEFROPATİSİ OLAN GRUP SORGULAMA KRİTERLERİ

Adı Soyadı			
Hasta numarası			
Yaşı			
Cinsiyeti			
Vücut Ağırlığı	kg		
Boy	cm		
BMI	<20❒	20-24.9❒	≥25❒
Varsa Hastalıkları	Hipertansiyon: 1) var 2) yok KVH öyküsü: 1) var 2) yok Diğer:		
SKB/DKB (mmHg)			
Sigara Kullanımı	Var❒ Süre?:	Yok❒	
Alkol Kullanımı	Var❒ Süre?:	Yok❒	
Ailede DM Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
Ailede T2DM Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
Ailede ESRD Öyküsü	Var❒ Kimde?:	Yok❒	
T2DM Tanı Yaşı			
Toplam T2DM Süresi			
Diyabetik retinopati	Var❒ Yok❒		
Diyabetik nöropati	Var❒ Yok❒		
Serebrovasküler olay	Var❒ Yok❒		
HbA1c (%)			
eGFR (CKD-EPİ)			
Serum kreatinin (mg/dL)			
Trigliserit (mg/dL)			
Toplam Kolesterol (mg/dL)			
LDL (mg/dL)			
HDL (mg/dL)			
BUN (Kandaki üre azotu) (mg/mL)			
İdrar albümin			
İdrar kreatinin			
İdrar albumin (mg)/kreatinin (gr) [ACR]			
24 saatlik idrarda protein (gr/gün)			
Almakta olduğu tedavi	1-Oral antidiyabetik(OAD) 2-İnsulin 3- OAD+insulin		

EK 7. Ayrıntılı İstatistiksel Analiz Sonuçları

Üç Grup Arasındaki Yaş Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki yaş dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Yaş	1	24,57	24,567	60,7	1.1e-11 ***
Kalanlar	90	36,42	0,405		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki yaş dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Üç Grup Arasındaki Cinsiyet Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Cinsiyet	1	0,56	0,5622	0,837	0,363
Kalanlar	90	60,43	0,6714		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir

Üç Grup Arasındaki Kilo Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki kilo dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Kilo	1	3,39	3,387	5,329	0,0233
Kalanlar	89	56,57	0,636		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki kilo dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

EK 7'nin devamı

Üç Grup Arasındaki Boy Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki boy dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Boy	1	1,02	1,0210	1,55	0,216
Kalanlar	88	57,97	0,6587		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki BMI Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki BMI dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
BMI	1	1,85	1,8500	2,849	0,095
Kalanlar	88	57,14	0,6493		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki Diğer Hastalıkların Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki diğer hastalıkların dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Diğer hastalıklar	1	24,98	98	62,44	6.5e-12 ***
Kalanlar	90	36,01	0,40		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki diğer hastalıkların dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Üç Grup Arasındaki SBP Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki SBP dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
SBP	1	12,81	12,807	23,92	4.9e-06 ***
Kalanlar	82	43,90	0,535		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki SBP dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

EK 7'nin devamı

Üç Grup Arasındaki DBP Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki DBP dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
DBP	1	0,19	0,1931	0,280	0,598
Kalanlar	82	56,51	0,66891		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki Sigara İçme Alışkanlığı Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki sigara içme alışkanlığı dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Sigara içme	1	0,09	0,0947	0,140	0,709
Kalanlar	90	60,89	0,6766		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki Alkol Tüketimi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki alkol tüketimi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Alkol	1	0,00	0,0010	0,001	0,970
Kalanlar	89	59,96	0,6737		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki Aile Diyabet Geçmişi Dağılımı için İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki aile diyabet geçmişi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
DM Geçmişi	1	0,40	0,3959	0,576	0,451
Kalanlar	62	42,59	0,6869		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Grup Arasındaki Aile Tip II Diyabet Geçmişi Dağılımı için İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki aile Tip II diyabet geçmişi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
T2 Geçmişi	1	0,50	0,5021	0,722	0,398
Kalanlar	74	41,45	0,6952		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki Aile ESRD Geçmişi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki aile ESRD geçmişi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
ESRD	1	0,04	0,0387	0,054	0,816
Residuals	74	52,63	0,7112		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

İki Grup Arasındaki Tip II Diyabet Tanı Yaşı Dağılımı İçin İstatistiksel Analizi

Varyans analizi tablosu

H_0: İki gruptaki Tip II diyabet tanı yaşı dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Yaş	1	1,121	1,1209	4,701	0,0343.
Kalanlar	57	13,591	0,2384		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. İki gruptaki Tip II diyabet tanı yaşı dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki Grup Arasındaki Tip II Diyabet Süresi Dağılımı İçin İstatistiksel Analizi

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki Tip II diyabet süresi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Süre	1	0,77	0,7705	3,15	0,0813
Kalanlar	57	13,94	0,2446		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

İki Grup Arasındaki Diyabetik Retinopati İnsidansı Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: İki gruptaki diyabetik retinopati insidansı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Retinopati	1	4,272	4,272	23,56	1.04e-05***
Kalanlar	55	9,974	0,181		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. İki gruptaki diyabetik retinopati insidansındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki Grup Arasındaki Diyabetik Nöropati İnsidansı Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: İki gruptaki diyabetik nöropati insidansı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Nöropati	1	0,101	0,1008	0,393	0,533
Kalanlar	59	15,145	0,2567		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

İki Grup Arasındaki Serebrovasküler Olay İnsidansı Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki serebrovasküler olay insidansı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
C. olay	1	0,064	0,06428	0,25	0,619
Kalanlar	57	14,681	0,25757		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Grup Arasındaki HbA1c Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki HbA1c dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
HbA1c	1	29,16	29,16	83,22	2.3e-14***
Kalanlar	88	30,84	0,35		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki HbA1c dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki Grup Arasındaki eGFR (CKD-EPI) Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki eGFR (CKD-EPI) dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
eGFR	1	0,1178	0,1178	0,413	0,539
Kalanlar	8	2,2822	0,2853		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki Serum Kreatinin Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki serum kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
S. Kreat.	1	10,23	10,235	18,66	4.13e-05 ***
Kalanlar	87	47,72	0,549		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki serum keatinin düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

EK 7'nin devamı

Üç Grup Arasındaki Trigliserit Düzeyleri İÇİN İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki trigliserit düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Trigliserit	1	4,47	4,465	7,377	0,00804**
Kalanlar	83	50,24	0,605		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki trigliserit düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Üç Grup Arasındaki Toplam Kolesterol Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki toplam kolesterol düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Kolesterol	1	1,78	1,7753	2,741	0,102
Residuals	82	53,12	0,6478		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki LDL Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki LDL düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
LDL	1	0,94	0,9352	1,439	0,234
Kalanlar	83	53,96	0,6501		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Grup Arasındaki HDL Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki HDL düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
HDL	1	2,67	2,6681	4,226	0,045 *
Residuals	81	51,14	0,6313		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki HDL düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

EK 7'nin devamı

Üç Grup Arasındaki BUN Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki BUN düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
BUN	1	8,30	8,303	14,19	0,000319***
Kalanlar	78	45,65	0,585		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki BUN düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Üç Grup Arasındaki İdrar Albümin Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki idrar albümin düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
U. Albümin	1	4,134	4,134	8,938	0,00405 **
Kalanlar	60	27,753	0,463		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki idrar albümin düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Üç Grup Arasındaki İdrar Kreatinin Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki idrar kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
U. Kreat.	1	3,079	3,0789	6,25	0,0153 *
Kalanlar	58	28,571	0,4926		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki idrar kreatinin düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

EK 7'nin devamı

Üç Grup Arasındaki UACR Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki UACR düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
UACR	1	9,108	9,108	23,43	9,96e-06 ***
Kalanlar	58	22,542	0,389		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç gruptaki UACR düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

İki Grup Arasındaki 24 Saatlik İdrar Protein Düzeyi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki 24 saatlik idrar protein düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
24-H U.P.	1	0,214	0,2140	0,902	0,348
Kalanlar	42	9,968	0,2373		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotipin Kontrol Grubu, Diyabet Grubu veya Diyabetik Nefropati Grubunda Olunmasına Yönelik İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki grup türü dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Grup	1	0,008	0,00844	0,031	0,861
Kalanlar	90	24,644	0,27382		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki Yaş Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki yaş dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Yaş	1	0,176	0,176	0,647	0,423
Kalanlar	90	24,476	0,272		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Cinsiyet Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Cinsiyet	1	0,021	0,0214	0,078	0,78
Kalanlar	90	24,631	0,2737		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Kilo Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotiptei kilo dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Kilo	1	0,121	0,1211	0,449	0,505
Kalanlar	89	24,011	0,2698		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Boy Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki boy dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Boy	1	0,421	0,4207	1,597	0,21
Kalanlar	88	23,179	0,2634		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki BMI Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki BMI dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
BMI	1	0,005	0,00541	0,02	0,887
Kalanlar	88	23,595	0,26812		

p-değeri> 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Diğer Hastalıkların Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki diğer hastalıklar dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Diğer hastalıklar	1	0,02	0,02042	0,075	0, 857
Kalanlar	90	24,63	0,27369		

p-değeri> 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki DBP Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki DBP dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
SBP	1	0,001	0,00127	0,004	0,947
Kalanlar	82	23,558	0,28730		

p-değeri> 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki SBP Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki SBP dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
SBP	1	1,299	1,2987	4,785	0,0316 *
Kalanlar	82	22,261	0,2715		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç genotipteki SBP düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki Sigara İçme Alışkanlıkları Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki sigara içme alışkanlıkları dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Sigara içme	1	0,352	0,3522	1,304	0,256
Kalanlar	90	24,300	0,2700		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Alkol Tüketimi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki alkol tüketimi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Alkol	1	0,094	0,0939	0,341	0,56
Kalanlar	89	24,478	0,2750		

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Aile DM Geçmişi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki aile DM geçmişi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
DM Geçmişi	1	0,003	0,00258	0,008	0,928
Kalanlar	62	19,357	0,31221		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Aile Tip II DM Geçmişi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç gruptaki aile Tip II DM geçmişi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
T2 Geçmişi	1	0,083	0,08275	0,337	0,563
Kalanlar	74	18,167	0,24550		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki Aile ESRD Geçmişi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki aile ESRD geçmişi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
ESRD	1	0,242	0,2419	0,3837	0,363
Residuals	74	21,390	0,2890		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Tip II DM Tanı Yaşı Dağılımı İçin İstatistiksel Analizi

Varyans analizi tablosu

H_0: İki genotipteki Tip II DM tanı yaşı dağılımı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
T2D D.A.	1	0,113	0,1131	0,493	0,485
Kalanlar	57	13,073	0,2294		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Tip II DM Süresi Dağılımı İçin İstatistiksel Analizi

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki Tip II DM süresi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
T2D S.	1	0,172	0,1717	0,752	0,39
Kalanlar	57	13,015	0,2283		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Diyabetik Retinopati İnsidansı Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki diyabetik retinopati insidansı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
D.Retinopati	1	0,027	0,02666	0,117	0,74
Kalanlar	55	12,535	0,22790		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki Diyabetik Nöropati İnsidansı Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki diyabetik nöropati insidansı istatistiksel olarak benzerdir

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
D. Nöropati	1	0,375	0,3572	0,1649	0,204
Kalanlar	59	13,428	0,2276		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Serebrovasküler Olay İnsidansı Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki serebrovasküler olay insidansı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
C. olay	1	0,653	0,6531	2,97	0,0902
Kalanlar	57	12,533	0,2199		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki HbA1c Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki HbA1c dağılımı, istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
HbA1c	1	0,00	0,00017	0,001	0,979
Kalanlar	60	13,87	0,23118		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki eGFR Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki eGFR dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
eGFR	1	0,3155	0,31549	4,318	0,0713
Kalanlar	8	0,5845	0,07306		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki Serum Kreatinin Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki serum kreatinin dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
S. Kreat.	1	0,169	0,1695	0,618	0,434
Kalanlar	87	47,72	0,549		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Trigliserit Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki trigliserit dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Trigliserit	1	0,333	0,3328	1,207	0,275
Kalanlar	83	22,891	0,2758		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki Toplam Kolestrol Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki toplam kolestrol düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
Kolesterol	1	0,699	0,6990	0,661	0,107
Kalanlar	82	21,539	0,2627		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki LDL Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki LDL düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
LDL	1	0,065	0,06478	0,232	0,631
Kalanlar	83	23,159	0,27209		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki HDL Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki HDL düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
HDL	1	0,961	0,9614	3,594	0,0615
Kalanlar	81	21,665	0,2675		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki BUN Düzey Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki BUN düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
BUN	1	0,005	0,00512	0,018	0,895
Kalanlar	78	22,795	0,29224		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki İdrar Albümin Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki İdrar Albümin Düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
U. Albümin	1	0,113	0,1128	0,371	0,545
Kalanlar	60	18,229	0,3038		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki İdrar Kreatinin Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki İdrar Kreatinin Düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
U. Kreat.	1	0,249	0,2486	0,804	0,374
Kalanlar	58	17,935	0,3092		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

EK 7'nin devamı

Üç Genotip Arasındaki UACR Düzeyleri İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki UACR Dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
UACR	1	0,219	0,2188	0,707	0,404
Kalanlar	58	17,964	0,3097		

p-değeri>0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi kabul edilmiştir.

Üç Genotip Arasındaki 24 saatlik İdrar Protein Düzeyi Dağılımı İçin İstatistiksel Analiz

Varyans analizi tablosu

H_0: Üç genotipteki 24 saatlik İdrar Protein Düzeyi dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

	Df	Top Sq	Ort Sq	F değeri	Pr(>F)
24-H U.P.	1	1,955	1,9550	9,36	0.00385 **
Kalanlar	42	8,772	0,2089		

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

p-değeri< 0,05 olduğu için, H_0 sıfır hipotezi reddedilmiştir. Üç genotipteki 24 saatlik idrar protein düzeyi düzeyleri dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

ACACB Geni rs2268388 Polimorfizminin Genotip Dağılımları Ki-Kare Testi

	Değer	df	Asymp. Sig. (2-yönlü)
Pearson Ki-Kare	3,881	4	0,422
Olabilirlik Oranı	4,610	4	0,330
Lineer-Lineer İlişkisi	0,031	1	0,860
Geçerli Durum Sayısı	92		

EK 7'nin devamı

ACACB geni rs2268388 Polimorfizminin Genotip Dağılımları

			rs2268388			Toplam
			CC	CT	TT	
Grup	Diyabetik Nefropati	Count	21	9	1	31
		Expected Count	23,3	6,7	1,0	31,0
		% within grup	67,7%	29,0%	3,2%	100,0%
		% within rs2268388	30,4%	45,0%	33,3%	33,7%
		% of Total	22,8%	9,8%	1,1%	33,7%
	Diyabet-	Count	26	5	0	31
		Expected Count	23,3	6,7	1,0	31,0
		% within grup	83,9%	16,1%	0,0%	100,0%
		% within rs2268388	37,7%	25,0%	0,0%	33,7%
		% of Total	28,3%	5,4%	0,0%	33,7%
	Kontrol	Count	22	6	2	30
		Expected Count	22,5	6,5	1,0	30,0
		% within grup	73,3%	20,0%	6,7%	100,0%
		% within rs2268388	31,9%	30,0%	66,7%	32,6%
		% of Total	23,9%	6,5%	2,2%	32,6%
Toplam		Count	69	20	3	92
		Expected Count	69,0	20,0	3,0	92,0
		% within grup	75,0%	21,7%	3,3%	100,0%
		% within rs2268388	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	75,0%	21,7%	3,3%	100,0%

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Hasta türü	Yaş	Cinsiyet	Kilo	Boy	BMI
Hasta türü	1					
Yaş	0,6347	1				
Cinsiyet	0,0960	-0,0590	1			
Kilo	0,2379	0,2788	0,1692	1		
Boy	-0,1316	-0,2239	0,3663	-0,1716	1	
BMI	0,1771	0,3818	0,1255	0,5877	-0,0791	1
Diğer hastalıklar	0,6400	0,6414	-0,0490	0,2112	-0,3201	0,3010
SBP	0,4753	0,3510	0,0900	0,1506	0,1006	0,2049
DBP	0,0584	0,0734	0,0935	-0,0460	0,1613	0,1014
Sigara içme	-0,0394	-0,1722	0,1757	0,1466	0,0033	-0,0932
Alkol tüketimi	-0,0041	0,0972	0,1693	0,1613	-0,2996	-0,0282
Aile DM Geçmişi	-0,0960	-0,0711	-0,2797	0,0412	-0,0432	0,2193
Aile T2D Geçmişi	0,0983	0,0322	-0,1774	0,0435	-0,0547	0,2893
Aile ESRD Geçmişi	0,0271	0,1652	-0,2140	0,0376	-0,0521	0,0187
T2D Tanı Yaşı	-0,2760	0,6658	-0,1518	0,0711	-0,2738	0,1148
T2D Süresi	0,2288	0,2029	0,0969	-0,0097	0,2143	-0,0307

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Hasta türü	Yaş	Cinsiyet	Kilo	Boy	BMI
Diyabetik Retinopati	0,5476	-0,2783	0,2553	-0,0031	0,2511	-0,1955
Diyabetik Nöropati	0,0813	-0,0702	-0,1077	0,1416	0,0773	-0,0653
Serebrovasküler Olay	0,0660	0,1397	0,1085	0,3098	-0,1584	0,1379
HbA1c	-0,0812	-0,2077	-0,1518	0,3323	-0,0560	0,0161
eGFR (CKD-EPI)	-0,2422	-0,1282	0,0662	-0,7532	-0,1876	-0,5262
Serum Kreatinin Düzeyi	-0,1287	-0,2032	0,0910	-0,1040	-0,0008	-0,1564
Trigliserit Düzeyi	0,2857	0,2752	0,0524	0,3142	0,0876	0,4635
Toplam Kolesterol Düzeyi	0,1798	0,1187	-0,2381	0,1813	-0,0900	0,2050
LDL Düzeyi	0,1305	0,0832	-0,1993	0,1823	-0,1376	0,2122
HDL Düzeyi	-0,2227	-0,2112	-0,3382	-0,3620	-0,0351	-0,4567
BUN Düzeyi	0,3923	0,2581	0,2765	0,0555	-0,1383	-0,0348
İdrar Albümin Düzeyi	0,3601	0,1196	-0,0860	0,0687	-0,1721	-0,0533
İdrar Kreatinin Düzeyi	-0,3119	-0,2891	0,3875	0,1317	0,4250	0,2095
UACR	0,5365	0,2837	-0,0777	0,1293	-0,2813	0,0319
24-ssatlik İdrar Protein Testi	0,1450	0,0512	-0,3897	-0,0679	-0,0889	0,2106

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Diğer hastalıklar	SBP	DBP	Sigara içme	Alkol tüketimi	Aile DM Geçmişi
Hasta türü						
Yaş						
Cinsiyet						
Kilo						
Boy						
BMI						
Diğer hastalıklar	1					
SBP	0,4178	1				
DBP	0,1219	0,5192	1			
Sigara içme	-0,0951	-0,1447	-0,2006	1		
Alkol tüketimi	0,0957	-0,0931	-0,1151	0,2918	1	
Aile DM Geçmişi	0,0702	-0,1560	-0,1102	-0,0542	-0,0086	1
Aile T2D Geçmişi	0,1051	-0,0571	-0,0967	-0,2999	-0,1277	0,7026
Aile ESRD Geçmişi	0,0779	0,0426	-0,0540	-0,1771	-0,0572	0,1957
T2D Tanı Yaşı	0,0587	-0,1646	-0,0177	-0,1243	0,0726	-0,1941
T2D Süresi	0,2249	0,1540	0,0066	0,0724	-0,0605	0,1390

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Diğer hastalıklar	SBP	DBP	Sigara içme	Alkol tüketimi	Aile DM Geçmişi
Diyabetik Retinopati	0,1244	0,1684	-0,0662	0,1332	-0,1746	0,0743
Diyabetik Nöropati	0,2099	-0,1080	-0,1555	0,0357	0,0675	0,0142
Serebrovasküler Olay	0,2281	-0,2811	-0,1482	0,1669	0,2793	0,0808
HbA1c	0,0451	-0,3109	-0,1707	0,2422	0,1325	0,0867
eGFR (CKD-EPI)	-0,2073	-0,2786	-0,1426	-0,2371		-0,0153
Serum Kreatinin Düzeyi	-0,1196	-0,0344	0,0728	-0,0879	-0,0107	0,0867
Trigliserit Düzeyi	0,1739	0,2490	-0,1190	0,0256	0,0195	0,1869
Toplam Kolesterol Düzeyi	0,2050	0,3016	0,1208	-0,1597	-0,0510	0,0631
LDL Düzeyi	0,1676	0,2298	0,1793	-0,0993	-0,0249	0,0267
HDL Düzeyi	-0,1317	-0,0291	0,0124	-0,1799	-0,1751	-0,0974
BUN Düzeyi	0,2639	0,2907	0,0834	0,0392	0,3820	-0,1186
İdrar Albümin Düzeyi	0,0946	0,2566	-0,2866	-0,1199		0,3013
İdrar Kreatinin Düzeyi	-0,2154	-0,2221	-0,0380	0,3721		0,0557
UACR	0,2436	0,4754	-0,0988	-0,1408		0,2115
24-ssatlik İdrar Protein Testi	-0,0202	-0,1512	0,0549	-0,0415	-0,0841	0,1126

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Aile T2D Geçmişi	Aile ESRD Geçmişi	T2D Tanı Yaşı	T2D Süresi	Diyabetik Retinopati	Diyabetik Nöropati
Hasta türü						
Yaş						
Cinsiyet						
Kilo						
Boy						
BMI						
Diğer hastalıklar						
SBP						
DBP						
Sigara içme						
Alkol tüketimi						
Aile DM Geçmişi						
Aile T2D Geçmişi	1					
Aile ESRD Geçmişi	0,2191	1				
T2D Tanı Yaşı	-0,2281	0,1267	1			
T2D Süresi	0,1488	-0,0958	-0,5955	1		

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Aile T2D Geçmişi	Aile ESRD Geçmişi	T2D Tanı Yaşı	T2D Süresi	Diyabetik Retinopati	Diyabetik Nöropati
Diyabetik Retinopati	0,0000	-0,1767	-0,5207	0,4080	1	
Diyabetik Nöropati	0,0580	0,2039	-0,1744	0,1508	0,2669	1
Serebrovasküler Olay	-0,0734	0,1096	-0,0568	0,2056	0,0967	0,3113
HbA1c	0,2548	0,0417	-0,2102	0,0096	0,1273	0,2443
eGFR (CKD-EPI)	0,2991	-0,3015	-0,2581	-0,0441	-0,6575	-0,0802
Serum Kreatinin Düzeyi	-0,0714	-0,0674	-0,1540	0,0742	0,1594	-0,0478
Trigliserit Düzeyi	0,2120	0,1086	-0,1277	0,0034	0,0036	0,1499
Toplam Kolesterol Düzeyi	0,0851	0,0124	-0,1264	0,0836	0,0863	0,3270
LDL Düzeyi	-0,0014	0,0200	-0,0559	0,0239	0,0221	0,2855
HDL Düzeyi	-0,0582	0,0613	-0,1715	0,2093	0,2278	-0,0029
BUN Düzeyi	-0,1992	-0,0543	0,0014	-0,0840	0,1163	-0,0799
İdrar Albümin Düzeyi	0,2683	0,0458	-0,0881	0,1935	0,3406	-0,1828
İdrar Kreatinin Düzeyi	-0,0470	-0,2066	-0,0327	0,1752	0,2720	0,0071
UACR	0,2526	0,1330	-0,0694	0,1834	0,2416	-0,2360
24-ssatlik İdrar Protein Testi	0,2447	-0,1365	0,0324	0,0364	0,0817	-0,1733

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Serebrovasküler olay	HbA1c	eGFR (CKD-EPI)	Serum Kreatinin Düzeyi	Trigliserit Düzeyi	Toplam Kolesterol Düzeyi
Diyabetik Retinopati						
Diyabetik Nöropati						
Serebrovasküler Olay	1					
HbA1c	0,2719	1				
eGFR (CKD-EPI)		0,3373	1			
Serum Kreatinin Düzeyi	0,1387	-0,3146	-0,7915	1		
Trigliserit Düzeyi	-0,0941	0,0580	-0,4757	-0,1366	1	
Toplam Kolesterol Düzeyi	0,0008	-0,0206	0,0809	-0,0764	0,3161	1
LDL Düzeyi	0,0794	-0,0468	0,2221	-0,0374	0,1342	0,9343
HDL Düzeyi	-0,1749	0,1100	0,7000	-0,0197	-0,4812	0,1981
BUN Düzeyi	0,2382	-0,1408	0,3823	0,0083	0,0555	0,0184
İdrar Albümin Düzeyi	-0,0456	-0,1720	-0,9982	-0,0415	-0,0203	0,0888
İdrar Kreatinin Düzeyi	-0,0203	0,1455	-0,5575	-0,0254	0,1577	0,0551
UACR	-0,0597	-0,2396	-0,9188	-0,0424	0,0186	0,1341
24-ssatlik İdrar Protein Testi	-0,1075	0,2025	0,4809	-0,1603	0,1717	0,1167

EK 7'nin devamı

Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	LDL Düzeyi	HDL Düzeyi	BUN Düzeyi	İdrar Albümin Düzeyi	İdrar Kreatinin Düzeyi	UACR
Diyabetik Retinopati						
Diyabetik Nöropati						
Serebrovasküler Olay						
HbA1c						
eGFR (CKD-EPI)						
Serum Kreatinin Düzeyi						
Trigliserit Düzeyi						
Toplam Kolesterol Düzeyi						
LDL Düzeyi	1					
HDL Düzeyi	0,0903	1				
BUN Düzeyi	0,0878	-0,3298	1			
İdrar Albümin Düzeyi	0,0022	0,1692	0,2930	1		
İdrar Kreatinin Düzeyi	0,0338	-0,0295	-0,1708	0,0401	1	
UACR	0,0616	0,1016	0,6558	0,8310	-0,1652	1
24-ssatlik İdrar Protein Testi	0,1353	-0,1525	-0,1386	0,1037	0,6583	-0,1037

EK 7'nin devamı

24 Saatlik İdrar Protein Düzeyleri İçin Çoklu Lineer Regresyon Sonuçları

Formül	24-Saat İdrar Protein = Cinsiyet +İdrar Kreatinin Düzeyi + ACACB Polimorfizmi			
Kalanlar :				
Dk	1Q	Ortalama değer	3Q	Maks
-128046	-25159	377	30648	103813

Katsayılar :

	Tahmin	Std. Hata	t değer	Pr(>|t|)
(bölüm)	-173962,8	42963,4	-4,049	0,001613 **
Cinsiyet	-98193,1	36037,6	-2,725	0,018445 *
İdrar Kreatinin Düzeyi	606,8	174,7	3,474	0,004598 **
ACACB Polimorfizmi	153166,1	32838,0	4,664	0,000547 ***

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Kalan standart hata: 12 serbestlik derecelerinde 66240
Çoklu R-kare: 0,8461 Ayarlanmış R-kare: 0,8076
F-istatistik: 21,99 on 3 ve 12 DF p-değeri: 3,632e-05

Tüm diğer parametrelerin 24 saatlik idrar protein düzeyi üzerindeki etkisi için Pr(>|t|) değerleri 0,05'den daha fazla olarak gözlemlenmiştir.

EK 7'nin devamı

24 Saatlik İdrar Protein Düzeyleri İçin Çoklu Lineer Regresyon Sonuçları

Formül	24-Saat İdrar Protein = Cinsiyet +İdrar Kreatinin Düzeyi + ACACB Polimorfizmi + Cinsiyet: İdrar kreatinin düzeyi + İdrar kreatinin düzeyi : ACACB Polimorfizmi

Kalanlar :

Dk	1Q	Ortalama değer	3Q	Maks
-50295	-12014	-4852	1671	99313

Katsayılar :

	Tahmin	Std. hata	t değer	Pr(>|t|)
(bölüm)	-62342,6	59004,0	-1,057	0,31556
Cinsiyet	138766,8	62574,9	2,218	0,05090 .
İdrar kreatinin düzeyi	-451,8	359,3	-1,257	0,23718
ACACB polimorfizmi	62214,4	49933,5	1,246	0,24118
Cinsiyet: ACACB polimorfizmi	-174277,5	48879,0	-3,565	0,00513 **
İdrar kreatinin düzeyi: ACACB polimorfizmi	703,3	246,4	2,854	0,01712 *

Anlamlılık kodları: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Kalan standart hata: 9 serbestlik derecelerinde 35950

Çoklı R-kare: 0,966 Ayarlanmış R-kare: 0,9433

F-istatistik: 42,62 on 6 and 9 DF p-değer: 4,163e-06

Tüm diğer parametrelerin 24 saatlik idrar protein düzeyi üzerindeki etkisi için Pr(>|t|) değerleri 0,05'den daha fazla olarak gözlemlenmiştir.

ÖZGEÇMİŞ



İsim, Soyisim : Fadwa Abdelgader M. Elmeiar
Doğum yeri ve Tarihi : Derna- LIBYA, 1987
Medeni durum : Bekar
Yabancı dil : Arapça ve İngilizce
E-mail : fadwa.miar@gmail.com

Eğitim

Lise : Al-Zahra Lisesi
Lisans : Lisans derecesi, Botanik, Fen Edebiyat Fakültesi, Omar Al Muktar Üniversitesi.

İş Deneyimi

İşyeri : Omar Al Muktar Üniversitesi
2011 / 2012 Akademik Yılı - Uygulama Öğretmeni