

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA rs5888 VE
rs4238001 SR-BI GEN VARYANTLARININ LİPİD
PROFİLİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

MEHMET FİLİZFİDAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. SADRETTİN PENÇE**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

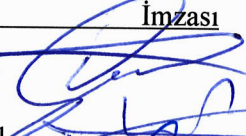




İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Mehmet FİLİZFİDAN tarafından hazırlanan "Metabolik Sendromlu Hastalarda rs5888 ve rs4238001 SR-BI Gen Varyantlarının Lipid Profiline Olan Etkisinin İncelenmesi" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

13 / 06 / 2016

Tez Sınav Jürisi

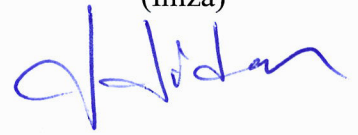
<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. İlhan YAYLIM DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Sadrettin PENÇE DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Hülya Y. AYDOĞAN DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
5.Yard. Doç. Dr. Ender ÇOŞKUNPINAR Sağ. Bilim. Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji A.D.	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Mehmet Filizfidan

(İmza)



İTHAF

Değerli hocalarım ve kıymetli aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, her konuda bana destek olan çok saygıdeğer hocam İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sadrettin Pençe'ye,

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım'a

Tez çalışmamda laboratuvar ve istatistik çalışmalarında, bilgi, tecrübe ve yardımlarını benden esirgemeyen Ozan Tiryakioğlu, Hani Alsadoni ve Sibel Şabançelebi'ye

Tezim için gerekli hasta gruplarının tanı akabinde oluşturulup ve örnek toplanmasında katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Kamile Marakoğlu ve Dr. Nisa Çetin Kargın'a

Tez çalışmam süresince yardımları ve destekleri için Prof. Dr. Oğuz Öztürk, Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan, Prof. Dr. Bedia Ağaçhan, Prof. Dr. Ş. Ümit Zeybek, Prof. Dr. Arzu Ergen ve tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına, teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 51275

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Metabolik Sendrom (MS)	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri.....	8
2.1.4. Etyopatogenez	11
SR-BI GENİ VE HDL-K METABOLİZMASI	17
2.1.5. SR Transporterları (SR Taşıyıcıları).....	17
2.1.6. SRB Gen Ailesi.....	19
2.1.7. SR-BI Gen Polimorfizmleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı	26
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
3.3. Kullanılan Gereçler	26
3.4. Kullanılan Yöntemler.....	27
3.4.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu	27
3.4.2. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon Ve Kalitesinin Tayini	28
3.4.3. SNaPshot Yöntemi ile Genotip Tayini.....	28
3.4.4. Gen Varyantlarının Tespiti.....	29

3.5. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	36
KAYNAKLAR	40
HAM VERİLER	56
FORMLAR	57
ETİK KURUL KARARI	61
PATENT HAKKI İZİNİ	62
TELİF HAKKI İZİNİ.....	63
ÖZGEÇMİŐ	64



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Metabolik Sendrom için WHO tanı kriterleri

Tablo 2-2: EGIR-1999, MS tanı kriterleri

Tablo 2-3: ATP III 2001, tanı kriterleri

Tablo 2-4: IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS ve IASO 2009, MS tanı kriterleri

Tablo 3-1: SnaPshot Multiplex Reaksiyonu PZR karışımı

Tablo 3-2: Gen varyantlarının gözleendiği bölgelerin çoğaltılması için kullanılan amplifikasyon koşulları

Tablo 3-3: PCR sonrası muamele protokolü

Tablo 3-4: Kapiller Elektroforez Sistemi

Tablo 4-1: Hasta ve Kontrol gruplarının klinik özellikleri

Tablo 4-2: Genel fenotip dağılımı (rs4238001)

Tablo 4-3: Genel fenotip dağılımı (rs5888)

Tablo 4-4: Ölçütlerin gruplara göre ortalamaları

Tablo 4-4: Ölçütlerin gruplara göre ortalamaları

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2-1: NCEP ATP III metabolik sendrom kriterleri
- Şekil 2-2: Ükelere göre metabolik sendrom prevalansı
- Şekil 2-3: Türkiye’de metaboik sendromun dört farklı yaş grubunda görülme sıklığının 2010 yılındaki durumu
- Şekil 2-4: Türkiye’de metabolik sendromun 2010 yılında coğrafi bölgelerimizdeki sıklığının erkek ve kadında karşılaştırılması
- Şekil 2-5: Ülkemizde yaş gruplarına göre metabolik sendrom sıklığı
- Şekil 2-6: Metabolik sendromlu olgularda komponentlerin görülme sıklığı
- Şekil 2-7: Ters yönde kolesterol taşınması
- Şekil 2-8: SR’lerin multidomainik yapısı
- Şekil 2-9: Kromozom 12 ve SR-BI geninin lokasyonu
- Şekil 2-10: İnsan ve rat SR-BI promotorida önemli yapısal ve düzenleyici faktörlerin dağılımı
- Şekil 2-11: SR-BI reseptörünün iki transmembran domaini ve iki sitoplazmik kuyruğu üzerindeki kritik rezidüleri ve önemli sekans motifleri olan at nalına benzetilen şematik yapısı
- Şekil 2-12: SR-BI Proteinindeki mutasyon lokalizasyonları
- Şekil 3-1: SNaPshot genotipleme yöntemi
- Şekil 3-2: rs4238001 polimorfizmi CC genotipi
- Şekil 3-3: rs4238001 polimorfizmi CT genotipi
- Şekil 3-4: rs4238001 polimorfizmi TT genotipi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MS: Metabolik Sendrom

SR-BI: Çöpçü Reseptör Sınıf B Tip 1

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

KKH: Koroner kalp hastalığı

KAH: Koroner arter hastalığı

TG: Trigliserid

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diastolik kan basıncı

VKİ: Vücut kitle indeksi

ATP III: Adult Treatment Panel III

NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey

A.B.D. : Amerika Birleşik Devletleri

EGIR: The European Group for the study of insulin resistance

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

IDF: International Diabetes Foundation (Uluslararası Diyabet Kuruluşu)

TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

LKAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz

CE: Kolesterol esteri

FC: Serbest kolesterol

oxLDL: Oksidize olmuş düşük dansiteli lipoproteinler

acLDL: Asetile olmuş düşük dansiteli lipoproteinler

LIMP-II: Lizozomal integral membran protein II

SF-1: Steroidojenik faktör-1

Ftz-F1: Fushi Tarazu faktör-1

LRH-1: Liver receptor homolog-1

LXR: Liver X receptor



ÖZET

FİLİZFİDAN, M. (2016). Metabolik Sendromlu Hastalarda rs5888 ve rs4238001 SR-BI Gen Varyantlarının Lipid Profiline Olan Etkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Metabolik sendrom insülin direnci, abdominal obezite, glukoz toleransı veya diyabet mellitus ve hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünün bir arada bulunmasıyla meydana gelmektedir. Metabolik sendrom ayrıca yüksek trigliserit ve düşük HDL ile karakterize olan dislipidemi ile de ilişkilidir. Bu hususta çevresel ve genetik etkileşimler arasında kuvvetli bir bağlantı vardır.

Kandaki HDL düzeyi ve fonksiyonların genetik belirteçlerinin bulunması neticesinde kardiyovasküler risklerin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılacağı öngörülmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda da HDL-K genetik belirteçlerinin araştırılması, bu değişimlerdeki mekanizmaların daha kolay anlaşılmasını sağlayabilir. SR-BI HDL'ye yüksek afiniteyle bağlanan ve karaciğer tarafından kolesterol esterlerinin selektif alımını düzenlemesiyle tanımlanan ilk transmembran reseptörüdür.

Çalışmamızda metabolik sendroma sahip hastalar ve sağlıklı kontrol grubu genotip dağılımları açısından karşılaştırılmış ve bu polimorfizmlerin hastalığa yatkınlığı araştırılmıştır. SR-BI geni varyantlarından rs4238001 T allelinin metabolik sendrom riskini 1,61 kat artırdığı (%95 CI=1,077-2,407; OR=1,610; Kikare=5,42; p=0,01991), heterozigot genotipe sahip kişilerde ise 1,35 kat arttığı (%95 CI: 0,739-2,468; OR=1,350; Kikare=0,95; p=0,32856) ve TT genotipine sahip kişilerde ise CC genotipine sahip kişilere göre bu riskin 2,847 kat arttığı (%95 CI: 1,191-6,804; OR= 2,847; Kikare= 5,75; p= 0,01651) belirlenmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda bu polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık üzerindeki etkisi incelendiğinde; rs4238001 polimorfizminin hastalık riskini artırdığı, rs5888 polimorfizminin ise herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, polimorfizm, diyabet, allel, genetik

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 51275



ABSTRACT

FILIZFIDAN, M. (2016). Tezin Investigation of SR-BI variants effect on lipid profile of metabolic syndrome patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. Master's Thesis. İstanbul.

The metabolic syndrome refers to co-occurrence of several cardiovascular risk factors, insulin resistance, hyperinsulinemia, abdominal obesity and hypertension. Metabolic syndrome is also associated with dyslipidemia such as hypertriglyceridemia and low HDL levels. There are strong interactions between genetic and environmental influences.

Predicting as a result of the genetic determinants of plasma HDL concentration and function would find out mechanism underlying of cardiovascular risk. Analysis of genetic determinants of HDL-C in patients with metabolic syndrome may be a more certain way to assess variations in HDL. Scavenger receptor BI (SR-BI) is the first transmembrane receptor that regulates selective intake of cholesterol esters by liver and binds to HDL with high affinity.

Taking advantage from the findings from these studies, we take aim to determine the effects of SR-BI gen variations upon proatherogenic and antiatherogenic lipid profiles in the patients of metabolic syndrome.

Patients that have metabolic syndrome and the control group were compared according to genotype distributions and the relation between disease and polymorphisms were investigated. It was found that SR-BI gene rs 42380001 T allele has raised having metabolic syndrome risk for 1.61 times; has raised 1,35 times in subjects that have heterozygote genotype and this risk has raised for 2,847 times in subjects that has TT genotype compared to subjects that has CC genotype.

As a conclusion, when the polymorphism effect on the disease has been investigated, it was found that rs4238002 polymorphism had increased the risk and it was found that rs5888 polymorphism had no effect on the disease.

Key Words: Metabolic syndrome, polymorphism, diabetes, allele, genetics.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University.
Project No. 51275.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz toleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalar neticesinde metabolik sendromun toplumumuza yönelik ciddi tehditler oluşturduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde metabolik sendrom ile ilgili en önemli çalışmalardan bir birisi olan TEKHARF çalışmasıdır. Çalışma başlangıcı olan 1990 yılında Metabolik Sendrom prevalansı %24,4 iken, bu oran 2000 yılında %36,2'ye yükselmiştir. Çalışmaya göre erkeklerdeki görülme sıklığı 40-49 yaş grubu olup, bayanlarda ise bu yaş grubunun 30-39'dan başlayarak 60-69 yaş grubuna kadar artan bir sıklıkla görüldüğü tespit edilmiştir (2). Çalışmaya göre 30 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %32,8 (erkeklerde %27, bayanlarda ise %38,6) olarak tespit edilmiştir (3). 2012 yılında yayımlanan kohort çalışmasına göre, metabolik sendrom prevalansı genelde %49,9; erkekte %45,1, kadında %54,5 olarak saptanmıştır (4).

Türk toplumunda metabolik sendromun sebep olduğu aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, sigara içimi, yüksek trigliserit ve düşük HDL-K düzeyi ile karakterize olan dislipidemi yer almaktadır. Multifaktöriyel kalıtım özelliğine sahip bu hastalıkta LDL-K düzeyi normal ya da düşük olduğunda, en önemli risk faktörü HDL-K düzeyinin düşüklüğüdür. Bu yüzden aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinin aydınlatılmasında HDL-K metabolizmasının detaylı olarak araştırılması gerekmektedir (5,6). Lipid metabolizmasında önemli etkileri olan SR-BI (Scavenger receptor class B, type I, çöpçü reseptör sınıf B, tip I), ApoA-1 (Apolipoprotein A-I) ve ABCA1 (ATP-Binding Kaset Transporter A 1) genlerinde meydana gelen mutasyonların, fare modellerinde HDL-K düzeyini düşürerek dislipidemi ve ateroskleroz riskini yükselttiği rapor edilmiştir (7).

Serum HDL kolesterol düzeyleriyle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu bilinmektedir (8). HDL'nin aterosklerozdan koruyucu en önemli fonksiyonu ise HDL aracılı ters kolesterol transportudur. HDL çevre dokulardan kolesterolü alarak makrofajlar ve arteriyel duvar dahil, karaciğere

bırakır (9). ApoA-1→pre β 1-HDL→ α -HDL (HDL3→HDL2) şeklinde HDL siklusu tamamlanır ve ters kolesterol transportu gerçekleştirilir (10).

Çöpçü reseptör BI (scavenger reseptör BI, SR-BI)'ın keşfi, ters kolesterol transportunda görevli moleküler altyapı ve bu transport sisteminin etkilediği serum HDL kolesterol seviyelerinin kontrolü üzerindeki ilgiyi artırmıştır (9). Son çalışmalarda SR-BI'ın hepatik ekspresyonunun ateroskleroz gelişimi ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (11,12,13). SR-BI'ın ateroskleroz üzerindeki koruyucu etkisi ters kolesterol transportu sürecinde lokalize olduğu hepatik hücre membranında HDL3'ü bağlayarak hücre içine alması ve bu şekilde HDL2'ye dönüşümüne katkıda bulunmasıyla gerçekleşmektedir (14,15). HDL'nin yaklaşık olarak %50 lipid (fosfolipid, ester kolesterol, serbest kolesterol ve trigliserid) ve %50 proteinden (apo AI, AII, apo C'ler ve apo E) oluşur (16). HDL'nin protein kısmının %60-70'ini (apo AI) oluşturmaktadır. Karaciğer ve barsakta sentezlenir (17). Apo A1 düzeyi kolesterol metabolizması için HDL kolesterolden daha hassas bir göstergedir (18).

SR-BI apo-B içeren lipoproteinlerin (VLDL, LDL) hücre içine alınmasında da görev almaktadır. Apo-B ve apo-E'nin SR-BI'ın ligandı olması bu lipoproteinlerin tanınmasında ve bu şekilde hücreye alınmasında etkindir (19,20,21). Webb ve arkadaşlarının yüksek yağ ve yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen transgenik farelerde yaptıkları çalışmalardan elde ettikleri bulgular, apo-B içeren lipoproteinlerin dolaşımdaki seviyelerinin SR-BI tarafından belirlendiğini göstermektedir (22).

SR-BI HDL'ye yüksek afiniteyle bağlanan ve karaciğer tarafından kolesterol esterlerinin selektif alımını düzenlediği tanımlanan ilk transmembran reseptörüdür. Daha sonra yapılan insan homolojisi çalışmalarında SR-BI'ın HDL, LDL ve VLDL bağlayabilen multilipoprotein reseptörü olduğu keşfedilmiştir (19,23). SR-BI geni 12. kromozomda yer almaktadır (24). Gen sembolü SCARB1'dir ve 13 ekzondan oluşan iki ana transkript vermektedir: Tam uzunlukta olan SR-BI transkripti ve ekzon 12' den sonra sıçrama sonucu oluşan SR-BII transkriptidir (25). SR-BI hücre yüzeyinde bulunan moleküler ağırlığı 82 kD olan 509 aminoasitlik bir glikoproteindir (26,27). SR-BI'ın en yüksek eksprese edildiği organlar kolesterol metabolizması ve steroid hormon sentezinin gerçekleştiği karaciğer, böbreküstü bezi, yumurtalık ve testistir (27). SR-BI farklı domenleri sayesinde farklı ligandları bağlayabilmektedir.

Ekzon 8'de C/T değişiminin bayan hastalarda aterojenik lipid profiline neden olarak kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırdığı ayrıca periferel damar hastalıklarının gelişiminde rol oynadığı bildirmişlerdir (28).

SR-BI varyasyonlarının bayan ve erkek hastalarda lipid düzeylerinin etkisini inceleyen araştırma bulguları farklılık göstermektedir. Bu bulgular menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Menepozal duruma göre oluşan farklılıktan östrojen seviyelerindeki değişimin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda SR-BI geninde tanımlanan östrojen cevap elemanında SR-BI ekspresyonunun östrojen tarafından düzenlendiğine işaret etmektedir (29,30). Bu yüzden çalışmamızda hasta gruplarını erkek bireylerden oluşturduk.

Ekzon 1'de meydana gelen C/T (rs 4238001) varyantı yüksek HDL ve düşük LDL ile belirgin bulunmuştur. Heterozigot allele sahip hem erkek hem bayan hastalarda LDL seviyelerinde oldukça düşük konsantrasyonlarına rastlanmıştır (31). Aminoasit değişikliğine yol açan p.Gly2Ser insidansı %10 ile %19 arasında seyretmektedir (32). Bu etkilerden dolayı, antiaterojenik özellikte olan bu varyantların metabolik sendromlu bireylerde lipid değişimi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom (MS)

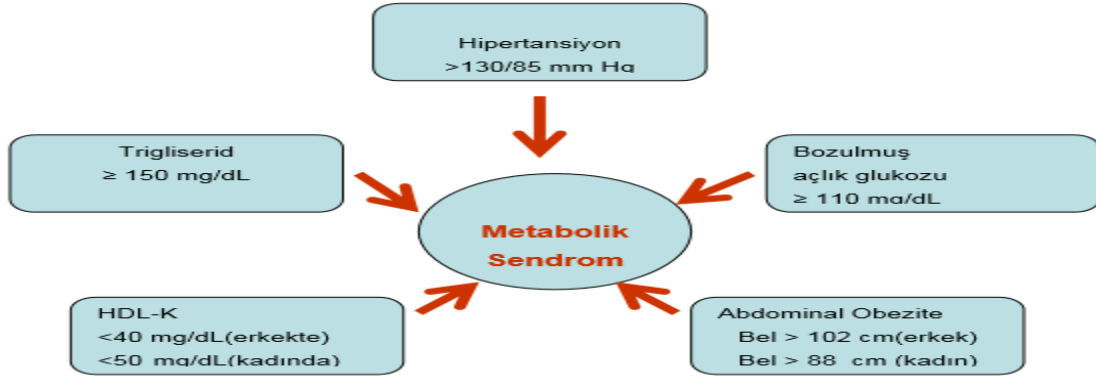
2.1.1. Tanım

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak ilk sıralarda yer almaktadır. Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde çok önemli bir risk faktörüdür (33). Metabolik sendrom kardiyovasküler risk faktörlerinin (insülin direnci ve akabinde gelişen hiperinsülinemi, abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon) bir arada olduğu klinik durumu göstermektedir (34).

Metabolik Sendrom'u 1920'li yılların başında, İsveçli hekim ve araştırmacı olan Eskil Kylin, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla karakterize olan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (35).

İlk olarak 1988 yılında Reaven tarafından, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunduğu dikkat çekilmiş ve sendrom X olarak isimlendirilen bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini artırdığı belirtilmiştir. Reaven bu faktörlerin hastada tesadüfen bir arada bulunmadığını gözlemlemiş ve bu durumun aynı metabolik bozukluklardan kaynaklandığını ileri sürerek bu tanımlamayı yapmıştır. Metabolik Sendrom temelinde insülin direnci ve akabinde gelişen hiperinsülinemi, abdominal obezite, hipertansiyon, düşük HDL-K ve yüksek TG düzeyi ile karakterize olan dislipidemi, hiperglisemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları içeren bir risk faktörleri kümesi olarak tanımlanmaktadır (36). Kaplan ve arkadaşları 1989 yılında, bu bulguları taşıyan hastalardaki klinik durumu "Ölümcül Dörtlü" (Deadly Quartet) olarak tanımlamışlardır (37).

Bu hastalık tablosu insülin direnci ve akabinde gelişen glukoz intoleransı (bozulmuş tokluk kan şekeri), hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü ile karakterize olan dislipidemiden ibaret standart kriterler olarak tanımlanmıştır. IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS ve IASO tarafından 2009 yılında yayınlanan klavuzda (38), metabolik sendrom tanımı için bu risk faktörlerinden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirmiştir (Şekil 2-1).

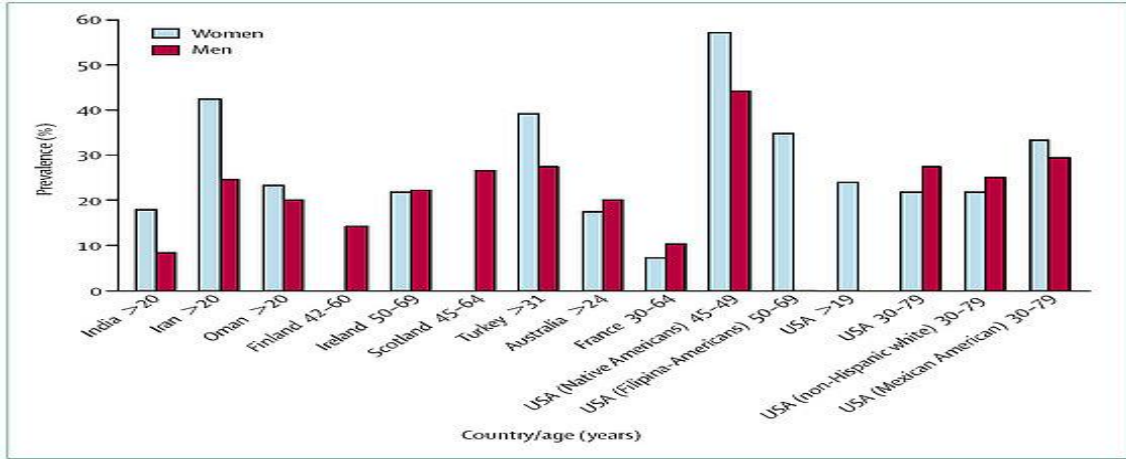


Şekil 2-1: Metabolik Sendrom Risk Kriterleri.

2.1.2. Epidemiyoloji

Metabolik sendromda modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıkları, yüksek kalori ve yağ diyetleri, sedanter yaşam tarzı ve obezite gibi etmenlerin yanında, genetik yatkınlık gibi diğer faktörler de morbidite ve mortalitede etkili olmaktadır (39,40).

Metabolik sendromun prevalansı dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde farklılık göstermekle birlikte, bu parametrelerin ilerleyen yaş ve kilo alımına bağlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Çeşitli toplumlarda Metabolik sendrom prevalansı ile ilgili farklı ölçütler kullanılarak birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (41). ATP III tanı kriterlerinin kullanıldığı NHANES III araştırmalarına göre A.B.D.' de 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendromun prevalansı %24 olarak belirlenmiştir. Kadınlar ile erkekler arasında prevalansın birbirine yakın olduğu gözlenmiştir. Prevalans yaş ile artmakta olup, 20-29 yaş gurubunda %7, 60-69 yaş gurubunda ise %44 oranındadır. (41,43,44). EGIR tarafından Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde; prevalansın erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş aralığındaki kadınlarda ise %5 ile %22 arasında olduğu rapor edilmiştir. Asya kıtası da oldukça değişken bir prevalansa sahiptir. Hindistan'daki yetişkinlerde prevalans, ATP III kriterlerine göre %31, 6 ve %41,1 gibi yüksek değerlerde rapor edilmiştir. Güneydoğu Asya'da ATP III tanımlamasına göre insanların 1/5'inden azında metabolik sendrom rapor edilmiştir. Metabolik sendrom prevalans değerleri Avrupa ve Kuzey Amerika kıtasıyla karşılaştırıldığında, Güneydoğu Asya'daki düşük prevalans değeri daha genç bir nüfusa bağlanmıştır.



Prevalence of the metabolic syndrome from ATP III definition

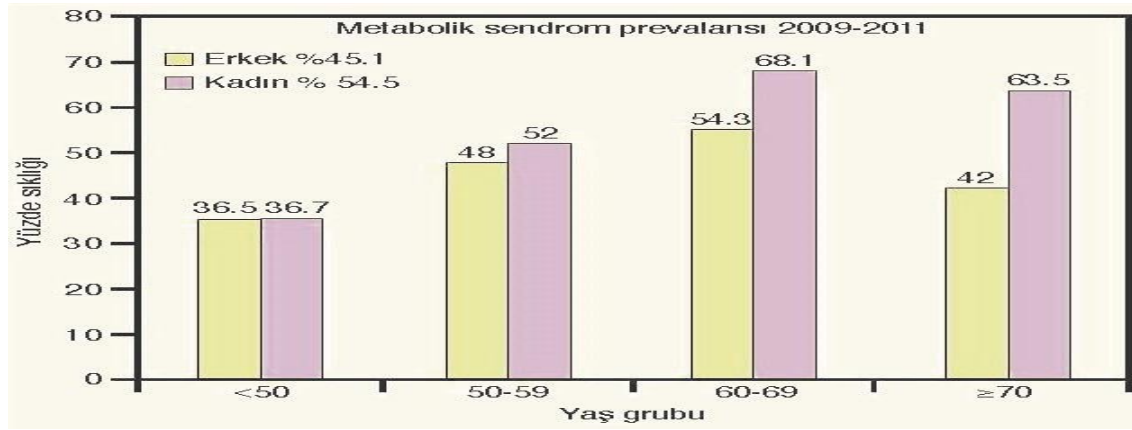
Şekil 2-2: Ülkelere göre metabolik sendrom prevalansı.

Elde edilen prevalans verilerinin farklılık göstermesi çalışma gruplarının yaşına, coğrafi bölgelere, toplumların karakteristik özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Kullanılan tanı kriterleri de prevalans değerinde farklılık oluşturabilmektedir. Örneğin WHO ve IDF kriterlerinin ATP III kriterlerine göre daha yüksek prevalans değerlerini verdiği bilinmektedir. Modern çağın getirdiği sedanter yaşam tarzının neticesinde çocukluk döneminde bile görülebilen metabolik sendromun prevalansındaki önemli artışın otuzlu yaşlarda görüldüğü, 60 yaş üzerinde ise bu parametrenin pik değerlerine ulaştığı rapor edilmiştir. Örneğin; Fransız toplumunda 30-39 yaş arasındaki bireylerde prevalans %5,6 iken, 60-64 arasındakilerde bu değer %17,5' a çıkmaktadır (45,38).

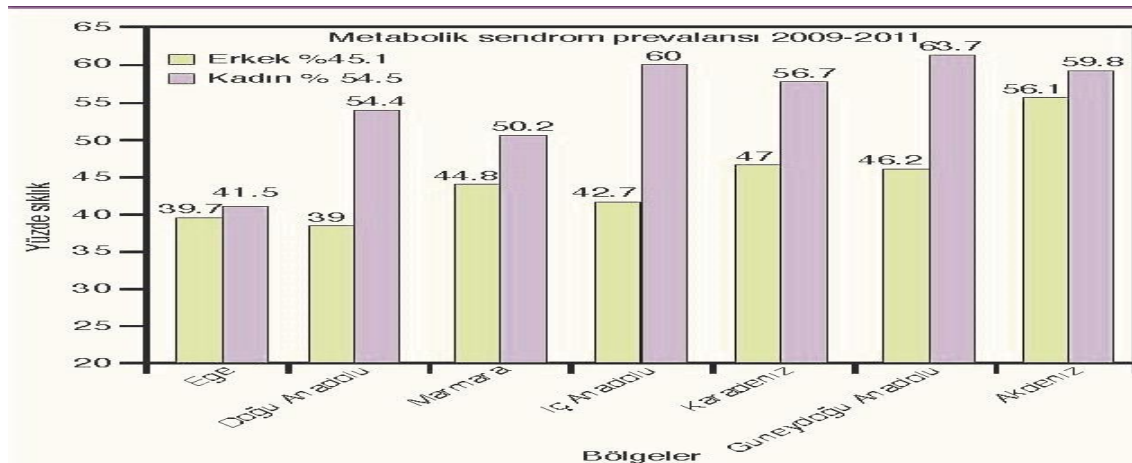
Ülkemizde yapılan çalışmalar neticesinde metabolik sendromun toplumumuza yönelik ciddi tehditler oluşturduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde metabolik sendrom ile ilgili en önemli çalışmalardan bir birisi TEKHARF çalışmasıdır. Çalışma başlangıcı olan 1990 yılında metabolik sendrom prevalansı %24,4 iken, bu oran 2000 yılında %36,2' ye yükselmiştir. Çalışmaya göre erkeklerdeki görülme sıklığı 40-49 yaş grubu olup, bayanlarda ise bu yaş grubunun 30-39' dan başlayarak 60-69 yaş grubuna kadar artan bir sıklıkla görüldüğü tespit edilmiştir (2). 2012 yılında yayımlanan kohort çalışmasına göre, metabolik sendrom prevalansı genelde %49,9; erkekte %45,1, kadında %54,5 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre yaş gruplarının dağılımı Şekil 2-3'de, bölgelere göre dağılım ise Şekil 2-4 gösterilmiştir. 60-69 yaşına kadar artış gösteren metabolik sendrom sıklığı, ilerleyen yaşlarda 1/10 kadar azaldığı gözlenmiştir. Genel prevalansta Ege bölgesi en düşük iken, Karadeniz bölgesi ile güney bölgelerimizde ise yüksektir. Kırk yaş ve üzerindeki bireylerde %53 olan metabolik sendrom sıklığının,

son on yılda ılımlı bir şekilde yükselmesi ve coğrafi bölgelere göre farklılaştığı tespit edilmiştir.

Halkımızda metabolik sendrom prevalansının değişimlerine dair değerlendirme yaparken, orta ve ileri yaştaki bireylerin yarısında metabolik sendrom bulunduğu ve bu bulgunun son on yılda ılımlı bir şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir. Bölgesel farklılıkların kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte, düzensiz beslenme ve sedanter yaşam ile ilgili olan abdominal obezitenin belirleyici bir faktör olabileceği öngörülmektedir. Bölgeler arasındaki metabolik sendrom prevalansı ile kardiyovasküler hastalıkların insidans dağılımı genel olarak uyumlu olduğu söylenebilir (4,46).



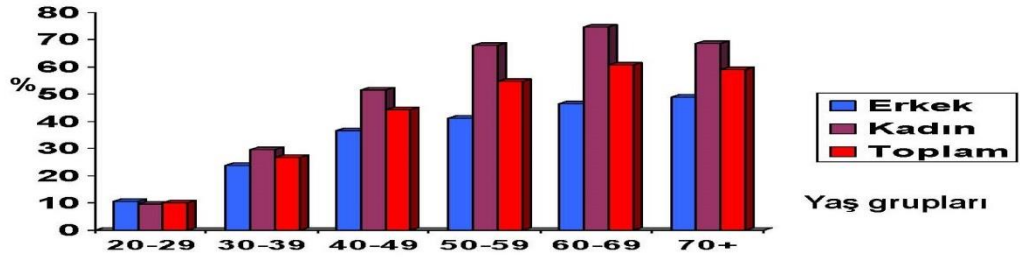
Şekil 2-3: Türkiye’de metabolik sendromun dört farklı yaş grubunda görülme sıklığının durumu. Otuz yaş ve üzerindeki genel prevalans erkekte %49,6, kadında %54,5’tir (36).



Şekil 2-4: Türkiye’de metabolik sendromun coğrafi bölgelerimizdeki sıklığının erkek ve kadında karşılaştırılması (36).

ATP III tanımlamasının kullanıldığı ve 2004 yılına ait METSAR isimli farklı bir çalışmada ise, Türkiye’de kentsel (%33,8) ve kırsal (%33,9) kesimler arasında metabolik sendrom sıklığı benzerlik gösterirken yaşla birlikte arttığı görülmüştür. 20-29 yaş

grubundaki erkeklerde prevalans %10,7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49'a ulaşmaktadır. 20-29 yaş grundaki bayanlarda ise %9,6 oranında görülen metabolik sendrom sıklığı 60-69 yaş grubunda %74,6 gibi ciddi oranlara ulaşmaktadır. Dünyanın çeşitli bölgelerinden alınan verilerle karşılaştırılma yapıldığında, Türkiye'deki metabolik sendrom prevalansının oldukça yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 2-1) (43,47,48,49,50).



	ERKEK	P	KADIN	P	GENEL	P
20-29	10.7	<0.001	9.6	<0.001	10.2	AD
30-39	23.9		29.7		26.8	0.033
40-49	36.7		51.6		44.4	<0.001
50-59	41.1		67.9		54.7	<0.001
60-69	46.6		74.6		60.8	<0.001
70+	49		68.6		59.1	0.005
GENEL	28		39.6		33.9	<0.001

ŞEKİL 2-5: Ülkemizde yaş gruplarına göre metabolik sendrom sıklığı (48).

2.1.3. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri

Metabolik sendromun tarihsel süreci boyunca elde edilen veriler eşliğinde, çeşitli tanı kriterleri bildirilmiştir. Kavram kargaşasını giderebilmek adına çeşitli kuruluşlar tarafından metabolik sendrom tanı kriterleri oluşturulmuştur (44).

Metabolik sendromun ciddi bir morbidite nedeni olması ve giderek artan sıklığı sonucunda 1998 yılında WHO, metabolik sendromu oluşturan parametreler için birleştirici faktörün insülin direnci olduğunu vurgulayarak tanı için şart koşturmuştur. Belirlenen kriterlerde, tanı için insülin direnci yanında hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve mikroalbumineri kriterlerinden en az ikisinin olması gerekliliğini belirtmiştir. Tip 2 diyabet hastalarında da belirtilen tanı kriterlerinin olması durumunda, bu hastalarda metabolik sendrom kavramının kullanılabilmesi ifade edilmiştir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT), tip 2 diyabet ya da hiperinsülinemik/öglisemik şartlarda bozulmuş glukoz kullanımı insülin direncinin kanıtları olarak sunulmuştur. Metabolik sendromda yapılan ilk tanımlama olmasına rağmen WHO'nun tanımlama kriterlerinin bilimsel çalışmalar dışında pratik yaşamda uygulama zorluğu sebebiyle fazla kabul görmemiştir (47,51,52).

Tablo 2-1: MS için WHO tanı kriterleri.

Aşağıdaki klinik durumların biri ile insülin direnci tanısı:	Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:
<ul style="list-style-type: none"> • Tip 2 DM (+) • BAG • BGT 	<ul style="list-style-type: none"> • Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg • Trigliserid ≥ 150 mg/dL • HDL erkekte < 35, kadında < 39 mg/dL • Vücut Kitle İndeksi (VKİ) > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.9; kadında > 0.85 • Üriner albumin atılımı (≥ 20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g)

Burada BAG (Bozulmuş açlık glikozu): Açlık kan şekeri değerinin 110-126 mg/dL olması; BGT (bozulmuş glikoz toleransı): 75 gr. glikoz ile yapılan OGTT' nin 2. saatinde ölçülen kan şekeri değerinin 140-200 mg/dL arasında olması gerekir (47).

Avrupa'da 1999 yılında, EGIR tarafından benzer parametrelerle farklı bir tanımlama önerilmiştir. EGIR "İnsülin Direnci Sendromu" terimini kullanarak insülin direncini ana sebep olarak görmüş ve glukoz tolerans testinin önemine dikkat çekmiştir. Diyabetli bireyler sendromun dışında tutulmuş ve obezite yerine abdominal obezite kriterlere eklenmiştir. Sendromun tanısı için yüksek insülin seviyesine risk faktörlerinden (bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, hipertrigliseridemi/düşük HDL-K veya abdominal obezite) iki tanesinin eşlik etmesi yeterli görülmüştür. Ayrıca, insülin direncinin belirlenmesinde açlık insülin seviyesinin ölçümü, obezitenin belirlenmesinde ise bel çevresinin ölçümü yeterli görülmüştür. Bu tanımlama da pratik yaşamda uygulama zorluğu sebebiyle kabul görmemiştir (52,53).

Tablo 2-2: EGIR-1999, MS Tanı Kriterleri (54).

<ol style="list-style-type: none"> 1) Açlık insülin düzeyi yüksekliği ve, 2) Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası; <ol style="list-style-type: none"> a. Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya Bozulmuş açlık glikozu (BAG) b. Arteriyel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak c. Trigliserid ≥ 200 mg/dL d. HDL-K < 50 mg/dL veya dislipidemi tedavisi alıyor olmak e. Bel çevresi erkek için ≥ 94 cm. kadın için ≥ 80 cm.

NCEP-ATP III tarafından 2001 yılında metabolik sendrom için yeni bir tanımlama klavuzu hazırlanmıştır. WHO ve EGIR' e göre daha az glikoz merkezli olan bu tanımlamada, tanı kriterlerinde insülin direnci tespitinin zorunluluğunu kaldırmıştır. ATP III tanımlamasında abdominal obezite, yüksek kan basıncı, trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ile karakterize olan dislipidemi ve açlık hiperglisemisi kriterlerinden en az üç tanesinin varlığını yeterli bulmuştur. Bu değerlerin farklı coğrafyadaki toplumlarda (örn. Güney Asya) değişebileceği vurgulanmıştır. ATP III ek olarak, tip 2 diyabetli bireylere de metabolik sendrom tanısının konulabileceğini belirtmiştir. ATP III günlük yaşamda pratik uygunabilirliği sebebiyle en çok kabul gören tanımlamadır (53,55).

Tablo 2-3. ATP III 2001, MS Tanı Kriterleri.

<u>Risk Faktörü</u>	<u>Tanımlayıcı Sınır Değer</u>
Abdominal Obezite	Bel çevresi
Erkek	• > 102
Kadın	> 88
Trigliserid	• ≥ 150 mg/dL
HDL-Kolesterol	
Erkek	• < 40 mg/dL
Kadın	• < 50 mg/dL
Kan Basıncı	• ≥ 130/ 85 mmHg
Açlık Glikozu	• ≥ 110 mg/dL

AACE 2003 yılında yayınladığı bildiriye EGIR'e benzer bir şekilde insülin direnci üzerinde durmuştur. İnsülin direncinin eşlik ettiği tip 2 diyabet ya da aterosklerotik kardiyovasküler hastalık geçmişi, polikistik over sendromu veya hiperinsülinemi gibi klinik durumlardan en az birinin olması şart koşulmuş, bunların yanında hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü veya bozulmuş glikoz toleransı kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekli görülmüştür. AACE'ye göre bir kişide tip 2 diyabet gelişmiş ise, artık metabolik sendrom terimi kullanılmamalıdır (38,55).

Metabolik sendrom için yapılan bu tanımlama çalışmaları gerek bilimsel gerekse de epidemiyolojik açıdan karmaşalar oluşturmuştur. Bu karmaşayı ortadan kaldırmak adına IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS ve IASO 2009 yılında ortak bir metabolik sendrom tanımlaması yapmışlardır. Ortak bildiriye, metabolik sendromun

klirik tanımlamasında kullanılacak risk faktörlerinin ATP III ve IDF tanımlamalarında olduğu gibi santral obezite, yüksek basıncı, dislipidemi (yüksek TG ve düşük HDL-K) olması karara bağlanmıştır. Belirtilen bu beş risk faktöründen hiçbirisi zaruri görülmeyip, en az üç tanesinin varlığı yeterli görülmüştür. Bildiride ayrıca, abdominal obezitenin önemine dikkat çekilmiş ve bel çevresi ölçümünün birincil tarama yöntemi olarak uygulanması önerilmiştir. Global düzeyde bir metabolik sendrom tanımlamasının amaçlandığı bu bildiride, bel çevresi dışında tüm parametrelerde ortak eşik değerler verilmiştir. Abdominal obezite ile ilgili parametrelerde ise farklı coğrafi bölgeler için, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık risk gelişiminin başladığı dönemdeki bel çevresi eşik değerinin saptanıp kullanılması önerilmiştir.

Ülkemizde abdominal obezite tanısında bel çevresi için hangi parametrelerin esas alınması hususunda kesinlik olmasa da iki önemli çalışmada birbirine yakın veriler elde edilmiştir. TEKHARF araştırmasında kardiyometabolik riski en iyi öngören bel çevresi eşik değerinin erkeklerde ≥ 95 cm, bayanlarda ise ≥ 88 cm olduğu bildirilmiştir. Uzunlulu ve arkadaşları tarafından diyabetik olmayan bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada insülin direnci ile kardiyometabolik riski öngörmeye en uygun bel çevresi eşik değerinin erkeklerde 93 cm, bayanlarda ise 83 cm olduğu bildirilmiştir (38,56,57,58).

Tablo 2-4: IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS ve IASO 2009, MS tanı kriterleri.

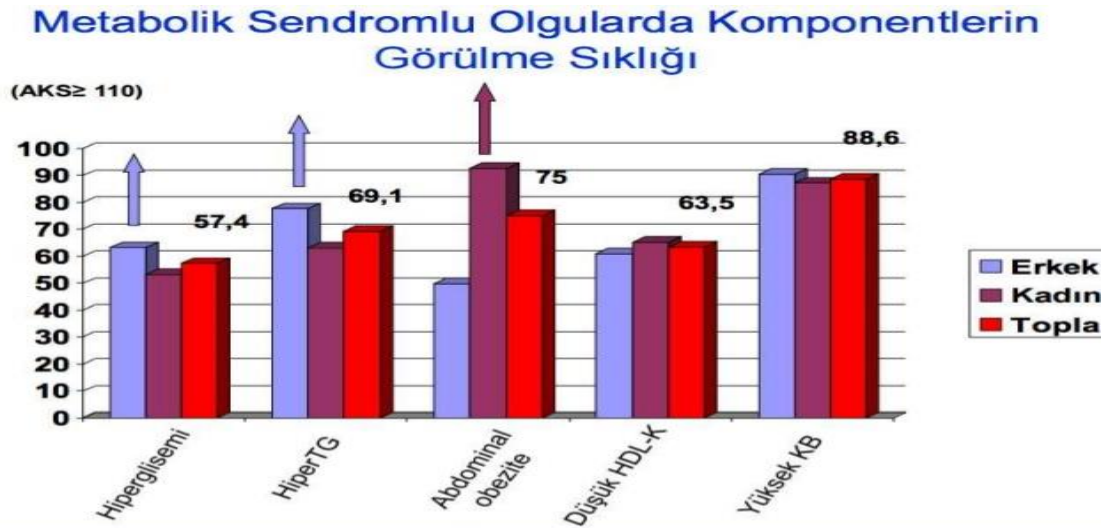
<u>Risk Faktörü</u>	<u>Tanımlayıcı Sınır Değer</u>
Artmış bel çevresi	Toplumlara özgü tanımlama
Trigliserid	• ≥ 150 mg/dL
HDL-Kolesterol	• < 40 mg/dL
Erkek	• < 50 mg/dL
Kadın	• $\geq 130/ 85$ mmHg
Kan Basıncı	• ≥ 100 mg/dL
Açlık Glikozu	

2.1.4. Etyopatogenez

Metabolik sendromun etyopatogenezinde birçok faktörün etkili olduğu gözlenmiştir. Metabolik sendromun her bir bileşeni multifaktöriyel bir hastalık olup, çevresel ve genetik bileşenleri içermektedir. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve obezitenin oluşumuna çeşitli mekanizmalar sebep olabilmektedir. Neticede bu mekanizmalarda görev alan genlerde de çeşitlilik gözlenebilmektedir.

İnsülin direnci, genetik eğilim, sedanter yaşam tarzı, sosyal stres, intrauterin gelişim geriliği, obezite, vücuttaki yağ dağılımındaki düzensizlik, yaş ve proinflatuar durum bu faktörlerdendir. Ancak, insülin direnci, obezite ve lipid profilindeki bozuklukları en önemli üç faktör olarak bilinmektedir (59,60).

İnsülin direncinde, patoloji postreseptör düzeyinde meydana gelmektedir. İnsülinin reseptörüne bağlanmasından sonra hücre içi yolaklardaki bozukluklara bağlı olarak gelişmektedir (61). Neticede, plazmadaki lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma olup, plazma TG düzeyleri artmaktadır. Diğer yandan da HDL-K yıkımı artmakta olup, hepatik glikoneogenez artmaktadır. Sonuçta karaciğer ve kaslarda glikoz intoleransı ortaya çıkmaktadır. İnsülin direncinde karaciğerde TG birikimini artıran serbest yağ asitlerinin plazmada konsantrasyonları gözlenmektedir (62,63). Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi gibi faktörlerin insülin direncinin gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Adipoz dokudan sekrete olan hormonlar, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de insülin direnci gelişmesinde etkin olan diğer faktörlerdendir (61). Metabolik sendromu gelişim sürecindeki diğer patolojik faktörlerden dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve obezitenin temelinde de insülin direnci yer almaktadır (64).



Şekil 2-6: Metabolik sendromlu olgularda komponentlerin görülme sıklığı.

Obezite metabolik sendrom sürecinde temel faktör olarak kabul edilmesinin yanı sıra, obez hastaların hepsinde bozulmuş metabolik profil ve insülin direnci saptanmamıştır (65). Obezite; hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, HDL-K düzeyinde azalma ve yüksek TG oluşumuna etki eden kardiyovasküler bir risk

faktörüdür (66). Obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişme riskini artırırken, metabolik sendromda ise kardiyovasküler hastalık riski, metabolik faktörlerin bulunmadığı obezlere kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (67). İnsülin direncine sahip olan bireylerdeki metabolik sendrom gelişiminin çeşitli fenotiplerde de tespit edilmesi için genetik çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli etnik gruplar üzerinde yapılan araştırmalar bu durumu desteklemiştir. Obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü Pima yerlilerinde; tip 2 diyabetes mellitus sıklığı artarken, hiperlipidemi veya hipertansiyon görülme sıklığının düşük olması bu duruma örnek olarak gösterilmektedir (68).

İnsülin direnci ve akabinde gelişen glikoz intoleransı, kardiyovasküler hastalıklar ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin ana sebebidir. Hiperinsülinemi ile endotel hücrelerine doğrudan bir etki olmaktadır. Bu durum da ateroskleroz riskini artırdığı gözlenmiştir. Yine etkili bir kardiyovasküler morbidite göstergesi olan mikroalbuminüri transkapiller albumin kaçağı ile ilişkili olup, endotelyal işlev kaybıyla gelişmektedir (62,69,70).

Metabolik sendromda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yükselmesinden sorumlu diğer mekanizma ise, plazmadaki yükselen TG ve azalan HDL-K düzeyleriyle gelişen dislipidemidir. Yapılan çalışmalar neticesinde kronik inflamasyonun metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olabileceği belirtilmiştir. Bu durum yüksek duyarlılıklı C reaktif proteinin yükselmesiyle (hs CRP) ile belirtilmektedir. Metabolik sendrom ile CRP arasındaki bağlantı yağ dokusundan sitokinlerin salınımı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. İnsülin direnci aşırı miktarda CRP salınımına sebep olabilir ve bu etki insülinin hepatik akut faz proteini sentezine üzerine olan etkisine bağlanmıştır. Mekanizma bütün ayrıntılarıyla tam olarak bilinmemekle birlikte, insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi ve inflamatuvar süreç, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiden sorumlu tutulmaktadır (62,70).

2.1.4.1. Metabolik Sendromda HDL-K, TG VE SR-BI Arasındaki İlişki

TEKHARF çalışmasından elde edilen verilere göre hipertrigliseridemi ve obez olmayan Türk erkeklerinin yaklaşık %53'ünde, kadınlarının ise %26'sında HDL-K düzeyi 35 mg/dl'nin altında bulunmuştur (73). Batı toplumlarından farklı olarak Türk toplumunda HDL-K ortalama 10-15 mg/dl daha düşüktür. Türk yetişkinlerinde rastlanan HDL-K düzeyleri Amerikan veya Almanlara kıyasla her iki cinsiyette de %20 oranında düşüktür (74). TEKHARF 2001/02 kohortunda erkeklerin %64'ünde,

kadınların %35'inde HDL-K düzeyleri düşük bulunmuştur (32). Türklerdeki bu HDL-K düşüklüğünün genetik kökenli olabileceği üzerinde durulmaktadır. Çünkü, TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye'nin farklı coğrafik bölgelerinde yaşayan ve değişik beslenme alışkanlığı olan Türklerde, HDL-K düşük bulunmuştur.

Aterojenik dislipidemi terimi (MS için karakteristik) lipid metabolizmasındaki anomalileri içermektedir. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Serumda trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi artmış olup, HDL kolesterol düzeyi ise azalmıştır. İnsülin direnci nedeniyle karaciğere aşırı miktarda yağ asidi gelir ve apo-B lipoprotein katabolizmasını azaltıp, trigliserid sentezini ve karaciğerden VLDL segresyonunu artırmaktadır. Kanda VLDL düzeyinin yükselmesi, VLDL ile HDL ve LDL arasında kolesterol ester transfer protein vasıtasıyla trigliserid ve kolesterol ester transferi meydana gelmektedir. LDL'de trigliserid düzeyinin yükselmesi ve bunun da hepatik lipaz enzimi ile yıkılması neticesinde LDL küçülür, aterojenik olan ve kolay bir şekilde okside olan küçük yoğun LDL oluşmaktadır. Aynı şekilde HDL de küçülüp miktarı azalır. Karaciğere yoğun miktarda gelen serbest yağ asitlerinin apo-A sentezini bozduğu bilinmektedir. Bu durum da HDL düzeyinde bir azalmaya neden olabilmektedir (75,76).

Koroner arter hastalığı ile plazmadaki HDL düzeyi arasında ters bir ilişki mevcuttur. Bundan dolayı HDL düzeyini etkileyen faktörlere yönelik genetik çalışmalar yapılmış ve HDL düzeyleri ile ilişkili anlamlı sayıda gen belirlenmiştir. Plazmadaki HDL düzeylerini etkileyen genetik faktörlerin araştırılmasında iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar;

- HDL düzeyini etkileyen faktörler ve bunlardaki bozukluklara yönelik genom taramaları,
- HDL metabolizmasını etkileyen aday genlere yönelik polimorfizm çalışmalarıdır.

HDL metabolizmasındaki moleküler mekanizmanın temelinde ters yönde kolesterol taşınması yer almaktadır. Bu sürecin ilk basamağında kolesterol 'efflux' olarak isimlendirilen ve serbest kolesterolün hücrelerden plazmaya taşınması yer almaktadır. HDL proteinleri ve bunlardan en önemlisi olan apo-A1, barsak ve karaciğerde lipitten fakir ya da hiç lipit içermeyek şekilde sentezlenir. Apo-A bunun

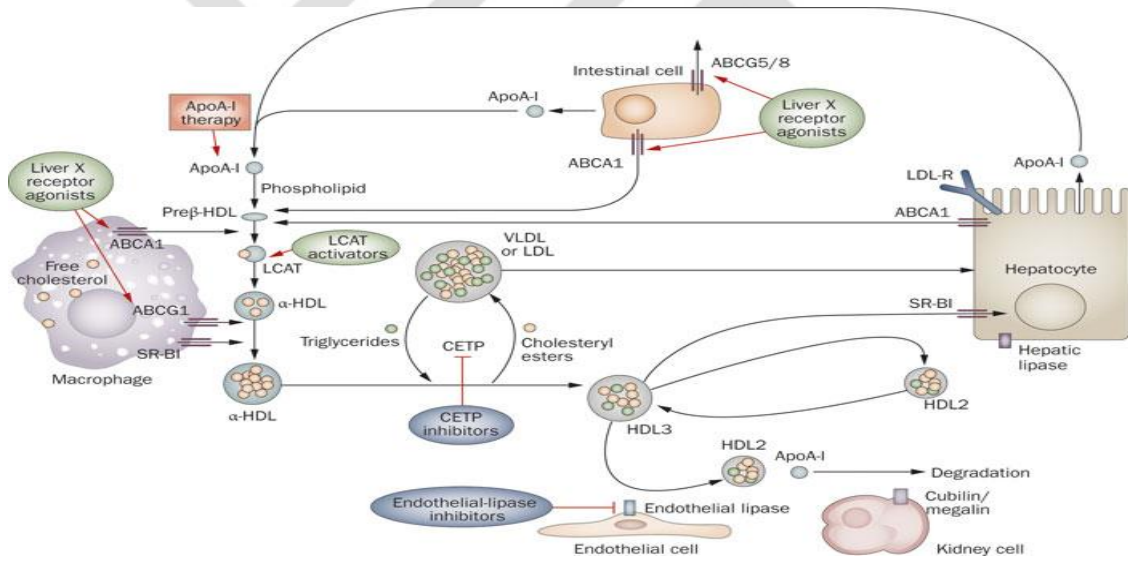
yanısına, trigliseritten zengin lipoproteinlerin lipolizi esnasında oluşur ve kana verilir. Bu proteinlere lipit aktarımı hücre tarafında lokalize olan ABCA1 proteininin aracılığıyla gerçekleşir. Bu proteinlere lipit katılmasıyla pre β -HDL partikülleri oluşur. Kolesterolün hücre içinden plazmaya gelmesiyle lipit içermeyen apoA-1 ya da lipitten fakir HDL daha da büyüyerek lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enziminin substratı olan pre β 1-HDL partiküllerine dönüşürler. Pre β 1-HDL partikülünde bulunan serbest kolesterol LCAT enzimi ile esterleşir. Esterleşmenin akabinde küresel yapıda α -HDL partiküllerinin oluşumu gözlenir. α -HDL partikülleri değişik kaynaklardan daha fazla düzeyde kolesterolü tutabilme özelliğine sahiptir. HDL partikülleri üzerinde toplanan bu kolesterol esterleri, kolesterol ester transfer protein (CETP), fosfolipidler ise fosfolipid transfer protein (PLTP) ile trigliseritlerle değiştirilirler. Trigliseritler ve fosfolipidler hepatik ve endotelial lipazlar aracılığıyla hidroliz olurlar. HDL partikülleri hepatosit ve karaciğerdeki SR-BI ile etkileşime girer ve HDL partikülündeki kolesterol esterlerinin selektif alımı gerçekleşir. Bu süreç sonucunda, partiküller yeniden şekil alarak daha küçük boyutta HDL partikülleri ve lipit içermeyen apoA-1 molekülleri oluşur ve döngü bu şekilde devam eder.

HDL metabolizmasında rol alan bu bileşikler (SR-BI, Apo-A1, ABCA1, LCAT, CETP, PLTP, hepatik/endotelial/lipoprotein lipaz) kodlayan genlerdeki polimorfizmler, plazmadaki HDL yapısını, HDL düzeyini ve HDL molekülünün işlevselliğini etkileyebilmektedir. Bu genlerin ekspresyonunun regülasyonunda görevli PPARG, PPARA ve LXR gibi genler de HDL düzeyini etkilemektedir. HDL'nin antiaterojenik özelliği ters yönde kolesterol taşınmasının yanında anti-inflamatuar, antioksidan ve antitrombotik işlevleri de içermektedir. HDL'nin ters yönde kolesterol taşıma mekanizması ile periferdeki dokularda fazla miktarda kolesterolün birikmesinin önlediği bilinmektedir (76,77).

HDL farklı yollarla karaciğere kolesterol taşınmasını gerçekleştirir. Esterleşme lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tarafından gerçekleştirilir. HDL karaciğer yüzeyindeki SR-BI reseptörüne bağlanır ve HDL partikülü yıkılmadan hepatositlere kolesterol esterleri transfer edilir (78,79). Hepatositler HDL partiküllerini endositoz ile alırlar. HDL partikülünde bulunan kolesterol KEPT tarafından trigliserit bakımından zengin lipoproteinlere aktarılır ve akabinde karaciğerde ortadan kaldırılır. Hepatik lipaz; SR-BI ile HDL etkileşimini artırarak HDL'nin kandan uzaklaştırılma düzeyini artırabilir. Böylece HDL-K kaynaklı kolesterol karaciğere boşaltıldıktan sonra safra

yolu ile sekrete edilebilmekte ya da steroid sentezi için kullanılmaktadır (80). SR-BI seçici olarak lipidlerin iki yönlü transferinde görevlidir. HDL ile LDL arasında kolesterol esteri (CE) ile serbest kolesterolün (FC) seçici transferinde, lipoproteinlere ve non-lipoproteinlere serbest kolesterol transferinde görev almaktadır (38,81). SR-BI, periferel hücrelerden HDL'ye serbest kolesterol transferinde rol alır (Ters Yönde Kolesterol Taşınımı). Bu reseptörler kaveola gibi özelleşmiş membran yapılarında yüksek düzeyde bulunmaktadır (38).

Plazma membran kaveollerinde yerleşim gösteren SR-BI reseptörü kolesterol alım ve atımı için kritik öneme sahiptir. SR-BI, HDL ile hücreler arasındaki kolesterol transferine aracılık ederken, dönüşümlü bir şekilde HDL'ye bağlanmaktadır. HDL'nin yapısındaki kolesterol düzeyi SR-BI'nin aktivitesini etkilediği tespit edilmiştir. SR-BI kolesterolce fakir HDL ile etkileştiğinde kaveollerdeki serbest kolesterolün HDL içine transferi gerçekleşmektedir (Şekil 14), (82).



Şekil 2-7: Ters yönde kolesterol taşınması.

HDL, kardiyovasküler hastalıklar bakımından bir risk faktörü olarak görülmektedir. Çevresel ve genetik etkiler arasında kuvvetli etkileşimlerin olduğu bilinmektedir. Kandaki HDL düzeylerini etkileyen ilişkili genlerin tespiti ve fenotipteki yansımaları arasında bağlantı kurulması, bu riskin altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

SR-BI GENİ VE HDL-K METABOLİZMASI

2.1.5. SR Transporterları (SR Taşıyıcıları)

Scavenger kelimesi çöpçü ya da toplayıcı anlamına gelmektedir. Yani, çeşitli artık moleküllerin ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Çöpçü reseptörler fagositoz esnasında makrofajlarla beraber çalışırlar. Makrofajlar dokuların çevresinde bulunan; apoptotik hücreleri, yabancı hücreleri ve molekülleri tanıyarak, fagosite edebilen hücrelerdir. Çöpçü reseptörler de ilk olarak makrofajlarla ilgili yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır ve çoğunlukla bu hücrelerde bulunmaktadır. Bu reseptörler endojen ve yabancı bazı moleküllere bağlanarak, apoptotik hücrelerin temizlenmesi ve doğal bağışıklıkta etkindirler (83). Bunun yanında, makrofajlar modifiye olmuş lipoproteinlerin endositozunda da etkindirler ve çöpçü reseptörler burada görev alırlar. Bu sebeple de çöpçü reseptörlerin aterogenezdeki işlevi, birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu reseptörler ilk defa 1979 yılında Brown ve Goldstein isimli araştırmacılar tarafından aterosklerotik plaklardaki lipid yüklü makrofajlar üzerinde tanımlanarak literatüre girmiştir (84).

Çöpçü reseptörler ilk olarak Brown ve Goldstein tarafından asetile LDL' nin makrofajlar tarafından hücre içine alınmasında tanımlanmışlardır (85). Bu reseptörlerin tanımlanması ilk olarak ateroskleroz ve ailesel hiperkolesterolemi çalışmalarında yapılmıştır (86). Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında, LDL partiküllerinin hücre içine alınmasından sorumlu LDL reseptöründeki mutasyon sonucunda bu reseptörde fonksiyon kaybı oluşur. Dolayısıyla bu mutasyona maruz kalan bireylerin plazma LDL seviyeleri yükselir. Neticede damar ve birçok dokuda kolesterol birikimi gözlenmektedir (87,88). Fakat, kolesterolün biriktiği dokularda ise LDL' nin hücre içine alınımı LDL reseptörü dışında farklı bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu işlemi tanımlamak üzere Goldstein ve Brown 1979 yılında yapmış oldukları çalışmalarında; asetil-LDL partiküllerinin LDL reseptörü dışında farklı bir reseptör aracılığıyla makrofaj içine alındığını ve kolesterolün bu şekilde dokularda biriktiği tezini sunmuşlardır. Bu araştırmacılar ilerleyen süreçte asetil-LDL reseptörüne bağlanan çok sayıda polianyonik ligandları tanımlamışlardır. Goldstein ve Brown kolesterol metabolizmasının regülasyonunda keşfettikleri bu çalışmalarından dolayı 1985 yılında Nobel Tıp ödülüne layık görülmüşlerdir (89).

Çöpçü reseptörlerde saflaştırma (1988), klonlama (1990) ve sınıflandırma işlemleri ilk olarak Dr. Krieger ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. İlk başlarda tip I ve tip II makrofaj reseptörleri olarak isimlendirilen bu reseptörleri, tek gen ürünlerinin splaysing (iki ucun birleşmesi) yapmasıyla alternatifleri de bulunmuştur. Tip I ve tip II makrofaj reseptörleri yerine çöpçü reseptör, sınıf A, tip I ve tip II ismi verilmiştir. Çöpçü reseptörler bakteriden viral proteinlere kadar organizmaya yabancı birçok molekülün tanımanın yanı sıra, organizmadaki birçok modifiye olmuş ve modifiye olmamış molekülleri de ligand olarak tanımaktadır (90,91,92). Bunun yanında çöpçü reseptörlerin nörodejeneratif bozuklukların patogenezinde, Ag prezentasyonunda ve immun sistemde fonksiyonel olarak etkinliği gösterilmiştir (93,94).

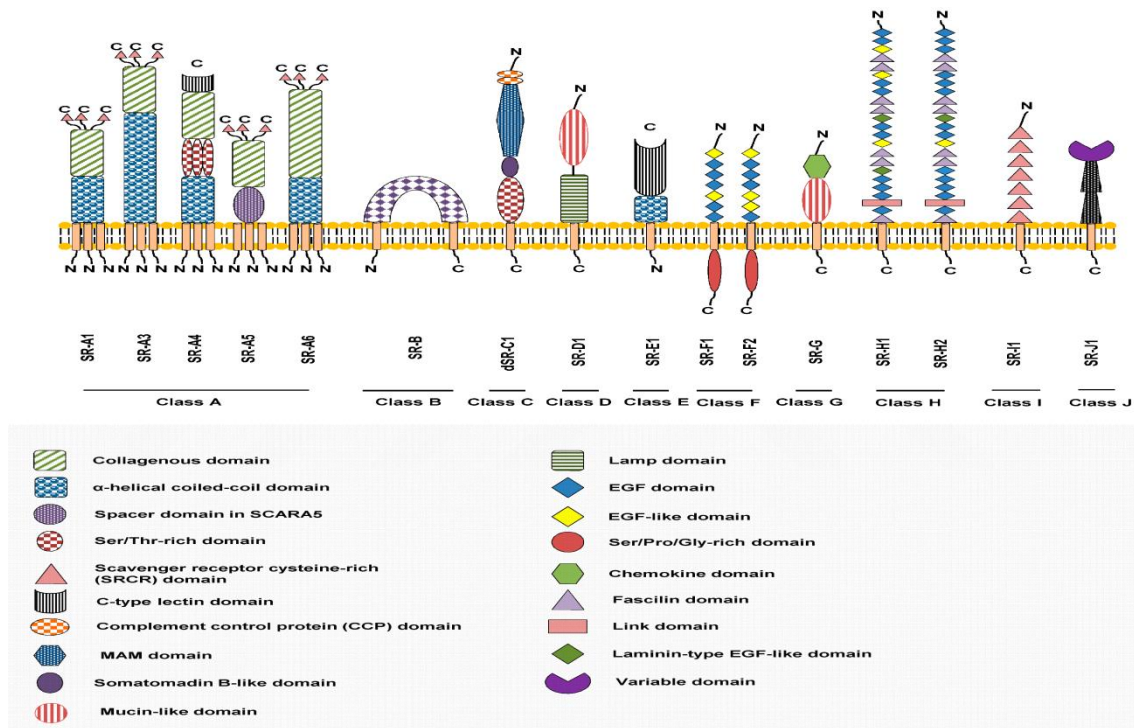
Çöpçü reseptörler; modifiye olmuş ve modifiye olmamış lipoproteinler, β -amiloid, bazı moleküler şaperonlar, modifiye ve modifiye olmamış hücreler arası matriks, glikolize proteinler, apoptotik hücreler ve bazı lipid molekülleri gibi çok sayıda liganda bağlanırlar (95,96). Çöpçü reseptörler çok sayıda ligandı bağlayan ve ekzojen ya da modifiye olmuş hedeflerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlayan hücre yüzeyi reseptörleridir. Genellikle sinyalizasyon, adhezyon, fagositoz ve endositoz gibi mekanizmalar aracılığıyla indirgenmiş ya da yabancı cisimlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar (97).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar ışığında, çöpçü reseptörler yapı ve fonksiyonları bakımından on sınıfa ayrılmaktadır (98). Çöpçü reseptörlerde sınıflandırma, yapılarındaki domainlere göre yapılmaktadır. Bu reseptörler multiligand özellikleriyle çeşitli moleküllere bağlanabilirler. Bu moleküllere örnek olarak; proteinler, lipidler, polisakkaritler, poliribonükleotitler, oksidize olmuş düşük dansiteli lipoproteinler (oxLDL) ve asetile olmuş düşük dansiteli lipoproteinler (acLDL) gösterilebilir. Ayrıca, çöpçü reseptörler kollajen, trombospondine, asbestoz gibi yabancı moleküllere de bağlanabilirler. Her SR'nin bağlanabildiği ligand bir veya birden fazla olabilir. Örneğin, B grubu reseptörlerinden CD36; trombospondine ve kollajene bağlanabildiği gibi, biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda vücudun değişen kendi moleküllerine de bağlanabilir (81).

Çöpçü reseptörlerin yapısında çeşitli domainler vardır, yani multidomainik yapı gösterirler (Şekil 2-7). Yapılarına göre çöpçü reseptörler A'dan J'ye kadar on ana gruba, bunlar da kendi içlerinde alt gruplara ayrılırlar. Çöpçü reseptörler gerek antijen

sunumunu gerekse fagositozu arttırarak, makrofajların doğal bağışıklıktaki rollerine ve ayrıca apoptotik hücrelerin fagositozunda görev yaparak doku homeostazisine de katkıda bulunurlar. Çöpçü reseptörlerin fonksiyonları çeşitlidir ve immün sistemin temel hücrelerinden olan makrofajların rollerine paralellik gösterirler. Bu fonksiyonlar;

- Endositoz ve antijen sunumu
- Adezyon
- Fagositoz
- İnflamasyonun azaltılmasıdır (99).



Şekil 2-8: SR'lerin multidomain yapısı.

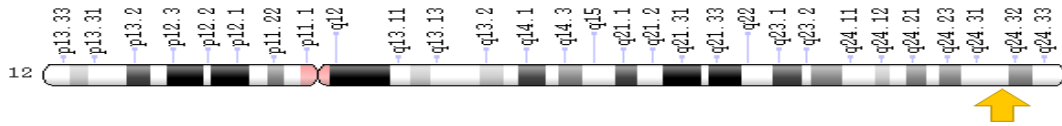
2.1.6. SRB Gen Ailesi

Çöpçü reseptör sınıf B tip I ("Scavenger Receptor Class B Type I", SR-BI), Çöpçü reseptör sınıf B tip II ("Scavenger Receptor Class B Type II", SR-BII), lizozomal integral zar protein II ("Lysosomal Integral Membran Protein II", LIMP-II) ve CD36 reseptörleri, çöpçü reseptör sınıf B ailesini oluşturmaktadır (100).

2.1.6.1. SR-BI Geni

SR-BI geni ilk olarak 1994 yılında Acton ve arkadaşları tarafından Çin hamster ovaryum hücre hattı olan Var 261 ve insan eritrolökemi hücrelerinden eş zamanlı olarak

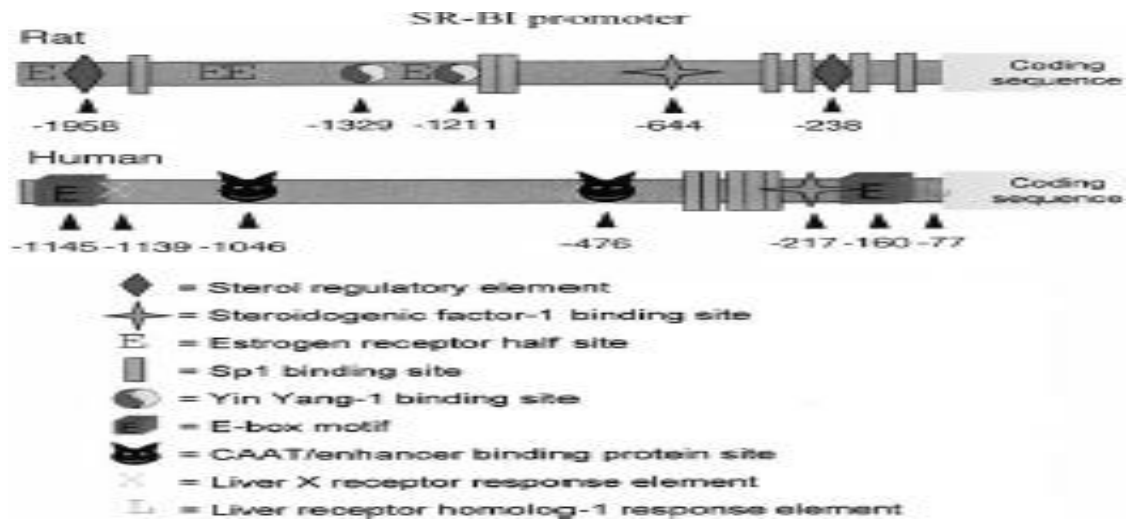
klonlanmışlardır (101,82). İnsan homoloğu olan CD36 membran proteini ailesinin bir üyesi olan CLA-1(CD-36 ve LIMPII-analog-1)'dir. Hamster ve insan proteinleri arasında %81 oranında bir dizi homolojisi benzerliğinden dolayı insan SR-BI isimlendirmesi bir süre CLA-1 olarak genel terimlendirmesi yapılmıştır (102,103).



Şekil 2-9: Kromozom 12 ve SR-BI geninin lokasyonu

SR-BI geni insanda 12.kromozomun uzun kolunda q24.31-32 lokusunda lokalizedir ve 52-204 baz çiftini kaplayan 13 ekzon içermektedir (104,105). Ekzon 1 kısa bir kodlama sekansı ve cDNA' dan transkribe olmamış 5' bölgelerinin hepsini içerirken, ekzon 13 transkribe olmamış 3' bölgelerinin hepsini içermektedir. CD36 ve SR-BI' in ekzonik yapıları benzerdir (103). İnsan SR-BI mRNA' sının uzun formu ~ 2.8 kbp' ne sahiptir (104). SR-BI geninin transkripsiyonu esnasında ekzonda meydana gelen alternatif splicing nedeniyle birden fazla mRNA türünün oluşumu gözlenmiştir. CD36 geni ekzon 4 ve 5' te meydana gelen alternatif splicinge benzer şekilde ekzon 2 ve ekzon 3' te de 300 bp (100 amino asid) uzunluğunda bir delesyonla sonuçlanan bir alternatif splicing meydana gelmektedir (103,106).

SR-BI promotörü hormonlar ve kolesterol seviyelerinin regülasyonu için bir takım faktörleri içermektedir. İnsan ve rat promotorlarıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır (104).



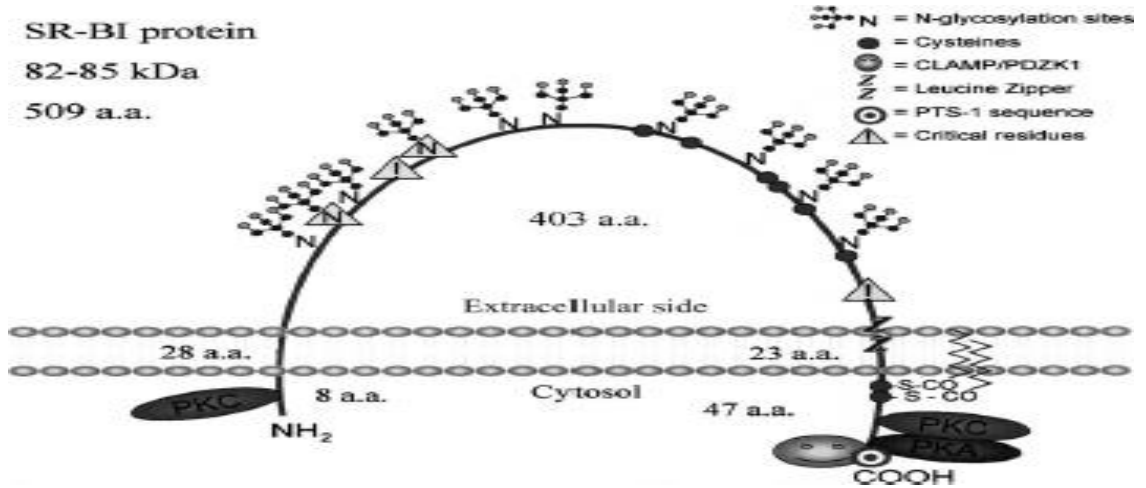
Şekil 2-10. İnsan ve rat SR-BI promotorunda önemli yapısal ve düzenleyici faktörlerin dağılımı (107).

SR-BI promotörü, kolesterol seviyesi ve hormonların regülasyonunu sağlayan temel faktörleri içermektedir (108). İnsan SR-BI promotoru birisi proksimalde (160 bp), diğeri de distalde (1145 bp) transkripsiyon başlama bölgesine yakın (140 bp) olmak üzere iki tane E-box konsensus dizisi (CANNTG) bulundurur(61). Heliks-loop-heliks ailesinin temel transkripsiyon faktörleri bu dizileri birbirine bağlayabilmektedir (49). İnsan promotorunda 476 ve 1046 bp uzunluğunda işlevi tam olarak bilinmeyen iki tane protein bağlanmasını kuvvetlendirici (CAAT/enhancer binding protein) bölgesi ve proksimalde yer alan faktörleri bağlayan steroidojenik faktör-1 (SF-1; 217 bp) bağlama bölgesi bulunur (104). Distalde steroid biyosentez geninin ekspresyonunu regülasyonunu sağlayan 217 bp uzunluğunda steroidojenik faktör-1 nükleer reseptörünün bağlanma bölgesi bulunmaktadır. Steroidojenik faktör-1(SF-1), fushi tarazu faktör-1 (Ftz-F1) ailesinin üyesi bir nükleer reseptördür. Ovaryum korpus luteum ve tek hücreleri, adrenokortikal hücreleri ve testislerdeki leyding hücrelerinde gen ekspresyonları bulunmuş olup, karaciğer meme bezleri ve plasentada gen ekspresyonları tespit edilmemiştir (104,50).

Yapılan çalışmalarda nükleer reseptör ailesinin diğer iki üyesi olan LRH-1 (Liver receptor homolog-1) ve LXR (Liver X receptor)'ün insan SR-BI promotoruyla bağlantısı belirlenmiştir. LRH-1, karaciğer, pankreas ve steroidojenik dokularda eksprese edilir (109,110). Nükleer reseptörler, hücrelerin içinde oluşan metabolitleri kapsayan küçük hidrofobik ligandların bağlanmasıyla etkileşim göstererek hedef genleri işlevsel hale getiren intraselüler transkripsiyon faktörleridir (113).

2.1.6.2. SR-BI Protein Yapısı ve Membran Lokalizasyonu

SR-BI proteini ilk olarak 57 kDa ağırlığında ve 509 amino asid uzunluğunda eksprese edilir (101,114). SR-BI proteini dokuz adet N-glikasyon bölgesi içerir (115). Bu N-glikasyon bölgelerinin ekstraselüler N-domainlerinin glikozillenmesiyle proteinin molekül ağırlığı 82-85 kDa'a ulaşır (116).



Şekil 2-11: SR-BI reseptörünün iki transmembran domaini ve iki sitoplazmik kuyruğu üzerindeki kritik rezidüleri ve önemli sekans motifleri olan at nalına benzetilen şematik yapısı (82,101).

Proteinin hem N- hem de C- uçları membrana bağlıdır. Bu iki membran aşan bölge arasındaki alan sitoplazmaya doğru uzanmaktadır. Sonuç olarak, SR-BI proteini iki transmembran domeine ve iki sitoplazmik kuyruğa sahiptir. Geniş bir ekstraselüler domainle bu iki transmembran domain birbirinden ayrılırlar. Bu ekstraselüler domainlerin üzerinde 6 adet sistein bulunur. Bu yapının fonksiyonel özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Bu sisteinler disülfür köprüsü oluşturma potansiyeline sahiptir (101,114,115,116).

2.1.7. SR-BI Gen Polimorfizmleri

İnsan SR-BI gen lokusunun lipid metabolizmasıyla ilişkisinin kurulduğu birçok polimorfizm çalışması bulunmaktadır. Çok nadir karşılaşılan ekzon 1 alelinde yapılan tek nükleotid polimorfizminin (RS4238001; C>T ikinci aminoasitteki 4 baz çiftlik glisinin serine (G2S) mutasyonu) erkeklerde yüksek HDL-K ve düşük LDL-K ile belirgin bir ilişkisi tespit edilmiştir. G2S varyantının aksine doğu asya hariç tip 2 diyabetli diğer tüm populasyonlarda G2S varyantının düşük HDL-K ve düşük LDL-K seviyeleriyle ilişkisi tespit edilmiştir. SR-BI gen varyantlarının bu populasyonlardaki metabolik sendromlularda HDL-K düzeyinin azalmasına katkısının olabileceği belirtilmiştir (117,118,119,120,121). Yakın bir dönemde G2S polimorfizmi intron 3 varyantı (rs2278986; T>C) ile birlikte hiperalfalipoproteinemia ile ilişkili hastalarda SR-BI protein düzeylerinin bağımsız olarak tanımlanmıştır (122).

Yapılan çalışmaların çoğunda kadınlarda ve erkeklerdeki seks hormonlarının etkisiyle polimorfizm sonuçları farklı çıkmıştır (117,118,123,124). İnsan HepG2 hücreleri ve kemirgen modellerinde yapılan çalışmalarda östrojenin SR-BI ekspresyonunu down-regüle ettiği gösterilmiştir. Östrojen terapisi insanlarda HDL-K ve TG düzeylerini modüle edebilmektedir (125,126,127,128). SR-BI intron 11'deki genetik varyantların post-menopozal dönemdeki kadınlarda bir endojen faktör olarak TG ve HDL-K düzeylerini etkilediği görülmüştür (129). Ayrıca, pre-menopozal dönemdeki kadınlarda östrojen seviyelerinin yüksek ve karaciğerde eksprese edilen SR-BI düzeyinin ise düşük olması beklenmektedir (121).

Aterosklerozda SR-BI'nin fizyolojik önemi adına fare modellemelerinde yapılan genetik çalışmalar neticesinde güçlü bulgular elde edilmiştir (98). Kemirgenlerde yapılan çalışmaların çoğunda SR-BI' in genetik delesyonu ve karaciğer spesifik ya da adenovirüs aracılı over-ekspresyonunun aterogenezin önlenmesi ve ters kolesterol taşınmasında önemi sebebiyle dikkatleri SR-BI üzerine çekmiştir (130,131,132,133, 134,135,136,137).

SR-BI' in kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Hasta grubu 100.000 üzerinde olan geniş kapsamlı bir genom çalışmasında SR-BI varyantı (rs838880) tek nükleotid polimorfizminin HDL-K düzeyleri ile ilişkili olduğu, fakat kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (138). Bununla birlikte, SR-BI intron 5 ve ekzon 8 de yapılan polimorfizmlerin çeşitli populasyonlarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bulunmuştur (118,123,139,140,141). Başka bir çalışmada ise rs10846744 varyantının miyokardiyal enfarktüs ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir (142,143). Lipit seviyeleri gibi genel aterosklerotik faktörler bu asosiyasyonu etkilememiştir. Lipit etkilerden bağımsız gelişen kardiyovasküler hastalıklarda, SR-BI aracılı etkilerin bulunması şaşırtıcı bir durum olarak görülmemiştir (144). Bütün bu çalışmalar SR-BI' in insanlarda kardiyovasküler sağlık durumu üzerine olan etkisi desteklemektedir. Mekanizmanın tanımlanması tek nükleotid polimorfizmlerinin kardiyovasküler durumları etkilemesi ve bu etkilerin lipit bağımlı/bağımsız olup olmadığı ilerki varyant araştırmaları vasıtasıyla tamamlanması öngörülmektedir.

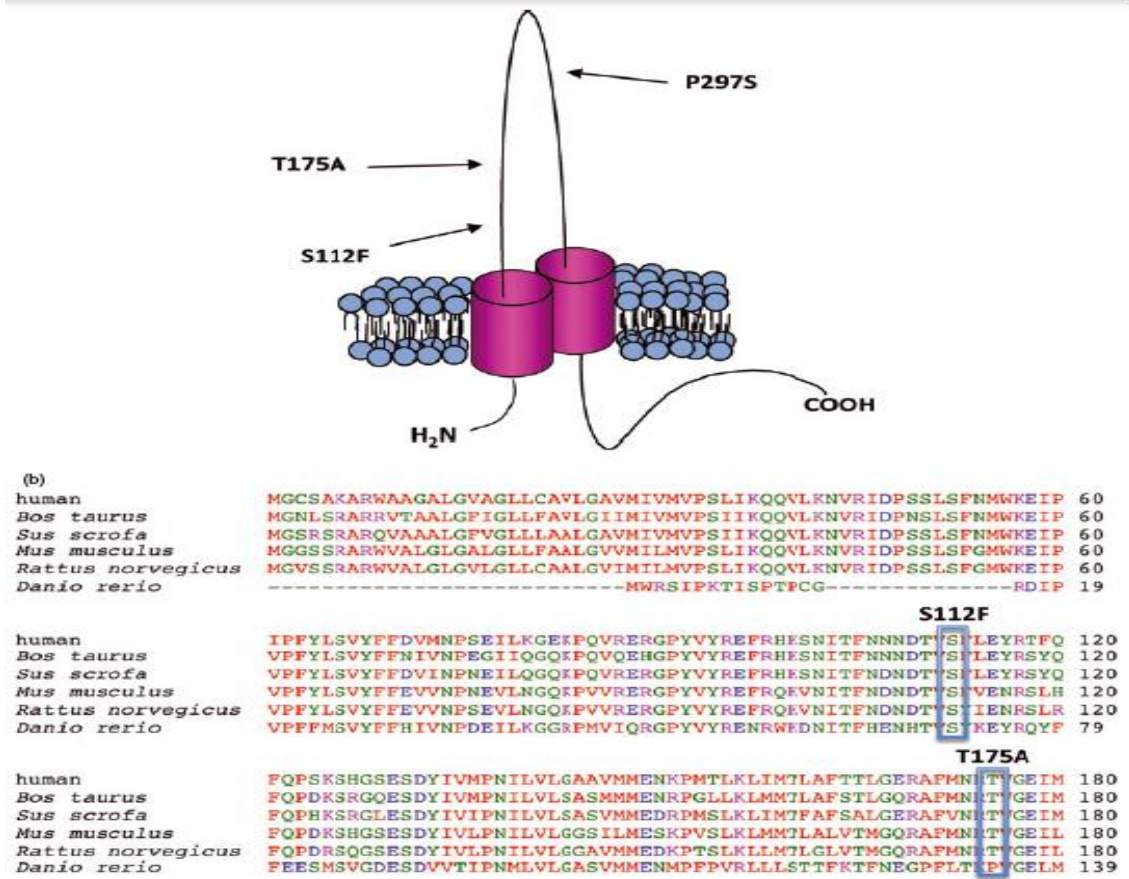
İnsan HDL reseptörü olan SR-BI, yakın dönemde tanımlanan üç mutasyon tipiyle dikkatleri üzerine çekmiştir. Bu durum mutasyon neticesinde bozulmuş SR-BI

fonksiyonunun insan fizyolojisine etkileri hususunda güçlü bulgular içermektedir (121). Vergeer ve arkadaşları HDL-K seviyesi %95 üzerindeki hastalarda 297. aminoasitteki prolinin serine dönüştüğü (P297S) nokta mutasyonu ile sonuçlanan bir yanlış anlam nukleotid mutasyonu bulmuşlardır (122). P297S mutasyonunun taşıyıcısı 18 aile bireylerinin %32 sinde HDL-K seviyelerinin, taşıyıcı olmayanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak diğer plazmadaki diğer lipid seviyelerinde belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. Knock-out fareleriyle yapılan çalışmada P297S-SR-BI taşıyıcılarında HDL partiküllerinin büyük çapta olduğu gözlenmiştir (134,146,147,148).

Primer hepatositlerde eksprese olan P297S-SR-BI HDL-KE alımını azaltmaktadır (145). SR-BI, HDL akseptörleri ile hücreler arasında kolesterolün çift yönlü taşınmasına da aracılık etmektedir (149,150). P297S varyantlarında, HDL için taşıyıcı olan ya da olmayan monosit makrofajlarda kolesterol akışı ciddi oranda düşük bulunmuştur (145).

P297S-SR-BI varyantının bulunmasından kısa bir süre sonra, Burnham ve arkadaşları sırasıyla S112F ve T175A nokta mutasyonlarını bulmuşlardır. Bu iki mutasyon tipi HDL-K seviyeleri %90 üzerinde olan iki farklı grupta tanımlanmıştır (130). Bu mutasyonların olduğu heterozigot aile üyelerinde, mutant HDL-K düzeyi normalden %37 oranında yüksek bulunmuştur. Bu bireylerde LDL-K ve vücut kitle indeksi etkilenmemiştir (145). Chadwick ve Sahoo devamındaki çalışmada S112F ve T175A SR-BI mutasyonlarını in vitro ortamda karakterize etmiş ve bu iki mutant reseptörde de HDL bağlama kapasitesindeki azalmayla ilişkisini tespit etmişlerdir. Hücrelerden HDL'ye kolesterol akışının bozulmasında olduğu gibi HDL-KE seçici alımında da azalma görülmüştür (151,152).

SR-BI'de yeni keşfedilen bu üç mutasyon, mutant HDL-K seviyelerinin artışının altında yatan nedenlere ışık tutmaktadır (121). SR-BI reseptörünün ekstraselüler domaininde lokalize olmuş bu yapılar, HDL-KE seçici alımına aracılık etmede kritik öneme sahiptir (153,154). Bu üç mutant reseptör için kemirgen modellerinde yapılan çalışmalarda kolesterol taşınım fonksiyonlarının bozulduğu gözlenmiştir (155,156).



Şekil 2-12: SR-BI proteinindeki mutasyon lokalizasyonları

İnsanlarda mutant HDL-K seviyesinin yüksekliği; belirgin faktörlerin yanında, HDL-K' ün dolaşımından yeterli düzeyde uzaklaştırılmaması gösterilebilir. Asıl önemli soru ise, bu mutasyonların kardiyovasküler hastalıklarda etkili olup olmadıklarıdır. Bu durum hala belirsizliğini korumaktadır. (145,157). Kardiyovasküler hastalıklarda T175A ve S112F SR-BI mutantlarına ait taşıyıcılarla ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. SR-BI mutasyonlarının diğer aterojenik faktörlerle kombine halde ateroskleroz gelişimini etkilediği muhtemeldir (158). İlerleyen yaş ve taşıyıcıların sınırlı olması nedeniyle, SR-BI mutant varyantları üzerinde yapılacak daha fazla araştırmanın kardiyovasküler hastalıklar ile ilişki kurulabileceği öngörülmektedir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Tez projemizde iki örnek grubu üzerinde çalışılmıştır. Birinci grup Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı tarafından takip edilen metabolik sendrom tanısı konmuş erkek bireylerden oluşturulmuştur. İkinci grupta ise, 30-65 yaş aralığında herhangi bir kronik sağlık problemi olmayan sağlıklı erkek bireyler kontrol grubunu oluşturmuştur. Diğer klinik parametrelere ait ayrımlar yukarıda belirtilen klinik tarafından yapıldı ve kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak anabilim dalımıza gönderildi.

Kontrol grubu: 30-65 yaş aralığında herhangi bir kardiyovasküler hastalık bulgusu, hipertansiyon, metabolik rahatsızlık (diabetes mellitus, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği vs.) ve lipid metabolizma bozukluğu olmayan erkek bireyler kontrol grubuna alınmıştır.

Metabolik Sendrom hasta grubu: 30-65 yaş aralığında metabolik sendromlu erkek hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Her iki gruptaki hastalar cinsiyet ve yaş açısından benzer tutulmuştur. İki grubun rutin kan tetkikleri esnasında alınan ve arta kalan kan ve serum örneklerinden DNA'lar izole edilip, saflık tayinleri yapıldı ve DNA miktarları hesaplandı. Elde edilen DNA örneklerinde SR-BI genine ait ekzon 8' deki C>T (rs5888) değişimi ve ekzon 1'deki C>T (rs4238001) değişimi SNaPshot multipleks sistemi ile incelendi. Hasta ve kontrol gruplarında genotip ve allel dağılımları istatistiksel analizle incelendi ve hastalık gelişiminde risk oluşturup oluşturmadıkları tespit edilmeye çalışıldı.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

AmpliTaq DNA polimeraz, Primerler, Floresan dNTP, deiyonize su, 96'lık plak, 1 X TE, Calf Intestinal Phosphatase (CIP) 1000 U, Exo I (1000 U).

3.3. Kullanılan Gereçler

ABI3730XL DNA Analyzer (Applied Biosystems), Otoklav, Etüv, ısı bloğu, Dijital Görüntüleme sistemi, Elektroforez için güç kaynağı (E-C Apparatus Corporation), Elektroforez Sistemi (E-C 350 MIDICELL), Hassas terazi (Mettler), Polaroid kamera (DS34 Direct screen instant camera), Isıtıcı manyetik karıştırıcı

(Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), pH metre (Hanna), Pipet takımı (Eppendorf), nanodrop ND-1000 spectrophotometer, UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), GeneScan v3.1 yazılımı.

3.4. Kullanılan Yöntemler

3.4.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Genomik DNA izolasyonu için steril EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri kitteki prosedüre göre işleme tabi tutularak DNA izole edildi. Buna göre öncelikle proteinaz K 4,5 ml ddH₂O'da çözündürüldü. İnhibitör Kaldırma Tamponuna 20 ml absolu etanol eklendi. Yıkama Tamponuna 80 ml absolu etanol eklendi.

- ❖ 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüpü içerisinde:
 - 200 µl Kan
 - 200 µl Bağlanma Tamponu
 - 40 µl Proteinaz K
- ❖ Vorteksenerek, 10 dakika +70°C'de bekletildi.
- ❖ Üzerine 100 µl izopropanol eklendi ve iyice çalkalandı.
- ❖ Filtreli tüpe aktarıldı.
- ❖ 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- ❖ Toplama tüpü atıldı. Yeni toplama tüpü kondu.
- ❖ Üzerine 500 µl İnhibitör Kaldırma Tamponu eklendi.
- ❖ 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- ❖ Toplama tüpü atıldı. Yeni toplama tüpü kondu.
- ❖ Üzerine 500 µl Yıkama Tamponu eklendi.
- ❖ 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- ❖ Toplama tüpü atıldı. Yeni toplama tüpü kondu.
- ❖ Üzerine 500 µl Yıkama Tamponu eklendi.
- ❖ 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- ❖ Toplama tüpü atıldı. Yeni toplama tüpü kondu.

- ❖ 14000 x g'de 15 saniye spin yapıldı.
- ❖ Toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüplerin altlarına 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüpü kondu.
- ❖ Filtreli tüplerde filtrenin tam ortasına gelecek şekilde 200 µl Elüsyon Tamponu (70°C) eklendi.
- ❖ 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- ❖ Filtreye takılı DNA alttaki mikrosantrifüj tüpüne geçti ve elde edilen DNA +4°C'de saklandı.

3.4.2. Elde Edilen DNA'nın Konsantrasyon Ve Kalitesinin Tayini

Elde edilen DNA örneklerinden 1'er µl alınarak nanodrop spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. DNA örneklerinin saflığı OD260/ OD280 oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD260/ OD280 değeri yaklaşık 1,8'dir. Ortamda fenol veya protein varsa bu oran 1,8'den küçük olacaktır. OD260/ OD280 değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir.

Çalışmamızda kullanılan örneklerin saflığı 1,8-2 arasındadır.

3.4.3. SNaPshot Yöntemi ile Genotip Tayini

SNaPshot multipleks sistemi, polimorfizmlerin analizi için primerleri uzatmak için kullanılan bir metottur. Multipleks özelliği sayesinde 10'dan fazla SNP tek bir reaksiyonda kromozomal lokasyonlarından bağımsız olarak analiz edilebilmektedir.

SNaPshot işaretleme kimyası tek baz uzatma ve sonlandırma ilkesine dayanmaktadır. Bu metod işaretlenmemiş primerlerin Dideoksi-Nükleozit Trifosfatlarla uzaması sonucu çalışmaktadır. Her primer, DNA polimeraz ve fluoresan işaretli ddNTP varlığında hedef kalıp zincire bağlanır. Polimeraz primeri 3' ucuna tek bir baz ekleyerek uzatır. Eklenen bazın yaptığı ışımaya göre bazın çeşidi belirlenmektedir (Şekil 1).

SR-BI geni ekzon 1'deki C>T (rs5888) gen varyantı için kullanılan genotipleme primer dizisi;

Primer: 5' - CTCCCATCCTCACTTCCTCAACGC-3'

SR-BI geni ekzon 1'deki C>T (rs4238001) gen varyantının gözleendiği bölgeyi çoğaltmada kullanılan primer dizileri:

İleri primer: 5' - TTAAGGACCTGCTGCTTGAT-3'

Geri primer: 5' - CATAAAACCACTGGCCACCT-3'

DNA örneklerinden gen varyantlarının gözleendiği bölgelerin çoğaltılması için buz üzerinde ve steril kabin içerisinde PZR karışımı hazırlandı.

SR-BI geni ekzon 1'deki C>T (rs4238001) gen varyantı için kullanılan genotipleme primer dizisi;

Primer: 5' - AGCCCAGCGCGCTTTGGCGGAGCAGC-3'

Tablo 3-1: SnaPshot multiplex reaksiyonu PZR karışımı

İçerik	Hacim(µl)	
SnaPshot Multiplex Reaksiyon tampon	5 ul	(örnek başına)
PCR ürünü	3 ul	(örnek başına)
Primerler	1 ul	(örnek başına)
Saf su	1 ul	(örnek başına)
Toplam Hacim	10 ul	

Tablo 3-2: Gen varyantlarının gözleendiği bölgelerin çoğaltılması için kullanılan amplifikasyon koşulları

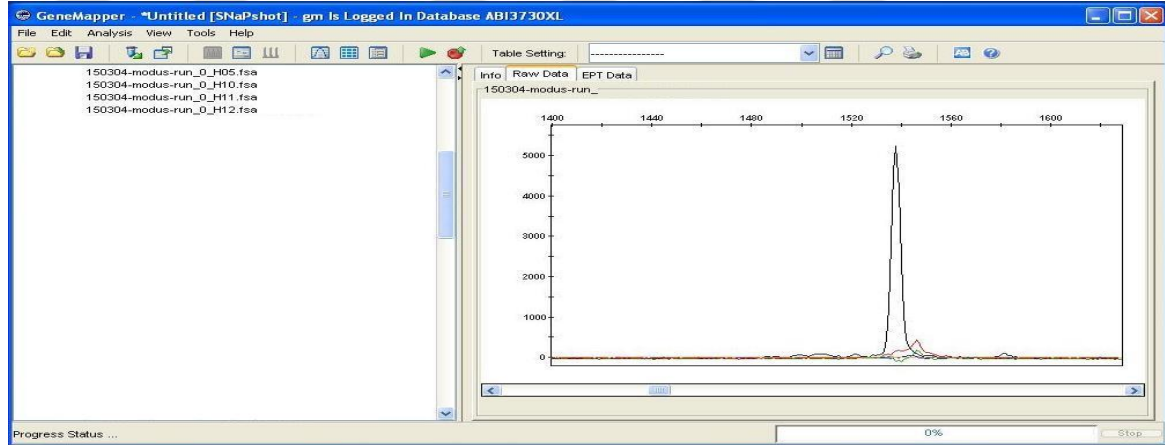
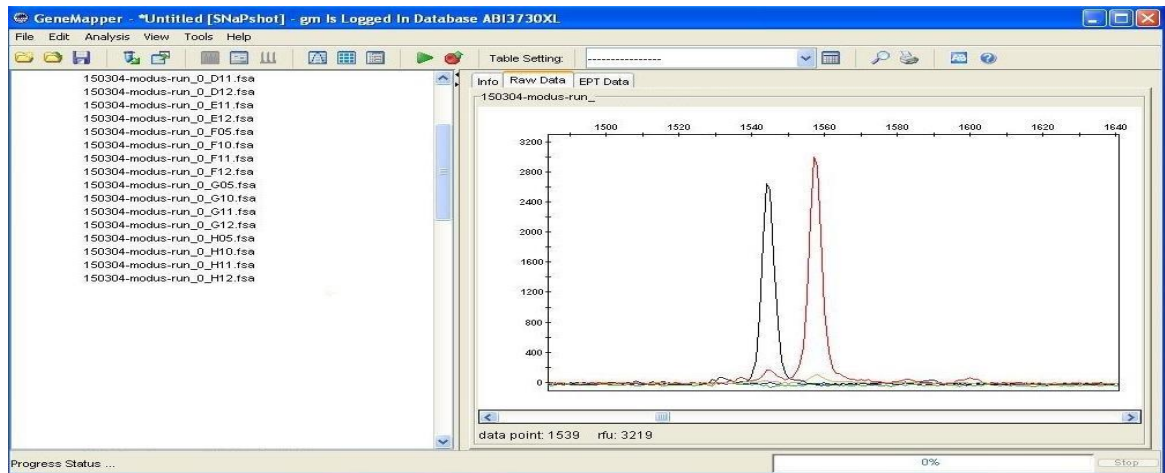
95 derecede	5 dk	1 Döngü
96 derecede	10 sn	25 Döngü
50 derecede	5 sn	
60 derecede	30 sn	
+ 4 derecede beklet		

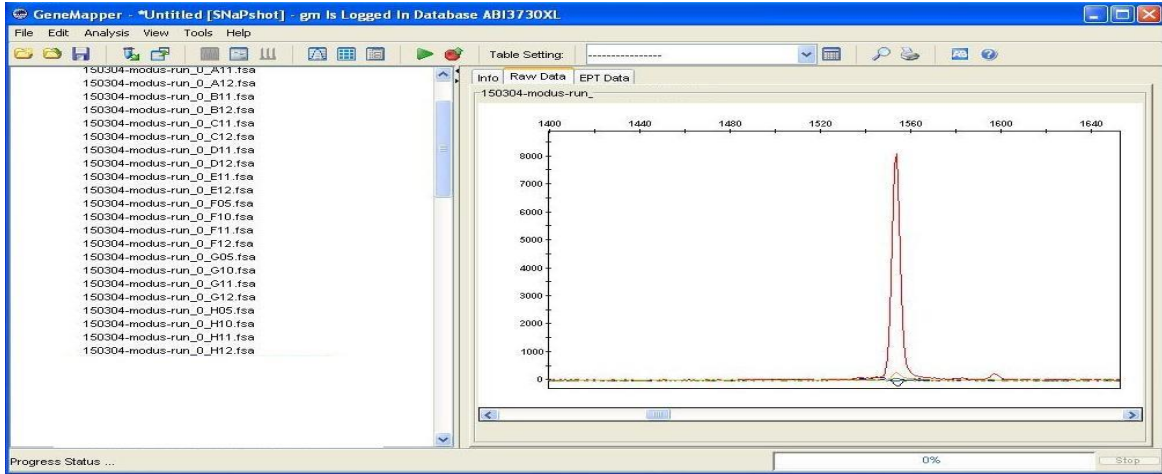
Tablo 3-3: PZR sonrası muamele protokolü

1 Ünite CIP eklenip 37 °C' de 1 saat inkübe edilir.
75 °C' de 15 dakika inactive edilir.
+ 4 °C' de saklanır. Bu işlemten sonra örnekler kapiller elektroforeze tabi tutulur.

Tablo 3-4: Kapiller elektroforez sistemi

Bu aşamada 0,5 ul PCR ürünü, 0,5 ul GeneScan-120 LIZ solüsyonu ile karıştırılarak kuyucuklara yüklenir ve mikropalak kapatılır.
Örnekler 95 derecede 5 dk denatüre edilir ve elektroforez başlatılır.
Sonuçlar GeneScan ile okunur.

**Şekil 3-2: rs4238001 polimorfizmi CC genotipi.****Şekil 3-3: rs4238001 polimorfizmi CT genotipi.**



Şekil 3-4: rs4238001 polimorfizmi TT genotipi

3.5. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS 18 paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun Hardy-Weinberg dengesinde olup olmadığı Fisher Exact testi ile incelenmiştir.

Genotip dağılımları ile hastalığa yatkınlık arasındaki ilişki sırasıyla alellik, genotipik ve dominant (homozigot yabancıl vs heterozigot varyant + homozigot varyant) modellere göre lojistik regresyon ile incelenmiştir. Hastalıkla ilgili diğer verilerin genotip dağılımları ile ilişkisi incelenirken ilk önce bu verilerin normal dağılımda olup olmadıkları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir.

Normal dağılım gösteren verilerin ikili karşılaştırması için t testi, üçlü karşılaştırmalar için ise tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için ise ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U, daha fazla grubun karşılaştırılması için ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada iki örnek grubu üzerinde çalışılmıştır. Metabolik sendrom tanısı konmuş ve takibi yapılan bireyler ile herhangi bir metabolik hastalık ve metabolik sendrom hikayesi olmayan sağlıklı bireylerin olduğu kontrol grubu bulunmaktadır. Hasta ve kontrol grupları klinik parametreler açısından kıyaslanmış ve elde edilen veriler tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

Grup		Boy (cm)	Kilo (kg)	Yaş (yıl)	HDL (mg/dl)	Tg (mg/dl)	Bel Çevresi (cm)	HB1AC (%)	AKŞ (mg/dl)	VKİ (kg/m ²)
Kontrol	Ortalama	173,3	79,5	47,2	44,9	116,7	94,6	5,6	101,9	26,5
	Standart sapma	6,2	12,4	10,3	7,2	25,9	8,1	1,0	34,9	3,8
Hasta	Ortalama	174,8	87,6	45,0	33,1	284,5	104,9	5,9	113,2	28,7
	Standart sapma	6,8	10,7	9,8	3,9	179,3	9,4	1,5	51,4	3,1
Genel	Ortalama	174,1	83,6	46,1	38,9	202,2	99,8	5,7	107,7	27,6
	Standart sapma	6,6	12,2	10,1	8,2	153,9	10,2	1,3	44,4	3,6

Hasta ve kontroller bu veriler açısından karşılaştırıldığında, kilo, vki, bel çevresi, HDL ve trigliserid ölçütleri açısından anlamlı derecede farklılık gösterdikleri belirlenmiştir ($p < 0,001$).

HWE analizi kontrol grubu için her iki polimorfizmin de Hardy-Weinberg dengesinde olduğunu göstermiştir (rs4238001 için $p = 0,822075$, rs5888 için $p = 0,104795$). Genel genotip dağılımları tablo 4-2 ve tablo 4-3'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2: Genotip ve alel dağılımı (rs4238001).

SR-BI rs4238001	Metabolik sendrom grubu		Kontrol grubu		p değeri
	N	%	n	%	
Genotip					
CC	34	32,7	44	44	
CT	48	46,2	46	46	
TT	22	21,1	10	10	0.01651
Allel					
C	116	55,8	134	67	
T	92	44,2	66	33	0.01991

SR-BI rs4238001 varyasyonunun hasta grubunda normal C alel frekansı %55,8 ve nadir T frekansı 44,2 iken, kontrol grubunda sırasıyla %67 ve %33 bulunmuştur.

Tablo 4-3: Genotip ve alel dağılımı (rs5888).

SR-BI rs5888	Metabolik sendrom grubu		Kontrol grubu		p değeri
	N	%	n	%	
Genotip					
CC	39	37,5	35	44	Referans
CT	45	43,2	41	46	0.96201
TT	20	19,2	24	10	0.44637
Allel					
C	123	59,1	111	55,5	Referans
T	85	40,9	89	44,5	0.45804

SR-BI rs5888 varyasyonunun hasta grubunda normal C alel frekansı %59,1 ve nadir T frekansı 40,9 iken, kontrol grubunda sırasıyla %55,5 ve %44,5 bulunmuştur.

Metabolik sendroma sahip hastalar ve sağlıklı kontrol grubu genotip dağılımları açısından karşılaştırılarak polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık üzerindeki etkisi incelendiğinde; rs4238001 polimorfizminin hastalığa yatkınlık riskini artırdığı, rs5888 polimorfizminin ise herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Varyantlardan rs4238001 T allelinin metabolik sendrom riskini 1,61 kat artırdığı (%95 CI=1,077-2,407; OR=1,610; Kikare=5,42; p=0,01991), heterozigot genotipe sahip kişilerde 1,35 kat arttığı (%95 CI: 0,739-2,468; OR=1,350; Kikare=0,95; p=0,32856) ve TT genotipine sahip kişilerde ise CC genotipine sahip kişilere göre bu riskin 2,847 kat arttığı (%95 CI:1,191-6,804; OR=2,847; Kikare=5,75; p=0,01651) belirlenmiştir.

Bu bulgunun eldesinden sonra hastalığa yatkınlık riskini artırdığı belirlenen rs4238001 polimorfizminin, hasta ve kontrol grubunda anlamlı derecede farklılık gösteren klinik özelliklerle ilişkisi incelenmiştir. Hasta grubu genotiplere göre gruplandırıldığında; kilo, vki, bel çevresi, HDL ve trigliserid ölçütlerinin gruplara göre ortalamaları tablo 4-3'de gösterilmiştir. Genotiplere göre bu klinik özellikler karşılaştırıldığında genotiplerle aralarında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir ($p_{\text{kilo}}=0,952$; $p_{\text{VKI}}=0,659$; $p_{\text{bel çevresi}}=0,303$; $p_{\text{HDL}}=0,622$; $p_{\text{trigliserid}}=0,661$).

Tablo 4-4: Ölçütlerin gruplara göre ortalamaları.

Genotip	Kilo (kg)	VKİ (kg/m²)	Bel Çevresi (cm)	HDL (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)
CC	86,9 ± 1,9	28,22 ± 0,45	103,5 ± 1,44	33,08 ± 0,53	262 ± 23,5
CT	87,1 ± 1,4	28,60 ± 0,42	105,6 ± 1,46	32,93 ± 0,63	289,6 ± 22,2
TT	89,6 ± 2,7	29,42 ± 0,86	105,6 ± 2,03	33,54 ± 0,88	308 ± 57,8



5. TARTIŞMA

MS dünya genelinde giderek yayılan ve çok sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu artışta, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığındaki düzensizlikler gibi çevresel etmenlerin yanında, kalıtımla gelişen bazı özellikler de rol oynamaktadır. Ülkemizde her sekiz yetişkinden üçünde MS bulunduğu, koroner arter hastalarında ise %53 oranında bulunduğu tahmin edilmektedir (159).

Ülkemizde yapılan çalışmalar neticesinde metabolik sendromun toplumumuza yönelik ciddi tehditler oluşturduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde Metabolik Sendrom ile ilgili en önemli çalışmalardan bir birisi TEKHARF çalışmasıdır. Çalışma başlangıcı olan 1990 yılında Metabolik Sendrom prevalansı %24,4 iken, bu oran 2000 yılında %36,2' ye yükselmiştir. Çalışmaya göre erkeklerdeki görülme sıklığı 40-49 yaş grubu olup, bayanlarda ise bu yaş grubunun 30-39' dan başlayarak 60-69 yaş grubuna kadar artan bir sıklıkla görüldüğü tespit edilmiştir (2). Çalışmaya göre 30 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %32,8 (erkeklerde %27, bayanlarda ise %38,6) olarak tespit edilmiştir (3). 2012 yılında yayımlanan kohort çalışmasına göre, metabolik sendrom prevalansı genelde %49,9; erkekte %45,1, kadında %54,5 olarak saptanmıştır (4). 2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre ise 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %35 olup, kadınlarda MS sıklığı daha fazladır (Kadınlarda %41,1 - erkeklerde %28,8), (35).

Yeni meta-analizlerin sonuçlarına göre MetS'li hastalarda 2 kat artmış KV olaylar ve 1.5 kat artmış tüm nedenlere bağlı ölümler görülmektedir. Metabolik Sendrom tanısı için NCEP, ATP III ve IDF kriterlerinden birisi olan dislipideminin C. Aydın ve ark. 175 KAH için de risk faktörlerinden olması nedeniyle Metabolik Sendrom ve Ateroskleroz ilişkisine yönelik çalışmalar gittikçe yoğunluk kazanmaktadır (161).

MetS tanımlanmasındaki komponentlerden ikisi direkt olarak dislipidemiyle ilişkilidir (yüksek TG düzeyi ve düşük HDL düzeyi). Düşük HDL düzeyleri major KV ve KAH için risk faktörüdürler. TG ve HDL arasında ters ilişki olmasına rağmen artmış TG düzeyleri birçok KAH risk faktörleri ile (obezite, hipertansiyon, sedanter yaşam tarzı, inflamasyon ve protrombotik durum) ilişkilidir. Bununla beraber 29 prospektif

çalışmayı içeren ve 260.000'den fazla katılımcıyı kapsayan yeni bir meta-analizde TG'lerin KAH için güçlü ve bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir (162,163).

Serum HDL kolestrerol düzeyleriyle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu bilinmektedir (8). HDL'nin aterosklerozdan koruyucu en önemli fonksiyonu ise HDL aracılı ters kolesterol transportudur. HDL çevre dokulardan kolesterolü alarak makrofajlar ve arteriyal duvar dahil, karaciğere bırakır (9). Pre- β 1 \rightarrow α HDL (HDL3 \rightarrow HDL2) \rightarrow HDL siklusu tamamlanır ve ters kolesterol transportu gerçekleştirilir (10).

Çöpçü reseptör BI (scavenger reseptör BI, SR-BI)'ın keşfi, ters kolesterol transportunda görevli moleküler altyapı ve bu transport sisteminin etkilediği serum HDL kolesterol seviyelerinin kontrolü üzerindeki ilgiyi artırmıştır (9). Son çalışmalarda SR-BI'nin hepatik ekspresyonunun ateroskleroz gelişimi ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (11,12,13). SR-BI'ın ateroskleroz üzerindeki koruyucu etkisi ters kolesterol transportu sürecinde lokalize olduğu hepatik hücre membranında HDL2'yi bağlayarak hücre içine alması ve bu şekilde HDL3'e dönüşümüne katkıda bulunmasıyla gerçekleşmektedir (14,15). HDL'nin yaklaşık olarak %50 lipid (fosfolipid, ester kolesterol, serbest kolesterol ve trigliserid) ve %50 proteinden (apo AI, AII, apo C'ler ve apo E) oluşur (16). HDL'nin protein kısmının %60-70'ini (apo AI) oluşturmaktadır. Karaciğer ve barsakta sentezlenir (17). Apo A1 düzeyi kolesterol metabolizması için HDL kolesterolden daha hassas bir göstergedir (18).

SR-BI apo-B içeren lipoproteinlerin (VLDL, LDL) hücre içine alınmasında da görev almaktadır. Apo-B ve apo-E'nin SR-BI'nin ligandı olması bu lipoproteinlerin tanınmasında ve bu şekilde hücreye alınmasında etkindir (19,20,21). Webb ve arkadaşlarının yüksek yağ ve yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen transgenik farelerde yaptıkları çalışmalardan elde ettikleri bulgular, apo-B içeren lipoproteinlerin dolaşımdaki seviyelerinin SR-BI tarafından belirlendiğini göstermektedir (22).

SR-BI HDL'ye yüksek afiniteyle bağlanan ve karaciğer tarafından kolesterol esterlerinin selektif alımını düzenlediği tanımlanan ilk transmembran reseptörüdür. Daha sonra yapılan insan homolojisi çalışmalarında SR-BI'nin HDL, LDL ve VLDL bağlayabilen multilipoprotein reseptörü olduğu keşfedilmiştir (19,23). SR-BI geni 12. kromozomda yer almaktadır (24). Gen sembolü SCARB1'dir ve 13 ekzondan oluşan iki ana transkript vermektedir: Tam uzunlukta olan SR-BI transkripti ve ekzon 12' den sonra

sıçrama sonucu oluşan SR-BII transkriptidir (25). SR-BI hücre yüzeyinde bulunan moleküler ağırlığı 82 kD olan 509 aminoasitlik bir glikoproteindir (26,27). SR-BI' in en yüksek eksprese edildiği organlar kolesterol metabolizması ve steroid hormon sentezinin gerçekleştiği karaciğer, böbreküstü bezi, yumurtalık ve testistir. SR-BI farklı domenleri sayesinde farklı ligandları bağlayabilmektedir (27).

SR-BI genindeki c.1050 C>T' nin (rs 5888) minör alleli beyaz oldukça sık görülüp %40-49'a kadar seyredebilir. Ekzon 8'de gözlenen bu C/T varvasyonu protein ürününde değişiklik yaratmamaktadır (sessiz mutasyon). Minor T allelin lipid düzeylerine etkisini inceleyen araştırmalar bu varyantın yüksek HDL ve düşük LDL seviyelerine neden olarak anti-aterojenik etki gösterdiğini savunmaktadırlar. Sonuç olarak bu varvasyonun SR-BI geninin ekspresyon seviyesini etkileyerek ya da gendeki splice bölgelerini değiştirerek etki gösterdiği düşünülmektedir (32). Rodriguez-Esparragon F. ve arkadaşlarının yaptığı hasta-kontrol çalışmasında c.1050 C>T CC majör allelinin serum lipid düzeylerinden bağımsız olarak, koroner kalp hastalıklarını %50 oranında artırdığı rapor edilmiştir (163). Andreas Ritsch ve ark. ekzon 8 C/T değişiminin bayan hastalarda aterojenik lipid profiline neden olarak kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırdığı ayrıca periferel damar hastalıklarının gelişiminde rol oynadığı bildirmişlerdir(28).

SR-BI varyasyonlarının bayan ve erkek hastalarda lipid düzeylerinin etkisini inceleyen araştırma bulguları farklılık göstermektedir. Bu bulgular menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Menepozal duruma göre oluşan farklılıktan östrojen seviyelerindeki değişimin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda SR-BI geninde tanımlanan östrojen cevap elemanında SR-BI ekspresyonunun östrojen tarafından düzenlendiğine işaret etmektedir (29,30).

Ekzon 1'de meydana gelen C/T (rs 4238001) varyantı yüksek HDL ve düşük LDL ile belirgin bulunmuştur. Heterozigot allele sahip hem erkek hem bayan hastalarda LDL seviyelerinde oldukça düşük konsantrasyonlarına rastlanmıştır. Aminoasit değişikliğine yol açan p.Gly2Ser insidansı %10 ile %19 arasında seyretmektedir (31). Bu etkilerden dolayı antiaterojenik özellikte olan bu varyantın lipid değişimine etkisi üzerinden metabolik sendroma etkileri incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda metabolik sendroma sahip hastalar ve sağlıklı kontrol grubu genotip dağılımları açısından karşılaştırılarak polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık

üzerindeki etkisi incelendiğinde; rs4238001 polimorfizminin hastalık riskini artırdığı, rs5888 polimorfizminin ise herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Varyantlardan rs4238001 T allelinin metabolik sendrom riskini 1,61 kat artırdığı, heterozigot genotype sahip kişilerde 1,35 kat arttığı ve TT genotipine sahip kişilerde ise CC genotipine sahip kişilere göre bu riskin 2,847 kat arttığı belirlenmiştir.

Bu bulgunun eldesinden sonra hastalığa yatkınlık riskini artırdığı belirlenen rs4238001 polimorfizminin, hasta ve kontrol grubunda anlamlı derecede farklılık gösteren klinik özelliklerle ilişkisi incelenmiştir. Genotiplere göre bu klinik özellikler karşılaştırıldığında genotiplerle aralarında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir.



KAYNAKLAR

1. Arslan Metin ve ark.: Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009.
2. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği 2009 metabolik sendrom kılavuzu, 2009. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başşuçlusunu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30(1):8-15.
3. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu (Ö Kozan, A Oğuz, Ç Erol, Z Öngen, A Abacı, A Temizhan, Ş Çelik. M Şenocak) Metabolik Sendrom Araştırması METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
4. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu H A, Aydın M, Çakmak H A, Karagöz ,Can G. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2013; 41(5):373-378.
5. Owen JS, Mulcahy JV. ATP-binding cassette A1 protein and HDL homeostasis. Atheroscl Suppl. 2002; 3:13-22.
6. Brewer HB Jr, Santamarina-Fojo S. Clinical significance of high-density lipoproteins and the development of atherosclerosis: focus on the role of the adenosine triphosphate-binding cassette protein A1 transporter. Am J Cardiol.. 2003; 21; 92:10K-16K.
7. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. J Mol Med. 2006; 84: 276-94.
8. Gulay Hergenç, Helmut Schulte, Gerd Assmann, Arnold von Eckardstein. Association of obesity markers, insülin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. Atherosclerosis 1999; 145: 147-156.
9. Miranda Van Eck et al. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2005; 16:307-315.
10. Babaev VR., Fazio S., Gleaves LA., Carter KJ., Semenkovich CF., Linton MF.: Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in vivo. J Clin Invest 103(12): 1697-1705, 1999.

11. Arai T, Wang N, Bezouevski M, et al. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. *J Biol Chem* 1999; 274: 2366-2371.
12. Kozarsky KF, Donahee MH, Glick JM, et al. Gene Transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient Mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 721-727.
13. Ueda Y, Gong E, Royer L, et al. Relationship between expression levels and atherogenesis in scavenger receptor class B, type I transgenics. *J Biol Chem* 2000; 275: 20368-20373.
14. Liadaki KN, Liu T, Xu S, Ishida BY, Duchateau PN, Krieger JP, Kane J, Krieger M, Zannis VI. Binding of high density lipoprotein (HDL) and discoidal reconstituted HDL to the HDL receptor scavenger receptor class B type I: effect of lipid association and APOA-I mutations on receptor binding. *J Biol Chem*. 2000; 275: 21262–21271.
15. de Beer MC, Durbin DM, Cai L, Jonas A, de Beer FC, van der Westhuyzen DR. Apolipoprotein A-I conformation markedly influences HDL interaction with scavenger receptor BI. *J Lipid Res*. 2001; 42: 309–313.
16. Anderson JL., King GJ., Bair TL., Elmer SP., Muhlestein JB., Habashi J., Miwson L., Carlquist JF.: Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 33: 1013-1020, 1999.
17. Sich D, Saidi Y, Giral P, Lagrost L, Dallongeville J, Federspiel MC, Cherfils C, Raisonnier A, Turpin G, Beucler I.: Characterization of two HDL subfractions and LpA-I, LpA-I:A-II distribution profiles and clinical characteristics of hyperalphalipoproteinemic subjects without cholesterol ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis*. 1998 Jun; 138 (2): 351-60.
18. Chau P, Fielding PE, Fielding CJ. *Biochemistry*. Bone morphogenetic protein-1 (BMP-1) cleaves human proapolipoprotein A1 and regulates its activation for lipid binding. *Biochemistry* 2007; 46(28): 8445-50.
19. Murao K, Terpstra V, Green SR, et al. Characterization of CLA-1, a human homologue of rodent scavenger receptor BI, as a receptor for high density lipoprotein and apoptotic thymocytes. *J Biol Chem*; 1997; 272:17551-17557.

20. Gu X, Lawrence R, Krieger M. Dissociation of the high density lipoprotein and low density lipoprotein binding activities of murine scavenger receptor class B type I (mSR-BI) using retrovirus library-based activity dissection. *J Biol Chem* 2000; 275: 9120-9130.
21. Bultel-Brienne S, Lestavel S, et al. Lipid free apolipoprotein E binds to the class B type I scavenger receptor I (SR-BI) and enhances cholesteryl ester uptake from lipoproteins. *J Biol Chem* 2002; 277: 36092-36099.
22. Webb NR, de Beer MC, Yu J, et al. Overexpression of SR-BI by adenoviral vector promotes clearance of apo-AI, but not apo-B, in human apoB transgenic mice. *J Lipid Res* 2002; 43:1421-1428.
23. Calvo D, Gomez-Coronado D, Lasuncion MA, Vega MA. CLA-1 is an 85- kD plasma membrane glycoprotein that acts as a high affinity receptor for both native (HDL, LDL ve VLDL) and modified (OxLDL and AcLDL) lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 1997;17: 2341-2349.
24. Cao G, Garcia Ck, Wyne KL, et al. Structure and localization of the human gene encoding SR-BI/CLA-1: evidence for transcriptional control by steroidogenic factor 1. *J Biol Chem* 1997; 272:33068-33076.
25. Eckhardt ER, Cai L, Sun B, Webb NR, Westhuyzen van der DR: High density lipoprotein uptake by scavenger receptor SR-BII. *J Biol Chem* 2004, 279(14):14372-14381.
26. Calvo D, Vega MA. Identification, primary structure, and distribution of CLA-1, a novel member of the CD36/LIMPII gene family. *J Biol Chem* 1994; 268:18929-18935.
27. Acton SL, Rigotti A, Landschultz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI, a CD36-related class B scavenger receptor. *J Biol Chem* 1997; 269:21003-21009.
28. Andreas Ritsch, Gudron Sonderegger, Anton Sandhofer, Ursula Stanzl, Ivan Tancevski, Philipp Eller, Wilfried Schgoer, Andreas Wehinger, Thomas Mueller, Meinhard Haltmayer, Joseph R. Patsch. Scavenger receptor class B type I polymorphisms and peripheral arterial disease. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 1135–1141.
29. Graf GA, Roswell KL, Smart EJ: 17 beta-estradiol promotes the up-regulation of SR-BII in HepG2 cells and in rat livers. *J Lipid Res* 2001; 42: 1444–1449.

30. Lopez D, McLean MP: Estrogen regulation of the scavenger receptor class B gene: antiatherogenic or steroidogenic, is there a priority? *Mol Cell Endocrinol* 2005;Nov 14,epub.
31. Pablo Pérez-Martínez, José M Ordovás, José López-Miranda, Purificación Gómez, Carmen Marín, Juan Moreno,Francisco Fuentes, Rafael Ángel Fernández de la Puebla, and Francisco Pérez-Jiménez: Polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I gene: influence on plasma LDL cholesterol in healthy subjects during the consumption of diets with different fat contents. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 809-13.
32. Toshiko Tanaka, Javier Delgado-Lista, Jose Lopez-Miranda, Francisco Perez-Jimenez, Carmen Marin, Pablo Perez-Martinez, Purificacion Gomez, and Jose M. Ordovas. Scavenger Receptor Class B Type I (SCARB1) c.1119C>T Polymorphism Affects Postprandial Triglyceride Metabolism in Men. *J. Nutr.* 137: 578–582, 2007.
33. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabet Care* 2001; 24: 683-689.
34. Tangı F, Top C. Metabolik Sendrom. Özata M,editör. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. P.495-503.
35. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrome. *zentralblatt fur innere medizin.* 1923; 44: 105-127.
36. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607, 1988
37. Kaplan NM The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514-20.
38. Onat A, Yüksel H. Metabolik sendrom: Hekimlerimiz için odak. Onat A, editör. TEKHARF 2011: Halkımızın kusurlu kalp sağlığına ışık yoluyla, tıba büyük katkı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2011. s. 14 ve 137-46.
39. Grundy SM, Abate N, Chandalia M (2002). Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 113, 25-29.
40. A.J.Cameron et al The metabolic syndrome: prevalence in world-wide populations *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351-75.

41. A.J.Cameron et al The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351-75.
42. Soleimani M. Dietary fructose, salt absorbtion and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. *Acta Physiol* 2011; 201: 55-62.
43. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(4): 629-36.
44. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, BorchJohnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28(5):364-76.
45. Temizhan A, Korkmaz A. Metabolik Sendrom Tanısı ve Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011; 4(3): 1-6.
46. Onat A, Sansoy, V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30,8-15.
47. Kozan Ömer ve ark.: METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması 2004; 2014.
48. Murre, C., Bain, G., van Dijk, M. A., Engel, I., Furnari, B. A., Massari, M. E., Matthews, J. R., Quong, M. W., Rivera, R. R., & Stuver, M. H. (1994). Structure and function of helix–loop– helix proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1218, 129–135.
49. Morohashi, K., Zanger, U. M., Honda, S., Hara, M., Waterman, M. R., & Omura, T. (1993). Activation of CYP11A and CYP11B gene promoters by the steroidogenic cell-specific transcription factor, Ad4BP. *Molecular Endocrinology*, 11, 292–304.
50. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15 (7):539-53.
51. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16(5): 442-3.
52. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.

53. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(4):548-53.
54. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9(3):237-52.
55. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donata KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
56. Onat A, Hergenc G, Can G. İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi - Orijinal Araştırma. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:29-34.
57. Uzunlulu M, Oğuz A, Aslan G, Karadağ F. Cut-off values for waist circumference in Turkish population: Is there a threshold to predict insulin resistance? *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009; 37 Suppl 6:17-23.
58. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993;306: 117- 23.
59. Oğuz A. Metabolik Sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18: 57-61.
60. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; 47: 793- 800.
61. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary arter disease. *Coron Artery Dis* 2003;14: 207- 12.
62. Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, OrtizLopez R, Rojas-Martinez A, GuzmanRamirez D. Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker? *Arch Cardiol Mex* 2006;76: 158- 72.
63. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 2003; 13: 121-127.

64. Abbasi F, Brown Bw, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *JACC* 2002; 40: 937-943.
65. Loria P, Lonardo A, Carulli L, Verrone AM, Ricchi M, Lombardini S, et al. Review article: The metabolic syndrome and non- alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 31- 6.
66. Scott M. Grundy. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *JCEM* 2004; 89(6): 2595-2600.
67. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 96-99.
68. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005: 3140 7.
69. Michael H Davidson, MD Management of Dyslipidemia in Patients with Complicated Metabolic Syndrome *American journal of cardiology* 2005; 96: 22- 25.
70. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002; 165:285-92
71. Diri H., Şimşek Y., Bayram F. Obezite ve Metabolik Sendrom. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2013; 6(1):37-9.
72. Welty FK. Cardiovascular disease and dyslipidemia in women. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 514– 522.
73. Chiba-Falek O, Nichols M, Suchindran S, et al. Impact of gene variants on sex-specific regulation of human Scavenger receptor class B type 1 (SR-BI) expression in liver and association with lipid levels in a population-based study. *BMC Med. Genet.* 2010; 1: 9
74. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539-53.
75. Shaul PW, Mineo C. HDL action on the vascular wall: is the answer NO? *J Clin Invest* 2004; 113:509–513.

76. Sviridov D, Nestel J P. Genetic factors affecting HDL levels, structure, metabolism and function. *Current Opinion in Lipidology* 2007; 18:157-163.
77. Glass C, Pittman RC, Weinstein DB, Steinberg D. Dissociation of tissue uptake of cholesterol ester from that of apoprotein A-I of rat plasma high density lipoprotein: selective de-livery of cholesterol ester to liver, adrenal, and gonad. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 5435–5439.
78. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271:518–520.
79. Lowenstein C. J, Cameron S. J. High-Density Lipoprotein *Metabolism and Endothelial Function*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17:166–170.
80. Rhainds D, Brisette L. The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking Defining the rules for lipid traders. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2004; 36: 39-77.
81. Calvo, D., & Vega, M. A. (1993). Identification, primary structure, and distribution of CLA-1, a novel member of the CD36/LIMPII gene family. *The Journal of Biological Chemistry*, 268, 18929– 18935.
82. Frank NC, White K. Innate recognition systems in insect immunity and development new approaches in *Drosophila* *Microb Infect* 2000; 2:243-50.
83. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degranulation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 333-7.
84. Goldstein JL, Ho YK, Basu K Sandip Brown Micheal S. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979 Jan; 76(1): 333–337.
85. Brown MS, Basu SK, Falck JR, Ho YK, Goldstein JL. The scavenger cell pathway for lipoprotein degradation: specificity of the binding site that medites the uptake of negatively-charged LDL by macrophages. *J Supramol Struct*. 1980; 13(1):67-81.
86. Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Pathol*. 1979 Nov; 97(2):327-57.

87. Fogelman AM, Haberland ME, Seager J, Hokom M, Edwards PA. Factors regulating the activities of the low density lipoprotein receptor and the scavenger receptor on human monocyte-macrophages. *J Lipid Res.* 1981 Sep; 22(7):1131-41.
88. Çetinkaya A, Yılmaz E. Çöpçü reseptörler: özellikleri ve hastalık ilişkileri. *Hacettepe tıp dergisi* 2009; 40: 145-150.
89. Rohrer L, Freeman M, Kodama T, Penman M, Krieger M. Coiled-coil fibrous domains mediate ligand binding by macrophage scavenger receptor type II. *Nature* 1990; 343: 570-572.
90. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in the atherosclerosis. *Annual review of biochemistry* 1983; 52: 223-261.
91. Canton J, Neculai D, Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13; 621-634.
92. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002; 111(7): 927-30.
93. Wilkinson K, El Khoury J. Microglial scavenger receptors and their roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2012; 2012: 489456.
94. Plüddeman A, Neyen C, Gordon S. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods* 2007; 43(3): 207-17.
95. Platt N, Gordon S. Is the macrophage scavenger receptor (SR-A) multifunctional? -The mouse's tale. *J Clin Invest.* 2001; 108(5):649-54.
96. Prabhudas M, Bowdish D, Drickamer K, Febbraio M, Herz J, Kobzik L, Krieger M, Loike J, Means T K, Moenstrup S K, et al. Standardizing scavenger receptor nomenclature. *J. Immunol.* 2014; 192: 1997-2006.
97. Kang J Y, Lee J O. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu Rev. Biochem.* 2011; 80: 917-941.
98. İlhan F, Gödekmerdan A. Scavenger Reseptörler ve Fonksiyonları. *T Klin İmmunol Romatol* 2003; 3: 100-106.

99. Febbraio M, Hajjar D P, Silverstein R L.: CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest*, 108:785-91, 2001.
100. Acton, S L, Scherer, P E, Lodish, H F, & Krieger, M. (1994). Expression cloning of SR-BI, a CD36-related class B scavenger receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 269, 21003– 21009.
101. Oquendo, P., Hundt, E., Lawler, J., & Seed, B. (1989). CD36 directly mediates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. *Cell*, 58, 95–101.
102. Calvo D, Depazo J, & Vega M A.(1995). The CD36, CLA-1 (CD36L1), and LIMPII (CD36L2) gene family: Cellular distribution, chromosomal location, and genetic evolution. *Genomics*, 25, 100–106.
103. Cao G., Garcia, C. K., Wyne, K. L., Schultz, R. A., Parker, K. L., & Hobbs, H. H. (1997). Structure and localization of the human gene encoding SR-BI/CLA-1. Evidence for transcriptional control by steroidogenic factor 1. *The Journal of Biological Chemistry*, 272, 33068–33076.
104. Acton, S. L., Osgood, D., Donoghue, M., Corella, D., Pocovi, M., Cenarro, A., Mozas, P., Keilty, J., Squazzo, S., Woolf, E. A., & Ordovas, J. M. (1999). Association of polymorphisms at the SR-BI gene locus with plasma lipid levels and body mass index in a white population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19, 1734–1743.
105. Tang, Y, Taylor, K T, Sobieski, D. A, Medved, E S, & Lipsky, R. H. (1994). Identification of a human CD36 isoform produced by exon skipping. Conservation of exon organization and pre-mRNA splicing patterns with a CD36 gene family member, CLA-1. *The Journal of Biological Chemistry*, 269, 6011–6015.
106. Rhains D, Brissette L. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2004; 36: 39-77.
107. Rhains D, Brissette L. The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking Defining the rules for lipid traders. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36 (2004) 39–77.

108. Murre, C., Bain, G., van Dijk, M. A., Engel, I., Furnari, B. A., Massari, M. E., Matthews, J. R., Quong, M. W., Rivera, R. R., & Stuiver, M. H. (1994). Structure and function of helix–loop–helix proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1218, 129–135.
109. Morohashi, K., Zanger, U. M., Honda, S., Hara, M., Waterman, M. R., & Omura, T. (1993). Activation of CYP11A and CYP11B gene promoters by the steroidogenic cell-specific transcription factor, Ad4BP. *Molecular Endocrinology*, 11, 292–304.
110. Schoonjans, K., Annicotte, J. S., Huby, T., Botrugno, O. A., Fayard, E., Ueda, Y., Chapman, J., & Auwerx, J. (2002). Liver receptor homolog 1 controls the expression of the scavenger receptor class B type I. *The EMBO Report*, 3, 31181–31187.
111. Sirianni, R., Seely, J. B., Attia, G., Stocco, D. M., Carr, B. R., Pezzi, V., & Rainey, W. E. (2002). Liver receptor homologue-1 is expressed in human steroidogenic tissues and activates transcription of genes encoding steroidogenic enzymes. *Journal of Endocrinology*, 174, R13–R17.
112. Owen JS, Mulcahy JV: ATP-binding cassette A1 protein and HDL homeostasis. *Atherosclerosis* 2002 ;(suppl)3:13-22.
113. Calvo, D., & Vega, M. A. Identification, primary structure, and distribution of CLA-1, a novel member of the CD36/LIMPII gene family. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993; 268: 18929– 18935.
114. Vinals, M., Xhu, S., Vasile, E., & Krieger, M. Identification of the N-linked glycosylation sites on the high density lipoprotein (HDL) receptor SR-BI and assessment of their effects on HDL binding and selective lipid uptake. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278: 5325–5332.
115. Babitt, J., Trigatti, B., Rigotti, A., Smart, E. J., Anderson, R. G. W., Xu, S., & Krieger, M. Murine SR-BI, a high density lipoprotein receptor that mediates selective lipid uptake, is N-glycosylated and fatty acylated and colocalizes with plasma membrane caveolae. *The Journal of Biological Chemistry*. 1997; 272: 13242–13249.
116. Graf GA, Roswell KL, Smart EJ. 17beta-Estradiol promotes the up-regulation of SR-BII in HepG2 cells and in rat livers. *J. Lipid Res*. 2001; 42:1444–1449.
117. Samsioe G. Cardioprotection by estrogens: mechanisms of action--the lipids. *Int. J. Fertil. Menopausal. Stud*. 1994; 39(Suppl 1):43–49.

118. Welty FK. Cardiovascular disease and dyslipidemia in women. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161:514–522.
119. Chiba-Falek O, Nichols M, Suchindran S, et al. Impact of gene variants on sex-specific regulation of human Scavenger receptor class B type 1 (SR-BI) expression in liver and association with lipid levels in a population-based study. *BMC Med. Genet.* 2010; 1: 9.
120. Van Eck M, Bos IS, Hildebrand RB, et al. Dual role for scavenger receptor class B, type I on bone marrow-derived cells in atherosclerotic lesion development. *Am. J. Pathol.* 2004; 165:785–794.
121. Adorni MP, Zimetti F, Billheimer JT, et al. The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. *J. Lipid Res.* 2007; 48:2453–2462.
122. Yvan-Charvet L, Pagler TA, Wang N, et al. SR-BI inhibits ABCG1-stimulated net cholesterol efflux from cells to plasma HDL. *J. Lipid Res.* 2008; 49:107–114.
123. Braun A, Trigatti BL, Post MJ, et al. Loss of SR-BI expression leads to the early onset of occlusive atherosclerotic coronary artery disease, spontaneous myocardial 22 infarctions, severe cardiac dysfunction, and premature death in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ. Res.* 2002; 90: 270–276.
124. Trigatti B, Rayburn H, Vinals M, et al. Influence of the high density lipoprotein receptor SR-BI on reproductive and cardiovascular pathophysiology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96:9322–9327.
125. Kozarsky KF, Donahee MH, Glick JM, et al. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20:721–727.
126. Covey SD, Krieger M, Wang W, et al. Scavenger receptor class B type I-mediated protection against atherosclerosis in LDL receptor-negative mice involves its expression in bone marrow-derived cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23:1589–1594.
127. Zhang W, Yancey PG, Su YR, et al. Inactivation of macrophage scavenger receptor class B type I promotes atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2003; 108:2258–2263.

128. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010; 466:707–713.
129. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, et al. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J. Clin. Invest.* 1996; 97:2917–2923.
130. Ritsch A, Sonderegger G, Sandhofer A, et al. Scavenger receptor class B type I polymorphisms and peripheral arterial disease. *Metabolism*. 2007; 56:1135–1141.
131. Manichaikul A, Naj AC, Herrington D, et al. Association of SCARB1 variants with subclinical atherosclerosis and incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32:1991–1999.
132. Grallert H, Dupuis J, Bis JC, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *Eur. Heart J.* 2012; 33:238-251.
133. Mineo C, Shaul PW. Functions of scavenger receptor class B, type I in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2012; 23:487–493.
134. Vergeer M, Korporaal SJ, Franssen R, et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:136-145.
135. Tai ES, Adiconis X, Ordovas JM, et al. Polymorphisms at the SRBI locus are associated with lipoprotein levels in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin. Genet.* 2003; 63:53-58.
136. Morabia A, Ross BM, Costanza MC, et al. Population-based study of SR-BI genetic variation and lipid profile. *Atherosclerosis*. 2004; 175:159–168.
137. Miettinen HE, Rayburn H, Krieger M. Abnormal lipoprotein metabolism and reversible female infertility in HDL receptor (SR-BI)-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 2001; 108:1717–1722.
138. Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, et al. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94:12610–12615.

139. Ji Y, Jian B, Wang N, et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J. Biol. Chem.* 1997; 272:20982–20985.
140. Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, et al. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J. Lipid Res.* 1999; 40:781–796.
141. Brunham LR, Tietjen I, Boehm AE, et al. Novel mutations in scavenger receptor BI associated with high HDL cholesterol in humans. *Clin. Genet.* 2011; 79:575–581.
142. Chadwick AC, Sahoo D. Functional Characterization of Newly-Discovered Mutations in Human SR-BI. *PLoS One.* 2012; 7:e45660.
143. Connelly MA, de la Llera-Moya M, Monzo P, et al. Analysis of chimeric receptors shows that multiple distinct functional activities of scavenger receptor, class B, type I (SR-BI) are localized to the extracellular receptor domain. *Biochemistry.* 2001; 40:5249–5259.
144. Temel RE, Trigatti B, DeMattos RB, et al. Scavenger receptor B, type I (SR-BI) is the major route for the delivery of high density lipoprotein cholesterol to the steroidogenic pathway in cultured mouse adrenocortical cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94:13600–13605.
145. Arai T, Wang N, Bezouevski M, et al. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. *J. Biol. Chem.* 1999; 274:2366–2371.
146. Yancey PG, Jerome WG, Yu H, et al. Severely altered cholesterol homeostasis in macrophages lacking apoE and SR-BI. *J. Lipid Res.* 2007; 48:1140–1149.
147. Trigatti BLK. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23:1732–1738.
148. Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, et al. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94:12610–12615.
149. Ji Y, Jian B, Wang N, et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J. Biol. Chem.* 1997; 272:20982–20985.

150. Brunham LR, Tietjen I, Bochem AE, et al. Novel mutations in scavenger receptor BI associated with high HDL cholesterol in humans. *Clin. Genet.* 2011; 79:575–581.
151. Chadwick AC, Sahoo D. Functional Characterization of Newly-Discovered Mutations in Human SR-BI. *PLoS One.* 2012; 7:e45660.
152. Connelly MA, de la Llera-Moya M, Monzo P, et al. Analysis of chimeric receptors shows that multiple distinct functional activities of scavenger receptor, class B, type I (SR-BI) are localized to the extracellular receptor domain. *Biochemistry.* 2001; 40:5249–5259.
153. Temel RE, Trigatti B, DeMattos RB, et al. Scavenger receptor B, type I (SR-BI) is the major route for the delivery of high density lipoprotein cholesterol to the steroidogenic pathway in cultured mouse adrenocortical cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94:13600–13605.
154. Arai T, Wang N, Bezouevski M, et al. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. *J. Biol. Chem.* 1999; 274:2366–2371.
155. Yancey PG, Jerome WG, Yu H, et al. Severely altered cholesterol homeostasis in macrophages lacking apoE and SR-BI. *J. Lipid Res.* 2007; 48:1140–1149.
156. Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, et al. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J. Lipid Res.* 1999; 40:781–796.
157. Trigatti BLK. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23:1732–1738.
158. Şendur M A, Güven G S. Metabolik Sendroma Güncel Bakış. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 125-131.
159. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Accessed August 24, 2005.
160. Aydın C, Saydam G S, Yazıhan N, Selçuk H, Temizhan A. Metabolik Sendromda Paraoksonaz-1 Aktivitesi ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2008; 25: 174-177.

161. Chan DC and Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin. Pharmacother* 2011; 12:13-30.
162. Lavie CJ, Milani RV, and O'Keefe JH. Dyslipidemia intervention in metabolic syndrome: Emphasis on improving lipids and clinical event reduction. *The American Journal of Med Sciences* 2011; 341:388-393.
163. Rodriguez-Esparragon F, Rodriguez-Perez JC, Hernandez-Trujillo Y, Macias-Reyes A, Medina A, Caballero A, Ferrario CM. Allelic variants of the human scavenger receptor class B type 1 and paraoxonase 1 on coronary heart disease: genotype-phenotype correlations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:854-60.



HAM VERİLER

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Çalışmanın Adı: “Metabolik Sendromlu Hastalarda rs5888 ve rs4238001 SR-BI Gen Varyantlarının Lipid Profiline Olan Etkisinin İncelenmesi.”

Çalışmaya metabolik sendrom tanısı konulmuş 100 hasta ve 100 sağlıklı birey katılacaktır.

Gönüllüden 10 cc EDTA’lı kan örneği alınacaktır.

Alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılacaktır.

Elde edilen DNA örneklerinde hastalığınızın oluşmasında rol oynayabileceği düşünülen

gen polimorfizmlerinin incelenmesi için SnapShot DNA Dizilime tekniği kullanılacaktır.

Polimorfizm çalışmaları, direkt hastalık sonucunu belirtmemekte olup, kişiye söz konusu hastalığa yatkınlıkla ilişkili genetik yapıya sahip olup olmadığını göstermektedir.

Elde edilen DNA bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır.

Diğer bir çalışmada gönüllü DNA’sının kullanılması gerektiğinde kendisinden izin alınacaktır.

Gönüllünün uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlıkla ve riskle karşılaşması söz konusu değildir.

Bu çalışmada gönüllünün hiçbir hukuki ve mali sorumluluğu bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir. Gönüllü arzusu üzerine mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.

Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Bu işlemler için sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışma için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak zorunluluğunuz bulunmamaktadır.

Gönüllünün çalışmaya katılmayı reddetmesi onun gelecekteki takip ve tedavisi üzerine olumsuz etkisi bulunmayacaktır.

Bu çalışmada gönüllünün hiçbir hukuki ve mali sorumluluğu bulunmayıp tüm sorumluluk araştırıcı ve destekleyiciye aittir.

Gönüllünün çalışmaya katılım süreci sadece doku örneğinin alınması ile sınırlıdır.

Çalışma kabul kriterlerin'e ve özelliklerine uyum sağlamadığımız takdirde çalışmadan çıkarılabileceğiniz durumlar oluşabilir. Bu nedenle çalışmadan araştırıcının isteğı ile çıkarılabilirsiniz.

Çalışma sonunda elde edilecek verilerle uluslararası çapta yayınlanabilecek, hastalığımıza açıklık getirecek bilgiler elde edilebilmesi mümkündür. Bu şekilde çalışma sonucunda ulaşılan önemli bir bilgi varsa tarafınıza bildirilecektir.

Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU tarafından İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağık sorununun ortaya çıkması halinde,

her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'nu arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı, İmzası

Prof.Dr. Kamile MARAKOĞLU

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı, İmzası, Görevi

Aile Hekimi Dr. Nisa Çetin Kargın

XXXXXX

ETİK KURUL KARARI

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2015/1

Toplantı Tarihi : 06.01.2015

Karar Sayısı 2015/19 İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Sadrettin PENÇE'nin, " Metabolik Sendromlu Hastalarda rs 5888 ve rs 4238001 SR-BI Gen Varyantlarının Lipid Profiline Olan Etkisinin İncelenmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 29.12.2014 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr. Sadrettin PENÇE'nin, " Metabolik Sendromlu Hastalarda rs 5888 ve rs 4238001 SR-BI Gen Varyantlarının Lipid Profiline Olan Etkisinin İncelenmesi" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekretaryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
06/01/2015
Selçuk KESİK
Sekretery

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 361
Konu : Prof.Dr.Sadrettin PENÇE

Tarih : 10.02.2015

Sayın Prof.Dr.Sadrettin PENÇE
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

İlgili dilekçenizde "Metabolik Sendromlu Hastalarda rs 5888 ve rs 4238001 SR-BI Gen Varyantlarının Lipid Profiline Olan Etkisinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışmasının Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay aldığını belirterek kararın bir örneğini sunmuş bulunmaktasınız.

Bu durumda anılan çalışmanın tarafımızdan yeniden incelenmesine gerek bulunmamaktadır.

Bilginizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağcı BRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki:

PATENT HAKKI İZİNİ

TELİF HAKKI İZİNİ