

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr.Tammam SİPAHİ

**İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA CALCA, MTHFR  
GEN POLİMORFİZMLERİ İLE PLAZMA TOTAL  
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(Doktora Tezi)**

**Nevra ALKANLI**

**Referans no: 10053304**

EDİRNE-2014

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Tammam SİPAHİ

**İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA CALCA, MTHFR  
GEN POLİMORFİZMLERİ İLE PLAZMA TOTAL  
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(Doktora Tezi)**

**Nevra ALKANLI**

**Destekleyen Kurum: TÜBAP-2013/13**

**Tez No:**

**EDİRNE-2014**

T.C.  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Tammam SİPAHİ danışmanlığında doktora öğrencisi Nevra ALKANLI tarafından tez başlığı “İskemik İnmeli Hastalarda CALCA, MTHFR Gen Polimorfizmleri ile Plazma Total Homosistein Düzeylerinin Araştırılması” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 05/09/2014 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ  
JÜRİ BAŞKANI

  
Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR  
ÜYE

  
Doç. Dr. Oğuzhan DOĞANLAR  
ÜYE

  
Yrd. Doç. Dr. Cevdet NACAR  
ÜYE

  
Yrd. Doç. Dr. Emre ATILGAN  
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden tezimin bitim aşamasına kadar rehberliğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Tammam SİPAHİ'ye, hocalarım Prof. Dr. Seralp ŞENER'e, Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR'a ve Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ali YILMAZ'a, hasta materyalini sağlamamda yardımcı olan Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Babürhan GÜLDİKEN'e ve bölüm doktorlarına, Yüksek Lisans Öğrencisi Didem BAKAY'a, Merkez Laboratuvarı kimyagerlerine, Araş. Gör. Arzu AY'a, Doktora Öğrencisi Fulya YÜKÇÜ'ye ve istatistikler için Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Emre ATILGAN'a, Fizikçi Serdar ALKANLI'ya, manevi desteklerinden dolayı aileme, Dr. Fatma GENÇ'e, projemizin gerçekleşmesinde desteklerinden dolayı TÜBAP'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>SEREBRAL DOLAŞIM</b> .....	<b>3</b>
<b>SEREBRAL KAN AKIMI VE METABOLİZMA</b> .....	<b>5</b>
<b>SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR</b> .....	<b>6</b>
<b>TÜRKİYE'DE SEREBROVASKÜLER HASTALIK EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	<b>7</b>
<b>TIKAYICI TİPTE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR</b> .....	<b>8</b>
<b>İNMENİN TANIMI</b> .....	<b>8</b>
<b>İNME EPİDEMİYOLOJİSİ</b> .....	<b>9</b>
<b>İNMENİN SINIFLANDIRILMASI</b> .....	<b>10</b>
<b>İSKEMİK İNME</b> .....	<b>11</b>
<b>İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	<b>12</b>
<b>İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ</b> .....	<b>15</b>
<b>İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA</b> .....	<b>19</b>
<b>İSKEMİK İNME VE KALITIM İLİŞKİSİ</b> .....	<b>24</b>
<b>CALCİTONİN GENE RELATED PEPTİDE</b> .....	<b>24</b>
<b>CALCİTONİN RELATED POLYPEPTİDE ALPHA GENİ VE ÖZELLİKLERİ</b> .....	<b>25</b>
<b>CALCİTONİN RELATED POLYPEPTİDE ALPHA GEN POLİMORFİZMLERİ</b> .....	<b>26</b>

<b>CALCİTONİN RELATED POLYPEPTİDE ALPHA T692C GEN POLİMORFİZMİ</b> .....	<b>26</b>
<b>CALCİTONİN RELATED POLYPEPTİDE ALPHA -1786 T&gt;C GEN POLİMORFİZMİ</b> .....	<b>26</b>
<b>CALCİTONİN RELATED POLYPEPTİDE ALPHA -624 (T/C) GEN POLİMORFİZMİ</b> .....	<b>27</b>
<b>METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ</b> .....	<b>27</b>
<b>METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GENİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ</b> .....	<b>29</b>
<b>METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GEN POLİMORFİZMLERİ</b> .....	<b>29</b>
<b>METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T GEN POLİMORFİZMİ</b> .....	<b>29</b>
<b>METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ A1298C GEN POLİMORFİZMİ</b> .....	<b>30</b>
<b>HOMOSİSTEİN VE METABOLİZMASI</b> .....	<b>31</b>
<b>PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ</b> .....	<b>32</b>
<b>HİPERHOMOSİSTEİNEMİ VE NEDENLERİ</b> .....	<b>33</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>34</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>48</b>
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>118</b>
<b>SONUÇLAR</b> .....	<b>132</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>135</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>136</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>138</b>
<b>RESİMLEMELER LİSTESİ</b> .....	<b>143</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>155</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>Bç</b>	: Baz çifti
<b>C</b>	: Citozin
<b>CALCA</b>	: Calcitonin Related Polypeptide Alpha
<b>CGRP</b>	: Calcitonin Gene Related Peptide
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>GİA</b>	: Geçici İskemik Atak
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>Kb</b>	: Kilobaz
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MTHFR</b>	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
<b>OD</b>	: Optik Dansisite
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RFUP</b>	: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
<b>SVH</b>	: Serebrovasküler Hastalıklar
<b>T</b>	: Timin
<b>THF</b>	: Tetrahidrofolat
<b>UV</b>	: Ultraviyole

## GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) beynin bir veya birden fazla kan damarının katıldığı patolojik süreçler sonucu oluşan genellikle ani başlangıçlı fokal veya global nörolojik semptomlar olarak tanımlanır (1).

Serebrovasküler hastalıklar içerisinde yer alan inme ise beyin kan akımının bozulması sonucunda ortaya çıkan, 24 saat veya daha uzun süren, ölümle sonuçlanabilen, vasküler nedenler dışında gösterilebilir başka herhangi bir nedeni olmayan serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik tablodur (2).

İnme tipine göre inmeler, iskemik inme ve hemorajik inme olmak üzere kendi içinde iki gruba ayrılmaktadır (3).

İskemik inme, serebral kan akımının azalması veya beyin için gerekli olan oksijen ve glikozun belirli değerlerin altına düşmesi ile bu durumun belli bir süreden fazla devam etmesi halinde ortaya çıkan, hücre hasarı ile sonuçlanan bir durumdur (4).

İnsanda serebral arterlerin dilatasyonunda önemli bir işlevi bulunan, kalsitonin peptid ailesinin önemli bir üyesi olan “Calcitonin Gene Related Peptide” (CGRP) ve reseptörleri ile folat metabolizmasında önemli rol oynayan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi merkezi ve çevresel sinir sistemi hastalıklarında etkilidir (5,6,7).

Calcitonin Gene Related Peptide; “Calcitonin Related Polypeptide Alpha” (CALCA) ve “Calcitonin Related Polypeptide Beta” (CALCB) olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır (8).

İnsan CALCA geni kromozom 11p15.2-p15.1 üzerinde yer almaktadır (8). Gen, kalsitonin ve CALCA’yı kodlamaktadır. CALCA geni 1 promoter ve 6 ekzondan oluşmaktadır (6). İnsan MTHFR geni ise kromozom 1p.36.3’de lokalizedir (9). Gen 11



ekzondan oluşmaktadır (7). Genin toplam büyüklüğü 1980 baz çift (bç), toplam ağırlığı ise yaklaşık 74,6 kilodalton (kDa) dolaylarındadır (10).

Calcitonin Related Polypeptide Alpha ve MTHFR genlerinde birçok farklı polimorfizm gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda bu genlerde meydana gelen polimorfizmlerin iskemik inme gibi SVH için önemli bir risk faktörü oldukları belirlenmiştir (8,11,12).

Calcitonin Related Polypeptide Alpha T692C gen polimorfizmi CALCA geninin 5' yanındaki bölgenin 692. pozisyonunda "Timin/Citozin" (T/C) yerdeğiştirmesi ile karakterizedir (13).

Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C gen polimorfizmi promoter bölgede -1786 pozisyonunda T/C yer değiştirmesi sonucunda meydana gelmektedir (14).

Calcitonin Related Polypeptide Alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi CALCA gen promoter bölgesinin -624 pozisyonunda T/C değişimi ile karakterizedir (5).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi, 4. ekzonda 677. nükleotid olan C'nin T'ye değişmesi sonucunda ortaya çıkan nokta mutasyonu ile karakterizedir (15).

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi ise, enzimi kodlayan genin 7. ekzonunda 1298. nükleotid olan adeninin C'ye dönüşmesi sonucunda ortaya çıkan polimorfizmdir (16).

Homosistein, metiyonin metabolizması sonucunda oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Plazmada total homosistein çeşitli şekillerde bulunmaktadır. Plazma total homosistein düzeyi için 5-15 mikromol/litre (µmol/L) değeri normal değer olarak kabul edilmektedir. Bu değer 16 µmol/L değerinin üzerinde ise bu durum hiperhomosisteinemi olarak adlandırılmaktadır. Hiperhomosisteinemi iskemik inme için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (17).

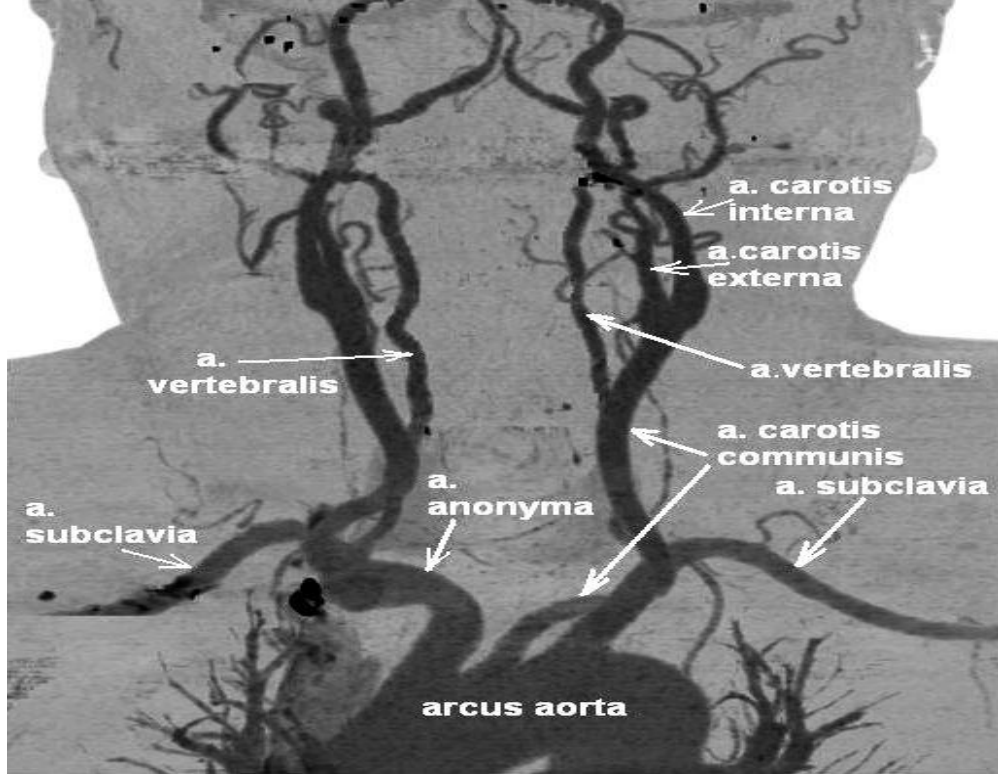
Bu çalışmanın amacı; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran ve iskemik inme tanısı almış hastalar arasından seçilen hasta grubunda CALCA ve MTHFR gen polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin iskemik inme hastalığının gelişmesindeki olası rolünü araştırmaktır. İskemik inme gelişmesinde etkili olan genlerin bilinmesi, bu hastalığa ilişkin yeni ilaçların geliştirilmesini sağlayacaktır. Hastalığa kişisel genetik yatkınlığın belirlenmesi sonucunda zamanında ve etkin koruyucu tedbirler alınabilecektir.

## GENEL BİLGİLER

### SEREBRAL DOLAŞIM

Beyin, ileri derecede dallanmaya sahip arterlerle oldukça yoğun şekilde beslenen bir organdır. Beynin beslenmesi glikozun aerobik metabolizması ile sağlanmaktadır (18). Vücut ağırlığının % 2'sini oluşturan beyin metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve ihtiyacı olan aktiviteyi sağlayabilmesi için beyne zengin bir kan akımı gereklidir (3). Kalp debisinin % 15'i ile tüm vücuda alınan total oksijenin % 20-25'ini kullanmaktadır. Tüm beynin 10-20 saniyelik kansızlığı sonucunda bilinç yok olmaktadır (18).

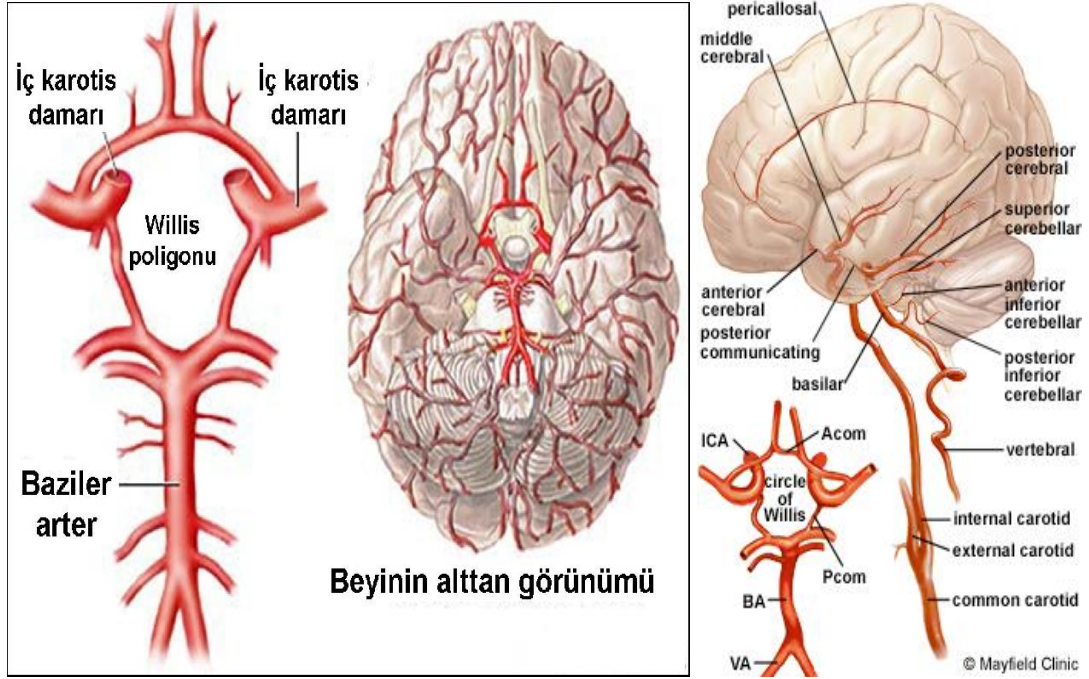
Beynin arteriyel kan akımı, başlıca dört arteriyel trunkustan sağlanır. Bu trunkuslar kökenlerini arkus aortadan almaktadır (Şekil 1). Bu arterler beynin ön kısmında karotis sistemi ve arka kısmında vertebrobaziller sistemi oluştururlar. Brakiosefalik arter sağda aortadan ayrılarak ana karotid ve subklavian arter dallarını vermektedir. Solda ise ana karotid ve subklavian arter direk aortadan köken almaktadır. Posterior ve anterior olmak üzere iki serebral sirkülasyon bulunmaktadır. Vertebral arterler, boyunda subklavian arterlerin ilk dalı olarak ayrılmaktadırlar ve posterior serebral sirkülasyonu oluşturmaktadırlar. İnternal karotid arter ise ana karotid arterden eksternal karotid arter ile birlikte ayrılarak anterior serebral sirkülasyonu oluşturmaktadır. Bazal ganglionlar, frontal ve parietal lobların tümü, temporal lobların lateral kısımları ve internal kapsülün büyük bir kısmının kanlanması internal karotid arterler tarafından sağlanırken; beynin alt-arka yarısında bulunan beyin sapı, orta beyin, oksipital loblar, temporal lobların alt kısmı ve talamusun büyük bölümünün kanlanması ise vertebral arterlerin dalları tarafından sağlanmaktadır.



**Şekil 1. Arkus aorta ve dalları (19)**

Karotid ve vertebrobaziller sistem arasında gelişen anastomozlar sayesinde özellikle bir arterde stenoz ya da oklüzyon gelişmesi durumunda, kanın beynin tüm bölgelerine eşit dağılımı sağlanır. Başlıca üç bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantılardan birincisi, eksternal karotid arterle vertebral arterler arasında oluşurken, ikincisi orbital düzeyde, eksternal karotid ve internal karotid arterler arasında oluşmaktadır. Üçüncüsü ise Willis poligonunu da içeren grup olup, iki karotid sistemi bağlayan anterior kominikan arter ve vertebrobaziller sistemle karotid sistemleri bağlayan posterior kominikan arterden meydana gelmektedir (Şekil 2).

Beynin arterlerinin seyri süperfisiyal ve penetrandır. Süperfisiyal olanlar internal karotid ile vertebrobaziller sistem ve dallarıdır. Bu arterler penetran arterler için gerekli perfüzyonu sağlarlar. Bölgesel otheregülasyonu penetran arterioller sağlamaktadır. Önemli bir nöral desteği olmayan bu arterlerin birbirleriyle bağlantıları oldukça sınırlıdır.



**Şekil 2. Serebral dolaşım (20)**

Beyinde end arterler adı da verilen bu küçük damarların tıkanması sonucunda iskemi gerçekleşmektedir (3).

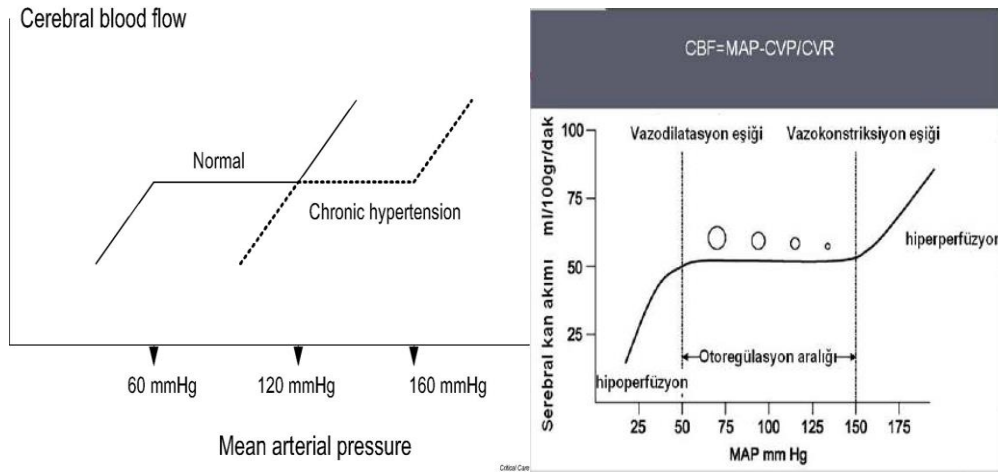
Arter alanlarının etkilenmesine bağlı olarak iskemik inmeli hastalarda lokalizasyon yapılabilmektedir. Karotis ve vertebrobaziller sistemler için patofizyolojik mekanizmalar görülmektedir. Karotis sistem için internal karotid arter tutulumunun neden olduğu sendromlar iki ana mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi Willis poligonundan anterograd trombüs yoluyla veya embolizasyonla oluşan intrakraniyal arter oklüzyonu sonucunda görülürken, ikincisi internal karotid arterin önemli hemodinamik stenoz veya oklüzyonu ile birlikte yetersiz kollateral dolaşıma bağlı gelişen perfüzyon yetersizliği sonucunda görülmektedir. Vertebrobaziller sistem için ise ortaya çıkan iskemilerden en sık olarak ateroskleroz sorumludur. Arterlerin çıkış yerleri yani bifurkasyon bölgeleri ve vertebral arterin dura zarını deldiği yer en sık tutulan yerler olarak bilinmektedir. Küçük damarların tutulumu lipohyalinozis ile gerçekleşmektedir (3).

### **SEREBRAL KAN AKIMI VE METABOLİZMA**

Serebral kan akımı beyin beslenmesi için gerekli olan en önemli etkidir. Serebral perfüzyon basıncı ve serebral vasküler direnç arasındaki oran serebral kan akımını ifade etmektedir. Serebral perfüzyon basıncı, ortalama arteriyel basınçtan intrakraniyal basınç çıkarılarak elde edilmektedir. Serebral perfüzyon basıncı normal koşullarda sabittir. Ancak

bazı durumlar sonucunda değişebilir. Bunlar kan basıncı ve serebral venöz dönüşü etkileyen durumlardır. İntrakraniyal basınç, ortalama arteriyel basınca ulaştığı anda serebral kan akımı durmaktadır. Serebral kan akımı, otonöregülasyon olarak adlandırılan bir mekanizma sayesinde 60-160 milimetre civa gibi geniş bir ortalama arteriyel basınç aralığında sürdürülür (Şekil 3). Ortalama arteriyel basınç düşük olduğu zaman, beyin arteriyollerinin dilatasyonu ile direnç azalmaktadır, yükseldiği zaman ise direnci arttırmak için arteriyollerin daraldığı saptanmıştır (21). Kan basıncındaki oynamalar, beyindeki otonöregülasyon mekanizması ile düzeltilerek beslenmenin bu durumdan etkilenmesi önlenmektedir (18).

Beyne giden kan miktarı kritik düzeyin altına düşerse bu durumda serebral iskemik ortaya çıkar. Kan akımı yüksek ve düşük kan basınçlarında kan basıncı ile orantılı bir şekilde değişir. Sistemik kan basıncı arttığı zaman vazodilatasyon, kan basıncı düştüğü zaman ise vazokonstriksiyon gerçekleşir. Bu sayede serebral kan akımı sabit kalmaktadır. Bu otonöregülasyon mekanizması bazı durumlarda bozulabilir. Bu durumlardan biri de iskemik inmedir (21).

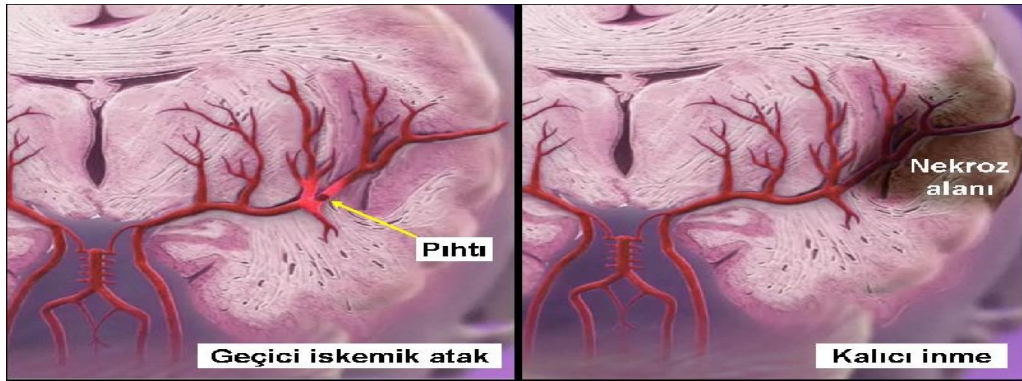


**Şekil 3. Otonöregülasyon mekanizması (19)**

## SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Serebrovasküler hastalıklar kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan tüm bozuklukları ifade etmektedir (2). Tanım olarak SVH beynin bir veya birden çok damarının katıldığı patolojik süreçler sonucu oluşan, genellikle ani başlangıçlı fokal veya global nörolojik semptomlar olarak ifade edilir (3). Patolojik süreç, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesindeki artış ya da diğer kan içeriğindeki değişiklikler sonucunda oluşabilir (2). Bunların dışında ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik

değişiklikler, arterit, anevrizmal dilatasyon ve gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda da gelişebilir (1). SVH'nin oluşum sürecinde altta yatan mekanizmalardan biri de sistemik bir hastalık olan aterotrombozdur. Bu hastalık da iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) olarak ortaya çıkabilir (Şekil 4) (22). SVH tüm dünyada ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalık gruplarından biridir (21). SVH dünyada ikinci ölüm nedeni olarak bildirilmiştir. Türkiye'de de toplam ölümler içinde % 15 sıklığı ile ikinci sıradadır. SVH dünyada ve ülkemizde toplum sağlığı açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır (23). Ayrıca SVH erişkin dönemin nörolojik hastalıkları arasında en sık görülen ve en önemli olan hastalık grubunu oluşturmaktadır (3). Hastanede tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların % 50'den fazlasını SVH oluşturmaktadır (21). Beynin en sık görülen hastalıkları olan SVH ölümcül olabileceği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliklere de yol açabilmektedir (1). SVH önemli olduğu kadar tedavi güçlüklerinden ve hastalığın ilerleyiş öngörüsünün net olmamasından dolayı karmaşıktır. SVH'nin prognozunu belirleyebilmek için gerekli olan değişkenler vardır. Bu değişkenler; hastaya bağlı, hastalık kliniğine bağlı, tanısal yöntem ve tedavi yaklaşımına bağlı olan değişkenlerdir. Etnik özellikler ve genetik etkenler hastaya bağlı değişkenler içinde yer almaktadır (24).



Şekil 4. Kalıcı inme ve geçici iskemik atak (20)

## TÜRKİYE'DE SEREBROVASKÜLER HASTALIK EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Türkiye'de SVH ile ilgili olarak yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde diğer ülkelerde olduğu gibi beklenen yaşam süresinin ve bununla bağlantılı olarak da yaşlı nüfusunun artması, SVH epidemiyolojisi ile ilgili bilinmesi gereken önemli bir gerçektir. SVH epidemiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili olarak en geniş kapsamlı verilere Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsü'nün 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirmiş oldukları Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması ile ulaşılabilmektedir. SVH'den ölüm ülkemiz



genelinde erkeklerde % 15,5; kadınlarda ise % 15,7 olarak bulunmuştur. Ülkemizde SVH'nin kentsel ve kırsal alanlardaki dağılımlarına bakıldığında SVH kentsel alanlarda 15-59 yaş grubunda erkeklerde % 10,7; kadınlarda ise % 7,3 oranında ölüm nedeni olmuştur. 60 yaş üzerinde ise bu oran erkeklerde % 20,8; kadınlarda % 20,2'ye yükselmektedir. Kırsal alanlarda ise SVH erkeklerde % 14,5; kadınlarda % 16,2 oranında ölüm nedeni olarak belirlenmiştir. SVH'ye bağlı olarak gerçekleşen ölümlerin büyük bir kısmı hipertansiyondan kaynaklanmaktadır. Sigara, alkol, obezite, yüksek kolesterol, yetersiz sebze ile meyve tüketimi ve fiziksel inaktivite de önemli risk faktörleridir (23).

### **TIKAYICI TİPTE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR**

Serebrovasküler hastalıklar, ölüm sebepleri içerisinde ikinci sırada, sakatlık bakımından ise birinci sırada yer alan hastalık grubudur. Tikayıcı tipte SVH bu grubun % 80-85'ini oluşturur. Nörolojik hastalıklar arasında en sık görülen ve ölüme sebep olan gruptur. Tikayıcı tip SVH'lerde ortaya çıkan klinik tabloların değişkenliğinde beyni besleyen damarların anatomik çeşitlilikleri, Willis poligonunun fizyolojik özelliği ve kollateral dolaşımın durumu etkilidir. Tikayıcı tip SVH'ler ani başlangıçlıdır. Embolilerde bu özellik daha belirgindir. Trombotik olgularda klinik tablo saniye veya dakikalar içerisinde yerleşir ve saatlerce sürebilir. Klinik tablonun yerleşmesinin ardından beyin ödemi gerçekleşir. Bu ödem 4-5 günde en yüksek seviyeye ulaşır, daha sonra yavaş yavaş azalır. Bu durum gerçekleştikten sonra hastanın genel durumunda yani uyanıklık ve yaşamsal fonksiyonlarında gerileme süreci başlar. Hastalık ani başlamasına rağmen, gerileme süreci çok yavaş seyretmektedir (21).

### **İNMEİN TANIMI**

İnme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanmıştır. Bu tanıma göre inme, beyin kan akımının bozulması sonucunda ortaya çıkan, 24 saat veya daha uzun süren, ölümlü sonuçlanabilen, vasküler nedenler dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, tamamen damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgulardır. Daha genel olarak tanımlandığında inme, spesifik olarak SVH'ye bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromdur (2). İnmede temel özellik nörolojik bulguların ani başlamasıdır (1). 24 saatten daha kısa bir sürede tamamen düzelen inmeler klinik bakımdan GİA olarak kabul edilmektedir (2). Bu tanımlamalara göre subaraknoid hemoraji inmeye dahil edilirken (3), subdural hematoma, travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışı

bırakılmıştır. Tüm inmelerin % 80-85'ini serebral infarkt, % 10-15'ini intraserebral hematoma, % 6-8'ini ise subaraknoid kanama oluşturmaktadır (1).

## **İNME EPİDEMİYOLOJİSİ**

İnme epidemiyolojisinin araştırılmasında yaş, cinsiyet, ırk gibi her toplumun kendisine ait özellikleri ile coğrafi özellikler önemlidir. Epidemiyolojik araştırmalarda genel olarak hastalığın ölüme yol açma oranı, insidansı ve prevalansı ile inme tiplerinin frekansının değerlendirilmesi gerekmektedir (3). Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmaya göre dünyanın değişik ülkelerinde farklı inme oranları ve tipleri görülmektedir. Bu farklılığı açıklamada sosyoekonomik faktörler, diyet ve yaşam şekilleri, çeşitli risk faktörleri ve çevresel koşullarla birlikte genetik faktörler de etkili olmaktadır (2).

İnsidans, belirli bir zaman periyodunda, bir populasyonda ortaya çıkan yeni olgu sayısıdır (23). İnme insidansı yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilmektedir (1). İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde edebilmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, GİA dışlanmalı, populasyon tamamen incelenmeli, ilk atak olmalı ve yaşlara göre insidans incelemesi yapılmalıdır (3). Yıllık inme insidansı ile ilgili yapılan araştırmalarda yaşlara göre yıllık inme insidansı 54-64 yaş arasında binde 1,7-3,6; 64-74 yaş arasında binde 4,8-8,9; 75 yaş üzerinde de binde 13,5-17,9 olarak belirlenmiştir. 45 yaş öncesi inmeler tüm inmelerin % 3-5'ini oluşturduğundan bu yaşın altındakilerde inme insidansını belirlemek zordur. 15-45 yaş arası inme insidansının yüz binde on olduğu bildirilmiştir (1). İnme insidansı kadınlarda 55-64 yaş arasında erkeklere oranla 2-3 kat daha azdır. Yaş ilerledikçe aradaki fark azalmaktadır (2). Kış aylarında inmenin arttığı gözlenmiştir (1). Yılda her 1000 kişide ortalama olarak iki yeni inme meydana gelmektedir. Bu oran 45-64 yaş arası olan yaşlı populasyonda binde 4'e ulaşmaktadır. Erkeklerde inme riski kadınlara oranla daha fazla olmasına rağmen toplam inme sayısı kadınlarda erkeklerden daha fazladır (2).

Prevalans, belirli bir zamanda bir populasyondaki olguların toplam sayısıdır (23). İnme prevalansı populasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu oran inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlıdır, yaşla birlikte de artmaktadır (1). Batı ülkelerinde inme prevalansı genel olarak binde 8 iken Japonya'da binde 20 olarak belirlenmiştir (3). Beyaz toplumlarda inme prevalansı yüz binde 500-600 olarak değişmektedir. Batı ve Doğu Avrupa Bölgeleri genetik olarak benzerlik göstermektedir. Buna rağmen bu bölgelerin ülkelerinde prevalans farklılıkları gözlenmektedir. Bu farklılıklar çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Gençlerde inme prevalansı ve



insidansı; cinsiyet, sosyoekonomik yapı ve coğrafi özelliklerden etkilenme bakımından yaşlılara göre daha fazladır (23).

### **İNMENİN SINIFLANDIRILMASI**

İnme etiyojisine göre yapılan ilk sınıflandırmalarda tüm inmeler lezyonun patolojisine göre iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonra lezyonun patolojisi yanında lokalizasyonu ve oluş mekanizması da dikkate alınarak beş ana grup belirlenmiştir. Buna göre inme grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar:

#### **Mekanizmalarına Göre:**

- 1) Trombotik inme
- 2) Embolik inme
- 3) Hemodinamik inme

#### **Klinik Gidişe Göre:**

- 1) Tamamlanmış inme
- 2) İlerleyen inme

#### **Arter Alanına Göre:**

- 1) Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
- 2) Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
- 3) Laküner infarktlar (LACI)
- 4) Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

#### **Klinik Kategorilere Göre:**

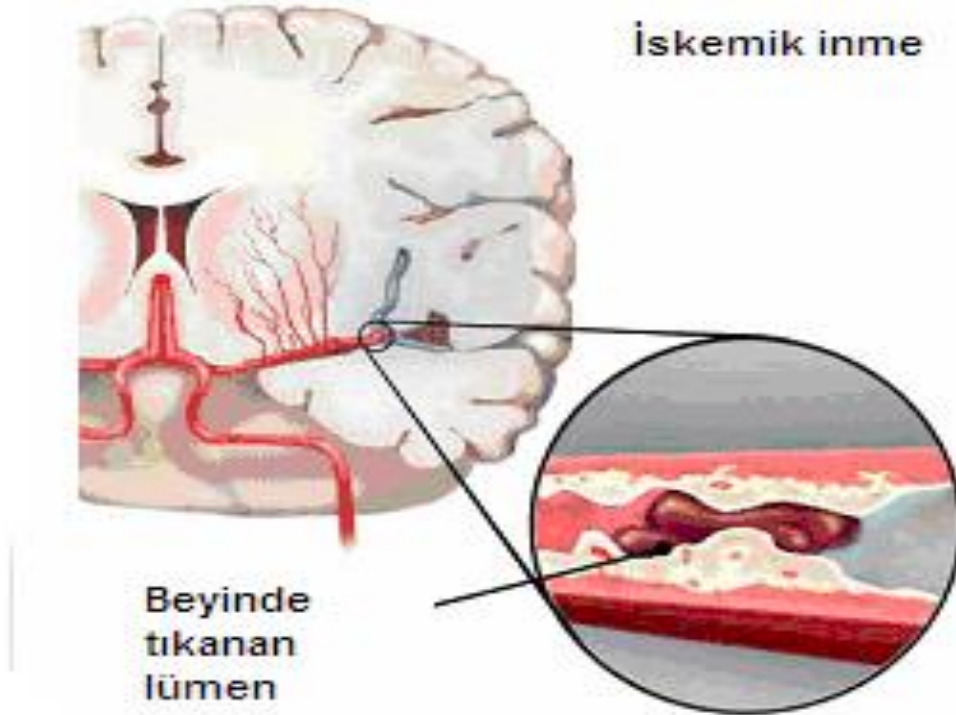
- 1) Geniş arter ateroskerozu (Tromboz veya emboli)
- 2) Kardiyoembolizm
- 3) Küçük damar oklüzyonu (Lakün)
- 4) Diğer belirlenen etiyojiler
- 5) Sebebi belirlenemeyen etiyojiler

#### **İnme Tipine Göre:**

- 1) İskemik inme
- 2) Hemorajik inme (3).

## İSKEMİK İNME

İskemik inme serebral kan akımının azalması veya nöronal elemanlar için gerekli olan oksijen ile glikozun belirli değerlerin altına düşmesi ve bu durumun belli bir süreden fazla devam etmesi halinde ortaya çıkan hücre hasarı ile karakterize durumdur (Şekil 5). Beyinde kan akımının 22 mililitre/100gram/dakika düzeylerinde olması halinde nöronal hasar oluşmaya başlar, kan akımı 12 mililitre/100gram/dakika değerinin altına düşerse de nöronal ölüm gerçekleşir (4). İskemik inme beyinde herhangi bir bölgenin serebral kan akımının engellenmesi sonucunda ortaya çıkar (2). Kan damarlarındaki tıkanmadan dolayı beyne kan taşınmaz. İskemik inme fokal veya global olabilir. Fokal iskemide tıkanma bölgesinde yer alan kan dolaşımının kesildiği nöronlarda ölüm meydana gelir. Global iskemide ise beyin iskemiyeye daha duyarlı olan bölgelerindeki nöronlarda ölümler gerçekleşir. Fokal iskemideki tıkanmalar embolik ya da trombolik nedenlerle gerçekleşir (25). İskemik inme Amerikan ve Batı toplumlarında tüm inmelerin % 80'ini, ülkemizde ise % 72'sini oluşturmaktadır (4).



Şekil 5. İskemik inme (26)

## İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlığı yaratan etkenlere risk faktörleri adı verilmektedir (27). İskemik inme risk faktörlerinin belirlenmesi, birincil ve ikincil korumada tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir (22). İskemiye neden olan risk faktörleri mutlaka iskemik inme gelişeceğini göstermemektedir. Fakat bu risk faktörleri gözleniyorsa iskemik inme olasılığı artmaktadır (1). İskemik inme risk faktörleri; risk faktörünün değiştirilebilir ya da değiştirilemez oluşu ve bu risk faktörleri ile iskemik inme ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır (2). İskemik inme risk faktörleri temel olarak değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Değiştirilebilen risk faktörleri de kendi içinde kesinleşmiş ve kesinleşmemiş risk faktörleri olarak gruplandırılmaktadır (4).

### Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- 1) Yaş:** İskemik inme ileri yaşlarda (özellikle 65 yaş üzeri) önemli bir risk faktörüdür. 75 yaşın üzerindeki erkeklerde iskemik inme gelişme riski kadınlara oranla yüksektir. Yaş ilerledikçe iskemik inme riski artar, 55 yaşın üzerinde iskemik inme riski 2 kat artmaktadır.
- 2) Cinsiyet:** İskemik inme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Ancak kadınlarda iskemik inmeye bağlı ölüm erkeklerden daha fazladır.
- 3) Irk:** Serebral infarkt oranına bakıldığında siyah ırkta bu oran beyaz ırka göre daha yüksektir. Bunun nedeni siyah ırkta arteriyel hipertansiyon ve diyabet gelişme prevalansının fazla olmasıdır. Yapılan araştırmalarda siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda iskemik inme insidansı beyazlara oranla daha yüksek bulunmuştur.
- 4) Aile öyküsü:** Aile öyküsü de iskemik inme için risk faktörüdür. Aile öyküsünün risk faktörü olmasında beslenme alışkanlıkları, benzer yaşam tarzları ve bazı genetik özellikler etkili olmaktadır. Birinci dereceden akrabalarda paternal veya maternal iskemik inme öyküsünün olması, iskemik inme nedeniyle maternal ölüm gerçekleşmesi iskemik inme riskini arttırmaktadır (1). Geçirilmiş SVH hikayesi olanlarda; özellikle iskemik inme sonrasında ilk 30 gün tehlikelidir. Hastalığın tekrarlama riski yüksektir (22). Ayrıca monozigot ikizlerde de iskemik inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda iskemik inmenin genetik temelli olduğu, ancak bu hastalıktan tek bir genin sorumlu olmadığı, genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de etkili olduğu saptanmıştır (3).

**Değiştirilebilen Risk Faktörleri:** Bu risk faktörleri inme riskinde artışa sebep olabilir, ancak modifiye olabilir nedenleri içeren risk faktörleridir (2).

**1) Kesinleşmiş faktörler:**

- a) Hipertansiyon: Hipertansiyon risk faktörü olarak inmenin her tipinde önemlidir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği iskemik inme riski ile orantılıdır. Arteriyel hipertansiyon sonucunda ateroskleroz hızlanır. Kardiyak hastalık artar ve bu durum iskemik inmeye yol açar (1).
- b) Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı: Özellikle iskemik inmenin büyük damar hastalığı alt tipinde bir risk faktörüdür (4). Diyabetes mellitusta iskemik inme riski diyabet olmayanlara oranla 2-3 kat fazladır. Bu duruma hipertansiyon ve hiperlipidemi de eşlik ederse iskemik inme riski artar (1).
- c) Kalp hastalıkları: Kalp hastalıkları iskemik inmede önemli bir risk faktörüdür (2). Özellikle romatizmal olmayan kronik atriyal fibrilasyon yüksek inme riski taşımaktadır. Bu hastalık 65 yaş üzerinde gerçekleşen iskemik inmelerin % 50'sinde görülmektedir. Atriyal fibrilasyon yanında koroner arter kalp hastalığı da olursa iskemik inme riski iki katına çıkmaktadır (1).
- d) Dislipidemi: Özellikle yüksek trigliserid ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri iskemik inmede risk faktörleridir (22). Serum lipoprotein seviyesinin yüksekliği iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür (1). Serum kolesterol düzeyinin 280 miligram/desilitre üzerinde olması da iskemik inme riskini arttırmaktadır (21).
- e) Sigara: Sigara içmek, kan fibrinojen düzeyini, trombosit agregasyonunu, hematokrit ve kan viskozitesini arttırmaktadır. Özellikle iskemik inme olmak üzere tüm inmeler için bir risk faktörüdür (1). Sigara içenlerde iskemik inme riski sigaranın bırakılmasından beş yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara dumanına maruz kalanlarda da % 1-2 oranında iskemik inme riski bulunmuştur (3).
- f) Asemptomatik karotis stenozu: Bu hastalıkta iskemik inme riski % 1-2'dir. Bu risk stenozun derecesiyle artmaktadır. Stenozu % 75'in altında olan hastalarda iskemik inme riski % 1,3; % 75'in üzerinde olan hastalarda GİA ve iskemik inme riski % 10,5 civarındadır.
- g) Geçici iskemik atak: GİA sonrasında iskemik inme görülme riski en çok ilk ay içinde olmaktadır. Sık geçirilen ataklar iskemik inme riskini arttırmaktadır (1).

h) Hemostatik faktörler: Bu faktörler arasında orak hücreli anemi, hiperhomosisteinemi, hiperkoagülabilité, fibrinojen yüksekliği, polisitemi, protein C-S eksikliği, antifosfolipid antikor varlığı gibi faktörler yer almaktadır (7). Hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ile kan viskozitesinin artması iskemik inme için risk faktörleridir. Plazma fibrinojen yüksekliği de iskemik inmede bağımsız bir risk faktörüdür. Serum folat düzeyinin düşük olması iskemik inme için risk faktörüdür. Plazma homosistein düzeyinin yüksekliği de iskemik inme ve trombotik olayların gelişme riskini arttırmaktadır (1). Homosistein seviyesinin 15 miligram/desilitre değerine eşit veya bu değerden yüksek olması iskemik inme riskini arttırmaktadır (22).

i) Orak hücreli anemi: Bu hastalarda 20 yaşına kadar görülen inme prevalansı % 11'dir. Sık kan transfizyonu uygulanırsa risk çok azalmaktadır (3).

## 2) Kesinleşmemiş faktörler

a) Alkol kullanımı: Alkolün kronik olarak alınması tüm inmeler için risk faktörüdür. Aşırı alkol alımı, kan basıncını ve trigliserid düzeylerini artırır.

b) Obezite: Tüm yaş gruplarında kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diyabetes mellitus için her iki cinsiyette de risk faktörüdür. Bu nedenle iskemik inme için sekonder olarak risk faktörü olabilmektedir (1). Özellikle iskemik inme ile ilişkili olan tipi abdominal obezitedir. Bel/kalça oranının yüksek olduğu hastalarda, iskemik inme riski artmaktadır (2).

c) Fiziksel inaktivite: Düzenli olarak yapılan fiziksel egzersizler iskemik inme riskini azaltmaktadır.

d) İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Kokain, eroin gibi bağımlılık yapan maddeler ve birtakım ilaçlar iskemik inmeye yol açmaktadır. Çünkü bu maddelerin alınması sonucunda gelişen ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklar iskemik inme gelişmesinde önemlidir (3).

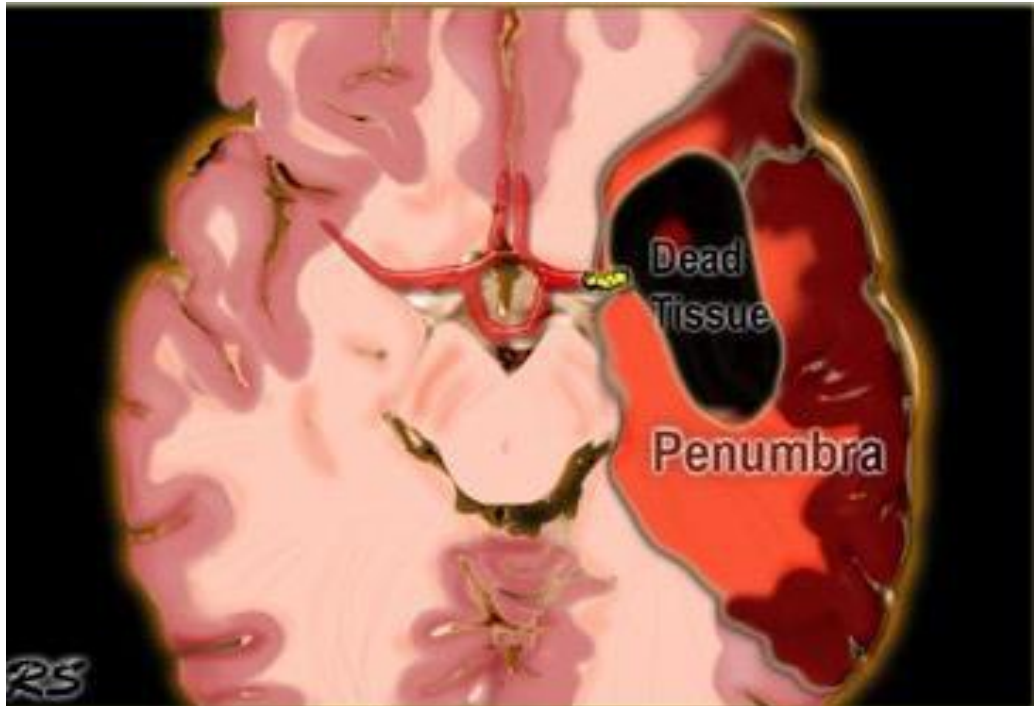
e) İnflamasyon ve enfeksiyonlar: İnflamasyon, aterosklerotik vasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bazı inflamatuvar belirteçlerin kandaki seviyesi ile iskemik inme riski arasında bir ilişki bulunmaktadır (22). Enfeksiyonlar arasında da tüberküloz, malarya, sifiliz gibi enfeksiyonlar iskemik inme ile ilişkilidir. Bazı bakteriyel enfeksiyonlar da iskemik inme için risk faktörü olabilir.

f) Migren: Migren-iskemik inme ilişkisi hakkında belirsizlik vardır. İskemik inme hastalarının yaklaşık olarak % 10'unda migren anamnezi bulunmaktadır (1). Migrenli genç bayanlarda iskemik inme sıklığı artar. Özellikle auralı migren ile

iskemik inme arasında bir ilişki bulunmaktadır (3). Migren hastalarında trombosit aktivasyonu ve trombosit-lökosit agregasyonunda görülen artış iskemik inme riskini arttırabilir (22).

### **İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ**

İskemik inmelerin birçoğunda komplet iskemi alanı küçük, çevresindeki inkomplet iskemi alanı ise büyüktür. Çevredeki alanda perfüzyon düşüktür, kollateral akım sayesinde hücrelerde morfolojik değişiklikler olmamıştır, ancak bu alan irreversible harabiyet açısından riskli bir alandır. Penumbra adı verilen bu alandaki iskemik beyin hasarı kısa sürede oluşmamaktadır (Şekil 6). Dinamik bir alan olan penumbra alanı, belirli bir terapötik zaman aralığında uygun tedavi yaklaşımları ile kurtarılabilir bir beyin dokusudur. Bu alanda iskemik şiddet ve süresine bağlı olarak çok kompleks nöronal, glial ve vasküler olaylar olmaktadır ve bu olaylar dokuyu infarkta götürmektedir. Protein sentezi baskılanmıştır, ancak adenosin trifosfat (ATP) azalmamıştır. İskemik penumbra elektrofizyolojik olarak aktiftir. Bu iskemik depolarizasyonlar, iskemik oluşumundan sonraki bir saat içinde iskemik çekirdeğin hemen periferinden başlayıp penumbraya doğru yayılmaya başlarlar.



**Şekil 6. Penumbra alanı (26)**

İskemiye bağlı n6ron 6l6m6 başlıca d6rt fazda oluşmaktadırd:

- 1- **Eksitotoksisite:** Dakikalar içinde gerçekleşir.
- 2- **Periinfarkt Depolarizasyon:** Dakikalar-saatler içinde gerçekleşir.
- 3- **İnflamasyon:** Saatler-g6nler içinde gerçekleşir.
- 4- **Apoptoz, Nekroz:** G6nler içinde gerçekleşir.

Bu fazlarda rol alan başlıca etmenler; intrasell6ler sitozolik  $Ca^{+2}$ 'nin kontrols6z y6kselişi, serbest radikallerin artışı ve asidozdur (27).

İskemik inmenin gerçekleştiği b6lgede yer alan h6crelerde birçok fizyopatolojik değişiklik g6r6lmektedir. Bunlar:

- a) ATP yetmezliğine bağlı iyon pompaları yetersizliği
- b) H6cre zar depolarizasyonu
- c) H6cre için  $Na^+$  ve  $Cl^-$  girişi ile  $K^+$  çıkışında artma
- d) Adenozin miktarında artma
- e) Voltaja bağlı  $Ca^{++}$  kanallarının açılması
- f) Eksitator transmitterlerin fazla salgılanması
- g) Endojen opiotlarda artma
- h) Aneorobik solunum ve h6cre içi asidoz gelişimi
- i) N-Metil-D-Aspartik Asit (NMDA) resept6rlerine bağlı  $Ca^{++}$  kanallarının açılması
- j) Alfa-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4 İsoksazolepropiyonik Asit (AMPA) resept6rlerinin uyarılması
- k) Endotel mediyatorlerinin salgılanması
- l) Litik enzimlerin aktivasyonu (4).

İskemik inmede birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar şunlardır:

- 1) H6cresel Enerji Azlığı
- 2) Eksitotoksisite
- 3) Kalsiyum Sitotoksisitesi
- 4) Oksidatif Hasar
- 5) İnflamasyon
- 6) H6cre 6l6m Mekanizmaları
- 7) 6dem
- 8) Mikrovask6ler Hasar
- 9) Reperf6zyon Hasarı

- 1) **Hücresel Enerji Azlığı:** Kan akımının azalması sonucunda beyin dokusuna yeterli miktarda oksijen ve glikoz sağlanamaması iskemideki en temel faktördür. Beynin enerji üretimi oksidatif fosforilasyon sonucunda gerçekleşmektedir. Fokal hipoperfüzyon sonucunda ATP üretimi azalmakta, ATP azalması sonrasında anaerobik glikoliz tetiklenmekte ve bu durum da laktik asidoz oluşumuna neden olmaktadır. Enerji bağımlı iyon pompaları hücre zarının iki taraflı iyon gradientinin sağlanması için gereklidir ve bunların çalışmaması hücrelerin depolarizasyonuna, şişmesine ve nekrotik yolların tetiklenmesine neden olmaktadır.
- 2) **Eksitotoksisite:** Bu durum ekstrasellüler ortamda glutamat birikmesine bağlı olarak oluşmaktadır. Enerji ve iyon pompalarının yetersizliği ile geri alım mekanizmalarındaki bozulma glutamat birikiminin nedenidir. Glutamat gibi eksitator aminoasitler yüksek konsantrasyonda nöron hasarına neden olmaktadır. Artan glutamat non-NMDA reseptörlerini uyarmaktadır, bu durum da hücre içine sodyum ve su girişine neden olarak dendritlerde şişmeye neden olmaktadır. NMDA reseptörlerinin uyarılması ise kalsiyum artışına ve fosfolipaz, siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz gibi kalsiyum bağımlı enzimlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu enzimlerin aktivasyonu sonucunda da araşidonik asit metabolitleri, süperoksit ve nitrik oksit gibi hücre ölümüne neden olan mediyatörler salınmaktadır.
- 3) **Kalsiyum Sitotoksisitesi:** Hücre içi kalsiyum miktarı, NMDA reseptörleri ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonu sonucunda artmaktadır. Kalsiyum artışı lipaz, proteaz ve endonükleaz gibi yıkıcı enzimlerin aktivasyonunu sağlayarak serbest radikal oluşumuna neden olmakta ve böylece nöron ölümü tetiklenmektedir. Ayrıca kalsiyum artışı mitokondriyal membranı daha fazla bozarak enerji eksikliğinin derinleşmesine ve daha fazla serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır.
- 4) **Oksidatif Hasar:** Reaktif oksijen bileşenleri katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz ile vitamin C, E gibi antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir. İskemide antioksidan mekanizmaların temizleyebileceğinden daha çok oksijen radikali oluşmaktadır ve bu da hücre hasarına neden olmaktadır. Bu yüzden iskemide ve reperfüzyonda nöronal harabiyet mekanizmasında rol oynayan nedenlerden biri de hücre içinde serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasıdır. Bunlar süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil ( $OH^-$ ) olmak üzere üç çeşittir. Hücredeki intrasellüler kalsiyum artışı ile aktive olan enzimlere



bağlı olarak gelişen serbest oksijen radikalleri artışı, nörondaki oksidatif stresin esas nedenidir. Ayrıca reaktif oksijen radikalleri hücre içindeki protein, lipid ve karbonhidrata direkt veya indirekt olarak zarar vermektedir. Böylece de kan beyin bariyerinin bozulmasına ve bunun sonucunda vazojenik ödeme yol açmaktadırlar.

- 5) **İnflamasyon:** İskemi saatler içerisinde inflamatuvar bir yanıtın oluşmasına neden olmaktadır. Bu yanıtta mikroglia ve astrositler ile salınan sitokinler aracılığı ile hasarlı bölgeye göç eden lökositler yer almaktadır. İnflamasyon, hasarlı dokunun temizlenmesi, yeniden damarlanma ve yapılanma için gereklidir, ancak erken dönemde beyin hasarını arttırmakta, mikrovasküler yatakta stazaya ve kan beyin bariyerinin zedelenmesine neden olmaktadır.
- 6) **Hücre Ölüm Mekanizmaları:** Başlıca ölüm mekanizmaları nekroz ve apoptozdur. Nekroz hücrelerde şişme, plazma, lizozom ve nükleer membran bütünlüğünün bozulması ve en sonunda da hücrenin parçalanması ile karakterize bir durumdur. Apoptozda ise nükleer ve sitoplazmik büzülme, kromatinin öbeklenmesi ve nükleusun periferine toplanması ile apoptotik cisimciğin oluşması gibi olaylar gerçekleşmektedir. Tümör nekroz faktör alfa ve FAS ligandının uyarılması sonucunda kaspaz grubu proteazlar aktive olmakta ve böylece apoptotik süreç başlamaktadır.
- 7) **Ödem:** İskemide iki çeşit ödem rol oynamaktadır. Bunlardan ilki olay başlar başlamaz ortaya çıkan sitotoksik ödemdir. Diğeri ise olaydan 4-6 saat sonra başlayan ve 24-72 saatte maksimuma ulaşan vazojenik ödemdir. Sitotoksik ödem hücre içinde gerçekleşen ATP sentezindeki azalma ve sekonder Na-K ATP az pompasının fonksiyon kaybı nedeni ile hücrelerin şişmesi sonucunda görülmektedir. Bu ödem tipinde beyin hacminde bir değişiklik meydana gelmez, ödem kitle etkisi oluşturmaz ancak şişen hücreler nedeni ile intrasellüler sıvı miktarı artarken ekstrasellüler sıvı miktarı azalmaktadır. İskeminin ilerleyen saatlerinde matriks metalloproteinazların aktivasyonu ve endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantıların disfonksiyonu sonucunda kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artma başlamaktadır. Serum proteinleri kandan beyin dokusuna geçmektedir ve bu proteinler beraberinde su taşımaktadır. Beyinde net su artışı ve hacim artışı ile karakterize olan bu ödem de vazojenik ödemdir. Vazojenik ödemde ekstrasellüler kompartmanda su birikimi olmaktadır ve bu durum da kitle etkisine neden olmaktadır. Bu nedenle iskemi boyutu büyükse vazojenik ödem nedeni ile herniyasyon riski artmaktadır.

- 8) Mikrovasküler Hasar:** İskemi damarsal yapılarda belirgin değişikliklere neden olmaktadır. İskemide endotel geçirgenlik artmakta, bazal lamina ve hücreler arası matriks yıkılmakta, kan beyin bariyerinin seçici geçirgenliği ve serebral otonöregülasyon bozulmaktadır. Fizyolojik şartlarda mikrodolaşımın, inflamasyonun ve hemostazın kontrolünü sağlayan endoteldir. İskemideki endotel hasarı ile endotel, çeşitli doku faktörleri ve pıhtılaşma mekanizmalarının aktivasyonuna neden olur. Tüm bu mekanizmalar mikrodolaşımın daha da bozulmasına ve iskeminin derinleşmesine yol açmaktadırlar. Mikrodolaşımda meydana gelen bu değişiklikler sonucunda proksimal damarda rekanalizasyon sağlanmasına rağmen bu değişiklikler distal yatakta kan akımının düzelmesine ve reperfüzyonun sağlanmasına engel olabilir.
- 9) Reperfüzyon Hasarı:** İskemide dokuya kan akımı ve oksijenin tekrar sağlanması ile dokuda ek hasar oluşabilmektedir. Bu durum reperfüzyon hasarı olarak adlandırılmaktadır. Reperfüzyon hasarının oluşmasında iskemi sırasında aşırı miktarda oluşan su-peroksit, nitrik oksit ve bunların reaksiyon ürünleri peroksinitritin önemi büyüktür. Bu maddeler endoteldeki sıkı bağlantı proteinlerinin fonksiyonunu bozmakta ve matrik metalloproteinlerini aktive ederek kan beyin bariyer hasarına neden olmaktadır (27,28).

## **İSKEMİK İNMEDE ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA**

En yaygın olarak kullanılan 1993 yılında yayınlanmış olan TOAST (Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasına göre iskemik inme beş alt gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar aşağıdaki gibidir:

- 1) Büyük Damar Hastalığı (Tromboz veya Emboli)
- 2) Küçük Damar veya Penetran Arter Hastalığı
- 3) Kardiyembolik İnme
- 4) Diğer Tanımlanmış Nedenlere Bağlı İskemik İnmeler
- 5) Nedeni Belirlenemeyen (Kriptojenik) İskemik İnmeler
  - a) İki veya Daha Fazla Neden
  - b) Negatif Değerlendirme
  - c) Tamamlanamayan Değerlendirme

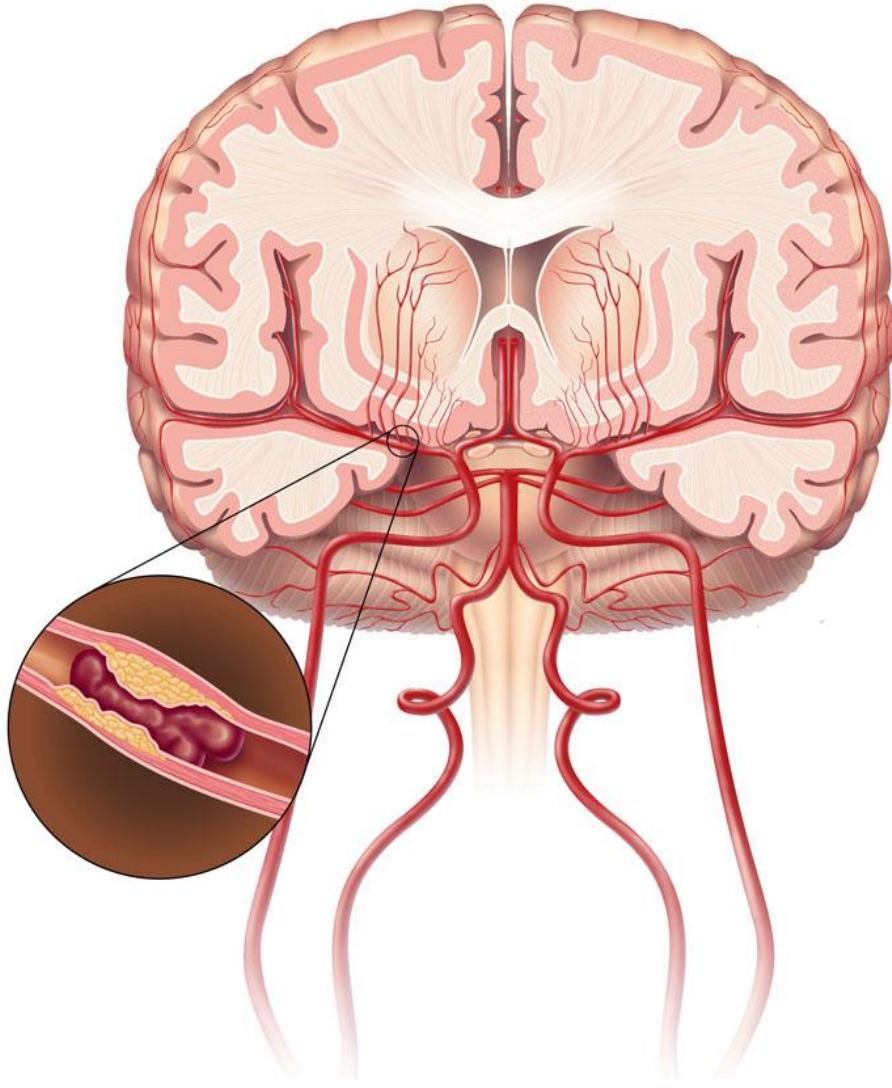
İskemik inme tanısı almış olan hastalar başvuruda elde edilen muayene bulguları, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi gibi kardiyolojik testler, kan sayımı, ekstrakraniyel

arterlere yönelik doppler ultrasonografik görüntüleme (USG) bulguları ve nöroradyolojik bulgularla bu alt gruplardan birine dahil edilebilirler.

### **Büyük Damar Hastalığı (Tromboz veya Emboli)**

Bu alt grup, iskemik inmelerin % 50'sini oluşturmaktadır. Büyük damar hastalığı serebrovasküler ateroskleroz için belirgin risk faktörlerine sahip olan hastalarda görülmektedir. Bu hastalıkta mekanizma, plak ülserasyonu sonucu damardan damara embolizasyon veya arteriyel stenozdan önce oluşan trombozdur. Özellikle ekstrakraniyel ve nadir olarak intrakraniyel damarlarda zaman içerisinde gelişen ateroskleroz plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan trombozlar sonucunda gelişmektedir. En sık nedeni arterden artere embolidir. Emboli ana serebral arterlerin proksimalindeki aterosklerotik lezyondan kopar ve distaldeki dallardan birini tıkayarak inmeye neden olur. Emboli ekstrakraniyel arterlerden, vertebral veya baziller arterlerden ya da ana serebral arterlerden kaynaklanabilmektedir. Ayrıca aterosklerotik lezyondan kopan platelet, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri de tıkanması söz konusudur. Bu şekilde bir tıkanma bazen aterosklerotik bir lezyon olmadan, hiperkoagülopati gibi bir bozukluk nedeniyle de oluşabilir.

Büyük damar hastalığı, hastalarda klinik ya da görüntüleme yöntemleri ile ana serebral arterlerde veya bunların kortikal dallarında % 50'den fazla darlığın bulunduğu durumlarda görülmektedir (Şekil 7). Hastalarda kortikal ya da beyin sapı ve serebellar fonksiyon bozukluklarına ait klinik bulgular bulunmalıdır. Ayrıca GİA öyküsü, karotis üfürümü ve azalmış pulzasyon olması da tanıyı klinik olarak desteklemektedir. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kortikal ya da serebellar lezyonun, beyin sapı ya da subkortikal lezyonun 1,5 santimetreden daha büyük olması büyük damar hastalığını işaret etmektedir. Doppler ya da arteriyografi ile uygun damarda ekstrakraniyel ya da intrakraniyel olarak % 50'den fazla darlığın görülmesi de tanıyı desteklemektedir. Minimal darlık varlığında ya da darlığın olmaması durumlarında büyük damar hastalığına bağlı iskemik inme tanısı konulmalıdır.



**Şekil 7. Büyük damar hastalığı (9)**

### **Küçük Damar veya Penetran Arter Hastalığı**

Bu hastalık iskemik inmelerin yaklaşık % 25'ini oluşturmaktadır. Genellikle uzun süreli arteriyel hipertansiyonu, sigara içiciliği ve diyabetes mellitusu olan hastalarda oluşmaktadır. Küçük damar hastalığı intrakraniyel perforan arterlerdeki vaskülopatiler, yağlı kıkırdak yapı oluşumu gibi bozukluklar sonucunda ortaya çıkar. Bu bozukluklar bazal ganglionlar, internal kapsül ve beyin sapı gibi derin subkortikal alanlarda sıklıkla oluşan küçük infarktlara yol açmaktadır. Bu tip infarktlar penetran arterlerin tıkanıklığına bağlı gelişen küçük iskemik lezyonlardır. Laküner infarktlar olarak da adlandırılmaktadırlar. Lakün, infarktlı dokunun makrofajlar tarafından yok edilmesinden sonra geriye kalan küçük boşluğa verilen addır. Arteriyel hipertansiyon ve diyabetes mellitus ile çok sayıda lakün varlığı ilişkilidir. Arteriyel hipertansiyona bağlı olarak serebral küçük penetran arterlerde arteriolar

hasar meydana gelmektedir. Bu gruptaki hastalarda klinik olarak klasik laküner sendromlardan biri olmalı, serebral kortikal disfonksiyon görülmemelidir. BBT veya MRG’de 1-1,5 santimetreden küçük lakün görülmelidir. Potansiyel kardiyak emboli kaynağı veya büyük arterlerde % 50’den fazla darlık olmamalıdır.

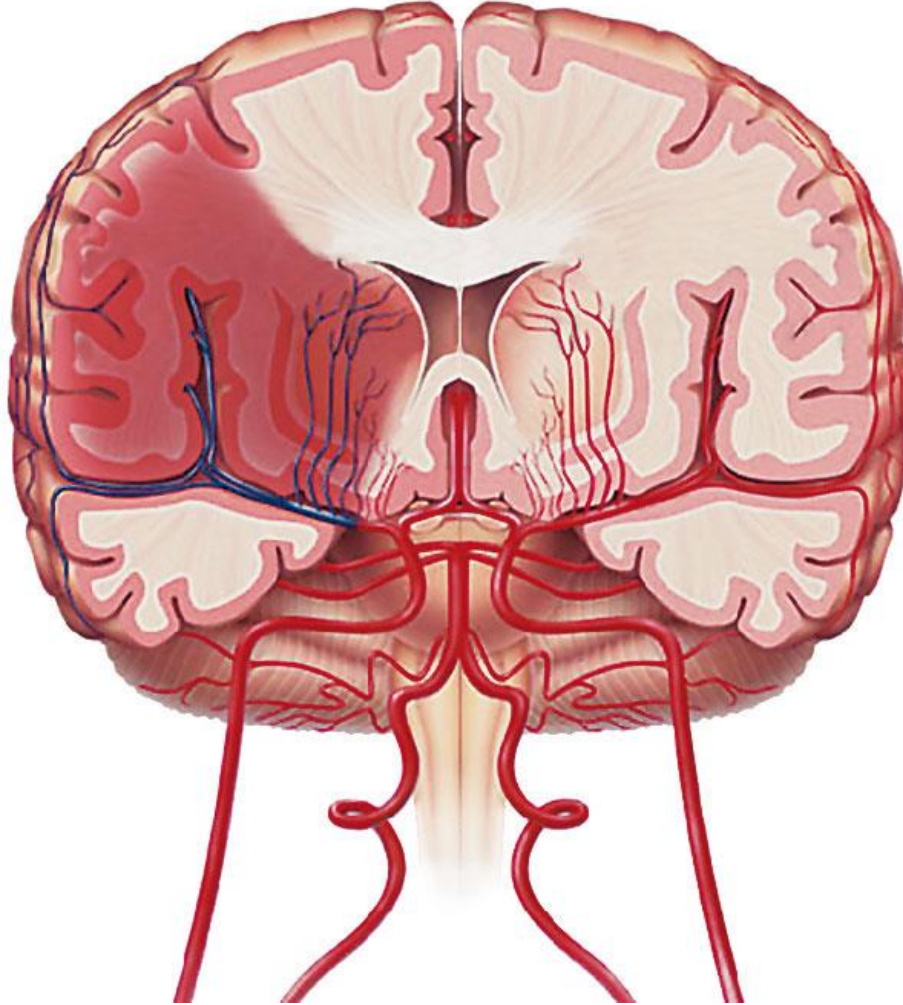
### **Kardiyoembolik İnme**

Kardiyoembolik inmeler tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 15-20’sini oluşturmaktadır (Şekil 8). Daha ağır bir klinik seyre sahiptirler. Diğer inme alt tiplerine göre mortalite oranı daha yüksek olan inme tipidir. Arteriyel oklüzyon sebebinin kalpten kaynaklandığı embolilerdir. Kardiyak emboli trombosit, fibrin, trombosit-fibrin, kalsiyum, mikroorganizmalar veya neoplastik fragmanlardan oluşabilir. Bu alt grubun çoğunluğu atriyal fibrilasyon nedeni ile oluşmaktadır. Akut miyokard infarktüsü, enfektif endokardit, romatizmal mitral stenoz, mekanik prostetik kalp kapakları, dilate kardiyomiopati ve kardiyak tümörler yüksek oranda embolik potansiyeli olan diğer kardiyak durumlardır. Kardiyoembolik inmeler genellikle büyük, çok sayıda, bilateral ve kama şeklindedir. Kardiyak orijinli embolilere işaret eden durumlar; başlangıçta bilincin giderek bozulması, semptomların hızlı regresyonu (spectacular shrinking syndrome), maksimum defisit aniden ortaya çıkması (< 5dakika), farklı damar sahalarının eş zamanlı veya sıralı olarak etkilenmesi, hemorajik transformasyon gözlenmesi ve etkilenen oklüde damarın erken rekanalizasyonu gibi özelliklerdir. TOAST sınıflamasına göre kardiyak emboli nedenleri yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. Kardiyoembolizm açısından düşük ve yüksek risk oluşturan durumlar**

<b>Yüksek Riskli Durumlar</b>	<b>Düşük Riskli Durumlar</b>
Mekanik protez kapak	Miyokard infarktüsü (< 6 ay)
Valvüler atriyal fibrilasyon	Sol ventriküler anevrizma
Non-valvüler atriyal fibrilasyon	Sol ventriküler hipokinezi
Miyokard infarktüsü (< 4 hafta)	Mitral stenoz
Sol ventriküler akinezi	Mitral anulus kalsifikasyonu
Enfektif endokardit	Biyoprotez kapak
Hasta sinüs sendromu	Konjestif kalp yetmezliği
Dilate kardiyomiopati	Atriyal septal defekt
Sol ventriküler trombus	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombus	Patent foramen ovale
Sol atriyal miksuma	Mitral valv prolapsusu
	Atriyal flutter

Bu sınıflandırmaya göre bu gruptaki hastalarda en az bir kardiyak muhtemel neden saptanmalıdır. Kardiyembolik inmeyi destekleyen durumlar arasında bir vasküler sahadan daha fazla yerde geçirilmiş inme, GİA veya sistemik embolizm yer almaktadır. Orta riskli hasta grubunda inme için başka risk faktörü saptanamazsa bu grup muhtemel kardiyembolik inme olarak sınıflandırılmalıdır.



**Şekil 8. Kardiyembolik inme (9)**

#### **Diğer Tanımlanmış Nedenlere Bağlı İskemik İnmeler**

Bu gruptaki inmeler tüm iskemik inmelerin % 5 'ini oluşturmaktadır. Primer ve sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri, küçük nadir damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon, hiperkoagülabilitate durumları ve hematolojik hastalıklar bu

grupta yer almaktadır. Hastalarda kardiyembolizm ve büyük damar hastalığı varsa bu hastalar bu gruba dahil edilmemelidir.

### **Nedeni Belirlenemeyen (Kriptojenik) İskemik İnmeler**

Ayrıntılı tetkikler yapılmasına rağmen etiyojisi belirlenemeyen iskemik inme alt grubudur. Nedeni belirlenemeyen iskemik inmelerin yaklaşık % 40'ı laküner inme kategorisindedir. Bu grupta yer alan vakalar kardiyak emboli ve büyük damar hastalığına yol açacak risk faktörü ya da hastalık öyküsüne sahip değildir. Kriptojenik inme vakalarının hiperkoagülabilite durumlarına neden olan hematolojik bozukluklar ile açıklanabileceği son dönemde ileri sürülen bir durumdur. Birden fazla etiyojistik neden bulunduran vakalar da bu grupta yer almaktadır (2,21).

### **İSKEMİK İNME VE KALITIM İLİŞKİSİ**

İskemik inme patogeneğinde kalıtımın çok büyük bir rol oynamadığı ileri sürülmüştür. Fakat birinci dereceden akrabalarında iskemik inme öyküsü bulunan kişilerin iskemik inme riskinin arttığı gözlenmiştir. İskemik inme riskinin artması; inme risk faktörlerinin geçişi, aynı çevresel ve kültürel etkilere maruz kalma, yaşam tarzı, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim gibi mekanizmalardan kaynaklanabilir (2).

### **CALCİTONİN GENE RELATED PEPTİDE**

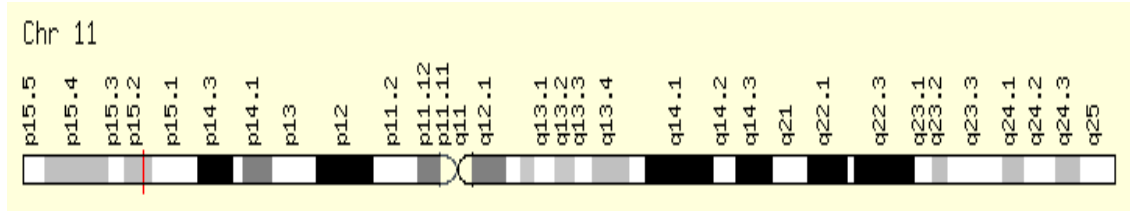
Kalsitonin peptid ailesi kalsitonin, amilin, CGRP ve adromedullin üyelerinden oluşmaktadır. Kalsitonin peptid ailesinin kalsitonin dışındaki tüm üyeleri moleküler içi bir disülfid bağı tarafından oluşturulmuş N-terminal bölgesine yakın 6 aminoasit içeren halka yapıya sahiptir. Sadece kalsitoninde bu halka yapı 7 aminoasitten oluşmaktadır. Bu peptitler yaygın bir şekilde dağılmıştır ve birçok biyolojik etkileri vardır (6). CGRP en güçlü vazodilatör nöropeptiddir. İlk kez 1983 yılında farelerde belirlenmiştir (8). CGRP'nin tüm varyantları tek polipeptid zinciri olarak oluşturulmuş 37 aminoasit içermektedir. CGRP ve reseptörleri yaygın bir şekilde kardiyovasküler sistem kadar çevresel ve merkezi sinir sistemlerinde de dağılmıştır (6). CGRP'nin CALCA ve CALCB olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Her iki izoform da benzer biyolojik aktivitelere sahiptir (8).



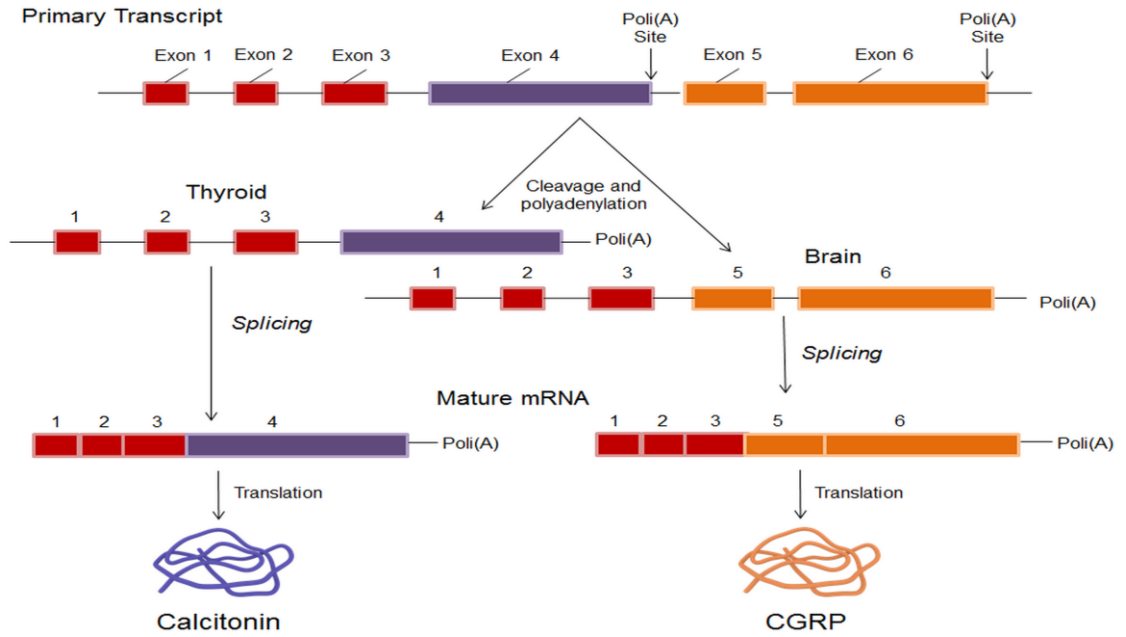
## CALCITONIN RELATED POLYPEPTIDE ALPHA GENİ VE ÖZELLİKLERİ

Calcitonin related polypeptide alpha merkezi ve çevresel sinir sistemleri tarafından üretilmiş bir nörotransmitterdir ve tüm dokularda bulunabilir (14). CALCA'nın yapısı 2 ile 7 pozisyonları arasında (Cys2 ve Cys7) yer alan N-terminal disülfid köprüsünden oluşmaktadır (6).

İnsan CALCA geni kromozom 11p15.2-p15.1 üzerinde lokalizedir (Şekil 9). Bu gen, kalsitonin ve CGRP'yi kodlamaktadır (Şekil 10) (8). CALCA geni insanda serebral arterlerin dilatasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. CGRP reseptörleri yoluyla işlevini gerçekleştirmektedir (5). CALCA geni 1 promoter ve 6 ekzondan oluşmaktadır (14). Ekzon I dönüşümsüzdür, ancak ekzon II ve III sırasıyla sinyal peptid ve N-terminal propeptid için kodlanmaktadır. Kalsitonin ve CGRP dizileri sırasıyla IV ve V ekzonlarında yer almaktadırlar. Ekzon VI ise CALCA mRNA'nın bir parçasıdır, ancak dönüştürülemez (6).



Şekil 9. İnsan calcitonin related polypeptide alpha geninin yapısı (6)



Şekil 10. İnsan calcitonin related polypeptide alpha geni tarafından kodlanan kalsitonin ve calcitonin gene related peptide (6)



## **CALCITONIN RELATED POLYPEPTIDE ALPHA GEN POLİMORFİZMLERİ**

Calcitonin related polypeptide alpha geninde birçok değişik polimorfizm belirlenmiştir (8). Genetik dizilerin önemli yerlerinde bulunan polimorfizmlerin birden fazla gen ürününü etkilemesi olasıdır. Bu yüzden çeşitli rahatsızlıklar için risk faktörü oluşturabilirler (12). CALCA gen polimorfizmleri birçok farklı hastalıkta incelenmiştir (14). CALCA gen polimorfizmlerinin en yaygın olanı CALCA T692C gen polimorfizmidir (13). Bu polimorfizm dışında CALCA -1786 T>C, CALCA -1752 C>G polimorfizmleri (14), CALCA -624 (T/C) polimorfizmi (29) ve intronik 16 bç mikrolelesyon polimorfizmi gibi polimorfizmler bulunmaktadır (12).

## **CALCITONIN RELATED POLYPEPTIDE ALPHA T692C GEN POLİMORFİZMİ**

Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi tek nükleotid polimorfizmidir ve CALCA geninin 5' yanındaki bölgede görülmektedir. Genin 692. pozisyonunda T/C yer değiştirmesi ile karakterizedir. CALCA T692C gen polimorfizminde üç genotip görülmektedir. Bu genotipler 692TT homozigot, 692CT heterozigot ve 692CC homozigot genotipleridir. TT homozigot genotipinde 636 bç'lik tek fragment, CT heterozigot genotipinde 636 bç, 235 bç ve 401 bç olmak üzere üç fragment ve CC homozigot genotipinde de 235 bç ve 401 bç olmak üzere iki fragment oluşmaktadır (13).

## **CALCITONIN RELATED POLYPEPTIDE ALPHA -1786 T>C GEN POLİMORFİZMİ**

Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi de CGRP ve kalsitonini kodlayan CALCA genine ait bir diğer tek nükleotid polimorfizmidir. Bu polimorfizm promoter bölgede lokalizedir. Bu bölgenin -1786 pozisyonunda T/C yer değiştirmesi sonucunda meydana gelmektedir. CALCA -1786 T>C gen polimorfizminde de TT homozigot, CT heterozigot ve CC homozigot olmak üzere üç genotip görülmektedir. Kesilmeyen 144 bç'lik ürünler TT homozigot genotipini belirtirken, tamamen kesilmiş 115 bç ve 29 bç olmak üzere iki fragmentten oluşan ürünler CC homozigot genotipini belirtirler. CT heterozigot genotipini gösteren ürünler ise 144 bç, 115 bç ve 29 bç olmak üzere üç fragmentten oluşmaktadır (14).

## **CALCITONIN RELATED POLYPEPTIDE ALPHA -624 (T/C) GEN POLİMORFİZMİ**

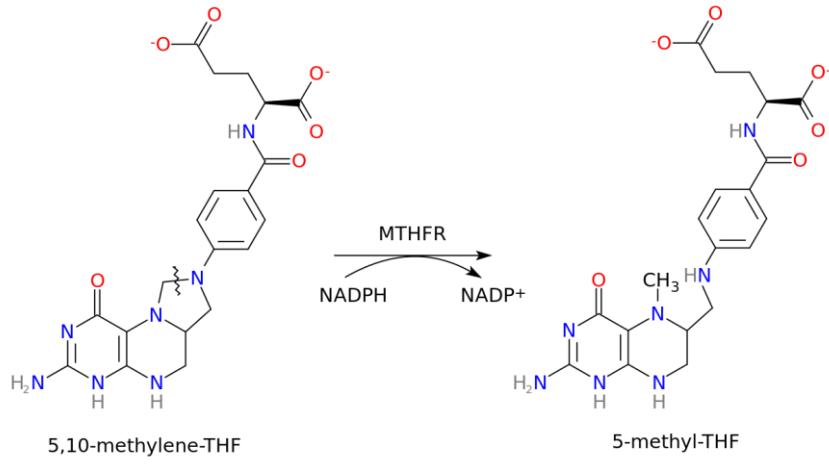
Tek nükleotid polimorfizmi olan CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmi CALCA gen promoter bölgesinin -624 pozisyonunda çift baz değiş tokuşu (T→C) ile ilişkili bir durumdur. TT, CT ve CC olmak üzere üç genotipi bulunmaktadır. CC homozigot mutant genotipinde 86 bç ve 23 bç olmak üzere iki fragment, CT heterozigot genotipinde 109 bç, 86 bç ve 23 bç olmak üzere üç fragment ve TT homozigot normal genotipinde ise sadece 109 bç'lik fragment oluşmaktadır (5).

## **METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ**

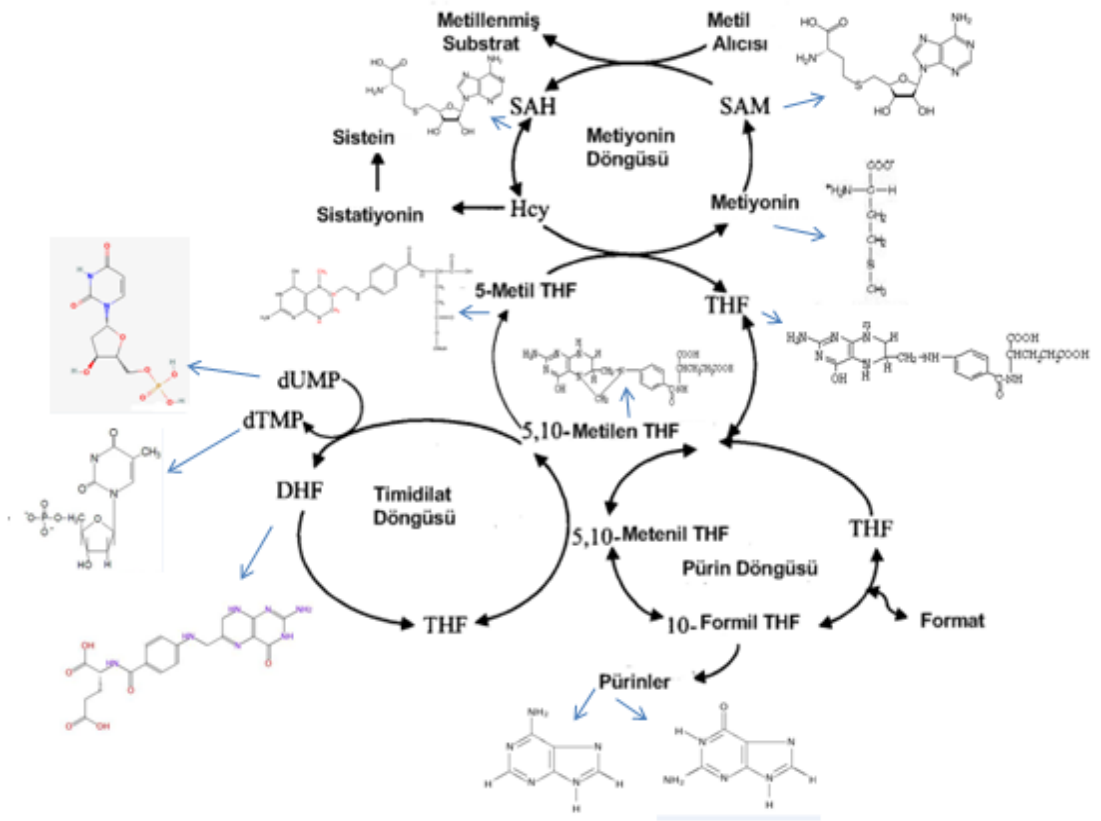
Metilentetrahidrofolat redüktaz folat metabolizmasında önemli rolü olan bir enzimdir. Folat koenzimlerinin pürin, pirimidin sentezi ve metiyonin sentezi için paylaşımını sağlar, böylece organizmanın fizyolojik fonksiyonlarında düzenleyici olarak görev yapar. Hızlı hücre bölünmesinde ve gen ekspresyonlarında önemli bir rol oynar (11).

Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi 5, 10-metilentetrahidrofolatı (5, 10-metilen THF), 5, metiltetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür (Şekil 11). Bunun için flavin adenin dinükleotidi (FAD) kullanır. 5-metil THF dolaylı olarak DNA metilasyonuna katılarak metiyonin sentezi için gerekli olan metil grubunu sağlar. DNA sentezinde de deoksiüridilatın timidilata dönüşmesinde gereklidir (7). Diğer taraftan pürin sentezi için 10-formil THF' ye okside olur (9). Metil, THF'nin temel halkasal formudur ve homosisteinin metiyonine remetilasyonu sırasında karbon verici olarak işlev görmektedir. MTHFR aktivitesi, dihidrofolat ve s-adenozil-metiyoninin (SAM) bağlanması sonucunda inhibe edilir (Şekil 12) (7).

Metilentetrahidrofolat redüktaz bir flavoproteindir ve sitoplazmik bir enzimdir. İki alt birimden oluşan MTHFR'nin insanlarda iki izoformu bulunmaktadır. Dokulara özgü olan bu izoformlardan 70 kDa'lık küçük alt birimlere sahip izoform karaciğerden, 77 kDa'lık büyük alt birimlere sahip izoform da diğer dokulardan izole edilmiştir. Enzim tripsinle protealize uğratılabilir. Böylece 77 kDa'lık alt birim 40 kDa ve 37 kDa'lık alt birimlere ayrılır. Bu ayrılma sonucunda SAM inhibisyonu ortadan kalkar. N-terminal bölge 40 kDa'lık katalitik bölgedir, substrat ve koenzim bağlama kısımlarına sahiptir. 37 kDa'lık C-terminal bölge ise regülatör bölgedir ve SAM bağlanma kısmına sahiptir (9).



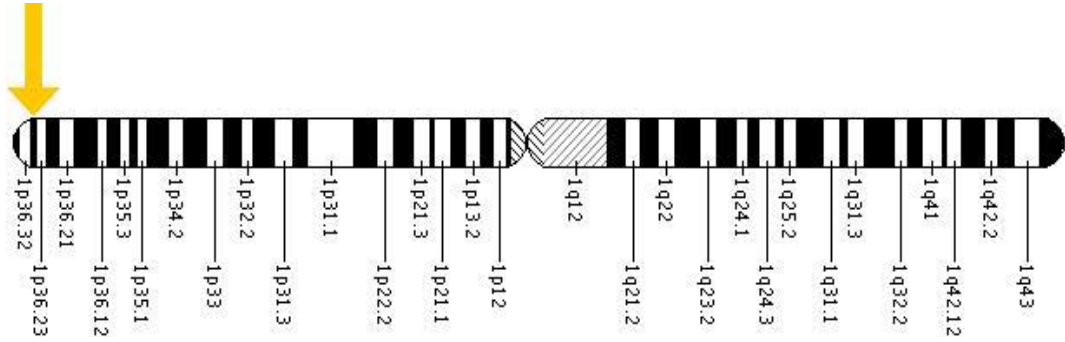
**Şekil 11. Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi etkisinde 5, 10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümü (9)**



**Şekil 12. Metilentetrahidrofolat redüktaz metabolizması (7)**

## METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GENİNİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

İnsan MTHFR geni kromozom 1p36.3’de lokalizedir (Şekil 13) (9). MTHFR geni 150 kDa’lık, 656 aminoasitten oluşan homodimerik bir proteini; 5, 10-metilen THF redüktaz proteinini şifrelemektedir. İnsan MTHFR geni 11 ekzondan oluşmaktadır (7). Genin toplam büyüklüğü 1980 bp’tir. MTHFR geni 77 kDa’dan oluşan birbirine eş iki altbirimi olan enzimi kodlar. Bu alt birimlerin her biri 40 kDa N-terminal domain ve 37 kDa C-terminal domain içerir (10). MTHFR geninin 11. ekzonunda “splicing” adı verilen alternatif kaynaşma bölgesi bulunmaktadır. Bu alternatif kaynaşma olayları sonucunda değişik dokularda farklı üç MTHFR transkripti oluşmaktadır (9).



Şekil 13. Metilentetrahidrofolat redüktaz geninin lokalizasyonu (7)

## METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GEN POLİMORFİZMLERİ

Metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki polimorfizmler folat metabolizmasının düzenlenmesine etki ederler (30). Yapılan çalışmalar sonucunda MTHFR’nin birçok farklı varyantı tespit edilmiştir. Enzim aktivitesini en çok etkileyen polimorfizmler C677T, A1298C, T1059C, T1317C ve G1793A’dır (31). MTHFR geninde görülen bazı polimorfizmler enzimde inaktivasyona neden olurlar ve hiperhomosisteinemi ile homosisteinüri oluşmasına yol açarlar (11).

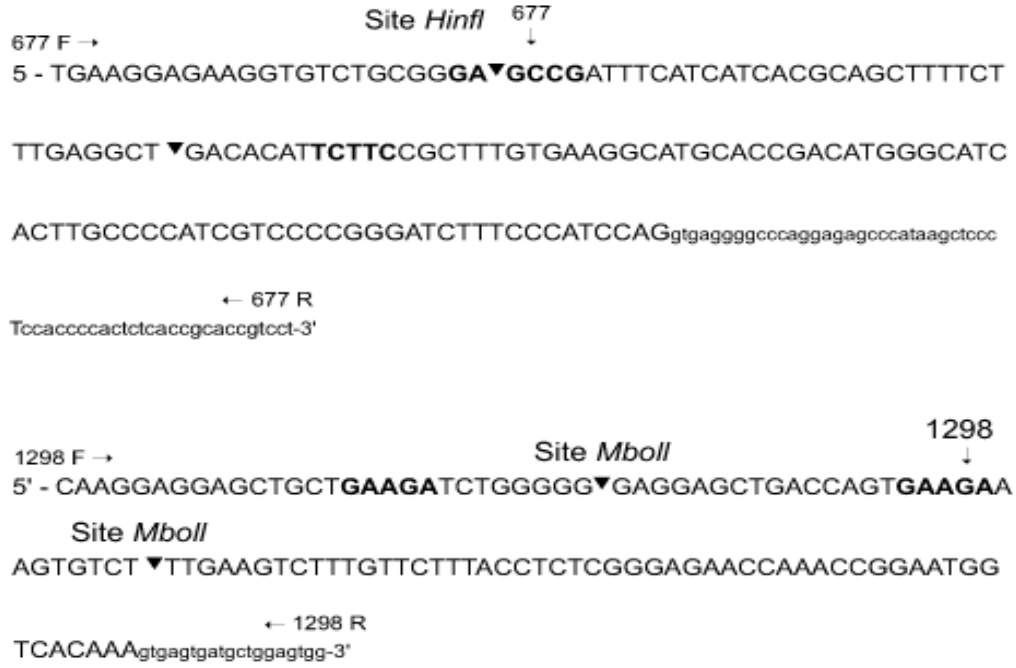
## METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T GEN POLİMORFİZMİ

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi, MTHFR proteininin katalitik bölgesi olan N-terminal bölgesini etkileyen 4. ekzonda 677. nükleotid olarak yer alan C’nin T’ye değişmesi sonucunda ortaya çıkan nokta mutasyonu ile karakterizedir (Şekil 14). Bu mutasyon sonucunda genin ürünü olan proteinin 222. pozisyonunda alanin/valin aminoasit değişimi gerçekleşmektedir (15). Bunlar sonucunda MTHFR aktivitesi azalır, bu azalma 5-

metil THF seviyesinde azalmaya neden olur. Bu azalma nedeniyle homosistein metiyonine dönüşemez ve plazma homosistein seviyesinde artış meydana gelir. MTHFR C677T gen polimorfizminde 3 farklı genotip görülmektedir. Bu genotipler; 677CC (alanin/alanin) homozigot normal, 677CT (alanin/valin) heterozigot ve 677TT (valin/valin) homozigot mutant genotiplerdir. 677CC homozigot genotipinde 198 bç'de tek fragment, 677CT heterozigot genotipinde 198 bç, 175 bç ve 23 bç olmak üzere üç fragment ve 677TT homozigot genotipinde ise 175 bç ve 23 bç olmak üzere iki fragment oluşmaktadır (32). MTHFR C677T gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklar, meme kanseri, endometrial kanser gibi hastalıklar için genetik risk faktörü olduğu bulunmuştur (9). Ayrıca bu polimorfizm ile iskemik inme arasında da bir ilişki olduğu ispatlanmıştır (33). MTHFR aktivitesi homozigot mutant TT genotipine sahip olan bireylerde, heterozigot CT ve homozigot normal CC genotipine sahip bireylere oranla azalmaktadır, homosistein seviyesi ise önemli oranda artmaktadır (9).

### **METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ A1298C GEN POLİMORFİZMİ**

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi de MTHFR genindeki diğer önemli bir polimorfizmdir. MTHFR enziminin C-uç regülatör bölgesinde etkilidir. MTHFR A1298C gen polimorfizmi enzimi kodlayan genin 7. ekzondaki 1298. nükleotid olarak yer alan A'nın C'ye dönüşmesi sonucunda MTHFR proteinindeki glutaminin alanine değişimiyle karakterize bir polimorfizmdir (Şekil 14). Bu polimorfizm sonucunda da MTHFR enzim aktivitesi azalmakta ve bu azalma etkisiyle plazma homosistein konsantrasyonunda artış görülmektedir. Plazma homosistein konsantrasyonundaki artışın MTHFR A1298C gen polimorfizminde, MTHFR C677T gen polimorfizmine oranla daha az olduğu ileri sürülmüştür (16). Bu polimorfizmde de yine üç genotip görülmektedir. Bu genotipler; 1298AA homozigot normal, 1298AC heterozigot ve 1298CC homozigot mutant genotipleridir (34). MTHFR A1298C gen polimorfizminde 1298AA homozigot normal genotipinde 56 bç, 31 bç, 30 bç, 28 bç ve 18 bç olmak üzere 5 fragment, 1298AC heterozigot genotipinde 84 bç, 56 bç, 31 bç, 30 bç, 28 bç ve 18 bç olmak üzere 6 fragment, 1298CC homozigot mutant genotipinde ise 84 bç, 31 bç, 30 bç ve 18 bç olmak üzere 4 fragment oluşmaktadır (11).



**Şekil 14. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T ve A1298C gen polimorfizmleri (35)**

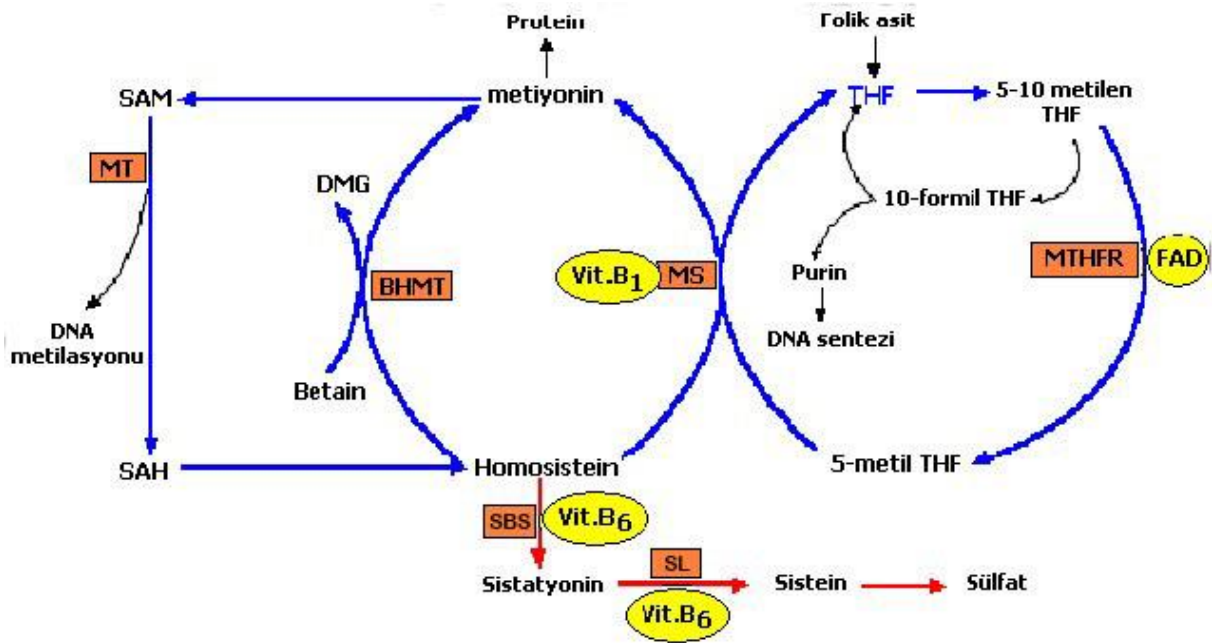
## HOMOSİSTEİN VE METABOLİZMASI

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Tiol bileşiklerinin metabolik yollarında önemli bir görevi vardır. Metiyonin esansiyel bir aminoasittir. Üç şekilde elde edilir. Bunlar:

- 1) Diyet ile alınabilir.
- 2) Endojen proteinlerin bozulması sonucunda oluşabilir.
- 3) Homosisteinin remetilasyonu ile oluşabilir.

Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katılır ve ATP yardımı ile SAM'a dönüşebilir. SAM'ın metil grubu deoksiribonükleik asit (DNA) metil transferaz yardımıyla koparılır ve s-adenozil homosistein (SAH)'e dönüşür. SAH'ın adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanması sonucunda da homosistein oluşmaktadır. Vücutta yer alan homosistein iki yolla metabolize olmaktadır. Bu yollar, transsülfürasyon ve remetilasyon yani yeniden metilasyon yollarıdır (Şekil 15). Transsülfürasyon yolunda; sistatyonin beta sentetaz (SBS) enzimi görev almaktadır. Bu enzim vitamin B<sub>6</sub> bağımlı bir enzimdir. SBS enzimi katalizörliğünde homosistein, sistatyonine hidrolize olur. Sistatyonin de daha sonra sisteine hidrolize olur. Oluşan sistein en sonunda sülfata hidrolize olur ve idrarla dışarı atılır. Remetilasyon yolunda ise iki yolla yeniden metilasyon gerçekleşmektedir. Bunlar kısa yol ve uzun yol olarak adlandırılmaktadır. Kısa yolda betain homosistein metil transferaz (BHMT)

enzimi, betain metil vericisinin metil grubunu, homosisteine aktarır ve böylece metiyonin oluşur. Enzimin kendisi de dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda ise metil grubu vericisi 5-metil THF'dir. Öncelikle 5, 10-metilen THF, MTHFR enzimi yardımıyla 5-metil THF'ye dönüşür. Metiyonin sentetaz (MS) enzimi aracılığıyla 5-metil THF'nin bir metil grubu, homosisteine aktarılır ve metiyonin oluşturulur. MS vitamin B<sub>12</sub> bağımlı bir enzimdir. Metiyonin oluşumu sırasında THF de meydana gelir. Oluşan THF ise tekrar 5, 10-metilen THF'ye dönüşmektedir (17).



**Şekil 15. Homosisteinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları (17)**

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz, **MS:** Metiyonin sentetaz, **SBS:** Sistatyonin β sentetaz, **SL:** Sistatyonin γ liyaz, **BHMT:** Betain homosistein metil transferaz, **MT:** Metil transferaz, **SAM:** S-adenozil metiyonin, **SAH:** S-adenozil homosistein, **THF:** Tetrahidrofolat, **DMG:** Dimetilglisin.

## PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Plazmada total homosistein çeşitli şekillerde bulunmaktadır. Total homosisteinin % 70'i proteinlere bağlanmış halde, % 25'i disülfüd bağı ile birbirlerine bağlanmış şekilde ve % 5'i de homosistein tiolaktan halinde bulunmaktadır. Kandaki total plazma homosistein seviyeleri 4 gruba ayrılmaktadır. Bu gruplardan 5-15 µmol/L değerinde olanlar normal, 15-30 µmol/L değerinde olanlar orta, 30-100 µmol/L değerindekiler ara, 100 µmol/L ve üzeri olanlar ise ağır olarak adlandırılmaktadır.

Plazma total homosistein seviyesi yaşa bağlı olarak hafif artmaktadır. Erkeklerde plazma total homosistein düzeyi kadınlara oranla 1 µmol/L daha yüksek olabilir. Bunun

nedeni; östrojenden dolayı kadınlarda plazma total homosistein konsantrasyonunun beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşmesidir (17).

### **HİPERHOMOSİSTEİNEMİ VE NEDENLERİ**

Plazma total homosistein düzeyi tam olarak standardize edilememiştir, ancak genellikle 5-15 µmol/L düzeyi normal olarak kabul edilmektedir. 16 µmol/L üzerindeki değerler ise hiperhomosisteinemi olarak adlandırılmaktadır. Arteriyel ve venöz trombozis, miyokardiyal infarkt, kronik renal yetmezliği durumlarında olduğu gibi iskemik inme için de hiperhomosisteinemi önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Hiperhomosisteinemiye neden olan faktörler şunlardır:

- 1) Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar
  - a) SBS eksikliği
  - b) MTHFR eksikliği
  - c) MS eksikliği
- 2) Kronik Hastalıklar
  - a) Kronik böbrek yetmezliği
  - b) Akut lenfoblastik lösemi
  - c) Diyabet
- 3) Vitamin Yetersizlikleri ve Beslenme Bozuklukları
  - a) Vitamin B<sub>12</sub>
  - b) Folat
  - c) Vitamin B<sub>6</sub>
- 4) Kişisel Özellikler
  - a) İleri yaş
  - b) Cinsiyet (Erkek olma)
  - c) Sigara kullanımı
  - d) Fiziksel inaktivite
  - e) Menopoz
- 5) Birtakım İlaçlar (17).



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### GEREÇLER

İskemik İnmeli Hastalarda CALCA, MTHFR Gen Polimorfizmleri ile Plazma Total Homosistein Düzeylerinin Araştırılması başlıklı tez çalışması için ilk olarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu.

Biyostatistik Anabilim Dalı tarafından örnek bir çalışmanın genotip dağılımları baz alınarak çalışmamızın etki büyüklüğü 0,3024 olarak hesaplandı. Bu etki büyüklüğünde  $\alpha=0,05$  hata payı ve % 80 power ile hasta ve kontrol olarak her bir gruptan 53'er bireyin çalışmaya alınmasının uygun olduğu hesaplandı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.11.2012 tarihli toplantısında almış olduğu kararla tez çalışmamız TÜTF-GOKAEK 2012/197 protokol numarasıyla kabul edildi (Ek 1).

Tez ayrıca 2013/13 nolu proje ile Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Ek 2).

Tez çalışması Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurmuş ve iskemik inme tanısı almış hastalar ile diğer servislere başvurmuş ancak iskemik inme tanısı almamış kişilerin vermiş oldukları rutin kanlarla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Trakya Üniversitesi bünyesinde Tıp Fakültesi'nin Biyofizik ve Nöroloji Anabilim Dallarını ile Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Hasta grubu olarak;

- 1) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurarak iskemik inme tanısı almış olanlar,

2) 18 yaşını doldurmuş yetişkinler (65 yaşından büyük olanlar dahil) çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu olarak;

- 1) Merkezi sinir sistemi ile ilgili başka herhangi bir hastalığı olmayanlar,
- 2) Malignite tanısı almamış olanlar,
- 3) Koroner iskemisi olmayanlar,
- 4) Pıhtılaşma bozukluğu olmayanlar,
- 5) Kalp krizi geçirmemiş olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylere bilgilendirilmiş gönüllü olur formu verilmiştir ve yapılan çalışma hakkında kişiler bilgilendirilerek onayları alınmıştır (Ek 3).

Çalışmamız 82 kişiden oluşan hasta grubu ve 92 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 174 kişi ile gerçekleştirildi. Hasta grubundaki 82 kişiden 36 kişi kadın, diğer 46 kişi erkekti. Kontrol grubundaki 92 kişi ise 57 kadın ve 35 erkekten oluşmaktaydı. Hasta grubundaki kadınların yaş ortalaması  $68,50 \pm 12,44$ ; erkeklerin yaş ortalaması ise  $65,28 \pm 13,53$  idi. Kontrol grubundaki kadınların ve erkeklerin yaş ortalamaları ise sırasıyla  $58,98 \pm 11,91$  ve  $49,49 \pm 17,05$  idi. Genel olarak hasta grubunun yaş ortalaması  $66,70 \pm 13,08$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $55,37 \pm 14,75$  olarak hesaplandı.

Hasta ve kontrol gruplarından etilendiamintetraasetik asitli (EDTA'lı) vakumlu tüplere alınmış 2'şer mililitrelik kan örneklerinin birer tüpü  $4000 \times g$ 'de 10 dk santrifüj edilerek bu kanların plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri plazma total homosistein düzeylerinin ölçümüne kadar  $-86^{\circ}C$ 'de saklandı. Plazma total homosistein düzeylerinin ölçümü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında IMMULITE 2000XPi homosistein kiti kullanılarak SIEMENS cihazı ile gerçekleştirildi. Homosistein kit içeriği değerlendirilerek 5-15  $\mu\text{mol/L}$  düzeyi normal, 15  $\mu\text{mol/L}$  üzerindeki değerler de hiperhomosisteinemi olarak belirlendi.

Ayrıca alınan kan örneklerinden DNA invitrogen saflaştırma kiti kullanılarak DNA'lar izole edildi. İzole edilen DNA'lar % 0.8'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek ve nanodrop cihazıyla ölçümler yapılarak bu DNA'ların konsantrasyonları nanogram/mikrolitre (ng/ $\mu\text{l}$ ) olarak belirlendi ve kaliteleri gözlemlendi. CALCA ve MTHFR gen polimorfizmlerinin belirlenmesi için gerekli olan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) öncesinde istenen bölgelere özgü primer çeşitleri kullanılarak  $\text{MgCl}_2$  titrasyonu ile uygun miktarın tüm gen bölgeleri için 3 mM olduğu belirlendi.

Polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılan ürünler % 2'lik agaroz jellere yüklenip etidyum bromit (EtBr) ile boyandıktan sonra elektroforezde 110 voltta yürütüldü ve

transmisilatörle ultraviyole (UV) ışık altında gözlemlendi. Çoğaltılan PZR ürünleri istenen bölgelere özgü restriksiyon enzimleri kullanılarak restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFUP) yöntemi ile 37°C'de 3 saat kesime bırakıldı. Kesim sonucunda ürünler % 2,5 ile % 3,5'lük agaroz jellerde EtBr yardımı ile elektroforezde 110 voltta yürütüldükten sonra transmisilatörle UV ışık altında polimorfizmler saptandı.

Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için PshAI, CALCA - 1786 T>C ve CALCA -624 (T/C) gen polimorfizimleri için BsmAI restriksiyon enzimleri kullanıldı. MTHFR C677T gen polimorfizmi için Hinf I restriksiyon enzimi kullanılırken MTHFR A1298C gen polimorfizmi için MboII restriksiyon enzimi kullanıldı. CALCA ve MTHFR gen polimorfizimleri genotip dağılımları kesim sonucunda belirlendi (Tablo 2,3).

#### **PshAI (BoxI) Restriksiyon Enziminin Mekanizması**

5'...G A C N N↓N N G T C...3'

3'...C T G N N↑N N C A G...5'

#### **BsmAI (Alw26I) Restriksiyon Enziminin Mekanizması**

5'...G T C T C (N)<sub>1</sub>↓...3'

3'...C A G A G (N)<sub>5</sub>↑...5'

#### **Hinf I Restriksiyon Enziminin Mekanizması**

5'...G ↓ A N T C...3'

3'...C T N A ↑ G...5'

#### **MboII Restriksiyon Enziminin Mekanizması**

5'...G A A G A (N)<sub>8</sub>↓...3'

3'...C T T C T (N)<sub>7</sub>↑...5'

## RFUP yöntemi ile kesim sonuçları

**Tablo 2. Calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri kesim sonuçları**

Polimorfizm Bölgesi	Genotipler	PZR Ürün Uzunluğu	Kesim Sonuçları
<b>CALCA T692C</b>	TT	636 bç	636 bç
	CC		235 bç ve 401 bç
	CT		636 bç, 235 bç ve 401 bç
<b>CALCA -1786 T&gt;C</b>	TT	144 bç	144 bç
	CC		115 bç ve 29 bç
	CT		144 bç, 115 bç ve 29 bç
<b>CALCA -624 (T/C)</b>	TT	109 bç	109 bç
	CC		86 bç ve 23 bç
	CT		109 bç, 86 bç ve 23 bç

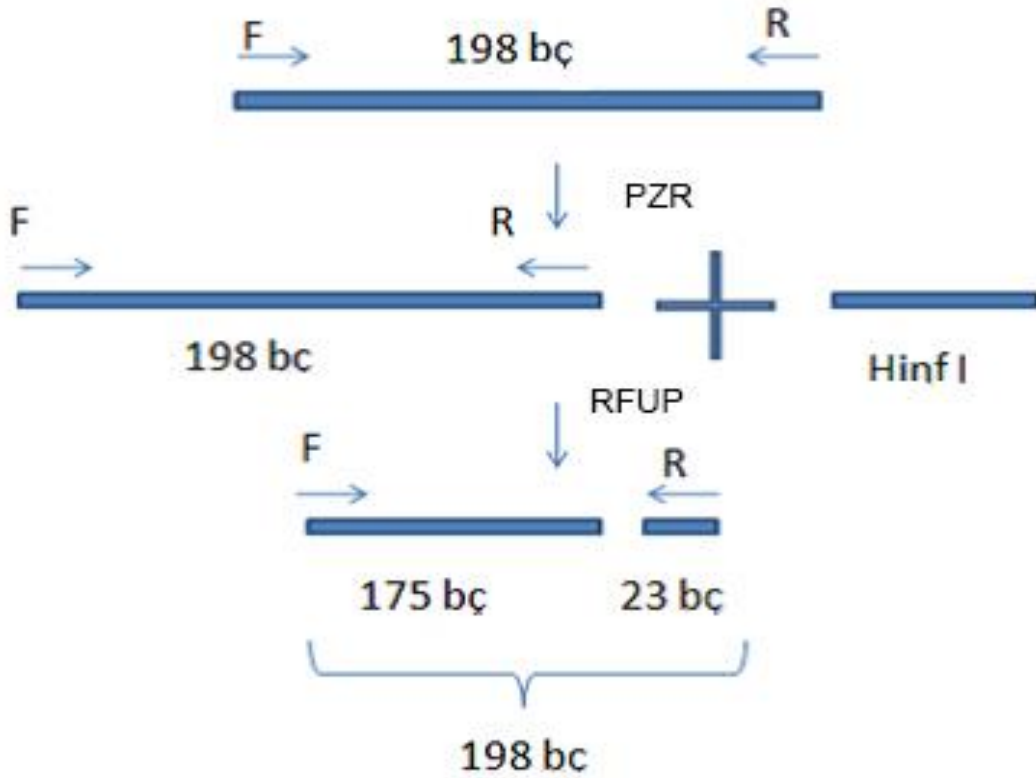
**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **T/C:** Timin/Citozin; **PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu; **bç:** baz çifti.

**Tablo 3. Metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri kesim sonuçları**

Polimorfizm Bölgesi	Genotipler	PZR Ürün Uzunluğu	Kesim Sonuçları
<b>MTHFR C677T</b>	TT	198 bç	175 bç ve 23 bç
	CC		198 bç
	CT		198 bç, 175 bç ve 23 bç
<b>MTHFR A1298C</b>	AA	163 bç	56 bç, 31 bç, 30 bç, 28 bç ve 18 bç
	AC		84 bç, 56 bç, 31 bç, 30 bç, 28 bç ve 18 bç
	CC		84 bç, 31 bç, 30 bç ve 18 bç

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz; **T/C:** Timin/Citozin; **PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu; **bç:** baz çifti.

Örnek olarak MTHFR C677T gen polimorfizminin belirlenmesi için yapılan PZR sonrasında 198 bç'lik ürün oluşmaktadır ve RFUP yöntemi kullanılarak Hinf I enzimi ile yapılan kesim sonucunda 175 bç ve 23 bç'lik ürünler oluşmaktadır (Şekil 16).



**Şekil 16. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi analizi (7)**

**PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu; **RFUP:** Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi.

#### **KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER**

Agaroz (İnvitrogen)

Borik Asit (Sigma)

DNA Marker seti, 50 bç-100 bç (İnvitrogen-Fermentas)

dNTP (deoksi Nükleotit Tri Fosfat; dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (İnvitrogen)

Etanol % 100 (Riedel)

EtBr (İnvitrogen)

EDTA (İnvitrogen)

MgCl<sub>2</sub> (Fermentas)

PshAI restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)

BsmAI restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)

Hinf I restriksiyon enzimi (İnvitrogen)

MboII restriksiyon enzimi (Thermo Scientific)

Primerler (İnvitrogen)

Proteinaz K (Bio Basic)  
Taq DNA polimeraz seti (Fermentas-İnvitrogen)  
Trisma (Bio Basic)

## **KULLANILAN CİHAZLAR**

Agaroz elektroforez tankı (MINICELL PRIMO EC 320, Cleaver Scientific)  
Derin dondurucu (BEKO)  
Forma-86CULT Freezer (THERMO)  
IMMULITE 2000 XPi (SIEMENS)  
Buzdolabı No-Frost (BEKO)  
Dijital fotoğraf makinesi (SAMSUNG PL60 Dijital Fotoğraf Makinesi)  
Güç kaynağı (EC-105, Cleaver Scientific MP-300V)  
Manyetik karıştırıcı (Nüve)  
Otoklav (Nüve)  
Etüv (Haraeus)  
Otomatik mikro pipetler (ISOLAB- Thermo Scientific)  
pH metre (Hanna)  
Spektrofotometre (Shimadzu UV-1208)  
Terazi (Sartorius)  
Thermal Cyclers (Boeco TS-100)  
Vorteks (VELP Scientifica)  
Nanodrop (Allsheng Nano-200)  
Santrifüj cihazları (Hettich EBA 21, Allegra X-22R)  
Mikrodalga fırın (VESTEL)  
PZR cihazları (Techne, Techne TC-3000)

## **ÇÖZELTİLER**

### **10xTris Borat Elektroforez (TEB) Çözeltisi (1 litre) pH: 7.4**

60.5 gr Tris  
3.72 gr Na<sub>2</sub>EDTA.2H<sub>2</sub>O  
30.85 gr borik asit

## **Deoksiribonükleik Asit İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler**

RNAse A

PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer

Etanol

Wash Buffer 1

Wash Buffer 2

Elution Buffer

Proteinaz K: 20 mg/ml

## **YÖNTEMLER**

### **Deoksiribonükleik Asit İzolasyonu**

Deoksiribonükleik asit molekülünün absorbe edildiği dalga boyu 260 nanometredir ( $OD_{260}$ ). DNA konsantrasyonunun belirlenmesinde bu değer kullanılmaktadır (36). DNA molekülü için 1 OD'nin 50  $\mu\text{g/ml}$ 'ye karşılık geldiği bilinmektedir. DNA miktarlarının belirlenmesinde;  $\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = 260\text{nm'deki OD} \times \text{Seyreltme Faktörü (Dilution Factor)} \times \text{Katsayı (DNA için 50)}$  formülü kullanılmaktadır (37). Teorik olarak  $OD_{260}/OD_{280}$  değeri 1,75-2 arasında olmalıdır.  $OD_{260}/OD_{280}$  oranı bu değerler arasında ise UV skaladaki absorpsiyon nükleik asitlerden kaynaklanmaktadır. Bu oran 1,75'ten düşük olduğunda protein ve diğer UV absorbe edicilerin varlığından, 2'den fazla olduğunda ise örneğin kloroform veya fenol ile kontamine olmuş olabileceğinden söz edilmektedir. Nükleik asit saflığının belirlenmesinde kullanılan diğer oran da  $OD_{260}/OD_{230}$  oranıdır, fakat bu oran daha az hassastır (36).

Kullanılan invitrogen DNA izolasyon kit protokolü aşağıdaki gibidir:

- 1) 200 ml kana 20  $\mu\text{l}$  Proteinaz K eklendi.
- 2) Elde edilen örneğe 20  $\mu\text{l}$  RNAse A eklendi, vortekslendi ve 2 dk inkübasyon yapıldı.
- 3) 200  $\mu\text{l}$  PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer eklendi ve homojen oluncaya kadar vortekslendi.
- 4)  $55^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dk inkübe edildi.
- 5) 200  $\mu\text{l}$  etanol eklendi ve 5 saniye vortekslendi.
- 6) Örnek, kolona alındı.
- 7)  $10.000 \times \text{g}$ 'de 1dk santrifüj edildi.
- 8) 500  $\mu\text{l}$  Wash Buffer 1 eklendi ve  $10.000 \times \text{g}$ 'de 1dk santrifüj edildi.

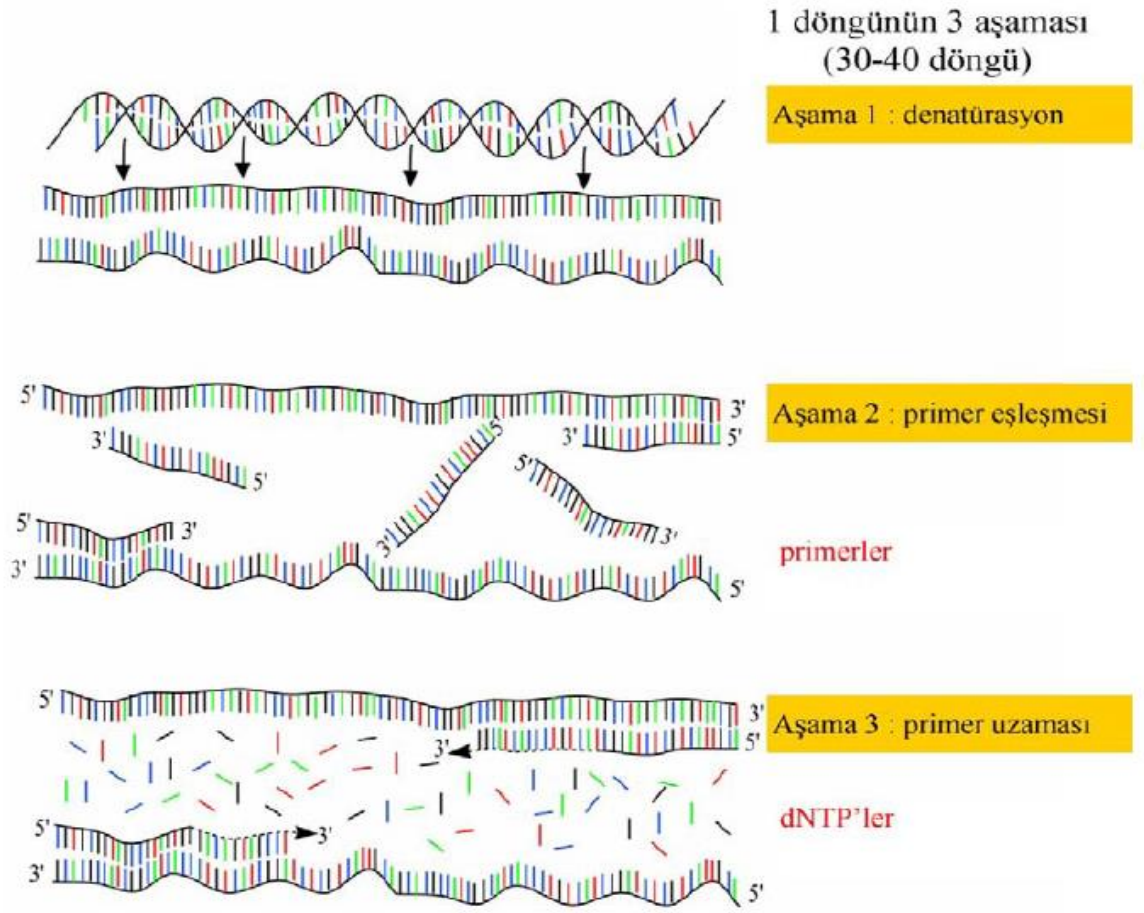
- 9) 500 µl Wash Buffer 2 eklendi ve 10.000 x g'de 3dk santrifüj edildi.
- 10) Kolon steril ependorfa alındı.
- 11) 200 µl Elution Buffer eklendi, 1 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 12) 10.000 x g'de maksimum hızda 1dk santrifüj edildi. Tüm bu işlemlerden sonra saf DNA'lar elde edildi (38).

## **POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU**

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ilk kez 1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan, Cetus şirketine bağlı olarak çalışan Kary Mullis ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. PZR, bir DNA zincirinde bilinen iki parça arasında uzanan özel bir DNA bölümünün enzimatik olarak çoğaltıldığı in vitro bir tekniktir. PZR yöntemi kullanılarak kısa zamanda milyonlarca gen kopyası çoğaltılabilmektedir. PZR tekniği diagnostik ve adli tıpta genlerin belirlenmesinde, özel DNA parçalarının klonlanmasında ve gen ifade modellerinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır (39). PZR yönteminde üç temel basamak vardır ve çoğaltılmış olan DNA miktarı, bu üç adımın tekrarlanmasına bağlıdır.

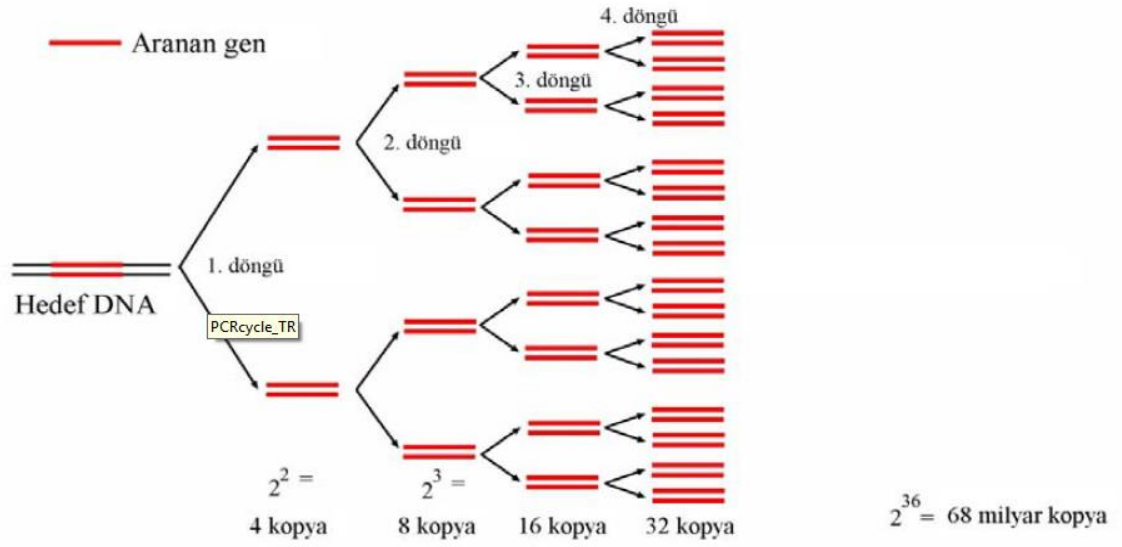
- 1) **Denatürasyon (90-95°C):** Çift sarmal olan DNA'nın yüksek sıcaklıkta tek sarmal haline gelmesi aşamasıdır.
- 2) **Primer bağlanması (50-70°C):** Bu aşamada primer olarak kullanılan oligonükleotidler hedef DNA'ya bağlanmaktadır.
- 3) **DNA sentezi ya da primer uzaması (70-75°C):** Bu aşamada Magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) iyonları varlığında primerlere, katalizör olan DNA polimeraz aracılığıyla nükleotid eklenmekte ve böylece DNA zinciri uzamaktadır. Denatürasyon, primer bağlanması ve DNA sentezi ya da primer uzaması PZR yönteminde bir döngüyü oluşturmaktadır (Şekil 17) (39).





**Şekil 17. Bir polimeraz zincir reaksiyonu döngüsü (39)**

Her döngünün sonunda yeni sentezlenen DNA zincirleri bir sonraki döngü için hedef zincir olabilir. Başarılı bir amplifikasyonda ilk döngü ürünleri iki primerin bağlanma bölgeleri arasındaki uzaklıktan daha fazla uzunluktadır. İkinci döngüde istenen uzunluktaki DNA zincirleri oluşmaktadır. Ürün miktarı diğer amplifikasyon döngülerinde  $(2^n - 2n)x$  formülü ile lineer olarak çoğalır. Burada  $n$ , döngü sayısı;  $2n$ , ilk ve ikinci döngüden sonra elde edilen, uzunluğu bilinmeyen ürünler;  $x$  ise ana zincirin kopya sayısıdır. Örneğin 36 döngüden sonra  $2^{36}$  kez amplifikasyon gerçekleşir (Şekil 18) (39).



**Şekil 18. Deoksiribonükleik asitin polimeraz zincir reaksiyonu ile üstel olarak çoğaltılması (39)**

Polimeraz zincir reaksiyonunun temel bileşenleri; kalıp olarak kullanılan DNA molekülü, DNA polimeraz enzimi (Taq DNA polimeraz), enzim tamponu, primerler, deoksi nükleotid trifosfatlar (dATP, dGTP, dCTP ve dTTP) karışımı ve magnezyum klorürdür ( $MgCl_2$ ) (40).

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonunda Kullanılan Primer Dizileri**

#### **Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için**

5'-CGC ATC TGT ACC TTG CAA CT-3' (Forward)

5'-TCA AAT TCC CGC TCA CTT TA -3' (Reverse)

#### **Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi için**

5'-CGC TGG GCT GTT TCT CAC AAT AT-3' (Forward)

5'-GTT AGA CAG GAG TTC AAT TAC AGT TGGC -3 (Reverse)

#### **Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için**

5'-GCT GTT TCT CAC AAT ATT CC-3' (Forward)

5'-CAA TTC CTG GTT GTG TGA TC -3' (Reverse)

### **MTHFR C677T gen polimorfizmi için**

5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3' (Forward)

5'-CTT TGG GGA GCT GAA GGA CTA CTAC -3' (Reverse)

### **MTHFR A1298C gen polimorfizmi için**

5'-CTT TGG GGA GCT GAA GGA CTA CTAC-3' (Forward)

5'-CAC TTT GTG ACC ATT CCG GTT TG -3' (Reverse)

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonu İçin Hazırlanan Karışımlar**

#### **Calcitonin related polypeptide alpha ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri için kişi başına kullanılan miktarlar**

- 1x PZR Tamponu (Buffer)
- 3 mM MgCl<sub>2</sub>
- 1 nmol primer F
- 1 nmol primer R
- 0,2 mM dNTP
- 1,25 ünite Taq DNA polimeraz
- dH<sub>2</sub>O
- 50 nanogram izole edilmiş DNA

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonu İçin Gerekli Koşullar**

#### **Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için**

- Başlangıç: 94°C, 5 dakika
- 94°C, 50 saniye
- 57°C, 50 saniye
- 72°C, 1dakika
- Sonlanma: 72°C, 10 dakika
- } 38 döngü

### **Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi için**

Başlangıç: 94°C, 5 dakika  
94°C, 45 saniye  
62°C, 40 saniye  
72°C, 45 saniye } 38 döngü  
Sonlanma: 72°C, 10 dakika

### **Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için**

Başlangıç: 94°C, 10 dakika  
95°C, 45 saniye  
60°C, 45 saniye  
72°C, 45 saniye } 35 döngü  
Sonlanma: 72°C, 7 dakika

### **Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için**

Başlangıç: 94°C, 5 dakika  
94°C, 30 saniye  
62°C, 30 saniye  
72°C, 30 saniye } 30 döngü  
Sonlanma: 72°C, 5 dakika

### **Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için**

Başlangıç: 94°C, 5 dakika  
94°C, 30 saniye  
62°C, 30 saniye  
72°C, 30 saniye } 35 döngü  
Sonlanma: 72°C, 10 dakika

### **Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimerfizmi**

Restriksiyon enzimleri, kısa DNA dizilimlerini özgün olarak tanıyan ve bu DNA dizilimlerine yakın bölgelerden veya bu dizilimler içindeki spesifik bölgelerden çift yönlü simetrik olarak DNA'yı kesen enzimlerdir. Bu enzimlerin büyük bir kısmı bakterilerde, çok az bir kısmı da virüs ve ökaryotlarda bulunmaktadır (40). Belli bir restriksiyon enzimi

DNA'yı keseceği 4-8 nükleotitlik (genelde 6 nükleotidlik) restriksiyon noktası tanımaktadır (41). DNA fragmentlerinin büyüklüğü kullanılan restriksiyon enzimlerine bağlıdır. Restriksiyon enzimleri ile kesim sonucunda oluşan parçalara restriksiyon parçaları adı verilmektedir. RFUP hızlı, ucuz ve uygulanması kolay bir yöntemdir. RFUP yönteminde restriksiyon enzimlerinin DNA'daki kesim noktalarındaki değişmelerden faydalanılır (36).

### **Calcitonin Related Polypeptide Alpha Gen Polimorfizmleri İçin Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimerfizmi Yöntemi**

#### **Kişi başına kullanılan miktarlar**

1 x Buffer Tango

5 ünite restriksiyon enzimi (CALCA T692C için: PshAI; CALCA -1786 T>C ve CALCA -624 (T/C) için: BsmAI)

PZR reaksiyon ürünü

dH<sub>2</sub>O

### **Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Polimorfizmleri İçin Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimerfizmi Yöntemi**

#### **Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için**

Kişi başına kullanılan miktarlar:

1 x Buffer H

5 ünite Hinf I restriksiyon enzimi

PZR reaksiyon ürünü

dH<sub>2</sub>O

#### **Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için**

Kişi başına kullanılan miktarlar:

1 x Fast Digest Buffer

1 ünite MboII restriksiyon enzimi

PZR reaksiyon ürünü

dH<sub>2</sub>O

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistics Package of Social Science) v20 (Lisans No:10240642) istatistik programı ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları ile alt gruplar (büyük arter hastalığı, küçük arter hastalığı, kardiyoemboli, sebebi belirlenemeyenler ve diğer sınıflandırılmayanlar); CALCA ile MTHFR gen polimorfizmleri genotip dağılımları, plazma total homosistein düzeyleri ve yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, geçirilmiş SVH, sigara, alkol, kalp hastalıkları, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, HDL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) bulguları bakımından karşılaştırıldı. Ayrıca CALCA ile MTHFR genotip dağılımları ve plazma total homosistein düzeyleri; klinik bulgularla ve kendi aralarında karşılaştırıldı. Klinik bulguların değerlendirilmesinde iki örneklem grubu arasında ortalamalar açısından fark olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılan bağımsız t-testi kullanıldı. Genotip dağılımları ve plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırmalarında ise değişkenler arasında gözlenen ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını test etmek amacıyla ki-kare analiz yöntemi kullanıldı. Bulunan sonuçlar sayı (yüzde) ya da ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yapılan tetkikler sonucunda iskemik inme tanısı almış olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, geçirilmiş SVH, sigara, alkol, kalp hastalıkları, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL bulguları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. Hasta ve kontrol grupları arasında klinik bulguların karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol grupları klinik bulguları	Genel		P
	Hasta grubu (n=82)	Kontrol grubu (n=92)	
Yaş (Yıl)	66,70 ± 13,08	55,37 ± 14,75	0,001
Hipertansiyon	0,67 ± 0,47	0,39 ± 0,49	0,001
Diyabetes mellitus	0,29 ± 0,46	0,12 ± 0,33	0,005
Geçirilmiş SVH	0,32 ± 0,47	0,00 ± 0,00	0,001
Sigara	0,24 ± 0,43	0,09 ± 0,28	0,006
Alkol	0,18 ± 0,39	0,04 ± 0,21	0,004
Kalp Hastalıkları	0,22 ± 0,42	0,01 ± 0,10	0,001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	122,72 ± 57,38	90,91 ± 18,36	0,001
Kolesterol (mg/dL)	178,02 ± 42,24	93,01 ± 98,79	0,001
Trigliserid (mg/dL)	141,41 ± 82,69	63,83 ± 72,05	0,001
HDL (mg/dL)	40,20 ± 10,21	24,55 ± 26,23	0,001
LDL (mg/dL)	121,58 ± 35,59	67,15 ± 69,45	0,001

**SVH:** Serebravasküler hastalık; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein.  
Bağımsız t-testi

Kadın ile erkek hasta ve kontrol grupları arasında klinik bulgular karşılaştırılmıştır (Tablo 5,6).

**Tablo 5. Kadın hasta ve kontrol grupları arasında klinik bulguların karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol grupları klinik bulguları	Kadınlar		P
	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=57)	
Yaş (Yıl)	68,50 ± 12,44	58,98 ± 11,91	0,001
Hipertansiyon	0,81 ± 0,40	0,51 ± 0,50	0,002
Diyabetes mellitus	0,31 ± 0,47	0,09 ± 0,29	0,015
Geçirilmiş SVH	0,36 ± 0,49	0,00 ± 0,00	0,001
Sigara	0,11 ± 0,32	0,05 ± 0,23	0,341
Alkol	0,03 ± 0,17	0,04 ± 0,19	0,848
Kalp Hastalıkları	0,17 ± 0,38	0,02 ± 0,13	0,028
Açlık kan şekeri (mg/dL)	134,72 ± 67,87	90,44 ± 15,77	0,001
Kolesterol (mg/dL)	186,86 ± 40,86	118,84 ± 102,31	0,001
Trigliserid (mg/dL)	149,56 ± 97,25	75,35 ± 71,52	0,001
HDL (mg/dL)	42,71 ± 10,85	31,90 ± 27,25	0,009
LDL (mg/dL)	124,96 ± 33,28	85,58 ± 71,87	0,001

**SVH:** Serebravasküler hastalık; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein.  
Bağımsız t-testi

**Tablo 6. Erkek hasta ve kontrol grupları arasında klinik bulguların karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol grupları klinik bulguları	Erkekler		p
	Hasta grubu (n=46)	Kontrol grubu (n=35)	
Yaş (Yıl)	65,28 ± 13,53	49,49 ± 17,05	0,001
Hipertansiyon	0,57 ± 0,50	0,20 ± 0,46	0,001
Diyabetes mellitus	0,28 ± 0,46	0,17 ± 0,38	0,236
Geçirilmiş SVH	0,28 ± 0,46	0,00 ± 0,00	0,001
Sigara	0,35 ± 0,48	0,14 ± 0,36	0,030
Alkol	0,30 ± 0,47	0,06 ± 0,24	0,003
Kalp Hastalıkları	0,26 ± 0,44	0,00 ± 0,00	0,001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	113,33 ± 46,24	91,69 ± 22,17	0,007
Kolesterol (mg/dL)	171,11 ± 42,45	50,94 ± 77,07	0,001
Trigliserid (mg/dL)	135,04 ± 69,70	45,06 ± 69,90	0,001
HDL (mg/dL)	38,25 ± 9,34	12,57 ± 19,49	0,001
LDL (mg/dL)	118,94 ± 37,45	37,14 ± 53,89	0,001

**SVH:** Serebravasküler hastalık; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein.  
Bağımsız t-testi



Hasta alt grupları (büyük arter hastalığı, küçük arter hastalığı, kardiyemboli, sebebi belirlenemeyenler ve diğer sınıflandırılmayanlar) için klinik bulgular değerlendirildi (Tablo 7).

**Tablo 7. Hasta alt grupları arasında klinik bulguların değerlendirilmesi**

Hasta alt grupları klinik bulguları	Alt gruplar (p)		
	GENEL	KADIN	ERKEK
Yaş (Yıl)	0,246	0,195	0,370
Hipertansiyon	0,593	0,424	0,270
Diyabetes mellitus	0,222	0,063	0,781
Geçirilmiş SVH	0,109	0,443	0,129
Sigara	0,094	0,120	0,489
Alkol	0,407	0,173	0,551
Kalp Hastalıkları	0,086	0,721	0,073
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,607	0,331	0,685
Kolesterol (mg/dL)	0,393	0,194	0,324
Trigliserid (mg/dL)	0,381	0,450	0,400
HDL (mg/dL)	0,369	0,303	0,447
LDL (mg/dL)	0,419	0,390	0,403

SVH: Serebravasküler hastalığı; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Bağımsız t-testi

Hasta alt gruplarından büyük arter hastalığı için klinik bulgular değerlendirildi (Tablo 8).

**Tablo 8. Büyük arter hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi**

Hasta alt grup klinik bulguları	Hasta alt grupları		
	BÜYÜK ARTER HASTALIĞI		
	KADIN (n=6)	ERKEK (n=12)	P
	Ortalama ± Standart sapma	Ortalama ± Standart sapma	
Yaş (Yıl)	68,67 ± 15,92	61,67 ± 14,64	0,366
Hipertansiyon	0,83 ± 0,41	0,50 ± 0,52	0,333
Diyabetes mellitus	0,33 ± 0,52	0,25 ± 0,45	0,083
Geçirilmiş SVH	0,67 ± 0,52	0,42 ± 0,52	0,346
Sigara	0,17 ± 0,41	0,25 ± 0,45	0,709
Alkol	0,00 ± 0,00	0,33 ± 0,49	0,039
Kalp Hastalıkları	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,29	0,496
Açlık kan şekeri (mg/dL)	145,67 ± 60,09	131,92 ± 76,14	0,706
Kolesterol (mg/dL)	216,50 ± 31,17	190,33 ± 49,48	0,258
Trigliserid (mg/dL)	190,00 ± 126,62	193,50 ± 94,91	0,948
HDL (mg/dL)	48,22 ± 14,06	38,29 ± 8,04	0,072
LDL (mg/dL)	137,28 ± 21,95	133,63 ± 41,01	0,842

SVH: Serebravasküler hastalığı; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Bağımsız t-testi

Hasta alt gruplarından küçük arter hastalığı için klinik bulgular değerlendirildi (Tablo 9).

**Tablo 9. Küçük arter hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi**

Hasta alt grupları klinik bulguları	Hasta alt grupları		
	KÜÇÜK ARTER HASTALIĞI		
	KADIN (n=5)	ERKEK (n=7)	P
	Ortalama ± Standart sapma	Ortalama ± Standart sapma	
Yaş (Yıl)	65,40 ± 12,86	73,29 ± 5,25	0,169
Hipertansiyon	0,60 ± 0,55	0,71 ± 0,49	0,711
Diyabetes mellitus	0,80 ± 0,45	0,29 ± 0,49	0,092
Geçirilmiş SVH	0,20 ± 0,45	0,14 ± 0,38	0,815
Sigara	0,20 ± 0,45	0,29 ± 0,49	0,763
Alkol	0,20 ± 0,45	0,29 ± 0,48	0,763
Kalp Hastalıkları	0,20 ± 0,45	0,29 ± 0,49	0,763
Açlık kan şekeri (mg/dL)	227,00 ± 114,39	107,86 ± 31,42	0,079
Kolesterol (mg/dL)	206,60 ± 43,25	143,43 ± 30,24	0,013
Trigliserid (mg/dL)	254,80 ± 129,33	118,57 ± 45,80	0,026
HDL (mg/dL)	34,70 ± 9,44	34,70 ± 6,68	1,000
LDL (mg/dL)	142,06 ± 45,13	98,09 ± 26,79	0,059

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Bağımsız t-testi

Hasta alt gruplarından kardiyemboli için klinik bulgular değerlendirildi (Tablo 10).

**Tablo 10. Kardiyemboli hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi**

Hasta alt grupları klinik bulguları	Hasta alt grupları		
	KARDİYOEMBOLİ		
	KADIN (n=18)	ERKEK (n=16)	P
	Ortalama ± Standart sapma	Ortalama ± Standart sapma	
Yaş (Yıl)	70,83 ± 10,88	67,38 ± 13,59	0,416
Hipertansiyon	0,83 ± 0,38	0,69 ± 0,48	0,332
Diyabetes mellitus	0,22 ± 0,43	0,38 ± 0,50	0,344
Geçirilmiş SVH	0,28 ± 0,46	0,31 ± 0,48	0,831
Sigara	0,00 ± 0,00	0,31 ± 0,48	0,020
Alkol	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,45	0,041
Kalp Hastalıkları	0,22 ± 0,43	0,50 ± 0,52	0,101
Açlık kan şekeri (mg/dL)	119,11 ± 42,85	107,50 ± 29,67	0,371
Kolesterol (mg/dL)	167,56 ± 29,11	157,44 ± 36,24	0,374
Trigliserid (mg/dL)	100,61 ± 43,17	94,06 ± 31,09	0,619
HDL (mg/dL)	42,08 ± 10,09	39,41 ± 11,44	0,476
LDL (mg/dL)	114,50 ± 27,55	109,10 ± 35,81	0,623

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Bağımsız t-testi

Hasta alt gruplarından sebebi belirlenemeyenler için klinik bulgular değerlendirildi (Tablo 11).

**Tablo 11. Sebebi belirlenemeyenler hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi**

Hasta alt grupları klinik bulguları	Hasta alt grupları		
	SEBEBİ BELİRLENEMEYENLER		
	KADIN (n=5)	ERKEK (n=8)	p
Ortalama ± Standart sapma	Ortalama ± Standart sapma		
Yaş (Yıl)	60,80 ± 13,12	63,38 ± 13,09	0,737
Hipertansiyon	1,00 ± 0,00	0,25 ± 0,46	0,003
Diyabetes mellitus	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,35	0,453
Geçirilmiş SVH	0,40 ± 0,55	0,00 ± 0,00	0,178
Sigara	0,40 ± 0,55	0,63 ± 0,52	0,471
Alkol	0,00 ± 0,00	0,50 ± 0,54	0,033
Kalp Hastalıkları	0,20 ± 0,45	0,13 ± 0,35	0,742
Açlık kan şekeri (mg/dL)	104,40 ± 23,04	101,88 ± 20,89	0,842
Kolesterol (mg/dL)	206,40 ± 53,69	181,88 ± 40,92	0,369
Trigliserid (mg/dL)	160,20 ± 81,44	128,00 ± 45,36	0,374
HDL (mg/dL)	44,64 ± 10,26	38,57 ± 8,56	0,273
LDL (mg/dL)	137,38 ± 41,43	131,36 ± 39,75	0,799

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Bağımsız t-testi

Hasta alt gruplarından diğer sınıflandırılmayanlar için klinik bulgular değerlendirildi (Tablo 12).

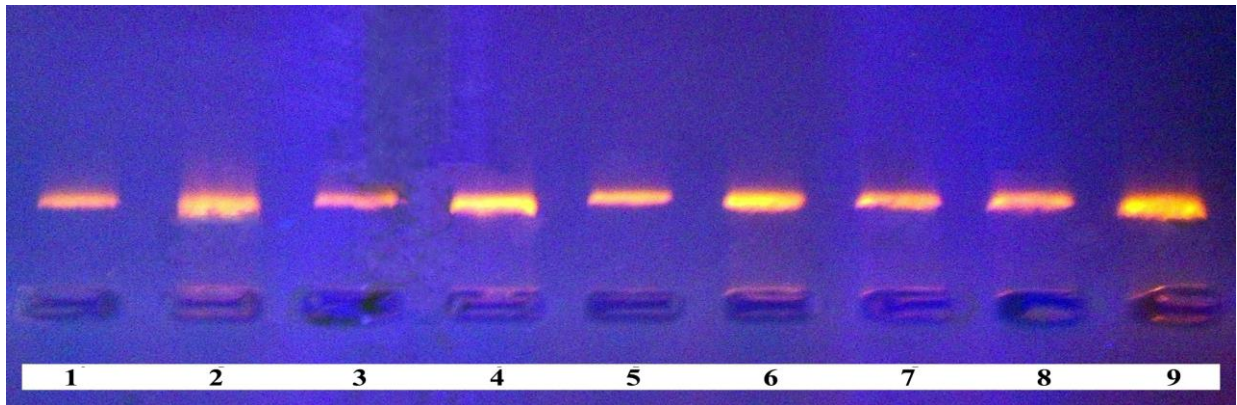
**Tablo 12. Diğer sınıflandırılmayanlar hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi**

Hasta alt grupları klinik bulguları	Hasta alt grupları		
	DİĞER SINIFLANDIRILAMAYANLAR		
	KADIN (n=2)	ERKEK (n=3)	p
	Ortalama	Ortalama ± Standart sapma	
Yaş (Yıl)	74,00	55,00 ± 19,00	0,339
Hipertansiyon	0,50	0,67 ± 0,58	0,789
Diyabetes mellitus	0,50	0,33 ± 0,58	0,789
Geçirilmiş SVH	0,50	0,67 ± 0,58	0,789
Sigara	0,00	0,33 ± 0,58	0,495
Alkol	-	-	-
Kalp Hastalıkları	-	-	-
Açlık kan şekeri (mg/dL)	87,50	113,33 ± 46,31	0,540
Kolesterol (mg/dL)	173,50	203,00 ± 15,62	0,626
Trigliserid (mg/dL)	179,00	177,00 ± 35,93	0,985
HDL (mg/dL)	47,00	39,27 ± 13,35	0,524
LDL (mg/dL)	108,40	128,20 ± 25,83	0,599

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

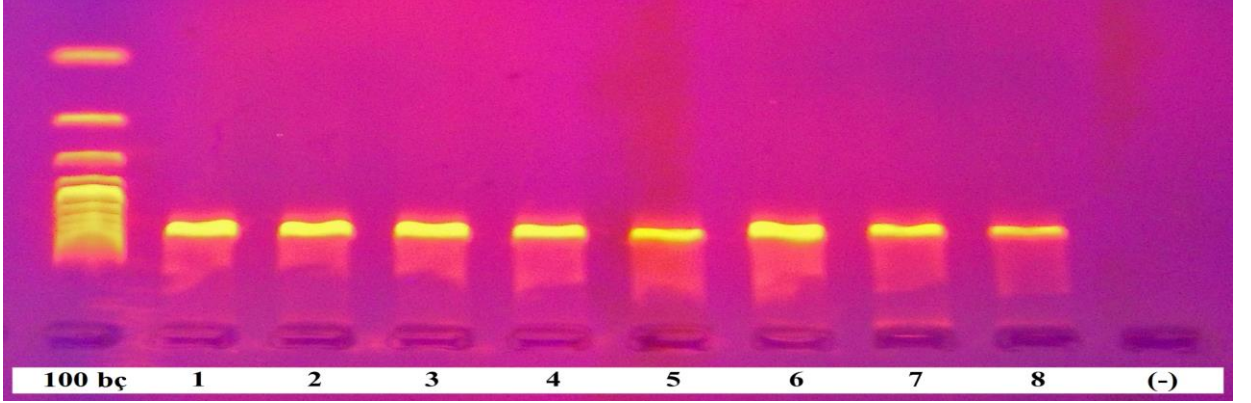
Bağımsız t-testi

Hasta ve kontrol gruplarından alınmış rutin kanlardan izole edilen DNA'lar % 0.8'lik agaroz jelde yürütülerek oluşan bantlar UV ışık altında gözlemlendi (Şekil 19).

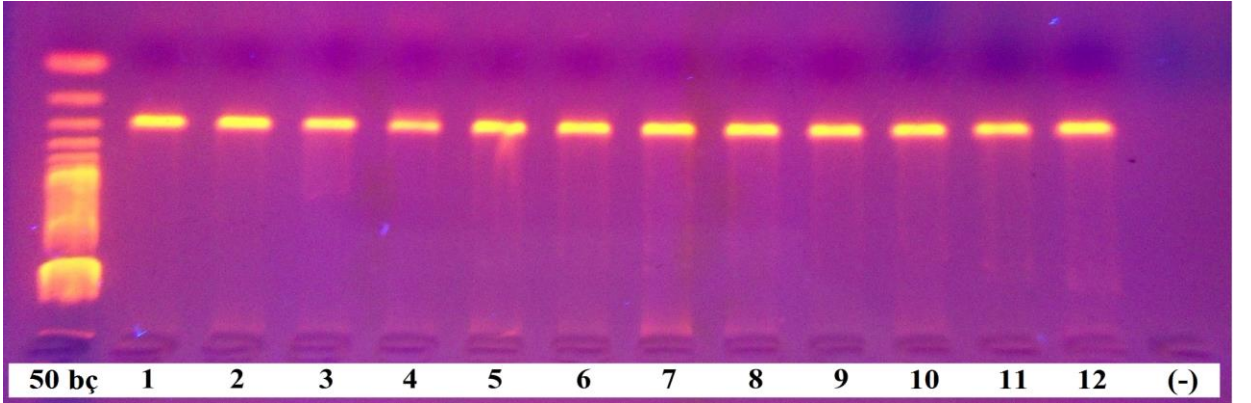


**Şekil 19. Hasta ve kontrol deoksiribonükleik asit örneklerinin % 0.8 lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**

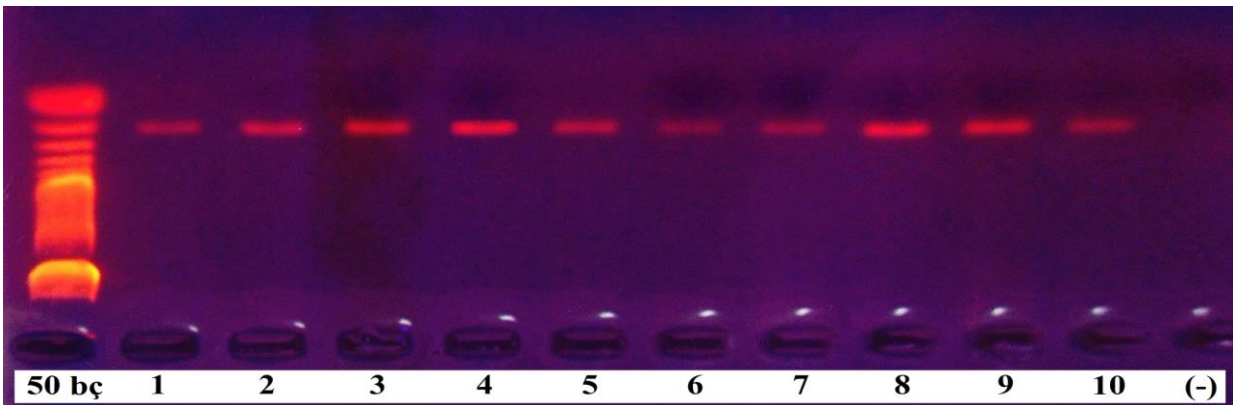
DNA'lar % 0.8'lik agaroz jelde gözlemlendikten sonra CALCA gen polimorfizmleri için özgün bölgelere ait primerler kullanılarak PZR işlemi gerçekleştirildi. Oluşan PZR ürünleri % 2'lik agaroz jellerde yürütülerek UV ışık altında izlendi (Şekil 20-22).



Şekil 20. Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi



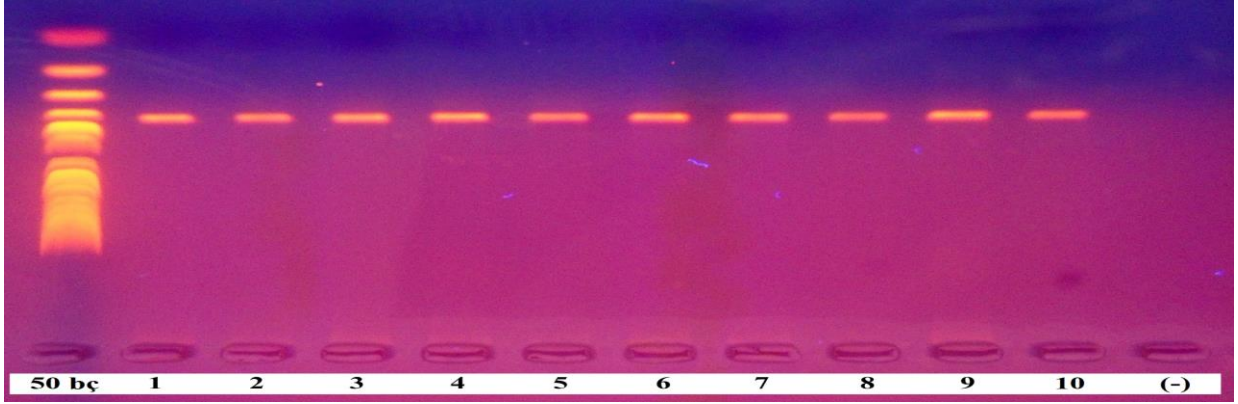
Şekil 21. Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyolae ışık altında görüntülenmesi



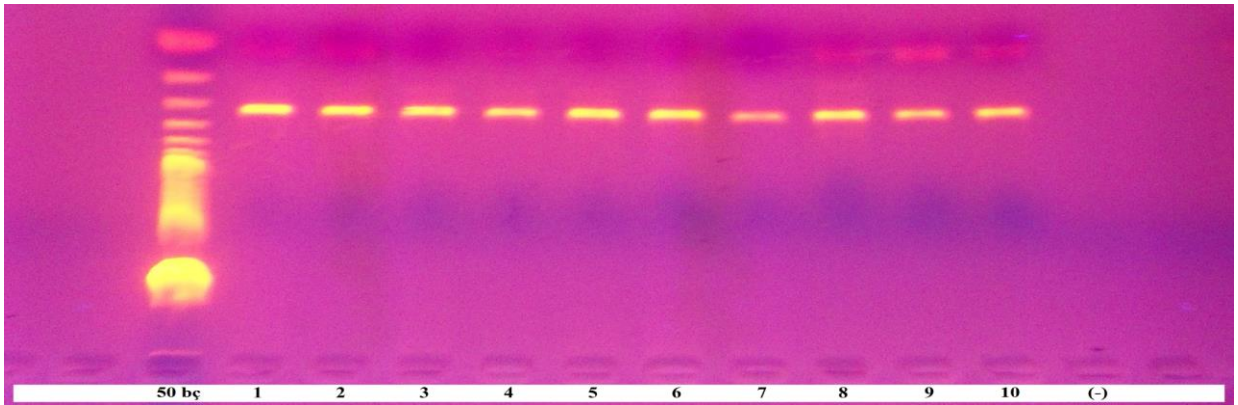
Şekil 22. Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi



Metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri için de aynı işlemler yapıldı (Şekil 23,24).

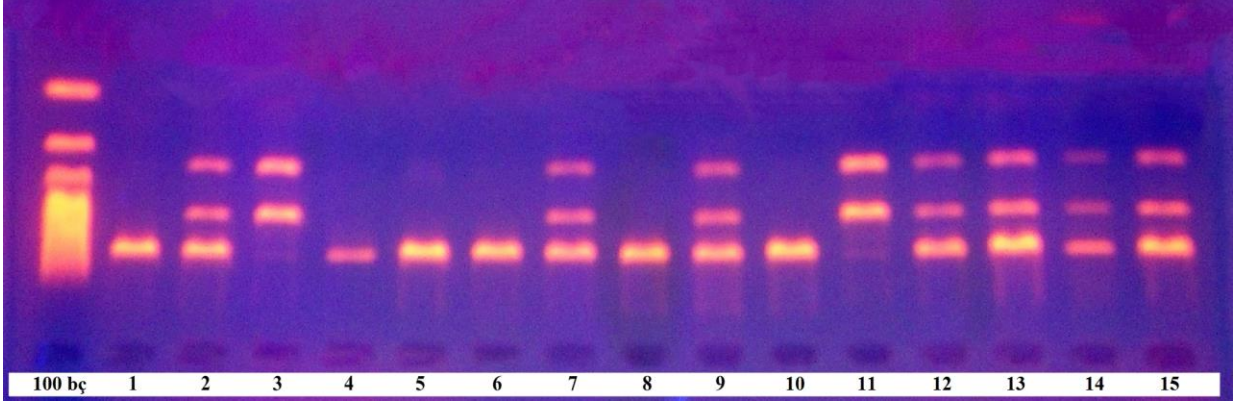


**Şekil 23. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**

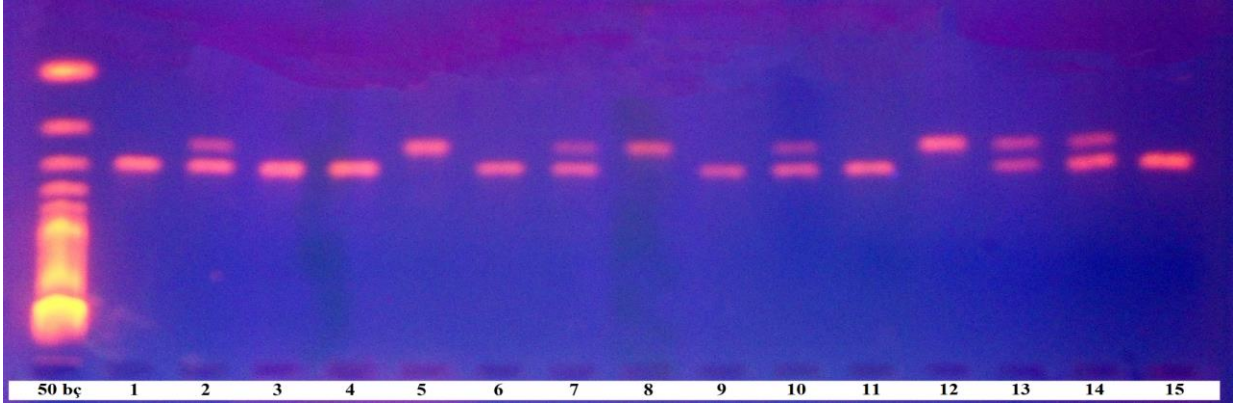


**Şekil 24. Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**

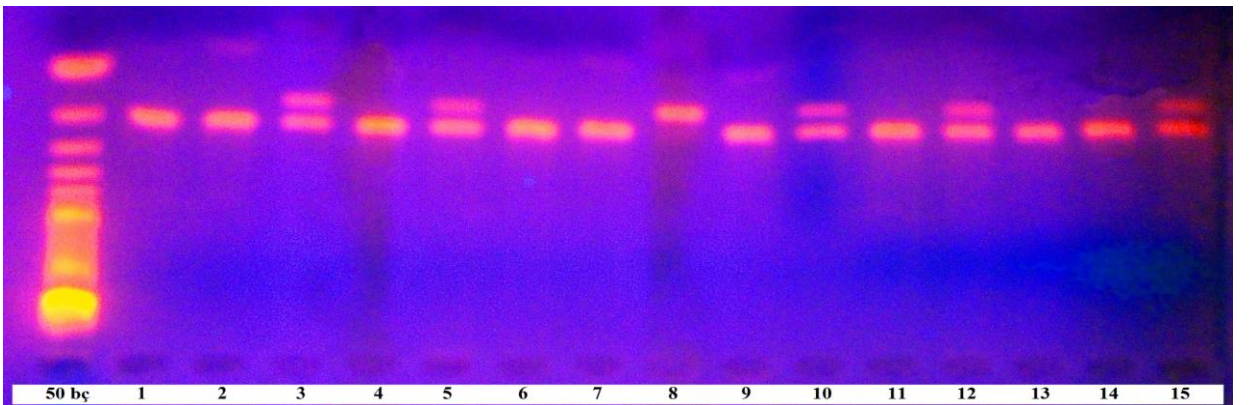
Calcitonin related polypeptid alpha gen polimorfizmlerinde PZR işlemi sonucunda elde edilen ürünler, ilgili bölgelere ait restriksiyon enzimleri kullanılarak 37°C'de 3 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresinin sonunda ürünler EtBr ile boyanan % 2.5'luk ile % 3.5'luk agaroz jellere yüklenip elektroforezde yürütüldükten sonra UV ışık altında polimorfizmler saptandı. Hasta ve kontrol grupları için CALCA gen polimorfizmlerinin genotip dağılımları belirlendi (Şekil 25-27).



**Şekil 25. Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**



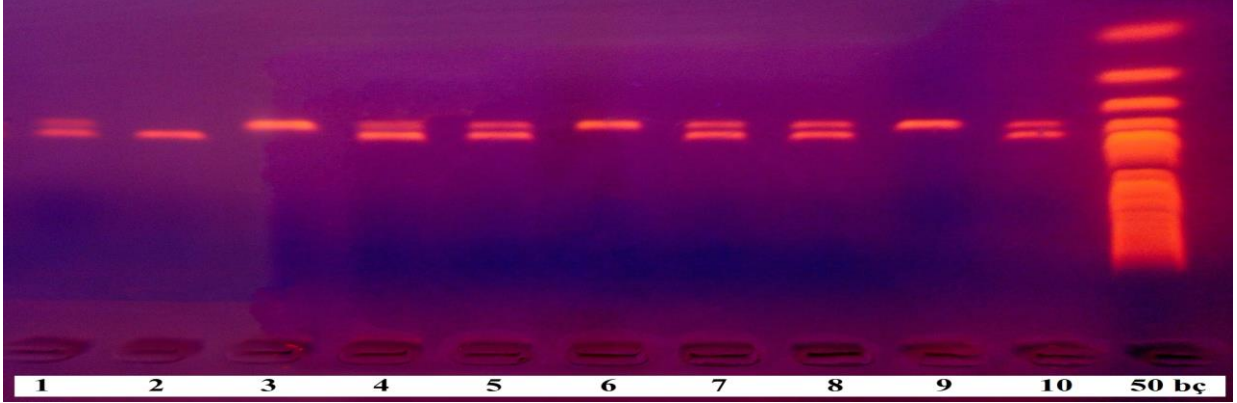
**Şekil 26. Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**



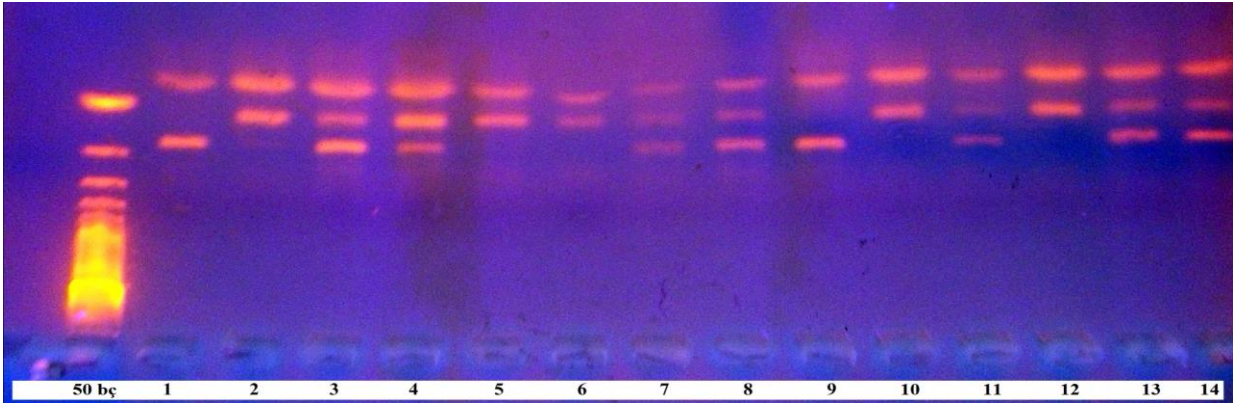
**Şekil 27. Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**



Aynı şekilde hasta ve kontrol grupları için MTHFR gen polimorfizmlerinin genotip dağılımları da belirlendi (Şekil 28,29).



**Şekil 28. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**



**Şekil 29. Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 3,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi**

## **CALCITONIN RELATED POLYPEPTIDE ALPHA GEN POLİMORFİZMLERİ İÇİN GENOTİP DAĞILIMLARI**

### **CALCA T692C Gen Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları**

Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin görüldüğü 42 hasta (% 51), CT genotipinin görüldüğü 36 hasta (% 44) ve CC genotipinin görüldüğü 4 hasta (% 5) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TT genotipinin görüldüğü 49 kişi (% 53), CT genotipinin



görüldüğü 40 kişi (% 44) ve CC genotipinin görüldüğü 3 kişi (% 3) saptanmıştır. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 120 (% 73) değeri bulunmuşken, C alleli için 44 (% 27) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T alleli 138 (% 75) olarak bulunmuşken C alleli 46 (% 25) olarak bulunmuştur. İskemik inmeli hasta grubu ve kontrol grubunun TT, CT ve CC genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir farklılık görülmedi. İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında CALCA T692C genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,853) (Tablo 13).

**Tablo 13. Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları**

CALCA T692C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		p
	HASTA	KONTROL	
TT	42 (% 51)	49 (% 53)	0,853
CT	36 (% 44)	40 (% 44)	
CC	4 (% 5)	3 (% 3)	
T Allel Frekansı	120 (% 73)	138 (% 75)	
C Allel Frekansı	44 (% 27)	46 (% 25)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için genotip dağılımları kadınlarda incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin görüldüğü 18 hasta (% 50), CT genotipinin görüldüğü 16 hasta (% 44) ve CC genotipinin görüldüğü 2 hasta (% 6) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TT genotipinin görüldüğü 31 kişi (% 55), CT genotipinin görüldüğü 23 kişi (% 40) ve CC genotipinin görüldüğü 3 kişi (% 5) saptanmıştır. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 52 (% 72) değeri bulunmuşken, C alleli için 20 (% 28) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T alleli 85 (% 75) olarak bulunmuşken C alleli 29 (% 25) olarak bulunmuştur. İskemik inmeli hasta grubu ve kontrol grubunun TT, CT ve CC genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir farklılık görülmedi. İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde kadınlar için hasta ve kontrol grupları arasında CALCA T692C genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,917) (Tablo 14).

**Tablo 14. Kadın hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları**

CALCA T692C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
TT	18 (% 50)	31 (% 55)	0,917
CT	16 (% 44)	23 (% 40)	
CC	2 (% 6)	3 (% 5)	
T Allel Frekansı	52 (% 72)	85 (% 75)	
C Allel Frekansı	20 (% 28)	29 (% 25)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için genotip dağılımları erkeklerde incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin görüldüğü 24 hasta (% 52), CT genotipinin görüldüğü 20 hasta (% 43) ve CC genotipinin görüldüğü 2 hasta (% 5) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TT genotipinin görüldüğü 18 kişi (% 51), CT genotipinin görüldüğü 17 kişi (% 49) ve CC genotipinin görüldüğü 0 kişi (% 0) saptanmıştır. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 68 (% 74) değeri bulunmuşken, C alleli için 24 (% 26) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T alleli 53 (% 76) olarak bulunmuşken C alleli 17 (% 24) olarak bulunmuştur. İskemik inmeli hasta grubu ve kontrol grubunun TT, CT ve CC genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir farklılık görülmedi. İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde erkekler için hasta ve kontrol grupları arasında CALCA T692C genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,441) (Tablo 15).

**Tablo 15. Erkek hasta ve kontrol gruplarına arasında calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları**

CALCA T692C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
TT	24 (% 52)	18 (% 51)	0,441
CT	20 (% 43)	17 (% 49)	
CC	2 (% 5)	0 (% 0)	
T Allel Frekansı	68 (% 74)	53 (% 76)	
C Allel Frekansı	24 (% 26)	17 (% 24)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

### **Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C Gen Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları**

Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipine sahip 46 hasta (% 56), CT genotipine sahip 32 hasta (% 39) ve CC genotipine sahip 4 hasta (% 5) bulunmuşken, kontrol grubunda TT genotipine sahip 49 kişi (% 53) , CT genotipine sahip 40 kişi (% 44) ve CC genotipine sahip 3 kişi (% 3) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 124 (% 76) değeri bulunmuşken, C alleli için 40 (% 24) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 138 (% 75) olarak bulunmuşken, C allel değeri 46 (% 25) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -1786 T>C genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,758) (Tablo 16).

**Tablo 16. Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri için genotip dağılımları**

<b>CALCA -1786 T&gt;C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI</b>	<b>GRUP</b>		<b>P</b>
	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	
<b>TT</b>	46 (% 56)	49 (% 53)	0,758
<b>CT</b>	32 (% 39)	40 (% 44)	
<b>CC</b>	4 (% 5)	3 (% 3)	
<b>T Allel Frekansı</b>	124 (% 76)	138 (% 75)	
<b>C Allel Frekansı</b>	40 (% 24)	46 (% 25)	

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **T:** Timin; **C:** Citozin.

Ki-kare testi

Calcitonin related polypeptide alpha -1786T>C gen polimorfizmi için kadınlarda genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipine sahip 20 hasta (% 55), CT genotipine sahip 14 hasta (% 39) ve CC genotipine sahip 2 hasta (% 6) bulunmuşken, kontrol grubunda TT genotipine sahip 31 kişi (% 54), CT genotipine sahip 24 kişi (% 42) ve CC genotipine sahip 2 kişi (% 4) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 54 (% 75) değeri bulunmuşken, C alleli için 18 (% 25) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 86 (% 75) olarak bulunmuşken, C allel değeri 28 (% 25) olarak bulunmuştur. Kadınlar için hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kadınlar için hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -1786 T>C genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,871) (Tablo 17).

**Tablo 17. Kadın hasta ve kontrol gruplarına göre calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri için genotip dağılımları**

CALCA -1786 T>C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
TT	20 (% 55)	31 (% 54)	0,871
CT	14 (% 39)	24 (% 42)	
CC	2 (% 6)	2 (% 4)	
T Allel Frekansı	54 (% 75)	86 (% 75)	
C Allel Frekansı	18 (% 25)	28 (% 25)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Calcitonin related polypeptide alpha -1786T>C gen polimorfizmi için erkeklerde genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipine sahip 26 hasta (% 57), CT genotipine sahip 18 hasta (% 39) ve CC genotipine sahip 2 hasta (% 4) bulunmuşken, kontrol grubunda TT genotipine sahip 18 kişi (% 51), CT genotipine sahip 16 kişi (% 46) ve CC genotipine sahip 1 kişi (% 3) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 70 (% 76) değeri bulunmuşken, C alleli için 22 (% 24) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 52 (% 74) olarak bulunmuşken, C allel değeri 18 (% 26) olarak bulunmuştur. Erkekler için hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde erkekler için hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -1786 T>C genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,811) (Tablo 18).

**Tablo 18. Erkek hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları**

CALCA -1786 T>C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		p
	HASTA	KONTROL	
TT	26 (% 57)	18 (% 51)	0,811
CT	18 (% 39)	16 (% 46)	
CC	2 (% 4)	1 (% 3)	
T Allel Frekansı	70 (% 76)	52 (% 74)	
C Allel Frekansı	22 (% 24)	18 (% 26)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

### **Calcitonin Related Polypeptide Alpha -624 (T/C) Gen Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları**

Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin gözleendiği 45 hasta (% 55), CT genotipinin gözleendiği 31 hasta (% 38) ve CC genotipinin gözleendiği 6 hasta (% 7) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TT genotipinin gözleendiği 53 kişi (% 58), CT genotipinin gözleendiği 34 kişi (% 37) ve CC genotipinin gözleendiği 5 kişi (% 5) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 124 (% 76) değeri bulunmuşken, C alleli için 40 (% 24) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 140 (% 76) olarak bulunmuşken, C allel değeri 44 (% 24) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -624 (T/C) genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,857) (Tablo 19).

**Tablo 19. Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları**

CALCA -624 (T/C) GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
TT	45 (% 55)	53 (% 58)	0,857
CT	31(% 38)	34 (% 37)	
CC	6 (% 7)	5 (% 5)	
T Allel Frekansı	124 (% 76)	140 (% 76)	
C Allel Frekansı	40 (% 24)	44 (% 24)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için genotip dağılımları kadınlarda incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin gözleendiği 19 hasta (% 53), CT genotipinin gözleendiği 15 hasta (% 42) ve CC genotipinin gözleendiği 2 hasta (% 5) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TT genotipinin gözleendiği 33 kişi (% 58), CT genotipinin gözleendiği 20 kişi (% 35) ve CC genotipinin gözleendiği 4 kişi (% 7) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında kadın hasta grubunda T alleli için 53 (% 74) değeri bulunmuşken, C alleli için 19 (% 26) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 86 (% 75) olarak bulunmuşken, C allel değeri 28 (% 25) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının kadınlar için genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde

kadınlar için hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -624 (T/C) genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,806) (Tablo 20).

**Tablo 20. Kadın hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri için genotip dağılımları**

CALCA -624 (T/C) GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
TT	19 (% 53)	33 (% 58)	0,806
CT	15 (% 42)	20 (% 35)	
CC	2 (% 5)	4 (% 7)	
T Allel Frekansı	53 (% 74)	86 (% 75)	
C Allel Frekansı	19 (% 26)	28 (% 25)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için genotip dağılımları erkeklerde incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin gözlemlendiği 26 hasta (% 56), CT genotipinin gözlemlendiği 16 hasta (% 35) ve CC genotipinin gözlemlendiği 4 hasta (% 9) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TT genotipinin gözlemlendiği 20 kişi (% 57), CT genotipinin gözlemlendiği 14 kişi (% 40) ve CC genotipinin gözlemlendiği 1 kişi (% 3) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında erkek hasta grubunda T alleli için 68 (% 74) değeri bulunmuşken, C alleli için 24 (% 26) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 54 (% 77) olarak bulunmuşken, C allel değeri 16 (% 23) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının erkekler için genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde erkekler için hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -624 (T/C) genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,537) (Tablo 21).

**Tablo 21. Erkek hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri için genotip dağılımları**

CALCA -624 (T/C) GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
TT	26 (% 56)	20 (% 57)	0,537
CT	16 (% 35)	14 (% 40)	
CC	4 (% 9)	1 (% 3)	
T Allel Frekansı	68 (% 74)	54 (% 77)	
C Allel Frekansı	24 (% 26)	16 (% 23)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

## METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GEN POLİMORFİZMLERİ İÇİN GENOTİP DAĞILIMLARI

### Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Gen Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları

Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda CC genotip dağılımına sahip 41 hasta (% 50), CT genotip dağılımına sahip 30 hasta (% 37) ve TT genotip dağılımına sahip 11 hasta (% 13) bulunmuşken; kontrol grubunda CC genotip dağılımına sahip 35 kişi (% 38), CT genotip dağılımına sahip 44 kişi (% 48) ve TT genotip dağılımına sahip 13 kişi (% 14) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 52 (% 32) değeri bulunmuşken, C alleli için 112 (% 68) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 70 (%38) olarak bulunmuşken, C allel değeri 114 (% 62) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p:0,256) (Tablo 22).

**Tablo 22. Hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımları**

MTHFR (C677T) GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		p
	HASTA	KONTROL	
CC	41 (% 50)	35 (% 38)	0,256
CT	30 (% 37)	44 (% 48)	
TT	11 (% 13)	13 (% 14)	
T Allel Frekansı	52 (% 32)	70 (% 38)	
C Allel Frekansı	112 (% 68)	114 (% 62)	

TT: Timin-Timin; CT: Citozin-Timin; CC: Citozin-Citozin; T: Timin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için genotip dağılımları kadınlarda incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda CC genotip dağılımına sahip 16 hasta (% 45), CT genotip dağılımına sahip 17 hasta (% 47) ve TT genotip dağılımına sahip 3 hasta (% 8) bulunmuşken; kontrol grubunda CC genotip dağılımına sahip 21 kişi (% 37), CT genotip dağılımına sahip 26 kişi (% 46) ve TT genotip dağılımına sahip 10 kişi (% 17) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 23 (% 32) değeri bulunmuşken, C alleli için 49 (% 68) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 46 (% 40) olarak bulunmuşken, C allel değeri 68 (% 60) olarak bulunmuştur. Kadınlar için

hasta ve kontrol gruplarının MTHFR C677T genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kadınlarda hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p:0,433) (Tablo 23).

**Tablo 23. Kadın hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımları**

MTHFR (C677T) GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
CC	16 (% 45)	21 (% 37)	0,433
CT	17 (% 47)	26 (% 46)	
TT	3 (% 8)	10 (% 17)	
T Allel Frekansı	23 (% 32)	46 (% 40)	
C Allel Frekansı	49 (% 68)	68 (% 60)	

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **T:** Timin; **C:** Citozin.

Ki-kare testi

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için genotip dağılımları erkeklerde incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda CC genotip dağılımına sahip 25 hasta (% 54), CT genotip dağılımına sahip 13 hasta (% 28) ve TT genotip dağılımına sahip 8 hasta (% 18) bulunmuşken; kontrol grubunda CC genotip dağılımına sahip 14 kişi (% 40), CT genotip dağılımına sahip 18 kişi (% 51) ve TT genotip dağılımına sahip 3 kişi (% 9) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 29 (% 32) değeri bulunmuşken, C alleli için 53 (% 58) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 24 (% 34) olarak bulunmuşken, C allel değeri 46 (% 66) olarak bulunmuştur. Erkekler için hasta ve kontrol gruplarının MTHFR C677T genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde erkeklerde hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR C677T genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p:0,092) (Tablo 24).

**Tablo 24. Erkek hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımları**

MTHFR (C677T) GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
CC	25 (% 54)	14 (% 40)	0,092
CT	13 (% 28)	18 (% 51)	
TT	8 (% 18)	3 (% 9)	
T Allel Frekansı	29 (% 32)	24 (% 34)	
C Allel Frekansı	53 (% 58)	46 (% 66)	

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin;

Ki-kare testi



## Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C Gen Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda AC genotip dağılımının gözleendiği 58 hasta (% 71), AA genotip dağılımının gözleendiği 15 hasta (% 18) ve CC genotip dağılımının gözleendiği 9 hasta (% 11) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise AC genotip dağılımının gözleendiği 51 kişi (% 55), AA genotip dağılımının gözleendiği 33 kişi (% 36) ve CC genotip dağılımının gözleendiği 8 kişi (% 9) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda A alleli için 88 (% 54) değeri bulunmuşken, C alleli için 76 (% 46) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise A allel değeri 117 (% 64) olarak bulunmuşken, C allel değeri 67 (% 36) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları karşılaştırıldığında MTHFR A1298C gen polimorfizmi için AC ve CC genotip dağılımları bakımından önemli bir fark olmadığı halde AA genotip dağılımları bakımından önemli bir fark olduğu gözlelenmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde de genel olarak hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p:0,035) (Tablo 25).

**Tablo 25. Hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları**

MTHFR A1298C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		p
	HASTA	KONTROL	
AC	58 (% 71)	51 (% 55)	0,035
AA	15 (% 18)	33 (% 36)	
CC	9 (% 11)	8 (% 9)	
A Allel Frekansı	88 (% 54)	117 (% 64)	
C Allel Frekansı	76 (% 46)	67 (% 36)	

AC: Adenin-Citozin; AA: Adenin-Adenin; CC: Citozin-Citozin; A: Adenin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları kadınlar için incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda AC genotip dağılımının gözleendiği 24 hasta (% 67), AA genotip dağılımının gözleendiği 8 hasta (% 22) ve CC genotip dağılımının gözleendiği 4 hasta (% 11) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise AC genotip dağılımının gözleendiği 30 kişi (% 53), AA genotip dağılımının gözleendiği 22 kişi (% 39) ve CC genotip dağılımının gözleendiği 5 kişi (% 8) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda A alleli için 40 (% 56) değeri bulunmuşken, C alleli için 32 (% 44) değeri

bulunmuştur. Kontrol grubunda ise A allel değeri 74 (% 65) olarak bulunmuşken, C allel değeri 40 (% 35) olarak bulunmuştur. Kadın hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde de kadın hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,258) (Tablo 26).

**Tablo 26. Kadın hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları**

MTHFR A1298C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		p
	HASTA	KONTROL	
AC	24 (% 67)	30 (% 53)	0,258
AA	8 (% 22)	22 (% 39)	
CC	4 (% 11)	5 (% 8)	
A Allel Frekansı	40 (% 56)	74 (% 65)	
C Allel Frekansı	32 (% 44)	40 (% 35)	

AC: Adenin-Citozin; AA: Adenin-Adenin; CC: Citozin-Citozin; A: Adenin; C: Citozin.

Ki-kare testi

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları erkekler için incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda AC genotip dağılımının gözlemlendiği 34 hasta (% 74), AA genotip dağılımının gözlemlendiği 7 hasta (% 15) ve CC genotip dağılımının gözlemlendiği 5 hasta (% 11) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise AC genotip dağılımının gözlemlendiği 21 kişi (% 60), AA genotip dağılımının gözlemlendiği 11 kişi (% 31) ve CC genotip dağılımının gözlemlendiği 3 kişi (% 9) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda A alleli için 48 (% 52) değeri bulunmuşken, C alleli için 44 (% 48) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise A allel değeri 43 (% 61) olarak bulunmuşken, C allel değeri 27 (% 39) olarak bulunmuştur. Erkek hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde erkek hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,221) (Tablo 27).

**Tablo 27. Erkek hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları**

MTHFR A1298C GENOTİPLER/ALLEL FREKANSLARI	GRUP		P
	HASTA	KONTROL	
AC	34 (% 74)	21 (% 60)	0,221
AA	7 (% 15)	11 (% 31)	
CC	5 (% 11)	3(% 9)	
A Allel Frekansı	48 (% 52)	43 (% 61)	
C Allel Frekansı	44 (% 48)	27 (% 39)	

AC: Adenin-Citozin; AA: Adenin-Adenin; CC: Citozin-Citozin; A: Adenin; C: Citozin.

Ki-kare testi

### PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Hasta ve kontrol gruplarından alınmış EDTA'lı kan örnekleri 4000 x g'de 10 dk santrifüj edildikten sonra bu kan örneklerinin plazmaları ayrıldı. Plazma total homosistein düzeyleri IMMULITE 2000XPi homosistein kiti kullanılarak ölçüldü. Plazma total homosistein düzeyleri için 5-15 µmol/L düzeyi normal olarak kabul edildi. 15µmol/L değerinin üzerindeki değerler ise hiperhomosisteinemi olarak nitelendirildi. Hasta ve kontrol grupları için plazma total homosistein düzeyleri Tablo 28'de verilmiştir.

**Tablo 28. Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılması**

Plazma Total Homosistein Düzeyleri (µg/ml)	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	
Plazma Total Homosistein Düzeyleri (Hn=82, Kn=92)	20,21 ± 10,47	18,59 ± 7,42	0,245
Plazma Total Homosistein Düzeyleri Kadın (Hn=36, Kn=57)	18,81 ± 11,06	17,61 ± 5,92	0,552
Plazma Total Homosistein Düzeyleri Erkek (Hn=46, Kn=35)	21,31 ± 9,97	20,19 ± 9,25	0,605

Hn: Hasta Sayısı; Kn: Kontrol Sayısı.

Bağımsız t-testi

Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri bakımından önemli bir fark gözlenmedi. İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Hasta alt grupları ve CALCA T692C gen polimorfizmi genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 29-31).

**Tablo 29. Hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

HASTA ALT GRUPLARI p:0,276						
CALCA T692C Genotip Dağılımları	BAH	KAH	Kardiyoemboli	SB	DS	Total
TT	8	4	21	5	4	42
CT	9	6	12	8	1	36
CC	1	2	1	0	0	4
<b>Total</b>	18	12	34	13	5	82

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 30. Kadın hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

KADIN HASTA ALT GRUPLARI p:0,708						
CALCA T692C Genotip Dağılımları	BAH	KAH	Kardiyoemboli	SB	DS	Total
TT	1	3	11	2	1	18
CT	4	2	6	3	1	16
CC	1	0	1	0	0	2
<b>Total</b>	6	5	18	5	2	36

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 31. Erkek hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

ERKEK HASTA ALT GRUPLARI p:0,025						
CALCA T692C Genotip Dağılımları	BAH	KAH	Kardiyoemboli	SB	DS	Total
TT	7	1	10	3	3	24
CT	5	4	6	5	0	20
CC	0	2	1	0	0	2
<b>Total</b>	12	7	16	8	3	46

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

Hasta alt grupları ve CALCA -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 32-34).

**Tablo 32. Hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,275</b>						
<b>CALCA -1786 T&gt;C Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	9	4	23	6	4	46
<b>CT</b>	8	6	10	7	1	32
<b>CC</b>	1	2	1	0	0	4
<b>Total</b>	18	12	34	13	5	82

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 33. Kadın hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,801</b>						
<b>CALCA -1786 T&gt;C Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	2	3	12	2	1	20
<b>CT</b>	3	2	5	3	1	14
<b>CC</b>	1	0	1	0	0	2
<b>Total</b>	6	5	18	5	2	36

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 34. Erkek hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,029</b>						
<b>CALCA -1786 T&gt;C Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	7	1	11	4	3	26
<b>CT</b>	5	4	5	4	0	18
<b>CC</b>	0	2	0	0	0	2
<b>Total</b>	12	7	16	8	3	46

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

Hasta alt grupları ve CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 35-37).

**Tablo 35. Hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,303</b>						
<b>CALCA -624 (T/C) Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	8	4	23	6	4	45
<b>CT</b>	8	6	9	7	1	31
<b>CC</b>	2	2	2	0	0	6
<b>Total</b>	18	12	34	13	5	82

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 36. Kadın hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,708</b>						
<b>CALCA -624 (T/C) Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	1	3	11	2	1	18
<b>CT</b>	4	2	6	3	1	16
<b>CC</b>	1	0	1	0	0	2
<b>Total</b>	6	5	18	5	2	36

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 37. Erkek hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,203</b>						
<b>CALCA -624 (T/C) Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	4	1	11	4	3	26
<b>CT</b>	7	4	4	4	0	16
<b>CC</b>	1	2	1	0	0	4
<b>Total</b>	12	7	16	8	3	46

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

Hasta alt grupları ve MTHFR C677T gen polimorfizmi genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 38-40).

**Tablo 38. Hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,244</b>						
<b>MTHFR C677T Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	5	1	2	3	0	11
<b>CT</b>	4	7	14	3	2	30
<b>CC</b>	9	4	18	7	3	41
<b>Total</b>	18	12	34	13	5	82

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 39. Kadın hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,264</b>						
<b>MTHFR C677T Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	2	0	1	0	0	3
<b>CT</b>	1	2	10	2	2	17
<b>CC</b>	3	3	7	3	0	16
<b>Total</b>	6	5	18	5	2	36

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 40. Erkek hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b>						
<b>p:0,078</b>						
<b>MTHFR C677T Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>TT</b>	3	1	1	3	0	8
<b>CT</b>	3	5	4	1	0	13
<b>CC</b>	6	1	11	4	3	25
<b>Total</b>	12	7	16	8	3	46

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

Hasta alt grupları ve MTHFR A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 41-43).



**Tablo 41. Hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b> <b>p:0,580</b>						
<b>MTHFR A1298C Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>AA</b>	6	2	5	2	0	15
<b>AC</b>	9	9	25	10	5	58
<b>CC</b>	3	1	4	1	0	9
<b>Total</b>	18	12	34	13	5	82

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 42. Kadın hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b> <b>p : 0,152</b>						
<b>MTHFR A1298C Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>AA</b>	4	1	3	0	0	8
<b>AC</b>	1	3	13	5	2	24
<b>CC</b>	1	1	2	0	0	4
<b>Total</b>	6	5	18	5	2	36

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

**Tablo 43. Erkek hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>HASTA ALT GRUPLARI</b> <b>p: 0,920</b>						
<b>MTHFR A1298C Genotip Dağılımları</b>	<b>BAH</b>	<b>KAH</b>	<b>Kardiyoemboli</b>	<b>SB</b>	<b>DS</b>	<b>Total</b>
<b>AA</b>	2	1	2	2	0	7
<b>AC</b>	8	6	12	5	3	34
<b>CC</b>	2	0	2	1	0	5
<b>Total</b>	12	7	16	8	3	46

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin.

Ki-kare testi

Hasta alt gruplarının herbiri ile CALCA gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 44-48).

**Tablo 44. Büyük arter hastalığı ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>BÜYÜK ARTER HASTALIĞI</b>					
<b>CALCA gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>T692C Kadın</b>	1	4	1	6	0,131
<b>T692C Erkek</b>	7	5	0	12	
<b>-1786 T&gt;C Kadın</b>	2	3	1	6	0,278
<b>-1786 T&gt;C Erkek</b>	7	5	0	12	
<b>-624 (T/C) Kadın</b>	1	4	1	6	0,245
<b>-624 (T/C) Erkek</b>	7	4	1	12	

TT: Timin-Timin; CT: Sitozin-Timin; CC: Sitozin-Sitozin.

Ki-kare testi

**Tablo 45. Küçük arter hastalığı ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>KÜÇÜK ARTER HASTALIĞI</b>					
<b>CALCA gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>T692C Kadın</b>	3	2	0	5	0,180
<b>T692C Erkek</b>	1	4	2	7	
<b>-1786 T&gt;C Kadın</b>	3	2	0	5	0,180
<b>-1786 T&gt;C Erkek</b>	1	4	2	7	
<b>-624 (T/C) Kadın</b>	3	2	0	5	0,180
<b>-624 (T/C) Erkek</b>	1	4	2	7	

TT: Timin-Timin; CT: Sitozin-Timin; CC: Sitozin-Sitozin.

Ki-kare testi

**Tablo 46. Kardiyemboli ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>KARDİYOEMBOLİ</b>					
<b>CALCA gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>T692C Kadın</b>	11	6	1	18	0,627
<b>T692C Erkek</b>	10	6	0	16	
<b>-1786 T&gt;C Kadın</b>	12	5	1	18	0,628
<b>-1786 T&gt;C Erkek</b>	11	5	0	16	
<b>-624 (T/C) Kadın</b>	12	5	1	18	0,982
<b>-624 (T/C) Erkek</b>	11	4	1	16	

TT: Timin-Timin; CT: Sitozin-Timin; CC: Sitozin-Sitozin.

Ki-kare testi

**Tablo 47. Sebebi belirlenemeyenler ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>SEBEBİ BELİRLENEMEYENLER</b>					
<b>CALCA gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>T692C Kadın</b>	2	3	0	5	0,928
<b>T692C Erkek</b>	3	5	0	8	
<b>-1786 T&gt;C Kadın</b>	2	3	0	5	0,725
<b>-1786 T&gt;C Erkek</b>	4	4	0	8	
<b>-624 (T/C) Kadın</b>	2	3	0	5	0,725
<b>-624 (T/C) Erkek</b>	4	4	0	8	

TT: Timin-Timin; CT: Sitozin-Timin; CC: Sitozin-Sitozin.

Ki-kare testi

**Tablo 48. Diğer sınıflandırılmayanlar ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>DİĞER SINIFLANDIRILAMAYANLAR</b>					
<b>CALCA gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>T692C Kadın</b>	1	1	0	2	0,171
<b>T692C Erkek</b>	3	0	0	3	
<b>-1786 T&gt;C Kadın</b>	1	1	0	2	0,171
<b>-1786 T&gt;C Erkek</b>	3	0	0	3	
<b>-624 (T/C) Kadın</b>	1	1	0	2	0,171
<b>-624 (T/C) Erkek</b>	3	0	0	3	

TT: Timin-Timin; CT: Sitozin-Timin; CC: Sitozin-Sitozin.

Ki-kare testi

Hasta alt gruplarının herbiri ile MTHFR gen polimorfizmleri de karşılaştırıldı (Tablo 49-53).

**Tablo 49. Büyük arter hastalığı ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>BÜYÜK ARTER HASTALIĞI</b>					
<b>MTHFR gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>C677T Kadın</b>	2	1	3	6	0,894
<b>C677T Erkek</b>	3	3	6	12	
	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>		
<b>A1298C Kadın</b>	4	1	1	6	0,082
<b>A1298C Erkek</b>	2	8	2	12	

TT: Timin-Timin; CT: Sitozin-Timin; CC: Sitozin-Sitozin; AC: Adenin-Sitozin; AA: Adenin-Adenin.

Ki-kare testi

**Tablo 50. Küçük arter hastalığı ile metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>KÜÇÜK ARTER HASTALIĞI</b>					
<b>MTHFR gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>C677T Kadın</b>	0	2	3	5	0,219
<b>C677T Erkek</b>	1	5	1	7	
	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>		
<b>A1298C Kadın</b>	1	3	1	5	0,424
<b>A1298C Erkek</b>	1	6	0	7	

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **AC:** Adenin-Citozin; **AA:** Adenin-Adenin.

Ki-kare testi

**Tablo 51. Kardiyemboli ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>KARDİYOEMBOLİ</b>					
<b>MTHFR gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>C677T Kadın</b>	1	10	7	18	0,187
<b>C677T Erkek</b>	1	4	11	16	
	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>		
<b>A1298C Kadın</b>	3	13	2	18	0,940
<b>A1298C Erkek</b>	2	12	2	16	

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **AC:** Adenin-Citozin; **AA:** Adenin-Adenin.

Ki-kare testi

**Tablo 52. Sebabi belirlenemeyenler ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>SEBEBİ BELİRLENEMEYENLER</b>					
<b>MTHFR gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>C677T Kadın</b>	0	2	3	5	0,230
<b>C677T Erkek</b>	3	1	4	8	
	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>		
<b>A1298C Kadın</b>	0	5	0	5	0,296
<b>A1298C Erkek</b>	2	5	1	8	

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **AC:** Adenin-Citozin; **AA:** Adenin-Adenin.

Ki-kare testi

**Tablo 53. Diğer sınıflandırılmayanlar ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

<b>DİĞER SINIFLANDIRILAMAYANLAR</b>					
<b>MTHFR gen polimorfizmleri/Cinsiyet</b>	<b>TT</b>	<b>CT</b>	<b>CC</b>	<b>TOTAL</b>	<b>P</b>
<b>C677T Kadın</b>	0	2	0	2	0,025
<b>C677T Erkek</b>	0	0	3	3	
	<b>AA</b>	<b>AC</b>	<b>CC</b>		
<b>A1298C Kadın</b>	0	2	0	2	-
<b>A1298C Erkek</b>	0	3	0	3	

**TT:** Timin-Timin; **CT:** Citozin-Timin; **CC:** Citozin-Citozin; **AC:** Adenin-Citozin; **AA:** Adenin-Adenin.

Ki-kare testi

Hasta ve kontrol grupları arasında CALCA gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 54).

**Tablo 54. Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması**

<b>Hasta ve kontrol klinik bulguları (n=92)</b>	<b>CALCA T692C</b>	<b>CALCA -1786 T&gt;C</b>	<b>CALCA -624 (T/C)</b>
	<b>Hasta-Kontrol (p)</b>	<b>Hasta-Kontrol (p)</b>	<b>Hasta-Kontrol (p)</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	0,253	0,241	0,436
<b>Hipertansiyon</b>	0,377	0,392	0,169
<b>Diyabetes Mellitus</b>	0,265	0,670	0,556
<b>Geçirilmiş SVH</b>	0,584	0,200	0,180
<b>Sigara</b>	0,763	0,980	0,402
<b>Alkol</b>	0,509	0,424	0,598
<b>Kalp Hastalıkları</b>	0,884	0,589	0,373
<b>Açlık kan şekeri (mg/dL)</b>	0,496	0,753	0,750
<b>Kolesterol (mg/dL)</b>	0,449	0,274	0,421
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	0,143	0,482	0,084
<b>HDL (mg/dL)</b>	0,242	0,488	0,156
<b>LDL (mg/dL)</b>	0,148	0,442	0,223

**SVH:** Serebravasküler hastalık; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Ki-kare testi

Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında CALCA gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 55).

**Tablo 55. Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol klinik bulguları Kadın (n=35) Erkek (n=57)	CALCA T692C		CALCA -1786 T>C		CALCA -624 (T/C)	
	Hasta-kontrol (p)		Hasta-kontrol (p)		Hasta-kontrol (p)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Yaş (Yıl)	0,227	0,694	0,338	0,511	0,412	0,817
Hipertansiyon	0,274	0,866	0,170	0,965	0,152	0,502
Diyabetes Mellitus	0,015	0,651	0,107	0,613	0,025	0,425
Geçirilmiş SVH	0,906	0,361	0,807	0,094	0,975	0,033
Sigara	0,245	0,721	0,602	0,892	0,476	0,050
Alkol	0,845	0,540	0,880	0,347	0,870	0,344
Kalp Hastalıkları	0,804	0,316	0,844	0,675	0,761	0,444
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,917	0,422	0,893	0,938	0,656	0,896
Kolesterol (mg/dL)	0,659	0,233	0,433	0,404	0,669	0,370
Trigliserid (mg/dL)	0,295	0,203	0,447	0,649	0,222	0,252
HDL (mg/dL)	0,383	0,040	0,301	0,534	0,299	0,311
LDL (mg/dL)	0,303	0,060	0,396	0,532	0,260	0,343

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Ki-kare testi

Hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile de klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 56).

**Tablo 56. Hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol klinik bulguları (n=82)	MTHFR C677T	MTHFR A1298C
	Hasta-kontrol (p)	Hasta-kontrol (p)
Yaş (Yıl)	0,555	0,748
Hipertansiyon	0,532	0,282
Diyabetes Mellitus	0,536	0,601
Geçirilmiş SVH	0,897	0,518
Sigara	0,102	0,557
Alkol	0,030	0,796
Kalp Hastalıkları	0,178	0,145
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,471	0,494
Kolesterol (mg/dL)	0,861	0,346
Trigliserid (mg/dL)	0,347	0,584
HDL (mg/dL)	0,630	0,597
LDL (mg/dL)	0,687	0,614

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Ki-kare testi

Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 57).

**Tablo 57. Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol klinik bulguları Kadın (n=35) Erkek (n=57)	MTHFR C677T		MTHFR A1298C	
	Hasta-kontrol (p)		Hasta-kontrol (p)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Yaş (Yıl)	0,092	0,553	0,535	0,246
Hipertansiyon	0,639	0,583	0,048	0,958
Diyabetes Mellitus	0,530	0,874	0,393	0,987
Geçirilmiş SVH	0,986	0,831	0,866	0,228
Sigara	0,982	0,067	0,905	0,707
Alkol	0,614	0,044	0,843	0,883
Kalp Hastalıkları	0,438	0,297	0,169	0,652
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,532	0,248	0,554	0,322
Kolesterol (mg/dL)	0,662	0,448	0,229	0,414
Trigliserid (mg/dL)	0,643	0,292	0,749	0,236
HDL (mg/dL)	0,667	0,206	0,441	0,394
LDL (mg/dL)	0,714	0,343	0,655	0,457

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Ki-kare testi

Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein değerleri ile klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 58).

**Tablo 58. Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri ve klinik bulguların karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol klinik bulguları (n=82)	Plazma Total Homosistein Düzeyleri (µg/ml)		
	Hasta (p)	Kontrol (p)	Hasta ve kontrol (p)
Yaş (Yıl)	0,073	0,305	0,083
Hipertansiyon	0,536	0,333	0,635
Diyabetes Mellitus	0,638	0,655	0,667
Geçirilmiş SVH	0,573	-	0,481
Sigara	0,481	0,441	0,475
Alkol	0,697	0,613	0,837
Kalp Hastalıkları	0,285	0,056	0,274
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,209	0,855	0,308
Kolesterol (mg/dL)	0,347	0,474	0,466
Trigliserid (mg/dL)	0,421	0,715	0,697
HDL (mg/dL)	0,374	0,557	0,026
LDL (mg/dL)	0,213	0,582	0,051

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Ki-kare testi

Kadın hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein değerleri ile klinik bulgular karşılaştırıldı (Tablo 59).

**Tablo 59. Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri ile klinik bulguların karşılaştırılması**

Kadın hasta ve kontrol klinik bulguları Kadın (n=35), Erkek (n=57)	Plazma Total Homosistein Düzeyleri (µg/ml)					
	Hasta (p)		Kontrol (p)		Hasta-kontrol (p)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Yaş (Yıl)	0,352	0,329	0,246	0,184	0,300	0,516
Hipertansiyon	0,287	0,567	0,514	0,473	0,476	0,736
Diyabetes Mellitus	0,623	0,533	0,444	0,328	0,598	0,509
Geçirilmiş SVH	0,483	0,533	-	-	0,576	0,415
Sigara	0,287	0,401	0,596	0,521	0,255	0,478
Alkol	0,287	0,415	0,774	0,328	0,511	0,573
Kalp Hastalıkları	0,287	0,328	0,231	-	0,255	0,575
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,186	0,188	0,319	0,360	0,432	0,153
Kolesterol (mg/dL)	0,284	0,281	0,650	0,283	0,348	0,512
Trigliserid (mg/dL)	0,162	0,472	0,600	0,256	0,170	0,850
HDL (mg/dL)	0,271	0,217	0,551	0,313	0,436	0,452
LDL (mg/dL)	0,212	0,251	0,600	0,283	0,256	0,558

SVH: Serebravasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Ki-kare testi

Plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 60).

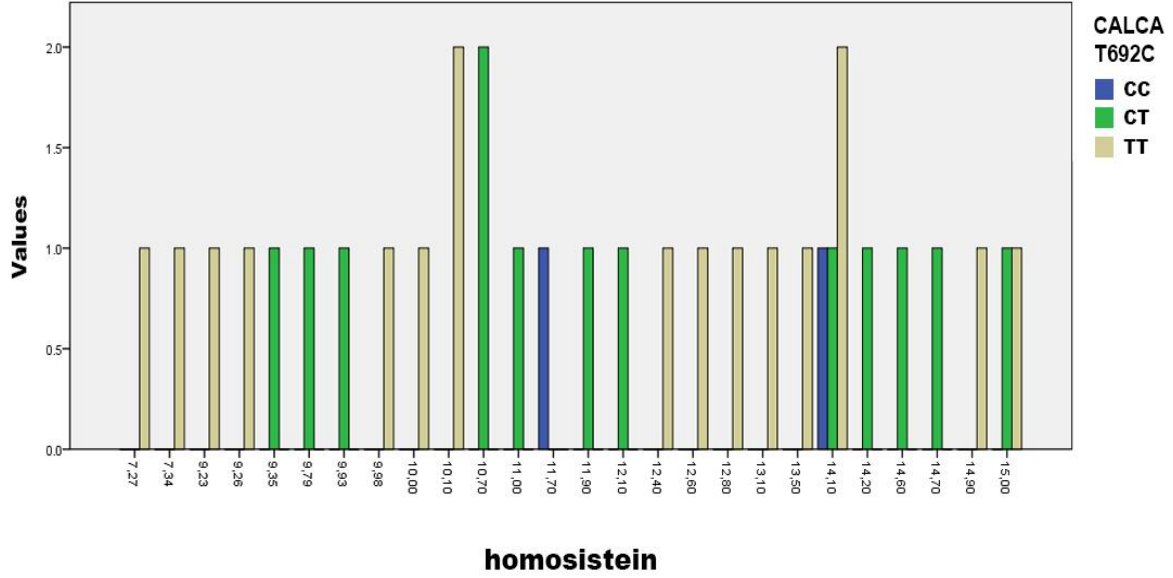
**Tablo 60. Plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Hasta ve Kontrol Cinsiyet	PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ (µg/ml)		
	CALCA T692C Hasta-Kontrol (p)	CALCA -1786 T>C Hasta-Kontrol (p)	CALCA -624 (T/C) Hasta-Kontrol (p)
Genel	0,674	0,761	0,610
Kadın	0,796	0,895	0,669
Erkek	0,200	0,281	0,398

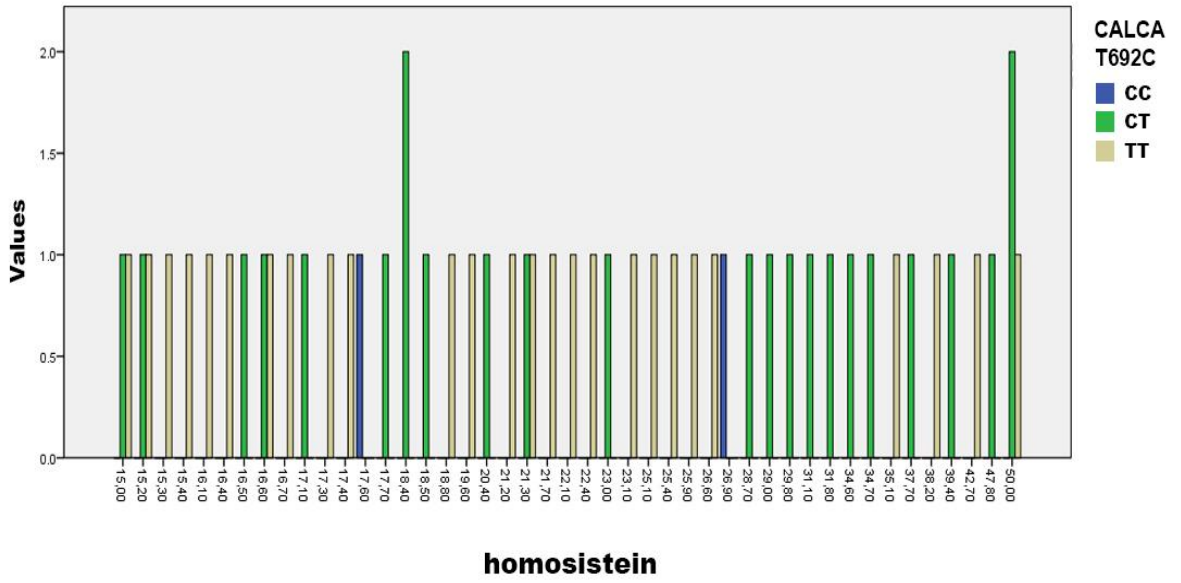
Ki-kare testi



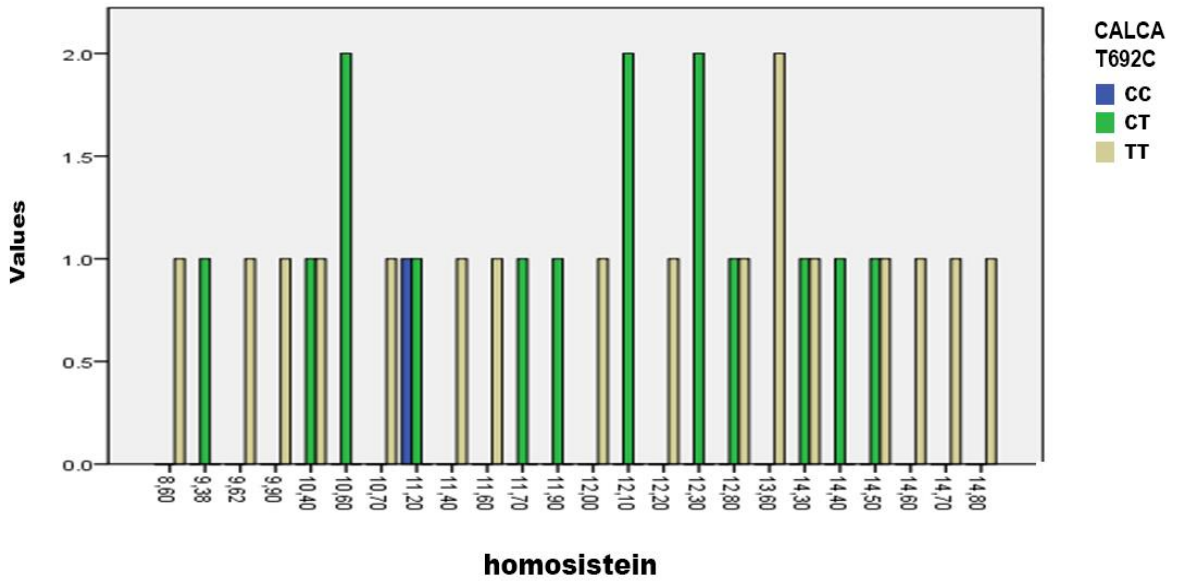
Hasta ve kontrol grupları için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 30-41).



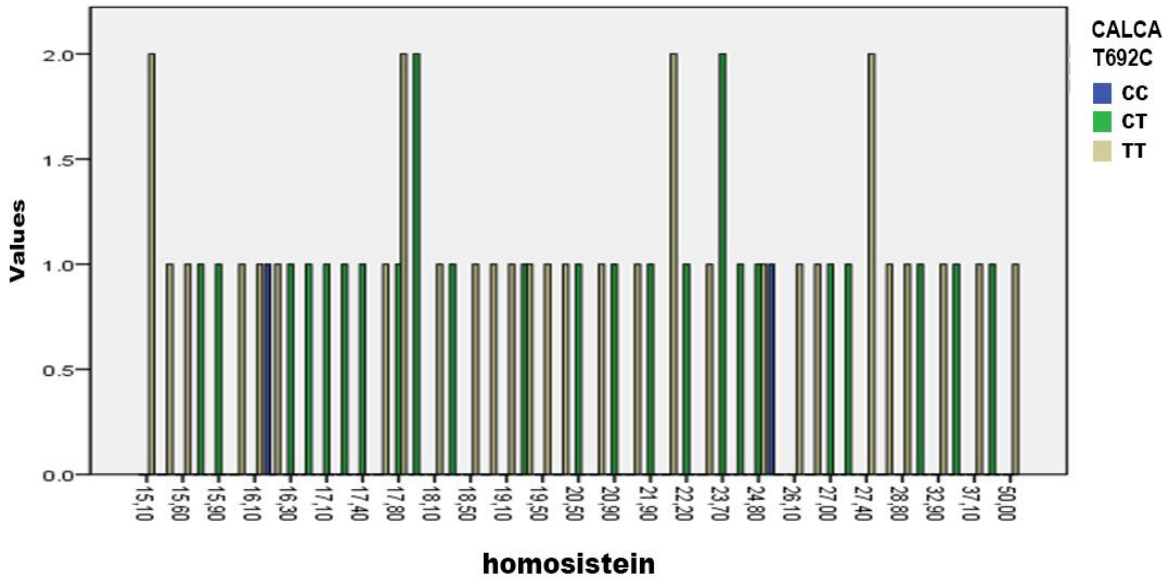
Şekil 30. Hasta grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



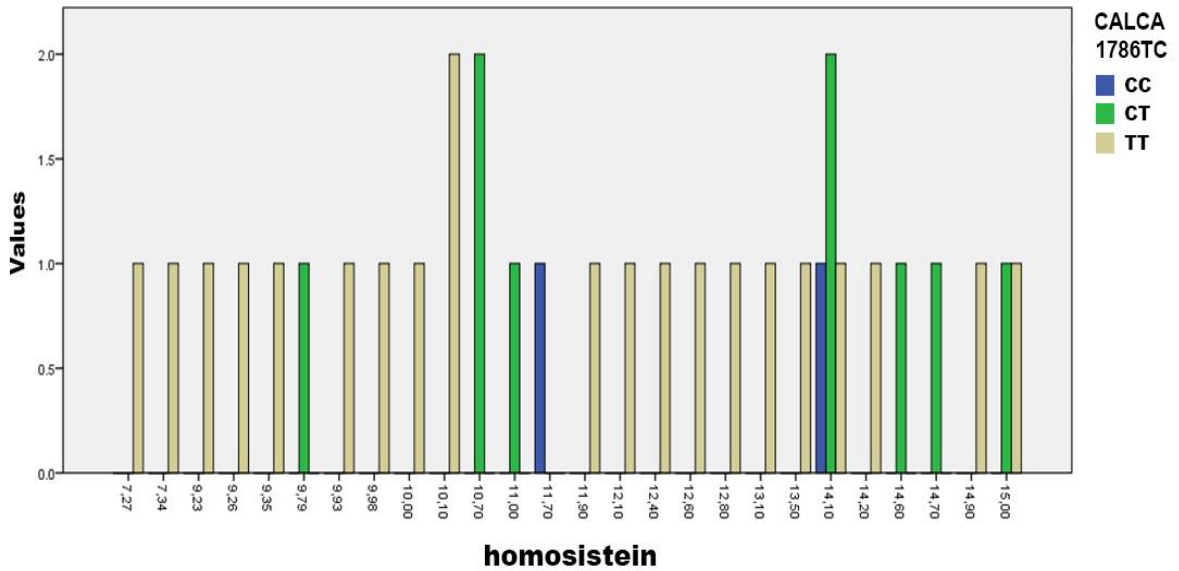
Şekil 31. Hasta grubu için 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



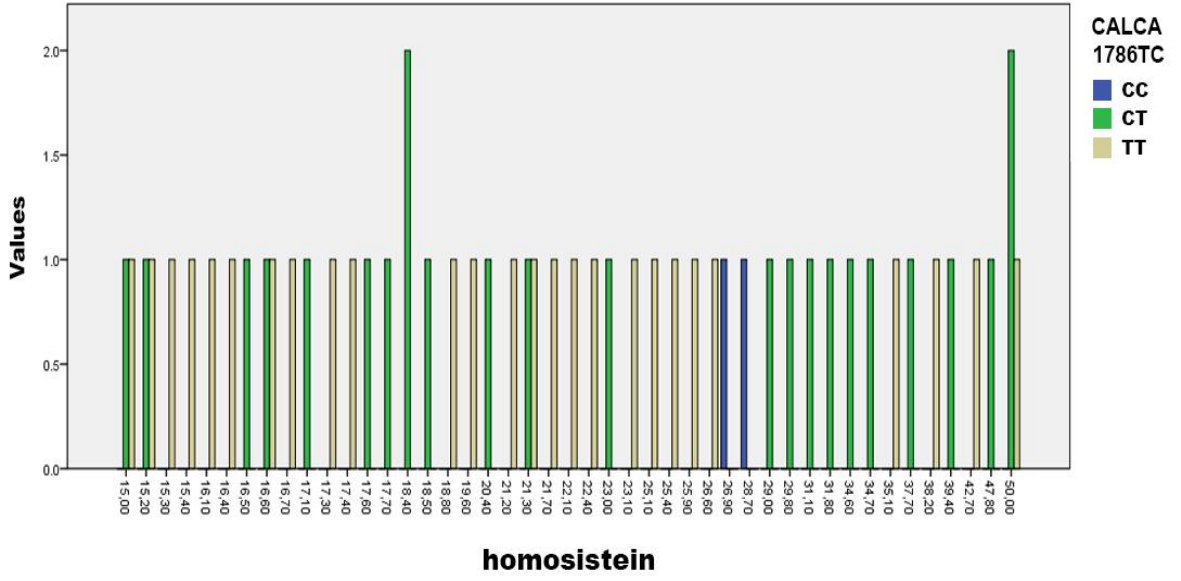
Şekil 32. Kontrol grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



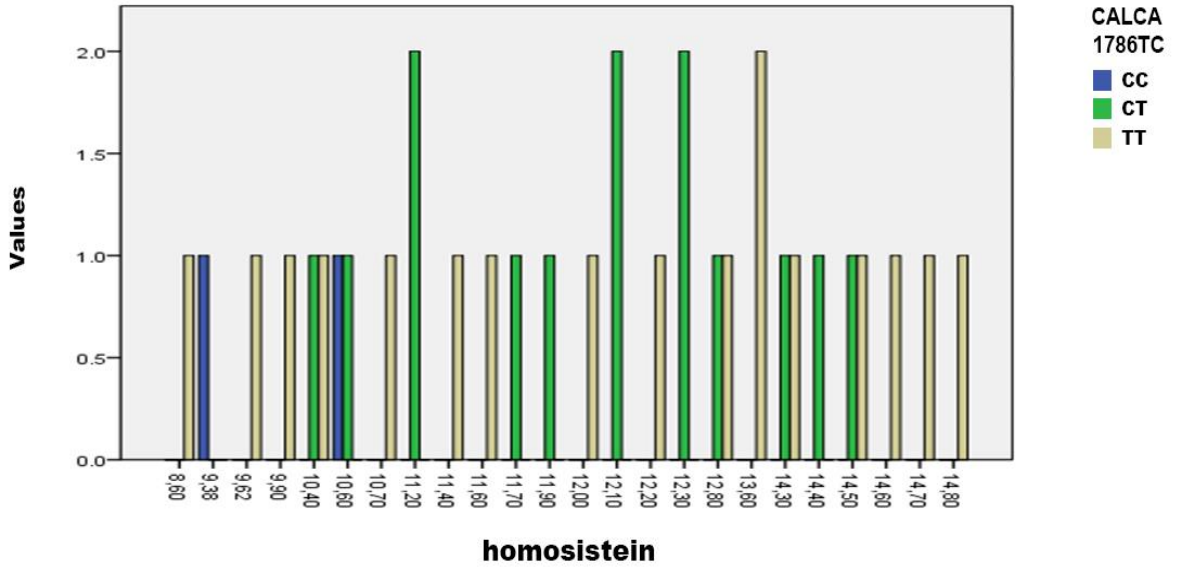
Şekil 33. Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



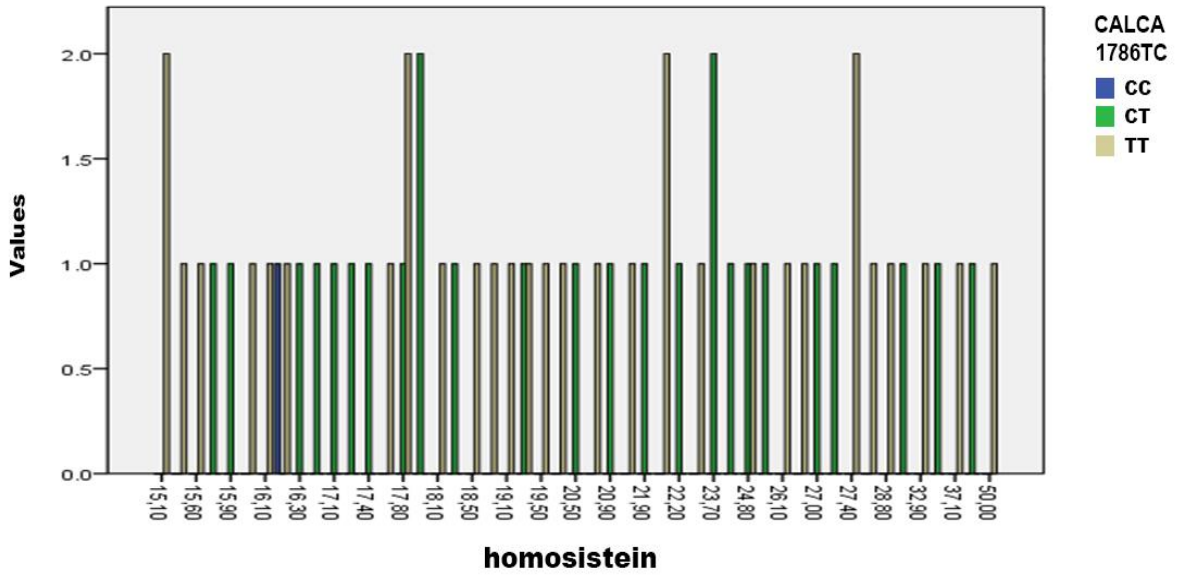
Şekil 34. Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



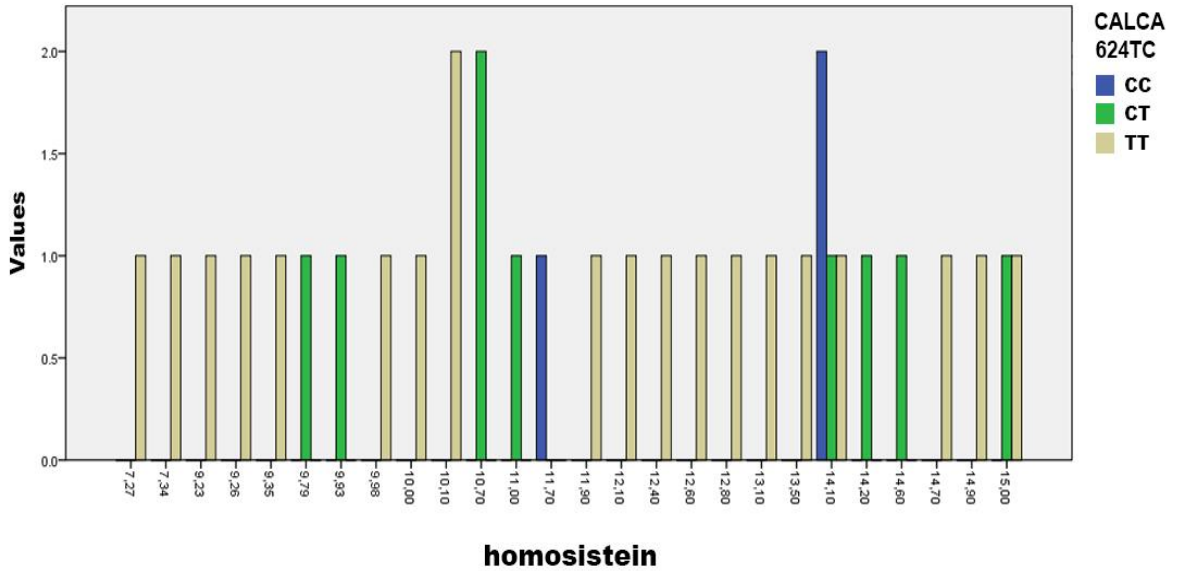
Şekil 35. Hasta grubu için 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



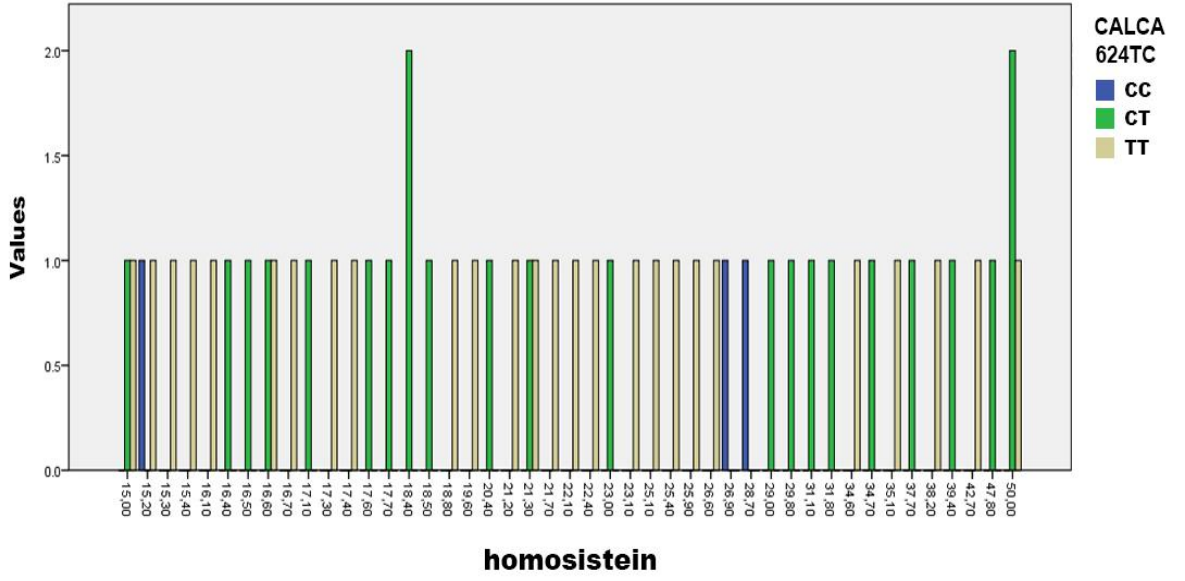
Şekil 36. Kontrol grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



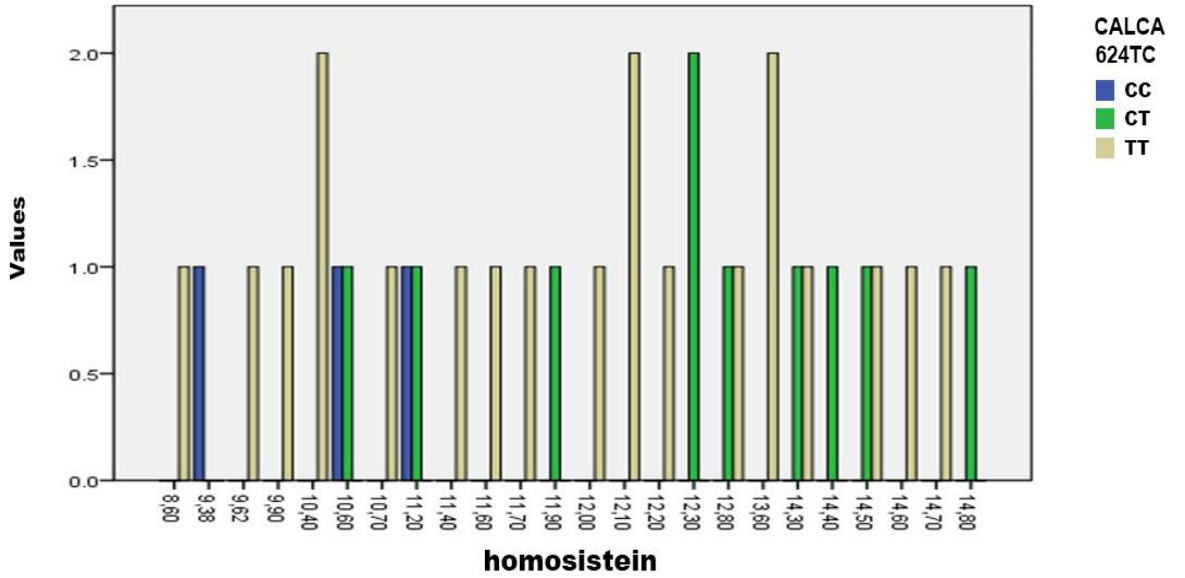
Şekil 37. Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



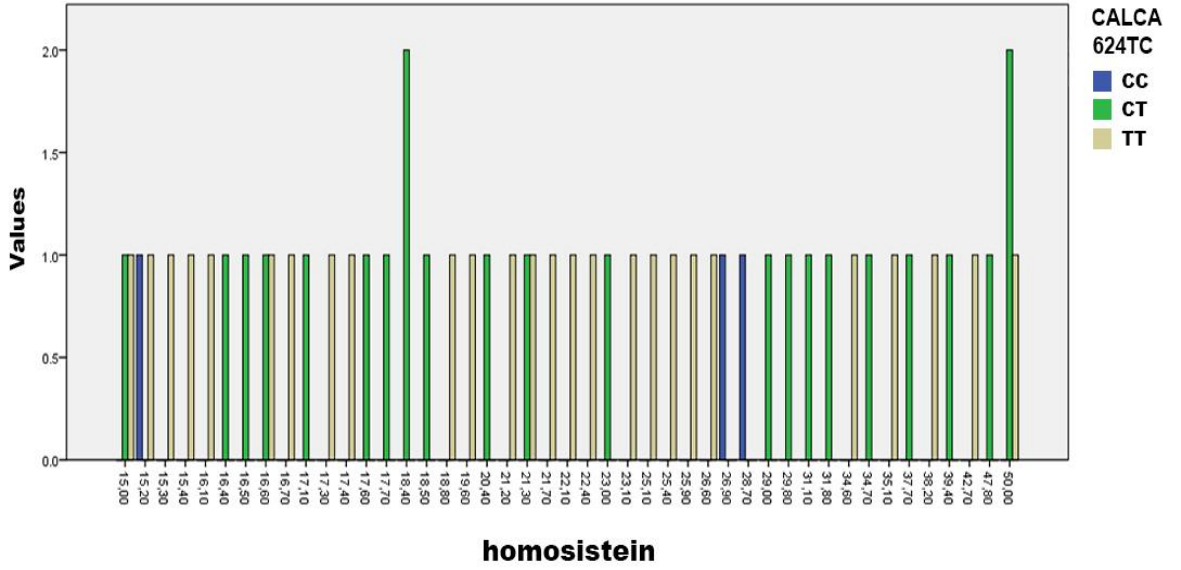
Şekil 38. Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



Şekil 39. Hasta grubu için 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



Şekil 40. Kontrol grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



**Şekil 41. Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Hasta alt grupları için plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 61,62).

**Tablo 61. Hasta alt grupları için calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma toral homosistein düzeylerinin karşılaştırılması**

HASTA ALT GRUPLARI PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ (µg/ml)					
CALCA Genotip Dağılımları	BAH (p)	KAH (p)	Kardiyoemboli (p)	SB (p)	DS (p)
CALCA T692C	0,375	0,347	0,915	0,369	0,287
CALCA -1786 T>C	0,375	0,347	0,923	0,369	0,287
CALCA -624 (T/C)	0,375	0,347	0,724	0,369	0,287

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar.  
Ki-kare testi

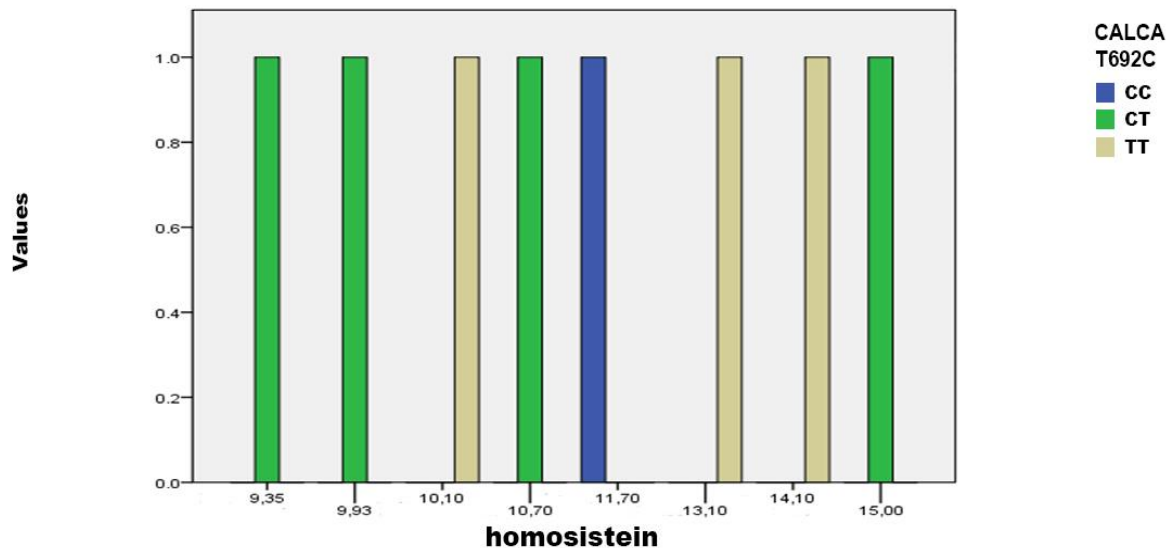
**Tablo 62. Kadın, erkek hasta alt grupları için calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılması**

HASTA ALT GRUPLARI PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ (µg/ml)										
CALCA	BAH (p)		KAH (p)		K (p)		SB (p)		DS (p)	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
CALCA T692C	0,285	0,364	0,287	0,301	0,785	0,460	0,287	0,333	0,157	-
CALCA - 1786 T>C	0,285	0,364	0,287	0,301	0,798	0,474	0,287	0,333	0,157	-
CALCA - 624 (T/C)	0,285	0,347	0,287	0,301	0,798	0,399	0,287	0,333	0,157	-

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **K:** Kardiyemboli; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar; **K:** Kadın; **E:** Erkek.

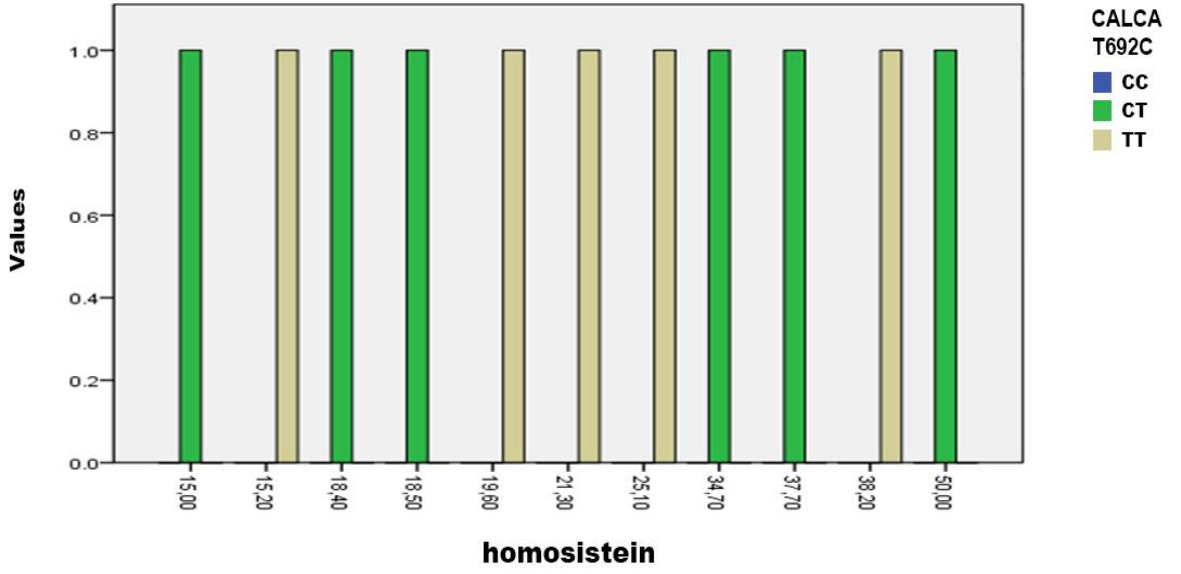
Ki-kare testi

Büyük arter hastalığı için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 42,43).



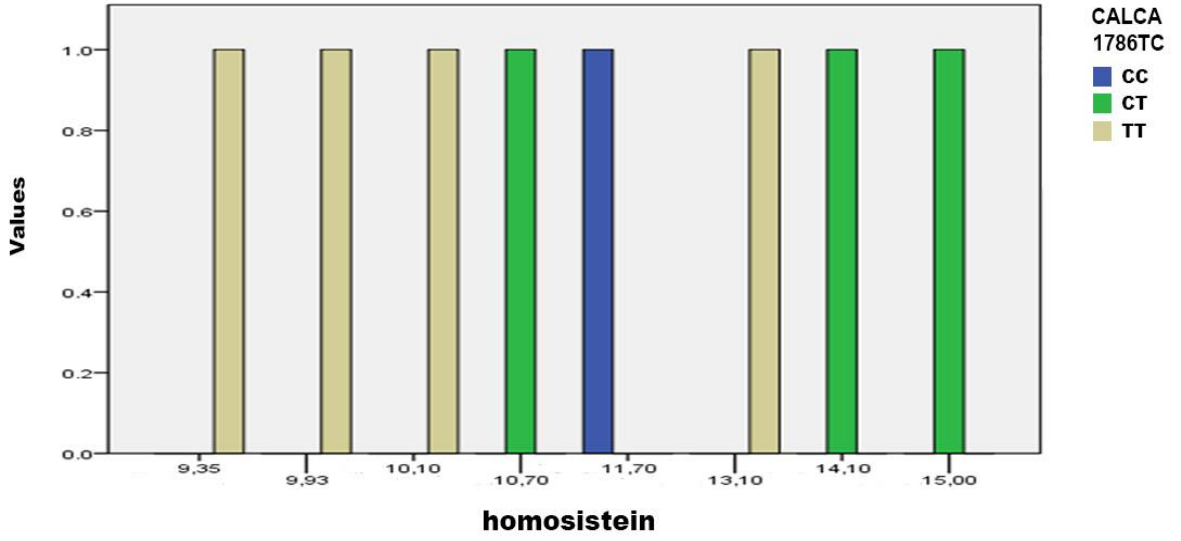
**Şekil 42. Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**



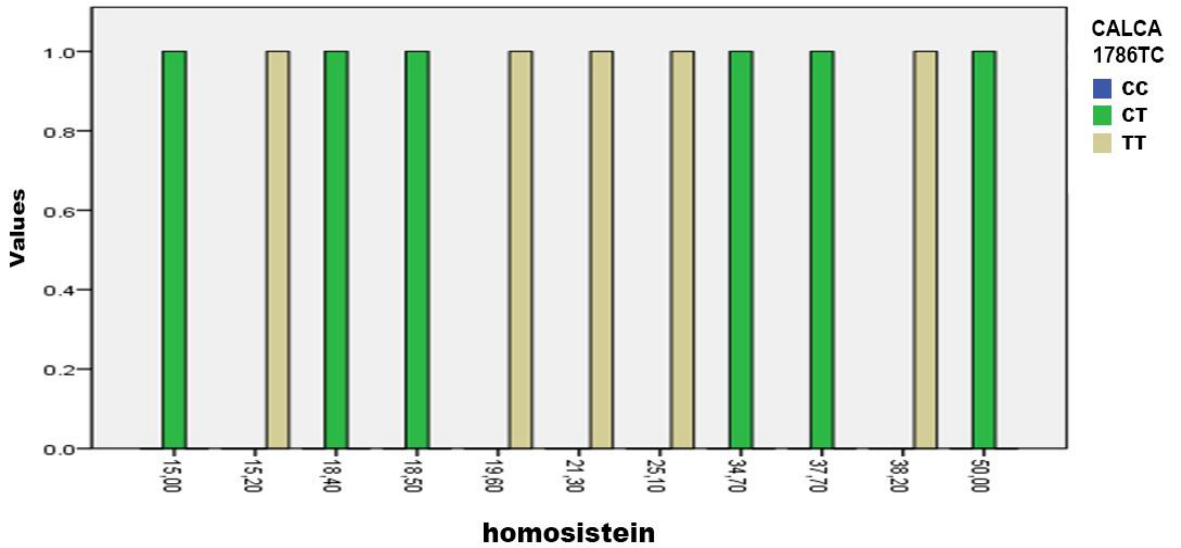


**Şekil 43. Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Büyük arter hastalığı için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 44,45).

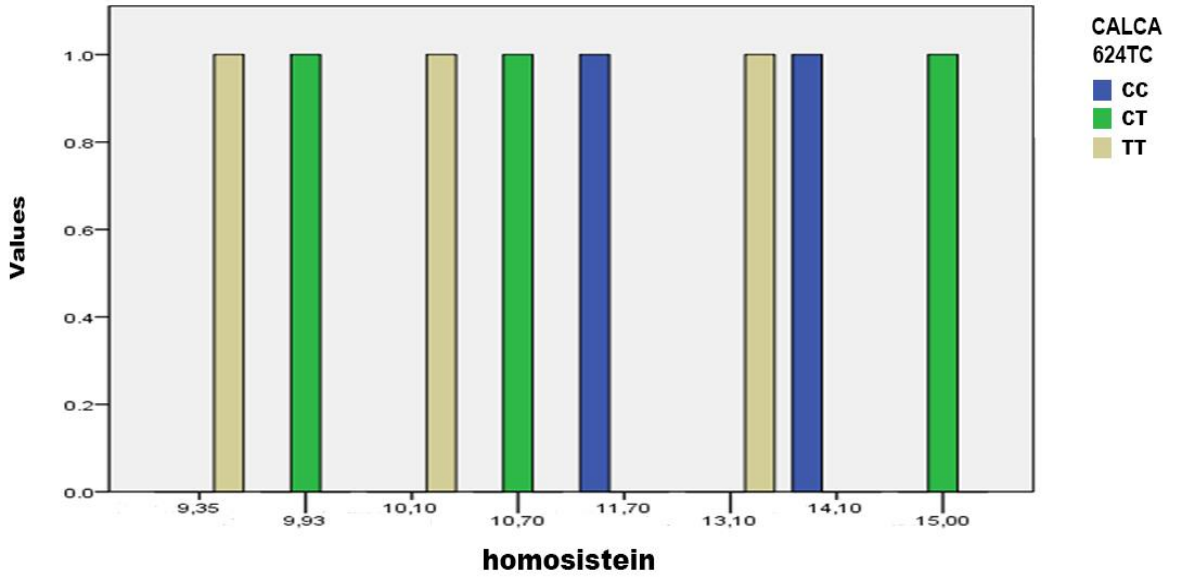


**Şekil 44. Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

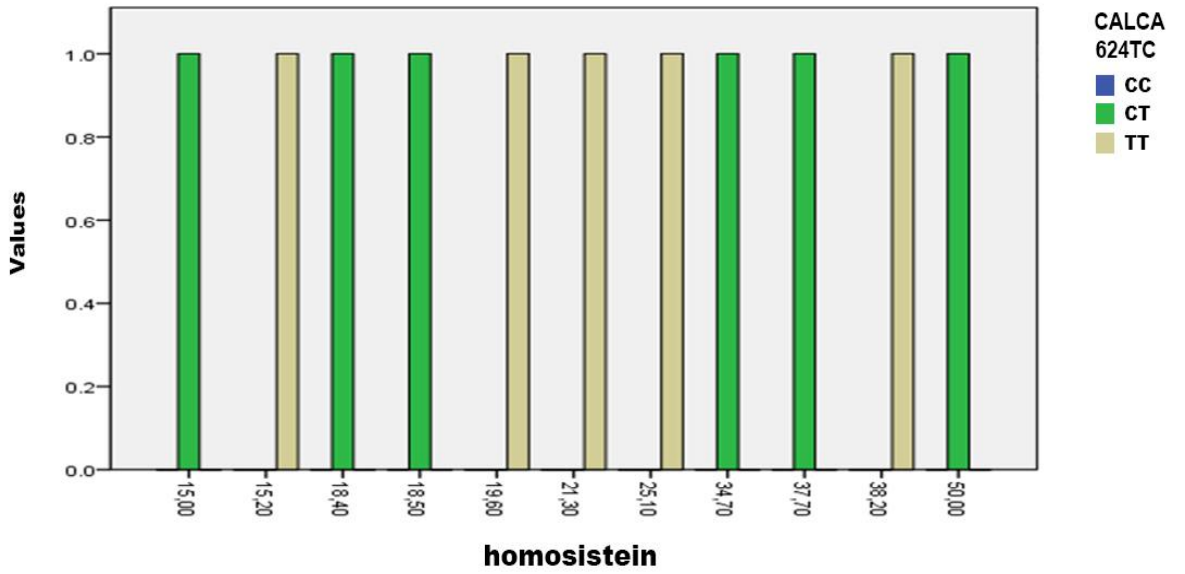


**Şekil 45. Büyük arter hastalığı alt grubu için 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Büyük arter hastalığı için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 46,47).



**Şekil 46.** Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



**Şekil 47.** Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

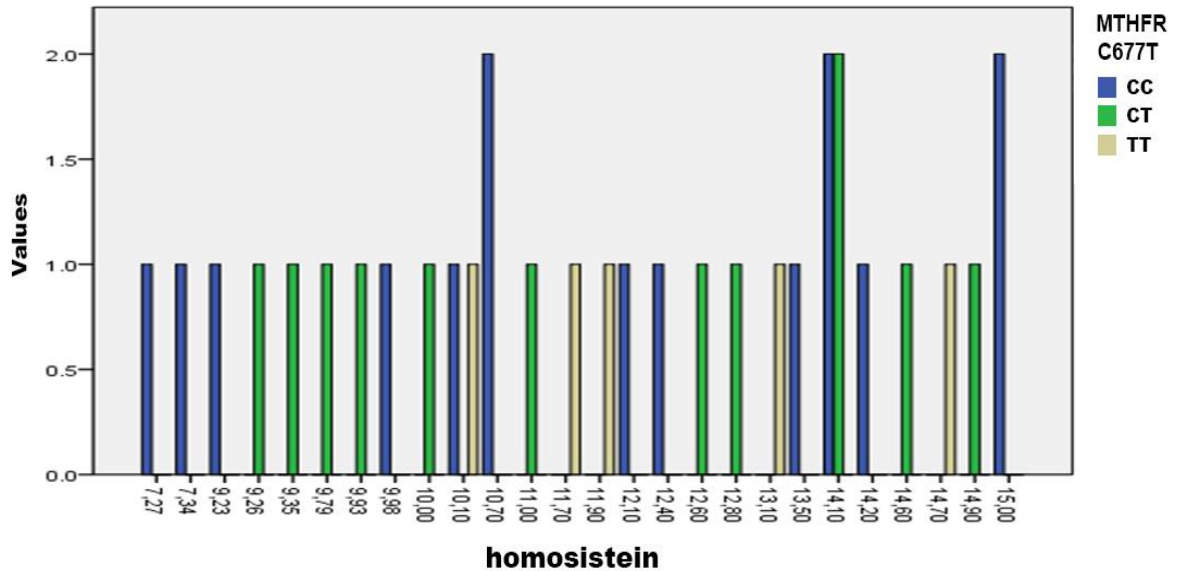
Plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Tablo 63).

**Tablo 63. Plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

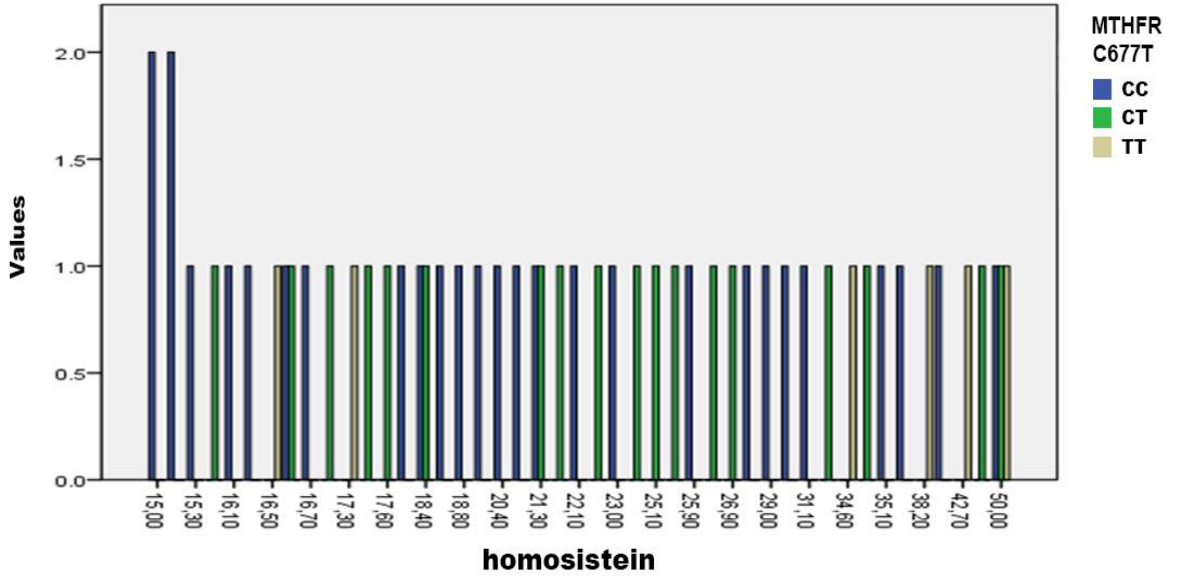
Hasta ve Kontrol Cinsiyet	PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ (µg/ml)	
	MTHFR C677T Hasta-Kontrol (p)	MTHFR A1298C Hasta-Kontrol (p)
Genel	0,654	0.810
Kadın	0,714	0,675
Erkek	0,319	0,628

Ki-kare testi

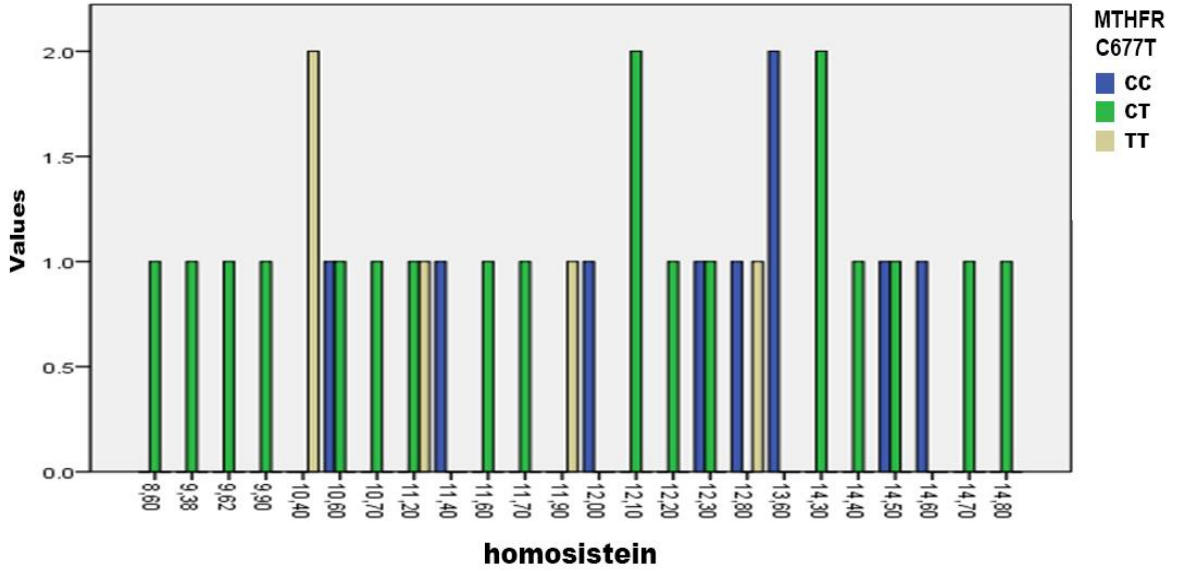
Hasta ve kontrol grupları için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 48-55).



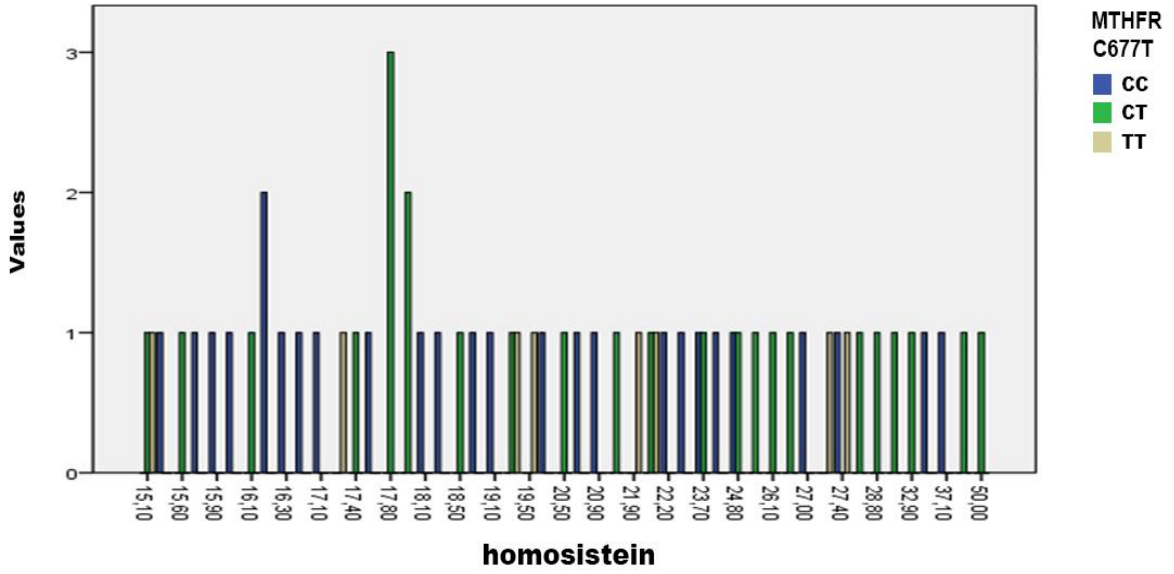
**Şekil 48. Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**



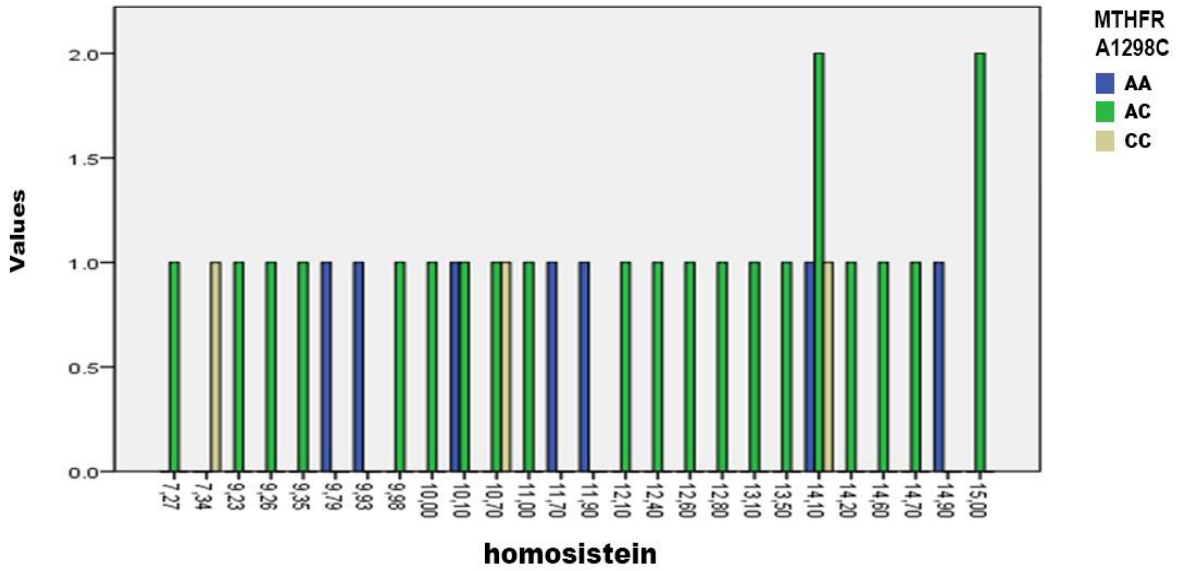
Şekil 49. Hasta grubu için 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



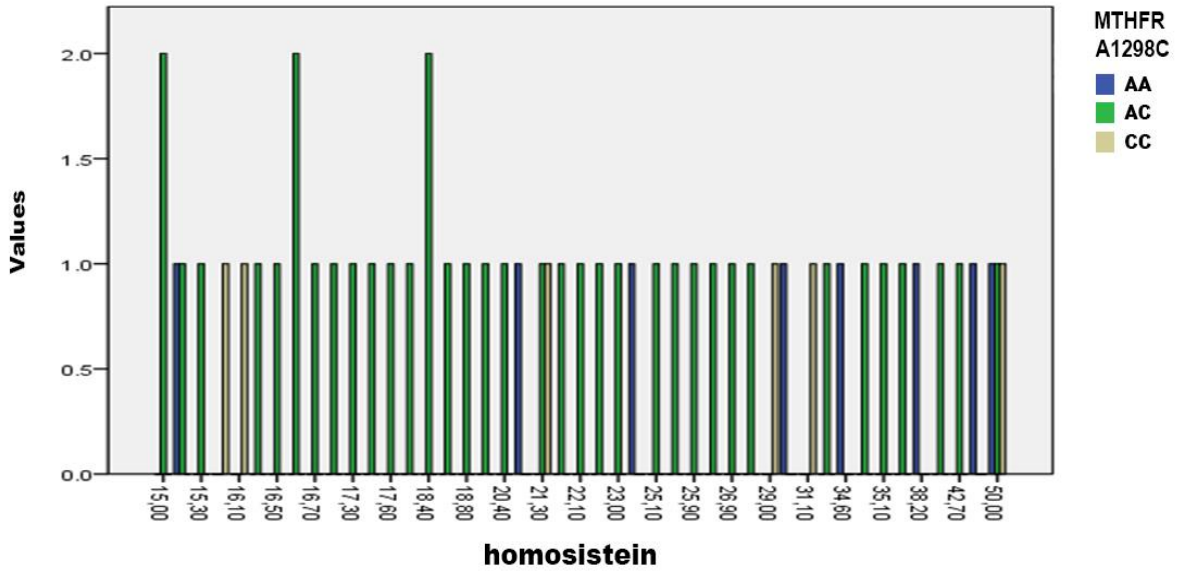
Şekil 50. Kontrol grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



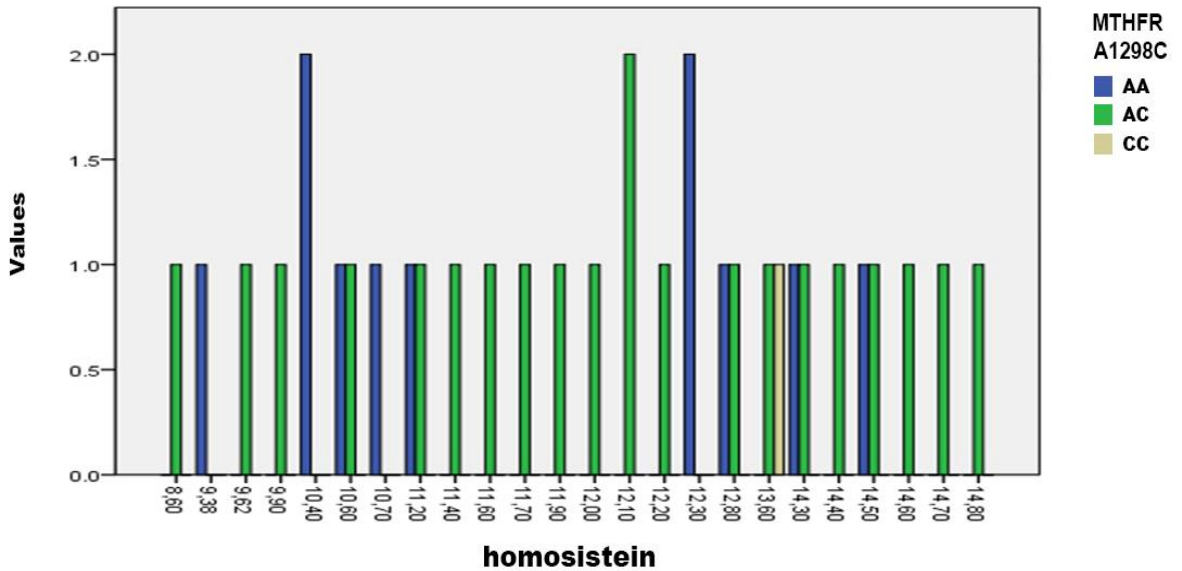
Şekil 51. Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



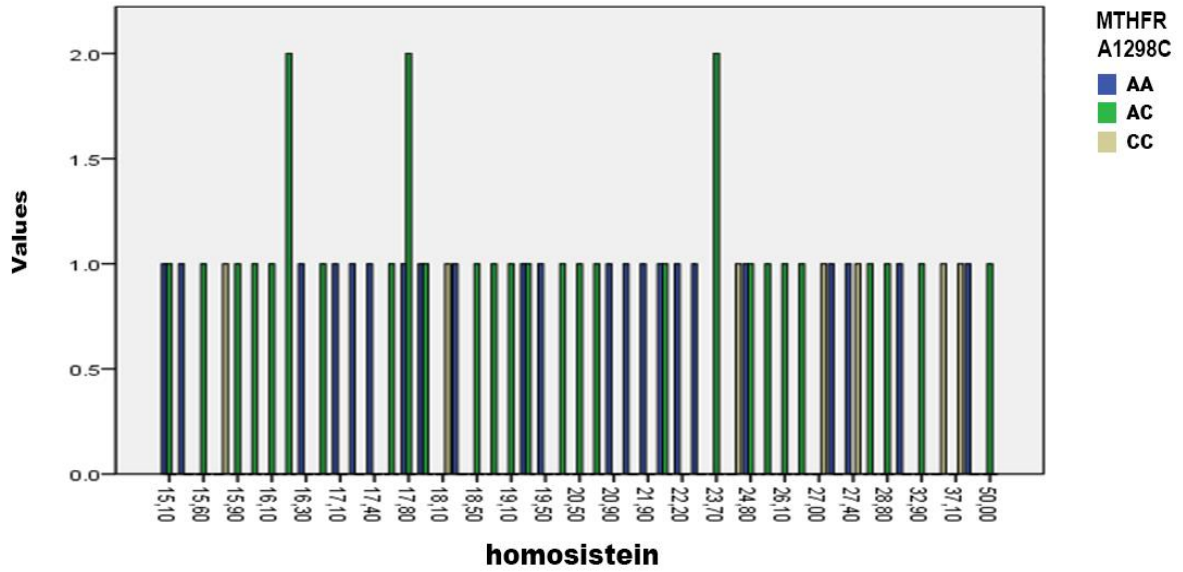
Şekil 52. Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



Şekil 53. Hasta grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



Şekil 54. Kontrol grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



**Şekil 55. Kontrol grubu için 15µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Hasta alt grupları için MTHFR gen polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 64).

**Tablo 64. Hasta alt grupları için metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılması**

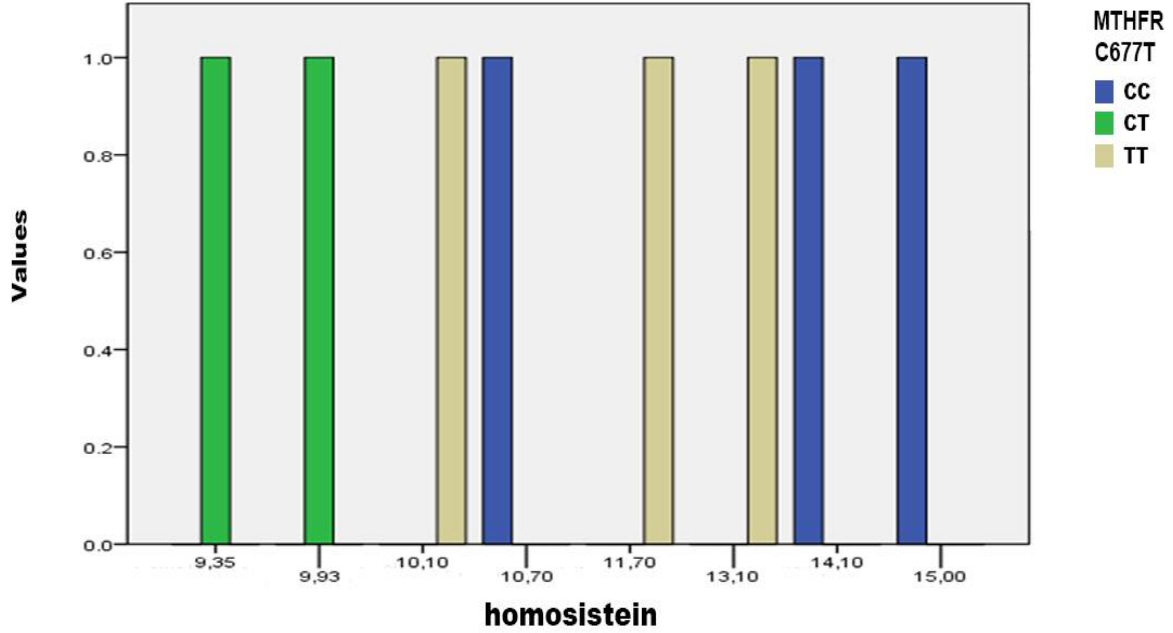
HASTA ALT GRUPLARI PLAZMA TOTAL HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ (µg/ml)					
MTHFR Genotip Dağılımları	BAH (p)	KAH (p)	Kardiyoemboli (p)	SB (p)	DS (p)
MTHFR C677T Genotip Dağılımları	0,375	0,347	0,915	0,369	0,287
MTHFR A1298C Genotip Dağılımları	0,375	0,347	0,923	0,369	0,287

**BAH:** Büyük Arter Hastalığı; **KAH:** Küçük Arter Hastalığı; **SB:** Sebebi Belirlenemeyenler; **DS:** Diğer Sınıflandırılmayanlar.

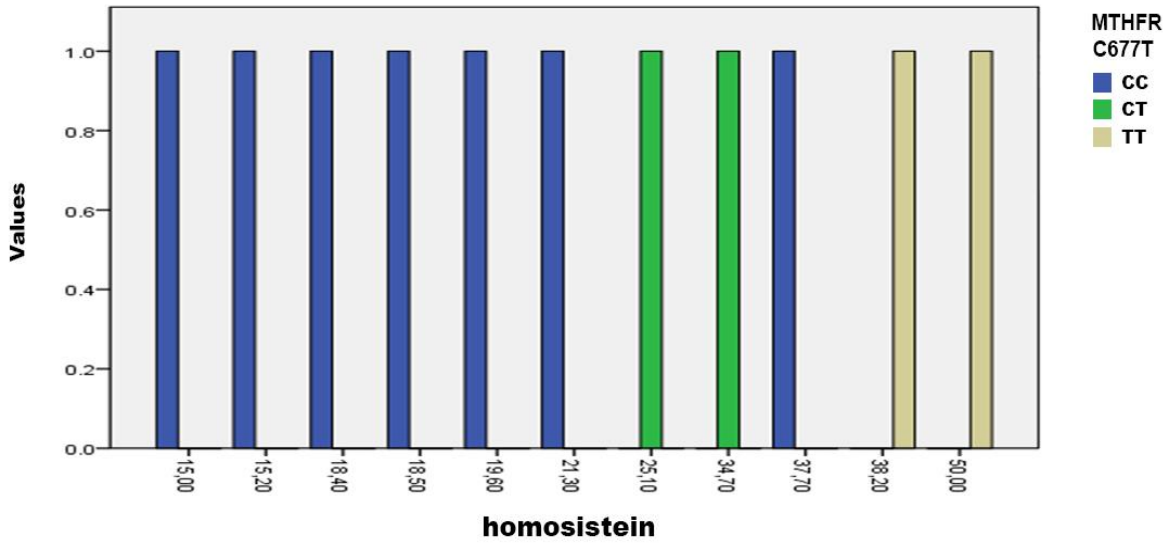
Ki-kare testi



Büyük arter hastalığı için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 56,57).

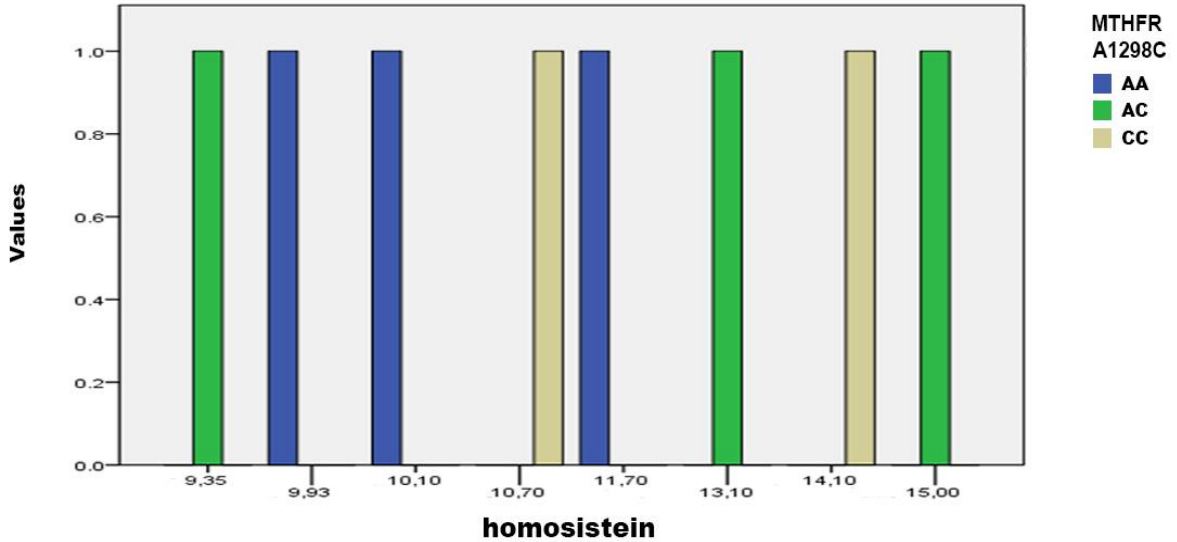


Şekil 56. Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

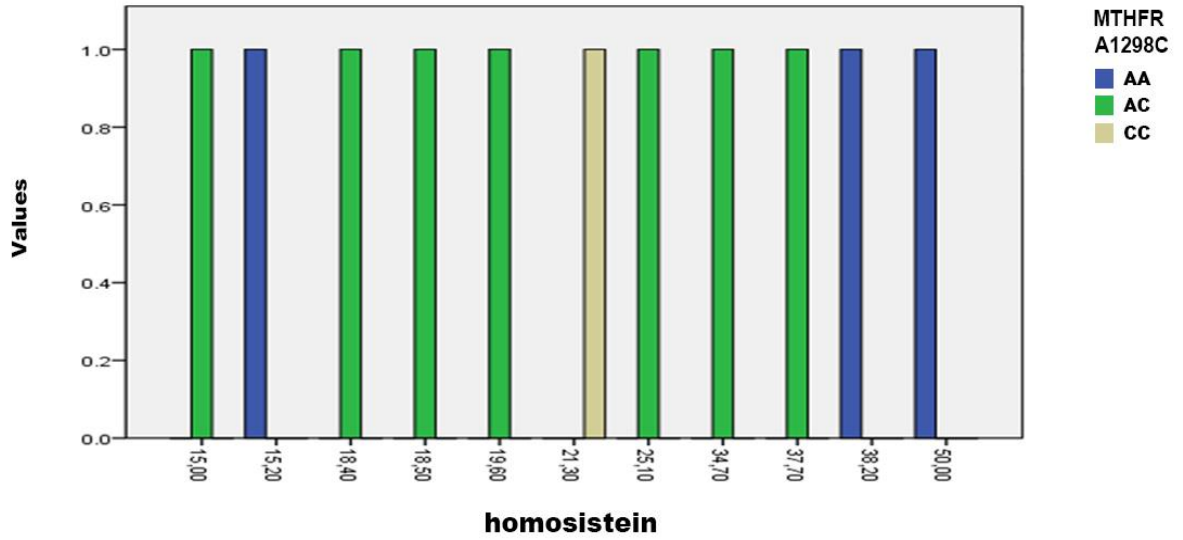


**Şekil 57. Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Büyük arter hastalığı için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 58,59).

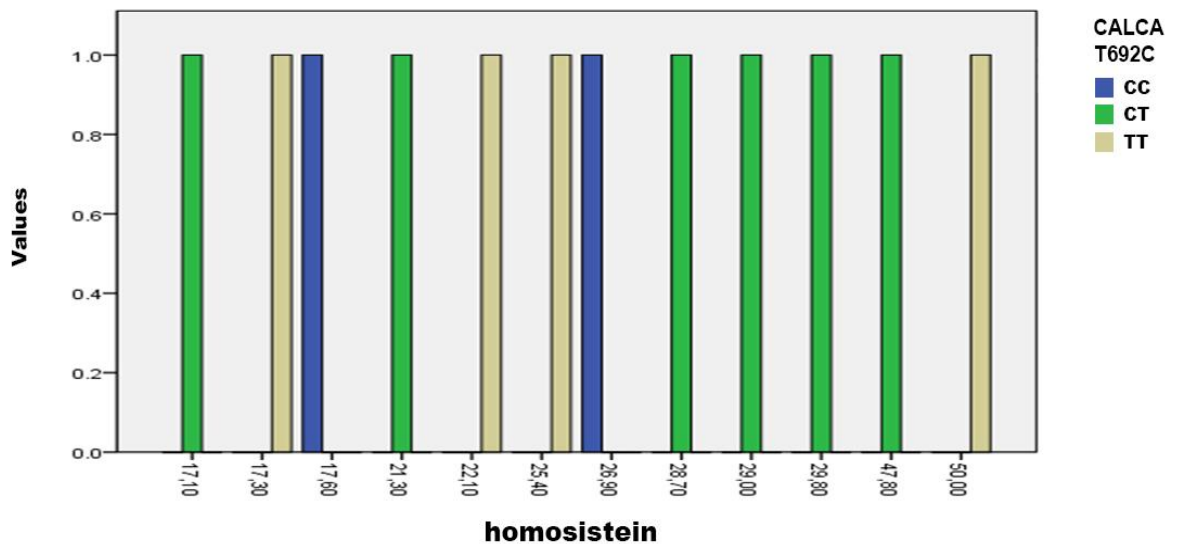


**Şekil 58. Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**



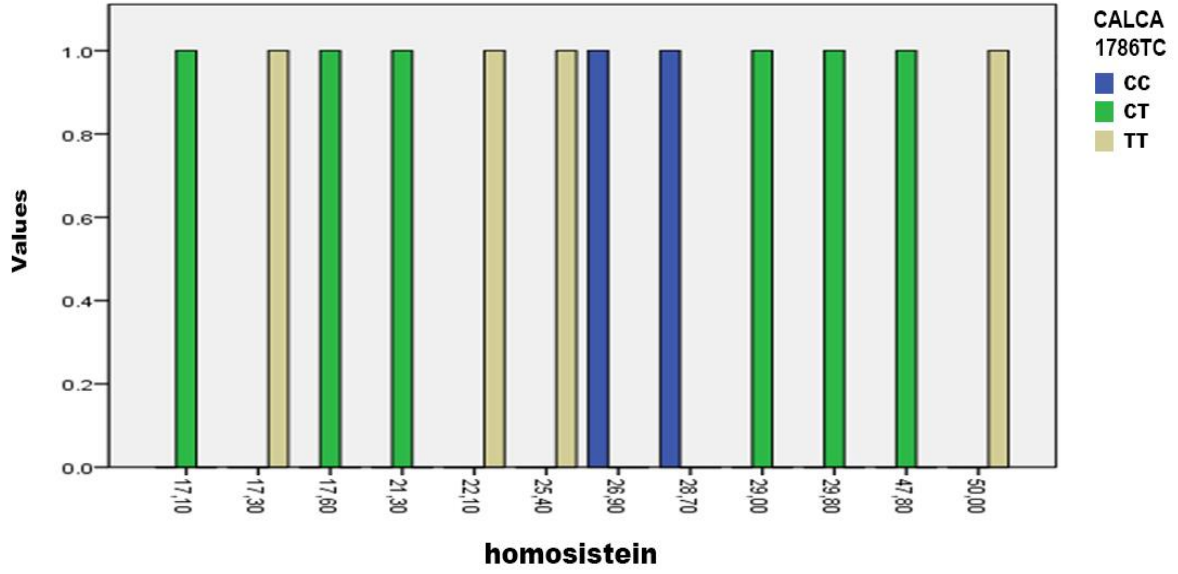
**Şekil 59. Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Küçük arter hastalığı için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 60).



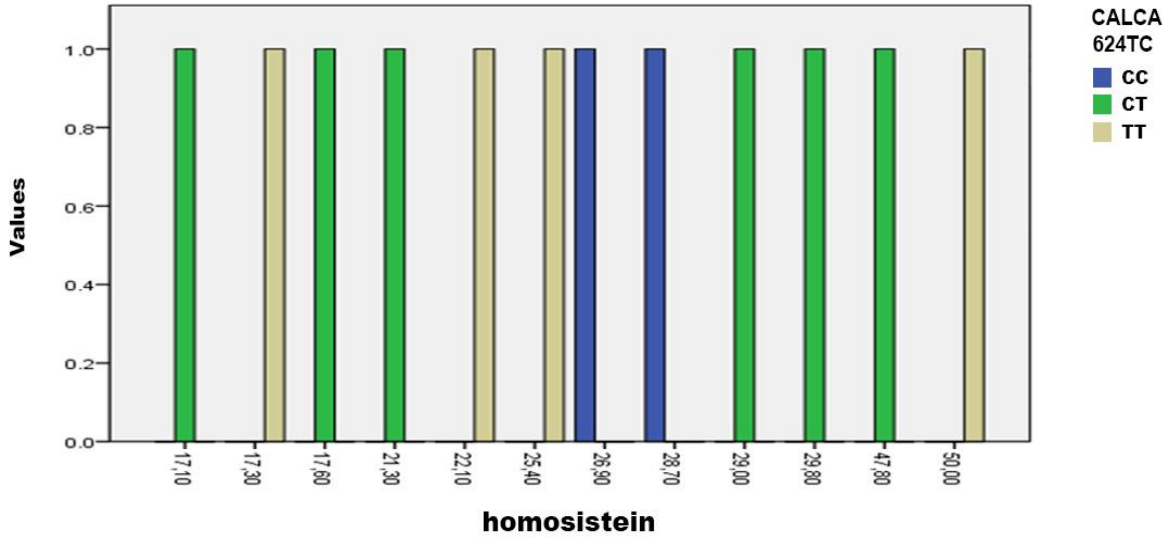
**Şekil 60. Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Küçük arter hastalığı için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 61).



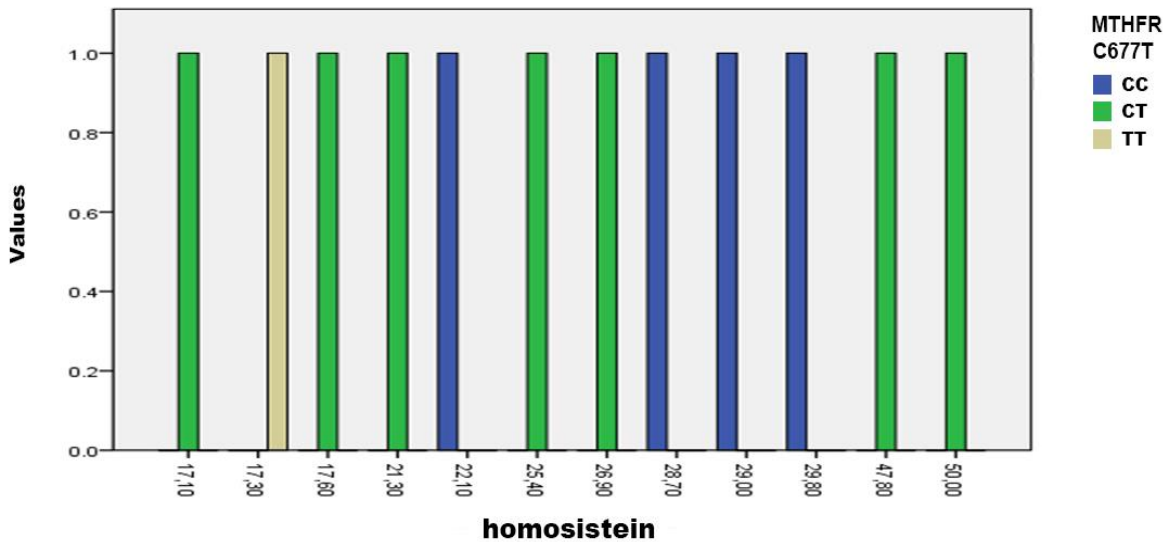
**Şekil 61. Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Küçük arter hastalığı için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 62).



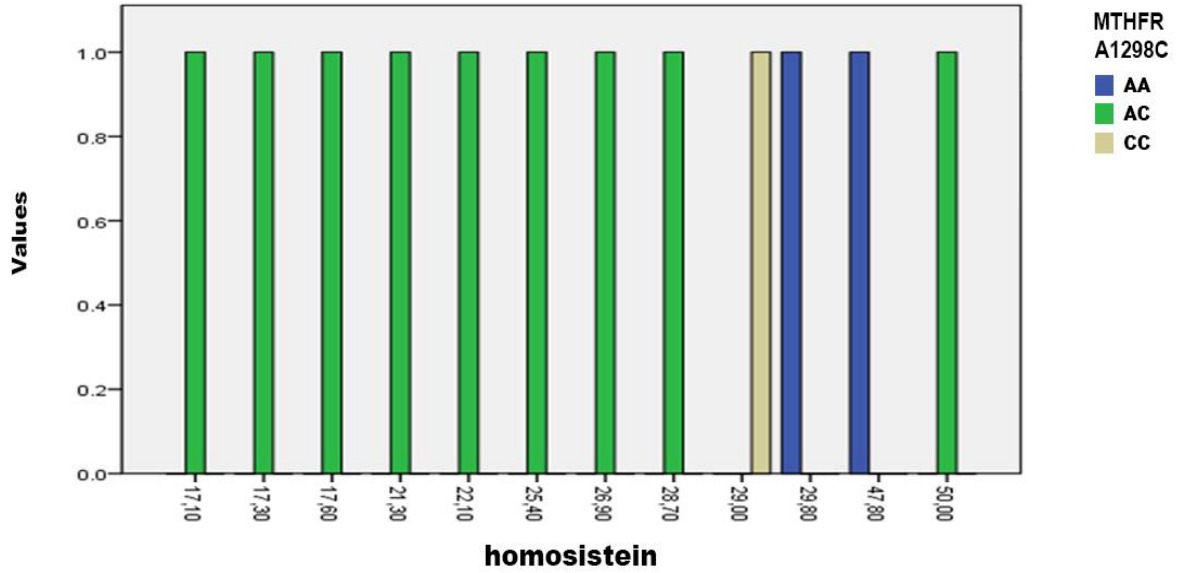
**Şekil 62. Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Küçük arter hastalığı için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 63).



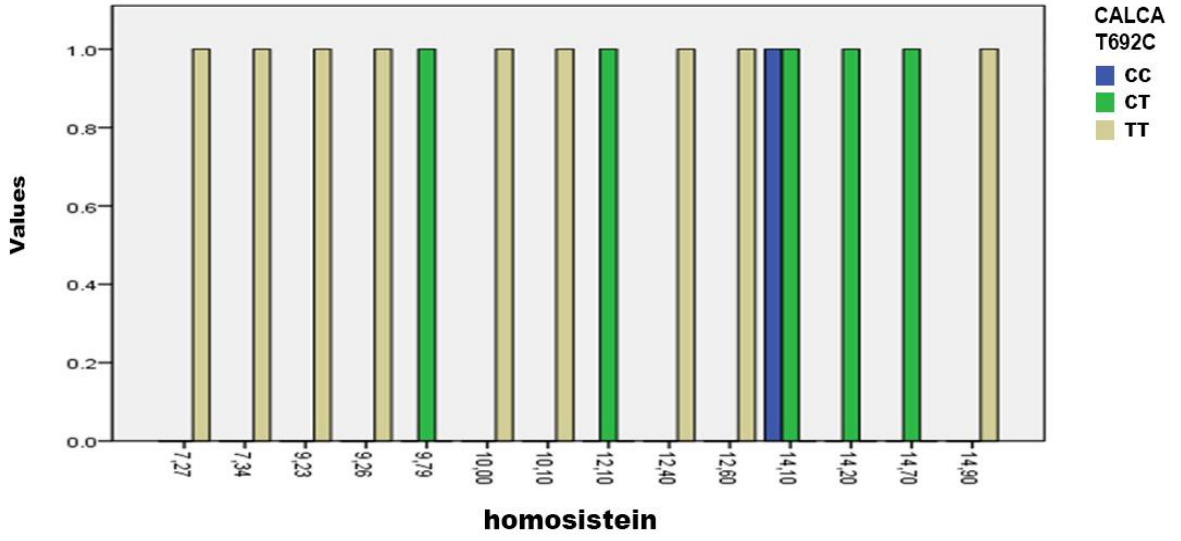
**Şekil 63. Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Küçük arter hastalığı için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 64).

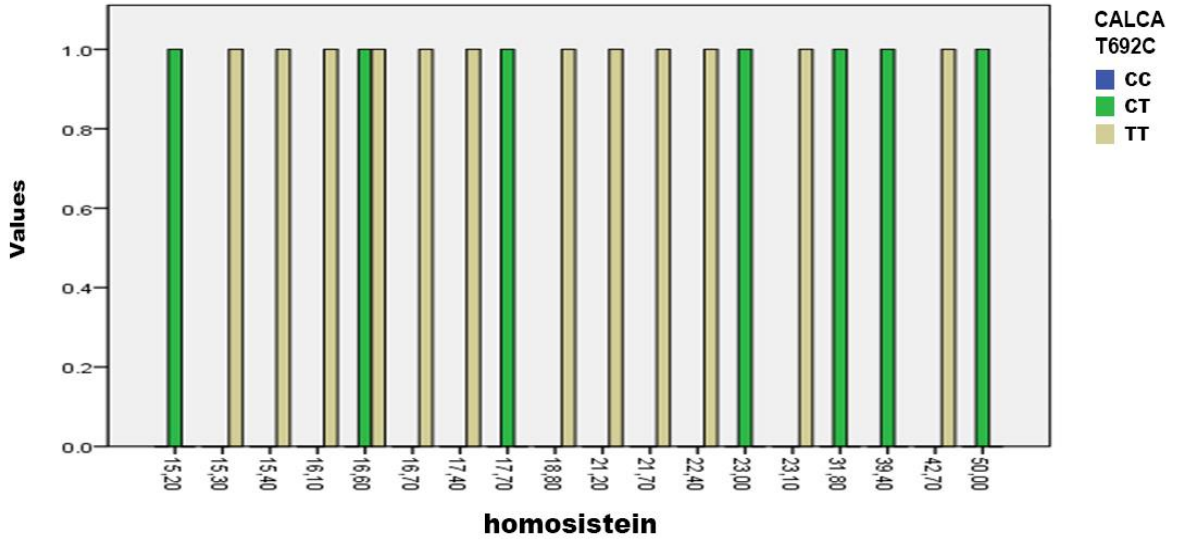


**Şekil 64. Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Kardiyoemboli için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 65,66).

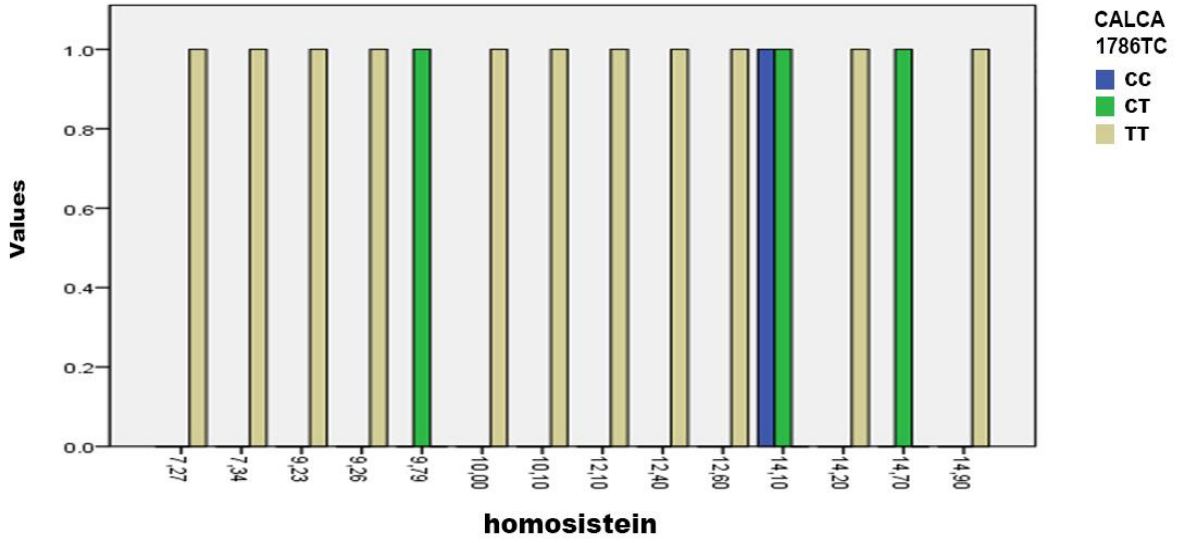


Şekil 65. Kardiyoeemboli alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

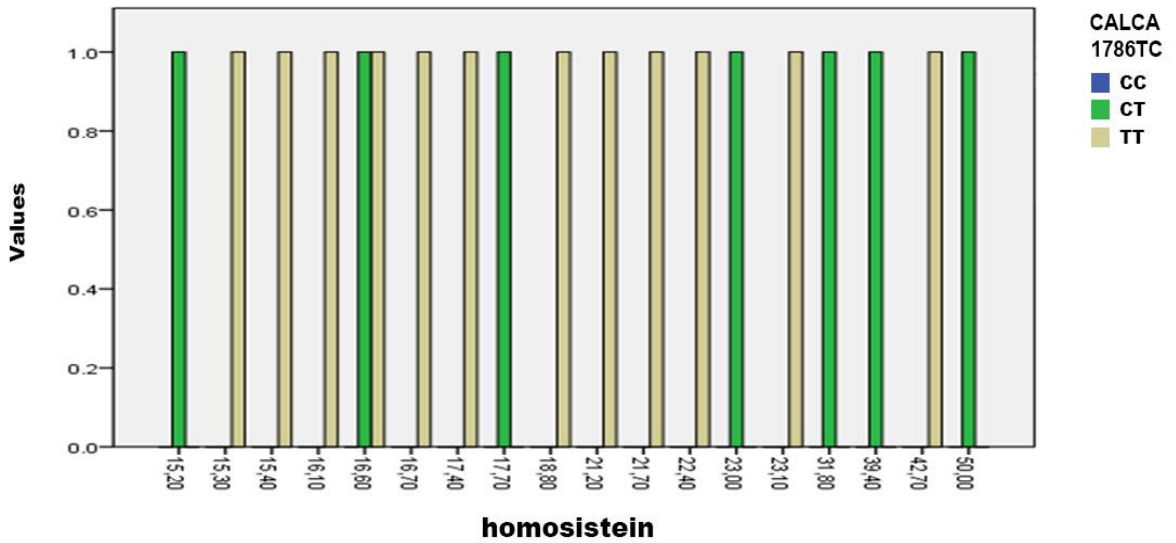


Şekil 66. Kardiyoeemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Kardiyoeemboli için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 67,68).



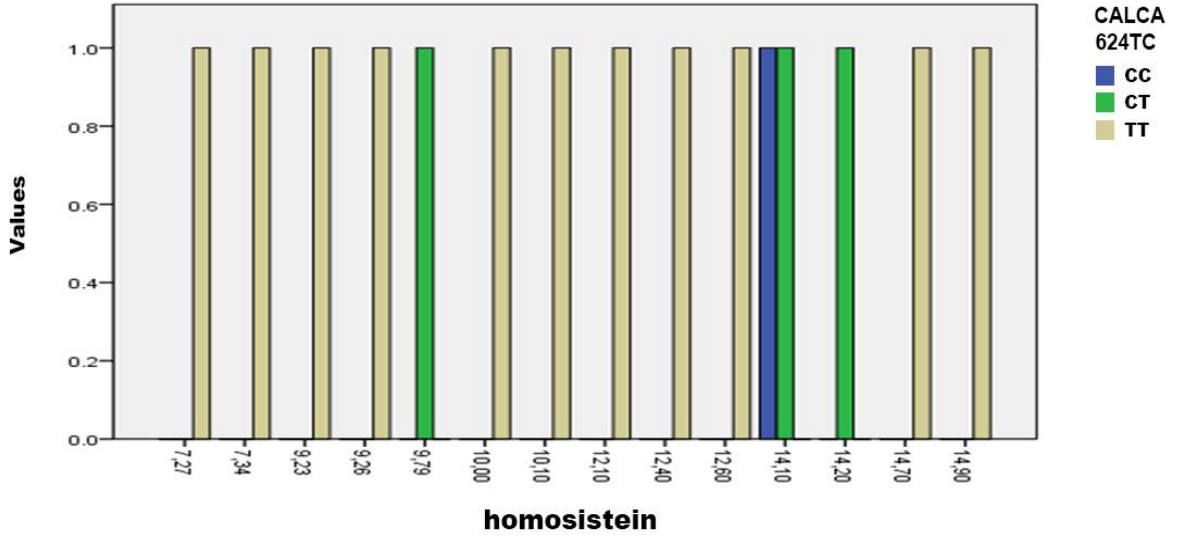
**Şekil 67.** Kardiyoemboli alt grubu için 5-15µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



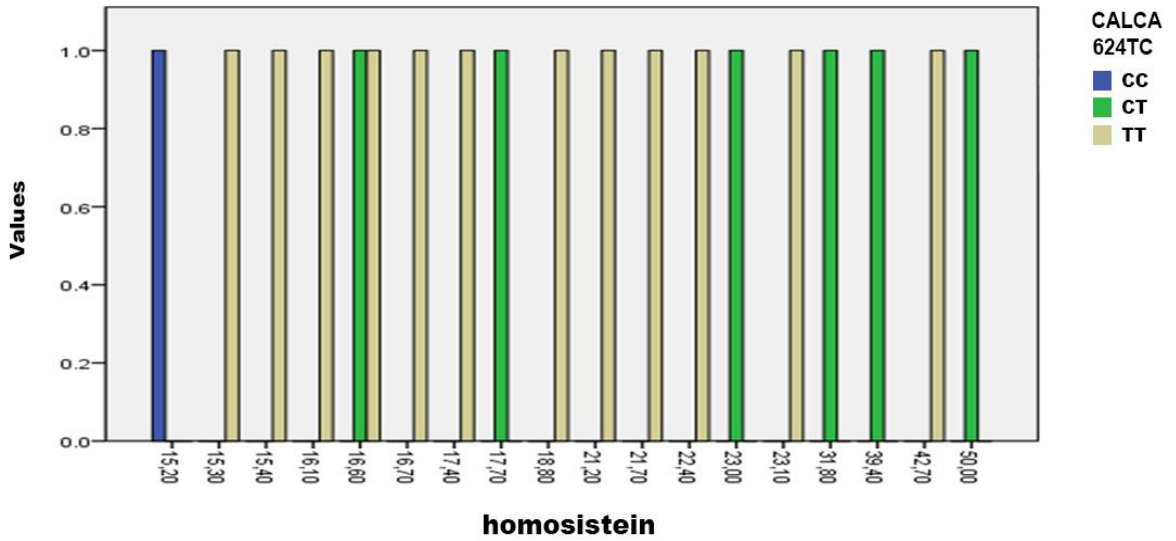
**Şekil 68.** Kardiyoemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Kardiyoemboli için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 69,70).





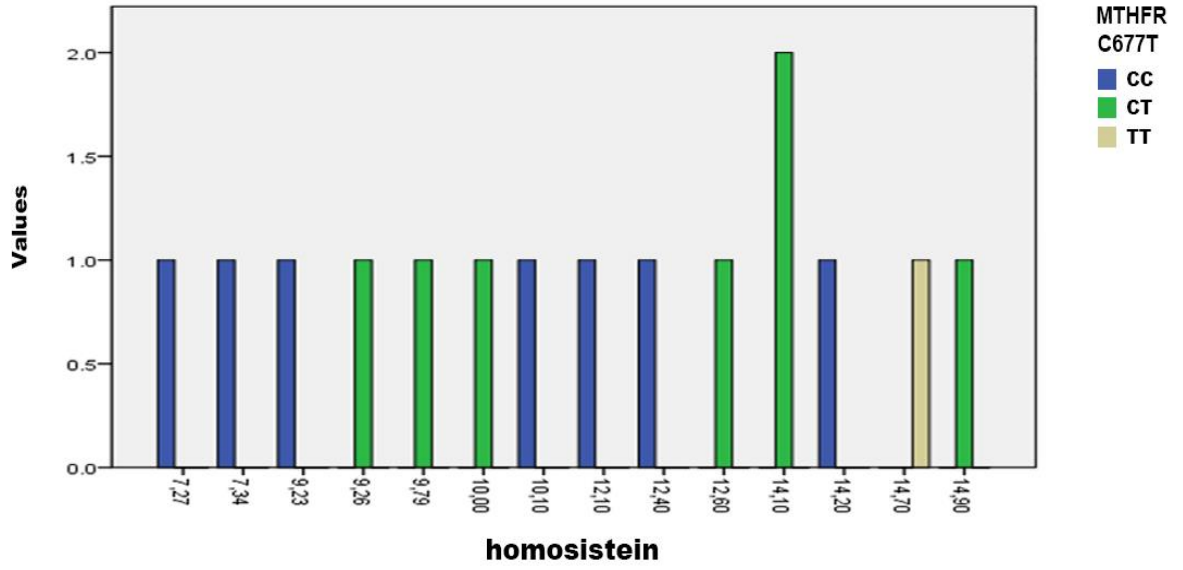
**Şekil 69.** Kardiyoemboli alt grubu için 5-15µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



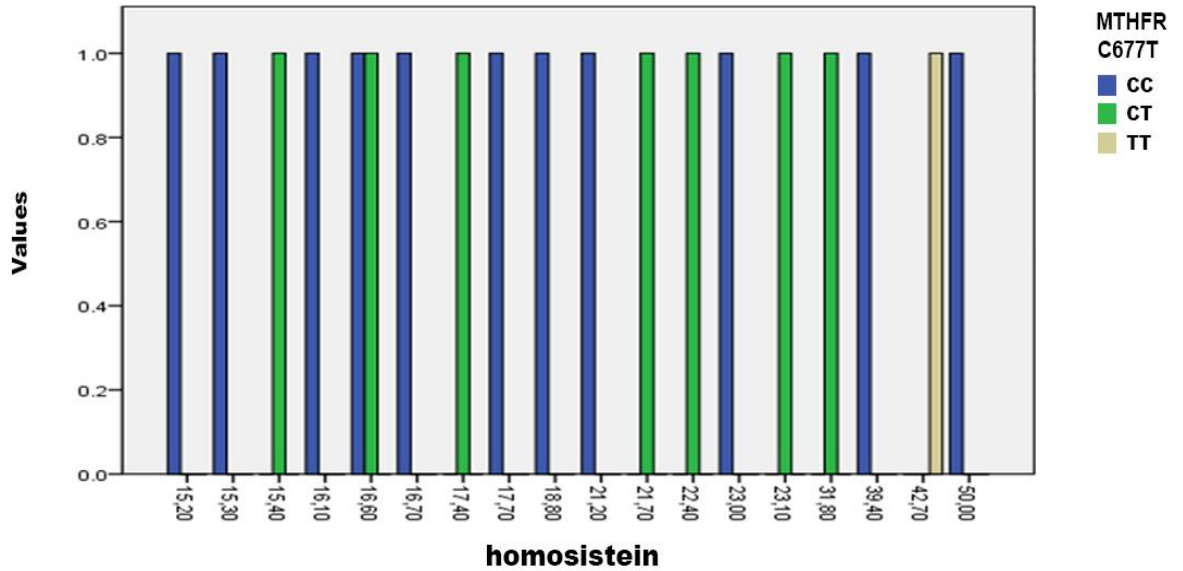
**Şekil 70.** Kardiyoemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Kardiyoemboli için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı

(Şekil71,72)

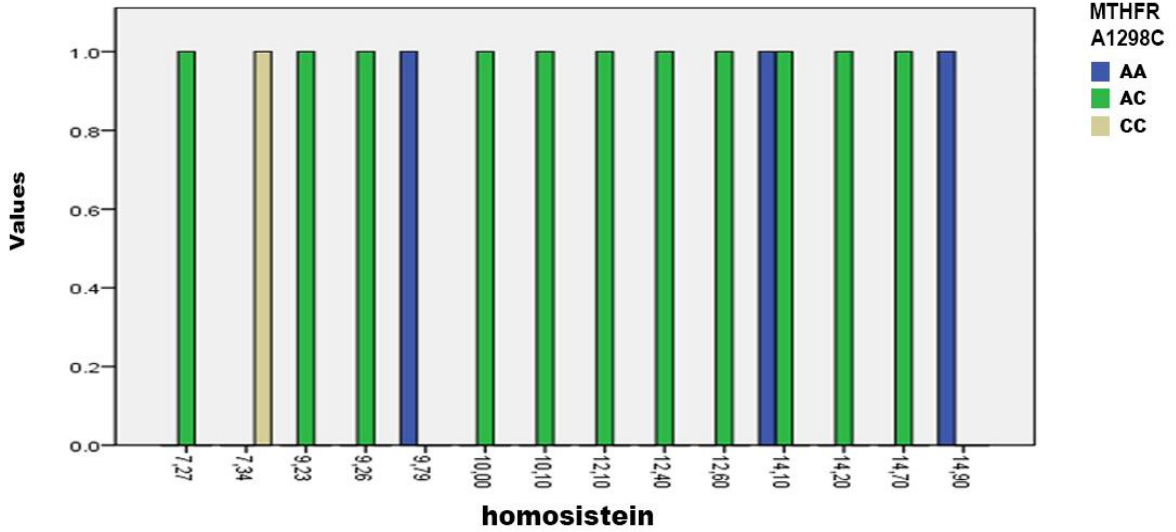


Şekil 71. Kardiyemboli alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

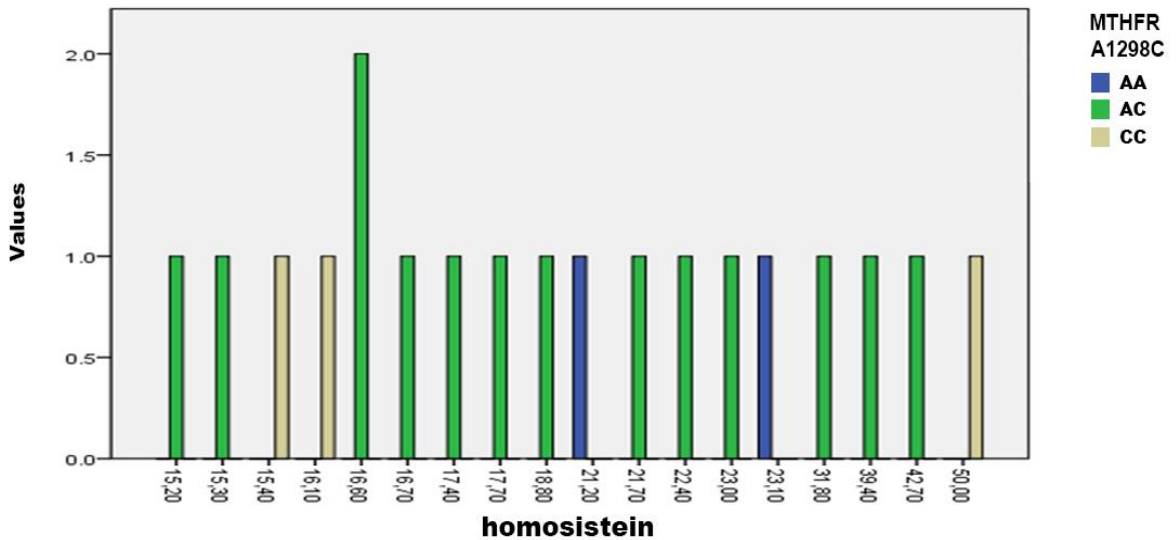


Şekil 72. Kardiyemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Kardiyoemboli için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 73,74).

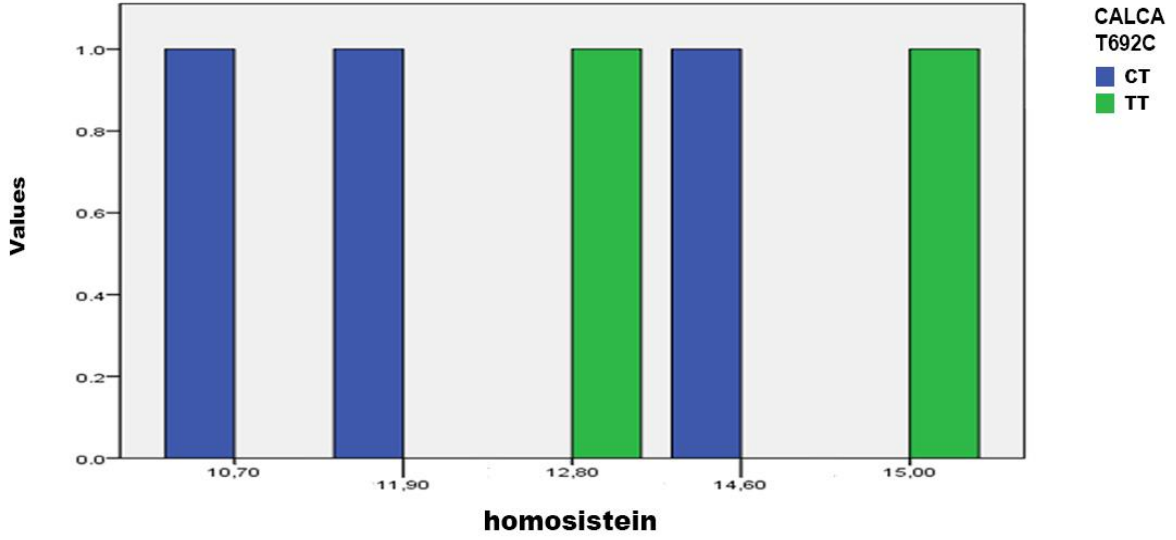


Şekil 73. Kardiyoemboli alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

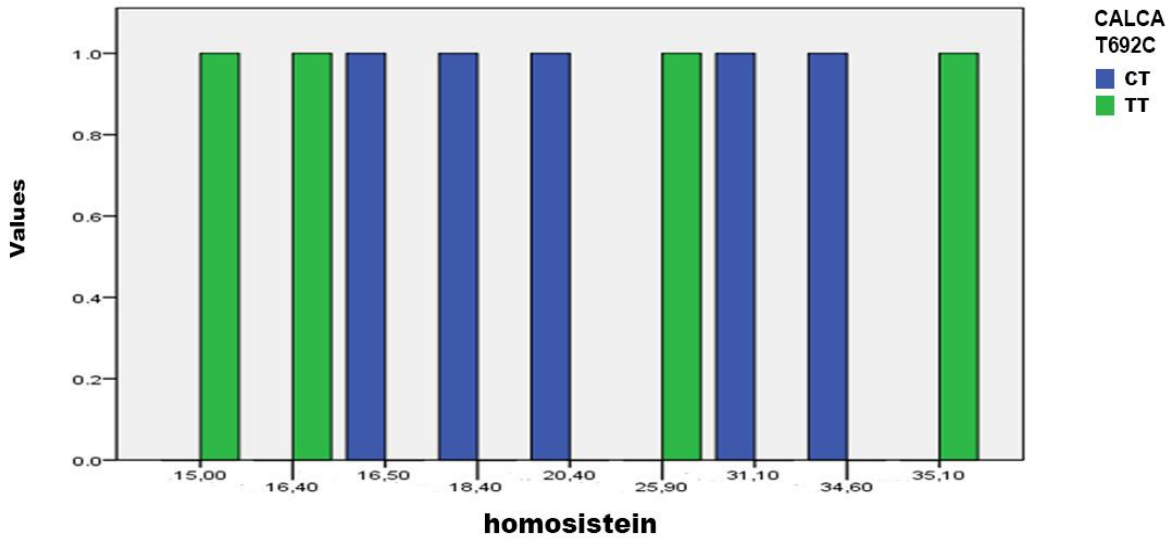


Şekil 74. Kardiyoemboli alt grubu için 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Sebebi belirlenemeyenler için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (şekil 75,76).

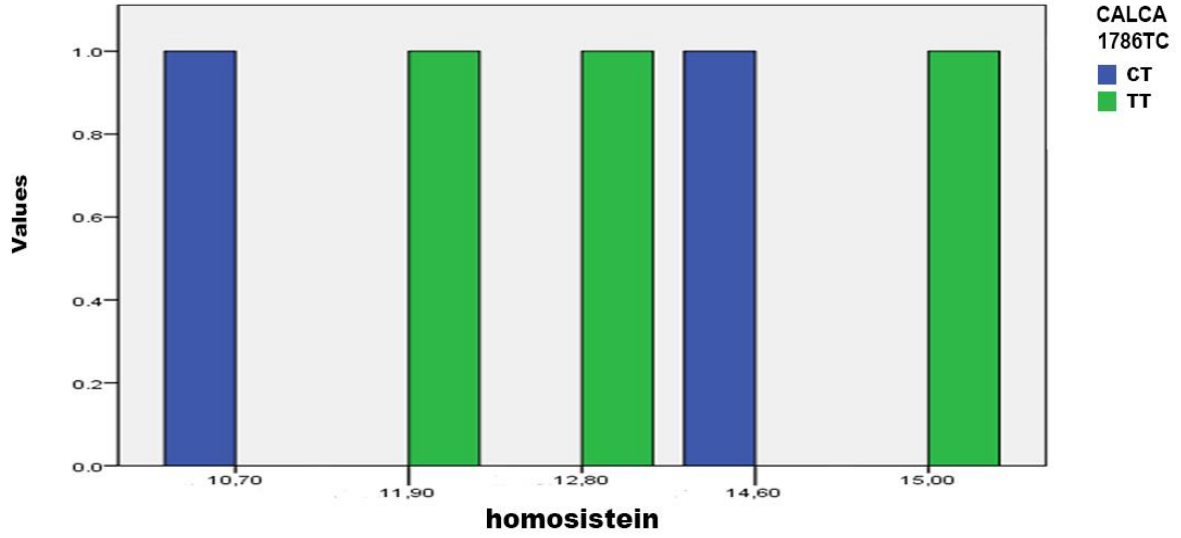


şekil 75. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

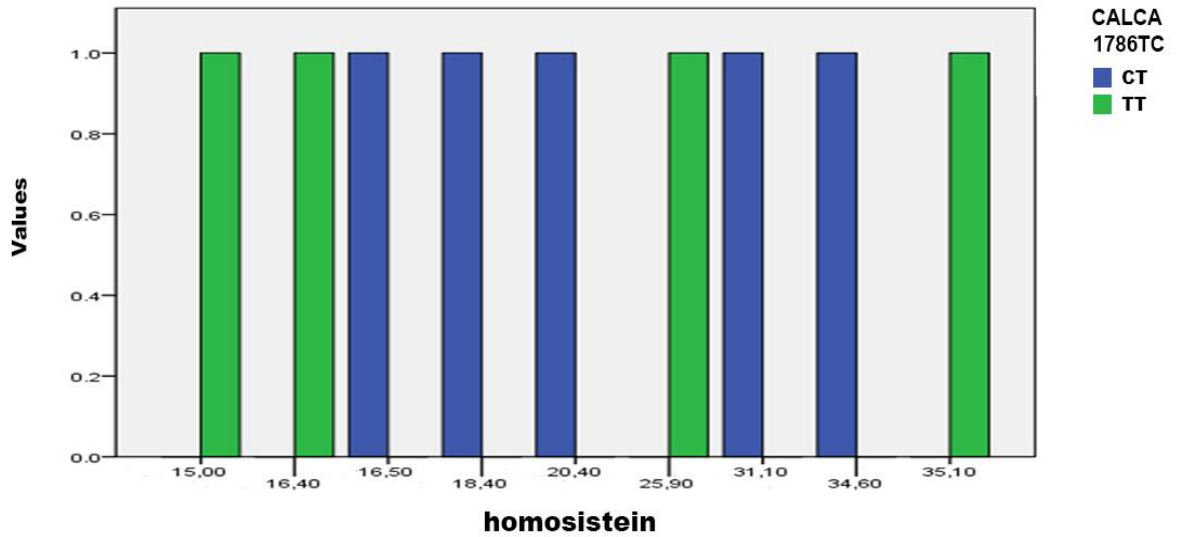


şekil 76. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15 $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Sebebi belirlenemeyenler için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (şekil 77,78).

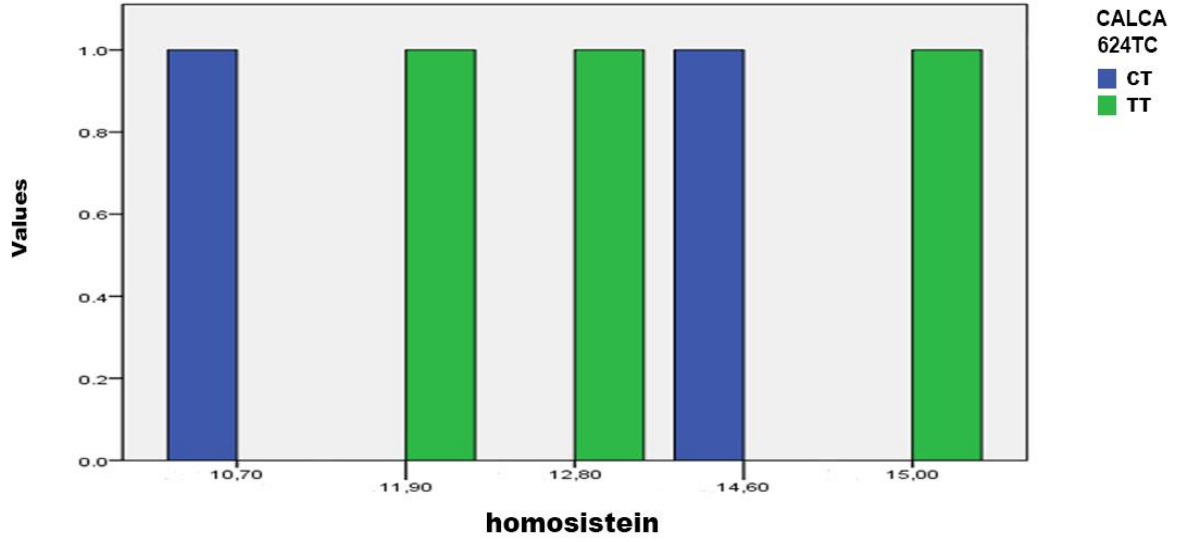


şekil 77. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

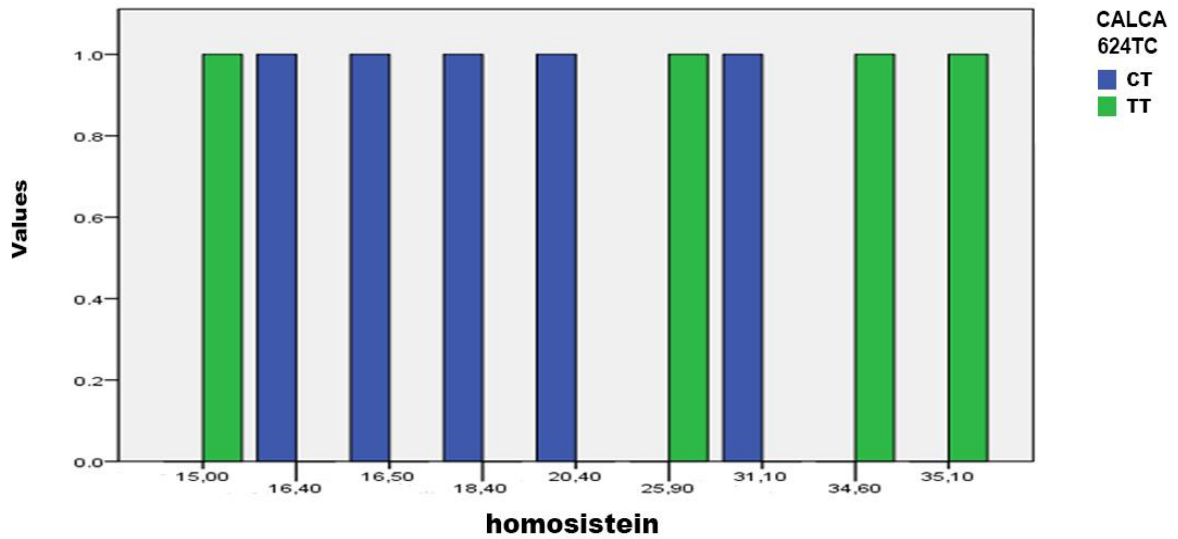


şekil 78. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15 $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Sebebi belirlenemeyenler için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 79,80).

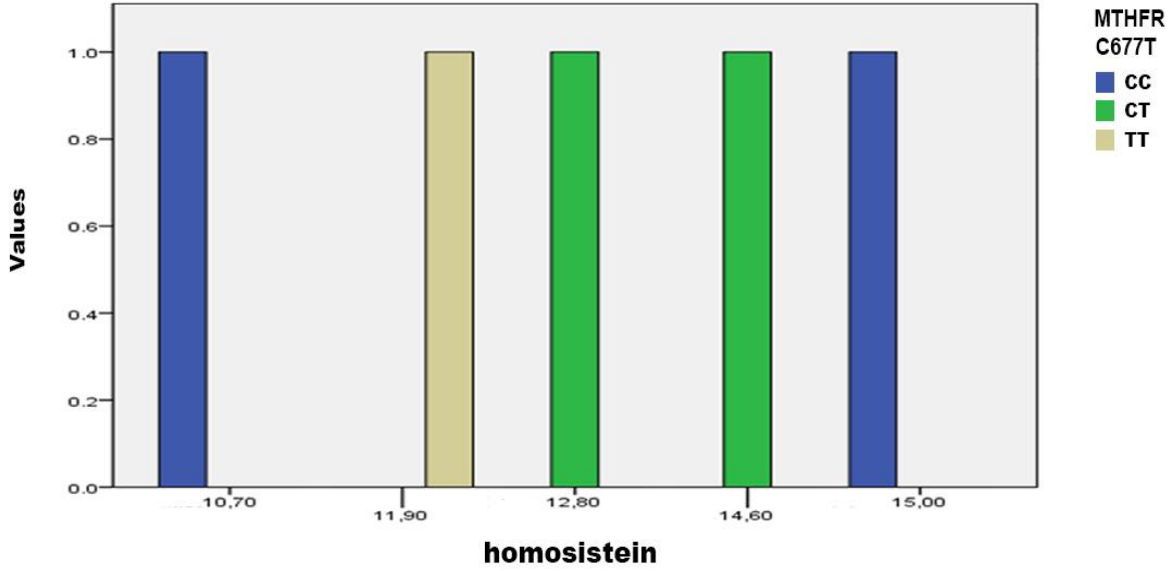


Şekil 79. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

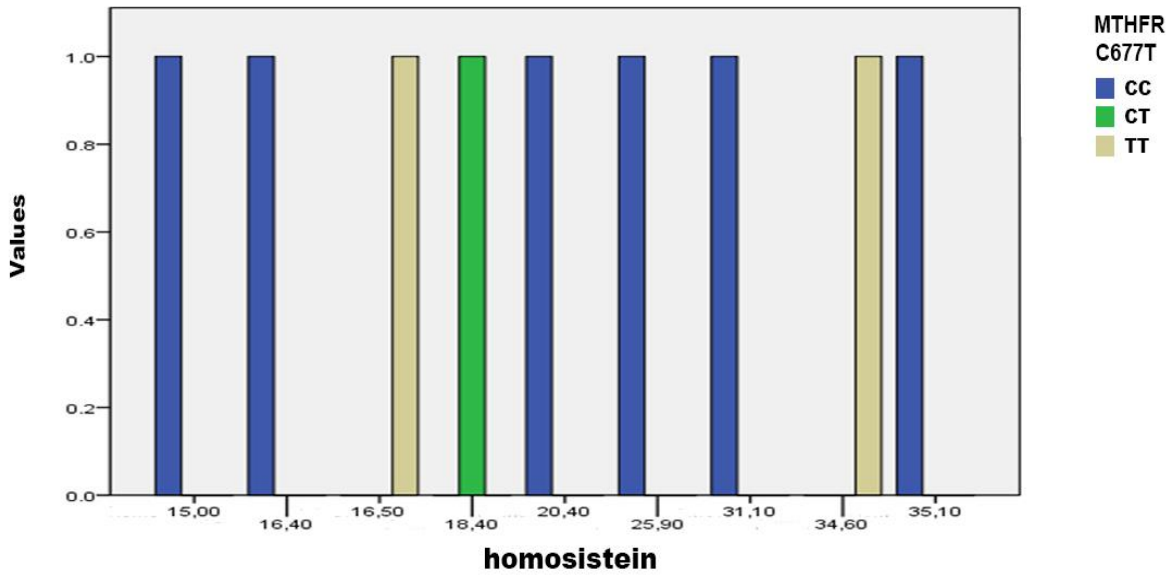


Şekil 80. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması

Sebebi belirlenemeyenler için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri ve 15  $\mu\text{mol/L}$  değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 81,82).

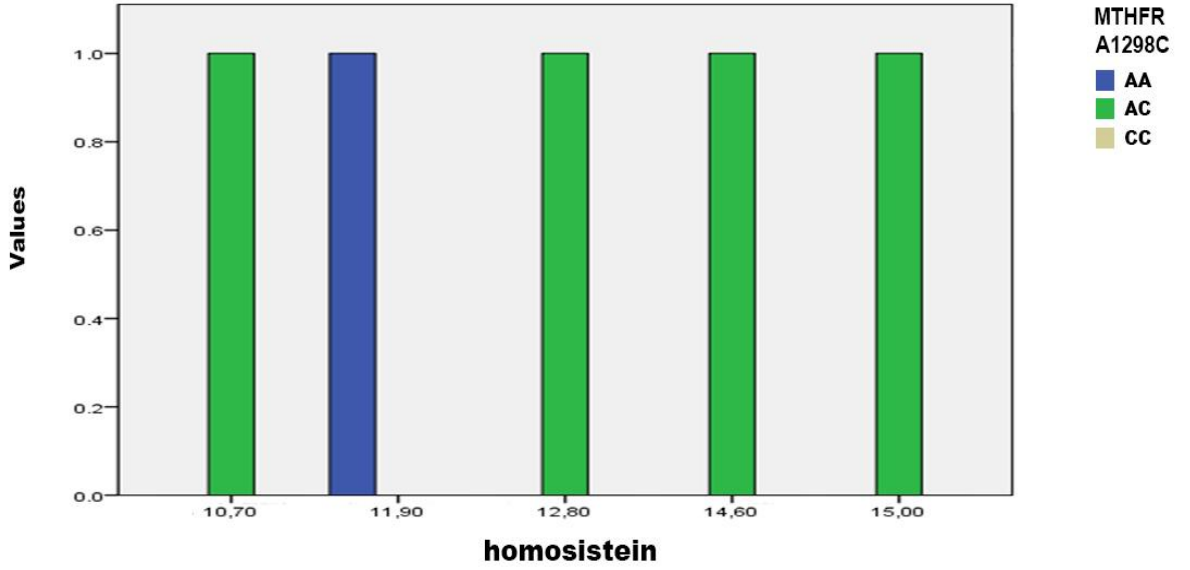


Şekil 81. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması



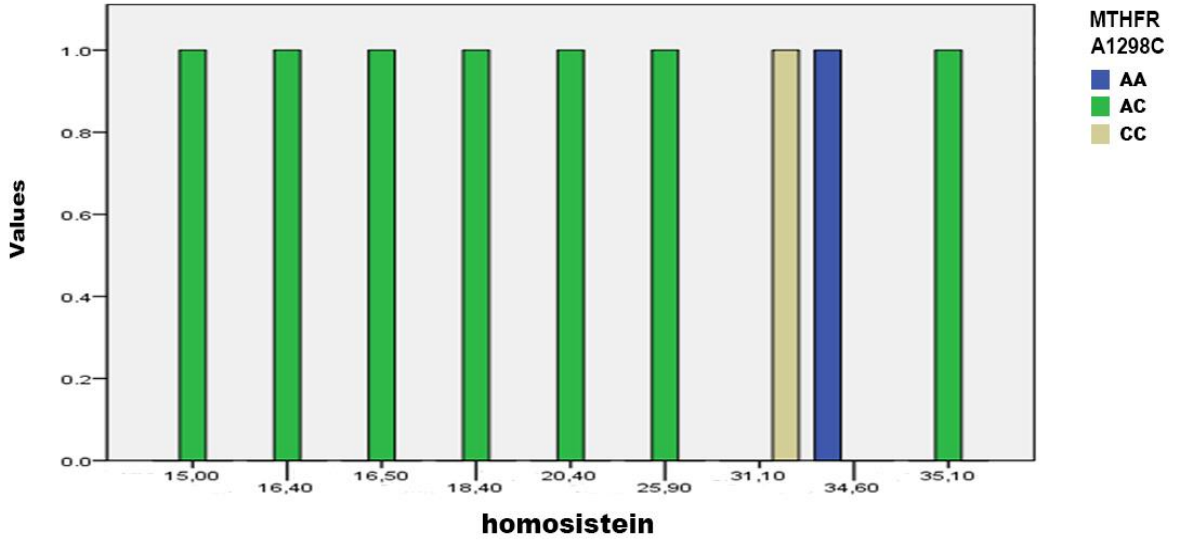
**Şekil 82. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Sebebi belirlenemeyenler için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 83,84).



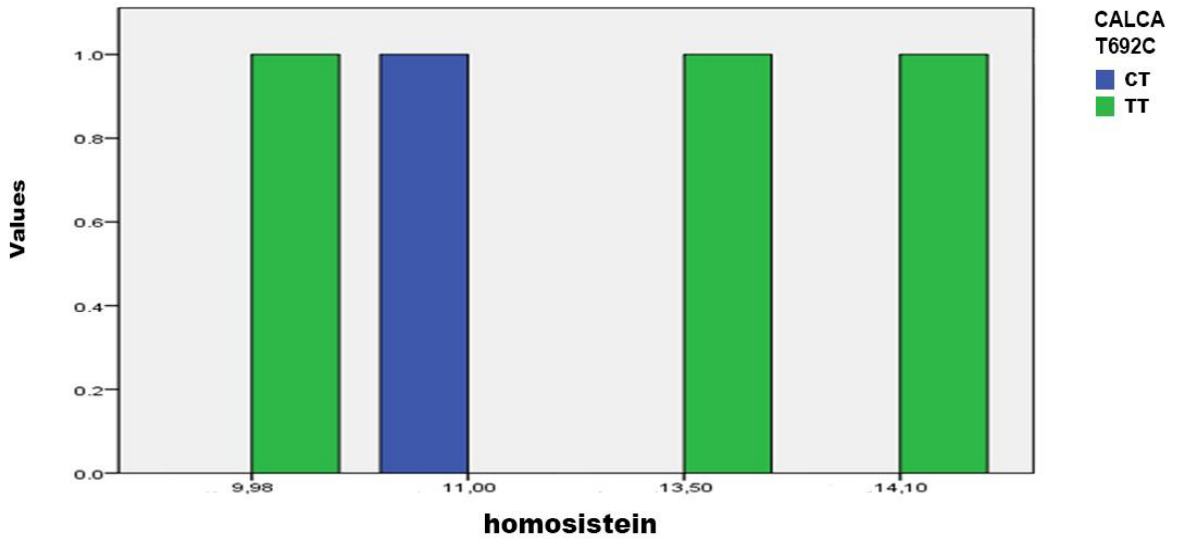
**Şekil 83. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**





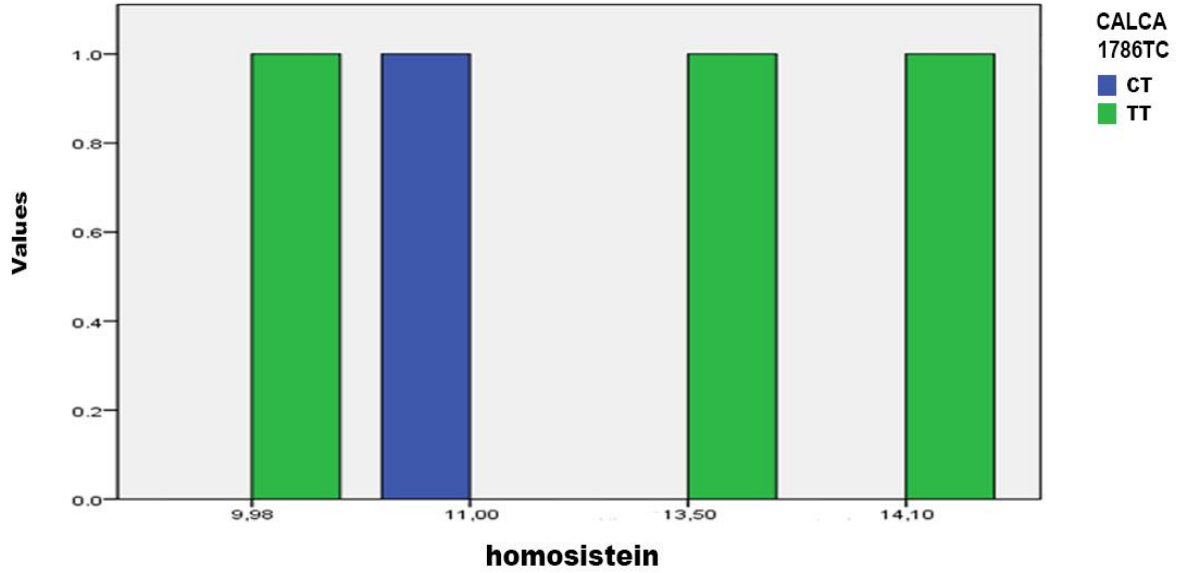
**Şekil 84. Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Diğer sınıflandırılmayanlar için 5-15 µmol/L değerleri ve 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 85).



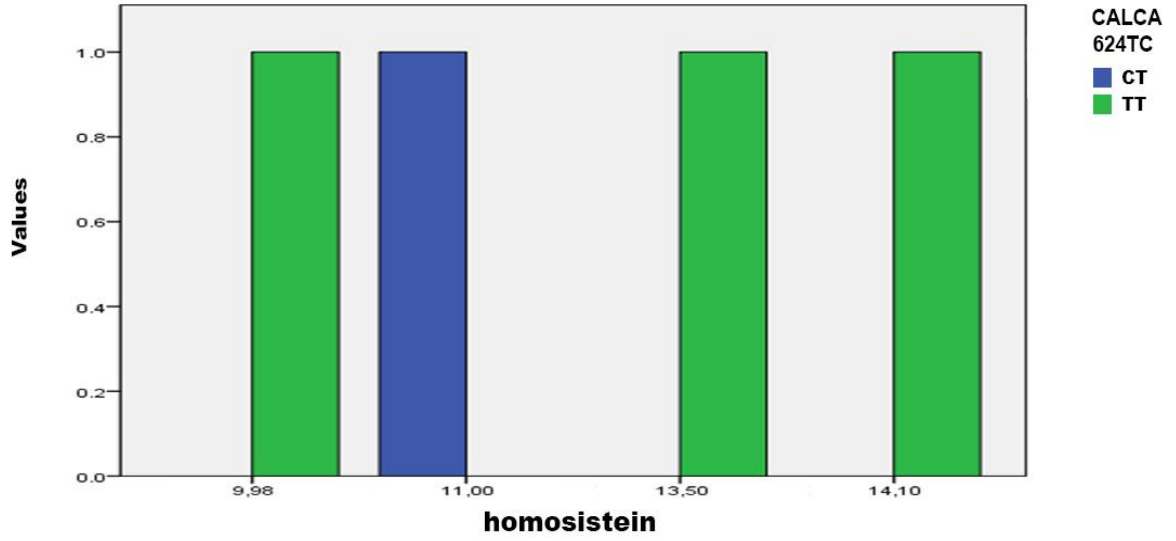
**Şekil 85. Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Diğer sınıflandırılmayanlar için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 86).



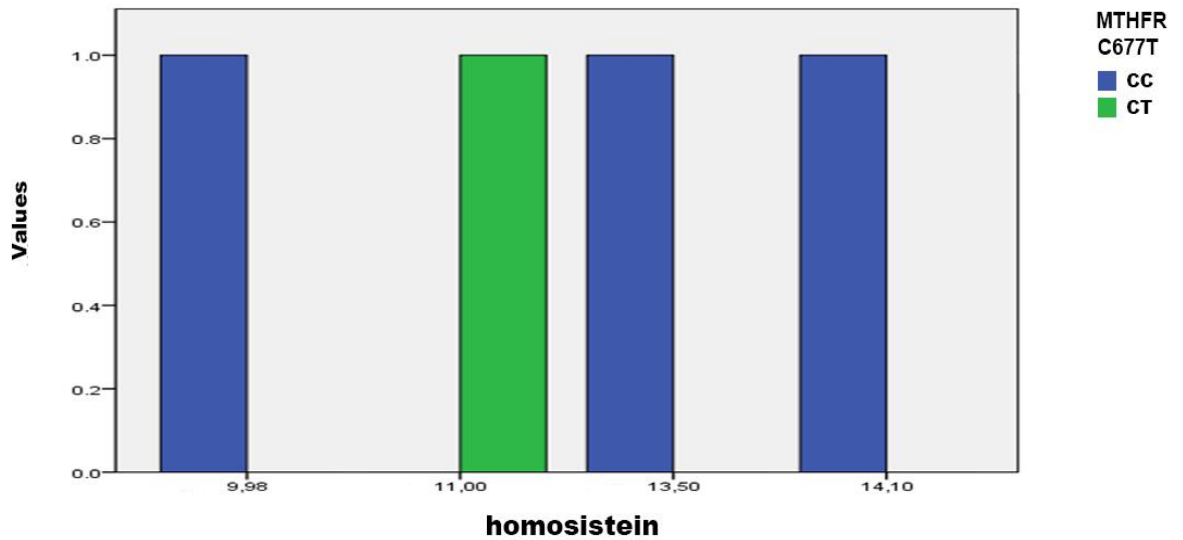
**Şekil 86. Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Diğer sınıflandırılmayanlar için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 87).



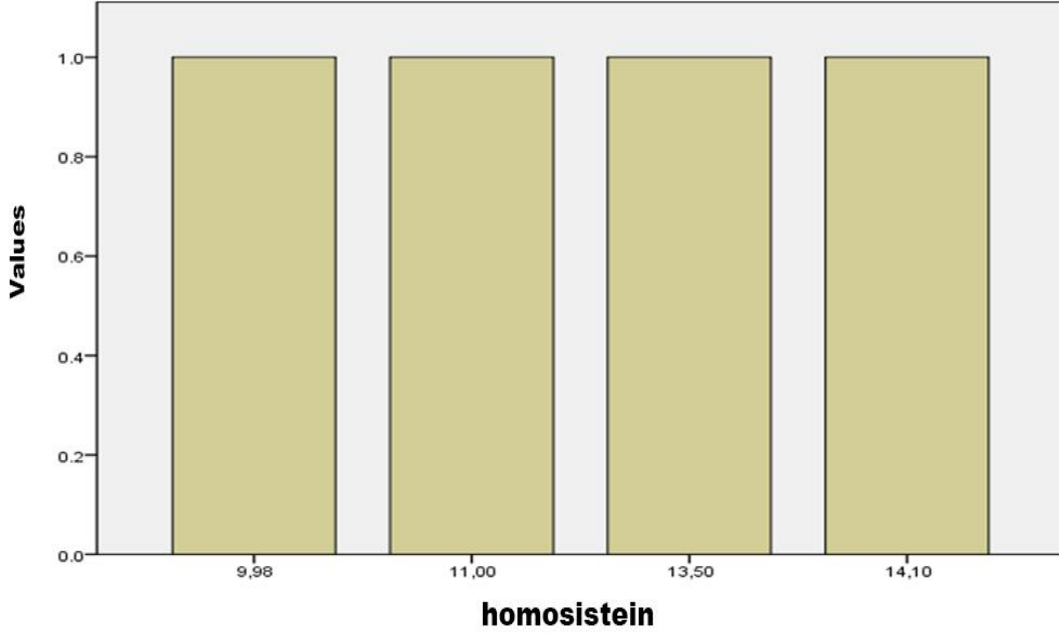
**Şekil 87. Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Diğer sınıflandırılmayanlar için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 88).



**Şekil 88. Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15  $\mu\text{mol/L}$  değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

Diğer sınıflandırılmayanlar için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile MTHFR A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımları karşılaştırıldı (Şekil 89).



**Şekil 89. Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması**

## TARTIŞMA

İskemik inme günümüzde ölüme ve uzun dönem sakatlığa yol açan nedenlerin başında yer almaktadır. Beyinde herhangi bir bölgenin serebral kan akımının engellenmesi sonucunda fokal veya global olarak ortaya çıkabilen bir durumdur (2). İskemik inmede iskemiye yanıt olarak başta endotel hücreleri olmak üzere nöronlar, astrositler gibi pek çok hücre aktif hale gelir ve sitokinler salgırlarlar (21). İskemik inmenin genetiği çok gene bağlı ve çevresel etkenlerle değişen özelliktedir (23).

Polimorfizm, ırklara ve etnik kökenlere göre farklı etkiler göstermektedir yani kişisel farklılıkların ortaya çıkmasına neden olan bir durumdur. 307 inme ve 324 kontrol grubu ile yapılmış karşılaştırmalı bir çalışmada 342 tek nükleotid gen polimorfizmi, 52 adet gen araştırılmıştır. Başka bir çalışmada, 710 inme olgusu 3751 kontrol ile karşılaştırılmıştır. 62 aday gen içinden 212 tek nükleotid polimorfizmi incelenmiştir. Tek nükleotid polimorfizminin saptanmasının zor olduğu, polimorfizmin ancak özgül populasyonlarda ve inme alt tiplerinde saptanmasının mümkün olabileceği vurgulanmıştır (24).

Calcitonin gene related peptide, kalsitonin peptid ailesinin bir üyesidir ve en güçlü vazodilatatör nöropeptiddir. CGRP; CALCA ve CALCB olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır (6,8). CGRP hipertansiyon patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (13). Şimdiye kadar normal ve hipertansif hastalar arasındaki CGRP plazma konsantrasyonundaki farklılıklar bilinmemektedir. Önceki çalışmalarda plazma CGRP konsantrasyonları normotensif kontrollerde, hipertansif hasta ve preeklampitik gebelere oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer bazı çalışmalarda da hipertansiyonlu hastalarda artmış plazma CGRP seviyeleri ve sistolik ile diyastolik kan basınçları arasında anlamlı

pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (13). CGRP Japon ve Çin populasyonlarında esansiyel hipertansiyon ile ilişkilidir (13,42).

Calcitonin related polypeptide alpha; 37 aminoasit içeren bir nöropeptiddir (5). İnsan CALCA geni 11. kromozom üzerinde (11p15.2-p15.1) lokalizedir. Bu gen hem kalsitonini hem de CALCA'yı gen transkriptlerinin alternatif uç uca eklenmesi yoluyla kodlamaktadır (13,29,43).

Son zamanlarda CALCA gen polimorfizmlerinin Parkinson hastalığı, yumurtalık kanseri ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Bunların dışında migren, şizofren ve esansiyel hipertansiyon gibi hastalıklarda CALCA gen polimorfizmlerinin etkili olduğu belirtilmiştir. İskemik inme ile CALCA gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır (44).

Bir tek nükleotid polimorfizmi olan CALCA T692C gen polimorfizmi, CALCA geninin 692. pozisyonunda T ve C bazlarının yer değiştirmesi ile karakterizedir (13).

Güldiken ve ark. (44) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirdikleri bir çalışmada CALCA T692C gen polimorfizmi ile migren hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. 134 migren hastalığı olan kadın ve 96 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda migren hastalığı için CALCA T692C gen polimorfizminin genetik bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda CALCA T692C polimorfizminde özellikle C allelinin esansiyel hipertansiyon riskini arttırdığı bulunmuştur.

Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi ise promoter bölgede -1786 pozisyonunda T/C bazlarının yer değiştirmesi ile karakterize bir durumdur (14).

Wedemeyer ve ark. (14) tarafından Almanya'da yapılan bir çalışmada, kalça artroplastisinin aseptik gevşemesi üzerine CALCA -1786 T>C gen polimorfizminin etkisi incelenmiş ve polimorfizmin bu durum üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Tek nükleotid polimorfizmlerinden bir diğeri olan CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmi de CALCA gen promoter bölgesinin -624. pozisyonunda T/C baz değiş tokuşu ile karakterizedir (5).

Sutherland ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada CALCA geninin promoter bölgesinde yer alan CALCA -624 (T/C) polimorfizminin genotip dağılımlarının migren hastalığı için risk faktörü olup olmadığı incelenmiştir. Çalışma sonucunda migren ile CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Metilentetrahidrofolat Redüktaz geni tarafından kodlanmış bir flavoprotein olan MTHFR folat metabolizmasında düzenleyici olarak görev alan önemli bir enzimdir (9,45). MTHFR, 5,10-metilen THF'yi, 5-metil THF substratına dönüştürmektedir. Bu dönüşüm, homosisteinin metiyonine remetilasyonu için gereklidir. MTHFR aktivitesinin azalması, DNA hipometilasyonuna maruz kalınmasıyla ilişkilendirilmektedir (7,46). MTHFR enziminin homosistein metabolizmasında önemli bir rolü bulunmaktadır (9).

Metilentetrahidrofolat redüktaz geni 1. kromozomun p kolunun 36.3 bandında (1p36.3) lokalizedir. İnsanda MTHFR geni 11 ekzondan oluşmaktadır (7). MTHFR enziminin folik asit döngüsünü ve homosistein düzeyini etkilemesinden dolayı bu enzimi kodlayan gende meydana gelen polimorfizmler önemsenmektedir. Folik asit metabolizmasının ve homosistein düzeyinin etkilediği ya da etkilendiği pek çok hastalık grubunda MTHFR gen polimorfizmleri araştırılmıştır. MTHFR enzim aktivitesini en çok etkileyen polimorfizmler arasında C677T ve A1298C gen polimorfizmleri yer almaktadır (31).

Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde meydana gelen C677T gen polimorfizmi MTHFR geninin 677. pozisyonundaki C'nin T'ye dönüşmesi sonucunda ortaya çıkan bir nokta mutasyonu ile karakterizedir. Bu polimorfizm sonucunda enzimde alanin aminoasidi valin aminoasidi ile yer değiştirmektedir. Bu yer değiştirme sonucunda da enzim aktivitesinde azalma ve protein termolabilitesi ile plazma total homosistein düzeyinde artış görülmektedir. Bu polimorfizmde homozigot mutant genotipinin görüldüğü bireyler % 30, heterozigot genotipinin görüldüğü bireyler % 60 enzim aktivitesine sahiptir. Plazma total homosistein düzeyinde meydana gelen artış sonucunda SVH için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmaktadır (9).

İnmeli hastalar ile sağlıklı bireyler arasında yapılan bazı çalışmalarda C677T genotip dağılımları bakımından önemli fark bulunmuştur (9). Bazı çalışmalarda ise 677T allel sıklığı inme hastalarında önemli derecede yüksek değildir (11).

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada hasta ve sağlıklı bireyler arasında MTHFR C677T genotip dağılımları ve allel sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine yapılan başka bir çalışmada ise kontrollere göre inme hastalarının artan homosistein düzeylerine sahip oldukları ve bu durumun da MTHFR C677T gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizminde homozigot mutant genotip olan 677TT; düşük serum folat düzeyi, yüksek plazma homosistein düzeyi, kronik koroner hastalıklar, down sendromu, alzheimer ve birçok kanser tipi ile bağlantılıdır (7).

Nasir ve ark. MTHFR C677T gen polimorfizmiyle iskemik inme arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ortalama yaşı 60 olan % 54'ü erkek 70 Iraklı iskemik inme hastasında MTHFR düzeyi ile TT ve CC genotipleri değerlendirilmiştir. Hastaların % 20'sinde TT genotipine rastlanmıştır, kontrol grubunda ise bu oran % 6'dır. CC genotipi hasta grubunda % 37 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran % 54'tür. Hasta grubunda homosistein düzeyi kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksektir. Araştırma sonucunda iskemik inmede MTHFR C677T gen polimorfizmi homosistein düzeyi artışı ile beraber inme riskini de arttırmaktadır (24).

Cronin ve ark. (46) yaptığı 6110 inme hastasını içeren çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizmi ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizmi için TT ve CT genotiplerinin yanısıra T allelinin de iskemik inme ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Önceki bazı çalışmalarda da MTHFR C677T gen polimorfizmi ile inme arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (47).

İskemik inmeli hastalar ile sağlıklı bireyler arasında yapılan diğer bazı çalışmalarda MTHFR C677T genotip dağılımları bakımından önemli farklılık bulunmamıştır. Ancak Morita ve arkadaşlarının (11) yaptığı bir çalışmada 677T allel sıklığının iskemik inmeli hastalarda önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

256 iskemik inmeli hasta ve 325 kontrol ile yapılan bir çalışmada, MTHFR C677T gen polimorfizmi için TT genotipi ile inme arasında önemli derecede ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca plazma total homosistein düzeyleri CC ve CT genotipli hastalara göre; TT genotipli hastalarda daha yüksek bulunmuştur (48).

Lewis ve ark. (49) tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında MTHFR C677T gen polimorfizminde 677TT homozigot genotipinin görüldüğü bireyler arasında inme riskinin arttığı, bu durumun homosistein konsantrasyonundaki farklılıklarla ilişkili olduğu tahmin edilmiştir.

İlk kez MTHFR C677T gen polimorfizminin Kanadalılarda vasküler hastalıklar için risk faktör adayı olduğu gösterilmiştir. Daha sonra Japonlarda, İtalyanlarda, Çinlilerde ve İngilizlerde risk faktörü olduğu belirlenmiştir (50).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizminin allel frekansları farklı popülasyonlar arasında etnik ve bölgesel olarak çeşitlilik göstermektedir. Meksikalılar, Çinliler, Kolombiyalılar, Polonyalılar ve Güney Avrupalılarda anlamlı sonuçlar bulunmuşken; Afrikalılar ve Afrikalı Amerikanlarda anlamlı sonuçlar bulunamamıştır (51,52). Güney Kore, Japonya ve Tayvan'ın da içinde yer aldığı Güneydoğu Asya ülkelerinde TT homozigot genotipinin yüksek oranda gözlemlendiği saptanmıştır (51,52).



Moczulski ve ark. (53) tip 2 diyabeti olan 429 hasta ile yaptıkları bir çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizminin tip 2 diyabeti olan erkek hastalarda diyabetik nefropati için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde ortaya çıkan bir diğer polimorfizm olan MTHFR A1298C polimorfizmi ise enzimi kodlayan genin 7.ekzondaki 1298. nükleotid olarak yer alan A'nın C'ye dönüşmesi sonucunda MTHFR proteinindeki glutaminin alanine değişimiyle karakterizedir.

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizminde MTHFR aktivitesinde önemli etkiler görülmektedir. Ancak 1298AC ve 1298CC genotiplerinde artan homosistein düzeylerine rastlanmamıştır (15).

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizminin nöral tüp defektleri ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. A1298C gen polimorfizmi plazma homosistein düzeyini tek başına etkilemez, ancak MTHFR'nin 677TT homozigot genotipinin görüldüğü bireylerde düşük bir şekilde etkileyebilir.

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi 4.ekzonda, enzimin N-terminal katalitik bölgesinde meydana gelirken MTHFR A1298C gen polimorfizmi 7.ekzonda C-terminal düzenleyici bölgesinde meydana gelmektedir. Bu yüzden MTHFR C677T gen polimorfizmi bulunduğu katalitik bölgeden dolayı daha fazla dinamik etki göstermektedir (53).

Metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri ile ilgili yapılan bir çalışmada MTHFR'nin ne C677T ne de A1298C gen polimorfizmlerinin iskemik inme ile ilişkili olmadıkları, ancak 677T ve 1298C'nin birleşmiş allellerinin iskemik inme için bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada inmeli hastalar ve kontroller arasında MTHFR C677T ve A1298C genotipleri bakımından önemli derecede farklılıkların olmadığı bulunmuştur (50).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinin Türkiye'de derin ven trombozu üzerinde etkisinin olup olmadığını incelemek için yapılmış bir çalışmada bu polimorfizmlerin hastalık için genetik bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Yine MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinin iskemik inme ile ilişkisini araştırmak için 46 Türk çocuk üzerinde çalışmışlardır. Ancak MTHFR'nin bu polimorfizmleri ile iskemik inme arasında bir ilişki bulunamamışlardır (50).

Sazcı ve ark. (50) 1004 kadın ve 680 erkek olmak üzere toplam 1684 kişi ile Türkiye'de gerçekleştirdikleri çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizmi için genotip dağılımları sırasıyla CT: % 42,9, CC: % 47,4 ve TT: % 9,6 olarak bulunmuştur. MTHFR

A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları ise sırasıyla; AC: % 43,7, AA: % 46,3 ve CC: % 10 olarak bulunmuştur. Ayrıca MTHFR C677T gen polimorfizminde T allelinin frekansı %33,34 bulunmuşken; MTHFR A1298C gen polimorfizminde C allelinin frekansı %33,16 olarak bulunmuştur. Çalışmada C677T/A1298C heterozigot bileşimlerinin frekansları Kanada (% 15), Amerika (% 17), Hollanda (% 20) ile karşılaştırıldığında Türkiye’de (% 21,6) en yüksek oranda bulunmuştur.

Dikmen ve ark. (11) gerçekleştirmiş oldukları bir çalışmada akut inme hastalarında MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri genotip ve allel sıklıklarını belirlemek ve bu genotipler ile plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. 203 akut inmeli hasta ve 55 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma sonucunda akut inme hastaları ve hasta alt grupları ile kontrol grubu arasında C677T ve A1298C genotipleri ile 677T-C ve 1298A-C allel sıklıkları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak plazma total homosistein artışının en fazla iskemik inmeli hasta grubu ile iskemi hasta alt grubunun 677TT ve 1298AA genotiplerinde olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre; inme oluşumunda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinin direk etkilerinin olmadığı ancak inme oluşumunda risk faktörü olan homosistein artışına C677T gen polimorfizminin A1298C gen polimorfizmine oranla etkisinin daha fazla olduğu bulunmuştur.

Sazcı ve ark. (50) tarafından Kafkasyalı Türk populasyonunda 92 iskemik inme, 28 hemorajik inme olmak üzere toplam 120 inme hastası ve 259 sağlıklı kontroller arasında yapılan bir çalışmada MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinin hemorajik ve iskemik inme için genetik risk faktörleri oldukları belirlenmiştir.

Yin ve ark. (54) Japonya’da 685 kolorektal kanserli hasta grubu ve 778 kontrol grubu olmak üzere toplam 1463 kişi ile gerçekleştirdikleri çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizminin 677TT ve MTHFR A1298C gen polimorfizminin 1298CC genotipiyle kolorektal kanser arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Sabbagh ve ark. (51) Lübnan’da 205 sağlıklı bireyle gerçekleştirdikleri çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizmi için genotip dağılımları CC: % 65,3, CT: % 30,8 ve TT: % 3,9 olarak bulunmuştur. MTHFR A1298C gen polimorfizmi için ise genotip dağılımları AC: % 50,2, AA: % 25,9 ve CC: % 23,9 olarak bulunmuştur. Sonuçta şimdiye kadar diğer populasyonlarla karşılaştırıldığında MTHFR A1298C gen polimorfizm prevalansının en yüksek Lübnanlılarda olduğu gözlenmiştir.

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Serebrovasküler hastalığı olanlarda serum homosistein düzeyleri yükselmektedir. Şiddetli serum hiperhomosisteinemi düzeyleri ( $\geq 100\mu\text{mol/L}$ ) ile serebral tromboemboli

oluşması arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Orta hiperhomosisteinemi ise (20-100 µmol/L) vasküler risk faktörü olabileceği gibi, tıkaçıcı damar hastalıklarına, kanser ve serebral hastalıklara yol açabilmektedir (17).

Yapılan bir çalışmada, serebrovasküler hastalıkların % 42'sinde hiperhomosisteinemi olduğu bulunmuştur (17). Son yıllarda yapılmış çalışmalarda yükselmiş homosistein seviyesi ve serebral infarkt arasında önemli bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda da plazma total homosistein düzeylerinin damar hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

Genellikle yüksek homosistein durumunun endotelial disfonksiyonu uyardığı kabul edilmektedir. Bu nedenle artmış homosistein düzeyleri ya koagülatif etkisi yoluyla iskemik inme ya da mikroanevrizmaların parçalanması yoluyla hemorajik inme neden olabilir. Artmış homosistein durumu başlangıçta iskemik inme, daha sonra da hemorajik inme neden olabilir (50).

Önceki birçok çalışmada hiperhomosisteineminin iskemik inmenin ortaya çıkmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Hiperhomosisteinemi özellikle serebrovasküler hastalıklar, periferik vasküler, koroner ve tromboz gibi rahatsızlıklar için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Genetik olarak homosisteinürinin de sistation β sentaz eksikliğine neden olarak erken yaşta inme neden olduğu belirtilmiştir ancak inmenin artmış plazma homosistein düzeyleri tarafından etkilenip etkilenmediği tam anlaşılmamıştır.

Bir meta-analiz çalışmasında yüksek homosistein düzeylerinin ölümcül ve ölümcül olmayan aterosklerotik vasküler hastalıkların riskini arttırdığı bulunmuştur. Koroner arter hastalarıyla yapılmış başka bir çalışmada, plazma homosistein düzeyleri 15 µmol/L'den daha yüksek olduğunda koroner arter riskinin 2.1-2.4 kez arttığı gözlenmiştir.

Türkiye'deki benzer bir çalışmada da prematür infarkt ve koroner arter hastalığının homosisteinde artışa yol açtığı bulunmuştur. Yapılan klinik bir çalışmada artmış homosistein düzeylerinin aterosklerotik damar hastalıkları, arteriyel ve venöz tromboembolizm, serebral ve periferik arteriyel hastalıkları olan hastalarda bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Plazma total homosistein düzeylerinin hipertansiyon hastalarında ve hipertansiyonu ya da diyabeti olan inme hastalarında artmış olduğu bulunmuştur. Plazma homosistein düzeyleri hipertansiyon ya da diyabeti olmayan strok hastalarında yüksek olduğu için, plazma homosistein düzeyinin hipertansiyon ya da diyabetes mellitustan bağımsız bir inme risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi, plazma total homosistein seviyesi ile ilişkilidir. Genelde yapılan çalışmalarda TT genotipinin görüldüğü bireylerde plazma total homosistein düzeyleri CT ve CC genotiplerine göre anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. Polimorfizmde 677CC genotipi ile 677TT ve 677CT genotipleri karşılaştırıldığında MTHFR enzim aktivitesi yaklaşık olarak sırasıyla % 65 ve % 30 oranlarındadır (11).

İskemik inme hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda MTHFR C677T gen polimorfizmi için 677TT genotipinde, CT ve CC genotiplerine oranla plazma total homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise C677T genotipleri arasında homosistein değeri bakımından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Özellikle en yüksek homosistein düzeylerinin TT genotipli hasta içeren iskemik hasta alt grubunda olduğu görülmüştür. Artan homosistein düzeyi koagülasyon olayında görev alan faktör V, X ve XII'nin aktivasyonunu hızlandırır, arteriyel trombozise katkıda bulunarak büyük ve küçük damar aterosklerozisine yatkınlık ile ortaya çıkan SVH'a neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmanın aksine C677T genotip dağılımının plazma total homosistein düzeyini etkilemediğini belirten bir çalışma da vardır (11).

İnme geçirmiş olsa da olmasa da MTHFR C677T gen polimorfizminin 677TT homozigot mutant genotiplerine sahip bireyler serebrovasküler, kardiyovasküler olaylara daha yatkındır. Bu yüzden de bu bireylerin yaşam boyunca homosistein düzeylerini etkileyecek olan risk faktörlerini kontrol altında tutmaları gerekmektedir (9).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için homozigot genotipe sahip olan bireylerde folik asit eksikliği olması halinde yüksek plazma total homosistein düzeylerine rastlanmaktadır. Bu durum, çevresel faktörlerin genetik vasküler risk faktörleri üzerine etkisini gösteren bir örnektir (2).

Yapılan bir başka çalışmada ise MTHFR C677T gen polimorfizmi için heterozigot 677CT ve homozigot mutant 677TT genotiplerinde, MTHFR enzim aktivitesinin homozigot 677CC genotipine göre önemli derecede düşük olduğu bulunmuştur (16).

Önceki çalışmalarda yüksek plazma total homosistein düzeylerinin MTHFR C677T gen polimorfizmi için sadece iskemik inme ile değil aynı zamanda hemorajik inme ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (50).

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi, homosistein düzeylerinin belirlenmesi açısından MTHFR C677T gen polimorfizmine göre daha az etkilidir (48).

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizminin homosistein düzeyine etkisi üzerine yaptıkları bir çalışmada 1298CC homozigot genotipine sahip bireylerde plazma total homosistein düzeyinin artmadığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da MTHFR A1298C gen polimorfizminin tek başına homosistein düzeyine etkisinin görülmediği bildirilmiştir (11).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinde genotiplerin birlikte heterozigot olduğu durumda, MTHFR enzim aktivitesi, her iki genotipin normal homozigot olduğu durumdaki enzim aktivitesine göre %50-60 daha azdır. 677CC/1298CC genotiplerine sahip bireylerde plazma total homosistein düzeyleri 677CC/1298AA genotipli bireylere göre daha düşüktür (48).

Yapılan bir çalışmada ise MTHFR C677T genotip dağılımlarının plazma total homosistein düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada MTHFR A1298C gen polimorfizmi için 1298CC homozigot genotipinin artmış homosistein düzeyleri ile doğrudan ilişkili olmadığı bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada iskemik inme hastalarında homosistein düzeylerinin 677TT/1298AA genotiplerinde anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada da 677CT/1298AC genotiplerinde homosistein düzeyleri 677CT/1298AA genotiplerinden anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır (11).

İskemik inme alt grupları ile yapılan bir çalışmada hasta yaşı; iskemik inme alt tipleri olan büyük damar, küçük damar ve hemorajik tipte istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur. Sistolik kan basıncının GİA ve kardiyembolizm tiplerine göre hemorajik tiplerde, diastolik kan basıncının GİA ve küçük damar hastalığı tiplerine göre hemorajik tiplerde önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Homosistein düzeyleri; kardiyembolizm ve hemorajik tiplere göre küçük damar hastalığında önemli derecede yüksek bulunmuştur. Trigliserid düzeyleri ise; büyük damar hastalığı, hemorajik tip ve kardiyembolizm tiplerine göre daha yüksek, hemorajik tipe göre de kardiyembolizm tipinde önemli derecede yüksektir. Yapılan bir başka çalışmada ise kardiyembolizm tiplerinde yaş faktörü, büyük damar tiplerinde ise erkek cinsiyeti, inme hikayesi ve kolesterol düzeylerinin diğer tiplere göre önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (48).

Bizim çalışmamız iskemik inme tanısı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda iskemik inme oldukları saptanan 82 iskemik inmeli hastadan oluşan hasta grubu ile 92 kişiden oluşan kontrol grubunu içermektedir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında CALCA (T692C, -1786 T>C ve -624 (T/C)) ve MTHFR (C677T ve A1298C) gen polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeylerinin ilişkisi incelendi. Ayrıca hasta grubu büyük arter hastalığı, küçük arter hastalığı, kardiyemboli, sebebi belirlenemeyenler ve diğer sınıflandırılmayanlar olmak üzere beş alt gruba ayrıldı. Alt grupların herbiri ile de CALCA, MTHFR gen polimorfizmleri genotip dağılımları ve plazma total homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. İskemik inme tanısı almış olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında kadınlarda, erkeklerde ve genel olarak yaş,

hipertansiyon, diyabetes mellitus, geçirilmiş SVH, sigara, alkol, kalp hastalıkları, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL klinik bulguları karşılaştırılmıştır.

Hasta alt grupları (büyük arter hastalığı, küçük arter hastalığı, kardiyemboli, sebebi belirlenemeyenler ve diğer sınıflandırılmayanlar) ile klinik bulgular karşılaştırıldı.

Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin görüldüğü 42 hasta (% 51), CT genotipinin görüldüğü 36 hasta (% 44) ve CC genotipinin görüldüğü 4 hasta (% 5) bulundu. Kontrol grubunda ise TT genotipinin görüldüğü 49 kişi (% 53), CT genotipinin görüldüğü 40 kişi (% 44) ve CC genotipinin görüldüğü 3 kişi (% 3) saptandı. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 120 (% 73) değeri bulunmuşken, C alleli için 44 (% 27) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T alleli 138 (% 75) olarak bulunmuşken C alleli 46 (% 25) olarak bulunmuştur. İskemik inmeli hasta grubu ve kontrol grubunun TT, CT ve CC genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir farklılık görülmedi. İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında CALCA T692C genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,853)

Calcitonin related polypeptide alpha -1786T>C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipine sahip 46 hasta (% 56), CT genotipine sahip 32 hasta (% 39) ve CC genotipine sahip 4 hasta (% 5) bulunmuşken, kontrol grubunda TT genotipine sahip 49 kişi (% 53) , CT genotipine sahip 40 kişi (% 44) ve CC genotipine sahip 3 kişi (% 3) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 124 (% 76) değeri bulunmuşken, C alleli için 40 (% 24) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 138 ( % 75) olarak bulunmuşken, C allel değeri 46 (% 25) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -1786 T>C genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,758)

Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda TT genotipinin gözlendiği 45 hasta (% 55), CT genotipinin gözlendiği 31 hasta (% 38) ve CC genotipinin gözlendiği 6 hasta (% 7) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TT genotipinin gözlendiği 53 kişi (% 58), CT genotipinin gözlendiği 34 kişi (% 37) ve CC genotipinin gözlendiği 5 kişi (% 5) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 124 (% 76) değeri bulunmuşken, C alleli için 40 (% 24) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 140 (%76) olarak bulunmuşken, C allel değeri 44 (% 24) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genel olarak genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve

kontrol grupları arasında CALCA -624 (T/C) genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,857)

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda CC genotip dağılımına sahip 41 hasta (% 50), CT genotip dağılımına sahip 30 hasta (% 37) ve TT genotip dağılımına sahip 11 hasta (% 13) bulunmuşken; kontrol grubunda CC genotip dağılımına sahip 35 kişi (% 38), CT genotip dağılımına sahip 44 kişi (% 48) ve TT genotip dağılımına sahip 13 kişi (% 14) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda T alleli için 52 (% 32) değeri bulunmuşken, C alleli için 112 (% 68) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise T allel değeri 70 (% 38) olarak bulunmuşken, C allel değeri 114 (% 62) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p:0,256)

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta grubunda AC genotip dağılımının gözlendiği 58 hasta (% 71), AA genotip dağılımının gözlendiği 15 hasta (% 18) ve CC genotip dağılımının gözlendiği 9 hasta (% 11) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise AC genotip dağılımının gözlendiği 51 kişi (% 55), AA genotip dağılımının gözlendiği 33 kişi (% 36) ve CC genotip dağılımının gözlendiği 8 kişi (% 9) bulunmuştur. Allel frekanslarına bakıldığında hasta grubunda A alleli için 88 (% 54) değeri bulunmuşken, C alleli için 76 (% 46) değeri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise A allel değeri 117 (% 64) olarak bulunmuşken, C allel değeri 67 (% 36) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımları karşılaştırıldığında MTHFR A1298C gen polimorfizmi için AC ve CC genotip dağılımları bakımından önemli bir fark olmadığı halde AA genotip dağılımları bakımından önemli bir fark olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde de genel olarak hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (p:0,035)

Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri bakımından önemli bir fark gözlenmedi. İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Hasta alt gruplarının CALCA T692C gen polimorfizmi genotip dağılımları ile karşılaştırılmasında genel olarak ve kadınlarda anlamlı bir fark gözlenmediği halde (p>0,05), erkeklerde anlamlı bir fark gözlenmiştir (p<0,05).

Hasta alt gruplarının CALCA -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımları ile karşılaştırılmasında genel olarak ve kadınlarda anlamlı bir fark gözlenmediği halde ( $p>0,05$ ), erkeklerde anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Hasta alt gruplarının CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımları ile karşılaştırılmasında genel olarak, kadınlarda ve erkeklerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının MTHFR C677T gen polimorfizmi genotip dağılımları ile karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının MTHFR A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları ile karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının herbiri ile CALCA gen polimorfizmlerinin kadınlar ve erkekler arasındaki karşılaştırılmalarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının herbiri ile MTHFR gen polimorfizmlerinin kadınlar ve erkekler arasındaki karşılaştırılmalarında büyük arter hastalığı, küçük arter hastalığı, kardiyoemboli ve sebebi belirlenemeyenler için anlamlı bir fark gözlenmediği halde ( $p>0,05$ ), diğer sınıflandırılmayanlarda MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca MTHFR A1298C genotip dağılımlarına bakıldığında kadınlarda ve erkeklerde sadece AC genotipinin gözlendiği, AA ve CC genotiplerine rastlanmadığı görülmüştür.

Hasta ve kontrol grupları için klinik bulgular ile CALCA gen polimorfizmlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grupları için klinik bulgular ile MTHFR gen polimorfizmlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Plazma total homosistein düzeyleri ile hasta ve kontrol gruplarının klinik bulgularının genel olarak karşılaştırılmasında HDL değerlerinin anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Hasta alt gruplarının herbiri ile plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılmasında plazma total homosistein düzeyi bakımından anlamlı bir alt grup gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt grupları için CALCA gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt grupları için MTHFR gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Güldiken ve ark. (44) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirdikleri bir çalışmada CALCA T692C gen polimorfizminin migren hastalığı için genetik bir risk faktörü



olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu polimorfizmin iskemik inme hastalarında genetik bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

Wedemeyer ve ark. (14) tarafından Almanya’da yapılan bir çalışmada, kalça artroplastisinin aseptik gevşemesi üzerine CALCA -1786 T>C gen polimorfizminin etkisi incelenmiş ve bu durum üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bizim iskemik inmeli hastalarla gerçekleştirdiğimiz çalışmada da bu polimorfizmin iskemik inme için genetik bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

Sutherland ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada CALCA geninin promoter bölgesinde yer alan CALCA -624 (T/C) polimorfizminin genotip dağılımlarının migren hastalığı için risk faktörü olup olmadığı incelenmiştir. Bizim çalışmamızda da iskemik inme hastaları için polimorfizmin genetik bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

Cronin ve ark. (46) yaptıkları çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizmi ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki olduğu, bizim Trakya Bölgesi’ndeki iskemik inmeli hastalar ile gerçekleştirdiğimiz çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizminin hasta alt gruplarından diğer sınıflandırılmayanlar grubu için genetik bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizminin allel frekansları farklı popülasyonlar arasında etnik ve bölgesel olarak çeşitlilik göstermektedir. Meksikalılar, Çinliler, Kolombiyalılar, Polonyalılar ve Güney Avrupalılarda anlamlı sonuçlar bulunmuşken; Afrikalılar ve Afrikalı Amerikanlarda anlamlı sonuçlar bulunamamıştır (51,52). Güney Kore, Japonya ve Tayvan’ın da içinde yer aldığı Güneydoğu Asya ülkelerinde TT homozigot genotipinin yüksek oranda gözleendiği saptanmıştır (51,53). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli hasta grubunda en fazla CC homozigot genotipinin gözleendiği ve C allel frekansının yüksek olduğu saptanmıştır.

Sazci ve ark. (50) tarafından yapılmış çalışmada MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinin iskemik inme ile ilişkisinin olmadığını saptamışlardır. Ancak bizim çalışmamızda MTHFR C677T gen polimorfizminin diğer sınıflandırılmayan hasta alt grubu için, MTHFR A1298C gen polimorfizminin ise Trakya Bölgesi’ndeki iskemik inmeli hastalar için genetik bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Önceki birçok çalışmada hiperhomosisteineminin iskemik inmenin ortaya çıkmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Hiperhomosisteinemi özellikle seerbrovasküler hastalıklar, periferel vasküler, koroner ve tromboz gibi rahatsızlıklar için bir risk faktörü olarak bilinmektedir Genetik olarak homosisteinürinin de sistasyonin  $\beta$  sentaz eksikliğine neden olarak erken yaşta inmeye neden olduğu belirtilmiştir ancak inmenin artmış plazma homosistein düzeyleri tarafından etkilenip etkilenmediği tam anlaşılmamıştır. Bizim

çalışmamızda da plazma total homosistein düzeylerinin iskemik inme hastalığı için genetik bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Ayrıca hasta alt grupları için plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA ve MTHFR gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere yapılan birtakım çalışmalarda CALCA ve MTHFR gen polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişki için değişik sonuçlar bulunmuştur. Bu genetik çalışmalardaki çeşitliliğin etnik farklılıklardan veya hasta ve kontrol grupları için farklı seçim kriterlerinin olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda iskemik inme tanısı konmuş olan 82 kişiden oluşan hasta grubu ile 92 kişiden oluşan kontrol grubu için CALCA ve MTHFR gen polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; iskemik inmeli hasta ve kontrol grupları arasında CALCA T692C polimorfizmi genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,853).

Calcitonin related polypeptide alpha -1786T>C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -1786 T>C genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,758).

Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; hasta ve kontrol grupları arasında CALCA -624 (T/C) genotip dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p:0,857)

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak MTHFR (C677T) genotip dağılımları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p:0,256)

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; hasta ve kontrol grupları arasında A1298C gen polimorfizmi için istatistiksel olarak AC ve CC genotip dağılımları bakımından önemli bir fark olmadığı halde AA genotip dağılımları bakımından önemli bir fark olduğu saptanmıştır (p:0,035).

Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak da değerlendirildiğinde plazma total homosistein düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının CALCA T692C ve CALCA -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile karşılaştırılmasında genel olarak ve kadınlarda anlamlı bir fark gözlenmediği halde ( $p>0,05$ ), erkeklerde anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). CALCA -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımları ile karşılaştırmada ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının MTHFR C677T ve MTHFR A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile karşılaştırılmasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının herbiri ile CALCA gen polimorfizmlerinin kadınlar ve erkekler arasındaki karşılaştırmalarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta alt gruplarının herbiri ile MTHFR gen polimorfizmleri kadın ve erkek hastalar için karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadığı halde ( $p>0,05$ ), diğer sınıflandırılmayanlar alt grubunda MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca MTHFR A1298C genotip dağılımlarına bakıldığında kadınlar ve erkeklerde sadece AC genotipinin gözleendiği, AA ve CC genotiplerine rastlanmadığı görülmüştür.

Hasta ve kontrol grupları için klinik bulgular açısından CALCA ve MTHFR gen polimorfizmleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Plazma total homosistein düzeyleri ile hasta ve kontrol gruplarının klinik olarak genel olarak karşılaştırılmasında HDL değerlerinin anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Hasta alt grupları için plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA ve MTHFR gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Bizim çalışmamız ile birlikte, literatürdeki pek çok çalışmada CALCA ve MTHFR gen polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişki bakımından farklı sonuçlar saptanmıştır. Bu genetik çeşitliliğin etnik farklılıklardan, farklı bölgelerde ya da aynı bölgenin farklı yerleşim birimlerinde yaşanmasından veya seçilen popülasyondaki hasta-kontrol grupları seçim kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. İleride iskemik inme hastası ve kontrol grupları için sayıların artırılması ve çalışmanın farklı coğrafik bölgelerde, farklı etnik gruplarla da aynı genlerle veya farklı genlerin eklenmesiyle bu genlerde meydana gelen polimorfizmler açısından değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. İskemik inme gelişmesinde etkili olabilecek olan genlerin bilinmesi sayesinde bu hastalığa

ilişkin yeni ilaçlar geliştirilebilecektir. İskemik inme hastalığına kişisel genetik yatkınlığın belirlenmesi sonucunda zamanında ve etkin koruyucu tedbirler alınabilecektir.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı Trakya Bölgesi'ndeki iskemik inme hastalarında calcitonin related polypeptide alpha, metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarını ve bu polimorfizmlerin plazma total homosistein düzeyleri ile ilişkisini araştırmaktır. Biz bu polimorfizmlerin iskemik inme hastalığı için genetik bir risk faktörü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışma 82 iskemik inmeli hasta ve 92 kontrol içermektedir. Calcitonin related polypeptide alpha ile metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri, polimeraz zincir reaksiyonu ve sonrasında restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda Trakya Bölgesi'nde metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizminin iskemik inme için genetik risk faktörü olduğu, calcitonin related polypeptide alpha T692C, calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C polimorfizmlerinin hasta alt gruplarında sadece erkekler için, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizminin ise diğer sınıflandırılmayan alt grubu için genetik risk faktörü olduğu bulunmuştur.

Sonuçlar hasta-kontrol grupları ve hasta alt grupları için plazma total homosistein düzeyleri ile CALCA, MTHFR gen polimorfizimleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İskemik inme, calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmi, metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi, plazma total homosistein.

# **INVESTIGATION OF CALCA, MTHFR GENE POLYMORPHISMS AND PLASMA TOTAL HOMOCYSTEINE LEVELS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE**

## **SUMMARY**

The aim of this study was to investigate the genotype distributions of calcitonin related polypeptide alpha, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their associated with plasma total homocysteine levels in ischemic stroke patients in Trakya Region. We aimed to determine whether these polymorphisms are genetic risk factor for ischemic stroke.

The study involved 82 patients with ischemic stroke and 92 control subjects. The calcitonin related polypeptide alpha and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms were identified using polymerase chain reaction and followed by restriction fragment length polymorphism methods.

This case-control study show that methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism was genetic risk factor for ischemic stroke and calcitonin related polypeptide alpha T692C, -1786 T>C (for men in subgroups), C677T were genetic risk factors (for unclassified patient subgroup) in Trakya Region.

The results showed no significant difference between plasma total homocysteine levels and CALCA, MTHFR gene polymorphisms for patient-control group and patient subgroup.

**Key Words:** Ischemic stroke, calcitonin related polypeptide alpha gene polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, plasma total homocysteine



## KAYNAKLAR

1. Bozkurt M. Serebrovasküler Hastalıklarda Metabolik Sendrom (tez). İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2008.
2. Kuserli F. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 4G/5G Gen Polimorfizminin İskemik İnme Riski Üzerine Etkisi (tez). Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi;2009.
3. Yıldırım B. Akut Serebrovasküler Hastalıklar ve Tiroid Fonksiyon Bozuklukları İlişkisi (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2008.
4. Küçükcarabacı B. Akut Strok ile Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-1 (PAI-1) Geni 4G/5G Polimorfizmi ve PAI-1 Enzim Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması (tez). Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi;2007.
5. Sutherland HG, Buteri J, Menon S, Haupt LM, MacGregor EA, Lea RA, et al. Association study of the calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) and the receptor activity modifying 1 (RAMP1) genes with migraine CGRP. *Gene* 515 2013; 187–192.
6. Udayasankar A. Calcitonin Gene-Related Peptide and Migraine: Implications for Therapy (Dissertation). Rotterdam: Erasmus University;2004.
7. Özcan Ö. Türk Populasyonunda Gastrointestinal Sistem Kanseri Olgularında Fosfatidilinositol-3-kinaz Katalitik Alfa (PIK3CA) Gen Mutasyonları ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) C677T Polimorfizminin İncelenmesi (tez). Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi;2009.
8. Menona S, Buteria J, Roya B, Murrella M, Quinlana S, MacMillanb JC, et al. Association study of calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) gene polymorphism with migraine. *Brain res* 1378 2011;119-124.
9. Gülyaz FG. İnme Hastalarında Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizminin Etkisi (tez). İstanbul: Marmara Üniversitesi;2008.
10. Yıldız G. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trombofililer (tez). İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2009.

11. Dikmen M, Gülel B, Güneş HV, Gücüyener D, Değirmenci İ, Özdemir G, et al. Akut inme hastalarında risk faktörü olan homosistein düzeyine MTHFR gen polimorfizmlerinin etkisi. *KMJ* 2004;5:55-61.
12. Buervenich S, Xiang F, Sydow O, Jönsson EG, Sedvall G. C, Anvret M, et al. Identification of Four Novel Polymorphisms in the Calcitonin/a-CGRP (CALCA) Gene and an Investigation of Their Possible Associations With Parkinson Disease, Schizophrenia, and Manic Depression. *Mutation in Brief* 416 2001.
13. Xin-lin L, Tian-lun Y, Xiao-ping C, Yuan-jian L. Association of CALCA Genetic polymorphism with essential hypertension. *Chin Med J* 2008; 121(15):1407-1410.
14. Wedemeyer C, Kauther MD, Hanenkamp S, Nüchel H, Bau M, Siffert W, et al. BCL2-938C>A and CALCA-1786T>C polymorphisms in aseptic loosened total hip arthroplasty. *Eur J Med Res* 2009;14:250-255.
15. Karabacak E, Aydın E, Özcan O, Dogan B, Gultepe M, Cosar A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(3):697-702.
16. Dikmen M. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin moleküler biyolojisi ve hastalıklarla ilişkisi. *KMJ* 5;2004.
17. Tuğrul M. Periferik Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetik Hastalarda Açlık Plazma Homosistein Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (tez). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2007.
18. Yıldırım M. Resimli Sistemik Anatomi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi;2013.
19. Sara Zarko B, Bakaç G. Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi;2009.
20. Yılmaz S. Damar Hastalıkları;2009.
21. Şahan M. İskemik İnme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Akut Faz Reaktanları ve Sitokin Düzeyleri ile Kısa Dönem Mortalite Arasındaki İlişki (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi;2009.
22. Derle Çiftçi E. Vasküler Risk Faktörleri Bulunan Asemptomatik ve Semptomatik Hastalarda Aspirin Direnci ve Trombosit Glikoprotein IIIa Gen Polimorfizminin Rolü (tez). Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi;2007.
23. Öztürk Ş. Serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri-dünya ve Türkiye perspektifi. *Turk J Geriatr* 2009;13(1):51-8.
24. Nasir AS et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neurology India* sep-oct 2009; 57-5. In: Duman T, Dede HÖ. İnmeyle ilgili prognostik faktörler: Hastaya ait faktörlerin gözden geçirilmesi. *Turk J CeVD* 2010;16:1;7-16.

25. Müdüroğlu A. Aterosklerotik Strok Oluşumu ile İnterlökin 15 Gen Polimorfizminin İlişkisinin Araştırılması (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi;2008.
26. Tekin M. Strok Fizyopatolojisinde Neler Oluyor? Acıbadem Hemşirelik Dergisi 2014;sayı 70.
27. Demir A. Akut İskemik İnme Geçiren Genç Yaş Grubundaki Hastalarda Risk Faktörleri ve Etiyolojik Sebeplerin Retrospektif İncelenmesi (tez). İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2006.
28. Teke Z, Kabay B, Özden A. İskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi PMJ 2008;1:65-72.
29. Goodman MT, Ferrell R, McDuffie K, Thompson PJ, Wilkens LR, Bushley AW, et al. Calcitonin gene polymorphism CALCA-624 (T/C) and ovarian cancer. Environ Mol Mutagen 2005;46:53-58.
30. Çetintaş VB, Avcı ÇB, Süslüer SY, Eroğlu Z, Gündüz C. Meta-analiz: Türk toplumunda MTHFR c.677C>T polimorfizmi ve kanser ilişkisi. EMJ 2012;51(4):221-228.
31. İzmirli M, Aldemir Ö, Gögebakan B, Alptekin D. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ile ilintili olduğu düşünülen hastalıklara dair Türk popülasyonundaki çalışmalar. DMJ 2014;41(1):244-256.
32. Gariglio L, Riviereb S, Moralesb A, Porcilea R, Potenzonia M, Fridmanb O. Comparison of homocysteinemia and MTHFR 677CT polymorphism with Framingham coronary heart risk score. Arch Cardiol Mex. (2014); p8.
33. Pingping L, Chao Q. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: A meta-analysis. Gene 535 2014;359–364.
34. Zhao M, Li X, Xing C, Zhou B. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms with Colorectal Cancer Risk: A meta-analysis 2013 Biomed Reports 1:781-791.
35. Cristina de OliveiraI K, BiancoI B, VerreschiI TN, GuedesI AD; GaleraIII BB, et al. Prevalence of the polymorphism MTHFR A1298C and not MTHFR C677T is related to chromosomal aneuploidy in Brazilian turner syndrome patients. Arq Bras Endocrinol Metab 2008.
36. Oral B. Laktik Asit Bakterilerinde Tür İçi ve Türler Arası Ayrımında 16S-Ardr Tekniğinin Değerlendirilmesi (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi;2010.
37. Akçay F. İnsan Serum Paraoksonaz Enzimi (Pon 1) 192 Gln-Arg Gen Polimorfizminin Belirlenmesi (tez). Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi;2006.
38. Life Technologies (US). PureLink genomic DNA isolation protocol of invitrogen medical research corporation. New York: 2012.

39. Institute for health and consumer protection somma M, Querci M. Gıda örneklerinde genetiği değiştirilmiş organizma analizleri bölüm 6; Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR). JRJ European Commission p:9,10.
40. Alkanlı N. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Gen Polimorfizmlerinin Türk Kadınlarda Görülen Preeklampsi İle İlişkisi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fköltesi;2007.
41. Ay A. Hipertansiyonlu Hastalarda Anjiyotensinojen M235T/T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fköltesi;2007.
42. Morita A, Nakayama T, Soma M, Mizutani T. Association between the calcitonin-related peptide alpha (CALCA) gene and essential hypertension in Japanese subjects. *Am J Hypertens* 2007;20:527-532.
43. Magana JJ, Gomez R, Cisneros B, Casas L, Castorena F, Miranda A, et al. Association of the CT gene (CA) polymorphism with BMD in osteoporotic Mexican women. *Clin Genet* 2006;70:402-408.
44. Guldiken B, Sipahi T, Guldiken S, Ustundag S, Budak M, Turgut N, et al. Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in Turkish patients with ischemic stroke. *Mol Biol Rep* 2009;36,1539–1543.
45. Tang M, Wang SQ, Liu BJ, Cao Q, Li B, Li PC, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and tumor risk: Evidence from 134 case-control studies. *Mol Biol Rep* 2014;11033-3337-9.
46. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677 T allele with risk of ischemic stroke: Evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke* 36 2005;7,1581–7.
47. Klerk M, et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis *JAMA* 2002;288(16),2023–2031.
48. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye klinikleri J Med Sci* 2004;24:645-52.
49. Lewis S. J, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: Does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* 2005.
50. Sazci A, Ergul E, Tuncer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C. *Brain Res Bull.* 2006;71:45-50.
51. Sabbagh AS, Mahfoud Z, Taher A, Zaatari G, Daher R, Rami AR. High M Prevalence of MTHFR gene A1298C polymorphism in Lebanon *Genetic Testing.* 2008;12(1):75-80.
52. Woo SJ, Kim JY, Kim DM, Park SS, Ko HS, Yoo T. Investigation of the association between 677C>T and 1298A>C 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and normal-tensio glaucoma. *Eye (Lond)* 2009;23(1):17-24.

53. Moczulski D, Fojcik H, Zukowska-Szzechowska E, Szydłowska I, Grzeszczak W. Effects of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene on the genetic predisposition for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1535–40.
54. Yin G, Kono S, Toyomura K, Hagiwara T, Nagano J, Mizoue T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and colorectal cancer: The Fukuoka colorectal cancer study. *Cancer Sci* 2004;95:11/913.
55. Zhang D, Zhou Y, Han L, Ji H, Li Jia. The effect of MTHFR C677T polymorphism on Type 2 diabetes mellitus with vascular complications in Chinese Han population: A meta-analysis. *Endocr J* 2014;0071.

## RESİMLEMELER LİSTESİ

ŞEKİLLER	Sayfa
Şekil 1. Arkus aorta ve dalları.....	4
Şekil 2. Serebral dolaşım.....	5
Şekil 3. Otoregülasyon mekanizması.....	6
Şekil 4. Kalıcı inme ve geçici iskemik atak.....	7
Şekil 5. İskemik inme.....	11
Şekil 6. Pnombra alanı.....	15
Şekil 7. Büyük damar hastalığı.....	21
Şekil 8. Kardiyembolik İnme.....	23
Şekil 9. İnsan calcitonin related polypeptide alpha geninin yapısı.....	25
Şekil 10. İnsan calcitonin related polypeptide alpha geni tarafından kodlanan kalsitonin ve calcitonin gene related peptide.....	25
Şekil 11. Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi etkisinde 5, 10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümü.....	28
Şekil 12. Metilentetrahidrofolat redüktaz metabolizması.....	28
Şekil 13. Metilentetrahidrofolat redüktaz geninin lokalizasyonu.....	29
Şekil 14. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T ve A1298C gen polimorfizmleri.....	31
Şekil 15. Homosisteinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları.....	32
Şekil 16. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi analizi.....	38

<b>Şekil 17.</b> Bir polimeraz zincir reaksiyonu döngüsü .....	42
<b>Şekil 18.</b> Deoksiribonükleik asitin polimeraz zincir reaksiyonu ile üstel olarak çoğaltılması .....	43
<b>Şekil 19.</b> Hasta ve kontrol deoksiribonükleik asit örneklerinin % 0.8'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	53
<b>Şekil 20.</b> Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	54
<b>Şekil 21.</b> Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	54
<b>Şekil 22.</b> Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	54
<b>Şekil 23.</b> Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	55
<b>Şekil 24.</b> Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin % 2'lik agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	55
<b>Şekil 25.</b> Calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi .....	56
<b>Şekil 26.</b> Calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	56
<b>Şekil 27.</b> Calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	56
<b>Şekil 28.</b> Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi.....	57

<b>Şekil 29.</b> Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi için hasta ve kontrol kesim ürünlerinin % 3,5'lük agaroz jelde yürütülmesi ve ultraviyole ışık altında görüntülenmesi .....	57
<b>Şekil 30.</b> Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	82
<b>Şekil 31.</b> Hasta grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	83
<b>Şekil 32.</b> Kontrol grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	83
<b>Şekil 33.</b> Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	84
<b>Şekil 34.</b> Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	84
<b>Şekil 35.</b> Hasta grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	85
<b>Şekil 36.</b> Kontrol grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	85
<b>Şekil 37.</b> Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	86
<b>Şekil 38.</b> Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	86
<b>Şekil 39.</b> Hasta grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	87



<b>Şekil 40.</b> Kontrol grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	87
<b>Şekil 41.</b> Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	88
<b>Şekil 42.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	89
<b>Şekil 43.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	90
<b>Şekil 44.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	91
<b>Şekil 45.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	91
<b>Şekil 46.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	92
<b>Şekil 47.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	92
<b>Şekil 48.</b> Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	93
<b>Şekil 49.</b> Hasta grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	94
<b>Şekil 50.</b> Kontrol grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	94

<b>Şekil 51.</b> Kontrol grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	95
<b>Şekil 52.</b> Hasta grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	95
<b>Şekil 53.</b> Hasta grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	96
<b>Şekil 54.</b> Kontrol grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	96
<b>Şekil 55.</b> Kontrol grubu için 15µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	97
<b>Şekil 56.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	98
<b>Şekil 57.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	99
<b>Şekil 58.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	99
<b>Şekil 59.</b> Büyük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	100
<b>Şekil 60.</b> Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	100
<b>Şekil 61.</b> Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	101

<b>Şekil 62.</b> Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	102
<b>Şekil 63.</b> Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	102
<b>Şekil 64.</b> Küçük arter hastalığı alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	103
<b>Şekil 65.</b> Kardiyemboli alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	104
<b>Şekil 66.</b> Kardiyemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	104
<b>Şekil 67.</b> Kardiyemboli alt grubu için 5-15µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	105
<b>Şekil 68.</b> Kardiyemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	105
<b>Şekil 69.</b> Kardiyemboli alt grubu için 5-15µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	106
<b>Şekil 70.</b> Kardiyemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile Calcitonin Related Polypeptide Alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	106
<b>Şekil 71.</b> Kardiyemboli alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	107
<b>Şekil 72.</b> Kardiyemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	107

<b>Şekil 73.</b> Kardiyoemboli alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	108
<b>Şekil 74.</b> Kardiyoemboli alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	108
<b>Şekil 75.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	109
<b>Şekil 76.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	109
<b>Şekil 77.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	110
<b>Şekil 78.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	110
<b>Şekil 79.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	111
<b>Şekil 80.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	111
<b>Şekil 81.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	112
<b>Şekil 82.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	112
<b>Şekil 83.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	113

<b>Şekil 84.</b> Sebebi belirlenemeyenler alt grubu için 15 µmol/L değeri üzerindeki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	114
<b>Şekil 85.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	114
<b>Şekil 86.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	115
<b>Şekil 87.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha - 624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	116
<b>Şekil 88.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	116
<b>Şekil 89.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar alt grubu için 5-15 µmol/L değerleri arasındaki plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	117

## TABLolar

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Kardiyembolizm açısından düşük ve yüksek risk oluşturan durumlar .....	22
<b>Tablo 2.</b> Calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri kesim sonuçları.....	37
<b>Tablo 3.</b> Metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri kesim sonuçları.....	37
<b>Tablo 4.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında klinik bulguların karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 5.</b> Kadın hasta ve kontrol grupları arasında klinik bulguların karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 6.</b> Erkek hasta ve kontrol grupları arasında klinik bulguların karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 7.</b> Hasta alt grupları arasında klinik bulguların değerlendirilmesi .....	50
<b>Tablo 8.</b> Büyük arter hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi .....	50
<b>Tablo 9.</b> Küçük arter hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi .....	51
<b>Tablo 10.</b> Kardiyemboli hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi.....	51

<b>Tablo 11.</b> Sebebi belirlenemeyenler hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi .....	52
<b>Tablo 12.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar hasta alt grubu için klinik bulguların değerlendirilmesi .....	53
<b>Tablo 13.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları.....	58
<b>Tablo 14.</b> Kadın hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları.....	59
<b>Tablo 15.</b> Erkek hasta ve kontrol gruplarına arasında calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmleri genotip dağılımları.....	59
<b>Tablo 16.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha - 1786 T>C gen polimorfizmleri için genotip dağılımları .....	60
<b>Tablo 17.</b> Kadın hasta ve kontrol gruplarına göre calcitonin related polypeptide alpha - 1786 T>C gen polimorfizmleri için genotip dağılımları .....	61
<b>Tablo 18.</b> Erkek hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmleri genotip dağılımları.....	61
<b>Tablo 19.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları.....	62
<b>Tablo 20.</b> Kadın hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri için genotip dağılımları .....	63
<b>Tablo 21.</b> Erkek hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmleri genotip dağılımları .....	63
<b>Tablo 22.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmleri genotip dağılımları.....	64
<b>Tablo 23.</b> Kadın hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	65
<b>Tablo 24.</b> Erkek hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	65
<b>Tablo 25.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	66
<b>Tablo 26.</b> Kadın hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları .....	67
<b>Tablo 27.</b> Erkek hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımları .....	68

<b>Tablo 28.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.....	68
<b>Tablo 29.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.....	69
<b>Tablo 30.</b> Kadın hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	69
<b>Tablo 31.</b> Erkek hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha T692C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	69
<b>Tablo 32.</b> Hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	70
<b>Tablo 33.</b> Kadın hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	70
<b>Tablo 34.</b> Erkek hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -1786 T>C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	70
<b>Tablo 35.</b> Hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	71
<b>Tablo 36.</b> Kadın hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	71
<b>Tablo 37.</b> Erkek hasta alt grupları ve calcitonin related polypeptide alpha -624 (T/C) gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	72
<b>Tablo 38.</b> Hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	72
<b>Tablo 39.</b> Kadın hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	73
<b>Tablo 40.</b> Erkek hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	73
<b>Tablo 41.</b> Hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	74
<b>Tablo 42.</b> Kadın hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	74
<b>Tablo 43.</b> Erkek hasta alt grupları ve metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	74
<b>Tablo 44.</b> Büyük arter hastalığı ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	75

<b>Tablo 45.</b> Küçük arter hastalığı ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	75
<b>Tablo 46.</b> Kardiyemboli ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	75
<b>Tablo 47.</b> Sebebi Belirlenemeyenler ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	76
<b>Tablo 48.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar ve calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	76
<b>Tablo 49.</b> Büyük arter hastalığı ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	76
<b>Tablo 50.</b> Küçük arter hastalığı ile metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	77
<b>Tablo 51.</b> Kardiyemboli ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması .....	77
<b>Tablo 52.</b> Sebebi belirlenemeyenler ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	77
<b>Tablo 53.</b> Diğer sınıflandırılmayanlar ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	78
<b>Tablo 54.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması .....	78
<b>Tablo 55.</b> Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında calcitonin related polypeptide alpha genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması.....	79
<b>Tablo 56.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması .....	79
<b>Tablo 57.</b> Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında metilentetrahidrofolat redüktaz genotip dağılımları ile klinik bulguların karşılaştırılması.....	80
<b>Tablo 58.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri ve klinik bulguların karşılaştırılması .....	80
<b>Tablo 59.</b> Kadın, erkek hasta ve kontrol grupları arasında plazma total homosistein düzeyleri ile klinik bulguların karşılaştırılması .....	81
<b>Tablo 60.</b> Plazma total homosistein düzeyleri ile calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	81



<b>Tablo 61.</b> Hasta alt grupları için calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma toral homosistein düzeylerinin karşılaştırılması .....	88
<b>Tablo 62.</b> Kadın, erkek hasta alt grupları için calcitonin related polypeptide alpha gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma toral homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.....	89
<b>Tablo 63.</b> Plazma total homosistein düzeyleri ile metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının karşılaştırılması.....	93
<b>Tablo 64.</b> Hasta alt grupları için metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmleri genotip dağılımları ile plazma toral homosistein düzeylerinin karşılaştırılması .....	97

## ÖZGEÇMİŞ

**Nevra ALKANLI**

**Doğum Tarihi:** 29.10.1979

### **EĞİTİM:**

**1985-1990** İstanbul, Bahçelievler İlköğretim Okulu

**1990-1993** İstanbul, Bahçelievler Ortaokulu

**1993-1996** İstanbul, Bahçelievler Lisesi

**1997-2000** Edirne, Trakya Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu Anestezi Bölümü

**2002-2007** Edirne, Trakya Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü

**2007-2009** Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Sağ. Kur. İşl. Ön Lisans Programı

**2008-2010** Edirne, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik AD Yüksek Lisans Programı

**2010-** Edirne, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik AD Doktora Programı

**2011-2013** Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi İşletme Lisans Programı

## YAYINLAR:

### Uluslararası Hakemli Dergi Makaleleri:

**Alkanlı N**, Sipahi T, K. Okman T, Sener S. Lack of Association between ACE I/D and AGTR1 A1166C Gene Polymorphisms and Preeclampsia in Turkish Pregnant Women of Trakya Region. Journal of Gynecology and Obstetrics pp. 49-53 2014.

### Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler:

**Alkanlı N**, Sipahi T, K. Okman T, Basak Ay A, Yukcu F, Sener S. “The association of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism and Preeclampsia in the Turkish Women”, 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress, Diyarbakır, Bildiri Özetleri CD (P-72), p:102, 2009.

Ay A, **Alkanlı N**, Sipahi T, Cicin I. “Investigation of The Role of MTHFR A1298C Gene Polymorphism in Colorectal Cancer” 3rd International Molecular Biology and Biotechnology Congress, International University of Sarajevo Bosnia and Herzegovina p: 32 June 02-06, 2014

### Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Başak A.A, Sipahi T, **Alkanlı N**, Yükçü F, Kılıç Okman T, Şener S. “eNOS İtron 4 VNTR Polimorfizminin Trakya Bölgesindeki Kadınlarda Görülen Preeklampsi ile İlişkisi”, 22. *Ulusal Biyofizik Kongresi*, Aydın, Bildiri Özetleri Kitabı, sf: 40-41, 2010.

Gülyaşar T, Sipahi T, **Alkanlı N**, Çakına S, Kılıç Okman T, Şener S. “Enos Glu298Asp Polimorfizminin Trakya Bölgesindeki Kadınlarda Görülen Preeklampsi İle İlişkisi” 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Aydın, Bildiri Özetleri Kitabı, sf:41, 2010.

**Alkanlı N**, Sipahi T, Kılıç Okman T, Başak A.A, Yükçü F, Şener S. “Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Gen Polimorfizminin Türk Kadınlarında Görülen Preeklampsi İle İlişkisi”, 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Aydın, Bildiri Özetleri Kitabı, sf: 57-58, 2010.

Yükçü F, Sipahi T, Ekiz Bilir B, Başak A.A, **Alkanlı N**, Güldiken S. “Tip II Diabetes Mellitus’lu Hastalarda Matriks Gla Proteininin G-7A Gen Polimorfizminin Araştırılması” 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Aydın, Bildiri Özetleri Kitabı, sf: 58-59, 2010.

**Alkanlı N**, Sipahi T, Yükçü F, Ekiz Bilir B, Güldiken S, Şener S. “Tip II Diabetes Mellitus’lu Hastalarda ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması” 23. Ulusal Biyofizik Kongresi, Edirne, Bildiri Özetleri Kitabı, sf: 58, 2011.

Başak A.A, Sipahi T, **Alkanlı N**, Güldiken B, Şener S. “Migren Hastalarında Anjiyotensinojen T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması” 24. Ulusal Biyofizik Kongresi, İstanbul, Bildiri Özetleri Kitabı, sf:52, 2012.

**Alkanlı N**, Sipahi T, Başak A.A, Kılıç Okman T, Şener S. “Anjiyotensinojen T174M Polimorfizminin Trakya Bölgesinde Yaşayan Türk Kadınlarında Görülen Preeklampsi ile İlişkisi” 24. Ulusal Biyofizik Kongresi, İstanbul, Bildiri Özetleri Kitabı, sf:96, 2012.

**Alkanlı N**, Sener S, Ay A, Kılıç Okman T, Sipahi T. “Anjiyotensinojen M235T Polimorfizminin Trakya Bölgesinde Yaşayan Türk Kadınlarında Görülen Preeklampsi ile İlişkisi” XXV. Ulusal Biyofizik Kongresi Özet Kitapçığı, 24-27 Eylül, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Eylül 2013.

Ay A, Sipahi T, **Alkanlı N**, Güldiken B, Şener S. ”Migrenli Hastalarda Anjiyotensinojen M235T Gen Polimorfizminin Araştırılması”. XXV. Ulusal Biyofizik Kongresi Özet Kitapçığı s.91, 24-27 Eylül, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Eylül 2013.

## **EKLER**

## Ek 1

<b>TRAKYA ÜNİVERSİTESİ</b>	<b>PROJE NO : 2013/13</b>
<b>BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ</b>	<b>PRJ NİTELİĞİ : Doktora</b>

### 1- PROJE BAŞLIĞI

İskemik İnmeli Hastalarda CALCA, MTHFR Gen Polimorfizmleri ile Plazma Total Homosistein Düzeylerinin Araştırılması

### 2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon ( İş )
Proje Yöneticisi :	Tammam SİPAHİ	Doç. Dr.	Tel: 22357642-1552
Araştırmacılar :	Nevra ALKANLI	Dok. Öğr.	Cep Tel:
	Babürhan GÜLTEKİN	Doç. Dr.	Fax:
	Arzu AY	Arş. Gör.	

### 3- PROJE BÜTÇESİ


Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir.	Fiyatı (TL)
<b>Ekonomik Kod</b>	
03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	17.185,00 TL
03.3 Yolluklar	
03.5 Hizmet Alımları	
03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri	7.145,00 TL
06.1 Mamul Mal Alımları	
<b>TOPLAM ÖDENEK</b>	<b>24.330,00 TL</b>

### 4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi:22.01.2013	4. I. Rapor Tarihi :05.08.2013	Sonuç : ..... (+/-)
2. Projenin Başlama Tarihi :04.02.2013	5. II. Rapor Tarihi :04.02.2014	Sonuç : ..... (+/-)
3.Projenin Bitiş Tarihi:04.02.2015	6. III. Rapor Tarihi : 04.08.2014	Sonuç : ..... (+/-)
4.Projenin Süresi: 24 Ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+/-)
	8.Sonuç Raporu Tarihi:04.02.2015	Sonuç : ..... (+/-)

### 5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

### 6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülmüştür.		
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.		
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.		
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.		
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.		
Adı ve Soyadı	İmza	Tarih
Proje Yöneticisi : Doç. Dr. Tammam SİPAHİ		05.02.2013

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Süleyman PIŞKİN  
Rektör Yardımcısı

Ek 2

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/197				
	PROTOKOL ADI	İskemik İnmeli Hastalarda CALCA, MTHFR Gen Polimorfizmleri ile Plazma Total Homosistein Düzeylerinin Araştırılması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Tammam SİPAHI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23/06					Tarih: 23.11.2012
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tammam SİPAHI'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Doktora Öğrencisi Nevra ALKANLI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tip Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cengiz TUĞLU Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ  
Dekanla  
Dekan Yardımcısı

## Ek 3

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.11.2012 tarih ve 2012/193 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0546 585 18 41 numaralı cep telefonundan Nevra ALKANLI'ya başvurabilirsiniz.

#### 1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın bilimsel adı:** İskemik İnmeli Hastalarda CALCA, MTHFR Gen Polimorfizmleri ile Plazma Total Homosistein Düzeylerinin Araştırılması.
- b. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Beyin damarlarının bazı nedenlerle tıkanması sonucunda ortaya çıkan iskemik inme (felç) olarak adlandırılan duruma yatkınlığın araştırılması ve insan vücudunda normal olarak üretilen bir proteinin temel yapıtaşı düzeylerinin ölçülmesi.
- c. **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Doç. Dr. Tammam SİPAHİ  
T.Ü.Tıp Fakültesi Biyofizik A.D.

d. **Araştırmanın içeriği:** Sizden polikliniğe başvurduğunuzda alınan kan örneklerinden 5 ml kan alınacak. Bu kan örnekleri Biyofizik laboratuvarında çeşitli yöntemlerle (DNA izolasyonu, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), Agaroz Jel Elektroforezi, UV Görüntüleme sistemi) incelenerek genetik değişikliklerin olup olmadığı araştırılacaktır.

e. **Araştırmanın amacı:** Bu tezde, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına başvuran İskemik inmeli hastalarda birtakım genlere bakılarak kişilerin genetik çeşitliliği ile protein temel yapıtaşı düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### f. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):

Klinik ve Laboratuvar araştırması, Tez Çalışması.

g. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 07 Ocak 2013 /2 yıl

h. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 53 hasta/53 kontrol

i. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Araştırmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurarak İskemik İnme tanısı almış olan hastalar ile iskemik inme, malignite tanısı almamış, başka herhangi bir merkezi sinir sistemi hastalığı olmayan, koroner iskemik inmesi bulunmayan, pıhtılaşma bozukluğu olmayan ve kalp krizi geçirmemiş kontrol grupları dahil edilecektir.

j. **Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Sizden alınmış olan kan içerisinden alınan 5ml'lik kan örneklerinden insan vücudunda normal olarak üretilen bir proteinin yapıtaşları düzeylerine bakılacak. Daha sonra kandan DNA'lar çıkarılacak ve çeşitli yöntemler kullanılarak bu DNA'lardan hastalığa olan yatkınlığınız belirlenecek.

k. **Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Uygulama sırasında karşılaşılabilecek herhangi bir risk veya rahatsız edici bir durum bulunmamaktadır.

2. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** İskemik inme gelişiminde rol oynayan genlerin bilinmesi, bunların rol oynadığı fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesini sağlayacaktır. Kişisel genetik yatkınlığın belirlenmesi, zamanında ve etkin koruyucu tedbirlerin alınabilmesini sağlayacak, ilaçlara olan kişisel duyarlılığın bilinmesi en doğru ilaç ve doza tedaviyi mümkün kılacaktır. Çalışmanın ayrıca hastalığın erken teşhis ve tanısının saptanmasında yardımcı bilgiler vereceği düşünülmektedir.

3. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Başka herhangi bir girişim olmayacaktır.

4. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**

- a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası:

Yapacağımız araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na

başvurmuş ve iksemik inme tanısı almış hastalar ile diğer servislere herhangi bir hastalık dolayısıyla başvurmuş ancak iskemik inme hastalığı olmayan kişilerin vermiş oldukları rutin kanlarla gerçekleştirileceğinden herhangi bir risk içermemektedir.

Doktora Öğrencisi Nevra ALKANLI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

546 585 18 41

5. Araştırma Giderleri ve Bütçesi: Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP) tarafından karşılanacaktır.

6. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma: Araştırmada yer almak tamamen kişilerin isteğine bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirler ya da herhangi bir aşamada neden belirtmeksizin araştırmadan ayrılabilirler. Araştırmacı da çeşitli nedenlerle kişileri araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel olarak kullanılacaktır.

7. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak? Kişilere ait tüm tıbbi ve klinik bilgiler gizli tutulacaktır, araştırma yayınlansa bile klinik bilgiler verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilere ulaşabileceklerdir. Kişinin kendisi de gerektiğinde bu bilgilere ulaşabilecektir.

8. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda gönüllülere herhangi bir bilgi verilmeyecektir ancak gönüllüler sonuçlar hakkında bilgi almak isterlerse araştırmacıya ulaşabilecekler ve bilgi alabileceklerdir.

#### GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.



**Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.**

**Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.**

**Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.**

**Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.**

**Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.**

**Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.**

**Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.**

*Gönüllünün; (El yazısı ile)*

**Adı- Soyadı:**

**İmzası:**

**Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):**

.....  
.....

**Tarih:**

*Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)*

**Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:**

**İmzası:**

**Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):**

.....  
.....

**Tarih:**

*Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)*

**İmzası:**

**Tarih:**