



**TÜBİTAK**

2008-328



**TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU**  
THE SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

**Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu**  
Health Sciences Research Group

95953

**Proje No: 106S235**

**Lipoprotein (a), APO A, APO B100 Serum Konsantrasyonları ve  
Apo(a), Apo E, ACE Gen Polimorfizmleri Türkiye'nin Kuzey-  
Batısındaki İnmeli Hastalarda Risk Faktörü mü?**

Yrd. Doç. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Doç. Dr. Ahmet DURSUN

Doç. Dr. Handan ANKARALI

Doç. Dr. Görkem MÜNGAN

Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU

Dr. Feryal ÇABUK

OCAK 2008

ZONGULDAK

## ÖNSÖZ

İnme, dünyada ölüme yol açan sebeplerden üçüncü sırada yer almaktadır. Yaşlı popülasyonda en fazla disabilite yaratan nedendir. Multifaktöriyel bir bozukluk olan iskemik inmenin, iskemik kalp hastalığı ile pek çok ortak risk faktörtörü bulunmaktadır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi gibi pek çok risk faktörünün yanı sıra genetik etkilerin de ek risk oluşturduğu düşünülmektedir. Değişik genetik polimorfizmlerin farklı inme alt tiplerinde değişik etnik gruplarda farklı roller oynadığı saptanmıştır. Genetik olarak belirlenen lipoprotein(a)'nında ateroskleroz gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Antiaterojenik apolipoprotein A-1 düşüklüğü ve aterojenik apolipoprotein B yüksekliğinin ve bunların oranlarının kolesterol balansını gösterdiği, kardiovasküler hastalıklar için yeni bir risk faktörü olduğu üzerinde durulmaktadır. Myokard infarktı dahil tüm iskemik olaylarda önemli bir belirteç olduğu belirtilmektedir.

Anjiotensin-dönüştürücü enzim gen polimorfizmiyle akut myokard infarktı arasında ilişki üzerinde durulmaktadır. Pek çok çalışmada ACE gen polimorfizmiyle serebral infarkt açısından farklı sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca aterojenik apolipoprotein B'yi düzenleyici protein olan apo E'yi belirleyen apolipoprotein E gen polimorfizmi ve inme arasındaki ilişkide belirgin değildir. Apolipoprotein a Mspl gen polimorfizmleri ise antiaterojenik olan apolipoprotein A 'nın ve HDL kolesterolün seviyelerine etki edebilir, polimorfizmi bazı etnik gruplarda, mesela Çinlilerde koroner arter hastalığına yatkınlığı artırabilmektedir. Fakat başka bazı etnik gruplarda (örn Finlilerde, Korelilerde) bu polimorfizmlerin bazılarının hiç etkileri bulunmuştur. Günümüze kadar Türk toplumunda proaterojenik, protrombotik polimorfizmlerin kümülatif etkileri ve iskemik inmede modifiye edilebilir risk faktörleriyle etkileşimleri incelenmemiştir.

Bu çalışmada lipid profili, genetik olarak belirlenen lipoprotein (a), apolipoprotein A, apolipoprotein B serum düzeyleri ile apolipoprotein a Mspl gen, apolipoprotein E, ACE gen I/D polimorfizmi ile aterosklerotik serebrovasküler hastalık arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir(SBAG-106S235)

## İÇİNDEKİLER

|                                            | Sayfa No |
|--------------------------------------------|----------|
| Tablo ve Şekil Listeleri                   | 1        |
| Özet                                       | 2        |
| Abstract (İngilizce Özet)                  | 2        |
| Giriş                                      | 3        |
| Genel Bilgiler                             | 3        |
| Gereç ve Yöntem                            | 6        |
| Hastalar                                   | 6        |
| Biyokimya Analizleri                       | 8        |
| Genetik Analiz                             | 8        |
| ACE gen polimorfizmi değerlendirilmesi     | 8        |
| Apo (a) gen polimorfizmi değerlendirilmesi | 9        |
| Apo E gen polimorfizmi değerlendirilmesi   | 10       |
| İstatistik Analiz                          | 10       |
| Sonuçlar                                   | 11       |
| Tartışma                                   | 14       |
| Referanslar                                | 23       |
| Ekler (Tablolar)                           | 28       |
| TÜBİTAK Proje Özet Bilgi Formu             | 34       |

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

**Tablo 1.** Gruplara göre demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama± SD ve sayı (%) frekans)

**Tablo 2.** Ekartasyon kriterlerine göre elendikten sonra lp(a)'nın grup ve cinsiyete göre ortalamaları

**Tablo 3.** Farklı gen polimorfizmlerine ait genotiplerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunda farklı gen polimorfizmlerine ait alellerin hastalık ile ilişkisi

**Tablo 5.** Hasta ve MRG incelemesi normal olan kontrol grubunda farklı gen polimorfizmlerine ait alellerin hastalık ile ilişkisi

**Tablo 6.** Antihiperlipidemik kullanmayan hasta ve kontrol grubunda lipid ve lipoprotein düzeylerinin apo a1 Msp11 genotiplerine göre dağılımı

**Tablo 7.** Antihiperlipidemik kullanmayan hasta ve kontrol grubunda lipid ve lipoprotein düzeylerinin apo a1 Msp12 genotiplerine göre dağılımı



## ÖZET

Türkiye'nin kuzey-batısında yaşayan kişilerde aterosklerotik/aterotrombotik inmeyle lipoprotein(a) [lp(a)] , apolipoprotein A (apo A), apolipoprotein B100 (apo B) düzeylerinin ve apolipoprotein a MspI restriksiyon bölgesi M1 ve M2 [apo (a) M1 ve apo (a) M2] polimorfizminin, apolipoprotein E (apo E) polimorfizminin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) gen I/D polimorfizminin ilişkisini araştırdık. Bu çalışmaya 85 hasta ve 77 kontrol (sağlıklı ve beyin görüntülemesi normal olan) alındı.

Çalışmamızın sonucunda şunlar bulundu: 1) aterosklerotik iskemik inmeli hastalarda apo (a) M1+ alelinin koruyucu etkisi ortadan kalkmaktadır 2) lp(a), hastada apo E geninin E3 veya E4 aleli varlığında hastalıkla ilişkilidir. 3) lipid ve lipoprotein parametreleri açısından LDL-kolesterol yüksekliği değil, fakat HDL-kolesterol düşüklüğü, apolipoprotein A düşüklüğü risk faktörleridir.

**Anahtar Kelimeler:** inme, lipoprotein(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B100, apolipoprotein a MspI polimorfizm, Anjiyotensin-dönüştürücü enzim I/D polimorfizm, apolipoprotein E polimorfizm, apolipoprotein gen polimorfizm

## ABSTRACT

We investigated the association of atherosclerotic/atherothrombotic stroke with lipoprotein(a) [lp(a)] , apolipoprotein A (apo A), apolipoprotein B100 (apo B), homocysteine levels and apolipoprotein a MspI restriction site M1 and M2 [apo (a) M1 and apo (a) M2] polymorphisms, apolipoprotein E (apo E) polymorphisms, angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphisms in subjects living in north-west of Turkey. In this study 85 patients and 77 control subjects (healthy subjects with normal brain imaging) were recruited. Our results showed that; 1) in patients with atherosclerotic ischaemic stroke, the protective effect of apo (a) M1+ allele on HDL-cholesterol was vanished, 2) lp(a) level is only associated with stroke when the patient has either E3 or E4 allele of apo E gene, 3) as for the lipid and lipoprotein parameters, not increased LDL-cholesterol level but decreased HDL-cholesterol, decreased apolipoprotein A levels were found to be risk factors.

**Key words:** stroke, lipoprotein(a), apolipoprotein A, apolipoprotein B100, apolipoprotein a MspI polymorphism, Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism, apolipoprotein E polymorphism, apolipoprotein gen polymorphism

## GİRİŞ

İskemik inme tüm dünyada çok önemli bir sağlık sorunudur ve iskemik inmelerin pek çoğunda serebral ve preserebral arterlerin ateroskleroza rol oynar (WORRALL, 2002). Genel olarak serebral infarktla iskemik kalp hastalığının; hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, sigara içimi gibi ortak risk faktörleri vardır (UM, 2005). Her ne kadar geleneksel vasküler risk faktörleri ateroskleroz riskinde önemli bir yer tutsada, genetik yatkınlık ve bunların istenmeyen etkilerine maruz kalınması ve diğer yeni risk faktörleri serebral aterosklerotik hastalıkların gelişiminde bugünlerde daha fazla ele alınmaktadır (WORRALL, 2002).

## GENEL

Ateroskleroz ara fenotiplerle birlikte kompleks genetik bir durumdur. Bireysel genetik profil plak gelişimindeki patofizyolojik mediyatörleri etkilediği gibi bunların semptomatik gösterimlerini ve hatta serebrovasküler ateroskleroza bağlı gelişen inmeden düzelme düzeyinde belirleyebilir. Ayrıca genler kişinin HT, diyabetes mellitus (DM) gibi geleneksel risk faktörlerini veya bunların komplikasyonlarını gösterip göstermemesini de belirleyebilir. Bunlarında ötesinde genetik faktörler sigara, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörlere kişilerin farklı yanıt oluşturmalarına etki eder (WORRALL, 2002).

İskemik inmelerin %1'inden azında ikiz çalışmalarıyla, aile-bazlı çalışmalarla ve hayvan çalışmalarıyla Mendeliyen kalıtım gösterilmiştir (PEZZINI, 2005). Farklı genetik mutasyonlar ve polimorfizmler, çevresel faktörlerle birlikte aterosklerozun ve iskemik inmenin oluşumunu sağlar (SZOLNOKI, 2002; BEDNARSKA-MAKARUK, 2005; SLOWIK, 2004; UM, 2003; SCHNEIDER, 2005; WORRALL, 2002).

Günümüzde dislipidemilerle inme arasındaki ilişki artık kabul edilmektedir. Lipid ve lipoprotein metabolizmasında bozuklukla oluşan pek çok kalıtsal dislipidemi tanımlanmıştır. Lipid düzeylerindeki değişikliklerdeki genetiğin payı %50'ye yaklaşmaktadır (WORRALL, 2002).

Koroner arter hastalıklarında (KAH) kalıtımın rolü kabul edilmiştir ve bugünlerde serebral hastalıklarda araştırılan benzer genler, KAH'da çok uzun zamandır detaylı araştırılmıştır (WORRALL, 2002).

Apolipoprotein (apo) genleri lipoproteinlerin yapısal bütünlüğünü sağlayarak, lipid-işleyen enzimlere kofaktör olarak ve lipoprotein reseptörleri için ligand rolünü üstlenerek lipid metabolizmasında santral ve yaygın bir rol oynarlar (ZAMAN, 1997). Bu genlerdeki polimorfizmler kişilerde lipid seviyelerini değiştirerek ateroskleroza zemin hazırlar (ZAMAN, 1997). Bazı çalışmalar lipid fenotipleriyle apo genleri polimorfizmleri arasındaki anlamlı ilişki saptarken bazıları böyle bir ilişki saptayamamışlardır (ZAMAN, 1997). Pek çok epidemiyolojik çalışma yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL) ve bunun birinci dereceden taşıyıcısı olan apo A'nın artmış düzeylerinin KAH'nın ortaya çıkmasını ve şiddetini azalttığını göstermiştir (WANG, 1996; ALBAHRANI, 2007). Hem HDL hem de apo A antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik özelliklere sahiptir (WANG, 1996; PULKKINEN, 2000). Her ikisinin düzeyini genetik etmenler ile sigara, vücut kitle indeksi (BMI), diyetdeki yağ oranı ve egzersiz gibi çevresel etkenler etkilemektedir (WANG, 1996; PULKKINEN, 2000; ALBAHRANI, 2007). Apo (a) genindeki sınırlayıcı bölge polimorfizmlerinin ve mutasyonlarının HDL ve apo A düzeyiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, ilişki bulamayan çalışmalarda vardır (WANG, 1996; ALBAHRANI, 2007; PULKKINEN, 2000). Aynı şekilde KAH gelişimi açısından farklı etnik gruplarda farklı sonuçlar alınmıştır (WANG, 1996; ZOU, 2003; PULKKINEN, 2000). Mesela, Avustralyalılarda apo (a) geninin -75 ve +83 bç'deki baz değişikliklerinin HDL ve apo A düzeyindeki artışla birlikte olmamakla birlikte koroner arter hastalığının şiddetiyle ilişkili (M2<sup>-</sup> aleli olan hastalarda daha ciddi koroner arter hastalığı) bulunmuştur (WANG, 2003). Aynı çalışma koroner arter hastalığı riski tayininde mspl1 (M1) ve mspl2 (M2) haplotiplerinin analizinin değerli olduğu belirtilmektedir (WANG, 2003). Halbuki Çinlilerde yapılan başka bir çalışmada aynı gendeki baz değişikliklerinin HDL ve apo A düzeyi artışıyla ilişkili olduğu ve koroner arter hastalığı geliştirme riskinin düşük (M1<sup>-</sup> ve M2<sup>-</sup> aleli olanlarda) olduğu bulunmuştur (ZOU, 2003). Lp(a) genindeki bazı lokuslardaki polimorfizmler lp(a)'nın plazma düzeylerini etkiler ve bu alellerin oranı etnik ve ırklar arasında değişmektedir (KOSCHINSKY, 2004). Lp(a) düzeyiyle apo (a) gen polimorfizmi ilişkisi sadece iki yayında ele alınmıştır (ALBAHRANI, 2007). Asyalı Hintli erkek bebeklerdeki lp(a) konsantrasyonu değişikliklerinin %14'ünde apo (a) geninin etkisi söz konusudur denilebilir (HENG, 2001). Bir diğer çalışmada ise apo (a) geninin M1<sup>-</sup> aleli yüksek lp(a) konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur (ALBAHRANI, 2007).



İskemik inmede apo E4 taşıyıcılarıyla ateroskleroz yükü arasında korelasyon bulunmuş, başka bir çalışmada bu bulunmamakla birlikte armış intima-media kalınlığı (imk) olanlarda apo E2 alelinin koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (WORRALL, 2002). Diğer bir çalışmada ise iskemik inmede apo E durumunun aterosklerotik olmadığı da söylenmektedir (WORRALL, 2002).

Hiperhomosisteinemi ateroskleroz için potansiyel modifiye edilebilir risk faktörüdür. Diğer vasküler risk faktörleriyle etkileşmektedir, ispatlanmış genetik ve diyet belirteci vardır. Homosistein vasküler endotele toksik olan son derece reaktif bir aminoasittir ve LDL'nin otooksidasyonunu kuvvetlendirmektedir (WORRALL, 2002).

Hala günümüzde lipid anormallikleriyle iskemik inme arasındaki ilişki bilinmemektedir (SLOWIK, 2003). Bu durum total kolesterol (t-kol), düşük dansiteli-kolesterol (LDL) için söz konusu olduğu gibi lp(a), HDL, trigliserid içinde geçerlidir (SLOWIK, 2003). Dolaşan kolesterolün iskemik inmeyle ilişkisi KAH'dakine pek benzememektedir (Mesela KAH'da t-kol yüksek bulunur ancak inmede bulunmamaktadır (SHAHAR, 2003). Bu, iskemik inmenin büyük bir bölümünün patogenezinin klasik aterosklerotik mekanizmaları içermemesine veya plazma lipidlerinin intrakranial damar yatağında aterogenez yapıcı etkilerinin farklı olmasından kaynaklanabilir (SHAHAR, 2003).

Son zamanlarda, bütün potansiyel aterojenik ve antiaterojenik lipoproteinler arasındaki kolesterol dengesini yansıtan apo B/apo A oranının kardiyovasküler riski daha önce tahmin ettiği gösterilmiştir (WALLDIUS, 2007). Bu apolipoprotein oranının inme ve myokard infarktı riskiyle daha yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (WALLDIUS, 2007).

Renin-anjiyotensin sistemiyle ilişkili genlerin serebral infarkt insidansı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (UM, 2005). ACE gen polimorfizmi intron 16'daki 287-bç DNA parçasının insersiyonuna (I) veya delesyonuna (D) dayanmaktadır (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005; SLOWIK, 2004). Sonuçta ortaya 3 genotip; DD homozigot, II homozigot, ID heterozigot çıkar (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). Genotipi DD olanlarda plazma veya doku ACE seviyesi genotipleri ID veya II olan kişilere göre daha yüksektir (UM, 2003). Pek çok çalışmada ACE gen polimorfizmiyle beyin infarktı arasında farklı sonuçlar bulunmuştur (UM, 2003; TUNCER, 2006; DIKMEN, 2006; SLOWIK, 2007).

Ayrıca  $lp(a)$ 'nın fibrinolizi geriletmediği ve vasküler düz kas hücrelerindeki hücresel büyümeyi ivmelendirdiği, köpüksü hücre formasyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (AKAIKE, 2002). Bu veriler  $lp(a)$ 'nın aterojeenez ve trombojeenez için potansiyel bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (VAN KOOTEN, 1996). Her ne kadar insanlarda ve transgenik hayvanlarda yapılan çalışmalar  $lp(a)$ 'nın aterosklerozun sonucu değil nedeni olduğunu gösterse de beyaz ırkta inme için yüksek  $lp(a)$  düzeyinin risk faktörü olup olmadığı hala bilinmemektedir (SUN, 2003).

Bir fenotip seviyesinde, farklı genetik polimorfizmlerin ve hastalıkların arasındaki ilişkilerin daha fazla anlaşılması, moleküler seviyede patolojik gen etkileşimlerini anlamamızı kolaylaştıracak ve daha öznel bir tedavi ve korunmaya izin verecektir.

Bu çalışmada TOAST kriterlerine göre tanımlanmış (ADAMS, 1993) aterosklerotik inmeli hastalarda  $lp(a)$ , apo A, apo B100 (apo B) düzeylerinin ve apo (a) gen polimorfizmi, apo E gen polimorfizmi ve ACE gen polimorfizminin risk faktörü olup olmadığı araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Hastalar

Klinikte yatan veya beyin damar hastalıkları ve nöroloji polikliniklerine başvuran 85 serebral aterosklerotik infarktı olan hasta (% 60 erkek, % 40 kadın) ve 77 gönüllü/sağlıklı kişi (% 32.5 erkek, % 67.5 kadın) kontrol olarak çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma TÜBİTAK sponsorluğunda strok risk faktörlerinden  $lp(a)$ , Apo A, Apo B serum düzeyleri ile apo E, apo (a), ACE gen polimorfizmin araştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın protokolü TÜBİTAK SBAG tarafından (106S235-SBAG-HD-158 no ile) ve Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından (31.06.2006 tarih ve 2006/02 nolu) gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır.

Hastalar ve kontroller aynı demografik alanda (Türkiye'nin kuzeybatısındaki Zonguldak ve çevresinde) yaşayan Mart 2006 ve Aralık 2007 tarihleri arasında Nöroloji kliniğine başvuran kişilerdir. Aterosklerotik infarktın etiyolojik tanısı TOAST kriterleri (ADAMS, 1993) kullanılarak [yani nörolojik muayene, klinik, bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ve/veya kranial magnetik rezonans (MR) görüntüleme (MRG),

karotis doppler ultrasonografi (K-USG), ve ekokardiyografi (EKO)] konuldu. Klinik, nörolojik muayene ve yapılan incelemelerde (BT/MRG, EKO, karotis ve /veya vertebral arter doppler USG, MR-anjiyografi veya dört damar serebral anjiyografi) intraserebral hemoraji, transiyent iskemik atak (TIA), subaraknoid kanama (SAK), embolik infarkt, disseksiyon, beyin tümörü, serebral malformasyonu olan hastalar dışlanmıştır. Buna göre 85 hasta (Grup H) çalışmaya alındı. Kontrol grubu nöroloji polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran (başağrısı, baş dönmesi, somatik yakınmalar, vs) nörolojik muayenesi normal, ciddi sistemik hastalığı, yani endokrin (DM dışında) ve metabolik hastalık (karaciğer, böbrek, inflamatuvar veya kanser), serebrovasküler hastalık (TIA dahil) hikayesi olmayan BBT veya kranial MRG'si normal olan 77 kişiden (Grup K) oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubunda  $Ip(a)$  düzeyi veya  $Ip(a)$  ile ilişkili herhangi bir parametre değerlendirilirken hasta ve kontrol grubunda eşlik eden başka ciddi sistemik hastalık yani endokrin (DM dışında) ve metabolik hastalık (karaciğer, böbrek, inflamatuvar veya kanser) bulunmaması, ayrıca antihiperlipidemik ve/veya asetil salisilik asit (AKAIKE, 2002) veya  $Ip(a)$  düzeyini etkileyen hidroksimetil glutaril-koA redüktaz, stanazolol veya niasin(JURGENS, 1995) kullanmıyor olanlardan veya hormon replasman tedavisi almayanlardan alt grup oluşturularak bunlarda değerlendirme yapılmıştır (SUN, 2003; JURGENS, 1995; AKAIKE, 2002) (Hasta grubunun alt grubu Grup  $H_{Ip(a)}$ , kontrol grubunun alt grubu Grup  $K_{Ip(a)}$  olarak isimlendirilmiştir). Dolaşan HDL ve apo A düzeyleri cinsiyete, BMI'ya, yaşa, sigara içimine, alkol alımına, lipid-düşürücü ilaç kullanımına bağlı olduğundan, diğer lipidlerin profilide lipid-düşürücü ilaç kullanımına bağlı olduğu için bunlar değerlendirilirken hasta ve kontrol grupları içinde lipid-düşürücü ilaç kullanmayanlardan ayrı alt gruplar oluşturuldu (Hasta grubunun alt grubu Grup  $H_h$ , kontrol grubunun alt grubu Grup  $K_k$  olarak isimlendirilmiştir). Grup K, Grup  $K_k$  ve Grup  $K_{Ip(a)}$ 'da BBT veya kranial MRG normal olan kişiler bulunduğu için olası sessiz serebral infarktlar dışlanmak istenerek sadece kranial MRG normal olanları içeren sırasıyla grup  $K^{mr}$ , grup  $K_k^{mr}$  ve Grup  $K_{Ip(a)}^{mr}$  şeklinde grup K'dan alt kontrol grupları oluşturuldu. Tüm hastalarda ve kontrol grubundaki kişilerden "yazılı olur" alındı. "Yazılı olur" veremeyenlerin en yakın akrabalarından "yazılı olur" alındı.

Demografik veriler ve HT, DM, sigara ve alkol kullanımı her olguda değerlendirildi. HT tanısı akut fazla gelenlerde bu fazdan sonraki iki ölçümde sistolik basınç >160 mmHg'nin ve diastolik basınç >95 mmHg'nin üzerinde ise veya hasta

halihazırda antihipertansif tedavi alıyorsa konuldu. DM varlığı oral hipoglisemik ajan ve/veya insülin kullanıyorsa, daha önce tanısı konulduysa, eğer önceden tanısı konulmadı ise açlık glukoz düzeyi  $>126\text{mg/dl}$  ise konuldu. (DENTI, 2003, PEZZINI, 2005). Sigara kullanımı halihazırda sigara kullananlar ve en az 6 aydır sigara içmeyenler olarak iki grupta kategorize edildi (PEZZINI, 2005). BMI relatif ağırlık ölçümü olarak hesaplandı; ağırlığın (kg cinsinden) boyun karesine ( $\text{m}^2$  cinsinden) bölünmesiyle hesaplandı (PEZZINI, 2005).

## **ii. Biyokimya Analizleri:**

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde (08:00-10:00) alındı. Serum örnekleri santrifüjle hemen ayrıldı. Serum örnekleri analize kadar  $-70^\circ\text{C}$ 'de bekletildi. Serum kolesterol, trigliserid, HDL enzimatik kolorimetrik metodlarla Roche Integra 800 (LA,US) ticari kitiyle ölçüldü. LDL, Friedewald formülüyle (total kolesterol-[HDL-K]-[0.45xtrigliserid]) hesaplandı.

Apo A ve apo B düzeyleri Roche Cobas Integra 800 ( LA, US) reagin kullanılarak immunoturbidimetrik metodla ölçüldü. Apo A için referans aralığı kadınlarda 108-225 mg/dL, erkeklerde 104-202 mg/dl. Varyasyonun analiz içi ve arası katsayıları (KV) %1.7'nin altı. Analitik duyarlılık 19 mg/dl. Apo B için refererans aralığı kadınlarda 60-117 mg/dL, erkeklerde 66-133 mg/dl. Bu analiz için analiz içi ve arası KV %0.99; analitik duyarlılık 5.2 mg/dl'dir.

Serum lp(a) konsantrasyonları taze örneklerde lateks aglütinasyon analizi (Integra 800 Roche Diagnostics, LA,US) kullanılarak ölçüldü. Bu analizin 18.1 mg/dl seviyesindeki analiz içi KV %0.83 ve 71.2 mg/dl seviyesindeki analizler arası KV %1.6; analitik duyarlılık 0.8 mg/dl'dir.

## **iii. Genetik Analiz**

### **a. ACE GEN POLİMORFİZMİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

ACE geninin 16. intronunda bulunan 287 bp'lik değişim sonucunda ortaya çıkan insersiyon(I)/delesyon(D) polimorfizmi araştırılmıştır. Bu bölgenin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edilmesinde ACE-ID-F, 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CCT TCT-3' ve ACE-ID-R: 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA-3'



primerleri kullanılmıştır. PCR amplifikasyonu toplam volumü 50 µl olacak şekilde 0.5 µM son konsantrasyonda 50 mM KCl, 10 mM Tris/HCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir primerden 50 pmol, herbiri 0.5 µM konsantrasyonda deoksinüklotid, 2U *Taq* DNA polimeraz ve 5 µl ekstrakte edilmiş DNA 0.2 ml ince duvarlı PCR tüpü içinde miks edilerek yapıldı. PCR için 3 dakika 95°C'de başlangıç denaturasyonundan sonra 30 siklus 94°C 'de 1 dk, 58°C'de 1 dk, ve 72°C'de 1 dk bekletildi. Son elangasyon 3 dk 72°C ile yapıldı. PCR amplikonları %2'lik agaroz jelde koşturulduktan sonra 490 bç'lik bantlar I, 190 bç'lik bantlar ise D olarak değerlendirildi.

#### **b. APO(A) POLİMORFİZM DEĞERLENDİRMESİ**

Apo(a) gen polimorfizminin tespiti için ilgili bölgenin amplifiye edilmesinde APF: 5'-AGG GAC AGA GCT GAT CCT TGA ACT CTT AAG-3' ve APR: 5'- TTA GGG GAC ACC TAG CCC TCA GGA AGA GCA-3' primerleri kullanılmıştır. PCR amplifikasyonu toplam volumü 50 µl olacak şekilde 0.5 µM son konsantrasyonda 50 mM KCl, 10 mM Tris/HCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir primerden 50 pmol, herbiri 0.5 µM konsantrasyonda deoksinüklotid, 2U *Taq* DNA polimeraz ve 5 µl ekstrakte edilmiş DNA 0.2 ml ince duvarlı PCR tüpü içinde miks edilerek yapıldı. PCR için 3 dakika 96°C'de başlangıç denaturasyonundan sonra 35 siklus 96°C 'de 1 dk, 60°C'de 1 dk, ve 72°C'de 1 dk bekletildi. Son elangasyon 5 dk 72°C ile yapıldı. PCR amplikonları %2'lik agaroz jelde koşturuldu ve hedef DNA fragmanı 433 bç olarak görüntülendi. Elde edilen PCR ürünlerinde polimorfizmlerin yarattığı yeni kesim bölgelerinin varlığını ortaya koymak için *MspI* enzimi kullanıldı. Enzim kesimi, 10000U/ml konsantrasyondaki enzimden 20 µl PCR ürünü için 10U 37°C'de 18 saat bekletilerek yapıldı. Kesim sonrası ürün, %2'lik agaroz jelde tekrar koşturularak kesim bölgelerinin ortaya çıkardığı fragmanlara göre polimorfizm isimlendirildi. 433 bç'lik ana ürün yalnız 254 ve 179 bç'lik için fragmana ayrılmış ise M1(-) ve M2(-), 254bç'lik bant kesilmez iken 179 bç'lik bant 66 ve 113 bç'lik iki fragmana ayrılıyor ise M1(+) ve M2(-), 179 bç'lik fragman kesilmez iken 254 bç'lik fragman 209 ve 45 bç'lik iki fragmana ayrılıyor ise M1(-) ve M2(+) ve son olarak her iki başlangıç fragmanında kesilir ve 66,113,45,209 bç'lik fragmanlar ortaya çıkar ise M1(+) ve M2(+) olarak adlandırıldı.

### c. APO E POLİMORFİZM DEĞERLENDİRMESİ

ApoE polimorfizmi 3 izoformunun tespiti için (E2, E3 ve E4) ilgili bölgenin amplifiye edilmesinde APOEF: 5'-ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC AC-3' ve APOER: 5'-TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGG-3' primerleri kullanılmıştır. PCR amplifikasyonu toplam volumü 50 µl olacak şekilde 0.5 µM son konsantrasyonda 50 mM KCl, 10 mM Tris/HCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir primerden 50 pmol, herbiri 0.5 µM konsantrasyonda deoksiniüklotid, 2U *Taq* DNA polimeraz ve 5 µl ekstrakte edilmiş DNA 0.2 ml ince duvarlı PCR tüpü içinde miks edilerek yapıldı. PCR için 3 dakika 94°C'de başlangıç denaturasyonundan sonra 35 siklus 94°C 'de 45 sn, 64°C'de sn, ve 72°C'de 1 dk bekletildi. Son elangasyon 4 dk 72°C ile yapıldı. PCR amplikonları %2'lik agaroz jelde koşturuldu ve hedef DNA fragmanı 267 bp olarak görüntülendi. Elde edilen PCR ürünlerinde polimorfizmlerin yarattığı yeni kesim bölgelerinin varlığını ortaya koymak için *Asp*LEI enzimi kullanıldı. Enzim kesimi, 20000U/ml konsantrasyondaki enzimden 20 µl PCR ürünü için 12U 37°C'de 18 saat bekletilerek yapıldı. Kesim sonrası ürün %2'lik agaroz jelde tekrar koşturularak kesim bölgelerinin ortaya çıkardığı fragmanlar göre polimorfizm isimlendirildi. Kesim sonrası 104 ve 91 bp'lik bantların görülmesi E2, 91,56 ve 48 bp'lik bantların görülmesi E3 ve 72, 56 ve 48bp'lik bantların görülmesi E4 olarak isimlendirildi. Her alel ayrı ayrı temsil edildi ve subfragmanlar gözardı edildi.

### iv. İstatistik Analiz

Ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD ve frekans olarak tablo halinde verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İlk aşamada genel olarak, demografik veriler ve klasik / yeni risk faktörleri açısından hasta ve kontrol bireylerinin farklı şekillerde sınıflandırılması sonucunda elde edilen ikişerli grupların karşılaştırılmasında iki bağımsız grup ortalaması arasındaki farka ait t-testi ve Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sigara, BMI ve cinsiyetin etkisi de göz önüne alınarak apo A, lp(a), trigliserid, LDL, HDL, t-kol ve apo B serum düzeyleri ile hastalık ilişkisi ve gen polimorfizmleri ile hastalık ilişkisi çoklu binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Ayrıca apo A, apo B, apo B/apo A oranı, lp(a), trigliserid, LDL, HDL,

t-kol, t-kol/HDL serum düzeylerinin gen polimorfizmleri ve alelleri ile ilişkisi ve bu ilişkinin oluşturulan farklı hasta ve kontrol grup kombinasyonlarına göre değişip değişmediği genel doğrusal model yardımıyla incelenmiştir.

Lp(a) ölçümleri gruplarda normal dağılım göstermediği ve logaritmaları normal dağılım gösterdiği için istatistik analizlerde lp(a) ölçümlerinin logaritmaları kullanılmıştır. Sistolik ve diastolik kan basıncı üzerine ACE gen polimorfizminin etkisi ve bu etkinin hasta ve kontrol gruplarındaki sonucu genel doğrusal model yardımıyla incelenmiştir. Bu gen polimorfizmi ile HT varlığı arasındaki ilişki ise Pearson ki-kare analizi ile araştırılmıştır.

Bunlara ilaveten çalışılan 3 gen polimorfizmine ait genotiplerin Hardy-Weinberg dengesinde olup olmadığı ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. İstatistik analizlerde I. Tip hata yapma olasılığı %5 olarak alınmıştır. Hesaplamalarda SPSS (sür. 11.5) programı kullanılmıştır.

## SONUÇLAR

Farklı kombinasyonlarda oluşturulan hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından fark bulundu ( $p < 0.01$ ). İstatistik analizlerde bu iki etki karıştırıcı faktörün etkisi göz önüne alındı ve hastalık üzerine etkileri giderilmiş oldu. Yaşadıkları çevre, denize yakınlık ve uzaklık açısından fark bulunmadı. Tablo 1'de de gösterildiği gibi gruplar arasında BMI, diastolik basınç, sigara ve alkol kullanımı, aterosklerotik risk faktörleri açısından hematokrit, trigliserid, LDL, apo B, apo B/apo A oranı açısından fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Ancak hasta grubunda sistolik basınç daha yüksek ( $p < 0.05$ ), HT ( $p < 0.05$ ), DM ( $p < 0.01$ ) ve serebrovasküler dışı vasküler hastalıklar ( $p < 0.01$ ) daha fazlaydı, HDL ( $p < 0.01$ ), apo A ( $p < 0.05$ ) ve t-kol ( $p < 0.05$ ) hasta gruplarında düşük, ürik asit ( $p < 0.01$ ) ve homosistein ( $p < 0.01$ ) düzeyi ile t-kol/HDL oranı  $p < 0.05$ ) yüksekti. Ancak t-kol/HDL oranı  $K_k^{mr}$  ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik göstermiyordu Apo A üzerine antihiperlipidemiklerin etkisiyle birlikte sigara, BMI ve cinsiyetinde etkisi olduğu düşünülerek apo A ile hastalık ilişkisi tekrar incelendi, bu sefer herhangi bir ilişki saptanmadı.

Lp(a) düzeyi değerlendirilirken gruplar arasında (H ile K;  $H_{lp(a)}$  ile  $K_{lp(a)}$ ;  $H_{lp(a)}^{mr}$  ile  $K_{lp(a)}^{mr}$ ) cinsiyet dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark olduğu için

hastalıkla  $lp(a)$  ilişkisi değerlendirilirken cinsiyet dağılımında göz önüne alınarak değerlendirilmiş ve hasta gruplarıyla kontrol grupları arasında fark bulunmadığı ( $p>0.05$ ) gibi cinsiyetler arasında da  $lp(a)$  'nın hastalık oluşturma riski açısından fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 1 ve 2).  $H_{lp(a)}$  ve  $K_{lp(a)}$  grubunda  $lp(a)$  'nın normal dağılım gösterip göstermediği araştırılmış ve göstermediği gözlenmiştir. Bunun sonucunda  $lp(a)$  'nın logaritması alınarak normal dağılıma dönüştürülmüş ve bu veriler kullanılarak yapılan analiz sonucunda  $H_{lp(a)}$  ile  $K_{lp(a)}$  grupları ve  $H_{lp(a)}$  ile  $K_{lp(a)}^{mr}$  arası fark bulunmadı.

Çalışılan genotiplerle (apo a, ACE, apo E) hasta ve kontrol grupları arasında (Grup H ile grup K; Grup H ile Grup  $K^{mr}$ ) fark bulunmadı (Tablo 3).

Apo (a) M1 ve M2 genotipleriyle hastalık arasındaki ilişki incelendiğinde M2<sup>-</sup> genotipte diğer M2 genotiplerine göre daha az hastalık gelişmesine rağmen istatistiki anlamlı değildi. Ancak H ve K grupları karşılaştırıldığında M2<sup>-</sup> aleline sahip olanlarda aterosklerotik infarkt gelişme olasılığı daha düşük (OR:0,135) ( $p<0.05$ ) bulunmasına rağmen (Tablo 4), böyle bir ilişki H ile  $K^{mr}$  grubu karşılaştırıldığında gözlenmedi (Tablo 5). Gerek Apo (a) M1 ve gereksede M2 genotipleriyle ortak değişkenler kullanıldığında (apo A ve HDL için sigara, BMI, ve cinsiyetinde etkisi olduğu düşünüldü ve ortak değişkenlere eklendi) trigliserid, LDL , HDL, t-kol, apo A, apo B,  $lp(a)$  serum düzeyleri ve apo B/apo A oranı arasında da bir ilişki saptanmadı (Tablo 6 ve 7), kontrol gruplarında kranial MRG' i normal olanlar alınarak analiz tekrarlandığında da bulgular değişmedi.

Antihiperlipidemik kullananlar dışlanarak yapılan analizde Apo (a) M1 alelleriyle; t-kol, LDL, trigliserid, HDL, Apo A, Apo B,  $lp(a)$  düzeyleri ve Apo B/Apo A oranı arasında bir ilişki bulunmadığı gibi, bu ilişki  $H_h$  ve  $K_k$  gruplarına [ $lp(a)$  için  $H_{lp(a)}$  ve  $K_{lp(a)}$  grupları] göre değişmemektedir. Apo (a) M1<sup>+</sup> alelini taşıyan hastalarda, taşımayan hastalara göre (tamamen homozigot M1<sup>-</sup>) göre t-kol/HDL oranı ( $p=0.020$ ) anlamlı düzeyde düşük, yokluğu hastalarda t-kol/HDL oranında artışa neden olmuştur ( $p=0.020$ ). Bu  $H_h$  ve  $K_k^{mr}$  grupları [ $lp(a)$  için  $H_{lp(a)}$  ve  $K_{lp(a)}^{mr}$  grupları] analiz edildiğinde ise t-kol, LDL, trigliserid,  $lp(a)$  ve t-kol/HDL oranı ile Apo (a) M1 alelleri arasında ilişki bulunmadığı gibi, bu ilişki hasta ve kontrol gruplarına göre değişmemektedir. Ancak hastalarda apo (a) M1<sup>-</sup> aleli yoksa HDL düzeyi anlamlı düşüken, varsa hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamaktadır, halbuki kontrol grubunda apo (a) M1<sup>-</sup> alelinin varlığı veya yokluğu HDL düzeyi üzerinde



anlamlı fark oluşturmaktadır, Kontrollerde M1<sup>-</sup> aleli yoksa HDL düzeyi artmaktadır (p=0.042). Ortak değişkenler kullanıldığında (BMI, cinsiyet, sigara), apo (a) M1 alelleriyle apo A, apo B düzeyleri açısından H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub><sup>mr</sup> grupları arasında fark olmadığı gibi, bu durum apo (a) M1<sup>-</sup> ve apo (a) M1<sup>+</sup> alelerini taşıyanlara göre değişmemektedir. Ancak apo (a) M1<sup>-</sup> alelini taşımayanlarda apo B/apo A oranı hastalarda yüksektir (p=0,049)

Antihiperlipidemik kullananlar dışlanarak yapılan analizde Apo (a) M2 alelleriyle; t-kol, LDL, trigliserid, HDL, Apo A, Apo B, Ip(a) düzeyleri ve Apo B/Apo A oranı t-kol/HDL ile apo (a) M2 alelleri arasında ilişki bulunmadığı gibi, bu ilişki H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub> gruplarına [Ip(a) için H<sub>Ip(a)</sub> ve K<sub>Ip(a)</sub> grupları] göre değişmemektedir. Apo (a) M2<sup>+</sup>liği apo B/apo A oranını düşürerek koruyucu gibi görülsede bu bulgu istatistiki anlamlı bulunmadı. H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub><sup>mr</sup> grupları [Ip(a) için H<sub>Ip(a)</sub> ve K<sub>Ip(a)</sub><sup>mr</sup> grupları] analiz edildiğinde ise t-kol, LDL-K, trigliserid, HDL-K, Ip(a), total kolesterol/HDL oranı, apo (a) M2 alelleri arasında ilişki bulunmadığı gibi, bu ilişki hasta ve kontrol gruplarına göre değişmemektedir. Ortak değişkenler kullanıldığında (BMI, cinsiyet, sigara), apo (a) M2 alelleriyle apo A, apo B, HDL, apo B/apo A düzeyleri açısından H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub><sup>mr</sup> grupları arasında fark olmadığı gibi, bu durum apo (a) M2<sup>-</sup> aleli olup olmamasına, apo (a) M2<sup>+</sup> aleli olmasına göre değişmemektedir. Ancak apo (a) M2<sup>+</sup> aleli olmayanlarda gruplara düşen denek sayısı az olduğu için analiz dışı kalmıştır.

HT, sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği ile ACE alelleri arasında ilişki bulunmadığı gibi, bu ilişki hasta ve kontrol gruplarına göre de değişmemektedir.

Antihiperlipidemik kullananlar dışlanarak yapılan analizde Apo E genotipleri HDL, trigliserid, t-kol, LDL serum düzeylerini etkilememektedir. Bu durum H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub> grupları arasında da değişmemektedir. H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub><sup>mr</sup> gruplarıyla yapılan analizde de elde edilen bulgu değişmemektedir. H<sub>Ip(a)</sub> ile K<sub>Ip(a)</sub> grupları arasında yapılan analizde Ip(a), E2E3 ve E3E4 genotiplerinde diğer genotiplere göre H<sub>Ip(a)</sub> grubunda daha yüksek bulunmuştur (p=0.05).

Antihiperlipidemik kullananlar dışlanarak yapılan analizde; Apo E alelleri ile t-kol, LDL, trigliserid, HDL, apo A düzeyleri ile arasında ilişki bulunmadığı gibi, bu ilişki H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub> gruplarına göre değişmemektedir. Ancak E4 aleli taşıyan hasta grubunda t-kol/HDL oranı (p=0.015) ve apo B/apo A oranı (p=0.097) ile apo B düzeyi (p=0.014) yüksek saptanmıştır. H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub><sup>mr</sup> gruplarıyla yapılan analizde apo E alelleriyle t-kol, HDL, trigliserid arasında ilişki bulunmadığı gibi, bu ilişki H<sub>h</sub> ve K<sub>k</sub><sup>mr</sup> gruplarına göre



değişmemektedir, ancak E4 alelinin olduğu hasta grubunda t-kol/HDL oranı anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.053$ ) ve E4 alelinin olmadığı hasta grubunda LDL düzeyi düşük iken, E4 alelinin olduğu kontrol grubunda LDL düzeyi düşük saptandı. E4'ün varlığı hasta ve kontrol gruplarında LDL düzeyi açısından fark yarattı. Hastalarda E4 aleli varlığında LDL yükselirken, kontrollerde düşüyor. Hastalardaki bu yükseliş anlamlı değilken kontrollerdeki bu düşüş anlamlı bulundu ( $p=0.043$ )

Ancak Apo E alelleriyle aterosklerotik infarkt arasında ve  $Ip(a)$  ile aterosklerotik infarkt arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, hastalığın  $Ip(a)$  ile ilişkisi apo E'nin her bir aleline göre değişiklik gösterdiği tesbit edilmiştir.  $Ip(a)$ , E3 ( $p=0.006$ ) ve E4 ( $p=0.01$ ) varlığında hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Kontrol grubu  $K_{Ip(a)}^{mr}$  olduğunda da aynısı saptanmıştır (E3 için  $p=0.004$ , E4 için  $p=0.05$ ). Ortak değişkenler kullanıldığında (BMI, cinsiyet, sigara), apo E alelleriyle apo A, HDL, apo B/apo A düzeyleri açısından  $H_h$  ve  $K_k^{mr}$  grupları arasında fark olmadığı gibi, bu durum apo E alelerine görede değişmemektedir. Ancak apo E/E4 alelini taşıyan hastalarda apo B düzeyi kontrollere göre yüksektir ( $p=0.05$ ).

ACE alelleri hasta ve kontrol grubunda Hardy-Weinberg dengesinde iken, apo (a) M1 ve M2 alelleri hasta ve kontrol grubunda Hardy-Weinberg dengesinde değildir. Apo E aleleri kontrol grubunda Hardy-Weinberg dengesinde iken, hasta grubunda Hardy-Weinberg dengesinde bulunmadı. Bu sapmanın nedeni E4E4 aleli genotipinde beklenene göre daha fazla gözlenmesinden kaynaklanmaktadır ( $p=0.017$ ) Yani E4E4 homozigotluk aterosklerotik infarktı tetikleyici genotipik yapı olabilir.

## TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıkların önlenmesinin en etkili yolu potansiyel risk faktörlerinin hatırlanmasına dayanır (SLOWIK, 2003). Herhangi bir hastalıkla genin özel bir parçasının birlikteliği, genin hastalığın patogeneze katkıda bulunduğunu gösterir (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). Farklı hassasiyetteki polimorfizmler ve mutasyonlar etkilerini polijenik şekilde gösterirler (SZOLNOKI, 2002). Buna ilaveten inme riskinin artışı genlerin çevresel veya davranışsal faktörlerle etkileşimi sonucunda olabilir (PEZZINI, 2005). Değişik genetik mutasyonlar farklı inme alt tiplerinin gelişmesinde farklı rol oynarlar (SZOLNOKI, 2002).

Lipid ve lipoprotein düzeylerindeki kişiler arası farklılıklardan sorumlu yaygın genetik faktörlerden birisi Apo E polimorfizmidir (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). Apo E polimorfizminin serebral damarlardaki ve serebral infarktlardaki rolü belirgin değildir (SCHNEIDER, 2005; SLOWIK, 2003). Apo E insanda E2, E3, E4 olarak adlandırılan 3 formda gözlenir. Bunlar birbirlerinden tek bir aminoasitin değişimiyle ayrılırlar. Tek bir gen lokusundaki 3 alele; E2, E3, E4 kodlanırlar (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). E2 aleli en düşük, E4 aleli ise en yüksek plazma kolesterol seviyesi ile ilişkilidir. Apo E hücrel proliferasyon ve adezyon oluşumuna katılarak aterogeneze rol alır (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). ApoE/E4 aleli lipoprotein metabolizmasını düzenler, aterogenezi LDL'nin ve apo B'nin dolaşan düzeylerini değiştirerek indirek olarak etkiler (UM, 2005; SCHNEIDER, 2005). E3'le kıyaslandığında E4 aleli olanlarda kolesterol yüksektir. Terside E2 için geçerlidir (ZAMAN, 1997). E2 taşıyıcılarda en düşük, E3 taşıyıcılar orta düzeyde, E4 taşıyıcılarda ise en yüksek total kolesterol düzeyi bulunmuştur (ZAMAN, 1997). T-kol/HDL oranı (koroner arter hastalığı riski ölçümünde t-kol veya LDL'ye göre daha üstün) içinde benzer bir ilişki bulunmuştur. (ZAMAN, 1997) Bazı çalışmalar HDL'nin apo E polimorfizminden etkilendiğini göstermekteyken Slowik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiş (ZAMAN, 1997). ApoE/E4 alelini taşıyan hasta grubunda t-kol/HDL oranı ve LDL düzeyi yüksek saptanmıştır (SLOWIK, 2003).

Bizim çalışmamızda literatürdeki gibi E4 alelinin olduğu hasta grubunda t-kol/HDL-K oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (20, SLOWIK, 2003). E4'ün varlığı hasta ve kontrol gruplarında LDL düzeyi açısından fark yaratmış, E4 alelinin olmadığı hasta grubunda LDL düzeyi düşük, E4 alelinin olduğu kontrol grubunda LDL düzeyi düşük saptanmıştır. Hastalarda E4 aleli varlığında LDL yüksek, kontrollerde düşük bulunmuştur; hastalardaki bu yükseklik anlamlı değilken, kontrollerdeki bu düşüklük anlamlı bulunmuştur.

Ortak değişkenler kullandığımızda (BMI, cinsiyet, sigara), apo E alelleriyle apo A, HDL, apo B/apo A düzeyleri açısından  $H_h$  ve  $K_k^{mr}$  grupları arasında fark olmadığı gibi, bu durum apo E alelerine görede değişmemektedir. Ancak apo E/E4 alelini taşıyan hastalarda apo B düzeyi kontrollere göre yüksektir, ki bu bulgu literatürle uyumludur (UM, 2005; SCHNEIDER, 2005). İlginç olarak Ip(a) Apo E'nin E2E3 ve

E3E4 genotipleriyle ilişkili bulunmuş ve bu genotiplerde yüksek saptanmıştır. Bu tür bir birlikteliğe literatürde rastlanmamıştır.

Farklı populasyonlardaki bazı çalışmalar E4 alelinin artmış koroner aterosklerozuyla ilişkili olduğunu göstermektedirler. E2 alelinin koroner ateroskleroz gelişimindeki rolü tartışmalıdır, koruyucu olduğu düşünülmektedir (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). Bazı çalışmalarda apoE/E4 alelinin karotis aterosklerozunda, klinik inmede, rekküren klinik serebral infarkta rolü olduğunu destekler (1, 7). Pek çok başka klinik çalışma ise apoE/E4 alelinin serebral vasküler hastalıklardaki anlamlı rolünü yalanlar niteliktedir. Batı toplumunda, Japonlarda, Polonyalılarda apo E gen polimorfizmiyle serebral infarkt ilişkisinin olmadığı ancak Korelilerde ilişkinin olduğu gösterilmiştir (1, SLOWIK, 2003). Otopsiyle kronik serebral infarkt tanısı konulmuş ve apoE/E4 alelide bakılmış olan yaşlı bireylerde apoE/E4 aleli ile kronik serebral infarkt arasında ilişki gösterilmekle birlikte küçük damar hastalığıyla bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca aynı çalışmada apoE/E4 aleli semptomatik kronik infarktlarda asemptomatik infarktlardan daha yüksek saptanmıştır (SCHNEIDER, 2005).

Bizim çalışmamızda belli bir apo E fenotipiyle strok arasında çok belirgin bir ilişki saptanamamakla birlikte Apo E genotipleri kontrol grubunda Hardy-Weinberg dengesinde iken, hasta grubunda Hardy-Weinberg dengesinde bulunmamıştır. Bu sapmanın nedeni E4E4 genotipinden kaynaklanmaktadır. Çünkü bu genotip beklenene göre daha fazla gözlenmiştir. Bu bulgu, "E4E4 homozigotluk aterosklerotik infarktı tetikleyici genotipik yapı olabilir," diye yorumlanabilir. Ancak bu bulgu dışında çalışmamızda apo E genotiplerinden hiçbirisi aterosklerotik infarktıla ilişkili bulunmamıştır.

Beyaz ırkta apo (a) M1 polimorfizmi nadirken, Japonlarda, Asyalı Hintlilerde, siyah ırkta daha sıktır (PAUL, 1987). Apo (a) polimorfizminin HDL, LDL, apo B üzerine etkileri literatürde tartışmalıdır (ALBAHRANI, 2007). Mesela İtalyan erkek çocuklarda, Belçikalı sağlıklı genç erkeklerde ve erkek çocuklarda, Finli erkeklerde, Kanadalı-Fransız kadınlarda yüksek HDL ve apo A konsantrasyonları apo (a) M1<sup>-</sup> aleliyle ilişkilidir (ALBAHRANI, 2007, WANG, 1996). Halbuki başka çalışmalarda hiç ilişki bulunmamıştır (ALBAHRANI, 2007). Başka çalışmalarda ise M1<sup>-</sup> aleli taşıyanlarda düşük HDL ve/veya apo A konsantrasyonları bulunmuştur (ALBAHRANI, 2007). M1<sup>-</sup> ve M2<sup>-</sup> aleli olan Çinlilerde HDL ve apo A düzeyi yüksek bulunmuş (ZOU, 2003; WANG&BADENHOP, 1996), ve bu hastalarda KAH'ı



geliştirme riski düşük bulunmuştur (ZOU, 2003). Başka bir çalışmadaysa  $M1^-$  ve  $M2^-$  aleli olanlarda HDL ve apo A düzeyi yüksek bulunmamıştır (WANG, 2003),  $M2^-$  aleli olanlarda daha ciddi koroner arter hastalığı gelişmiştir (WANG, 2003). Diğer birindeyse  $M2^-$  aleliyle düşük HDL düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş (REGUERO, 1998). Ummanlılarda yapılan çalışmada ise  $lp(a)$  konsantrasyonu üzerine apo (a) polimorfizminin etkileri ve apo (a) geninin  $M1^-$  alelinin potansiyel proaterojen rolü gösterilmiştir (ALBAHRANI, 2007).  $M1^{+/-}$  geni olanlar  $M1^{++}$  olanlarla kıyaslandığında cinsiyetten bağımsız  $lp(a)$  düzeyi yüksek bulunmuş (ALBAHRANI, 2007). Sigara içmeyen ve diyabeti olmayan koroner arter hastalığı olan  $M2^{+}$  genotiplilerde HDL ve apo A düzeyi  $M2^{++}$  genotiplilere göre daha yüksek bulunurken, bu tür bir ilişki tip 2 diyabetli ve koroner arter hastalığı olanlarda saptanmamış. Yani ek kardiyovasküler riski (sigara, tip 2 diyabet gibi) olanlarda apo (a) gen polimorfizminin yararlı etkileri gözlenmemektedir demişlerdir (PULKKINEN, 2000).

Bizim çalışmamızdaysa her ne kadar  $M2^-$  aleli olanlarda hastalık daha az görülüyor gibi bir bulgu çıksa da kontrol olgularından olası sessiz infarktlar dışlandığı zaman bu durum ortadan kalkmıştır.  $M1^-$  alelini taşımayanlarda apo B/apo A oranı hastalarda yüksek saptanmıştır.  $H_b$  grubunda apo (a)  $M1^-$  aleli olmayan hastalarda HDL düzeyi anlamlı düşüktür. Hastalarda apo (a)  $M1^-$  aleli yoksa HDL düzeyi anlamlı düşüken, varsa hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamaktadır, halbuki kontrol grubunda apo a  $M1^-$  alelinin varlığı veya yokluğu HDL düzeyi üzerinde anlamlı fark oluşturmaktadır, Kontrollerde  $M1^-$  aleli yoksa HDL düzeyi artmaktadır. Apo (a)  $M1^{+}$  alelini taşıyan hastalarda, taşımayan hastalara göre (tamamen homozigot  $M1^-$ ) göre t-kol/HDL oranı ( $p=0.020$ ) anlamlı düzeyde düşük, yokluğu hastalarda total kolesterol/HDL-K oranında artışa neden olmuştur ( $p=0.020$ ). Bu durum  $M1^{+}$  alelinin hastalarda bulunmasının koruyucu olduğunu göstermektedir. Ancak  $M1^{+}$  alelin koruyucu etkileri hastalık durumunda HDL üzerinde gözlenmemektedir yorumu yapılabilir. Böyle bir bulguya literatürde rastlanmamıştır.

Renin-anjiyotensin sistemiyle ilişkili genlerin serebral infarkt insidansı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (UM, 2005). İskemik inmede aday genlerden biride ACE genidir (SLOWIK, 2004). ACE membrana bağlı dipeptidil karboksipeptidaz ektoenzimdir ve renin anjiyotensin sisteminde anjiyotensin I'i kuvvetli vazokonstrüktör olan anjiyotensin II'ye çevirmede ve vazodilatatör bradikininin inaktivasyonunda anahtar rol oynar (UM, 2003). Bazı araştırmacılar anjiyotensin II'nin aterosklerotik



değişiklikleri ve plak rüptürünü vazokonstrüksiyonla, vasküler düz kas hücre büyümesiyle, trombojenizle, antifibrinolizle yaptığını göstermişlerdir (UM, 2005; SLOWIK, 2004). Plazma ve doku ACE seviyeleri kısmen genetik kontrol altındadır (UM, 2003). ACE gen polimorfizmi 3 genotipten oluşur; DD homozigot, II homozigot, ID heterozigot çıkar (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). Intron 16'daki I/D polimorfizminin plazma ACE aktivitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Şöyleki intron 16 da 287 bp'nin çifte delesyonu olan hastalarda (genotipi DD olan) plazma veya doku ACE seviyesi genotipleri ID veya II olan kişilere göre daha yüksektir (UM, 2003).

Erkeklerde ACE DD genotipinin HT ve kan basıncı ile ilişkisi saptanmıştır (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). Pek çok çalışmada ACE gen polimorfizmiyle beyin infarktı arasında farklı sonuçlar bulunmuştur (UM, 2003). ACE I/D polimorfizminin ateroskleroz riskini arttırmadaki etkisi belirsizdir. Bazı yazarlar D aleli ile artmış iskemik inme ve myokard iskemi riski arasında pozitif bir ilişki gözlemlerken bazıları ACE gen polimorfizmiyle iskemik kalp hastalığının klinik gösterimi arasında belirgin bir ilişki bildirmemişlerdir (BEDNARSKA-MAKARUK, 2005). ACE DD genotipinin HT, koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, myokard infarktı, diabetik nefropati ve iskemik inmeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (UM, 2003). ACE DD genotipinin myokard infarktı ve inme ile ilişkisi olduğunu gösteren 2 geniş meta-analiz vardır (SLOWIK, 2004). Polonyalılarda yapılan bir çalışmada ACE DD genotipinin derin beyin yapılarında yerleşen spontan intaraserebral hemorajide risk faktörü olduğu gösterilmiştir (SLOWIK, 2004).

Polonyalılarda yapılan çalışmada küçük damar hastalığı ile ACE polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak Polonyalılarda yapılan çalışmanın bir dezavantajı kontrol grubuna BBT veya MRG çekilmediğinden sessiz iskeminin ekarte edilmemiş olmasıdır (SLOWIK, 2004). Bizim çalışmamızda sadece kranial MR'ı normal olan kontrol grubuylada karşılaştırmalar yapılarak sessiz serebral infarktlar ekarte edilmiştir. Korelilerle yapılan bir çalışmada ACE DD genotipinin serebral infarktlarda risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Korelilerde ACE alel frekansı Japon ve Çin toplumuna benzer olup, Danimarkalılardan, Fransızlardan ve Avustralyalılardan farklılıklar göstermektedir (UM, 2003). Polonyalılarda iskemik strokla DD genotipi ilişkili bulunmuştur ancak Asyalılarda böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır (SLOWIK, 2007).

Hücrelerine vasküler endotel yapışma...

Bizim çalışmamızda ACE gen polimorfizmi ve alelleri ne aterosklerotik infarktla ne de hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur ki Türkiye de yapılan diğer çalışmalarda da aynı sonuca ulaşılmıştır (TUNCER, 2006, DIKMEN, 2006).

Özellikle aterosklerotik kortikal infarktlar aterojenik lipid anormallikleriyle birliktedir (SLOWIK, 2003) Örneğin LDL artışı, HDL azalması, apo B ve trigliseridlerde artış, LDL/apo B oranında azalma ile birliktedirler (SLOWIK, 2003). HDL ile negatif, trigliseridle pozitif ilişki bildiren yayınlar olduğu gibi bazı yayınlarda Framingham çalışmasında olduğu gibi HDL ile inme arasındaki ilişki zayıf ve istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (SHAHAR, 2003). Ancak LDL düzeyi ile infarkt arasında hasta ve kontrol grupları arasında bir ilişki saptanmamıştır, ki bu durum pek de beklenen bir durum değildir (SLOWIK, 2003) Yüksek LDL düzeyi nadiren inme riskiyle ilişkilidir, hatta inmeye eğilimli kişilerde LDL ve t-kol sıklıkla düşük bulunmuştur (WALLDIUS, 2007). Tüm inme tiplerinde düşük HDL ve düşük apo A anlamlı saptanmıştır (WALLDIUS, 2007). Bazı yeni yapılan çalışmalarda apo A'nın özellikle apo B/apo A oranına konulduğunda HDL'ye göre risk açısından daha fazla istatistiksel ve biyolojik bilgi verdiğini, geleneksel lipidlerden ve lipoproteinlerden daha kuvvetli risk belirteci/faktörü olduğu gösterilmiştir (WALLDIUS, 2007). Apo B/apo A oranı arttıkça risk artar (WALLDIUS, 2007).

Bizim çalışmamızda hastalarda geleneksel risk faktörlerinden HT, DM, sistolik basınç yüksekliği, geçirilmiş vasküler hastalıklar daha fazla saptanmıştır. Aterosklerotik infarktli hastalarımızda risk faktörü olarak HDL düşüklüğü, t-kol düşüklüğü, apo A düşüklüğü, ürik asit yüksekliği ve homosistein yüksekliği saptanmıştır, ki bulgularımız literatürle uyumludur (WALLDIUS, 2007; CHOY, 2000; NTAIOS, 2008).

Lp(a)'nın aterosklerozda bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir (JURGENS, 1995). Lp(a), apo B'nin büyük bir glikoprotein olan apolipoprotein(a)'ya disülfidle kovalent olarak bağlanan LDL-benzeri bir taneciğidir (AKAIKE, 2002; VAN KOOTEN, 1996). Protein ve cDNA düzeylerindeki apolipoprotein(a) dizimi plasminojenle aşırı düzeyde benzerlik gösterir (VAN KOOTEN, 1996). Apolipoprotein(a), plasminojenin kringle-4 yapısına benzeyen sisteinden zengin protein motiflerinin pek çok kere tekrarlarından oluşur (AKAIKE, 2002). Apolipoprotein(a) plazminojene yüksek düzeyde benzer olduğundan periferik kan hücrelerine ve vasküler endotelial hücrelere dağılmış plasminojen bağlanma

bölgelerinde plasminojenle yarışır ve hücresele plasminojenin bağlanmasını azaltır, plasmin gelişimini ve transforme edici growth faktör- $\beta$  aktivasyonunu baskılar (AKAIKE, 2002; VAN KOOTEN, 1996). Bu şekilde endotel hücre fibrinolizini baskılar ve prokoagulan bir durum oluşturur (VAN KOOTEN, 1996). Lp(a)'nın bu özellikleri fibrinolizi geriletir ve vasküler düz kas hücrelerindeki hücresele büyümeyi ivmelendirir. Köpüksü hücre formasyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (AKAIKE, 2002).

Aterosklerotik koroner arterlerin endotelinde Lp(a) birikimi gözlenmesine rağmen normal arterlerde böyle bir birikim gözlenmemektedir (AKAIKE, 2002; VAN KOOTEN, 1996). Bütün bu veriler Lp(a)'nın ateroskleroz ve trombojenik için potansiyel bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (VAN KOOTEN, 1996). Yüksek serum Lp(a) düzeyinin serebral infarkt için bağımsız risk faktörü olup olmadığını araştıran pek çok çalışma vardır ve yapılan topluma göre farklı sonuçlar bulunmuştur (SUN, 2003; VAN KOOTEN, 1996). Örneğin Hollanda'dan yapılan bir çalışmada Lp(a) düzeyi ile inme şiddeti arasında bir ilişki bulunmazken, Çinlilerde 2003'te yapılan bir çalışmada yüksek Lp(a) düzeyinin hemorajik ve iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (SUN, 2003; VAN KOOTEN, 1996). Avustralyalılarda yapılan bir başka çalışmada da yüksek Lp(a) serum konsantrasyonlarının inme ile ve inmenin şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (JURGENSEN, 1995). Lp(a) konsantrasyonlarının inflamasyon, egzersiz, akut iskemik inme gibi stresli durumlarda sabit kaldığını gösteren kanıtlar vardır (SUN, 2003). Lp(a) konsantrasyonları, yaştan, yiyeceklerden, egzersizden, çevresel faktörlerden, niacin dışındaki lipid düşürücü ilaçlardan etkilenmemektedir (AKAIKE, 2002). Lp(a) konsantrasyonlarındaki değişim yıkımdan değil yapımdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (VAN KOOTEN, 1996).

Nitekim yapılan deneysel ve klinik çalışmalar aspirinin Lp(a) düzeyini yapımı azaltarak düşürdüğünü bildirilmişlerdir. 1996'da ve 1999'da yapılan çalışmalarda insan hepatosit kültürlerinde aspirinin apolipoprotein(a) mRNA gösterimini baskılayarak apolipoprotein(a) geninin transkripsiyonel aktivitesini azaltıp Lp(a) yapımını azalttığı gösterilmiştir. 2002 yılında yapılan bir çalışmada ise düşük doz aspirin tedavisinin yüksek serum Lp(a) seviyesi olan koroner arter hastalarında veya serebral infarktli hastalarda Lp(a) düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (AKAIKE, 2002). Bazı çalışmalar Lp(a)'nın akut faz reaktanı olup akut inme için yükselip ardından düştüğünü söylemelerde yapılan başka çalışmalarda akut faz reaktanları ile bir korelasyon



bulunmadığı gibi, Lp(a)'nın inmenin kronik fazında da yüksek kaldığı saptanmıştır (VAN KOOTEN, 1996).

Bizim çalışmamızda bu nedenle farklı gruplar oluşturularak Lp(a) düzeyi çalışılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında Lp(a) düzeyi açısından bir fark olmamakla birlikte daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak Lp(a), hastalarda apo E/E3 veya apo E/E4 varlığında hastalıkla ilişkili bulunmuştur ki böyle bir veriye literatürde rastlanmamıştır. Yani hastalarımız E3 veya E4 aleline sahipse ve Lp(a) yüksekse bu yükseklik aterosklerotik infarkt yaratmaktadır ve düşürülmesi gereklidir sonucuna ulaşılabilir.

Sonuçta inmede elde edilen sonuçlar hala tartışmalıdır ve özellikle serebrovasküler hastalıklarda ilişki tam kanıtlanmamıştır. Bu tartışmalar serebral infarktların hatalı sınıflandırmasından ve etnik farklılıklardan kaynaklanabilir (UM, 2003).

Kardiyovasküler hastalıklarla gen polimorfizmini araştıran çalışmalar toplumlar arasındaki etnik alt yapıdan dolayı çetrefilli bulgular sunmaktadır (UM, 2003). İnmenin geniş klinik ve patofizyolojik heterojenitesinden dolayı farklı genetik risk faktör adayları iyi tanımlanmış inme alt tiplerinde araştırılmalıdır. İstenmeyen mutasyonlar ve polimorfizmler majör risk faktörleri olmadığından infarktın olmadığı kontrol gruplarının kullanılması çok önemlidir. Kontrol grubunda MRG mutlaka negatif olmalıdır. Kontrol grubunda sessiz beyin infarktları çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki genotip farklılıklarının bulanıklaştırılabilir. Biz buna yol açmamak için hem çalışmamızda sadece aterosklerotik inmeli hastaları ele aldık ve hem de hasta ve kontrol gruplarımızı çeşitli alt gruplara bölerek tekrar tekrar analiz ettik.

Serebral infarktlarda iskemik kalp hastalıklarındaki gibi genetik risk faktörleri yaygın olarak çalışılmamıştır (SCHNEIDER, 2005). Etnik farklılıklar genetik riski değerlendirirken önemlidir (UM, 2005). Nitekim bu çalışmamızda da gördüğümüz gibi Türk toplumundan elde edilen veriler diğer toplumdakilerle tam örtüşmemektedir. Bu çalışmada Türk toplumunda protrombotik ve proaterojenik polimorfizmlerin etkileri ve iskemik inmede modifiye edilebilir risk faktörleriyle etkileşimleri incelenmiştir.

Klinik kullanım açısından yararlı olabilecek önemli bilgilerden en önemlisi Lp(a)'nın tek başına aterosklerotik infarkt risk faktörü olmadığı ancak hastada apo E/E3 veya E4 aleli varsa ve Lp(a) yüksek seyrediyorsa mutlaka düşürülmesi gerektiğidir.



Kısaca strok ve gen çalışmasında Apo (a) M1<sup>+</sup> alelininin hastalarda koruyucu olduğu ve Türk toplumunda ACE gen polimorfizminin strok ve HT gelişimiyle ilişkisi olmadığı sonucu çıkmıştır. Ayrıca Türk toplumunda aterosklerotik risk faktörleri açısından klasik olanların yanı sıra yeni risk faktörlerinin de yüksek bulunduğu unutulmamalı ve bu açıdan tetkik ve tedavilerimiz yönlendirilmelidir.

Bu çalışmamız bir ön çalışma niteliğinde olup denek sayısı genişletildiği takdirde genotipik olarak az gözlenen genlerinde etkileri daha iyi saptanabilecektir.

## REFERANSLAR

ADAMS H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biler J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh III E.E., and the TOAST Investigators, Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial, *Stroke*, 24, 35-41, (1993).

AKAIKE M., Azuma H., Kagawa A., Matsumoto K., Hayashi I., Tamura K., Nishiuchi T., Iuchi T., Takamori N., Aihara K., Yoshida T., Kanagawa Y., Matsumoto T., Effect of Aspirin Treatment on Serum Concentrations of Lipoprotein(a) in Patients with Atherosclerotic Diseases, *Clin Chem*, 48, 1454-9, (2002).

ALBAHRANI A.I., Usher J., Aklindi M., Marks E., Ranganath L., Al-yahyaee S., ApolipoproteinA1-75 G/A (M1) Polymorphism and Lipoprotein(a); Anti- vs. Pro-Atherogenic Properties, *Lipids Health Dis*, 6, 19, (2007). doi: 10.1186/1476-511X-6-19

BEDNARSKA-MAKARUK M., Rodo M., Markuszewski C., Rozenfeld A., Świdarska M., Habrat B., Wehr H., Polymorphisms of Apolipoprotein E and Angiotensin-Converting Enzyme Genes and Carotid Atherosclerosis in Heavy Drinkers, *Alcohol Alcohol*, 40, 274-282, (2005).

CHOY P.C., Mymin D., Zhu Q., Dakshinamurti K., O K., Atherosclerosis Risk Factors: The Possible Role of Homocysteine, *Mol Cell Biochem*, 207, 143-48, (2000).

DENTI L., Cecchetti A., Annoni V., Merli M.F., Ablondi F., Valenti G., The Role of Lipid Profile In Determining The Risk of Ischemic Stroke In The Elderly: A Case Control Study, *Arch Gerontol Geriatr*, 37, 51-62, (2003).

DIKMEN M., Güneş H.V., Değirmenci I., Ozdemir G., Basaran A., Are The Angiotensin-converting Enzyme Gene And Activity Risk Factors For Stroke, *Arg Neuropsiquiatr*, 64, 211-6, (2006) (özet).

HENG C.K., Low P.S., Saha N., Variations In The Promoter Region Of The Apolipoprotein A-I Gene Influence Plasma Lipoprotein(a) Levels In Asians Indian Neonates From Singapore, *Pediatr Res*, 49, 514-8, (2001).

JURGENS G, Taddei-Peters WC, Költringer P, Petek W, Chen Q, Greilberger J, Macomber PF, Butman BT, Stead AG, Ransom JH. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 26, 1841-1848, (1995).

KOSCHINSKY M.L., Marcovina S.M., Structure-function Relationships in Apolipoprotein(a): Insights Into Lipoprotein(a) Assembly and Pathogenicity, *Curr Opin Lipidol*, 15, 167-74, (2004).

NTAIOS G.C., Savopoulos C.G., Chatzinikolaou A.C., Kaiafa G.D., Hatzitolios A., Vitamins and Stroke The Homocysteine Hypothesis Stil in Doubt, *Neurologist*, 14, 2-4, (2008).

PAUL H., Galton D., Stocks J., DNA Polymorphic Patterns and Haplotype Arrangements of The Apo A-1, Apo C-III, Apo A-IV Gene Cluster in Different Ethnic Groups, *Hum Genet*, 75, 264-68, (1987).

PEZZINI A., Grassi M., Del Zotto E., Archetti S., Spezi R., Vergani V., Assanelli D., Caimi L., Padovani A., Cumulative Effect of Predisposing Genotypes and Their Interaction with Modifiable Factors On The Risk of Ischemic Stroke In Young Adults, *Stroke*, 36, 533-39, (2005).

PULKKINEN A., Viitanen L., Kareinen A., Lehto S., Laakso M., MspI Polymorphism at +83 bp in Intron 1 of The Human Apolipoprotein A1 Gene Is Associated with Elevated Levels of HDL Cholesterol and Apolipoprotein A1 in Nondiabetic Subjects But Not in Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease, *Diabetes Care*, 23, 791-95, (2000).

HENG C.K., Low P.S., Saha N., Variations In The Promoter Region Of The Apolipoprotein A-I Gene Influence Plasma Lipoprotein(a) Levels In Asians Indian Neonates From Singapore, *Pediatr Res*, 49, 514-8, (2001).

JURGENS G, Taddei-Peters WC, Költringer P, Petek W, Chen Q, Greilberger J, Macomber PF, Butman BT, Stead AG, Ransom JH. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 26, 1841-1848, (1995).

KOSCHINSKY M.L., Marcovina S.M., Structure-function Relationships in Apolipoprotein(a): Insights Into Lipoprotein(a) Assembly and Pathogenicity, *Curr Opin Lipidol*, 15, 167-74, (2004).

NTAIOS G.C., Savopoulos C.G., Chatzinikolaou A.C., Kaiafa G.D., Hatzitolios A., Vitamins and Stroke The Homocysteine Hypothesis Stil in Doubt, *Neurologist*, 14, 2-4, (2008).

PAUL H., Galton D., Stocks J., DNA Polymorphic Patterns and Haplotype Arrangements of The Apo A-1, Apo C-III, Apo A-IV Gene Cluster in Different Ethnic Groups, *Hum Genet*, 75, 264-68, (1987).

PEZZINI A., Grassi M., Del Zotto E., Archetti S., Spezi R., Vergani V., Assanelli D., Caimi L., Padovani A., Cumulative Effect of Predisposing Genotypes and Their Interaction with Modifiable Factors On The Risk of Ischemic Stroke In Young Adults, *Stroke*, 36, 533-39, (2005).

PULKKINEN A., Viitanen L., Kareinen A., Lehto S., Laakso M., Mspl Polymorphism at +83 bç in Intron 1 of The Human Apolipoprotein A1 Gene Is Associated with Elevated Levels of HDL Cholesterol and Apolipoprotein A1 in Nondiabetic Subjects But Not in Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease, *Diabetes Care*, 23, 791-95, (2000).



REGUERO J.R., Cubero G.I., Batalla A., Alvarez V., Hevia S., Cortina A., Coto E., Apolipoprotein A1 Gene Polymorphisms and Risk of Early Coronary Disease, *Cardiology*, 90, 231-5, (1998).

SCHNEIDER J.A., Bienias J.L., Wilson R.S., Berry-Kravis E., Evans D.A., Bennett D.A., The Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Allele Increases The Odds of Chronic Cerebral Infarction Detected At Autopsy In Older Persons. *Stroke* 2005;36:954-9.

SHAHAR E., Chambless L.E., Rosamond W.D., Boland L.L., Ballantyne C.M., McGovern P.G., Sharrett A.R., Plasma Lipid Profile and Incident Ischemic Stroke The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *Stroke*, 34, 623-31, (2003).

SLOWIK A., Iskra T., Turaj W., Hartwich J., Dembinska-Kiec A., Szczudlik A., LDL Phenotype B and Other Lipid Abnormalities in Patients with Large Vessel Disease and Small Vessel Disease, *J Neurol Sci*, 214, 11-6, (2003).

SLOWIK A., Turaj W., Dziedzic T., Haefele A., Pera J., Malecki M.T., Glodzik-Sobanska L., Szermer P., Figlewicz D.A., Szczudlik A., DD Genotype of ACE Gene Is A Risk Factor For Intracerebral Hemorrhage, *Neurology*, 63, 359-61, (2004).

SLOWIK A., Dziedzic T., Pera J., Wloch D., Kopec G., Szczudlik A., ACE Genotype, Risk and Causal Relationship To Stroke: Implications For Treatment, *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 9, 198-204, (2007) (özet)

SUN L., Li Z., Zhang H., Ma A., Liao Y., Wang D., Zhao B., Zhu Z., Zhao J., Zhang Z., Wang W., Hui R., Pentanucleotide TTTTA Repeat Polymorphism of Apolipoprotein(a) Gene and Plasma Lipoprotein(a) Are Associated with Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Chinese. *Stroke*, 34, 1617-22, (2003).

SZOLNOKI Z., Somogyvári F., Kondacs A., Szabó M., Fodor L., Evaluation of The Interactions of Common Genetic Mutations in Stroke Subtypes, *J Neurol*, 249, 1391-7, (2002).

- TUNCER N., Tuglular S., Kiliç G., Sazci A., Us O., Kara I., Evaluation Of The Angiotensin-converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism And The Risk of Ischaemic Stroke, *J Clin Neurosci*, 13, 224-7, (2006).
- UM J.Y., Joo J.C., Kim K.Y., Lee K.M., Kim H.M., Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Traditional Sasang Classification in Koreans with Cerebral Infarction, *Hereditas*, 138, 166-71, (2003).
- UM J.Y., Kim H.M., Park H.S., Joo J.C., Kim K.Y., Kim Y.K., Hong S.H., Candidate Genes of Cerebral Infarction and Traditional Classification in Koreans with Cerebral Infarction. *Int J Neurosci*, 115, 743-756, (2005)
- VAN KOOTEN F., Van Krimpen J., Dippel D.W.J., Lipoprotein(a) in Patients with Acute Cerebral Ischemia, *Stroke*, 27, 1231-35, (1996).
- WALLDIUS G., Jungner I., Apolipoprotein A-1 versus HDL Cholesterol in The Prediction of Risk For Myocardial Infarction and Stroke, *Curr Opin Cardiol*, 22, 359-67, (2007).
- WANG X.L., Liu S.X., McCredie R.M., Wilcken D.E.L., Polymorphism At The 5'-End of The Apolipoprotein AI Gene and Severity of Coronary Artery Disease, *J Clin Invest*, 98, 372-7, (1996).
- WANG X.L., BADENHOP R., Humphrey K.E., Wilcken D.E.L., New MspI Polymorphism at +83 bp of The Human Apolipoprotein AI Gene: Association with Increased Circulating High Density Lipoprotein Cholesterol Levels, *Genet Epidemiol*, 13, 1-10, (1996).
- WORRALL B.B., Degra T.J. The Genetics of Cerebrovascular Atherosclerosis, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 11, 220-229, (2002).

ZAMAN M.M., Ikemoto S., Yoshiike N., Date C., Yokoyama T., Tanaka H.,  
Association of Apolipoprotein Genetic Polymorphisms with Plasma Cholesterol in A  
Japanese Rural Population, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 3495-504, (1997).

ZOU Y., Hu D., Yang X., Jia X., wang L., Cui L., Liu X., Gao M., Wei Y., Xu Z.,  
Relationship Among Apolipoprotein AI Gene Polymorphisms, Lipid Levels and  
Coronary Atherosclerosis Disease, *CMJ*, 116, 665-68, (2003).

## EKLER

Tablo 1. Gruplara göre demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama± SD ve sayı (%)) frekans)

|                                                  | Grup H                 | Grup K                   | Grup H <sub>h</sub><br>(Ip(a)⇒H <sub>h</sub> (a)) | Grup K <sub>k</sub><br>(Ip(a)⇒Grup<br>K <sub>h</sub> (a)) | Grup K <sub>k</sub> <sup>mr</sup><br>(Ip(a)⇒Grup<br>K <sub>h</sub> (a) <sup>mr</sup> ) |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet N (%)<br>(erkek / kadın)                | 51 (60) / 34<br>(40)** | 25 (32.5) / 52<br>(67.5) | 48 (60) / 32 (40)<br>pp, µ                        | 23 (32.9) / 47<br>(67.1)                                  | 12 (34.3) / 23<br>(65.7)                                                               |
| Yaş (yıl)                                        | 61.67±13.57**          | 54.70±8.44               | 61.67±13.88 pp, µµ                                | 54.54±8.70                                                | 54.48±8.75                                                                             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                         | 29.19±5.06             | 28.21±6.48               | 29.11±5.16                                        | 27.69±6.14                                                | 27.82±6.17                                                                             |
| Total kolesterol (mg/dl)                         | 190.36±44.80*          | 202.57±40.56             | 191.22±44.56 µ                                    | 203.01±38.40                                              | 207.42±35.94                                                                           |
| Trigliserid (mg/dl)                              | 163.41±83.47           | 157.00±89.74             | 163.26±85.35                                      | 154.62±89.67                                              | 155.77±75.64                                                                           |
| HDL (mg/dl)                                      | 40.98±12.11**          | 48.88±13.52              | 41.19±12.39 pp, µµ                                | 49.27±13.99                                               | 48.17±13.17                                                                            |
| LDL (mg/dl)                                      | 116.20±38.12           | 122.58±36.56             | 116.74±38.02                                      | 123.15±35.14                                              | 128.14±31.51                                                                           |
| t-kol/HDL                                        | 4.98±1.74*             | 4.42±1.34                | 5.00±1.77*                                        | 4.41±1.35                                                 | 4.59±1.34                                                                              |
| Hematokrit. %                                    | 40.06±6.28             | 40.40±4.02               | 39.93±6.32                                        | 40.53±4.08                                                | 40.73±4.51                                                                             |
| Ürik Asit (mg/dl)                                | 5.55±1.88**            | 4.70±1.28                | 5.56±1.89 pp, µµ                                  | 4.65±1.28                                                 | 4.59±1.18                                                                              |
| Lp(a) (mg/dl)                                    | 38.76±36.74            | 28.78±29.21              | 38.07±38.01                                       | 27.46±25.93                                               | 33.23±36.30                                                                            |
| Homosistein (mg/dl)                              | 14.37±7.08** µµ        | 11.45±2.74               |                                                   |                                                           | 11.27±2.84                                                                             |
| Homosistein <sup>o</sup> Yüksekliği<br>>15 mg/dl | 26 (37.1)** µµ         | 7 (11.9)                 |                                                   |                                                           | 3 (9.7)                                                                                |
| Hipertansiyon<br>N(%)                            | 60 (70.6)              | 44 (%57.1)               | 55 (68.8) pp, µ                                   | 37 (52.9)                                                 | 16 (45.7)                                                                              |
| Apolipoprotein A (mg/dl)                         | 114.27±25.95**         | 126.54±22.78             | 114.61±26.29 pp, µ                                | 125.71±23.37                                              | 125.94±23.34                                                                           |
| Apolipoprotein B mg/dl                           | 81.74±24.42            | 83.16±22.22              | 83.20±23.93                                       | 81.97±21.74                                               | 85.96±20.75                                                                            |
| Apo B/ApoA                                       | 0.74±0.26              | 0.68±0.21                | 0.75±0.26                                         | 0.67±0.22                                                 | 0.70±0.19                                                                              |
| Sistolik basınç (mmHg)                           | 142.40±30.63**         | 127.63±21.32             | 142.43±31.46 pp, µ                                | 127.87±22.22                                              | 129.41±22.68                                                                           |
| Diastolik basınç (mmHg)                          | 83.25±15.04            | 81.80±10.39              | 83.07±15.37                                       | 81.66±10.75                                               | 82.05±10.08                                                                            |
| Açlık kan şekeri (mg/dl)                         | 148.05±84.08**         | 108.18±47.49             | 149.09±85.37 pp, µµ                               | 105.63±43.63                                              | 98.11±19.64                                                                            |
| Diyabetes mellitus N (%)                         | 32 (37.6)**            | 14 (18.2)                | 29 (36.3) pp, µµ                                  | 11 (15.7)                                                 | 4 (11.4)                                                                               |
| Sigara kullanımı<br>N (%)                        | 23 (27.1)              | 19 (24.7)                | 22 (27.5)                                         | 18 (25.7)                                                 | 11 (31.4)                                                                              |
| Alkol kullanımı<br>N (%)                         | 11 (12.9)              | 6 (7.8)                  | 10 (12.5)                                         | 5 (7.1)                                                   | 2 (5.7)                                                                                |
| Vasküler hastalık<br>N (%)                       | 26 (30.6)**            | 3 (3.9)                  | 23 (28.8) pp, µµ                                  | 2 (2.9)                                                   | 0                                                                                      |
| İmk sağ (mm)                                     | 0.95±0.30**            | 0.79±0.19                | 0.95±0.31 pp, µµ                                  | 0.78±0.20                                                 | 0.75±0.16                                                                              |
| İmk sol (mm)                                     | 0.99±0.27**            | 0.77±0.19                | 0.99±0.28 pp, µµ                                  | 0.75±0.19                                                 | 0.75±0.18                                                                              |
| İmk. N (%)                                       |                        |                          |                                                   |                                                           |                                                                                        |
| Normal (<1.0)                                    | 26 (35.1)**            | 46 (70.8)                | 24 (34.8) pp, µµ                                  | 43 (74.1)                                                 | 24 (77.4)                                                                              |
| 1.0 ≤ x < 1.5                                    | 31 (41.9)**            | 11 (16.9)                | 28 (40.6) pp, µµ                                  | 9 (15.5)                                                  | 2 (6.5)                                                                                |
| 1.5 ≤ x                                          | 17 (23)**              | 8 (12.3)                 | 17 (24.6) pp, µµ                                  | 6 (10.3)                                                  | 5 (16.1)                                                                               |



H: Hasta; K: Kontrol  $H_h$ : antihiperlipidemik kullanmayan hastalar.  $H_{lp(a)}$ :  $lp(a)$  için ekartasyon kriterleri sonrasında kalan hastalar;  $K_k$ : antihiperlipidemik kullanmayan kontroller;  $K_{lp(a)}$ :  $lp(a)$  için ekartasyon kriterleri sonrasında kalan kontroller  $K_k^{mr}$ : MRG'si normal olan  $K_k$  grubu;  $K_{lp(a)}^{mr}$ : MRG'si normal olan  $K_{lp(a)}$

H ile K grubu karşılaştırıldığında: \* $p < 0.05$ . \*\* $p < 0.01$ ;

$H_h$  [ $H_{lp(a)}$ ] ve  $K_k$  [ $K_{lp(a)}$ ] grubu karşılaştırıldığında:  $^{\circ} p < 0.05$ .  $^{op} p < 0.01$ ;

$H_h$  [ $H_{lp(a)}$ ] ve  $K_k^{mr}$  [ $K_{lp(a)}^{mr}$ ] grubu karşılaştırıldığında  $^u p < 0.05$ .  $^{uu} p < 0.01$ .

$^{\delta}$ : Homosistein değerlendirilirken  $K_k$  ve  $K_k^{mr}$  grubundan antihiperlipidemik kullananlar çıkartılmamıştır.

İmk: intima-media kalınlığı

Tablo 2. Ekartasyon kriterlerine göre elendikten sonra lp(a)'nın grup ve cinsiyete göre ortalamaları

|         | Cinsiyet (N) | Lp (a)<br>ort±SD (mg/dl) | P  |
|---------|--------------|--------------------------|----|
| Kontrol | Erkek (17)   | 28.62±31.27              | AD |
|         | Kadın (38)   | 26.94±23.61              | AD |
|         | Toplam (55)  | 27.46±25.93              | AD |
| Hasta   | Erkek (40)   | 42.75±43.76              | AD |
|         | Kadın (24)   | 30.27±24.65              | AD |
|         | Toplam (64)  | 38.07±38.01              | AD |

AD: İstatistiksel anlamlı değil; lp(a): lipoprotein(a)

Tablo 3. Farklı gen polimorfizmlerine ait genotiplerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

|                        | Hasta<br>N (%) | Kontrol<br>N (%) | P     |
|------------------------|----------------|------------------|-------|
| ACE I/I                | 12 (%14.1)     | 14 (%18.2)       | >0.05 |
| ACE I/D                | 36 (%42.4)     | 32 (%41.6)       | >0.05 |
| ACE D/D                | 37 (%43.5)     | 31 (%40.3)       | >0.05 |
| Apo A M1 <sup>++</sup> | 18 (%21.2)     | 12 (%15.6)       | >0.05 |
| Apo A M1 <sup>+-</sup> | 15 (%17.6)     | 15 (%19.5)       | >0.05 |
| Apo A M1 <sup>++</sup> | 52 (%61.2)     | 50 (%64.9)       | >0.05 |
| Apo A M2 <sup>++</sup> | 3 (%3.5)       | 7 (%9.1)         | >0.05 |
| Apo A M2 <sup>+-</sup> | 8 (%9.4)       | 8 (%10.4)        | >0.05 |
| Apo A M2 <sup>++</sup> | 74 (%87.1)     | 62 (%80.5)       | >0.05 |
| Apo E E2/E3            | 18 (%21.2)     | 16 (%20.8)       | >0.05 |
| Apo E E3/E3            | 45 (%52.9)     | 40 (%51.9)       | >0.05 |
| Apo E E2/E4            | 3 (%3.5)       | 7 (%9.1)         | >0.05 |
| Apo E E2/E2            | 3 (%3.5)       | 3 (%3.9)         | >0.05 |
| Apo E E4/E4            | 7 (%8.2)       | 2 (%2.6)         | >0.05 |
| Apo E E3/E4            | 9 (%10.6)      | 9 (%11.7)        | >0.05 |

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda farklı gen polimorfizmlerine ait alellerin hastalık ile ilişkisi

| Allel grupları             | Grup K<br>N (%) 154 (100)               | Grup H<br>N (%) 170 (100)               | p     |
|----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| Apo A M1 -<br>Apo A M1+    | 39 (25)<br>115 (75)                     | 51 (30)<br>119 (70)                     | 0.348 |
| Apo A M2 -<br>Apo A M2 +   | 22 (14.28)<br>132 (85.71)               | 14 (8.23)<br>156 (91.76)                | 0.084 |
| ACE I<br>ACE D             | 60 (38.96)<br>94 (61.03)                | 60 (35.29)<br>110 (64.70)               | 0.495 |
| Apo E2<br>Apo E3<br>Apo E4 | 29 (18.83)<br>105 (68.18)<br>20 (15.29) | 27 (15.88)<br>117 (68.82)<br>26 (15.29) | 0.700 |

Tablo 5. Hasta ve MRG incelemesi normal olan kontrol grubunda farklı gen polimorfizmlerine ait alellerin hastalık ile ilişkisi

| Allel grupları             | Grup K <sup>mr</sup><br>N (%) 84 (100) | Grup H<br>N (%) 170 (100)               | p     |
|----------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| Apo A M1 -<br>Apo A M1+    | 18 (21.42)<br>66 (78.57)               | 51 (30)<br>119 (70)                     | 0.148 |
| Apo M2 -<br>Apo M2 +       | 8 (9.52)<br>76 (90.47)                 | 14 (8.23)<br>156 (91.76)                | 0.731 |
| ACE I<br>ACE D             | 29 (34.52)<br>55 (65.47)               | 60 (35.29)<br>110 (64.70)               | 0.904 |
| Apo E2<br>Apo E3<br>Apo E4 | 15 (17.85)<br>59 (70.23)<br>10 (11.90) | 27 (15.88)<br>117 (68.82)<br>26 (15.29) | 0.739 |

Tablo 6. Antihiperlipidemik kullanmayan hasta ve kontrol grubunda lipid ve lipoprotein düzeylerinin apo a1 Msp11 genotiplerine göre dağılımı

|                    | Grup K <sub>k</sub><br>(lp(a)⇒Grup<br>K <sub>lp(a)</sub> ) | Grup K <sub>k</sub><br>(lp(a)⇒Grup<br>K <sub>lp(a)</sub> ) | Grup K <sub>k</sub><br>(lp(a)⇒Grup<br>K <sub>lp(a)</sub> ) | Grup H <sub>h</sub><br>(lp(a)⇒H <sub>lp(a)</sub> ) | Grup H <sub>h</sub><br>(lp(a)⇒H <sub>lp(a)</sub> ) | Grup H <sub>h</sub><br>(lp(a)⇒H <sub>lp(a)</sub> ) |
|--------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                    | M1 <sup>-</sup>                                            | M1 <sup>+</sup>                                            | M1 <sup>++</sup>                                           | M1 <sup>-</sup>                                    | M1 <sup>+</sup>                                    | M1 <sup>++</sup>                                   |
| N (%)              | 11 (16.7)                                                  | 14 (21.2)                                                  | 41 (62.1)                                                  | 15 (20.3)                                          | 14 (18.9)                                          | 45 (60.8)                                          |
| Lp(a) (mg/dl)      | 28.48±10.70                                                | 36.34±10.08                                                | 30.36±7.2                                                  | 36.90±10.06                                        | 58.00±11.42                                        | 40.60±8.32                                         |
| Trigliserid(mg/dl) | 139.43±30.04                                               | 140.97±27.71                                               | 140.59±20.25                                               | 191.41±28.27                                       | 161.49±31.44                                       | 181.22±23.30                                       |
| LDL (mg/dl)        | 122.96±12.36                                               | 125.79±11.40                                               | 132.22±8.33                                                | 126.06±11.63                                       | 106.90±12.94                                       | 119.73±9.59                                        |
| HDL (mg/dl)        | 48.61±4.34                                                 | 43.39±4.00                                                 | 49.49±2.93                                                 | 40.02±4.09                                         | 38.84±4.54                                         | 39.69±3.37                                         |
| t-kol (mg/dl)      | 199.42±13.97                                               | 198.54±12.89                                               | 209.02±9.42                                                | 203.70±13.15                                       | 176.74±14.63                                       | 195.50±10.84                                       |
| Apo A (mg/dl)      | 119.67±9.32                                                | 114.26±7.64                                                | 121.42±6.00                                                | 116.84±8.44                                        | 112.45±9.07                                        | 109.40±6.81                                        |
| Apo B (mg/dl)      | 78.62±7.60                                                 | 89.37±7.35                                                 | 84.67±5.20                                                 | 87.09±7.47                                         | 85.45±8.14                                         | 84.66±6.18                                         |
| ApoB/ApoA          | 0.63±0.08                                                  | 0.80±0.08                                                  | 0.70±0.05                                                  | 0.75±0.08                                          | 0.79±0.09                                          | 0.79±0.06                                          |

Grup H<sub>h</sub>: Antihiperlipidemik kullanmayan hasta grubu; Grup H<sub>lp(a)</sub>: lp(a) değerlendirilirken ekartasyon kriterlerine göre seçilen hasta grubu

Grup K<sub>k</sub>: Antihiperlipidemik kullanmayan kontrol grubu; Grup K<sub>lp(a)</sub>: lp(a) değerlendirilirken ekartasyon kriterlerine göre seçilen kontrol grubu



Tablo 7. Antihiperlipidemik kullanmayan hasta ve kontrol grubunda lipid ve lipoprotein düzeylerinin apo a1 Msp12 genotiplerine göre dağılımı

|                    | Grup K <sub>k</sub><br>(Ip(a)⇒Grup<br>K <sub>Ip(a)</sub> ) | Grup K <sub>k</sub><br>(Ip(a)⇒Grup<br>K <sub>Ip(a)</sub> ) | Grup K <sub>k</sub><br>(Ip(a)⇒Grup<br>K <sub>Ip(a)</sub> ) | Grup H <sub>h</sub><br>(Ip(a)⇒H <sub>Ip(a)</sub> ) | Grup H <sub>h</sub><br>(Ip(a)⇒H <sub>Ip(a)</sub> ) | Grup H <sub>h</sub><br>(Ip(a)⇒H <sub>Ip(a)</sub> ) |
|--------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                    | M2 <sup>-</sup>                                            | M2 <sup>+</sup>                                            | M2 <sup>++</sup>                                           | M2 <sup>-</sup>                                    | M2 <sup>+</sup>                                    | M2 <sup>++</sup>                                   |
| N (%)              | 7 (10.6)                                                   | 6 (9.1)                                                    | 53 (80.3)                                                  | 3 (4.1)                                            | 8 (10.8)                                           | 63 (85.1)                                          |
| Lp(a) (mg/dl)      | 39.41±12.48                                                | 28.67±13.40                                                | 27.09±5.41                                                 | 48.69±19.11                                        | 48.19±11.55                                        | 38.62±4.91                                         |
| Trigliserid(mg/dl) | 141.75±35.06                                               | 117.97±37.68                                               | 161.27±14.77                                               | 183.81±53.68                                       | 189.89±32.47                                       | 160.43±13.44                                       |
| LDL (mg/dl)        | 137.70±14.43                                               | 123.45±15.51                                               | 119.81±6.08                                                | 127.26±22.09                                       | 112.63±13.36                                       | 112.79±5.53                                        |
| HDL (mg/dl)        | 49.03±5.07                                                 | 45.18±5.45                                                 | 47.27±2.13                                                 | 37.94±7.76                                         | 38.12±4.69                                         | 42.49±1.94                                         |
| T-kol (mg/dl)      | 215.45±16.31                                               | 192.23±17.53                                               | 199.31±6.87                                                | 200.85±24.97                                       | 187.51±15.10                                       | 187.58±6.25                                        |
| Apo A (mg/dl)      | 119.09±10.53                                               | 114.17±10.48                                               | 122.09±4.44                                                | 97.56±14.80                                        | 122.67±11.29                                       | 118.46±3.82                                        |
| Apo B (mg/dl)      | 93.71±8.87                                                 | 77.71±9.52                                                 | 81.24±3.92                                                 | 96.56±13.59                                        | 78.66±9.42                                         | 81.98±3.51                                         |
| Apo B/Apo A        | 0.79±0.09                                                  | 0.65±0.10                                                  | 0.69±0.04                                                  | 0.99±0.14                                          | 0.62±0.11                                          | 0.72±0.03                                          |

Grup H<sub>h</sub>: Antihiperlipidemik kullanmayan hasta grubu; Grup H<sub>Ip(a)</sub>: Ip(a) değerlendirilirken ekartasyon kriterlerine göre seçilen hasta grubu

Grup K<sub>k</sub>: Antihiperlipidemik kullanmayan kontrol grubu; Grup K<sub>Ip(a)</sub>: Ip(a) değerlendirilirken ekartasyon kriterlerine göre seçilen kontrol grubu

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Proje No: 106S235—SBAG-HD-158                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Proje başlığı Lipoprotein (a), APO A, APO B100 Serum Konsantrasyonları ve Apo(a), Apo E, ACE Gen Polimorfizmleri Türkiye'nin Kuzey-Batısındaki İnmeli Hastalarda Risk Faktörü mü?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Proje Yürütücüsüne Araştırmacılar<br>Yrd. Doç. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR; Doç. Dr. Ahmet DURSUN; Doç. Dr. Görkem MÜNGAN; Doç. Dr. Handan ANKARALI; Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU; Dr. Feryal ÇABUK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:<br>Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 67600 Kozlu/ZONGULDAK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Destekleyen Kuruluş (ların) adı ve Adresi: Tübitak Araştırma Grupları (SBAG) Atatürk Bulvarı No:221 06100 kavaklıdere/ANKARA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri<br>01.01.2007-01.01.2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Öz (en çok 70 kelime) Türkiye'nin kuzey-batısındaki aterosklerotik inmeli hastalarda lipoprotein(a) [lp(a)] , apolipoprotein A, apolipoprotein B düzeyi ve apolipoprotein a Mspl gen (M1 ve M2) polimorfizmiyle, apolipoprotein E polimorfizmiyle, anjiyotensin-dönüştürücü enzim gen I/D polimorfizmiyle ilişkisini araştıran bu çalışmada; aterosklerotik iskemik inmeli hastalarda apo (a) M1+ alelinin koruyucu etkisi ortadan kalktığı, lp(a)'nın, hastada apo E E3 veya E4 aleli varlığında hastalıkla ilişkili olduğu, HDL-kolesterol düşüklüğü, apolipoprotein A düşüklüğünün aterosklerotik infarktlarda risk faktörleri olduğu bulundu. |
| Anahtar Kelimeler inme, lipoprotein (a), apolipoprotein A, apolipoprotein B, apolipoprotein a Mspl polimorfizm, Anjiyotensin-dönüştürücü enzim I/D polimorfizm, apolipoprotein E polimorfizm, apolipoprotein gen polimorfizm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Projeden Yapılan Yayınlar<br>Sponsor bulunabilirse 24-27 Eylül 2007'deki 6. Dünya Kongresine bildiri olarak gönderilecek (Son özet gönderme tarihi: 25 Mart 2008)<br>Yabancı dergilere yayın için hazırlandı.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |