

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ HASTALIĞI İLE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTOR-1 GENİ
(PAI-1) 4G/5G POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEYNEP ÖZDEMİR

DANIŐMAN
Doç. Dr. Hülyam KURT

OCAK 2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ HASTALIĞI İLE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTOR-1 GENİ
(*PAI-1*) 4G/5G POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ZEYNEP ÖZDEMİR

DANIŐMAN

Doç. Dr. Hülyam KURT

KABUL VE ONAY SAYFASI

Zeynep ÖZDEMİR'in Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı “ Şizofreni Hastalığı İle Plazminojen Aktivatör İnhibitor-1 Geni (*Pai-1*) 4G/5G Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması ” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirerek “**KABUL**” edilmiştir.

Tarih
18.01.2013

Üye : Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ

Üye : Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCİ

Üye :Doç. Dr. Hülyam KURT

Üye : Doç. Dr. Didem TURGUT COŞAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. M. Cengiz ÜSTÜNER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
24/01./2013 tarih ve 342./4374. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof Dr. Kazım ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Şizofreni kişinin ve ailesinin hayatını olumsuz yönde etkileyen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur. Etiyolojisi ve patogenezi tam çözülememiş olmasına rağmen çevresel genetik faktörlerin şizofreni gelişiminde önemli olduğu belirlenmiştir. Fibrinolitik sistem fibrin pıhtılarının azaltılması ve uzaklaştırılmasından sorumludur ve bu olayda plazminojen önemli rol oynar. Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek proteolizi ve fibrinolizisi düzenler. PAI-1 seviyesindeki artış fibrinolitik aktivitenin artışına neden olmaktadır. PAI-1 düzeyindeki artışın bu genin promotor bölgesinde -675'de yer alan 4G/5G polimorfizmine neden olan 4G aleli ile ilişkilendirilmiştir. Kan koagülasyon faktörleri ve şizofreni arasında muhtemel bir ilişki olmakla birlikte, akut ve kronik şizofreni hastalarında plazminojen seviyesinin azaldığı ve bu hastalarda stres bağımlı trombozların PAI-1 tarafından regüle edildiği gösterilmiştir.

Bu çalışma şizofreni hastalarında plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (*PAI-1*) geni 4G/5G polimorfizm sıklığını belirleyerek bunun şizofreni gelişiminde genetik yatkınlık yönünden ilişkili olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

Çalışmada; Şizofreni tanısı konan 100 hasta ve 50 sağlıklı bireyden alınan venöz kan örneklerinden tuz-ekstraksiyon yöntemi kullanılarak elde edilen genomik DNA analiz edildi. PCR metodu ile *PAI-1* geni 4G/5G baz çiftleri ilgili primerler kullanılarak çoğaltıldı. PCR ile çoğaltılan örnekler PAI-1 ürünü için %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek, CCD (Charge Coupled Device) kamera ile değerlendirildi. 4G primeri ile 139 bç de bant verenler 4G homozigot, 5G primeri ile 139 bç de bant verenler 5G homozigot, her ikisinde de bant verenler 4G/5G heterozigot olarak belirlendi.

Çalışma sonunda bulgularımız, *PAI-1* geni genotipleri ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğunu göstermekle birlikte, alel frekansı ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir. Şizofreni oluşumu, çevresel

etkenler ve diğer genlerin etkileşimi ile birlikte birçok genetik varyantın katkısının olabileceği çok etkenli bir durumu açıklar. Bu nedenle, polimorfizm çalışmalarının geniş popülasyonlarda daha anlamlı sonuçlar verdiği bilgisine dayanarak, hasta sayısının artırılması ve gen bölgesi ile ilgili diğer polimorfizmlerin de çalışılması, böylece çeşitli toplumlardan elde edilecek farklı bulguların şizofreni ile *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmi etkileşimlerini açıklamak için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, *PAI-1* geni, 4G/5G polimorfizmi

SUMMARY

Schizophrenia is a public health problem that affecting negatively both individual and family. Despite its pathology and etiology is not fully understood, environmental genetic factors are were determined to be important in the development of schizophrenia. Fibrinolytic system is responsible for reducing and removing of coagulium. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) regulates proteolysis and fibrinolysis by inhibition of plasminogen activation. PAI-1 level increase causes the increase of fibrinolytic activity. Increase in the level of PAI-1 is associated with 4G allele that causes 4G/5G polymorphism in the region of -675 promoter site. There is a possible association between coagulation factors and schizophrenia, it was reported that plasminogen levels were reduced in acute and chronic schizophrenia patients and stress-dependent thrombosis was regulated by PAI-1 in these patients.

This study was carried out to determine frequency of plasminogen activator inhibitor type-1 (*PAI-1*) gene 4G/5G polymorphism and planned to investigate whether this gene associated with genetic predisposition of development of schizophrenia with genetic predisposition of schizophrenia or not.

In this study, genomic DNA samples obtained from 100 patients with schizophrenia and 50 healthy subjects were analyzed. Genomic DNA was prepared from peripheral blood using the salt-extraction method. The presence of the 4G/5G polymorphism in the *PAI-1* gene was determined using the polymerase chain reaction (PCR) method. PCR products were separated by 2% agarose gel electrophoresis and visualized by a charge-coupled device (CCD) camera. Samples identified according to whether they have 139 bp band or not. Samples that produced 139 bp band with 4G primer were identified as homozygous 4G genotype, samples that produced 139 bp band with 5G primer were identified as homozygous 5G genotype, samples that produced 139 bp band with both 4G and 5G primer were identified as heterozygous 4G5G genotype.

Our findings show not only there is a statistical significance between PAI-1 gene genotypes and the disease but also show there is no association between allele frequency and the disease. Environmental factors and other genes in the formation of schizophrenia with lots of interaction may be due to the effect of a genetic variant can contribute a lot to explain. As a result, polymorphism studies based on knowledge of the wide range of patient populations, increasing the number of more meaningful results and other related gene polymorphisms on the need for work to be obtained so that the different findings in the various communities of *PAI-1* gene 4G/5G polymorphism with schizophrenia seem to be necessary to explain the interaction.

Key words: Schizophrenia, *PAI-1* gene, 4G/5G polymorphism

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ŞİZOFRENİ.....	4
2.1.1. Şizofreninin Tanımı.....	4
2.1.2. Şizofreninin Tarihçesi.....	5
2.1.3. Şizofreni Kliniği ve Tanı Kriterleri.....	6
2.1.4. Şizofreniyi Etkileyen Etmenler.....	8
2.1.4.1. Yaş ve Cinsiyetin Etkisi.....	8
2.1.4.2. Genetik ve Çevre Etkisi.....	9
2.1.5. Şizofreni Alt Tipleri.....	10
2.1.6. Şizofreni ve Genetik Polimorfizmler.....	10
2.1.6.1. Polimorfizm.....	11
2.1.6.2. Şizofreni Etyopatogenezinde Çalışılan Bazı Genetik Polimorfizmler.....	13
2.2. FİBRİNOLİTİK SİSTEM.....	13
2.2.1. Fibrinolitik sistem elemanları.....	15
2.2.1.1. Fibrinolitik sistem elemanlarının protein yapıları.....	15
2.2.1.2. Plazminojen ve Plazmin.....	15
2.2.1.3. Plazminojen Aktivatörleri.....	16
2.2.1.3.1. Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA).....	17
2.2.1.3.2. Urokinaz (uPA).....	18
2.2.1.3.3. α 2-Antiplazmin.....	19
2.2.1.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-1 (PAI-1=SERPİN-1).....	20

2.2.1.4.1. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1 (PAI-1) Gen Polimorfizmi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. GEREÇ.....	23
3.1.1. Araştırma Grubu Bireyleri.....	23
3.1.2. Kullanılan Cihaz ve Gereçler.....	24
3.1.3. Kullanılan Malzeme ve Kimyasal Maddeler.....	24
3.2. YÖNTEM.....	26
3.2.1. DNA izolasyonu.....	26
3.2.1.1. Tuz yöntemiyle DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler.....	26
3.2.1.2. Tuz yöntemi kullanılarak yapılan DNA izolasyonu.....	28
3.2.1.3. İzole edilen DNA miktarının ölçümü.....	30
3.2.2. İzole Edilen DNA Örneklerinin PCR İle Amplifikasyonu.....	30
3.2.2.1. Kullanılan Çözeltiler.....	30
3.2.2.2. PAI-1 4G ve 5G alelleri için kullanılan primerler.....	31
3.2.2.3. İzole Edilen DNA Örneklerinin PCR İle Amplifikasyonu.....	31
3.2.2.4. PAI-1, 4G ve 5G Alelleri İçin Kullanılan Amplifikasyon Şartları.....	31
3.2.3. Agaroz Jel Elektforezi.....	32
3.2.3.1. Agaroz Jel Elektforezi Çözeltileri.....	32
3.2.4. Jelin CCD Kamera ile Değerlendirilmesi.....	33
3.2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo2.1. DSM- IV' e göre Şizofrenide tanı ölçütleri	7
Tablo 3.1. PAI-1 4G ve 5G alelleri için kullanılan primerler	34
Tablo 4.1. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımına ait istatistiksel değerlendirmeler	35
Tablo 4.2. PAI-1 geni 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi genotip ve alel dağılımı	37

ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1. Fibrinolitik sistemin şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.2. tPA, uPA ve Plazminojenin Bölgesel Yapıları.....	19
Şekil 2.3. PAI-1 genindeki polimorfizmler.....	22
Şekil.3.1. PAI-1 4G/5G PCR ürünlerinin % 2 agaroz jel görüntüleri.....	33
Şekil 4.1. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımına ait değerler.....	35
Şekil 4.2. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılıma ait değerler.....	35
Şekil 4.3. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlere göre genotip dağılımına ait değerler.....	37
Şekil 4.4. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının alel sıklık dağılımına ait değerler.....	38
Şekil 4. 5. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlere göre alel sıklık dağılımına ait değerler.....	39

SİMGE VE KISALTMALAR

Simge	Açıklama
%	Yüzde işareti
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
(n)	Toplam örnek sayısı
bç	Baz çifti
CCD	Charge-Coupled Divice
CI (confidence interval)	Güven aralığı
dATP	Deoksi adenozin trifosfat
dCTP	Deoksi sitozin trifosfat
dGTP	Deoksi guanozin trifosfat
DNA	Deoksiribonükleik asit
dNTP	Deoksi nukleotid trifosfat
dTTP	Deoksi timin trifosfat
EDTA	Etilendiamintetraasetik
asit	
g	Gram
HCl	Hidroklorik asit
Ins/Del	Insertion/deletion
kD	Kilodalton
mg	Miligram
ml	Mililitre
MMP	Matriks metalloproteinaz
OD	Optik dansite
OR	Odds Ratio

PAI-1	Plazminojen aktivatör
inhibitör tip-1	
PAI-2	Plazminojen aktivatör
inhibitör tip-2	
PCR	Polimeraz zincir
reaksiyonu	
pmol	pikomol
SD	Standart Sapma
SDS	Sodyum dodasil sülfat
SE	Sodyum EDTA
TBE	Tris borat EDTA
TE	Tris EDTA
tPA	Tissue plazminojen
aktivatör	
uPA	Urokinaz tip plazminojen
aktivatör	
UV	Ultra viyole
X ²	Ki-kare (chi-square)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni; dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, kişinin düşünce, algılama, duygulanım ve davranışları ile çevreye uyum ve işlevsellik düzeyini belirgin olarak bozan, farklı klinik görünümlere sahip kronik ve şiddetli seyreden psikiyatrik bir hastalıktır. Etiyolojisi ve patogenezi tam çözülememiş olmasına rağmen çevresel faktörlerin yanı sıra genetik yatkınlığın şizofreni gelişiminde önemli olduğu ileri sürülmüştür (31, 35, 41, 50, 97).

Şizofrenide, psikoz kognitif disfonksiyon ve negatif semptomatik belirtiler vardır. Psikoz; delüzyonlar, halüsinasyonlar ve bizar davranışları içermektedir. Kognitif disfonksiyon; dikkat, öğrenme, hafıza, konsantrasyon, soyut düşünme ve problem çözme gibi konularda zorlukları kapsamaktadır. Negatif belirtiler; duygu durumunda donukluk (affektif), düşüncenin ve konuşmanın akıcılığında kısıtlılık (aloji) ve belli düşünceye yönelik davranışların başlatılmasında kısıtlılık (avolisyon) durumunu içerir (5, 6).

Şizofreninin tipleri ise paranoid, dezorganize, katatonik, farklılaşmamış ve rezidüel olarak sınıflandırılmaktadır (31). Şizofreninin etiyolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğunu aile, ikizlik ve evlat edinme çalışmaları göstermektedir. Şizofreninin genetik geçişi ile ilgili bazı teoriler ileri sürülmüştür. Bu teoriler tam olarak kanıtlanamamasına rağmen şizofreninin kalıtımının çok genli (multigenik) çok etkenli (multifaktöriyel) geçişli olabileceği düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının ailelerinde hastalanma sıklığı genel popülasyona göre daha yüksektir ve tek yumurta ikizlerinde eşlerden birinin hastalanma olasılığı çift yumurta ikizlerine göre daha fazladır (31, 85, 95).

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıkta, süreklilik göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumu durumuna “polimorfizm” denilmektedir. Toplumun %1 veya daha fazlası nadir bir aleli taşıyorsa bu durum polimorfiktir. Polimorfizmler insan genetik

araştırmalarında anahtar bir fonksiyon üstlenerek, genetik bir marker gibi görev yapmaktadır. Günümüze kadar şizofrenide birçok gen (örneğin; dopamin reseptör sentezinde rolü olan genler) polimorfizm yönünden araştırılmış ve bazılarında önemli bulgular elde edilmiştir (4, 24, 49, 54).

Fibrinolitik sistemin bir elemanı olan PAI-1'in sinir sistemindeki hemostazın dengelenmesinde önemli bir yeri bulunmaktadır (76). Normal hemostaz, koagulasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemler arasındaki hassas etkileşimler sonucunda sağlanır. Trombositler primer hemostaz, koagulasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem elemanları ise sekonder hemostaz için görev yaparlar. Normal kan akımı ve bunu etkileyen faktörler sağlıklı hemostaz için gereklidir. Normal hemostaz ve/veya koagulasyon (kan pıhtılaşması) sisteminde meydana gelen bozulmalar klinikte tromboz olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle normal hemostaz ve/veya koagulasyon sisteminde protrombotik yönde patolojik değişimlere sebep olabilen kalıtsal veya mevcut trombotik risk faktörlerinin gözden geçirilmesi önemlidir (9, 29, 34, 77).

Fibrinolitik sistem fibrin pıhtılarının azaltılması ve uzaklaştırılmasından sorumludur ve bu olayda plazminojen önemli rol oynar. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek proteolizi ve fibrinolizisi düzenleyen bir serin proteaz inhibitör ailesine aittir. PAI-1 birçok biyolojik süreçte rol oynar. Kanseri, obezite, renal, koroner kalp hastalıkları ve metabolik sendromlara bağlı olarak değişen ekspresyon seviyesi ilginç sonuçlara neden olabilir (102).

PAI-1 seviyesindeki artış, fibrinolitik aktivitenin artışına neden olmaktadır. PAI-1 proteinini kodlayan genin promotor bölgesinde, transkripsiyonel başlama noktasının 675 bazçifti upstreaminde yer alan 4G/5G polimorfizmi iki farklı alelin (4G ve 5G) oluşumuna neden olan tek bir guanozin insersiyon/delesyonu sonucu meydana gelmektedir. PAI-1 seviyesindeki artış bu bölgede yer alan 4G aleli ile ilişkilendirilmiştir (69). Söz konusu alellerden 5G aleli uyarıcı olmayan, 4G aleli ise aktive edici rol oynamaktadır (27). 4G/4G genotipli hastalarda plazma PAI-1 seviyeleri, 5G/5G genotipine sahip hastaların plazma PAI-1 seviyelerinden daha

yüksek, 4G/5G genotipinde ise orta seviyede bulunmuştur. Diğer bir açıdan bakıldığında 5G aleli hem eksprese edici hem baskılayıcı protein bağlar. 4G aleli ise sadece eksprese edici protein bağlar bu nedenle 4G aleli olan kişiler 5G aleli olanlardan daha yüksek PAI-1 aktivitesine sahiptir (59).

PAI-1 seviyesindeki artış, fibrinolitik aktivitenin artışına neden olmaktadır. PAI-1 proteinini kodlayan genin promotor bölgesinde, transkripsiyonel başlama noktasının 675 bazçifti upstreaminde yer alan 4G/5G polimorfizmi iki farklı alelin (4G ve 5G) oluşumuna neden olan tek bir guanozin insersiyon/delesyonu sonucu meydana gelmektedir.

Sunulan birkaç çalışmada, kan koagülasyon faktörleri ve şizofreni arasında muhtemel bir ilişki olduğu bildirmiştir. Kontrol grubuna göre akut ve kronik şizofreni hastalarında azalmış plazminojen seviyesi olduğu ve stres bağımlı trombozların PAI-1 tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (36). Wong ve arkadaşları, serum proteinlerindeki değişiklikleri açıklamak suretiyle, Çin populasyonunda kontrol grubuna göre akut ve kronik şizofreni hastalarında azalmış plazminojen seviyesi olduğunu bildirmişlerdir (97). Bir diğer çalışmada ise şizofreni hastalarının serebrospinal sıvılarında antitrombin seviyesinin azalmış olduğu bildirilmiştir (36).

Çalışmamız, şizofreni hastalığı ile PAI-1 geni 4G/5G polimorfizminin ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla, ayrıca yapılan literatür taramaları sonucunda belirtilen hastalık açısından henüz çok kısıtlı çalışıldığı görülen bu genin, toplum taraması yönünden değerlendirildiğinde ülkemizdeki şizofreni gelişiminde genetik yatkınlığın rolünün belirlenmesine yönelik katkı sağlayacağı düşünülerek planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Şizofreninin Tanımı

Şizofreni; genç yaşlarda başlayan, kişiler arası ilişkilerin bozulduğu, kişinin gerçeklerden uzaklaşarak kendi iç dünyasına çekildiği, duygu, düşünce, davranış yönünden önemli patolojik durumların sergilendiği ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen karmaşık nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Etiyolojisi ve patogenezi tam çözülememiş olmasına rağmen çevresel faktörlerin yanı sıra genetik yatkınlığın şizofreni gelişiminde önemli olduğu ileri sürülmüştür (2, 5, 17, 31, 50, 52, 86, 89, 93, 97).

Şizofreni ileri derecede anksiyete, düzensiz davranış ve ağır psikotik semptomların eşlik ettiği ataklar ve onları izleyen durgunluk dönemleri şeklinde seyir gösteren bir hastalıktır (44, 83). Kişinin düşünce, algılama, konuşma, iletişim, dikkat, davranış, dürtü denetimi gibi yeteneklerini etkileyerek iş, sosyal ve özel yaşamlarında çeşitli düzeylerde sorunlara yol açar. Hastalık genellikle 25 yaşın altında başlar ve hayat boyu devam eder (32). Her sosyal sınıftan insanı etkileyebilir (42). Şizofreni hastalarının yaklaşık %10'u intihar girişiminde bulunmaktadır (2). Kadın ve erkeklerdeki görülme sıklığı her iki cinsiyet için de eşit dağılımlıdır.(5,52). Değişik popülasyonlarda ve etnik gruplarda görülme oranı değişiklik gösterir (5). Hastalığın, dünya genelinde yaklaşık 24 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. (72, 90).

2.1.2. Şizofreninin Tarihçesi

Şizofreni, tanımı çok eski zamanlara dayanan bir hastalıktır. Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında ve eski çağ Sanskrit yazılarında şizofreninin gösterdiği özelliklere benzer özellik taşıyan hastalıklardan bahsedilmiştir (25). Milattan sonra 1. ve 2. yüzyıllarda şizofreni ile ilgili tanımlar yapılmaya başlanmıştır (22).

Şizofreni ile ilgili ilk isimlendirme 1860 yılında, erken bunama (Dementia Praecox) şeklinde Morel tarafından yapılmıştır. Hecker 1871 yılında “hebefreni”yi, Kahlbaum 1874’te katatoniyi tanımlamıştır (72). Bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipi de ekleyerek, hastalığı “dementia praecox” tanısı altında toplayan Kraepelin, hastalığın farklı bilişsel özelliklere sahip olduğunu ve erken yaşlarda başladığını ileri sürmüştür. Günümüzde kullanılan şizofreni semptomlarının ayrımını belirleyen sınırları da çizmiştir (22). 1911 yılında Bleuler, Kraepelin’in hastalığı tanımlarken belirttiği erken yaşta başlama ve bunama ile sonuçlanma gibi belirteçlerin görülmesinin zorunlu olmadığını göstermiştir. Günümüzde kullanılan şizofreni tanımı, Yunanca “schism”(yarılma) kelimesinden türetilmiştir. Bleuler şizofreniyi, kişinin ruhsal hayatındaki yarılma ile ilgili olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca hastalığın temel klinik belirtileri olan assosiyasyon (çağrışımlarda bozulma), affekt bozukluklar (duygulanım bozuklukları), autism ambivalansı “4A” başlığı altında toplamış ve bunları temel belirtiler olarak, varsanı ve sanrıları ise ikincil belirtiler olarak bildirmiştir. Meyer, hastalığın ortaya çıkmasında, kişinin geçmişte yaşadığı çeşitli toplumsal, psikolojik olayların ve fiziksel etmenlerin etkili olabileceğine inanmıştır. Schneider, kişinin iç yaşantısını tanımlamaya yönelik bir yaklaşımla “ kendilik ve dış dünya arasındaki bariyerin” bozulmasıyla oluşan bir takım belirtilerden bahsetmiştir. “İşitme varsanıları, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, beden dış güçler tarafından kontrol edilmesi veya düşüncelerin çalınması” gibi belirtilerin en sık rastlandığına inanmış ve bunları birinci sıra belirtiler olarak adlandırmıştır. Freud’a göre ise şizofreni, insan ilişkilerinde çatışma ve engellenmelere karşı oluşan bir tepkidir. Kişilerarası (interpersonal) psikoanalitik okulunun kurucusu olan Sullivan, toplumsal yaşamdan yalıtımı şizofreninin hem sonucu hem de nedeni olarak görmüştür (22, 25, 72).

2.1.3. Şizofreni Kliniği ve Tanı Kriterleri

Şizofreni semptomları bakımından heterojen özellikler gösteren bir hastalıktır. Semptomlar, şizofreni alt tiplerine göre farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir (bak.2.1.5. Şizofreni Alt tipleri). Ancak psikoz, kognitif disfonksiyon ve negatif semptomlar olmak üzere üç temel semptom belirtilmiştir (5).

Psikoz; delüzyonlar, halusinasyonlar ve bizar davranışları içermektedir. Delüzyonlar, dîni veya kültürel bir grup tarafından kabul görmeyen garip inanışları kapsamaktadır. Halusinasyonlar, başkaları tarafından paylaşılmayan sadece görsel algıları değil beş duyu organı ile ilgili algıları kapsamaktadır (5).

Kognitif disfonksiyon; dikkat, öğrenme, hafıza, konsantrasyon, soyut düşünme ve problem çözme gibi konularda zorlukları kapsamaktadır (5).

Negatif semptomlar; genel popülasyonda var olan davranış ve tecrübelerin olmayışı ve kişinin duygu durumunda donukluk (affektif), düşüncenin ve konuşmanın akıcılığında kısıtlılık (aloji), zevk alma kapasitesinde azalma (anhedoni) ve belli düşünceye yönelik davranışların başlatılmasında kısıtlılık (avolisyon) durumunu içerir (5, 6).

Şizofreni tanısı için klinikte uygulanan herhangi bir laboratuvar testi olmamasına rağmen tanı, klinik olarak konmaktadır. Bu amaçla Amerikan Psikiyatri Birliği (The American Psychiatric Association (APA)) tarafından şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklara konulan tanıları belirleyebilmek ve bu konuda bir standart oluşturmak amacıyla 'Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV) yayımlanmaktadır. Şizofreni tanısı halen kullanılan DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre konmaktadır (82). (**Tablo 2.1.**)

Tablo2.1. DSM- IV' e göre Şizofrenide tanı ölçütleri (82).

<p>A.Karakteristik (Özgül) belirtiler: Bir aylık bir dönem boyuca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (veya daha fazlasının) bulunması:</p> <ol style="list-style-type: none">1-Hezeyanlar (sanrılar)2-Halüsinasyonlar (varsanılar)3-Dezorganize (darmadağın) konuşma4- Dezorganize ya da katatonik (ileri derecede darmadağın) davranış5-Negatif semptomlar, affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon <p>Not: Hezeyanlar şaşılması (bizar) ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki veya daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.</p>
<p>B. Toplumsal\Mesleki işlev bozukluğu: İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bir ya da daha fazlasını, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ve ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).</p>
<p>C. Süre: Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) Karakteristik belirtiler (A.) tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle kendini gösterebilir.</p>
<p>D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygu durum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygu durum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya hezeyanlar aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda major depresif, manik ya da mikst epizotlar ortaya çıkmamıştır ya da halüsinasyonlar aktif evre belirtileri sırasında duygu durum epizotları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel</p>

dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde bağımlılığının\genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir yaygın gelişimsel bozuklukla ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir (DSM-IV-TR 2007).

2.1.4. Şizofreniyi Etkileyen Etmenler

2.1.4.1. Yaş ve Cinsiyetin Etkisi

Şizofreni görülme sıklığı (insidans) kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak aynıdır. Çalışmaların çoğunda şizofrenik hastaların ilk başvuru yaşının ortalama 25-35 arasında olduğu belirtilmektedir (3). Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başladığı ve 15-25 yaş grubunda en yüksek seviyeye çıktığı saptanmıştır. İleri yaşlarda şizofreninin başlaması halen tartışmalı bir konudur. Kadınlarda en yüksek düzeyine ulaşma yaşının erkeklere göre 5 yıl kadar daha geç olduğu görülmüştür. Ayrıca kadınlarda menopoz döneminde ikinci bir yükselme dönemi de saptanmıştır (15). Kadınlarda şizofreninin ortaya çıkma yaşının daha geç olması östrojenin koruyucu etkisine bağlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda 45 yaşından sonra da hastalığın başlayabileceğine işaret ederken, 60 yaşından sonra şizofreni tanısı ile başvuran hastaların azaldığını ancak ilk başvurunun ilerleyen yaş grubunda özellikle kadın şizofreni hastalarında arttığı saptanmıştır (3, 43, 85).

2.1.4.2. Genetik ve Çevre Etkisi

Genetik ve çevre arasında her an değişebilen bir etkileşimin olduğu bilinirken bu etkileşimin nitelikleri ise henüz tam olarak bilinmemektedir. Genler, kişinin şizofreniye ait bozuklukları gösterip göstermeyeceğini, çevresel etkenler ise hangi tip bozukluğu gösterebileceğini belirlemektedir. Genetik ve çevresel etkenler birlikte istenmeyen yönde etkileşirse kişinin şizofreni olması kaçınılmazdır. Oysa sadece genetik ya da sadece çevresel etkenler kendi başlarına şizofreni oluşumunda yetersiz kalmaktadır (62).

Şizofreni hastalığının oluşum ve gelişiminin nedenlerinin (etyopatogenez) belirlenmesinde hem çevrenin hem de genetik etkenlerin önemi aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen sonuçlarla ortaya çıkarılmıştır (52,89). Tek yumurta (monozigot) ikizlerinde eş hastalanma oranı (konkordans) yüksek bulunmuştur. Evlat edinilen tek yumurta ikizlerinde de konkordans aynı şekilde yüksektir. Tek yumurta ikizlerinin çift yumurta (dizigotik) ikizlerine oranla 3 kat daha hastalığa yatkın olduğu gösterilmiştir. (32). Bu bulgular genetik etkinin hastalık üzerinde çevresel etkenlerden daha etkili olduğu sonucunu güçlendirmektedir (93). Genetik etkenlerin gücü aileler arasında değişiklik göstermekte; hastanın birinci derece yakınlarının (ebeveyn, kardeş, çocuk) hastalığa yakalanma olasılığı %10 iken, ebeveynlerden her ikisinin de şizofren olması durumunda çocukların hastalığa yakalanma olasılığı %50 kadar olmaktadır (22, 93).

Şizofreni multifaktöriyel kalıtım gösteren karmaşık bir hastalıktır. Şizofreni tanısı alan kişiler için en büyük risk faktörünün aile hikayesi olduğu bilinmektedir. Şizofreni için kalıtım önemli olsa da fenotipik farklılıkların görülmesi çevresel etkenlerle açıklanabilir (63).

2.1.5. Şizofreni Alt Tipleri

Amerikan Psikiyatri Birliği yayımladığı ve günümüzde en yaygın kullanılan tanı kriterleri içinde - DSM III (1980), DSM III-R (1994) ve DSM IV (1994) - genel olarak 5 alt tip tanımlanmıştır (8). Bu tanımlamada paranoid, katatonik (Kasılakalmış), dezorganize (darmadağın), farklılaşmamış (Ayrım göstermeyen, diferansiye olmamış) ve rezidüel (Ardakalan) şizofreni alt tipleri belirlenmiştir. Alt tiplerin prognozları ve tedaviye verdikleri yanıt farklılık göstermekle birlikte en iyi prognoz Paranoid Tip, en kötü prognoz ise Dezorganize Tip de izlenir (8, 43, 61).

Sık rastlanan **paranoid şizofreni** bilişsel işlevselliğın ve duygulanım kısmen korunurken, belirgin hezeyanlar ya da işitme halüsinasyonları başlıca özelliğidir. İkinci sıklıkta izlenen biçim **farklılaşmamış şizofrenidir**; burada herhangi bir tip sanrı ve varsanı baskındır ve çağrışımlarda sapma, parçalanma ve yarıma ile konuşma anlamsız bir hal alır (enkoherans) ile ileri derecede dezorganize davranış bu tabloya eşlik eder. **Dezorganize şizofreni'nin**, başlıca özellikleri dezorganize konuşma, dezorganize davranış, ve donuk ya da uygunsuz duygulanımdır. **Rezidüel şizofreni**, negatif belirtilerin baskınlık gösterdiği hastalık tipidir. Hastalığın nadir görülen tipi, **katatonik şizofrenidir** bu tipde motor bozukluk temel görünümü oluşturur (43, 61).

2.1.6. Şizofreni ve Genetik Polimorfizmler

Şizofrenin genetiği ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. İnsan Genom Projesinin tamamlanmasıyla beraber şizofreni ile bağlantılı genlerin kromozom üzerindeki yerlerinin saptanmasını sağlayan sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar hız kazanmıştır. Şizofreni hastalığı klinik olarak tespit edilmekle birlikte genom üzerinde yer alan bazı polimorfizmlerin şizofreni hastalığı için risk teşkil ettiği belirlenmiştir (23, 37, 38).

2.1.6.1.Polimorfizm

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, süreklilik göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte olması durumuna “polimorfizm” denilmektedir (12). DNA yapısında, normalin dışındaki oluşumlar ve sıklık bakımından polimorfizlerden daha nadir görülen genetik değişimler ise mutasyon olarak tanımlanabilirken buna zıt olarak polimorfizler, populasyon genelinde yaygın olan ve bulunduğu bireye avantaj veya dezavantaj oluşturmayan DNA dizi varyasyonlarıdır (57). Polimorfik dizi varyantları, genelde gen dizilerinin dışında kalan DNA bölgelerinde bulunduğu için herhangi bir hastalığa neden olmazlar ancak bazı hastalıklar ile paralellik gösterdikleri durumlarda insan genetik araştırmalarında anahtar bir fonksiyon üstlenerek, genetik bir marker gibi görev yapmaktadır (4, 24, 50).

Populasyonda %1 den daha fazla görülen genetik çeşitlilikler, polimorfizm olarak tanımlandığından; ABO kan grupları, *Rh* faktörü ve MHC (Büyük Doku Uygunluk Kompleksi) grupları polimorfizme örnek olarak verilebilir (57).

DNA dizisindeki değişikliklerin belirlendiği farklı polimorfizmler bulunur (57).

Protein polimorfizmi: Monoklonal antikorlar ile proteinlerin farklı türlerinin tespitini amaçlayan, serolojik ve elektroforez ortamındaki normal ve mutant protein türlerinin farklılığını gösteren, bir kromozomun belli bir gen lokusunda bulunan ve insanlara göre değişkenlik gösteren nükleotid farklılıklarını gösteren, genelde sitozinin timinle yer değiştirmesi şeklinde meydana gelen polimorfizmlerdir (57).

Tek baz (Single Nucleotide Polymorphism=SNP) polimorfizmi: Genetik bir lokusta farklı alleller oluşturacak biçimde bir baz veya bazlarda meydana gelen nokta mutasyonlarının sebep olduğu polimorfizmlerdir (1).

Kromozom polimorfizmi; Gen ürünleri olan proteinler, genin farklı allelik yönlerini yansıtan, aynı zamanda kesim için dizi özgülüğü taşıyan, restriksiyon enzimlerinin ya kesim bölgesini ortadan kaldırarak ya da yeni bir kesim bölgesi oluşumu ile allelik varyasyonların jel ortamında tespit edilmesini sağlar (57).

Kesim enzimi parça uzunluk (Restriction fragment length polymorphism=RFLP) polimorfizmi; DNA çipleri ve FISH tekniklerinin kullanıldığı genetik analizler sayesinde ortaya çıkan kopya sayısının kromozom dublikasyonları veya delesyonları aynı zamanda söz konusu olan dublike/delete kromozom bölgesindeki tüm gen setlerinin de dublikasyon/delesyonuna neden olan, kromozomdan bağımsız olarak gen dublikasyonu (gen amplifikasyonu=gen çoğalması) veya delesyonunu meydana getiren, DNA'yı restriksiyon enzimleri aracılığıyla keserek DNA'daki baz sırası farklılıklarının analiz edilmesini sağlar (57).

Kopya sayısı değişimi (copy number variation=CNV) polimorfizmi: 15-100 baz çifti (bç) uzunluğunda tekrarlayan dizilerden oluşan, genlerin içinde veya arasında olabilen değişimlerdir (57).

Değişken sayılı bitişik tekrar (Variable Number of Tandem Repeat=VNTR) polimorfizmi; genom içinde 2-10 bç tekrarları arasında değişebilen adli olaylarda ve genom analizlerinde sıkça kullanılan polimorfizmlerdir (57).

Kısa tekrar dizileri (Short Tandem Repeat Polymorphism=STR) polimorfizmi; genom içindeki 2, 3, veya 4 nükleotidlik ardışık tekrar dizilerinden en yaygın olanı dinükleotidler, mikrosatellitler ve STR (Short Tandem Repeat) dizileri olarak tanımlanır. İnsanlarda en yaygın mikrosatellit türü ikili "C ve A"nın "n" sayıda tekrarını içerir. Genellikle tekrar 2-10 bç tekrarları arasında değişir. Bu bölgeler kriminal incelemeler için kullanılır ve genom analizleri faydalı moleküler belirleyicilerdir (57).

2.1.6.2. Şizofreni Etyopatogenezinde Çalışılan Bazı Genetik Polimorfizmler

Günümüze kadar şizofreni hastalığı etyopatogenezini ortaya koymak için birçok genin polimorfizmleri araştırılmış bazılarında önemli bulgular elde edilmiştir (4, 24, 50). Dopamin D2 reseptör geni -141C Ins/Del polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişki araştırılmış çalışmada -141C Ins/Del genotip ve alleleri açısından hastalık ve alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (50). Yapılan bir diğer çalışmada ise DRD2 geninin şizofreninin erken tanısında etkin bir role sahip olmadığını gösterirken şizofreni, -141C delesyonu şizofrenik semptomların gelişiminde etkili olabilir (38, 50).

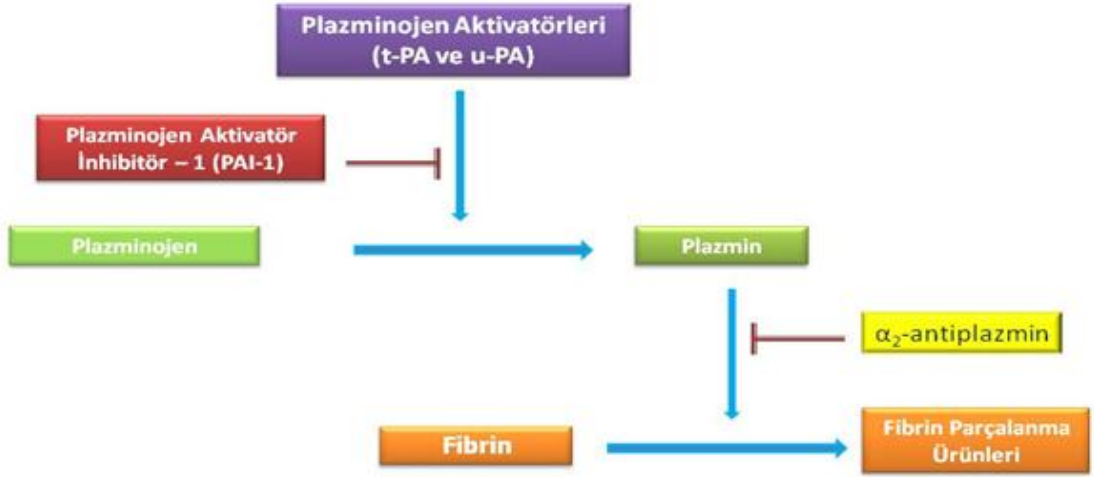
Dopaminin metabolizmasında önemli bir yer tutan Katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimini kodlayan gendeki Val108/158Met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki Val108/158Met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişki araştırılmış ve hasta bireylerde allel sıklığında artma tespit edilmiştir. Bu durum prefrontal korteks fizyolojisine bağlı olarak bilişsel fonksiyonda meydana gelebilecek bozulmaların hastalık oluşturma riskini artırabileceği sonucuna götürmüştür (23).

Bu genlerden başka birçok gen ile ilgili polimorfizm çalışmaları yapılmıştır. Bunların bir kısmı ile şizofreni veya şizofreninin bazı semptomları arasında ilişki belirlenebilmiş, bir kısmı ile ise hiçbir ilişki kurulamamıştır (74).

2.2. FİBRİNOLİTİK SİSTEM

Fibrinoliz (tromboliz), pıhtılaşma sonucu oluşan fibrinin enzimatik olarak parçalanmasını sağlayan bir proteoliz yoludur. Damar çeperindeki fibrinolitik sistem sürekli olarak işlev yapar ve yine damar endotelinde etkinlik gösteren pıhtılaşma mekanizmasının tersine çalışarak hemeostazı dengeler (45). Kanın fibrinolitik (plazminojen/plazmin) sistemi; inaktif bir enzim olan plazminojeni ve fibrinin çözünebilir fibrin parçalanma ürünlerine dönüştürülmesini sağlayan aktif bir enzim olan plazmini içeren bir sistemdir (55). Fibrin; önce kısa zincirli fibrinopeptidlere, sonra da

küçük peptidlere ve aminoasitlere kadar yıkılır. Bu olaydan asıl sorumlu enzim, damar endotelinden salınan **plazmin (fibrinolizin)** enzimidir. Plazmin, normal durumda plazmada **plazminojen (profibrinolizin)** olarak bulunur. Vücutta plazminojenin aktif hale dönüştürülmesini sağlayan iki endojen plazminojen aktivatörü vardır; bunlar **doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator, t-PA)** ve **urokinaz**'dır. Plazmada ve dokudaki t-PA'nın plazminojen üzerindeki etkisi, **α_2 - plazmin ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1 ve PAI-2)** tarafından kontrol edilmektedir (45,87). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Fibrinolitik sistemin şematik gösterimi (70).

Fibrinolitik sistem, fibrinoliziz, doku yeniden yapılandırılması (remodeling), tümör invazyonu gibi fizyolojik /patofizyolojik fonksiyonlarda ve reproduktif işlevlerde rol alan geniş aralıklı (spektrumlu) proteolitik enzimler içermektedir (33).

2.2.1. Fibrinolitik sistem elemanları

2.2.1.1. Fibrinolitik sistem elemanlarının protein yapıları

Fibrinolitik sistemin birçok enzimi; aktif bölgelerinde serin, aspartik asit ve histidin aminoasitlerini içeren katalitik amino asitlerin üçlü gruplarını (triad) bulunduran serin proteazlardır. Katalitik etkiye sahip olan bu bölge, serin proteaz ailesinde C-terminalde bulunmaktadır. N- terminal uçta bölge fibronektine homolog olan parmak bölge (finger domain), epidermal büyüme faktörü benzeri bölge (epidermal growth factor-like domain) ve kringle bölgesi adı verilen üçlü döngü (triple loop) yapısındaki bir bölge yer almaktadır. Fibrinolitik sistemin ana inhibitörleri serpin (serin protease inhibitor) süper ailesi içinde gruplandırılır (80).

2.2.1.2 Plazminojen ve Plazmin

Plazminojenin aktif hale gelmesiyle oluşan plazmin fibrin ağlarını proteolitik olarak yıkararak, kan akımının normal olarak sürdürülebilmesini sağlayan bir moleküldür. Serbest plazmin, sahip olduğu geniş aralıklı etki dolayısıyla tehlikeli ve uygun olmayan etkilere neden olmaması için, normal şartlar altında kan dolaşımında bulunmamaktadır. En önemli görevi damar içi trombolizizi düzenlemenin yanında, hücre göçü, inflamasyon ve dokunun yeniden yapılandırılması gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli görevler üstlenmektedir (70).

Plazminojen geni 6. kromozom üzerinde 53.5 kb uzunluğundadır ve 19 ekzona sahiptir (68). İnsan plazminojeni 92 kD ağırlığında, 791 amino asitten meydana gelen tek zincirli bir glikoprotein molekülüdür. 24 disülfid köprüsü ve 5 homolog kangalımsı yapı (kringle) içermektedir. Bütün plazminojen aktivatörleri, tek Arg561–Val562 peptid bağını kırarak, plazminojeni plazmine çevirir. İki zincirli plazmin molekülü 5 kringle içeren ağır zincir (plazminojenin N-terminal ucu) ve histamin aspartik asit ve serin aminoasitlerinin oluşturduğu, katalitik triadın (asitlerin üçlü gruplarının) yer aldığı hafif zincirden (C-terminal ucu) meydana gelmektedir (**Şekil 2.2.**) (80).

Fibrin yokluğunda t-PA plazminojeni az oranda aktive ederken, ortamda fibrin olması durumunda hem t-PA hem de plazminojen fibrine bağlanmaktadır. Plazminojen aktivasyonu t-PA'dan başka etmenler tarafından da değiştirilebilir. Hücre zarları ve ekstraselüler matriks proteinlerinin plazminojen aktivasyon oranını arttırdığı gösterilmiştir (21).

Proteazların yaptığı degradasyon olayları dokunun yeniden yapılandırılması (tissue remodelling) ve tamirinde önemli göreve sahiptir. Plazmin fibrinolizide etkin bir serin proteaz olmasının yanı sıra, matriksmetalloproteinaz aktivasyonunda, büyüme faktörlerinin salınmasında, ekstraselüler matriks proteinlerinin doğrudan yıkımında da rol oynamaktadır (79).

2.2.1.3. Plazminojen Aktivatörleri

Plazminojen aktivatörleri, vasküler sistemde inaktif plazminojeni aktif molekül olan plazmine çeviren moleküllerdir (75, 84). t-PA ve u-PA fibrinolitik sistemin anahtar bileşenleridir (49). t-PA-plazminojen sistemi, inaktif öncül (prekürsör) olan plazminojenin t-PA'nın aktiveleştirici etkisiyle, aktif bir molekül olan plazmine dönüştürülmesine bağlıdır. Plazminojen aktivasyonu ise; daha dolaylı olarak t-PA'nın etkisini spesifik ve hızlı aktivasyon göstererek inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitörleri sayesinde düzenlenmektedir (92).

Ayrıca bu aktivatörler birçok dokuda anjiyogenez, ovulasyon, trofoblast implantasyonu, kemik büyümesi, kas farklılaşması, tümör hücresi metastazı hücre göçü ve proliferasyonu, gibi sayısız fizyolojik olayda önemli rol oynamaktadır (75, 84).

Plazminojen aktivatörleri salgılandıkları merkezi sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi nöronlarında, nöronal hücre göçüne yardımcı olmakta, sinir hasarını takiben akson yenilenmesini teşvik etmede nöron gelişimini desteklemektedir (84).

t-PA ve plazminojen merkezi sinir sisteminde oldukça yaygın ifade (ekspres) edilmektedir. Öğrenme, hafıza, stres reaksiyonları, nöronal dejenerasyon ve bağımlılık gibi fizyolojik ve patofizyolojik işlevlerde etkin bir rol üstlenmektedir (92).

2.2.1.3.1.Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA)

Doku tipi plazminojen aktivatörü, memelilerde plazminojenin plazmine dönüştürülmesinden sorumlu serin proteazdır. Plazmadaki temel işlevi, fibrinin parçalanmasıdır (7). 8. Kromozom üzerinde, 14 ekzon ve 33 kb uzunluğuna sahiptir (68).

t-PA, 69 kDA ağırlığında, 527 ya da 530 aminoasitten meydana gelen tek zincirli bir polipeptid dir. Hücrelerde 34 disülfid bağı ile sentezlenir ve tek zincirli enzim (single chain-tPA= sctPA) olarak salınmaktadır. Ekstraselüler boşluktaki plazminin sınırlı proteolizizi tek zincirli polipeptidi Arg275 ve Ile276 kompozisyonlarından parçalayarak ağır zincir (A zinciri) ve hafif zincir (B zinciri) olmak üzere iki zincirli tPA'ya (two chain tPA=tctPA) dönüştürür. (96).

A zinciri farklı 4 bölgeden oluşmuştur. (**Şekil 2.2.**) Bunlardan ilki olan parmak bölgesi (Finger domaini=F) fibronektine homolog olan bölgedir ve fibrine karşı bağlanma eğilimi (affinity) göstermektedir. İkinci bölgeyi oluşturan epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor=EGF) bölgeleri insan ve farelerdeki EGF'ye homologtur. Diğer iki bölge ise kringle 1 ve kringle 2 olarak adlandırılmaktadır. Bu bölgeler de plazminojenin kringle bölgeleri ile homoloji gösterir. K2 ve F bölgeleri fibrinle etkileşime giren bölgelerdir. B zinciri katalitik proteaz (P) bölgesi bulunmaktadır. Aktif bölgede histidin 322, asparajin 371 ve serin 478 amino asitleri bulunmaktadır. tPA'nın fibrine karşı yüksek bağlanma eğiliminde olması, kandaki yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen (3-5 dk.) , pıhtıya bağlı plazminojeni dolaşımdaki plazminojene göre 100 kat daha etkin bir şekilde bağlanmasını sağlamaktadır (96).

Bir serin proteaz ailesi üyesi olan ve plazminojenin plazmine dönüştürülmesinde önemli bir rol alan doku plazminojen aktivatörü (tPA) merkezi sinir sisteminde önemli bir rol oynamaktadır (30, 91, 98). t-PA merkezi sinir sisteminin homeostazının sağlanmasında da önemli bir role sahiptir (7). Ayrıca tPA'nın nörotransmitter salınımında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (30). Normal koşullar altında, tPA merkezi sinir sisteminin (beyin ve omurilik) (Central nervous system=CNS) spesifik alanlarında düşük düzeyde ifade edilmektedir. Ancak bununla birlikte, uzun zamanlı potansiyelizasyon (uyarı alımı) ve motor öğrenme gibi sinaptik bağlanma yeteneği (plastisite) gerektiren durumlarda tPA seviyesi artmaktadır (101).

Memelilerde beyin gelişimi için nöronal göç önemli bir yer tutmaktadır (18, 67). Artan bilgiler tPA'nın doğrudan kendisinin, dolaylı yoldan da plazmin üzerinden sinaptik plastisiteyi ve yeniden yapılanmayı etkilediğini göstermektedir (30) Sinir sisteminde tPA aktivitesi, yeni oluşan nöronların akson ve dendritlerinin oluşumunda (neurite outgrowth), nöronal göç, öğrenme, nörotransmitter-reseptör etkileşiminin fazlaca olması nedeniyle nöronlarda meydana gelen hücre ölümü (eksitotoksik hücre ölümü) ile bağlantılı bulunmuştur (67). Memeli türlerinde yapılan çalışmalarda, çevresel faktörlerin, psikososyal stres kaynaklarının hipokampüsteki nörogenezi değiştirebileceğini göstermektedir.(P18). Robert Pawlak ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, stres ile indüklenen davranışların geliştirilmesinde beyindeki doku tipi plazminojen aktivatörünün önemli olduğu gösterilmiştir. tpa'nın, akut stres altında, stres ilişkili yeniden yapılandırmanın gerçekleştiği yer olan mediyal ve merkezi amigdala hücrelerinde upregülasyona uğratıldığını göstermişlerdir (92).

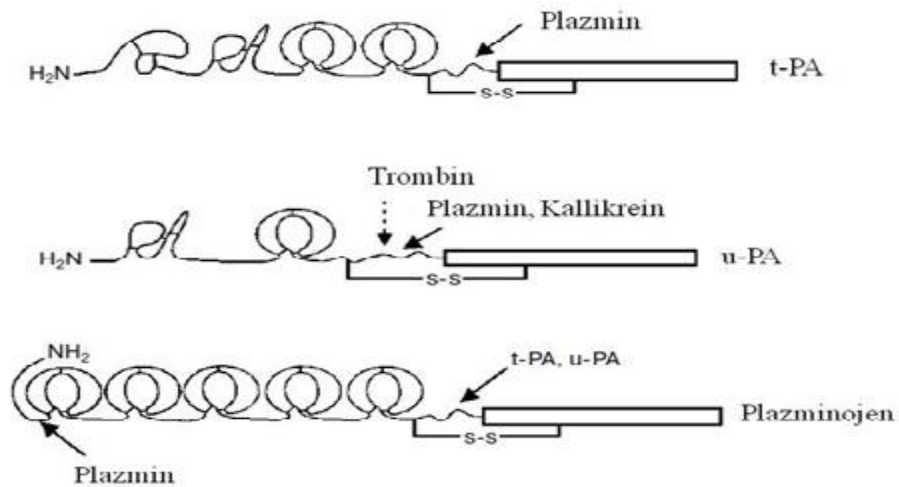
2.2.1.3.2. Urokinaz (uPA)

Urokinaz enzimi ilk olarak insan idrarında gözlemlendiğinden bu isim verilmiştir. Daha sonraları, birçok hücre tipi tarafından salgılandığı gösterilmiştir (21) . İnsan u-PA geni 10. kromozomda yer alır ve 6.4 kb uzunluğundadır. 11 ekzon içermektedir. u-PA'nın çeşitli normal ve patolojik süreçlerde ekstraselüler proteolizi düzenlemede önemli rol oynadığı düşünülmektedir (11).

uPA hücrelerden tek zincirli olarak salınan 54 kD ağırlığına ve 411 amino asit rezidüsüne sahip bir polipeptiddir. Yapısal olarak, epidermal büyüme faktörüne homolog olan N-terminal bölge, kringle bölgesi ve katalitik kısmın bulunduğu C-terminal bölge olmak üzere üç alt bölgeye ayrılır (Şekil 2.2.). Proteaz özelliğindeki katalitik bölge, serin proteazlara özgü olarak bulunan His204, Asp255 ve Ser356 üçlü aminoasit gruplarını (katalitik triad) içermektedir. Urokinazın kringle bölgesi, urokinazın spesifik inhibitörü olan PAI-1 ile bağlanmayı sağlayan diziyi içermektedir (88). Tek zincirli uPA (scuPA), belirli bölgelerindeki peptid bağlarının (Lys158-Ile 159) plazmin, kallikrein gibi moleküller tarafından koparılmasıyla çift zincirli (tcuPA) aktif molekül haline getirilir (21).

2.2.1.2.3. α_2 -Antiplazmin

α_2 -Antiplazmin bir serpin süperailisi üyesidir. Karaciğerden tek zincirli 70 kDa ağırlığında 464 aminoasitten oluşan bir glikoprotein olarak salınır. Plazmadaki plazmini hızlıca parçalar. Fibrinin parçalanmasını düzenleyen mekanizmada önemli role sahiptir (21).



Şekil 2.2. tPA, uPA ve Plazminojenin Bölgesel Yapıları (21).

Şekil.2.2'de de gösterildiği gibi tPA; parmak benzeri bölge, epidermal büyüme faktörü bölgesi ,2 kringle bölge ve katalitik bölge olmak üzere 5 bölgeden oluşmaktadır. tPA'nın fibrine bağlanmasına parmak benzeri bölge ve kringle 2 bölgesi aracılık ederken; PAI-1'e bağlanmasına da kringle 2 bölgesi ile katalitik bölgenin N-terminal ucunda bulunan 296- 304 pozisyonundaki rezidüer yardımcı olmaktadır. scuPA; epidermal büyüme faktörü bölgesi, kringle bölge ve katalitik bölgelerden oluşmaktadır. Plazmin ve kallikrein, scuPA'yı Lys158'in olduğu kısımdan keserek aktif çift zincirli hale getirmektedir. Trombin scuPA'yı Arg156'nın olduğu bölgeden kestiğinde ise serbest plazminojeni kesebilen çift zincirli hale getirebilir ancak; bu durumda daha sonradan plazmin tarafından daha yavaş kesilebilir hale gelmektedir. Plazminogen ise; fibrine, α_2 -Anti plazmin'e ve hücre reseptörlerine bağlanmaya aracılık eden 5 kringle bölge ve bir katalitik bölge meydana gelmektedir. Plazminojenin aktif hale gelmesi, Arg561 pozisyonundan parçalandıktan sonra gerçekleşmektedir. Plazmin Arg67, Lys76 veya Lys77 pozisyonlarındaki bağları parçalayarak fibrine bağlanma isteği daha fazla ve tPA veya uPA tarafından daha hızlı parçalanabilir plazminojen türlerini meydana getirebilir (21).

2.2.1.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-1 (PAI-1=SERPİN-1)

PAI, serin proteaz süper familyasına ait bir proteazdır. PAI'nin tüm dizi analiz sonuçları 398 amino asitten meydana geldiğini ve büyük oranda sistein rezidülerini içerdiğini göstermektedir. Plazminojen inhibitör aktivatörü, doku tipi plazminojen aktivatörünün ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün hızlı etkili inhibitörüdür. t-PA ve u-PA ile etkileşmesinin yanında PAI, fibrinolitik sistemin modülasyonunda etkili olan fibrin, vitronektin ve heparin gibi diğer çeşitli bileşenlere de spesifik olarak bağlanır. PAI'nin reaktif bölgesindeki P1 (arg346) rezidüsü t-PA ve u-PA ile bağlanmayı sağlar (46).

PAI-1, serin proteaz inhibitör süper ailesinde yer alan ve 50.000 moleküler ağırlığa sahip bir moleküldür (20, 65). Tek zincirli glikoprotein olan PAI-1, SERPIN ailesinin diğer üyeleriyle yapısal benzerlik göstermektedir. Karaciğer ve endotel hücrelerinden sentezlenir ve sentezi endotoksin, interlökin-1, fibroblast büyüme faktörü-2 ve lipidler gibi birkaç aracı (mediyatör) tarafından düzenlenmektedir (16). Ayrıca, PAI-1 hepatositler, trombositler ve düz kaslar gibi çok sayıdaki değişik hücrelerden salgılanmaktadır (19). PAI-1 endotelial hücrelerde ve trombositlerde sentezlenirken, PAI-2 lökositler ve plesentada sentezlenmektedir (100). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 aktif form olarak sentezlenmektedir. Plazmadaki vitronektin ile etkileşimi tarafından aktif şekilde sabit (stabil) halde tutulabilmesine rağmen, daha sonraki konformasyonel değişiklikler (bağ kırılması olmadan dönme hareketiyle molekülün geometrik düzenlemesi) tarafından inaktif hale çevrilebilir (16).

PAI-1 t-PA'nın başlıca inhibitörüdür (94), bu nedenle fibrinolizin düzenlenmesinde önemli düzenleyici moleküllerden biri olarak sayılmaktadır (65). PAI-1 seviyelerinin birçok metabolik sendromla ilişki olduğu gösterilmiştir (20).

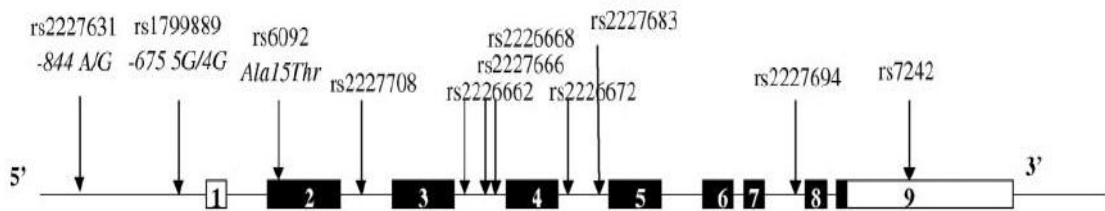
İnsan *PAI-1* geni promotor bölgesinde tanımlanan 4G/5G polimorfizmi farklı seviyelerde serum PAI aktivitesiyle ilişkilidir. 5G varyantı E2F transkripsiyon represörünü bağlamaktadır, oysa 4G varyantı bunu yapamaz ve serumda yüksek PAI-1 seviyesi görülmektedir (79) *PAI-1* geninin promotor bölgesindeki 4G polimorfizmi artmış *PAI-1* transkripsiyonuyla ilişkilidir (81).

Ayrıca, PAI-1 bir ECM elemanıdır ve vitronektine bağlanmaktadır. Bu bağlanma PAI-1'in aktif halde kalmasını sağlamaktadır Fibrozis, hücre zarlarının tabanında ve interstisyel dokularda, ECM'in anormal olarak birikmesinden kaynaklanmaktadır (78).

2.2.1.4.1. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1 (*PAI-1*) Gen Polimorfizmi

Plazminojen aktivatörleri (tPA ve uPA) ve plazminojen aktivatörler inhibitörleri (*PAI-1*), fibrinolitik sistemde homeostazın dengelenmesinde önemli enzim sistemleridir (48).

PAI-1 geninde bir çok polimorfizm tanımlanmış olup, tek bir baz değişimini içeren 4G/5G polimorfizmi promotor bölgede yer alır (Şekil 2.3.). İnsanda *PAI-1* proteini kodlayan *PAI-1* geninin promotor bölgesinde, transkripsiyonel başlama noktasının 675 bazçifti upstreaminde yer alan 4G/5G polimorfizmi, iki farklı alelin (4G ve 5G) oluşumuna neden olan tek guanozin insersiyon/delesyonu sonucu meydana gelmektedir.(65, 68). İnsan *PAI-1* geni 7. kromozomun uzun kolunda (7q21.3-q22) lokalize olmuştur, 9 ekzon ve 8 intron içerir. (14). Bu bölgede görülen polimorfizm,*PAI-1* geninin gen ifadesinde değişikliklere yol açarak ve farklı *PAI-1* seviyelerinin gözlemlenmesine aracılık etmektedir.(19, 33, 60). 4G aleli, 5G aleline göre daha yüksek aktiviteye sahiptir, bunun nedeni ise; 5G alelinin transkripsiyonel represör gibi davranan DNA bağlayıcı protein için ek bir DNA bağlanma bölgesi içermesidir.(33). Dolayısıyla 4G aleli yüksek plazma seviyesi ile ilişkilidir.(24).



Şekil 2.3.*PAI-1* genindeki polimorfizmler (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Araştırma Grubu Bireyleri

Bu çalışma, 2011/288 sayılı ve 19.12.2011 tarihli etik kurul kararı ile onayı alınan ve 2011-2012 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran şizofreni tanısı konulmuş 100 hasta ve 50 sağlıklı birey ile gerçekleştirildi. Hastaların 50'si kadın 50'si erkek, kontrollerin ise 25'i kadın 25'i erkek idi.

Çalışma aşamalarımız şu şekildedir:

1. Şizofreni hastası ve sağlıklı kontrollerin periferik arterlerinden EDTA'lı tüpe 10 ml kan alınımı
2. Kandan tuz ekstraksiyon yöntemi ile genomik DNA izolasyonu
3. DNA'nın miktar ve kalitesinin Nano drop (Mikro Ölçekli Spektrofometre) ile ölçümü
4. İzole edilen DNA'dan *PAI-1* geni -675 4G/5G gen bölgelerinin PCR'da çoğaltılması
5. Elde edilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezine tabi tutulması ve UV translüminatörde görüntülenmesi
6. Çekilen jel görüntülerinden faydalanılarak genotiplerin uygun istatistiksel IBM SPSS Statistics20 programı ile biyoistatistik analizin gerçekleştirilmesi.

3.1.2. Kullanılan Cihaz ve Gereçler

1. Buzdolabı (Bosch)
2. Sogutmalı santrifüj (Scanspeed 1580 R)
3. Su banyosu (GFL)
4. Hassas terazi (Presica 125 A)
5. Isıtıcıli manyetik karıştırıcı (Isolab)
6. Vorteks (IKA- MS2 minishaker)
7. Derin dondurucu (-20) (Bosch)
8. Mikro dalga fırın (Arçelik MD 55 I)
9. Elektroforez için güç kaynağı (Bio-Rad power Pac- 3000)
10. PCR cihazı (RunikThermal cyclers)(Sacem)
11. UV translüminatör (Syngene)
12. Otomatik pipet seti(Bio Hit)
13. pH metre (Inolab)
14. Çeker ocak
15. Mikro Ölçekli Spektrofometre (ATCGene ASP-3700)
16. Buz makinesi (Hoshizaki FM- 120 DE)

3.1.3. Kullanılan Malzeme ve Kimyasal Maddeler

1. Pastör pipeti
2. Cam deney tüpü
3. Polypropilen kapaklı tüp (0.2 ml)
4. Polypropilen kapaklı tüp (1.5 ml)
5. Polypropilen kapaklı tüp (50 ml)
6. EDTA'lı vakutainer tüp (10 ml)
7. Eldiven (Steril)
8. Mikropipet ucu (1 µl)
9. Mikropipet ucu (10 µl)
10. Mikropipet ucu (100 µl)

11. Mikropipet ucu (1000 µl)
12. 2-Propanol
13. Absolü alkol
14. EDTA
15. HCl
16. MgCl₂
17. NaCl
18. NaOH
19. Proteinaz K
20. Sodyum dodasil sülfat
21. Tris EDTA
22. Tris HCl
23. Master Mix
24. 17 nükleotidlik primer (4G aleli için)
25. 17 nükleotidlik primer (5G aleli için)
26. 26 nükleotidlik primer (upstream)
27. 25 nükleotidlik primer (downstream)
28. Trizma base
29. Borik asit
30. Agaroz
31. Etidyum bromid
32. Loading buffer
33. Marker (50 bç)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. DNA izolasyonu

3.2.1.1. Tuz yöntemiyle DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler

Lysis buffer (RCL= red cell lysis)

- 2 M'lık Tris HCl'den 10 ml alınıp 5ml 1 M'lık MgCl₂ ile karıştırıldı.
- Distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- Manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

2 M Tris HCl hazırlanması:

- 315,2 gr Tris HCl distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- Tris HCl pH =7.5 (1M'lık NaOH veya 0.1M'lık HCl ile ayarlanır).

1 M MgCl₂ hazırlanması:

- 203,3 gr MgCl₂. 6H₂O distile su ile 1000ml'ye tamamlandı.

M'lık HCl hazırlanması:

- %37'lik HCl'den 8.28 ml alınır, distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

1 M'lık NaOH hazırlanması:

- 40 gr. NaOH distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

Sodyum EDTA (SE)

- Bir mezür içine 25 ml 3 M'lık NaCl ile 50 ml 0.5 M'lık EDTA kondu. Üzeri distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

3 M NaCl hazırlanması:

- 175.32 gr NaCl tartıldı. Bir mezür içinde üzeri distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

0.5 M EDTA hazırlanması:

- 186.1 gr EDTA tartıldı. Bir mezür içinde distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- Mekanik karıştırıcıda karıştırılarak pH= 8' e ayarlandı.

%10 Sodyum Dodasil Sülfat (SDS) Çözeltisi

- Sodyum dodasil sülfattan 10 gr alınıp üzeri distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.
- Manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırıldı.
- pH=7,2'e ayarlanır (pH 1M NaOH ile ayarlandı).
- 0.22 µ'luk filtreden geçirilerek sterilize edilir ve oda ısısında saklandı.

Sodyum Klorür (5M NaCl)

- 292,2 gr. NaCl, distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

- Manyetik karıştırıcıda çözüldürüldü

Proteinaz K çözeltisi

- 50 µl 2M'lık Tris HCl (pH=7.5) ile 10 ml distile su karışımı üzerine 10 mg/ml proteinaz K konuldu.

Propanol

- Konsantre propanol kullanıldı.

% 70'lik Etil alkol (Etanol)

- %96'lık alkolden 100 ml 39.4 ml distile su ile tamamlandı.

Tris EDTA (TE)

- Stok Tris EDTA'dan 1ml alınır, üzeri distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

3.2.1.2. Tuz yöntemi kullanılarak yapılan DNA izolasyonu

• Çalışma grubu bireylerinden EDTA'lı tüplere 10 ml venöz kan alınıp buz dolabında (+4°C) bir gece bekletildi.

• Pastör pipeti ile üstte kalan sıvı (plazma) atıldı. Geride kalan kısmı polypropilen kapaklı tüpe boşaltılarak üzeri lizis buffer ile 50 ml'ye tamamlandı. 15 dak. buz üzerinde tutuldu.

• 2000 rpm ve +4 °C 'de 15 dak. santrifüj edildi. Süpernatant döküldü ve dipte kalan pelletin üzerine 15-20 ml lizis buffer ilave edildi.

- 2000 rpm ve +4 °C 'de 15 dak. santrifüj edildi ve süpernatant döküldü.
- Dibinde pellet olan tüplere 5 ml sodyum EDTA (SE) , 500µl %10'luk sodyum dodesil sülfat (SDS) ve 100 µl proteinaz K ilave edilip vortekslendi.
- 37 °C'lik su banyosunda 1 gece inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası tüplere 2 ml sodyum klorür (NaCl) kondu ve elle iyice köpürene kadar karıştırıldı.
- 3500 rpm ve +4 °C 'de 20 dak. santrifüj edildi.
- Santrifüjden sonraki süpernatant başka bir polypropilen kapaklı tüpe boşaltılarak aynı koşullarda santrifüj edildi.
- Santrifüjden sonra süpernatant tekrar başka bir polypropilen kapaklı tüpe aktarıldı ve tüpte bulunan hacim kadar 2- propanol ilave edildi. Böylece DNA gözle görülür hale getirildi.
- Ucu çengelli hale getirilen cam pastör pipeti yardımıyla tüp içerisinde bulunan DNA, %70 'lik alkol içerisinde yıkanarak ependorf tüpüne kondu. Kurutmak amacı ile tüpün ağzı açık bırakıldı.
- Alkolü uçarak kuruyan DNA üzerine DNA miktarına göre 100-500 µl TRIS-EDTA (TE) kondu.
- 50 °C'lik su banyosunda 1 gece inkübe edildi.
- TRIS-EDTA içinde homojen hale gelen DNA, +4°C'de saklandı.

3.2.1.3. İzole edilen DNA miktarının ölçümü

Mikro Ölçekli Spektrofometre (ATCGene ASP-3700) ile yapıldı. İzole edilen DNA örneklerinde DNA saflık düzeyi belirlenmeden önce, TBE buffer solüsyonu kör olarak kullanıldı. Daha sonra DNA örneklerinden 1µl alınarak köre karşı okundu.

260nm/280nm değeri izole edilen DNA'nın ne kadar temiz olduğu konusunda bizlere fikir vermektedir. 1,5 değeri DNA'nın olabilecek en temiz şekilde elde edildiğini anlatır. Genel olarak, 1,5-1.8 arasında bulunan DNA değerleri temiz olarak kabul edildi.

3.2.2. İzole Edilen DNA Örneklerinin PCR İle Amplifikasyonu

3.2.2.1. Kullanılan Çözeltiler

Master miks

PCR karışımı için içinde taq polimeraz, dNTP karışı ve uygun tampon çözeltiler bulunan PCR master miks kullanıldı. Maternix içeriği şu şekildedir; 20 mM Tris-HCl (ph 8,9), 1.8 mM MgCl₂, 22 nM NH₄Cl, 22 mM KCl, 0,2 mM dNTPs (dATP, dCTP, dGTP ,dNTP, dTTP), %5lik gliserol, %0,06 IGEPAL CA-630, %0,05 Tween 20, Xylene Cyanol FF, Tartrazine, 25 ünit/ml One Taq DNA polimeraz.

Primer

Liyofilize olan primerler 100 µl distile su ile çözündürüldü. Hazırlanan bu primer çözeltisi stok çözelti olarak kullanıldı. Daha sonra bu stok çözeltilerden 10 µl alınarak üzeri su ile tamamlandı.

3.2.2.2. PAI-1 4G ve 5G alelleri için kullanılan primerler

Tablo. 3.1. PAI-1 4G ve 5G aleli için kullanılan primerler

4G Aleli İçin Kullanılan Primer:	5' - GTC TGG ACA CGT GGG GA- 3'
5G Aleli İçin Kullanılan Primer:	5' - GTC TGG ACA CGT GGG GG- 3'
Downstream Aleli İçin Kullanılan Primer:	5' - TGC AGC CAG CCA CGT GAT TGT CTA G- 3'
Upstream Aleli İçin Kullanılan Primer:	5' - AAG CTT TTA CCA TGG TAA CCC CTG GT- 3'

3.2.2.3. İzole Edilen DNA Örneklerinin PCR İle Amplifikasyonu

Araştırma grubu bireylerinden elde edilen DNA örneklerinin PCR ile amplifikasyonu için 25 µl lik karışım hazırlandı.

4G Aleli İçin PCR Karışımı

Primer 1 (4G spesifik)	1 µl
Primer 2 (downstream)	1 µl
Primer 3 (upstream)	1 µl
Master Mix	12.5 µl
H ₂ O	8.5 µl
DNA	1 µl
Toplam	25 µl

5G Aleli İçin PCR Karışımı

Primer 1 (4G spesifik)	1 µl
Primer 2 (downstream)	1 µl
Primer 3 (upstream)	1 µl
Master Mix	12.5 µl
H ₂ O	8.5 µl
DNA	1 µl
Toplam	25 µl

3.2.2.4. PAI-1, 4G ve 5G Alelleri İçin Kullanılan Amplifikasyon Şartları

Her bir DNA örneği için hem 4G hem de 5G primerleri kullanılarak ayrı ayrı PCR işlemi yapıldı.

94 °C de	30 sn	}	35 Döngü
94 °C de	20 sn denatürasyon		
56 °C de	1 dk bağlanma		
68 °C de	90 sn sn uzama		
68°C de	5 dk son bağlanma		
+4 °C de	bekleme olmak üzere amplifikasyon şartları düzenlendi.		

3.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için % 2 lik agaroz jeli hazırlandı ve örnekler agaroz jel elektroforezi yöntemine tabi tutuldu.

3.2.3.1. Agaroz Jel Elektroforezi Çözeltileri

Etidyum bromid (1 mg/ml)

- Etidyum bromidden 1 mg/ml olacak şekilde distile su ile hazırlandı.

10 X Tris borat EDTA (TBE) buffer

- Bir mezür içine 108 g tris base, 50 g borik asit ve 40 ml 0.5 M EDTA (pH=8) kondu.

- Distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

- Manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

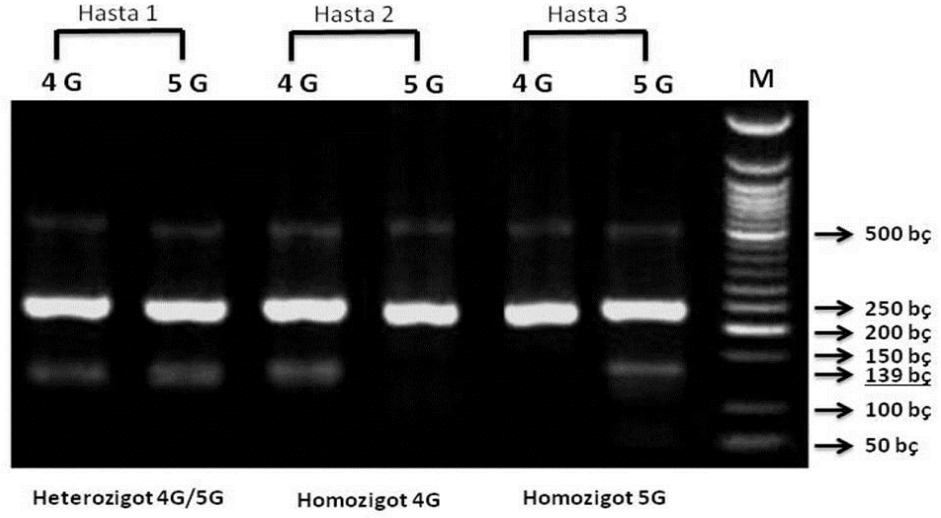
%2 lik agaroz jelin hazırlanması

- 1,6 gr agaroz tartılıp bir beher içerisinde TBE buffer ile 80 ml ye tamamlandı.

- Mikrodalga fırında kaynatıldı.
- Yaklaşık 60 dereceye kadar soğutulduktan sonra üzerine 4 µl etidium bromid konup karıştırıldı.
- Elektroforez başlamadan önce tank, taraklar ve jel yatağı temizlendi.
- Tarak ve jel küveti tanka yerleştirildi. Hazırlanan jel küvete döküldü.
- Jel donduktan sonra üzeri 1XTBE Buffer ile dolduruldu.
- 14 µl PCR ürünü alınıp jeldeki kuyucuklara yüklendi (her jelin bir kuyusuna marker yüklendi).
- Yükleme işlemi bittikten sonra elektrodlar yerleştirilerek 100 voltta yürütüldü.
- Elektroforez tamamlandıktan sonra jel, CCD kamera altında incelenerek fotoğrafı çekildi.

3.2.4. Jelin CCD Kamera ile Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen herbir örnek için 139 bç bant 4G ve 5G alelini tanımlayıcı olarak belirlendi. Buna göre **Şekil.3.1**'de görüldüğü gibi PCR sonucu 4G primeri ile 139 bç bant verip 5G primeri ile 139 bç bant vermeyen örnekler homozigot 4G genotipli, 5G primeri ile PCR sonucu 139 bç bant verip 4G primeri ile PCR sonucu 139 bç bant vermeyen örnekler homozigot 5G genotipli, her ikisinde de 139 bç bant verenler ise heterozigot 4G/5G genotipli olarak belirlendi.



Şekil.3.1. PAI-1 4G/5G PCR ürünlerinin % 2 agaroz jel görüntüleri. Şekilde hasta 1’de 4G ve 5G primerlerinin her ikisinde de 139 bç’de bant verenler 4G/5G heterozigot olarak belirlendi. hasta 2’de 4G primeri ile 139 bç’de bant verenler homozigot 4G, hasta 3’de 5G primeri ile 139 bç’de bant verenler homozigot 5G olarak belirlenmiştir.

3.2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.

Hasta ve kontrollerde cinsiyet, alel ve genotip dağılımı Pearson Ki-Kare, Exact Ki-Kare ve Yates Ki-Kare analizleriyle değerlendirildi. Hasta ve kontrollerde alellerin ODDS oranları 2x2 tablolarda Risk Estimate ile hesaplandı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Tüm analizler IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

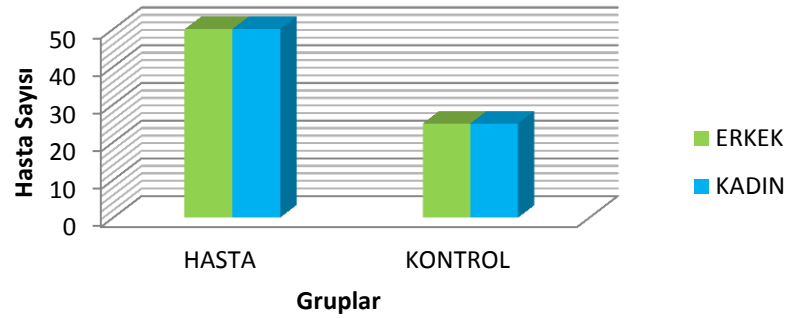
Çalışmamızda ele aldığımız *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmi, genin promotor bölgesinde yer alan -675. baz çiftindeki tek bir nükleotid (Guanin) insersiyon/delesyonu ile 4G/4G, 4G/5G, 5G/5G olmak üzere üç farklı genotip ortaya çıkmaktadır.

Çalışmaya alınan 26-60 yaşları arasındaki 100 şizofrenili hasta ve ailelerinde şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan 50 sağlıklı kontrol grubuna ait bireyler *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmi yönünden değerlendirilmiş ve bunların cinsiyet dağılımı yüzdeleri, *PAI-1* geni 4G/5G genotiplerinin dağılımı ile alellerinin dağılımına ait bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Şizofrenili hasta ve sağlıklı kontrol grubunda cinsiyet dağılımı yüzdeleri **Tablo 4.1**'de ve **Şekil. 4.1**'de görüldüğü gibidir. Buna göre, erkek ve kadın hasta dağılımı istatistiksel olarak uygun bir dağılıma sahiptir.

Tablo. 4.1. Şizofreni hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımına ait istatistiksel değerlendirmeler

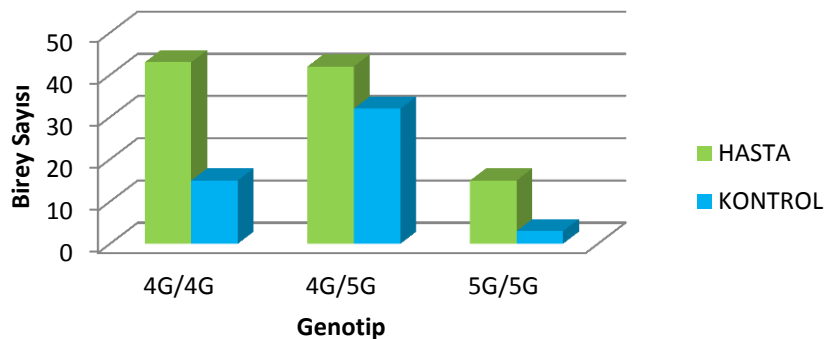
Cinsiyet	Tüm Hastalar		Kontrol	
	(n)	%	(n)	%
Kadın	50	50	25	50
Erkek	50	50	25	50
İstatistik	X ₂ =0 SD=1 p < 0.05			



Şekil. 4.1. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımına ait değerler

PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin sayı ve yüzde değerleri **Tablo. 4.2**'de, dağılıma ait bilgiler de **Şekil. 4.2**'de verilmiştir. Buna göre hasta bireylerdeki (n:100) genotiplere baktığımızda, 4G/4G genotipine sahip birey sayısı 43 (%43), 4G/5G genotipine sahip birey sayısı 42 (%42) ve 5G/5G genotipine sahip birey sayısı ise 15 (%15) olarak belirlendi. Kontrol grubuna ait sağlıklı bireylerdeki (n:50) 4G/4G genotipine ait birey sayısı 15 (%30), 4G/5G genotipine ait birey sayısı 32 (%64), 5G/5G genotipine ait birey sayısı 3 (%6) olarak belirlendi.

Hasta grubu ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. ($p < 0.05$). Ancak aleller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir oran farkı bulunamadı ($p > 0,05$).



Şekil. 4.2. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının genotip dağılımına ait değerler

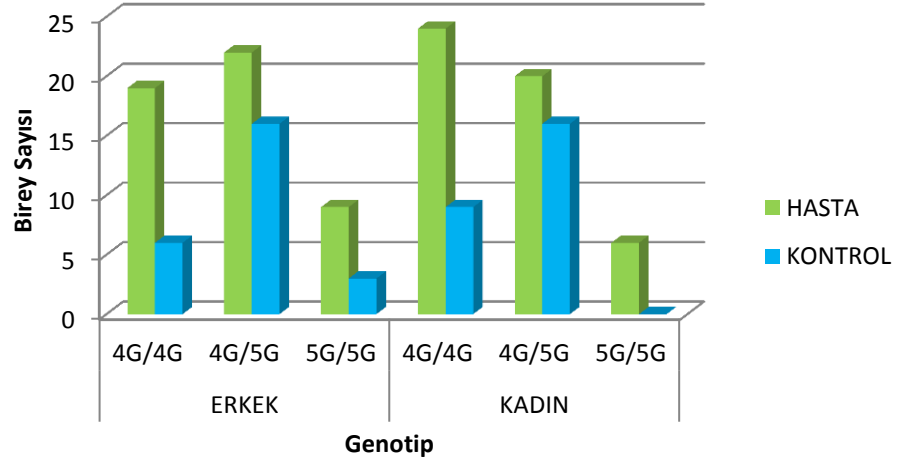
Tablo 4.2. *PAI-1* geni 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi genotip ve alel dağılımı

<i>PAI-1</i>	Toplam		Kadın		Erkek	
	Hasta (n:100)	Kontrol (n=50)	Hasta (n=50)	Kontrol (n=25)	Hasta (n=50)	Kontrol (n=25)
-675 4G/5G GENOTİP						
4G/4G	43 (%43)	15 (%30)	24 (%48)	9 (%36)	19 (%38)	6 (%24)
4G/5G	42 (%42)	32 (%64)	20 (%40)	16 (%64)	22 (%44)	16 (%64)
5G/5G	15 (%15)	3 (%6)	6 (%12)	0 (%0)	9 (%18)	3 (%12)
	$X^2= 6,977$ $p < 0,05$ (p=0,031)		$X^2= 5,545$ $p > 0,05$ (p=0,069)		$X^2= 2,671$ $p > 0,05$ (p=0,269)	
ALEL						
4G	128 (%64)	62 (%62)	68 (%68)	34 (%68)	60 (%60)	28 (%56)
5G	72 (%36)	38 (%38)	32 (%32)	16 (%32)	40 (%40)	22 (%44)
	$X^2= 0,115$ $p > 0,05$ (p=0,735) OR= 1,090 %95 CI=0,663 – 1,790		$X^2= 0$ $p > 0,05$ (p=1) OR= 1 %95 CI=0,483 – 2,070		$X^2= 0,86$ $p > 0,05$ (p=0,769) OR= 1,179 %95 CI=0,593 – 2,343	

PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin hasta grubu ile sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyetlerine göre dağılımları **Tablo. 4.2**'de ve **Şekil.4.3**'de gösterilmiştir. Hasta grubu ile sağlıklı kontroller cinsiyetleri bakımından incelendiğinde, hasta kadınlarda (n:50) genotip oranı; 4G/4G genotipine sahip birey sayısı 24 (%48), 4G/5G genotipine sahip birey sayısı 20 (%40), 5G/5G genotipine sahip birey sayısı 6 (%12) olarak belirlendi. Hasta erkek bireylerdeki (n:50) genotip oranı ise; 4G/4G genotipine sahip birey sayısı 19 (%38), 4G/5G genotipine sahip birey sayısı 22 (%44), 5G/5G genotipine sahip birey sayısı 9 (%18) olarak belirlendi.

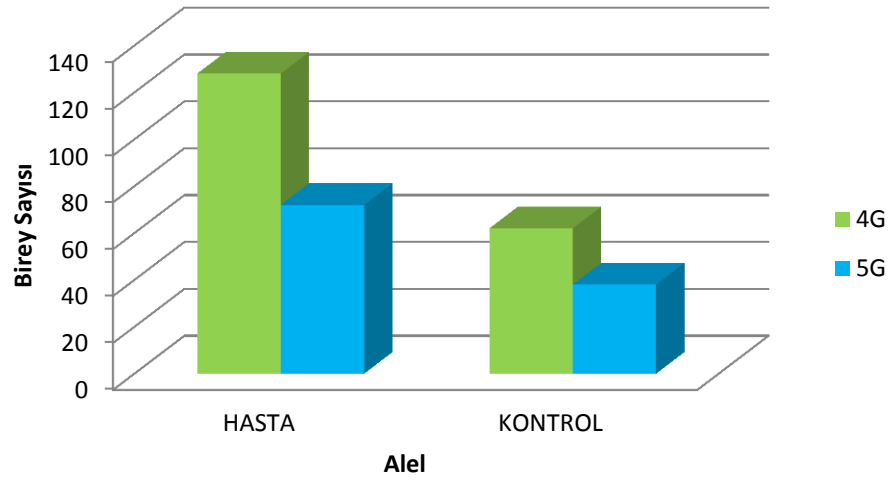
Sağlıklı kontrol grubuna ait kadınlarda (n:25) genotip dağılımı; 4G/4G genotipi sayısı 9 (%36), 4G/5G genotipi sayısı 19 (%64) olarak bulundu. Çalışmamızda 5G/5G genotipine sahip kadın kontrol bireye ise rastlanılmadı. Sağlıklı kontrol grubuna ait erkeklerde (n:25) 4G/4G genotipi sayısı 6 (%24), 4G/5G genotipi sayısı 16 (%64), 5G/5G genotipi sayısı ise 3 (%12) olarak belirlendi.

Kadınlar ve erkekler arasında sağlıklı ve hasta grubu karşılaştırıldığında genotipler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.



Şekil. 4.3. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlere göre genotip dağılımına ait değerler

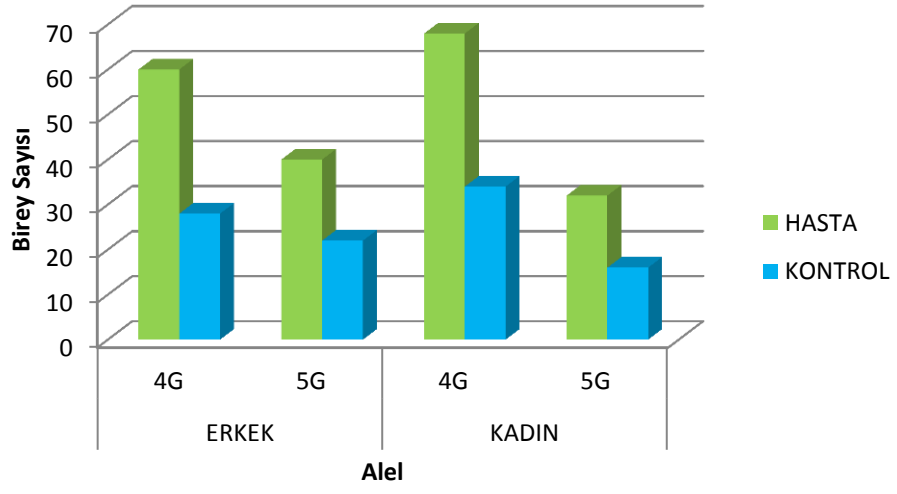
PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin hasta grubu ile sağlıklı kontrol gruplarına ait alel sıklık dağılımları **Tablo. 4.2**'de ve **Şekil.4.4**'de gösterilmiştir. Hasta grubu ile sağlıklı kontroller alel sıklığı yüzdeleri açısından incelendiğinde, hasta bireylerde 4G alelinin sayısı 128 (%64), 5G alelinin sayısı 72 (%36) iken; sağlıklı bireylerde 4G alelinin sayısı 62 (%62), 5G alelinin sayısı 38 (%38) olarak bulunmuştur. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmleri alel sıklığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.



Şekil. 4.4. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının alel sıklık dağılımına ait değerler

PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin hasta grubu ile sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyetlerine göre alel sıklık dağılımları **Tablo. 4.2'**de ve **Şekil.4.5'**de gösterilmiştir.

Kadınlarda hasta grubunda 4G alelinin sayısı 68 (%68) , 5G alelinin sayısı 32 (%32) iken; kadın kontrol grubunda 4G alelinin sayısı 34 (%68) , 5G alelinin sayısı 16 (%32) olarak belirlenmiştir. Erkeklerde hasta grubunda 4G alelinin sayısı 60 (%60), 5G alelinin sayısı 40 (%40) iken; erkek kontrol grubunda 4G alelinin sayısı 28 (%56), 5G alelinin sayısı 22 (%44) olarak belirlenmiştir. Hasta ve sağlıklı kontroller cinsiyet açısından incelendiğinde aleller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı.



Şekil. 4.5. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlere göre alel sıklık dağılımına ait değerler

5. TARTIŞMA

Genetik etkenler, toplumsal etkenler, doğum komplikasyonları, strese sebebiyet veren yaşam olaylarının şizofrenin gelişimde etkili olduğu bilinmektedir. Şizofreninin genetik geçişliliği ile ilgili yapılan çalışmalarda, anne-babadan birinin şizofreni hastası olması durumunda, çocuğun hastalanma riskinin %12.5- 13.8 olduğu belirtilirken, hem annenin hem de babanın şizofreni hastası olmasının bu riski %35-46'ya yükselttiği ortaya konmuştur (3).

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen çok genli (multigenik) ve çok etkenli (multifaktöriyel) bir hastalık olan şizofrenide klinik açıdan tanıyı belirlemek ve diğer bazı bozukluklardan ayırt edebilmek amacıyla yapılan bazı çalışmalar sonucu farklı bulgu ve belirtiler tanımlanmıştır. Yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları ile de ilişkili olduğu gösterilmiş birçok aday gen ve kromozom bölgesi saptanmış ve bunların bazıları çalışılmıştır. Klinikte tanıyı doğrulayabilecek biyolojik belirteçler ortaya koymak amacıyla birçok girişimde bulunulmasına rağmen tanı halihazırda klinik ölçütlere göre belirlenebilmektedir (39, 43, 71).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in fibrin pıhtılarının azaltılması ve uzaklaştırılmasından sorumlu olan fibrinolitik sistemde, plazminojenin aktivasyonunu inhibe ederek proteolizisi ve fibrinolizisi düzenleyen serin proteaz inhibitör ailesine ait olduğu açıklanmıştır. (53).

PAI-1 fibrinolitik kaskadın birincil düzenleyicisi, hem doku hem de urokinaz tip plasminojen aktivatörlerinin de hızlı bir inhibitörüdür. Peptid bağlarını parçalamak için substrat bağlanma bölgelerindeki aktif serin rezidülerini kullanan enzimlere 'serin proteazlar' adı verilmektedir. Serin proteazlar, görevlerini yaptıktan sonra çeşitli proteinler tarafından inhibe edilirler. Serin proteaz inhibitörlerine "serpin" ler adı verilir. PAI-1'de serpin süper ailesinin bir üyesidir. *PAI-1* geni, kromozom 7q21.3-q22 üzerinde yer almaktadır yaklaşık 12 kb büyüklüğünde dokuz ekson ve sekiz introndan bir gen tarafından kodlanır (69, 94).

PAI-1 birçok biyolojik süreçte rol oynar ve hastalıklara bağlı olarak ekspresyonunun değişen seviyesi bazen ilginç sonuçlara neden olabilir. Kanser, obezite, renal hastalıklar ve metabolik sendromlar gibi hastalıklarla, fibrinolizisin inhibisyonuna bağlı olarak gelişen koroner kalp hastalıkları ve miyokard enfarktus'de, inme'de (stroke) PAI-1'in yüksek seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir. 4G alleli olan bireylerin 5G alleli olanlardan daha yüksek PAI-1 plazma seviyelerine sahip oldukları belirtilmiştir (51).

Per Eriksson ve ark'ları (1995) yaptıkları çalışmada, 4G alleleline sahip kişilerin yüksek PAI-1 aktivitesine sahip olduklarını göstermiştir. Plazma PAI-1 aktivitesi, kontrol grubunda 4G alleleline sahip kişilerde homozigot 5G alleleline sahip kişilere oranla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Miyokard enfarktüs geçiren genç hastalarda 4G allel frekansının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu ve iki grup arasındaki genetik dağılımın yüksek oranda farklılık gösterdiği sonucuna varılmıştır (26).

Fay ve ark'ları (1997) *PAI-1* genindeki mutasyon sonucu plazminojen aktivator inhibitörü fonksiyonunda defekt veya dokuya özel olarak PAI-1 ifadenmesinde azalma görüldüğünü, yine vitronektin gibi PAI-1 ifadenmesini veya aktivasyonunu kontrol eden herhangi bir faktörde görülen bir mutasyonun fonksiyonel bozulmaya neden olabileceğini belirtmişlerdir (28).

Mark Roest ve ark'ları (2000) yaptıkları çalışmada, yaşlı kadınlarda ölümcül miyokard enfarktüsü ve total serebrovasküler ölüm oranları ile PAI-1 4G/5G polimorfizminin ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, bu polimorfizmin belirtilen hastalıklarla ilişkili olmadığını ancak 4G/4G fenotipine sahip bireylerin, 5G/5G homozigot bireylere kıyasla daha düşük serebrovasküler ölüm oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir (81).

Rao ve arkadaşlarının,(1993) yaptıkları çalışmada PAI-1'in insan serebrospinal sıvısındaki homeostazın sağlanmasında önemli bir etkiye sahip oldukları bildirilmiştir

(76). Biringer ve arkadaşları (2006), proteazların serebrospinal sıvısındaki proteinler üzerine etkili olduklarını göstermiştir (10).

Yao ve arkadaşları (1994) ise; trombosit kümelenmesinin şizofrenilerde kontrol bireylerine oranla daha yüksek olduğuna işaret etmektedir (99). Jern ve arkadaşları (1989), mental stresin doku plazminojen aktivatörünün aktivitesinin değiştirerek, fibrinojen yoğunluğunun arttığını göstermiştir (40). Akut ve şiddetli stresin fareler üstündeki etkisini araştıran Malyszko ve arkadaşları (1994) ise; stresin fibrinolizdeki bozulmalara ve tromboz riskinin artmasına yol açabileceğini söylemiştir (58).

İnsan epidemiyoloji çalışmaları maternal viral enfeksiyonlar ile doğum komplikasyonlarının annenin maruz kaldığı çevresel stresin, şizofreni gelişiminde bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (66). Prenatal stres, strese maruz kalan yetişkin nesildeki hipokampus yapısında ve sinirlerin sinaptik bağlanma yeteneğinde (plastisitesinde) değişikliklerine neden olabilmektedir (56). Nöronal plastisite, yetişkin beyinde önemli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde önem taşımaktadır. Sinaptik plastisitenin en önemli özelliklerinden biri de, sinaptik etkinliğin ve nöronal bağlantının aktivite bağımlı yeniden yapılanma özelliğine bağlı olmasıdır. Depolarizasyon boyunca nöronlardan tPA salındığı gösterilmiştir (101).

Şizofrenide nörogelişimsel hipoteze göre, nöronların yanlış yerleşmesi ya da meydana gelen yanlış bağlantılar psikiyatrik hastalıkların temellerinden biri olarak ileri sürülmektedir. Merkezi sinir sisteminde, doku-plazminojen aktivatörü/plazmin sistemi uzun zamanlı sinaptik plastisite ve doku yeniden yapılandırılması ile ilgilidir Bu nedenle de PA/plazminojen sistemle ilgili genler şizofreni için aday genler olabilir (30).

Artan bilgiler tPA'nın doğrudan kendisinin ya da dolaylı yoldan plazmin üzerinden sinaptik plastisiteyi ve yeniden yapılanmayı etkilediğini göstermektedir. Ayrıca tPA'nın nörotransmitter salınımında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir(30).

Memelilerde beyin gelişimi için sinir göçü önemli bir yer tutmaktadır (18, 67). Bir serin proteaz ailesi üyesi olan ve plazminojenin plazmine dönüştürülmesinde önemli bir rol alan doku plazminojen aktivatörü (tPA) santral sinir sisteminde önemli bir rol oynamaktadır (30). Sinir göçüyle ilgili yolda meydana gelen bir bozukluk mental retardasyona (zihin geriliği), nöbetlere neden olabilmektedir (67). Artan bilgiler tPA'nın doğrudan kendisinin ya da dolaylı yoldan plazmin üzerinden sinaptik plastisiteyi ve yeniden yapılanmayı etkilediğini göstermektedir(30). Sinir sisteminde tPA aktivitesi, yeni oluşan nöronların akson ve dendritlerinin oluşumu (neurite outgrowth),sinir göçü, öğrenme ile ilişkili bulunmuştur (67).

Yoon S.H. ve ark'larının (2006) Kore popülasyonu ile yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastalarında *PAI-1* geninin promotor bölgesindeki iki önemli polimorfizm (-675 4G/5G ve -844 G/A) çalışılmış ve -675 4G/5G' nin genotip ve alel sıklıklarını şizofreni hastalığı ile ilişkili buldukları belirtilmiştir. Ayrıca, Yoon S.H. ve ark'larının (2006) sunduğu aynı çalışmada haplotip analizinin Kore popülasyonunda -675 4G/5G polimorfizminin şizofreniye yatkınlığı arttırabileceği belirtilmiştir (102).

Yun K ve ark'larının (2006), vasküler demans ve otistik bozukluğun çalışıldığı çalışmalarda bu hastalıklarla -675 4G/5G polimorfizmi arasında ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (47, 73).

Bizim çalışmamızda da kaynak taramalarına bağlı olarak *PAI-1* ile şizofreni arasındaki ilişkinin araştırılmasının anlamlı olacağı belirledi.

Çalışmamızda, *PAI-1* geninin transkripsiyonu başlatıcı (promotor) bölgenin yukarısında -675. bç yerleşik tek nükleotid (guanin) insersiyon/delesyonu ile oluşan 4G/5G polimorfizmi ile şizofreni hastalığı arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamız Türk toplumundaki şizofreni tanısı konulan hastalarda *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmi arasındaki ilişkiyi gösterir ilk çalışmadır. Kaynak taramamız sonrasında günümüz itibari ile psikiyatrik bozukluklarla ilişkili amacımıza uygun olarak

PAI-1 geninin 4G/5G polimorfizminin kısıtlı çalışıldığı görülmüş ve sadece şizofreni tanılı Kore populasyonundan elde edilen hastalarla ilgili bir çalışma tespit edilmiştir. Bu çalışmada kan pıhtılaşma (koagülasyon) faktörleri ve şizofreni arasında muhtemel bir ilişki olduğunu bildirmiştir (102).

Çalışmamızda şizofreni tanısı konan hasta bireyler ve sağlıklı kontrol grubu bireyleri arasında *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmi genotip ve alel sıklıkları çalışılmış; genotipler arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, alel frekansları açısından istatistiksel açıdan anlamlılık görülmemiştir. Çalışmanın daha geniş bir popülasyonda çalışılması ilgili genin hastalığa olan etkisinin açıklanmasında yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada sonuç olarak;

1. Şizofreni hasta grubu ile ailesinde şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklar görülmeyen sağlıklı kontrol grubu arasında *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmine ait 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G genotipleri görülme sıklığı bakımından anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

2. Cinsiyete göre hem hasta hem de kontrol grubu bireyleri arasında da *PAI-1* geni 4G/5G genotipleri arasında anlamlı bir farklılık belirlenemedi ($p>0.05$).

3. Alel frekansı açısından istatistiksel bir anlamlılık gözlenmemektedir.

Şizofreni oluşumu; çevresel etkenler ve diğer genlerin etkileşimi ile birlikte birçok genetik varyantın da katkısının olabileceği çok etkenli bir durumu açıklar. Dünyada ve ülkemizde hem kişinin hem de ailesinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ayrıca şizofreni tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erken tanı koyma ve tedavisinin zorluklarına bağlı olarak önemini korumaktadır. Bu nedenle tedavi stratejilerinin geliştirilmesi yanında çevresel etkenlerin ve birçok genetik varyantların belirlenmesine yönelik çalışmaların geliştirilmesi de önem taşımaktadır. İnsan genomuna yönelik bilgilerimizin hızla arttığı bu dönemde şizofreniye yatkınlık oluşturan genetik faktörlerin saptanması ve bireye özgü etkin tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir.

Sonuç olarak; polimorfizm çalışmalarının geniş popülasyonlarda daha anlamlı sonuçlar verdiği bilgisine dayanarak hasta sayısının artırılması ve gen bölgesi ile ilgili

diğer polimorfizmlerin de çalışılmasının çeşitli toplumlardan elde edilecek farklı bulguların şizofreni ile *PAI-1* geni 4G/5G polimorfizmi etkileşimlerini açıklamak için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Altıncukut Uncuoğlu, 2010, Ahu Moleküler markırlar ve haritalama, Bölüm 17. (Editör: Dündar M., Bağış H)..Erciyes Üniversitesi matbaası, Kayseri, sayfa. 586
2. Andreasen NC.,2000,Schizophrenia: the fundamental questions. Brain Research Reviews, 31, (2-3), 106-112 p.
3. Arıhan A.G., 1998, Şizofreni Epidemiyolojisi, şizofreni dizisi, 2,64-74 p.
4. Arinami T., Gao M., Hamaguchi H., Toru M., 1997, A Functional Polymorphism in the Promoter Region of the Dopamine D2 Receptor Gene Is Associated with Schizophrenia Human Molecular Genetics, ,6, 4 , 577-582 p
5. Austin J.,2005, Schizophrenia: an update and review. J Genet Couns;14, 5, 329-40 p.
6. Baca E, Azanza JR., 2005, Ziprasidone: from pharmacology to the clinical practice. One year of experience., Actas Esp Psiquiatr, 33,5, 311-324 p.
7. Benchenane K, López-Atalaya JP, Fernández-Monreal M, Touzani O, Vivien D., 2004, Equivocal roles of tissue-type plasminogen activator in stroke-induced injury, Trends Neurosci, 27,3, 155-160 p.
8. Beratis, S., Gabriel, J., Hoidas, S., 1997, Gender differences in the frequency of schizophrenic subtypes in unselected hospitalized patients, Schizophr Res, 23, 3, 239-44 p.
9. Bertina RM., 2001, Genetic aspects of venous thrombosis., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 95, 189-92 p
10. Biringer R.G., Amato H., Harrington M.G., Fonteh A.N., Riggins J.N., Hühmer A.F., 2006,Enhanced sequence coverage of proteins in human cerebrospinal fluid using multiple enzymatic digestion and linear ion trap LC-MS/MS, Brief Funct Genomic Proteomic, 5, 2, 144-53 p.
11. Blasi F., Vassalli J., Danø K., 1987, Urokinase-type plasminogen activator: proenzyme, receptor, and inhibitors, The Journal of cell biology, 104: 801-804 p.
12. Brookes A.J., 1999, The essence of SNPs, Gene, 234, 2, 177-186 p.
13. Brouwers M.C., Govers-Riemslog J., Schalkwijk C.G., Van Greevenbroek M.M., Van der Kallen C.J., Bekers O., Van Dieijen-Visser M.P., Ten Oever J., Bilderbeek-Beckers M.A., de Bruin T.W., Ten Cate H., Stehouwer C.D., 2008, Plasma PAI-1 levels are independently related to fatty liver and hypertriglyceridemia in familial combined hyperlipidemia, involvement of apolipoprotein E, Trombosis Research, 122, 4, 466-472 p.
14. Bucková D., Izakovicová Hollá L., Vácha J.,2002, Polymorphism 4G/5G in the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with IgE-mediated allergic diseases and asthma in the Czech population. 57, 5, 446-8 p.
15. Castle D.J., Murray R.M., 1993, The epidemiology of late onset Schizophrenia. Schizophr Bull, 19, 691-700 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

16. Charles W., Francis M.D., 2002, Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms, Arch Pathol Lab Med, 126, 1401–1404 p.
17. Chen C.H., Liu M.Y., Wei F.C., Koong F.J., Hwu H-G., Hsiao K.J., 1997, Further Evidence of No Association Between Ser9Gly Polymorphism of Dopamine D3 Receptor Gene and Schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics, 74, 40-43 p.
18. Coffinier, C., Jung, H.J., Nobumori, C., Chang, S., Tu, Y., 2011, Deficiencies in lamin B1 and lamin B2 cause neurodevelopmental defects and distinct nuclear shape abnormalities in neurons. J Biol Chem, 286, 4683-93 p.
19. Dawson, S.J., Wiman, B., Hamsten, A., Green, F., Humphries, S., Henney, A.M., 1993, The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells, J Biol Chem, 268, 15, 10739-45 p.
20. Devaraj, S., Xu, D.Y., Jialal, I., . 2003, C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis, Circulation, 107, 3, 398-404 p.
21. Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V., 2002, The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its main components, Biochemistry (Moscow), 67, 1, 116-126 p.
22. Dülgerler Ş., 2004, Şizofrenik bozukluğu olan bireylerin ailelerine verilen psikoeğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 17 s.
23. Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., et al., 2001, Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia, Proc Natl Acad Sci, 98, 12, 6917-22 p.
24. Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassebach M, Schoeler A, Putzhammer A, Frick U, Klein HE, Rohrmeier T., 2000, Association of Dopamine D3-Receptor Gene Variants With Neuroleptic Induced Akathisia in Schizophrenic Patients: A Generalization of Steen's Study on DRD3 and Tardive Dyskinesia, American Journal of Medical Genetics, 96, 2, 187-191 p
25. Eren K., 2006, Şizofreni ve cinsiyet farklılıkları, Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mahzar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Psikiyatri Birimi, 3 s.
26. Eriksson, P., Kallin B., Ferdinand M., Hamsten A., 1995, Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction, Proc. Natl. Acad. Sci, 92, 1851-1855 p.
27. Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM et al., 1995, Allelespecific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 1851–1855 p.
28. Fay, W.P., Parker, A.C., Condrey, L.R., Shapiro, A.D., 1997, Human Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Deficiency: Characterization of a Large Kindred With a Null Mutation in the PAI-1 Gene, Blood, 90, 204-208 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

29. Federman DG, Kirsner RS., 2001, An Update On Hypercoagulable Disorders. Arch Intern Med.;161:1051-56 p
30. Fukakusa, A., Nagai, T., Mizoguchi, H., Otsuka, N., Kimura, H., Kamei, H., Kim, H., 2008, Role of tissue plasminogen activator in the sensitization of methamphetamine-induced dopamine release in the nucleus accumbens, Journal Of Neurochemistry, 105, 436–444 p.
31. Gelernter J., Kranzler H., Cubells F.J.,et al., 1998, DRD2 Allele Frequencies and Linkage Disequilibria, Including The -141 Ins/Del Promoter Polymorphism, in European-American, African- American , and Japanese Subjects. Genomics, 51,21-26 p.
32. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. Association Between a Functional Catechol O-Methyltransferase Gene Polymorphism and Schizophrenia: Meta-Analysis of Case-Control and Family-Based Studies. Am J. Psichiatri, 2003; 160(3):467-476 §10
33. Gonçalves-Filho RP, Brandes A, Christofolini DM, Lerner TG, Bianco B, Barbosa CP., 2011, Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in infertile women with and without endometriosis, Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 90, 473–477 p.
34. Griffin JH, Deguchi H, Fernandez JA., 2000, Causes of thrombophilia yet to be discovered: a personal view. Haemostasis, 2,26-33 p.
35. Hallmayer JF, Kalaydjieva L, Badcock J, Dragovic M, Howell S, Michie PT, Rock D, Vile D, Williams R, Corder EH, Hollingsworth K, Jablensky A., 2005, Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. Am J Hum Genet 77, 3, 468-76 p.
36. Harrington, M.G., Merril, C.R. & Torrey, E.F., 1985, Differences In Cerebrospinal Fluid Proteins Between Patients With Schizophrenia And Normal Persons., Clin, Chem, 31,722-726 p
37. Herken, H., 2005, Şizofreni Genetiği, Türkiye Klinikleri, J Int Med Sci, 1, 12, 15-23 s.
38. Hori, H., Ohmori, O., Shinkai, T., Kojima, H., Nakamura, J., 2001, Association analysis between two functional dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia, Am J Med Genet, 105, 2, 176–178 p.
39. Ilani, T., Ben-Shachar, D., Strous, R.D., Mazor, M., Sheinkman, A., Kotler, M., Fuchs, S., 2001, A peripheral marker for schzphrenia: increased levels of d3 dopamine receptor mrna in blood lymphocytes, PNAS, 98, 2, 625-628 p.
40. Jern C., Eriksson E., Tengborn L., Risberg B., Wadenvik H., Jern S., 1989, Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. Thromb Haemost., 62, 2, 767-71 p.
41. Jönsson EG, Nthen MM, Neidt H, Forslund K, Rylander G, Matilla-Evenden M, Asberg M, Propping P, Sedvall GC., 1999, Association between a promoter polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. Schizophrenia Research., 40, 31-36 p.
42. Kaplan & Sadock ,2005, Klinik Psikiyatri, (Synopsis of Psychiatry .Ninth edition.'den. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın) ,2. baskı. Güneş kitabevi. İstanbul.. 134-154 s.
43. Kaplan, I.H., Sadock, B.J., 2004, Klinik Psikiyatri, (ev: Abay, E.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

44. Kayaalp O., 1998, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 1, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 948 s.
45. Kayaalp O., 2012, Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 1, Pelikan yayıncılık, Ankara, 531 s.
46. Keijer, J., Linders, M., Zonneveld, A.J., Ehrlich, H.J., Boer, J.P., Pannekoek, H., 1991, The interaction of plasminogen activator inhibitor 1 with plasminogen activators (tissue-type and urokinase-type) and fibrin: localization of interaction sites and physiologic relevance, *Blood*, 15, 78, 2, 401-9 p.
47. Kim, Y., Kim, J.H., Nam, Y.J., Kim, Y.J., Yu, K.H., Lee, B.C., Lee, C., 2006, Sequence variants of ACE, AGT, AT1R, and PAI-1 as genetic risk factors for vascular dementia. *Neurosci Lett*, 3, 401, 3, 276-9 p.
48. Koçyiğit İ., 2008, Kanserli hastalarda, tromboz gelişmesinde faktör-V Leiden, metilentetradolat redüktaz, protrombin ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 polimorfizmlerinin rolü,, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
49. Kordi-Tamandani D.M., Sahranavard R., Torkamanzehi A., 2012, DNA methylation and expression profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine transporter (DAT1) genes in patients with schizophrenia. *Mol Biol Rep.*, 39, 12, 10889-93 p.
50. Kurt H, Dikmen M, Basaran A, Yenilmez C, Ozdemir F, Degirmenci I, Gunes HV, Kucuk MU, Mutlu F., 2011, Dopamine D2 receptor gene -141C Insertion/Deletion polymorphism in Turkish schizophrenic patients. *Mol Biol Rep.*, 38, 2, 1407-1411 p.
51. Küçükcarbaci, B., Hasan Veysi Gunes, H.V., Ozdemir, G., Cosan, D., Ozbabalik, D., Dikmen, M., Degirmenci, I., 2008, Investigation of association between plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene 4G/5G polymorphism frequency and plasma PAI-1 enzyme activity in patients with acute stroke, *Genet Test*, 12, 3, 443-51 p.
52. Lang U.E., Puls I., Müller D.J., Strutz-Seebohm N., Gallinat J., 2007, Molecular Mechanisms of Schizophrenia, *Cell Physiol Biochem*. 20, 687-702 p.
53. Larsen, B.A., Nordestgaard, B.G., Hansen, A.T., 2000, ACE gene polymorphism in cardiovascular disease meta-analyses of small and large studies in whites, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 484-492 p.
54. Lee H.J., Kang S.G., Choi J.E., Paik J.W., Kim Y.K., Kim S.H., Lee M.S., Joe S.H., Jung I.K., Kim L., 2007, No Association between Dopamine D4 Receptor Gene -521 C/T Polymorphism and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia., *Neuropsychobiology*, 55, 47-51 p.
55. LIJNEN, H.R., 2001, Elements of the fibrinolytic system, *Ann N Y Acad Sci*, 936, 226-36 p.
56. Lui, C.C., Wang, J.Y., Tain, Y.L., Chen, Y.C., Chang, K.A., Lai, M.C., Huang, L.T., 2011, Prenatal stress in rat causes long-term spatial memory deficit and hippocampus MRI abnormality: differential effects of postweaning enriched environment, *Neurochem Int*, 58, 3, 434-41 p.
57. Lüleyap H.Ü., 2008, Moleküler Genetiğin Esasları. Nobel Kitabevi, Adana, 2. Bölüm 7
58. Malyszko J., Urano T., Takada Y., Takada A., 1994, Stress-dependent changes in fibrinolysis, serotonin and platelet aggregation in rats. *Life Sci.*, 54, 17, 1275-80 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

59. Margaglione M, Grandone E, Vecchione G et al., 1997, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen plasma levels in subjects attending a metabolic ward: relation to polymorphisms of PAI-1 and angiotensin converting enzyme (ACE) genes, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*,17, 2082–2087 p.
60. Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D., Guiliani N., Vecchione G., Grandone E., Pennelli O., Di Mingo G., 1998, The PAI-1 Gene Locus 4G/5G Polymorphism Is Associated With a Family History of Coronary Artery Disease, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 18, 2, 152-156 p.
61. Meltzer, H.Y., Fatemi, H., 2003, Current psikiyatri tanı ve tedavisi, (Çev: İpekçi, S.), Güneş Kitapevi Ltd.Şti, Ankara.
62. Meriç N., 2004, Şizofreni hastalarında anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni I/D polimorfizm sıklığı ve plazma ACE aktivitesi ile ilişkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
63. Merikangas, K.R., Risch, N., 2003, Will the genomics revolution revolutionize psychiatry?, *Am J Psychiatry*, 160, 4, 625-35 p.
64. Morange P.E., Saut N., Alessi M.C., Yudkin J.S., Margaglione M., Di Minno G., Hamsten A., Humphries S.E., Tregouet D.A., Juhan-Vague I., 2007, Association of plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 (SERPINE1) SNPs with myocardial infarction, plasma PAI-1, and metabolic parameters: the HIFMECH study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 27, 10, 2250-2257 p.
65. Nauck, M., Wieland, H., Marz, W., 1999, Rapid, homogeneous genotyping of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI1 gene by fluorescence resonance energy transfer and probe melting curves, *Clinical Chemistry*, 45, 8, 1141–1147 p.
66. Nawa H. , Takei N., 2006, Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: Implication of specific cytokines., *Neuroscience Research* 56, 2–13 p.
67. Nicholas, W., Mark, E., Susan, P., 1999, Neuronal migration is retarded in mice lacking the tissue plasminogen activator gene, *PNAS*, 96, 24, 14118–14123 p.
68. Nordenhem A., 2006, The fibrinolytic enzyme system: new markers of potential interest in cardiovascular disease, *Karolinska Institutet, Stockholm*, 1-41 p.
69. Nordt TK, Lohrmann J, Bode C., 2001, Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms. Impact on atherogenesis, *Thromb Res*, 30, 103 p.
70. Novokhatny V., 2008, Structure and activity of plasmin and other direct thrombolytic agents, *Thrombosis Research*, 122, S3-S8 p.
71. Özer, S., Ayhan, Y., Uluşahin, A., 2004, Bipolar bozukluk ve şizofreni genetiğindeki sorunların giderilmesinde endofenotip yaklaşımının yeri, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15, 2, 125-137 s.
72. Öztürk M., 2011, Şizofreni hastalarında DRD2 TAQ1A polimorfizmi ve comt val158met polimorfizminin yürütücü fonksiyonlar üzerine etkileşimi, Uzmanlık Tezi, İ.Ü. Psikiyatri Anabilim Dalı
73. Persico, A.M., Militerni, R., Bravaccio, C., Schneider, C., Melmed, R., Trillo, S., Montecchi, F., Palermo, M., Pascucci, T., Puglisi-Allegra, S., Reichelt, K.L., Conciatori, M., Keller, F., 2001,

No association between the 4g/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter and autistic disorder, *Psychiatr Genet*, 11, 2, 99-103 p.

74. Prasad, S., Semwal, P., Deshpande, S., Bhatia, T., Nimgaonkar, V.L., Thelma, B.K., 2002, Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future, *J Biosci*, 27, 1, 35-52 p.
75. Radha, K.S., Sugiki, M., Yoshida, E., Kumar, M., Omura, S., Maruyama, M., 2005, Iron-mediated stability of PAI-1 mRNA in adenocarcinoma cells-involvement of a mRNA-binding nuclear protein, *Thromb Res*, 116, 3, 255-63 p.
76. Rao J.S., Chen M., Festoff B.W., 1993, Plasminogen activator inhibitor 1, the primary regulator of fibrinolysis, in normal human cerebrospinal fluid., *J Neurosci Res.*, 15, 34, 3, 340-5 p.
77. Reitsma PH., 2000, Genetic heterogeneity in hereditary thrombophilia. *Haemostasis.*:30 Suppl 2:1-10 p
78. Rerolle, J.P., Hertig, A., 2000, Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis, *Kidney International*, 58, 1841-1850 p
79. R erolle, J.P., Munteanu, E., Drouet, M., Szelag, J.C., Champtiaux, B., Yagoubi, F., Preux, P.M., Aldigier, J.C., LeMeur, Y., 2008, PAI-1 donor polymorphism influences long-term kidney graft survival, *Nephrol Dial Transplant*, 23, 10, 3325-32 p.
80. Rijken D.C., Lijnen H. R., 2009, New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7, 1, 1-4 p.
81. Roest, M., Schouw, Y.T., Banga, J.D., Tempelman, M.J., Groot, P.G., Sixma, J.J., Grobbee, D.E., 2000, Plasminogen activator inhibitor 4G polymorphism is associated with decreased risk of cerebrovascular mortality in older women, *Circulation*, 101, 1, 67-70 p.
82. Sadock, B.J., Sadock, V.A., 2005, *Klinik Psikiyatri*, 2. Baskı, G enes Kitabevi, Ankara.
83. Sazcı A., Erg ul E., G uzelhan Y., Kaya G., Kara  ., 2003, Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Molecular Brain Research*, 117, 1, 104-107 p.
84. Seeds, N., Mikesell, S., Vest, R., Bugge, T., Schaller, K., Minor, K., 2011, Plasminogen activator promotes recovery following spinal cord injury, *Cell Mol Neurobiol*, 31, 6, 961-7 p.
85. Sobell, J.L., Mikesell, M.J., McMurray, C.T., 2002, Genetics and Etiopathophysiology of Schizophrenia, *Mayo Clin. Proc*, 77, 1068-1082 p
86. Soyg ur H., Alptekin K., Atba oğlu E.C., Herken H. 2007,  izofreni ve diğer psikotik bozukluklar. *T rk Psikiyatri Derneği Yayınları*, 1 s.
87. Sprengers, E.D. and Kluff, C., 1987, Plasminogen Activator Inhibitor, *Blood*, 69, 381-387 p.
88. Stepanova VV, Tkachuk VA., 2002, Urokinase as a Multidomain Protein and Polyfunctional Cell Regulator, *Biochemistry (Mosc)*, 67, 1, 109-118 p.
89. Sun J., Jia P., Fanous A.H., Oord E., Chen X., Riley B.P., Amdur R.L., Kendler K.S., Zhao Z., 2010, Schizophrenia Gene Networks and Pathways and Their Applications for Novel Candidate Gene Selection. *PLoS ONE*, 5, 6, 1-9 p
90.  im ek D., 2006,  izofreni hastalarında ya am kalitesinin değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, SD , Psikiyatri Anabilim Dalı.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

91. Tsai, S.J., 2007, The P11, tPA/plasminogen system and brain-derived neurotrophic factor: Implications for the pathogenesis of major depression and the therapeutic mechanism of antidepressants, *Medical Hypotheses*, 68, 180–183 p.
92. Tsai, S.J., Hong, C.J., Liou, Y.J., Yu, Y.W., Chen, T.J., 2008, Plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with major depression and antidepressant treatment response, *Pharmacogenet Genomics*, 18, 10, 869-75 p.
93. Turner T., 1997, ABC of mental health., *Schizophrenia. Bmj.*315,7100, 108-11 p.
94. Var, A., Ütük, O., Akçalı, S., Şanlıdag, Tamer, B., Uyanık, S., Dinç, G., 2009, Impact of hemostatic gene single point mutations in patients with non-diabetic coronary artery disease, *Mol Biol Rep*, 36, 2235–2243 p.
95. Virgos C., Martorell L., Valero J., Figuera L., Civeira F., Joven J., Labad A., Vilella E., 2001, Association Study of Schizophrenia with Polymorphisms at Six Candidate Genes. *Schizophrenia Research*, 49, 65-71 p.
96. Vivien D, Gauberti M, Montagne A, Defer G, Touzé E., 2011, Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit: from clinical data to experimental evidence., *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31, 2119–2134 p.
97. Wong C.T., Tsoi W.F., Saha N., 1996, Acute phase proteins in male Chinese schizophrenic patients in Singapore. *Schizophrenia Research*, 22,2 ,165-171 p.
98. Wu, J., Echeverry, R., Guzman, J., Yepes, M., 2010, Neuroserpin protects neurons from ischemia-induced plasmin-mediated cell death independently of tissue-type plasminogen activator inhibition, *The American Journal of Pathology*, 177, 5, 2576–2584 p.
99. Yao JK, van Kammen DP, Gurklis J, Peters JL. Platelet aggregation and dense granule secretion in schizophrenia *Psychiatry Res.* 1994 Oct;54(1):13-24
100. Yavru, H.A., 2006, Pıhtılaşma sistemi ve monitörizasyon, *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 4, 2 74-79 s.
101. Yepes M., Lawrence D.A.,2004, Neuroserpin: a selective inhibitor of tissue-type plasminogen activator in the central nervous system, *Thrombosis and Haemostasis*, 91, 3, 457-464 p.
102. Yoon S.H., Park H.J., Longtai Z., Hong M.S., Kim J.W., Yim S.V., Chung J.H., 2006, Association Of PAI-1 Polymorphism With Schizophrenia İn Korean Population, *Molecular & Cellular Toxicology*, 2,3, 212-215 p

ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER

ADI SOYADI ZEYNEP ÖZDEMİR
TC KİMLİK NO 39733277786
DOĞUM TARİHİ 22.12.1987
DOĞUM YERİ ESKİŞEHİR
MEDENİ HALİ BEKAR
YAZIŞMA ADRESİ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Eskişehir
TEL 0 222 239 29 39
GSM
E-POSTA ozdemirzyp@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

2010 - ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS

2006 - 2010 ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ

2002 - 2006 ESKİŞEHİR MUCAFFER ÇİL ANADOLU LİSESİ

2001 - 2002 ESKİŞEHİR ÖZEL ÇAĞFEN KOLEJİ

1998 – 2001 ESKİŞEHİR MİLLİZAFER İLKÖĞRETİM OKULU

1994-1998 ESKİŞEHİR MUSTAFA KEMAL İLKÖĞRETİM OKULU

BİLİMSEL ETKİNLİKLER

Katıldığı Kurslar ve Eğitim

II. Kök Hücre Ve Kursu Vi. Kök Hücre Sempozyumu (24-25 Haziran 2011)

6th ORPHEUS Conference-Phd Quality Indicators For Biomedicine And Health Sciences (27-30 Nisan 2011)

2. Ulusal Biyoloji Toplulukları Kongresi (16-18 Nisan 2010)

I. Ulusal Fetal Prenatal Ve Postmortem Tanı Kursu (8-10 Nisan 2010)

VII. İÜGEN Moleküler Biyoloji Ve Genetik Öğrenci Kış Kış Okulu (19-21 Şubat 2010)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Çalıştayı (4-6 Şubat 2009)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili Eğitim Programı(7-18 Eylül 2009)

Uluslararası Özet Makale

1. S Moheb Saadat, H Kurt, C Özbayer, **Z Özdemir**, T Tuncel, İ Değirmenci, MC Üstüner, HV Güneş. Efficacy of the St John's Wortoil on oxidative stress induced by indomethacin on mucosal damage. Cell Membranes and Free Radical Research. Volume 4, Number 1, pp 68-68, 2012.

2. T Tuncel, H Kurt, C Özbayer, S Moheb Saadat, **Z Özdemir**, D Burukoğlu, Değirmenci İ, Güneş H V. Investigation of the effectiveness of oleum *Cinnamomum zeylanicum* on alcohol induced liver injury. Cell Membranes and Free Radical Research. Volume 4, Number 1, pp 77-77, 2012.

3. **Özdemir Z**, Özbayer C, Kurt H, Moheb Saadat S, Tuncel T, Üstüner MC, Burukoğlu D, Değirmenci İ, Güneş HV. The Protective and Antioxidant Effect of *Hypericum perforatum* on

Indomethacin-Induced Renal Damage. Cell Membranes and Free Radical Research. Volume 4, Number 1, pp 82-82, 2012.