

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

**AKUT STROK İLE PLAZMİNOJEN
AKTİVATÖR İNHİBİTÖR TİP-1 (PAI-1) GENİ 4G/5G
POLİMORFİZMİ VE PLAZMA PAI-1 ENZİM AKTİVİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

BANU KÜÇÜKARABACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. HASAN VEYSİ GÜNEŞ

AĞUSTOS-2007

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

**AKUT STROK İLE PLAZMİNOJEN
AKTİVATÖR İNHİBİTÖR TİP-1 (PAI-1) GENİ 4G/5G
POLİMORFİZMİ VE PLAZMA PAI-1 ENZİM AKTİVİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

BANU KÜÇÜKARABACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. HASAN VEYSİ GÜNEŞ

KABUL VE ONAY SAYFASI

Banu KÜÇÜKARABACI'nın Doktora Tezi olarak hazırladığı "Akut Strok ile Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-1 (PAI-1) Geni 4G/5G Polimorfizmi ve Plazma PAI-1 Enzim Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

22.08.2007

Üye: Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ



Üye: Prof. Dr. Ayşe Başaran



Üye: Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK



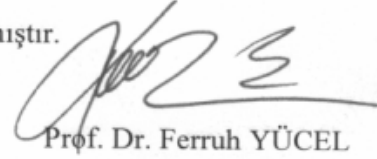
Üye: Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCI



Üye: Prof. Dr. Ecir Ali ÇAKMAK



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 24./08./2007 tarih ve 799./2292 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Ferruh YÜCEL

Enstitü Müdürü

ÖZET

AKUT STROK İLE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR TİP-1 (PAI-1) GENİ 4G/5G POLİMORFİZMİ VE PLAZMA PAI-1 ENZİM AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışma akut strok hastalarında plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1) geni 4G/5G polimorfizmi dağılımı ve plazmada PAI-1 enzim aktivitesini belirlemek ve aralarında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı.

Çalışmada akut strok (iskemik ve hemorajik) tanısı konmuş 253 hasta ile kontrol amaçlı kullanılmak üzere 80 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 333 kişiden elde edilen genomik DNA'lar kullanıldı. Genomik DNA'lar venöz kandan tuz yöntemi kullanılarak elde edildi. DNA'lar 4G ve 5G alellerine özel primerler kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltıldı. PCR ürünleri % 2 agaroz jel elektroforeze tabi tutularak CCD kamera ile değerlendirildi. Plazma plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 enzim aktivitesi ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar student t-testi, χ^2 , tek yönlü varyans ve stepwise regresyon analizleri ile değerlendirildi.

Araştırmada; akut strok hastaları ile kontrol grubunda PAI-1 geni 4G5G genotip sıklığı diğer genotiplere göre düşük bulundu. PAI-1 enzim aktiviteleri hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak belirlendi. Hastalar arasında 4G5G genotipi sıklığı en az olmasına karşılık bu genotipe sahip bireylerde PAI-1 enzim aktivitesinin en yüksek olduğu, buna karşılık 4G4G genotip sıklığı en fazla olmasına rağmen bu genotipe sahip bireylerde plazma PAI-1 enzim aktivitesinin en düşük olduğu belirlendi. Plazma PAI-1 enzim aktivitesi artışına homosistein düzeylerinin % 65 pozitif etkili olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, PAI-1 geni 4G/5G genotipleri ile plazma PAI-1 enzim aktivitesi arasında strok açısından bir ilişki saptanmadı. Buna rağmen, PAI-1 geni 4G/5G genotipleri, plazma PAI-1 enzim aktivitesi ile homosistein düzeyi tesbitinin kişilerin

ileride strok geçirip geirmeyeceğinin belirlenmesinde 3nemli yardımcı kriterler olabileceği belirlendi.

Anahtar kelimeler:

Akut strok, Plazminojen aktivator inhibit3r tip-1 geni 4G/5G polimorfizmi,
Plazma PAI-1 enzim aktivitesi

SUMMARY

INVESTIGATION OF ASSOCIATION BETWEEN ACUTE STROKE AND PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR TYPE-1 (PAI-1) GENE 4G/5G POLYMORPHISM AND PLASMA PAI-1 ENZYME ACTIVITY

This study was carried out to determine plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene 4G/5G polymorphism and plasma PAI-1 activity in acute stroke patients, and to establish whether there is an association between this polymorphism and plasma activity.

In this study 253 acute stroke patients and 80 healthy subjects as a control of 333 genomic DNA were analysed. Genomic DNA was prepared from peripheral blood by using salt method. DNA's were amplified by PCR method using primers specific for 4G and 5G alleles. PCR products were separated by 2 % agarose gel electrophoresis and visualized by CCD camera. PAI-1 enzyme activities were measured by ELISA method. The results were evaluated statistically by using student t-test, χ^2 test, one way analysis of variance and stepwise regression analysis.

In this study; frequency of PAI-1 gene 4G5G genotype was found low both in patients and controls. PAI-1 enzyme activities were increased significantly in acute stroke patients according to controls. While 4G5G genotype frequencies were lowest, patients carrying this allele had highest plasma PAI-1 enzyme activity. Although 4G4G genotype frequencies were highest, patients carrying this allele had lowest plasma PAI-1 enzyme activities. Homocystein levels had 65% positive effect plasma PAI-1 enzyme activities.

Consequently; any association between PAI-1 gene 4G/5G genotypes and plasma PAI-1 enzyme activities according to stroke is determined. Although, determining PAI-1 gene 4G/5G genotypes, plasma PAI-1 enzyme activities and homocystein levels is defined as important accessory criterias would determine future stroke risk.

Key Words:

Acute stroke, Plasminogen activator inhibitor type-1 gene 4G/5G polymorphism,
Plasma PAI-1 enzyme activity

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Strok	4
2.1.1. Strok sınıflandırması.....	4
2.1.2. Strok için risk faktörleri.....	9
2.2. Fibrinolitik Sistem.....	12
2.2.1. Fibrinolitik sistem elemanları.....	13
2.2.2. Fibrinolitik sistem ve hastalıklar.....	17
2.3. PAI-1 (serpin1) geni ve 4G/5G polimorfizmi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Gereç.....	21
3.1.1. Araştırma grubu bireyleri.....	21
3.1.2. Kullanılan cihaz ve gereçler.....	23
3.1.3. Kullanılan malzeme ve kimyasal maddeler.....	24
3.2. Yöntem.....	25
3.2.1. DNA izolasyonu.....	25
3.2.1.1. Tuz yöntemiyle DNA izolasyonunda kullanılan Çözeltiler.....	25
3.2.1.2. Tuz yöntemi kullanarak DNA izolasyonu.....	27
3.2.1.3. İzole edilen DNA miktarının ölçümü.....	28
3.2.2. İzole edilen DNA örneklerinin PCR ile çoğaltılması.....	29
3.2.2.1. Kullanılan PCR çözeltileri.....	29
3.2.2.2. PAI-1 4G ve 5G aleli için kullanılan PCR karışımı.....	30
3.2.2.3. PAI-1 4G ve 5G aleli için kullanılan primerler.....	30

İÇİNDEKİLER DİZİNİ (devam ediyor)

3.2.2.4. PAI-1 4G ve 5G aleli için kullanılan çoğaltılma Şartları.....	31
3.2.3. Agaroz jel elektroforezi.....	31
3.2.3.1. Agaroz jel elektroforezi çözeltileri.....	31
3.2.4. Jelin CCD kamera ile değerlendirilmesi.....	33
3.2.5. Plazma plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1) aktivite düzeylerinin ölçülmesi.....	33
3.2.6. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	64

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. Akut stroklu hasta grupları ve kişi sayıları.....	21
Tablo 3.2. Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan kişisel özellikleri.....	22
Tablo 3.3. Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan rutin parametreleri...	23
Tablo 3.4. PAI-1 standartları preparasyonu için dilüsyon tablosu.....	34
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı.....	37
Tablo 4.2. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarına ait bazı kişisel özellikler.....	38
Tablo 4.3. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarına ait bazı parametre değerleri.....	40
Tablo 4.4. Kontrol ve hastalar ile hasta alt grupları arasında PAI-1 4G/5G genotiplerinin dağılımı.....	41
Tablo 4.5. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarının plazma PAI-1 aktiviteleri.....	42
Tablo 4.6. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarının PAI-1 4G/5G genotiplerine göre plazma PAI-1 aktiviteleri.....	42
Tablo 4.7. Kontrol ve tüm hastaların cinsiyete göre PAI-1 4G/5G genotipleri.....	43
Tablo 4.8. Kontrol ve hastaların kişisel özelliklerinin sayı ve yüzde değerlerinin PAI-1 genotiplerine göre dağılımı.....	44
Tablo 4.9. Kontrol ve tüm hastaların genotiplerine göre parametre değerleri.....	45
Tablo 4.10. PAI-1 enzimi aktivite artışında homosistein etkisi.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Fibrinolitik sistemin basit şeması.....	13
Şekil 2.2. PAI-1 geni üzerinde 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi.....	19
Şekil 3.1. PAI-1 4G/5G PCR ürünlerinin % 2 agaroz jel görüntüleri	33
Şekil 4.1. Homosistein düzeyinin, PAI-1 enzim aktivitesindeki artışa olan etkisinin grafiksel olarak gösterimi.....	46

SİMGE VE KISALTMALAR

Simge	Açıklama
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ATP	Adenozin tri fosfat
bç	Baz çifti
BT	Beyin tomografisi
dATP	Deoksi adenozin trifosfat
dCTP	Deoksi sitozin trifosfat
dGTP	Deoksi guanozin trifosfat
dNTP	Deoksi nukleotid trifosfat
dTTP	Deoksi timin trifosfat
DVT	Derin ven trombozu
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	Enzyme linked immunosorbant assay
g	Gram
GİA	Geçici iskemik atak
kD	Kilodalton
MI	Miyokard enfarktüs
mg	Miligram
ml	Mililitre
MMP	Matriks metalloproteinaz
MR	Magnetik rozenans
OD	Optik dansite
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör tip-1
PAI-2	Plazminojen aktivatör inhibitör tip-2
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RCL	Red cell lizis
SDS	Sodyum dodasil sülfat
SE	Sodyum EDTA
SVO	Serebrovasküler olay

Simge	Açıklama
TAFI	Trombin-activatable fibrinolizis inhibitör
TE	Tris EDTA
TBE	Tris borat EDTA
tPA	Tissue plazminojen aktivator
uPA	Urokinaz tip plazminojen aktivator
UV	Ultra viyole
WHO	Dünya sağlık organizasyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturmasına rağmen metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir (2, 8, 14). Bu aktiviteyi sağlamak için de zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Beyne olan bu kan akımını sağlayan serebral damarlardaki hastalıklar (serebrovasküler olay = SVO), dünyadaki ölüm nedenleri arasında kalp hastalığı ve kanserden sonra 3. sırada yer alırken, sakatlık/özürlülük yapmada ise 1. sırada yer alır (8, 49).

İskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıklar strok (inme) olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) stroku 24 saat veya daha uzun süren veya ölümlle sonuçlanan, hızla gelişen serebral işlevlerin fokal (veya global) bozukluğuna bağlı klinik bulgular olarak tanımlamaktadır (8). Strokun önemli özelliği aniden görülen nörolojik semptomlardır (16).

İskemik strok aterosklerotik bir damarın tıkanması ile görülen tromboz ve aterosklerotik bir plaktan veya kalpten kalkan emboliye bağlı olarak gelişir (61). Fibrinolitik sistem elemanları strok için tanımlanmış yeni risk faktörlerinden olup, artan düzeyleri aterosklerotik iskemik strok riskini arttırmaktadır (8, 41, 45)

Fibrinolitik sistem fibrin pıhtılarının azaltılması ve uzaklaştırılmasından sorumlu bir sistemdir. Fibrinolizis olayında önemli rol oynayan elemanlardan birisi de plazminojendir. Plazminojen inaktif bir proenzim olup, plazmine aktivasyonu ile fibrin yıkımını sağlar. Plazminojenin plazmine aktivasyonu tPA (tissue plazminojen aktivatör) veya uPA (urokinaz tip plazminojen aktivatör) ile katalizlenir. Fibrinolitik sistemin iki inhibitörü vardır. Bunlar plazminin esas inhibitörü olan antiplazmin ve tPA ve uPA'yı inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1)'dir (24, 60).

Plazma PAI-1 enzim aktivitesindeki artışların çeşitli hastalıkların oluşumunda etkili olduğu tesbit edilmiştir. Plazma PAI-1 enziminin artan aktivitesinin gerek

kardiyak emboli, gerekse iskemi oluşumundaki rolü de strok ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir (57, 60, 72).

Catto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (18), PAI-1 enzim aktivitesinin stroklu hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.

PAI-1 proteinini kodlayan gende, transkripsiyonel başlama bölgesinin 675 baz upstreaminde yer alan guanozinin insersiyon/delesyon varyasyonundan (4G veya 5G) oluşan bir 4G/5G polimorfizmi belirlenmiştir (19, 60). Yapılan alışmalar 4G alelinin plazma PAI-1 enzim aktivitesine anlamlı etkileri olduğunu göstermiştir. 4G4G genotipli bireylerde plazma PAI-1 enzim aktivitesi 4G5G ve 5G5G genotipli bireylere göre yüksek bulunmuştur (17, 44).

Jeng'in yaptığı çalışmada (39), Çinli hipertansiyon hastalarında 4G4G genotipli bireylerde PAI-1 enzim aktivitesinin artmış olduğu ancak daha geniş bir popülasyonda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Margaglione ve arkadaşlarının güney İtalya bölgesinde koroner arter hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada (55), PAI-1 4G/5G polimorfizminin diğer risk faktörleri ile beraber bu hastalığın gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir.

Roest ve arkadaşlarının strok sonucu hayatını yitirmiş beyaz kadınlarda yaptığı çalışmada (65), PAI-1 5G5G genotipli kadınlara göre 4G4G genotipli kadınlarda strokatan dolayı ölüm oranının anlamlı düzeyde düştüğünü belirleyerek, PAI-1'in aterosklerotik plak destabilizasyonu gibi serebrovasküler hastalık gelişiminde önemli bir katkısının olduğunu vurgulamışlardır.

Wiklund ve arkadaşlarının (72) İsveç popülasyonunda stroklu hastalar ile yaptığı çalışmada, PAI-1 4G/5G genotiplerinin strok gelişimi üzerinde etkili olduğu, bu nedenle plazma PAI-1 enzim aktiviteleri ile beraber PAI-1 4G/5G genotiplerinin belirlenmesinin ileride strok geçirme olasılığını ortaya koymada önemli olabileceği ileri sürülmüştür.

Buna karşılık Jood ve arkadaşları iskemik stroklu beyaz hastalarda yaptığı çalışmada (41), bu polimorfizm ve iskemik strok arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Yine Ding ve arkadaşları hem beyaz hem de zenci stroklu hastalar ile yaptıkları çalışmada (23), bu polimorfizm ile strok arasında bir ilişki olmadığını ancak bu polimorfizm genotiplerinin plazma PAI-1 enzim aktivitelerinde etkili olduğunu vurgulamışlardır.

PAI-1 geni 4G/5G polimorfizmi ve PAI-1 enzim aktivitelerinin strok gelişiminde risk faktörü olup olmadığını araştıran popülasyon çalışmalarında görüldüğü gibi her popülasyonda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin ve PAI-1 enzim aktivitesinin strok gelişiminde risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi amacı ile farklı popülasyonlarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz, bu çalışmayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran 253 akut stroklu hasta ile 80 sağlıklı kişide, PAI-1 geni 4G/5G genotip dağılımını ve bu genotipler ile plazma PAI-1 enzim aktivitesi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla planlandık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Strok

Beyin, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturmasına rağmen metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir (2, 8,14). Bu aktiviteyi sağlamak için de zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Beyne olan bu kan akımını sağlayan serebral damarlardaki hastalıklar, dünyadaki ölüm nedenleri arasında kalp hastalığı ve kanserden sonra 3. sırada yer alırken, sakatlık/özürlülük yapmada ise 1. sırada yer alır (8, 49).

İskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıklar strok (inme) olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Organizasyonu stroku 24 saat veya daha uzun süren veya ölümle sonuçlanan, hızla gelişen serebral işlevlerin fokal (veya global) bozukluğuna bağlı klinik bulgular olarak tanımlamaktadır (8). Strokun önemli özelliği aniden görülen nörolojik semptomlardır. Nörolojik semptomlar sıklıkla strok bölge ve boyutunu yansıtır, ancak strok tipini belirlemede ayırt edici değildir (16).

2.2.1. Strok sınıflandırması

Strok sınıflandırılması hastaların buldukları dönem ve oluşum nedenlerine bağlı olarak değerlendirilmektedir (22).

Hastaların Buldukları Döneme Göre Strok Sınıflandırılması

Strok, hastaların buldukları dönem ve bu döneme bağlı olarak gösterdikleri klinik tabloya göre 3 grup altında incelenmektedir.

Bunlar:

1. Henüz strok geçirmemiş, ancak geçirme riskinin yüksek olduğu dönem
2. Akut dönem
3. Kronik dönem

Henüz strok geçirmemiş hasta grubu, geçici iskemik ataklar (GİA) ya da yoğun risk faktörlerinin varlığı ile belirlenir. GİA, beynin bir bölgesini besleyen kan akımının geçici olarak durmasının sebep olduğu nörolojik bozukluklardır. Bu bozukluklar arasında baş dönmesi, kontrolsüz hareketler, konuşma bozukluğu ve vücudun bir tarafında zayıflık görülür. Genellikle 2-30 dakika sürer ve maksimum 24 saatte geçer. GİA tanısı strok için önemli bir uyarıcıdır. İlk geçici atak sonrasındaki 3 ay içinde % 33 oranında tam strok görülebilir (22, 52).

Akut dönemdeki hasta grubunda fokal nörolojik bozukluklar görülür. Kişi komada olabilir ya da olmayabilir (22).

Kronik dönemdeki hasta grubu ise sekel nitelikli bulgular ile karakterizedir. Kişinin tedavisi devam ettirilir (22).

Oluşum Nedenlerine Göre Strok Sınıflandırması

Tüm stroklar, lezyonun patolojisi, bölgesi ve oluş mekanizmasına göre iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılır (13, 16, 32).

A. İskemik strok

Amerikan ve Batı toplumunda tüm strokların % 80'ini, ülkemizde ise % 72'sini oluşturur (22, 63). Serebral kan akımının azalması veya nöronal elemanların ihtiyacı olan O₂ ve glukozun belirli değerlerin altına düşmesi ve belirli bir süreden fazla devam etmesi halinde ortaya çıkan hücre hasarıdır. Nöronal hasar kan akımının 22 ml/100 g /dk düzeylerinde oluşmaya başlar ve 12 ml/100 g/dk'nın altına düşmesi durumunda ise nöronal ölüm gerçekleşir (2). Genelde akut olarak ortaya çıkar. Dakikalar içerisinde nörolojik belirtiler görülür. Bazen subakut gelişir ve klinik tablo saatler içerisinde yerleşir (61).

İskemik strok gelişiminde iki ana neden söz konusudur:

Tromboz

Aterosklerotik bir damarın gelişen bir aterotromboz nedeniyle tıkanması ile ortaya çıkan tablodur. Tıkanma serebral damarın servikal ya da intrakranial bölgesinde olabilir (61).

Serebral emboli

Aterosklerotik bir plaktan veya kalpten kalkan embolilerdir (61).

İskemik strok oluş anından itibaren olayın olduğu bölgedeki hücrelerde bir çok fizyopatolojik değişiklikler görülür (37). Bunlar:

- ATP yetmezliğine bağlı iyon pompaları yetersizliği
- Hücre zar depolarizasyonu
- Hücre için Na^+ ve Cl^- girişi, K^+ çıkışında artma
- Adenozin miktarında artma
- Voltaja bağlı Ca^{++} kanallarının açılması
- Eksitator transmitterlerin fazla salgılanması
- Endojen opiatlarda artma
- Anaerobik solunum ve hücre içi asidoz gelişimi
- NMDA reseptörlerine bağlı Ca^{++} kanallarının açılması
- AMPA reseptörlerinin uyarılması
- Endotel mediatörlerinin salgılanması
- Litik enzimlerin aktivasyonu

İskemik strok 5 alt grupta incelenir (2, 5, 8):

Büyük damar hastalığı

İskemik strokların % 50'sini oluşturur. Özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olarak da intrakraniyal damarlarda yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan trombozlar sonucu gelişir (8).

Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan platelet, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür (2,8).

Bazen hiperkoagülopati gibi bir bozukluk nedeniyle aterosklerotik bir lezyon olmadan da bu şekilde bir tıkanma oluşabilir (2).

Küçük damar hastalığı

Intrakraniyal perforan arterlerdeki vaskülopatiler, yağlı kıkırdak yapı oluşumu gibi bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Bazal ganglionlar, internal kapsül ve beyin sapı gibi derin subkortikal alanlarda sıklıkla oluşan küçük enfarktlara yol açar (2). Genellikle hipertansiyonu veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkar. İskemik strokların % 25'ini oluşturur (8).

Kardiyoembolizm

Tüm iskemik inmelelerin % 20'sini oluşturur. Arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir (8). Yarısından fazlası atriyal fibrilasyon nedeni ile oluşur. Aort arkındaki plaklar, yakın dönemde oluşmuş miyokard enfarktı, sol ventriküler yetmezlik ve kalp hastalıkları risk faktörüdür (2).

Diğer belirlenen etiyolojiler

Santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskulitleri ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik strokların sadece % 5'ini oluşturur (2, 8).

Sebebi bilinmeyen

Ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyolojisi bulunamayan iskemik stroke grubudur (2, 8).

B. Hemorajik stroke

Subaraknoid ve intraserebral kanama olmak üzere iki alt grupta incelenir (8):

Subaraknoid Kanama

Beyni çevreleyen zarlar ve beyin omurilik sıvısına olan kanamadır. Konjenital veya akkiz faktörlere bağlı olarak gelişen anevrizmalar başlıca nedeni oluştururken diğer nedenler arasında vasküler malformasyonlar, travma, antikoagülasyon ve kanamaya eğilim yer alır. Ölüm oranı % 30-70 olup, yaşayan hastalarda önemli sekeller görülür (8).

İntraserebral Kanama

Kanamanın kaynağı beyin parankiminde olup, sıklıkla penetran arterlerin kanamasıyla bazal ganglion, talamus, pons gibi beynin derin bölgelerinde hematomlar meydana gelir. Ağır klinik bulgulara yol açmayan küçük hematomlar haricinde, mortalite % 70'lere kadar çıkmaktadır (8).

2.2.2. Strok için risk faktörleri

Strok için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir olmak üzere 2 başlık altında incelenebilir:

Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş: Her yaştan insan stroktan etkilenebilir. Ancak yaş ilerledikçe bu risk artmaktadır. 55 yaşından sonraki her on yılda bu risk iki katına çıkmaktadır. Ayrıca artan yaş ile ölüm riski de artmaktadır (8, 49).

Cinsiyet: Strok erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülür (8, 49). Ülkeden ülkeye değişmekle beraber, 40-69 yaş arası erkeklerde serebrovasküler olaylardan dolayı ölüm oranı 40-250/100000 iken kadınlarda 20-60/100000'dir (8).

İrk: Zenciler, Çinliler ve Japonlarda strok beyazlara oranla daha sık görülmektedir. Bu fark bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (8).

Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda beslenme alışkanlığı, benzer yaşam tarzları ve bazı kalıtsal etmenler rol oynamaktadır. Yapılan gen çalışmalarında strokun genetik temelinin olmasına rağmen olaydan bir genin sorumlu olmadığı, çevresel faktörler ile ilişkinin de önemli olduğu belirlenmiştir (8). Strok için risk faktörü olarak belirlenen genler arasında ACE, PAI-1, Apo E, fibrinojen β , lipoprotein lipaz genleri gibi değişik genler sayılabilir (3, 7, 45).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörlerini kendi içinde kesinleşmiş ve kesinleşmemiş risk faktörleri olarak iki grupta toplayabiliriz.

Kesinleşmiş risk faktörleri

Hipertansiyon: Hem iskemik hem de hemorajik strok için en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon kronik olduğunda (>160/95 mmHg) ateroskleroza hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Antihipertansif tedavi ile strok riski belirgin oranda azaltılmaktadır. Ayrıca kan basıncı hipertansif bireylerde olduğu kadar, hipertansiyonu olmayan bireylerde de iskemik strok risk faktörlerindedir (8, 46).

Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı: Özellikle büyük damar hastalığına bağlı iskemik strokta bir risk faktörüdür. Diğer bir sorun da diyabetik kişilerde %40-60 oranında yüksek kan basıncı görülmesidir (8, 46).

Kalp hastalıkları: İskemik strokların % 20'sini kardiyak embolizmleri oluşturmaktadır. İleri yaşlarda atriyal fibrilasyona bağlı strok riski belirgin olarak artmaktadır (8, 46).

Hiperlipidemi: Hiperkolesterolemi veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'in konsantrasyonlarında artma bazı popülasyonlarda iskemik strok için risk faktörüdür. Serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl olanlarda risk oranı 1.8, >280 mg/dl olanlarda ise 2.6'dır (8).

Sigara: Tüm stroklar için önemli bir risk faktörüdür. Sigara içme kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselterek, platelet agregasyonu ve hematokriti artırır. Aynı zamanda artmış fibrinojen konsantrasyonu ve hematokrit kan viskozitesini artırır. Sigarayı bırakmak ile risk faktörü de ortadan kalkar (8, 46).

Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli anemi prevalansı düşük ancak strok riski 200- 400 olan bir hastalıktır (8).

Asemptomatik karotis stenozu: Strok riski % 1-2 olarak bulunmuştur (8).

Kesinleşmemiş risk faktörleri

Alkol kullanımı: Strok ile ilişkisi oldukça komplekstir. Günde 2 kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, platelet agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalar ile strok riskini azalttığı öne sürülür. Fakat daha yüksek oranlarda alındığında hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski yükseltir (8, 46).

Obezite: İskemik strok için bağımsız bir risk faktörüdür (8).

Beslenme alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla beraber, strok ile ilişkileri halen çelişkilidir (8).

Fiziksel inaktivite: Düzenli fiziksel aktivitenin strok riskini azalttığı düşünülmektedir. Koruyucu fiziksel aktivitenin sıklığı ve süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla beraber her gün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir (8).

Hiperhomosisteinemi: Homosistein düzeyi yaşla beraber artış gösterir. Erkeklerde bu oran kadınlara göre daha da fazladır. Homosistein düzeyinin farklı mekanizmalar ile vasküler riske yol açtığı öne sürülmüştür. Diğer yandan yüksek homosistein düzeyinin artmış vasküler hastalık için bir risk olmadığı da ileri sürülmektedir (8).

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik, hem de iskemik strokaa yol açtığı bilinmektedir. Etkileri multifaktöriyel olup, kan basıncını ani yükselterek, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açarak strokaa neden olurlar (8).

Hiperkoagülabilité: Hiperkoagülabilitéye yol açan trombofililer (Protein C ve S eksikliği, APC rezistansı, ATIII eksikliği ve protrombin 20210 muatsyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla beraber, iskemik stroklara neden olabilmektedir (8).

İnflamasyon: Gerek interselüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, gerekse damar iç kısmından alınan preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomlarının ortaya çıkışını kolaylaştırması inflamasyonun strok için risk faktörü olabileceğini düşündürür (8).

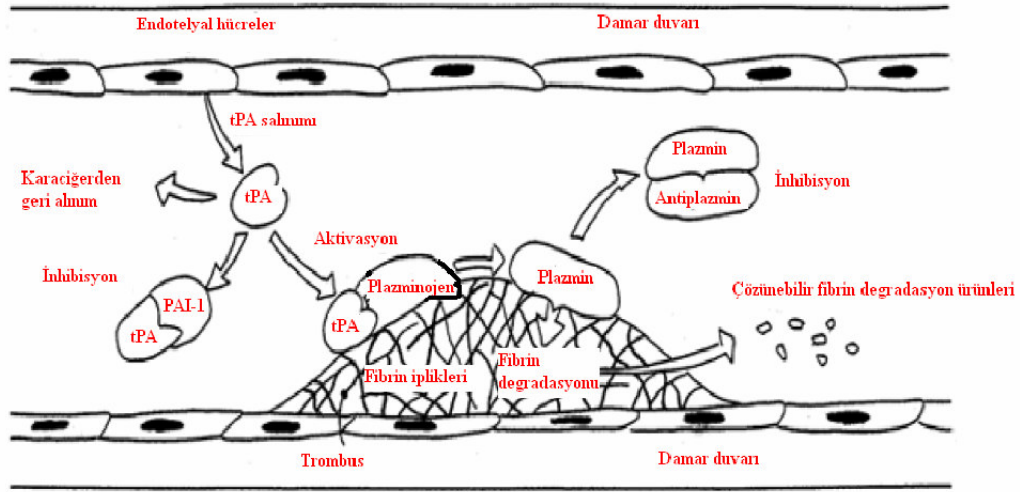
Fibrinolitik sistem: Plazma fibrinojen değerleri ve fibrinolitik sistem elemanları yeni tanımlanmış risk faktörlerinden olup, artan düzeyleri aterosklerotik iskemik strok riskini artırmaktadır (8, 41, 45).

2.2. Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik sistem fibrin pıhtılarının azaltılması ve uzaklaştırılmasından sorumlu bir sistemdir. Bu sistem ayrıca doku tamiri, makrofaj fonksiyonu, ovülasyon ve maligniteye olan değişimde de yer alır (24, 60).

Fibrin pıhtıları vücutta kanama olması halinde oluşur. Kanama olduğu durumlarda karaciğerde üretilen protrombin, plateletlerde üretilen trombokinaz enzimi ile trombine dönüştürülür. Trombin de plazmada erimiş halde bulunan fibrinojeni fibrin ipliklerine dönüştürür. Fibrin iplikleri de kesik yeri veya yarayı kapatarak kanamayı durdurur. Oluşan bu fibrin iplikleri görevleri sona erdikten sonra fibrinolizis ile ortadan kaldırılır (10).

Fibrinolizis olayında plazminojen merkezi bir rol oynar. İnaktif bir proenzim olup, plazmine aktivasyonu ile fibrin yıkımını sağlar (Şekil 2.1). Plazminojenin plazmine aktivasyonu tPA veya uPA ile katalizlenir. uPA ayrıca periselüler proteoliziste yer alır. Fibrinolitik sistemin iki inhibitörü vardır. Bunlar tPA ve uPA'yı inhibe eden PAI-1 ve plazminin esas inhibitörü olan antiplazmindir. Fibrin yüzeyine bağlanan plazmin, antiplazmin tarafından inaktivasyondan korunur (24, 60, 64).



Şekil 2.1. Fibrinolitik sistemin basit şeması (60)

2.2.1. Fibrinolitik sistem elemanları

Plazminojen ve Plazmin

Plazminojen, plazminin prekürsörü olup karaciğerde üretilir. Plazma konsantrasyonu yaklaşık 100-150 mg/L olup dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 2.8 gündür. Plazminojen tek zincirli bir protein olup moleküler ağırlığı yaklaşık 90 000 kD'dur. 790 amino asit ve % 2 karbohidrat içerir. Plazminojen geni kromozom 6 da yer alır ve 53.5 kb'ı kapsar ve 19 ekzona sahiptir. Plazminojen tPA veya uPA ile proteolitik olarak iki zincirli plazmine aktive olur. İki zincir birbirleri ile 2 disülfid bağı yardımı ile tutunur. Ağır zincir (A) 60 000 ve hafif zincir (B) 25 000 kD ağırlığındadır. Ağır zincir plazmin(ojen)'in fibrin(ojen), inhibitörler ve hücre yüzey reseptörleri ile olan etkileşimine aracılık eder (24, 60).

Plazmin aynı zamanda pro-MMP'yi aktif MMP'ye dönüştürerek kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerini yıkar (9, 20, 63).

Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA)

tPA molekülü vasküler endotelyal hücreler tarafından sentezlenir ve stres, fiziksel egzersiz ve nikotik asit gibi çeşitli uyarılar sonucu kana salınır. tPA'nın salınımı ayrıca bradikinin, antidiüretik hormon ve katekolaminler gibi çeşitli vazoaaktif ajanlarca da uyarılır. Ancak tPA sentezinin düzenlenmesi ve salınımı henüz kesinleşmemiştir (24, 60).

tPA molekülü 530 aminoasit içerir ve yaklaşık 67 000 kD molekül ağırlığına sahiptir. Tek zincirli bir formda salınır, ancak plazmin tarafından iki zincirli forma dönüştürülebilir. tPA geni kromozom 8'de yer alır, 33 kb'ı kapsar ve 14 ekzona sahiptir (24, 60).

tPA antijeni olarak ölçülen plazma tPA konsantrasyonları yaklaşık 5-10 µL'dir ve farklı fizyolojik ve patolojik koşullar altında değişir. Plazmada bağlı olmayan tPA'nın yarı ömrü yaklaşık 5 dakikadır. Plazmadaki tPA'nın çoğu primer inhibitörü olan PAI-1 ile veya plazmada bulunan diğer bazı proteaz inhibitörleri ile kompleks halinde bulunur (60).

Kanda aktif tPA'nın meydana gelişi için düzenleyici süreçler şöyledir (60):

1. Kan damarları içinde yer alan endotelyal hücrelerden tPA'nın salınımı
2. Kan plazmasında PAI-1 tarafından tPA'nın inhibisyonu
3. Karaciğer tarafından emilimi

tPA antijen konsantrasyonu ve tPA aktivitesi arasındaki molar orandaki farklılık tipik olarak tPA ile inaktif kompleks oluşturan PAI-1'in varlığı ile açıklanır. Ayrıca antiplazmin ve C1-inhibitörü de bu etkiye katılır. Bu inhibitörleri ile tPA'nın oluşturduğu komplekslerin dolaşımdaki yarı ömrü daha uzun olduğundan kanda serbest tPA'ya oranla yüksek konsantrasyonda bulunurlar (60).

Fibrin yokluğunda tPA, plazminojeni çok düşük oranda aktive eder (24). Tek zincirli tPA, fibrin ve plazminojene bağlandığında çift zincirli hale geçerek aktifleşir. tPA'nın sadece az bir kısmı dolaşımda aktif olarak bulunur. Çoğunluğu ya inaktiftir ya da proteaz inhibitörleri olan PAI-1, antiplazmin ya da C1-inhibitörüne bağlıdır. İn vivo çalışmalarda dolaşımdaki plazma düzeyleri ile endotelyumdan salınan lokal tPA arasında bir ilişki bulunamamıştır (60).

Urokinaz (uPA)

İlk olarak olarak insan idrarında 200-300 µg/L konsantrasyonda tanımlanmış, daha sonra plazmada 3.5 µg/L konsantrasyonda bulunduğu belirlenmiştir (24, 60). Urokinaz muhtemelen idrarı fibrin artıklarından korumada önemlidir. Ayrıca hücre göçü gibi periselüler proteolizisde de yer alır. uPA'nın hemostazis ve fibrinolizisteki rolü halen açık değildir. Tek zincirli uPA, 54 000 kD moleküler ağırlığındadır. Enzimatik olarak plazmin ve kallikrein tarafından aktif çift zincirli forma dönüştürülür. uPA geni kromozom 10'da yer alır, 6.5 kb kapsar ve 11 ekzon içerir. Fibrin için herhangi bir afinite göstermez (60).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-1 (PAI-1=serpin-1)

PAI-1, tek zincirli bir glikoprotein olup, 52 000 kD moleküler ağırlığa sahiptir. 379 amino asitden oluşur. Sistein taşımadığı için disülfid köprüleri de yoktur (24).

İnsan plazmasında tPA ve uPA'nın en önemli fizyolojik inhibitörüdür. Serin proteaz inhibitör (serpin) süperailisi proteinlerindendir (24). PAI-1 önce kültür hücrelerinde, daha sonra plazmada bulunmuştur. Hepatosit, platelet, megakaryosit ve düz kas hücre kültürleri gibi çeşitli hücre gruplarında gösterilmiştir. Endotelial hücrelerden PAI-1'in sentezi veya salınımı trombin, endotoksin, deksametazon, interlökin-1, tümör nekroz faktör ve transforming büyüme faktör β gibi bazı faktörler tarafından uyarılır. Adipoz doku da muhtemel PAI-1 kaynağı olarak gösterilmiştir (60).

PAI-1 aktif bir molekül olarak salınır, fakat fizyolojik koşullar altında kendiliğinden işlevsiz forma dönüşür (24). Aktif PAI-1, plazma ve dokularda vitronektin'e bağlanarak stabilize olur. Vitronektin-PAI-1 kompleksi trombin inhibitörü olarak görev yapar. Plazmada vitronektine bağlı PAI-1'in yarı ömrü 4 iken, bağlı olmadığına 2 saattir (20, 24, 60). Plazma PAI-1 aktivitesi 0.5- 47 U/ml aralığında olup genellikle 6 U/ml'nin altındadır (47). Plateletlerde PAI-1 havuzu (100-200 µg/L) inaktiftir. Platelet ve plazma PAI-1 havuzları birbirinden bağımsız olarak görev yapar. PAI-1 ve plazminojen aktivatörleri arasındaki reaksiyon hızlıdır. Plazma PAI-1 konsantrasyonu arttığında, dolaşımdaki fonksiyonel tPA'nın yarı ömrü de kısalır. Bu da azalmış fibrinolitik güce neden olur. Plazmada plazma PAI-1 konsantrasyonu ve plazmin-antiplazmin kompleksi düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (24, 60).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-2 (PAI-2)

İlk olarak insan plasentası ekstraktlarında bulunmuştur. Ayrıca monositler, lökositler, makrofajlar ve monosit benzeri hücre dizilerinde de bulunur. Glikozillenmiş olarak salınan 70 000 kD ve intraselüler glikozillenmemiş 46 000 kD olmak üzere iki formu mevcuttur (60). PAI-2 geni kromozom 18'de yer alır, 16.5 kb kapsar ve 8 ekzon içerir (75). Plazma PAI-2 konsantrasyonu hamilelik sürecinde yaklaşık 35 µg/L üzerine çıkacak kadar artar. Doğumdan sonra ise aniden düşer. Bu durum PAI-2'nin hamilelik sırasında ve doğumda hemostatik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (24, 60).

Trombin-activatable Fibrinolysis İnhibitörü (TAFI)

60 000 kD molekül ağırlığında 417 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir. Trombin, tripsin, kallikrein veya plazmin tarafından aktif TAFIa enzimine dönüşür. Fibrinolitik aktiviteyi, kısmen yıkılmış fibrinlerin karboksi uçlarında bulunan lizinleri uzaklaştırarak azaltır. Böylece fibrin yüzeyine bağlı bulunan plazminojen miktarının azalmasına da neden olur. Bu sebeple TAFI bir inhibitör değil, fibrinolitik aktiviteyi değiştiren bir enzim olarak kabul edilir (60).

Antiplazmin

İlk olarak 1976'da keşfedilmiştir. Plazmada temel plazmin inhibitörüdür. 70 000 kD ağırlığında, tek zincirli bir glikoproteindir. Serin proteaz inhibitör protein süper ailesinin bir üyesidir. Plazma konsantrasyonu yaklaşık 70 mg/L olup, dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 2.6 gündür. Dolaşımda plazmin ve antiplazmin arasındaki ilişki hızlıdır. Ancak fibrine bağlı plazmin ile daha yavaş reaksiyona girer. Dolayısıyla antiplazmin molekülünde meydana gelecek bir hasar, artmış fibrinolitik aktivite ile sonuçlanır (60).

2.2.2. Fibrinolitik sistem ve hastalıklar

Fibrinolitik sistemdeki çeşitli bozukluklar farklı hastalıklara neden olur. Bunlar arasında en yaygın görülen hastalıklar ve etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir.

Venöz Trombozis:

Bozulmuş fibrinolitik fonksiyon, trombotik hastalıklı kişilerde en yaygın bulgudur. Derin ven trombozisli (DVT) hastaların % 30-40'ında fibrinolitik sistem bozulmuş olarak bulunmuştur. Azalan fibrinolitik aktivitenin en önemli nedeni, plazma PAI-1 aktivitesindeki artıştır. Genellikle venöz oklüzyon üzerinde tPA'nın zayıf olarak salınımı ile birlikte seyrederek ve trombotik hastalarda artan plazma PAI-1 konsantrasyonu, tPA yarı ömrünü azaltır (1, 51, 60).

Koroner Arter Hastalığı:

Ateroskleroz sıklıkla yaşamın erken safhalarında başlar ve subendotelyal tabakada lipid depozisyonu, inflamasyon, endotelyal disfonksiyon gibi birçok bileşeni içerir ve trombozis ile sonuçlanır. Aterom yağlı çizgilenmeyi başlatır ve kopma riskine sahip kırılabilir plakların gelişmesine zemin hazırlar. Eğer bu kırılabilir plaklar oluşursa, trombotik uyarı faktörleri salınır ve trombozis meydana gelir. Ateroskleroz ilerleyen bir hastalık olup akut miyokard enfarktüsü (MI), strok ve periferik arter hastalıkları gibi klinik problemlere sebep olur (34, 60).

Fibrinolitik aktivitede azalma yukarıda belirtildiği gibi plazma PAI-1 düzeylerindeki artışa bağlıdır. Plazma PAI-1 düzeylerindeki artış ilk olarak MI geçirenlerde tespit edilmiştir (60).

İnsülin Dirençli Sendrom

İnsülin dirençli sendrom obezite, hiperinsülinemi, bozuk glukoz toleransı, dislipidemi ve hipertansiyonu kapsar. Plazma PAI-1'in de serum trigliseridleri, kan glukozu, insülin düzeyleri, vücut kitle indeksi ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36, 60). Diyabetik hastalarda PAI-1 aktivitesi arteryal duvarda artmış, fibrinolitik aktivite ise plazmada azalmış olarak bulunmuştur (26, 60) .

Kanamaya Eğilim

Bu kişilerde plazma antiplazmin ve PAI-1 aktivitesi ya yoktur ya da azalmıştır (60).

Kanser

Bu hastalıkta araştırılan konulardan biriside urokinaz yoludur. uPA sisteminin invazyon ve metastazda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Meme kanserli hastalarda uPA antijeni ve PAI-1 aktivitesinde artış belirlenmiştir (12, 17, 60).

Strok

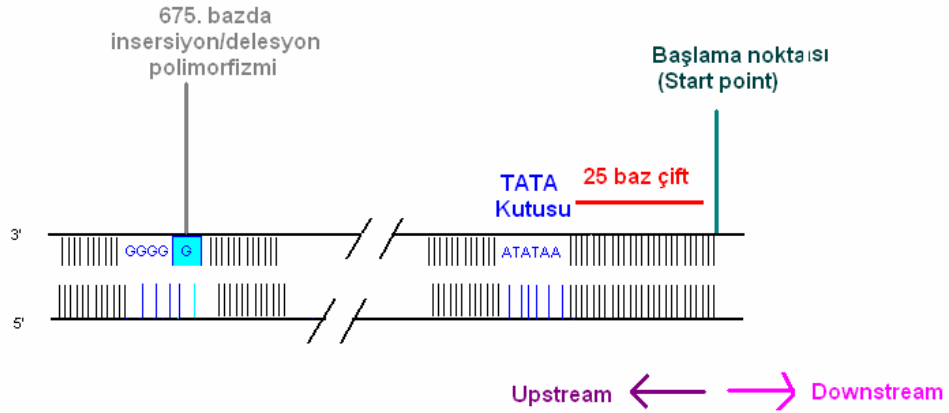
İskemik strokun akut dönemindeki hastalarda plazma PAI-1 düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir. PAI-1'in artan düzeylerinin gerek kardiyak emboli, gerekse iskemi oluşumundaki rolü, iskemik strokla yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir (15, 17, 60, 72).

2.3. PAI-1 (serpin1) Geni ve 4G/5G Polimorfizmi

İnsan PAI-1 (serpin-1) proteinini kodlayan gen (Accession Number: P05121) 12 kb (q21.3-q22) olup, 8 intron ve 9 ekzondan oluşur ve kromozom 7’de yer alır. Transkripsiyon başlama noktası start kodonunun 142 nükleotid upstreamine yerleşmiştir. 5’ flanking bölgesi bir TATA kutusu içerir, ancak CAAT dizisi yoktur (9, 35). İtron ve ekzon sınırları “GT-AG” kuralına uygundur (50).

PAI-1 geninde bir çok polimorfizm belirlenmiştir. Bu polimorfizmlerden 4G/5G polimorfizmi, transkripsiyonel başlama bölgesinin 675 baz upstreaminde yer alan guanozinin insersiyon/delesyon varyasyonundan (4G veya 5G) oluşan bir polimorfizmdir (Şekil 2.2) (19, 33, 60, 73).

4G primeri ile PCR’la çoğaltılan örneklerde 139 bç bant veren örnekler 4G4G homozigot, 5G primeri ile PCR’la çoğaltılan örneklerde 139 bç bant veren örnekler 5G5G homozigot, her ikisinde de 139 bç bant veren örnekler ise 4G/5G heterozigot olarak tanımlanmıştır (72, 74).



Şekil 2.2. PAI-1 geni üzerinde 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi

(Nordenhem 2006 (60) ve Güneş 2006’dan (29) uyarlanmıştır.)

Bu polimorfizm ile ilgili yapılan alışmalar 4G alelinin plazma PAI-1 düzeylerinde anlamlı etkileri olduğunu göstermiştir. 4G homozigot bireylerde plazma PAI-1 düzeyi 4G/5G heterozigot ve 5G homozigot bireylere göre yüksek bulunmuştur (1, 21, 54, 70). PAI-1 geni 4G/5G polimorfizmi genotiplerinin plazma PAI-1 düzeylerine olan bu etkisi, bu polimorfizmin iskemik ve hemorajik hastalıklarda anlamlı bir rolü olduğunu dşndrmştir (56, 69). Bu amaçla MI (6, 28), strok (4, 58), diyabet (43, 74), astım (42), hipertansiyon (38, 68), koroner arter (55) gibi birçok hastalıkta bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Araştırma grubu bireyleri

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Servisinde akut strok tanısı konan ve yaş ortalaması 63 olan 253 hasta (139 erkek, 114 kadın) ile yaş ortalaması 58 olan 80 sağlıklı kişide (33 Erkek, 47 kadın) yapıldı.

Hastalar, Beyin Tomografisi (BT) ve Magnetik Rozenans (MR) görüntüleme yöntemlerine göre 6 grupta incelendi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Akut stroklu hasta grupları ve kişi sayıları

Hasta alt grupları	Hasta sayısı (n)
1.Büyük damar hastalığı	64
2.Küçük damar hastalığı	72
3.Kardiyoembolizm	38
4.GİA	12
5.Diğer iskemik stroklar	11
6.Hemorajik	56
TOPLAM	253

Çalışmaya alınan tüm bireylerin (253 hasta + 80 sağlıklı kişi) periferik kan örnekleri hasta grubunda akut dönemde, hastanede tedaviye başlanmadan önce, sağlıklı grupta ise sabah aç karna alındı.

Örneklerin kişisel özellikleri belirlendi (Tablo 3.2). Ancak hasta grubunda olan bazı bireylerin koma halinde olması nedeni ile kişisel özellikleri ve alışkanlıkları (alkol kullanımı, egzersiz yapma vs) tam olarak değerlendirilemedi. Alınan kan örneklerinde strok için risk faktörü olduğu düşünülen ve Tablo 3.3’de görülen parametreler rutin olarak belirlendi (Kısa sürede ölen hastalarda bu parametreler değerlendirilemedi).

Tablo 3.2. Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan kişisel özellikleri

Yaş
Boy
Kilo
Cinsiyet
Sigara alışkanlığı
Alkol alışkanlığı
Egzersiz alışkanlığı
Strok öyküsü
Hipertansiyon
Kalp hastalığı
Şeker hastalığı
Damar hastalığı
Böbrek hastalığı
Aile hikayesi (1. düzey yakınları için strok, kalp, damar ve hipertansiyon)
Travma

Tablo 3.3. Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan rutin parametreleri

Parametreler	Birim değeri
Sistolik kan basıncı	mmHg
Diastolik kan basıncı	mmHg
Serum kreatinin	mg/dl
Total kolesterol	mg/dl
Trigliserid	mg/dl
Albumin	g/dl
HDL-C	mg/dl
Homosistein	µmol/l
Glukoz	mg/dl

4.1.2. Kullanılan cihaz ve gereçler

1. Buzdolabı
2. Soğutmalı santrifüj
3. Shakerli su banyosu
4. Su banyosu
5. Hassas terazi
6. Isıtıcıli manyetik karıştırıcı
7. Vorteks
8. Derin dondurucu
9. Mikro dalga fırın
10. Elektroforez için güç kaynağı
11. PCR cihazı (Thermall cyclers)
12. UV translüminatör
13. Otomatik pipet seti
14. pH metre
15. Çeker ocak
16. Mikroplate okuyucu (ELISA cihazı)

4.1.3. Kullanılan malzeme ve kimyasal maddeler

1. Pastör pipeti
2. Ependörf tüpü
3. Deney tüpü
4. Polypropilen kapaklı tüp (0.2 ml)
5. Polypropilen kapaklı tüp (1.5 ml)
6. Polypropilen kapaklı tüp (50 ml)
7. EDTA'lı vakutainer tüp (10 ml)
8. Eldiven (Steril)
9. Mikropipet ucu (1 µl)
10. Mikropipet ucu (10 µl)
11. Mikropipet ucu (100 µl)
12. Mikropipet ucu (1000 µl)
13. 2-Propanol
14. Absolü alkol
15. EDTA
16. HCl
17. MgCl₂
18. NaCl
19. NaOH
20. Proteinaz K
21. Sodyum dodasil sülfat
22. Tris EDTA
23. Tris HCl
24. dATP
25. dCTP
26. dTTP
27. dGTP
28. PCR buffer (10X)
29. 17 nükleotidlik primer (4G aleli için)
30. 17 nükleotidlik primer (5G aleli için)

31. 26 nükleotidlik primer (upstream)
32. 25 nükleotidlik primer (downstream)
33. Taq DNA polimeraz
34. Trizma base
35. Borik asit
36. Agaroz
37. Etidyum bromid
38. Loading buffer
39. Moleküler weight marker (1 kb)
40. PAI-1 ELISA kiti

4.2. Yöntem

4.2.1. DNA izolasyonu

4.2.1.1. Tuz yöntemiyle DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler

Lysis buffer (RCL= red cell lysis)

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

2 M Tris HCl

- 315.2 g Tris HCl distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Tris HCl pH= 7.5 (1 M NaOH veya 0.1 M HCl ile) ayarlandı.

1 M MgCl₂

- 95.3 g MgCl₂ distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

0.1 M HCl

- 8.28 ml % 37 HCl distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

1 M NaOH

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

Sodyum EDTA (SE)

- 25 ml 3 M NaCl ile 50 ml 0.5 M EDTA distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

Sodyum klorür (3 M NaCl)

- 175.32 g NaCl distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

Sodyum klorür (5 M NaCl)

- 292.2 g NaCl distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- Manyetik karıştırıcıda çözündürüldü.

0.5 M EDTA

- 186.1 g EDTA distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- Mekanik karıştırıcıda karıştırılarak pH=8'e ayarlandı.

% 10 Sodyum dodasil sülfat (SDS) çözeltisi

- 10 g sodyum dodasil sülfat distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.
- Manyetik karıştırıcıda ısıtılarak karıştırıldı.
- pH= 7.2'ye ayarlandı (pH 1 M NaOH ile ayarlandı).

- 0.22 µ filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

Proteinaz K çözeltisi

- 50 µl 2 M Tris HCl (pH=7.5) ve 10 ml distile su karışımı kullanılarak, 100 mg proteinaz K sonuç konsantrasyonu 10 mg/ml olacak şekilde hazırlandı.

Propanol

- Konsantre propanol kullanıldı.

% 70 Etil alkol (Etanol)

- % 96 alkolden 100 ml alınıp, üzerine 39.4 ml distile su kondu.

Tris EDTA (TE)

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

4.2.1.2. Tuz yöntemi kullanarak 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 kısım poypropilen kapaklı tüpe boşaltılarak üzeri lizis buffer ile 50 ml'ye tamamlandı. 15 dakika buz üzerinde tutuldu.
- 2000 rpm (778 g) ve +4 °C'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant döküldü ve dipte kalan peletin üzerine 15-20 ml lizis buffer ilave edildi.
- 2000 rpm (778 g) ve +4 °C'de 15 dakika santrifüj edildi ve süpernatant döküldü.
- Dibinde pelet olan tüplere 5 ml sodyum EDTA (SE), 500 µl % 10'luk sodyum dodasil sülfat (SDS) ve 100 µl proteinaz K ilave edilip vortekslendi.

- 37 °C su banyosunda 1 gece inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası tüplere 2 ml sodyum klorür (NaCl) kondu ve elle iyice köpürene kadar karıştırıldı.
- 3500 rpm (2383 g) ve +4 °C’de 20 dakika 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.
- Bir çubuk yardımıyla tüp içerisinden alınan DNA -20 °C derin dondurucuda bekletilmiş % 70 alkolde 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 su banyosunda 1 gece inkübe edildi.
- Tris-EDTA içinde homojen hale gelen DNA +4 °C’de saklandı.

4.2.1.3. İzole edilen DNA miktarının ölçümü

- Elde edilen DNA miktarı, optik dansite (OD) değeri ölçülerek hesaplanır (1 ml sıvıda belli dalga boyundaki (DNA için 260 nm) ışığa 1 cm yol aldırın madde miktarına “ 1 OD” denir. Çift iplik DNA için 50 µg, tek sarmal için 40 µg’dır.).
- Elde edilen DNA’nın spektrofotometrik miktar tayini için, ependorf tüpüne 990 µl distile su veya TE buffer + 10 µl DNA kondu. Tüpteki sıvının optik dansitesi 260 nm dalga boyunda spektrofotometrede distile suya (blank) karşı okundu. Okunan OD değerine göre hesaplama aşağıdaki gibi yapıldı.

$$\begin{array}{ccc} 50 \mu\text{g DNA} & & 1\text{OD} \\ & x & \text{Okunan OD değeri} \end{array}$$

$$x = \text{Okunan OD değeri} \times 50\mu\text{g DNA}$$

Aynı tüpün distile suya karşı OD değeri 280 nm dalga boyunda spektrofotometrede, okundu. Aşağıda verilen orantıya göre de DNA saflık tayini (X) yapıldı.

$$\frac{260 \text{ nm'de okunan OD değeri}}{280 \text{ nm'de okunan OD değeri}} = x$$

$x \geq 1.4$ ise, DNA örnekleri saf olarak kabul edildi.

4.2.2. İzole edilen DNA örneklerinin PCR ile çoğaltılması

4.2.2.1. Kullanılan PCR çözeltileri

dNTP karışımı

- dATP, dTTP, dCTP ve dGTP stoklarının her birinden 10 µl alınarak 460 µl distile su ile 500 µl'ye tamamlandı.

PCR buffer

- Stoktan direk olarak kullanıldı.

Taq polimeraz

- Stoktan direk olarak kullanıldı.

Primer

- Liyofilize olan primerler 200 µl distile su ile çözündürüldü.
- Çözündürülen primerlerden 6 µl distile su ile 500 µl 'ye tamamlandı.

4.2.2.2. PAI-1 4G ve 5G aleli için kullanılan PCR karışımı

Her bir DNA örneği için 25 µl'lik PCR karışımı elde edildi. Bu karışım aşağıdaki oranlarda hazırlandı:

4G Aleli İçin PCR Karışımı		5G Aleli İçin PCR Karışımı	
Primer 1 (4G spesifik)	2.5 µl	Primer 1 (5G spesifik)	2.5 µl
Primer 2 (downstream)	2.5 µl	Primer 2 (downstream)	2.5 µl
Primer 3 (upstream)	2.5 µl	Primer 3 (upstream)	2.5 µl
dNTP karışımı	2.5 µl	dNTP karışımı	2.5 µl
PCR buffer	2.5 µl	PCR buffer	2.5 µl
H ₂ O	12 µl	H ₂ O	12 µl
Taq pol	0.1 µl	Taq pol	0.1 µl
DNA	0.5 µl	DNA	0.5 µl
	<hr/>		<hr/>
	25 µl		25 µl

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

Her bir DNA örneğinin hem 4G hem de 5G alelleri için PCR'ı yapıldı. Buna uygun primer dizileri aşağıdaki gibi olup, ticari olarak satın alındı (Integrated DNA Technologies, Inc. USA).

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'

3.2.2.4. PAI-1 4G ve 5G aleli için kullanılan çoğaltılma şartları

Her bir DNA örneği hem 4G hem de 5G aleli için aşağıdaki şartlarda çoğaltıldı.

PCR Şartları:

94 °C	3 dakika		
94 °C	60 saniye denatürasyon	}	35 döngü
54 °C	30 saniye bağlanma		
72 °C	40 saniye uzama		
72 °C	5 dakika son bağlanma		
+4 °C	de bekleme		

3.2.3. Agaroz jel elektroforezi

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.

Marker

- 140 µl distile su, 40 µl loading buffer ve 6 µl stok marker karıştırıldı.

Loading buffer

- Stoktan kullanıldı.

%2 Agaroz jelin hazırlanması

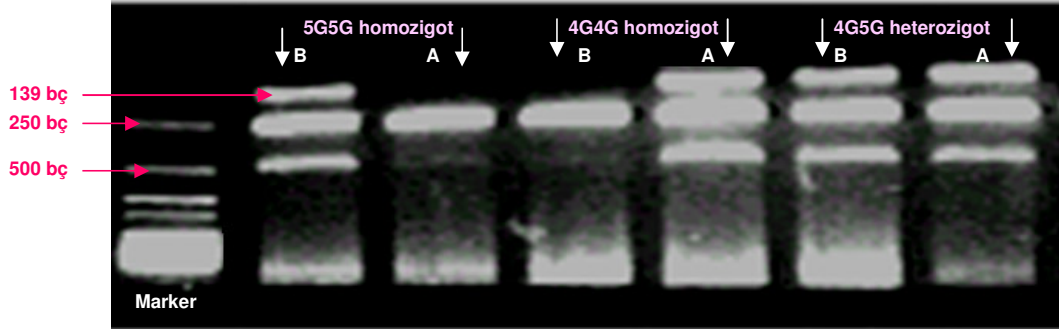
- 1.5 g agaroz tartılıp bir beher içerisinde TBE buffer ile 80 ml'ye tamamlandı.
- Mikrodalga fırında kaynatıldı.
- Yaklaşık 60 düzeye kadar soğutulduktan sonra üzerine 4 µl etidyum bromid konularak karıştırıldı.

PCR sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için % 2 agaroz jeli hazırlandı. Elektroforeze 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 3 µl loading buffer ile karıştırıldı ve jeldeki kuyucuklara yüklendi (her jelin bir kuyusuna marker ve diğer bir kuyusuna kontaminasyon olup olmadığını değerlendirmek amacı ile DNAsız PCR ürünü yüklendi). Yükleme işlemi bittikten sonra elektrodlar yerleştirilerek 100 voltta yürütüldü.

Elektroforez tamamlandıktan sonra jel, CCD kamera altında incelenerek fotoğrafı çekildi. Görüntüler Labworks Software programına yüklenerek bilgisayarda değerlendirildi.

3.2.4. Jelin CCD kamera ile değerlendirilmesi

Çalışmada yararlanılan kişilerde, 139 bç bant 4G ve 5G alelini tanımladı. Buna göre Şekil 3.1’de görüldüğü gibi 4G primeri ile PCR sonucu 139 bç bant verip 5G primeri ile PCR sonucu 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 A ile tanımlananlar 4G primeri ile PCR ürünlerini, B ile tanımlananlar 5G primeri ile PCR ürünlerini göstermektedir.

3.2.5. Plazma plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 enzim aktivite düzeylerinin ölçülmesi

55 akut stroklu (46 iskemik ve 9 hemorajik) ve 33 sağlıklı örnekte plazma PAI-1 enzim aktivite düzeyleri PAI-1 ELISA kiti (Molecular Innovations, Inc. US.) kullanılarak ölçüldü. Daha önceden -20°C 'de saklanan plazma örnekleri buz üzerine alındı. Kit içerisindeki tüm solüsyonlar çalışma öncesinde hazırlandı.

Standart hazırlanması

Liyofilize 0 U/ml ve 240 U/ml standartlar, 1 ml distile su ile sulandırıldı. 740 µl 240 U/ml standart ve 60 µl 0 U/ml standart karıştırılarak 222 U/ml standart elde edildi. Ardından Tablo 3.4'te görülen oranlarda sulandırıldı.

Tablo 3.4. PAI-1 standartları hazırlıkları için sulandırma tablosu

Hazırlanmak istenen PAI-1 konsantrasyonu (U/ml)	“222 U/ml” PAI-1 µl	“0 U/ml” PAI-1 µl
200	90	10
100	45	55
55.5	25	75
22.2	10	90
11.1	5	95
6.66	3	97
3.33	3	197
0	0	100

- Plate kuyucuklarının tümüne 80 µl general assay dilüenti kondu.
- Plate'in ilk 8 kuyucuğuna Tablo 3.4'e göre hazırlanan standartlardan 20 µl, geri kalan kuyucuklara da 20 µl örnek plazmaları kondu.
- Bu işlemden sonra plate 30 dakika 300 rpm'de karıştırıldı.
- Karıştırma işleminin ardından tüm kuyucuklar 300 µl wash buffer ile 3 kez yıkandı.
- Primer antibody vialine 10 ml primer antibody dilüenti eklendi.
- Hafifçe karıştırılarak çözündürüldü.
- Plate'in her bir kuyucuğuna 100 µl primer antibody karışımı eklendi.
- Bu işlemden sonra plate 30 dakika 300 rpm'de karıştırıldı.
- Karıştırma işleminin ardından tüm kuyucuklar 300 µl wash buffer ile 3 kez yıkandı.

- 50 ml tüpe 15 ml sekonder antibody dilüenti alınarak üzerine 1 µl conjugated sekonder antibody eklenerek hafifçe karıştırıldı.
- Plate'in her bir kuyucuğuna 100 µl sekonder antibody karışımı eklendi.
- Bu işlemden sonra plate 30 dakika 300 rpm'de karıştırıldı.
- Karıştırma işleminin ardından tüm kuyucuklar 300 µl wash buffer ile 3 kez yıkandı.
- Tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat eklenerek plate 5 dakika karıştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 50 µl 1N H₂SO₄ eklenerek 450 nm'de ELISA cihazında (Labsystems Multiskan Ex) plazma PAI-1 aktivite düzeyleri belirlendi.

3.2.6. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Hastaların ve kontrol grubunun belli özelliklerine göre belirtici istatistikleri (ortalama±standart hata) hesaplandı.

Gruplar arasında değerlendirmeye alınan parametreler student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmayan hesaplamalarda Mann-Whitney testi kullanıldı. Strok tiplerinde değerlendirmeye alınan parametrelerin önemi ise ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile belirlendi. Aralarında fark bulunan gruplar Dunn's yöntemi ile değerlendirildi.

Gruplar arası ve strok tiplerine göre kişisel özelliklerin önemliliği χ^2 testi kullanılarak yapıldı. Düşük sayılı gözelerde ise exact testi uygulandı. Aralarında fark belirlenen gözeler iki oranlı t testi ile değerlendirildi.

Gruplar arası genotip dağılımı ve genotip dağılımlarına göre kişisel özellikler arasındaki karşılaştırmalar χ^2 ile, aralarında fark belirlenen gözeler iki oranlı t testi ile değerlendirildi. Gruplar arası genotip dağılımı ve genotip dağılımlarına göre parametreler arasındaki karşılaştırmalar ise ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Parametreler arasında anlamlı çıkan değerler Fisher LSD, Dunn's yöntemi ve iki oranlı t testi ile belirlendi.

Plazma PAI-1 enzim düzeyinin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanıldı. Gruplar kendi içlerinde genotiplerine göre enzim aktivitesi yönünden ANOVA ve Kruskal Wallis testi ile, birbirleri arasında ise t-testi ile değerlendirildi.

Ayrıca plazma PAI-1 enzim aktivite artışında etkili parametrik değerlerin belirlenmesinde de stepwise regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile hasta grubunda cinsiyet dağılımı yüzdeleri Tablo 4.1’de görüldüğü gibi olup, erkek hasta sayısının kadınlara oranla daha fazla ($p<0.001$) olduğu belirlendi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Tüm Hastalar		Kontrol	
	(n)	%	(n)	%
Kadın	114	45	47	59
Erkek	139	55	33	41
İstatistik	⁰ p <0,001		⁰ p <0,001	

⁰p: İki oranlı t testi

Kişisel özellikler yönünden; kontrol grubuna göre hasta grubunda hipertansiyon ($p<0.001$), alkol kullanımı ($p<0.05$), strok öyküsü ($p<0.001$), travma geçirme ($p<0.05$), kalp hastalığı ($p<0.001$), damar hastalığı ($p<0.001$) ve böbrek hastalığı ($p<0.05$) sıklığında önemli olarak artış görülürken, egzersiz alışkanlığı ($p<0.001$) ve aile hikayesi ($p<0.05$) bakımından istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma görüldü. Hasta alt grupları ele alındığında, sigara kullanımı, kalp hastalığı ve damar hastalığı sıklığının bu alt gruplar arasında önemli düzeyde farklı ($p<0.05$) olduğu bulundu. Bu farklar kendi aralarında değerlendirildiğinde, sigara kullanımı; küçük damar hastalarında, kardiyembolizm ($p<0.05$) ve hemorajik tiplere ($p<0.05$) göre yüksek, diğer iskemik strok hastalarında, kardiyembolizm ($p<0.05$) ve hemorajik tiplere ($p<0.05$) göre yüksek bulundu. Kalp hastalığı; kardiyembolizm tiplerde büyük damar ($p<0.001$), küçük damar ($p<0.001$), diğer iskemik strok tipleri ($p<0.001$) ve hemorajik tiplere göre ($p<0.001$) yüksek, büyük damar hastalarında diğer iskemik strok tipleri ($p<0.01$) ve hemorajik tipe ($p<0.001$) göre yüksek, küçük damar hastalarında ise diğer iskemik strok tipleri ($p<0.01$) ve hemorajik tipe ($p<0.001$) göre yüksek bulundu. Damar hastalığı; büyük damar hastalarında hemorajik tipe göre yüksek ($p<0.05$), kardiyembolizm hastalarında ise diğer iskemik ($p<0.05$) ve hemorajik tiplere göre ($p<0.01$) yüksek bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarına ait bazı kişisel özellikler

Kişisel Özellikler	Kontrol		Tüm Hastalar		İstatistik	Hasta Alt Grupları												İstatistik	
	Var	Yok	Var	Yok		Büyük damar h. (I)		Küçük damar h. (II)		Kardiyo embolizm (III)		GİA (IV)		Diğer iskemik strok h. (V)		Hemorajik (VI)			
						Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok		Var
Hipertansiyon	n	19	61	174	79	⁰ p<0.001	45	19	51	21	25	13	7	5	5	6	41	15	$\chi^2=4.279$ ⁰ p>0.05
%	%24	%76	%69	%31	%70		%30	%71	%29	%66	%34	%58	%42	%45	%55	%73	%27		
Sigara	n	14	66	59	194	⁰ p>0.05	16	48	23	49	5	33	2	10	5	6	8	48	$\chi^2=11.157$ ⁰ p<0.05 II-III ² p<0.05 II-VI ² p<0.05 III-V ² p<0.05 V-VI ² p<0.05
%	%16	%84	%23	%77	%25		%75	%32	%68	%13	%87	%17	%83	%45	%55	%14	%86		
Alkol	n	0	80	16	237	$\chi^2=5.135$ ⁰ p<0.05	4	60	4	68	2	36	2	10	1	10	3	53	¹ p>0.05
%	%0	%100	%6	%94	%6		%94	%6	%94	%5	%95	%17	%83	%9	%91	%5	%95		
Strok öyküsü	n	0	80	48	205	⁰ p<0.001	17	47	10	62	11	27	1	11	1	10	8	48	$\chi^2=8.451$ ⁰ p>0.05
%	%0	%100	%19	%81	%27		%73	%14	%86	%29	%71	%8	%92	%9	%91	%14	%86		
Travma	n	2	78	25	228	⁰ p<0.05	6	58	9	63	4	34	0	12	1	10	5	51	¹ p>0.05
%	%3	%97	%10	%90	%9		%91	%13	%87	%11	%89	%0	%10	%9	%91	%9	%91		
Egzersiz	n	12	68	8	245	$\chi^2=15.08$ ⁰ p<0.001	2	62	2	70	3	35	0	12	0	11	1	55	¹ p>0.05
%	%15	%85	%3	%97	%3		%97	%3	%97	%8	%92	%0	%10	%0	%100	%2	%98		
Kalp h.	n	10	70	93	160	⁰ p<0.001	26	38	27	45	29	9	3	9	1	10	7	49	$\chi^2=44.519$ ⁰ p<0.001 I-III ² p<0.001 I-V ² p<0.01 I-VI ² p<0.001 II-III ² p<0.001 II-V ² p<0.01 II-VI ² p<0.001 III-V ² p<0.001 III-VI ² p<0.001
%	%13	%87	%37	%63	%41		%59	%38	%62	%76	%24	%25	%75	%9	%91	%13	%87		
Damar h.	n	0	80	53	200	⁰ p<0.001	13	51	20	52	12	26	3	9	1	10	4	52	$\chi^2=12.135$ ⁰ p<0.05 I-VI ² p<0.05 III-V ² p<0.05
%	%0	%100	%21	%79	%20		%80	%28	%72	%32	%68	%25	%75	%9	%91	%7	%93		
Şeker h.	n	13	67	60	193	⁰ p>0.05	19	45	20	52	9	29	3	9	1	10	8	48	$\chi^2=45.982$ ⁰ p>0.05
%	%16	%84	%24	%76	%30		%70	%28	%72	%24	%76	%25	%75	%9	%91	%14	%86		
Böbrek h.	n	0	80	16	237	$\chi^2=5.315$ ⁰ p<0.05	5	59	3	69	3	35	0	12	1	10	4	52	¹ p>0.05
%	%0	%100	%6	%94	%8		%92	%4	%96	%8	%92	%0	%10	%9	%91	%7	%93		
Aile hikayesi	n	30	50	62	191	⁰ p<0.05	10	54	23	49	10	28	3	9	3	8	13	43	$\chi^2=5.047$ ⁰ p>0.05
%	%38	%62	%25	%75	%16		%84	%32	%68	%26	%74	%25	%75	%27	%73	%23	%77		

⁰p: χ^2 testi ¹p: Exact testi ²p: İki oranlı t testi

Değerlendirmeye alınan parametreler (Tablo 4.3) ele alındığında; kontrol grubuna göre hasta grubunda yaş ($p<0.001$), boy ($p<0.01$), sistolik ve diastolik kan basınçları ($p<0.001$), glukoz ($p<0.001$), kreatinin ($p<0.05$) ve homosistein ($p<0.001$) değerleri istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunurken, total kolesterol ($p<0.05$), trigliserid ($p<0.001$) ve HDL-C ($p<0.05$) düzeyleri yine istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulundu. Hasta alt gruplarında yapılan karşılaştırmada ise hasta yaşı diğer iskemik strok alt tipine göre büyük damar ($p<0.05$), küçük damar ($p<0.05$) ve hemorajik tipe ($p<0.05$) istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu. Sistolik kan basıncının GİA ve kardiyembolizm tiplerine göre hemorajik tiplerde önemli düzeyde yüksek ($p<0.05$) olduğu belirlendi. Diastolik kan basıncı GİA ve küçük damar hastalığı tiplerine göre, hemorajik tiplerde önemli düzeyde yüksek ($p<0.05$) olduğu belirlendi. Homosistein düzeyinin kardiyembolizm ve hemorajik tiplere göre küçük damar hastalarında ($p<0.05$) önemli düzeyde arttığı bulundu. Trigliserid düzeyleri büyük damar hastalığı, hemorajik tip ve kardiyembolizm tiplerine göre diğer iskemik strok hastalarında önemli düzeyde artış gösterirken ($p<0.05$), bu artışın hemorajik tipe göre, kardiyembolizm tiplerinde önemli düzeyde yüksek ($p<0.05$) olduğu belirlendi.

PAI-1 4G/5G genotip sayı ve yüzdeleri ile alel sayı ve yüzdelerine bakıldığında (Tablo 4.4) kontrol ve hasta grupları arasında alel yüzdelerinin benzer oranlarda olmasına rağmen, genotipler açısından, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0.05$) bulundu. Kontrol grubuna göre, hasta grubunda 4G5G genotipinin önemli düzeyde azaldığı ($p<0.05$) dikkati çekti. Hasta grubu genotipler yönünden kendi içinde değerlendirildiğinde, 4G4G ($p<0.001$) ve 5G5G ($p<0.001$) genotiplerinin 4G5G genotipine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Hasta alt gruplarında, kardiyembolizm ve diğer iskemik strok tiplerinde 4G4G genotipi oranının, büyük damar ve GİA tiplerinde ise 5G5G genotipi oranının yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 4.3. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarına ait bazı parametre değerleri

Parametreler	Kontrol	Tüm Hastalar	İstatistik	Hasta Alt Grupları						İstatistik
				Büyük damar h. I (n=64)	Küçük damar h. II (n=72)	Kardiyoembolizm III (n=38)	GİA IV (n=12)	Diğer iskemik strok h. V (n=11)	Hemorajik VI (n=56)	
Yaş (yıl)	58.42±1.01 (n=80)	63.17±0.77 (n=253)	¹ p<0.001	69 (57-75.5)	68 (55-74)	64 (55-70)	61.5 (53-65.5)	46 (37.25-53.75)	64.5 (59.5-70)	² p <0.01 I-V: ³ p <0.05 II-V: ³ p <0.05 VI-V: ³ p <0.05
Boy (cm)	162.51±0.7 (n=80)	166.91±0.58 (n=253)	¹ p<0.01	167 (160-175)	169 (157-178)	165 (160-175)	116.5(159.5-170)	170 (160.5-174.5)	165 (160-170)	² p >0.05
Kilo (kg)	71.21±1.17 (n=80)	72.89±0.81 (n=253)	t=1.054 ⁰ p>0.05	73.42±1.47	72.72±1.69	71.34±2.24	76.41±3.50	76.00±4.09	72.21±1.65	F=0.459 ⁴ p>0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125.85±1.9 (n=80)	152.28±2.07 (n=253)	¹ p<0.001	141.5(130-173.5)	144 (140-170)	140 (130-165)	120 (110-140)	140 (122.5-180)	168.5 (140-200)	² p <0.05 VI-IV: ³ p <0.05 VI-III: ³ p <0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	81.53±0.79 (n=80)	88.88±1.06 (n=253)	¹ p<0.001	90 (80-100)	80 (80-90)	87.5 (80-95)	75 (70-80)	80 (80-107.5)	94.5 (80-110)	² p <0.05 VI-IV: ³ p <0.05 VI-II: ³ p <0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.85±0.2 (n=80)	1.01±0.4 (n=253)	¹ p<0.05	0.91 (0.77-1.19)	0.885 (0.745-1.17)	0.820 (0.7-1.06)	0.825(0.67-0.94)	0.76(0.675-1.065)	0.89 (0.685-1.075)	² p >0.05
Homosistein (µmol/l)	8.99±0.34 (n=80)	13.79±0.54 (n=244)	¹ p<0.001	12.31 (9.35-20.2)	13.1(10.45-21.45)	10.31 (6.63-14.3)	12 (17.53-17.37)	12 (16.375-17.3)	10.64(7.95-15.43)	² p <0.05 II-III: ³ p <0.05 II-VI: ³ p <0.05
HDL-C (mg/dl)	50.78±1.16 (n=80)	47.06±0.94 (n=253)	¹ p<0.05	47.39±1.91	45.66±1.71	44.73±2.23	45.41±3.43	51.27±4.6	49.58±2.24	F=0.823 ⁴ p>0.05
Total kolesterol (mg/dl)	195.48±4.9 (n=80)	182.33±3.25 (n=253)	¹ p<0.05	183.37±7.05	179.73±5.53	168.97±8.21	190.25±14.94	218.00±21.35	184.87±6.30	F=1.695 ⁴ p>0.05
Trigliserid (mg/dl)	139.1±6.5 (n=80)	101.46±4.26 (n=253)	¹ p<0.001	80.5 (58-112.5)	93.5 (64.5-137)	64.5 (40-121)	145.5 (88.5-187)	165 (98.25-202.5)	75 (47.5-119.5)	² p <0.05 V-III: ³ p <0.05 V-VI: ³ p <0.05 V-I: ³ p <0.05 VI-III: ³ p <0.05
Albümin (g/dl)	4.11±0.48 (n=80)	3.80±0.37 (n=253)	¹ p<0.001	3.85 (3.4-4.05)	3.85 (3.4-4.1)	3.81 (3.2-4.1)	4.15 (3.55-4.3)	3.9 (3.6-4.3)	3.95 (3.45-4.4)	² p >0.05
Glukoz (mg/dl)	104.48±4.3 (n=80)	181.98±5.75 (n=198)	¹ p<0.001	169 (126-261)	157 (109.7-258.2)	181.5 (135-222)	105.5 (80.5-173)	112.5 (104-191)	155 (124.7-211.5)	² p >0.05

⁰p: Student t testi ¹p: Mann Whitney U testi ²p: Kruskal Wallis testi ³p: Dunn's metodu ⁴p: ANOVA

Tablo 4.4. Kontrol ve hastalar ile hasta alt grupları arasında PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin dağılımı

	n	PAI-1 4G/5G Genotipleri						İstatistik	Aleller			
		4G4G		4G5G		5G5G			4G		5G	
		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%
Kontrol	80	29	36.2	20	25	31	38.8	¹ p >0.05	78	49	82	51
Tüm hastalar	253	114	45	31	12.3	108	42.7	4G4G-4G5G ¹ p <0.001 4G5G-5G5G ¹ p <0.001	259	51	247	49
İstatistik		¹ p >0.05		¹ p <0.05		¹ p >0.05						
		$\chi^2=7.773$		sd= 2		⁰ p <0.05						
Hasta Alt Grupları	n	PAI-1 4G/5G Genotipleri						Aleller				
		4G4G		4G5G		5G5G		4G		5G		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Büyük damar h.	64	21	33	9	14	34	53	51	40	77	60	
Küçük damar h.	72	36	50	6	8	30	42	78	54	66	46	
Kardiyo-embolizm	38	20	52	6	16	12	32	46	61	30	39	
GİA	12	5	42	0	0	7	58	10	42	14	58	
Diğer iskemik strok h.	11	6	55	2	18	3	27	14	64	8	36	
Hemorajik	56	26	46	8	14	22	40	60	54	52	46	

*Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
⁰p: χ^2 testi ¹p: İki oranlı t testi

Plazma PAI-1 aktiviteleri ele alındığında (Tablo 4.5); kontrol grubuna göre, hastalarda enzim aktivitelerinin anlamlı düzeyde arttığı ($p < 0.001$), hasta alt grupları arasında ise bu enzim aktivitelerinde anlamlı bir farklılık ($p < 0.05$) bulunmadı.

Tablo 4.5. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarının plazma PAI-1 enzim aktiviteleri

	Plazma PAI-1 Aktivitesi (U/ml)	İstatistik
Kontrol	7.2 (5.175-10.15)	⁰ p <0.001
Tüm hastalar	11.4 (7.95-16.325)	
Hasta Alt Grupları	Plazma PAI-1 Aktivitesi	İstatistik
Büyük damar h.	14.683±1.645	¹ p >0.05
Küçük damar h.	9.633±1.089	
Kardiyoembolizm	12.2±2.235	
GİA	8.975±1.556	
Diğer iskemik strok h.	12.620±3.285	
Hemorajik	14.1±2.108	

⁰p: Mann Whitney U testi ¹p: Student t testi

Kontrol grubu ile hasta grubu kendi içlerinde genotiplere göre enzim aktivitesi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 4.6). Hasta genotipleri PAI-1 aktivitesi yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 4G5G ($p < 0.05$) ve 5G5G genotipli ($p < 0.001$) bireylerde enzim aktivitesinin istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 4.6. Kontrol ve hastalar ile hasta alt gruplarının PAI-1 geni 4G/5G genotiplerine göre plazma PAI-1 enzim aktiviteleri

	PAI-1 Plazma Aktivitesi			İstatistik		
	4G4G	4G5G	5G5G	4G4G-4G5G	4G4G-5G5G	4G5G-5G5G
Kontrol	9.9±1.16 (n=8)	6.48±0.89 (n=6)	7.30±0.79 (n=18)	⁰ p >0.05		
Tüm hastalar	8.94±1.42 (n=5)	14.51±2.47 (n=7)	12.49±0.93 (n=43)	¹ p >0.05		
İstatistik	t= -0.516 ² p >0.05	t= 3.053 ² p <0.05	t= 4.205 ² p <0.001			

⁰p: ANOVA ¹p: Kruskal Wallis testi ²p: Student t testi

Kontrol grubu ile hasta grupları kendi içlerinde genotipler ve cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.7); kontrol grubunda kadın ve erkeklerde genotipler yönünden anlamlı bir fark ($p>0.05$) bulunmazken, hastalar arasında 5G5G genotipinin erkeklerde kadınlara oranlara daha yüksek olduğu ($p<0.05$) belirlendi. Yine kontrol grubunda genotipler cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında, 5G5G genotipinin kadınlara göre erkeklerde anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek olduğu bulundu. Hasta grubunda ki kadınlarda 4G4G genotipinin; 4G5G ($p<0.001$) ve 5G5G ($p<0.05$) genotiplerine göre, 5G5G genotipinin de 4G5G genotipine göre önemli düzeyde yüksek ($p<0.05$) olduğu bulundu. Aynı grubun erkeklerinde ise, 4G4G ($p<0.001$) ve 5G5G ($p<0.001$) genotiplerinin, 4G5G genotipine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu.

Tablo 4.7. Kontrol ve tüm hastaların cinsiyete göre PAI-1 geni 4G/5G genotipleri

		n	PAI-1 4G/5G Genotipleri						İstatistik
			4G4G		4G5G		5G5G		
		n	%	n	%	n	%		
Kontrol	Kadın	47	19	40.42	14	29.79	14	29.79	$^0p >0.05$
	Erkek	33	10	30.30	6	18.18	17	51.52	
İstatistik			$^1p >0.05$	$^1p >0.05$	$^1p <0.05$				
Tüm hastalar	Kadın	114	56	49.12	19	16.67	39	34.21	$\chi^2=7.552$ $sd= 2$ $^0p <0.05$
	Erkek	139	58	41.73	12	8.63	69	49.64	
	İstatistik			$^1p >0.05$	$^1p >0.05$	$^1p <0.05$	4G4G-4G5G $^1p <0.001$ 4G4G-5G5G $^1p <0.05$ 4G5G-5G5G $^1p <0.05$		
İstatistik			$^1p >0.05$	$^1p >0.05$	$^1p <0.05$	4G4G-4G5G $^1p <0.001$ 4G5G-5G5G $^1p <0.001$			

0p : χ^2 testi 1p : İki oranlı t testi

Kişisel özellikler genotiplere göre değerlendirildiğinde (Tablo 4.8); hasta grubunda kişisel özellikler ve genotipler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ($p>0.05$) bulundu. Ancak kontrol grubunda egzersiz alışkanlığının 4G5G ($p>0.01$) ve 4G4G ($p>0.01$) genotipli bireylerde 5G5G genotipli bireylere göre, aile hikayesinin ise 4G4G

genotipli bireylerde 5G5G genotipli bireylere göre anlamlı düzeyde artış ($p < 0.05$) gösterdiği belirlendi.

Tablo 4.8. Kontrol ve hastaların kişisel özelliklerinin sayısı ve yüzde değerlerinin PAI-1 geni 4G/5G genotiplerine göre dağılımı

Kişisel Özellikler	Gruplar	PAI-1 4G/5G Genotipleri								İstatistik
		4G4G		4G5G		5G5G		Toplam		
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	
Hipertansiyon	Kontrol n	7	22	6	14	6	25	19	61	⁰ p>0.05
	%	24	76	30	70	19	80	24	76	
	Tüm hastalar n	80	34	26	5	68	40	174	79	⁰ p>0.05
	%	70	30	84	16	63	37	69	31	
Sigara	Kontrol n	4	25	3	17	7	24	14	66	⁰ p>0.05
	%	14	86	15	85	23	77	18	82	
	Tüm hastalar n	24	90	7	24	28	80	59	194	⁰ p>0.05
	%	21	79	23	77	26	74	23	77	
Alkol	Kontrol n	0	29	0	20	0	31	0	80	*
	%	0	100	0	100	0	100	0	100	
	Tüm hastalar n	6	108	2	29	8	100	16	237	⁰ p>0.05
	%	5	95	7	93	7	92	6	94	
Strok Öyküsü	Kontrol n	1	28	1	19	0	31	2	78	*
	%	3	97	5	95	0	100	3	97	
	Tüm hastalar n	17	97	10	21	21	87	48	205	⁰ p>0.05
	%	15	85	32	68	19	81	19	81	
Travma	Kontrol n	0	100	0	100	0	100	0	100	⁰ p>0.05
	%	0	100	0	100	0	100	0	100	
	Tüm hastalar n	9	105	2	29	14	94	25	228	⁰ p>0.05
	%	8	92	7	93	13	87	10	90	
Egzersiz	Kontrol n	7	22	5	15	0	31	12	68	⁰ p<0.05
	%	24	76	25	75	0	100	15	85	4G4G-5G5G ¹ p<0.01 4G5G-5G5G ¹ p<0.01
	Tüm hastalar n	3	111	0	31	5	103	8	245	⁰ p>0.05
	%	3	97	0	100	5	95	3	97	
Kalp h.	Kontrol n	2	27	5	15	3	28	10	70	⁰ p>0.05
	%	7	93	25	75	10	90	13	87	
	Tüm hastalar n	47	67	13	18	33	75	93	160	⁰ p>0.05
	%	41	59	42	58	30	70	37	63	
Damar h.	Kontrol n	0	29	0	20	0	31	0	80	*
	%	0	100	0	100	0	100	0	100	
	Tüm hastalar n	23	91	8	23	22	86	53	200	⁰ p>0.05
	%	20	80	26	74	20	80	21	79	
Şeker h.	Kontrol n	3	26	6	14	4	27	13	67	⁰ p>0.05
	%	10	90	30	70	13	87	16	84	
	Tüm hastalar n	25	98	11	20	24	84	60	193	⁰ p>0.05
	%	22	78	36	64	22	78	24	76	
Böbrek h.	Kontrol n	0	100	0	100	0	100	0	100	*
	%	0	100	0	100	0	100	0	100	
	Tüm hastalar n	7	107	1	30	8	100	16	237	⁰ p>0.05
	%	6	94	3	97	7	93	6	94	
Aile hikayesi	Kontrol n	16	13	6	14	8	23	30	50	⁰ p<0.05
	%	55	45	30	70	26	74	38	62	4G4G-5G5G ¹ p<0.05
	Tüm hastalar n	28	86	5	26	29	79	62	191	⁰ p>0.05
	%	25	75	16	84	27	73	25	75	

*Bazı genotip sayıları yetersiz olduğu için “ χ^2 testi” yapılamamıştır.

⁰p: χ^2 testi ¹p: İki oranlı t testi

Değerlendirmeye alınan parametreler genotipler yönünden incelendiğinde (Tablo 4.9); hasta grubunda bu parametreler ve genotipler arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki ($p>0.05$) bulunmadı. Ancak kontrol grubunda diastolik kan basıncı 5G5G genotipli bireylere göre, 4G4G genotipli bireylerde ($p<0.05$), albumin seviyesi; 4G4G genotipli bireylerde, 5G5G genotipli bireylere göre önemli düzeyde yüksek ($p<0.05$) bulundu.

Tablo 4.9. Kontrol ve tüm hastaların PAI-1 geni 4G/5G genotiplerine göre parametre değerleri

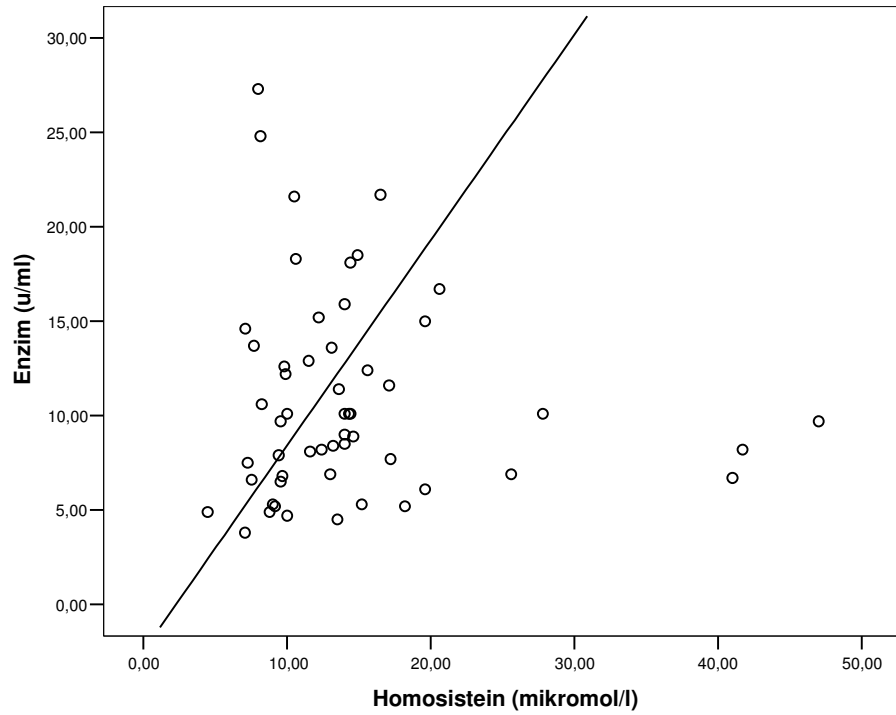
Parametreler		PAI-1 4G/5G Genotipleri			İstatistik
		4G4G	4G5G	5G5G	4G4G-4G5G-5G5G
Yaş (yıl)	Kontrol	n=29 55.65±1.61	n=20 58.70±2.14	n=31 60.83±1.53	⁰ p >0.05
	Tüm hastalar	n=114 65 (57-73)	n=31 63 (50-72)	n=108 68 (60.2-74.7)	⁰ p >0.05
Boy (cm)	Kontrol	n=29 162.51±1.40	n=20 158.80±2.39	n=31 164.90±1.38	⁰ p <0.05 4G5G-5G5G²
	Tüm hastalar	n=114 165 (157-175)	n=31 165 (160-170)	n=108 169 (162-175)	¹ p >0.05
Kilo (kg)	Kontrol	n=29 73.48±2.15	n=20 67.75±1.96	n=31 71.32±1.82	⁰ p >0.05
	Tüm hastalar	n=114 73 (65-80)	n=31 71 (65-80)	n=108 74.5 (65.5-83)	¹ p >0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Kontrol	n=29 122 (120-131)	n=20 127 (120-130)	n=31 120 (120-130)	¹ p >0.05
	Tüm hastalar	n=114 150 (133-176)	n=31 170 (160-187)	n=108 140 (130-170)	¹ p >0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	Kontrol	n=29 80 (80-90)	n=20 83 (75-90)	n=31 80 (75-80)	¹ p <0.05 4G4G-5G5G³
	Tüm hastalar	n=114 90 (80-100)	n=31 90 (80-107.5)	n=108 80 (80-100)	¹ p >0.05
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	n=29 0.77 (0.67-0.91)	n=20 0.77 (0.6-0.8)	n=31 0.8 (0.75-0.92)	¹ p >0.05
	Tüm hastalar	n=114 0.89 (0.72-1.1)	n=31 0.81 (0.7-0.95)	n=108 0.88 (0.72-1.1)	¹ p >0.05
Homosistein (µmol/l)	Kontrol	n=25 9.20±0.52	n=16 8.27±0.56	n=14 9.43±0.70	¹ p >0.05
	Tüm hastalar	n=113 12.1 (7.9-16.2)	n=29 10.8 (9.5-14)	n=102 13 (9.1-19.2)	¹ p >0.05
HDL-C (mg/dl)	Kontrol	n=29 51.82±1.81	n=20 48.75±2.62	n=31 51.12±10.24	⁰ p >0.05
	Tüm hastalar	n=114 46.45±1.54	n=31 49.83±2.5	n=108 46.90±1.31	⁰ p >0.05
Total kolesterol (mg/dl)	Kontrol	n=29 205.93±8.43	n=20 199.10±9.50	n=31 183.38±7.70	⁰ p >0.05
	Tüm hastalar	n=114 180.28±4.57	n=31 190.41±11.63	n=108 182.19±4.91	⁰ p >0.05
Trigliserid (mg/dl)	Kontrol	n=29 122 (90-167)	n=20 131 (89-210)	n=31 136 (90-169)	¹ p >0.05
	Tüm hastalar	n=114 83 (46-120)	n=31 77 (53.5-131)	n=108 95 (62.5-136)	¹ p >0.05
Albumin (g/dl)	Kontrol	n=29 4.3 (4.1-4.5)	n=20 4.21 (3.9-4.4)	n=31 4 (3.8-4.3)	¹ p <0.05 4G4G-5G5G³
	Tüm hastalar	n=114 3.8 (3.4-4.1)	n=31 3.9 (3.5-4)	n=108 4 (3.6-4.3)	¹ p >0.05
Glukoz (mg/dl)	Kontrol	n=29 94 (83-105)	n=20 93 (86-99)	n=31 91 (86-116)	¹ p >0.05
	Tüm hastalar	n=109 159 (115-243)	n=24 172 (140-219)	n=65 165 (120-233)	¹ p >0.05

⁰p: ANOVA ¹p: Kruskal Wallis testi ²p: Fisher LSD metodu ³p: Dunn's metodu

Plazma PAI-1 enzimi aktivite artışına etkili olan parametreleri belirlemek amacı ile yapılan Stepwise regresyon analizinde; yaş, boy, kilo, sistolik ve diastolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid, albumin, HDL-C ve kreatinin düzeylerinin etkili olmadığı fakat, homosistein düzeyinin aktivite artışıyla ilişkili olduğu tesbit edildi (Tablo 4.10) (Şekil 4.1).

Tablo 4.10. PAI-1 enzimi aktivite artışında homosistein etkisi

Değişken	β	Standart Hata	t	p
Sabit	-2.460	3.271	-0.752	0.481
Homosistein	1.088	0.324	3.362	0.015
İstatistik	R square= 0.653			



Şekil 4.1. Homosistein düzeyinin, PAI-1 enzim aktivitesindeki artışa olan etkisinin grafiksel olarak gösterimi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda, strok hastalarında erkek bireylerin kadınlara oranla daha fazla olduğu belirlendi.

Hoekstra ve arkadaşları (35), Kristensen ve arkadaşları (45) ile Ding ve arkadaşları (23) da strok hastalarında yaptıkları çalışmalarda, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, stroklu erkek birey yüzdesinin, kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Kontrol grubuna göre, strok hastalarında; hipertansiyon, alkol, strok öyküsü, travma ile kalp, damar ve böbrek hastalığı sıklığının istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu, egzersiz ve aile öyküsü görülme sıklığının ise düşük olduğunu belirledik.

Bizim sonuçlarımız ile Singapur, Avustralya, İrlanda ve Japonya'da yaşayan iskemik strok hastaları ile yapılan diğer çalışmalar karşılaştırıldığında, çalışmamızla uyumlu olarak, strok hastalarında, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, periferik vasküler hastalık ve kalp yetmezliği kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak bizden farklı olarak diyabet ve sigara alışkanlığı da yüksek bulunmuştur (25, 31, 59, 71). Buna karşılık yine İtalyan iskemik strok hastalarında yapılan diğer bir çalışmada hipertansiyon oranları yüksek olmasına rağmen, bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada, bizimle uyumlu olarak, sigara alışkanlığı ve diyabet oranlarındaki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (53).

Hasta alt gruplarını ele alduğumuzda; sigara kullanımı, kalp hastalığı ve damar hastalığı sıklığının hasta grupları arasında önemli düzeyde farklı olduğunu belirledik. Sigara kullanımının; küçük damar hastalarında, kardiyembolizm ve hemorajik tiplere göre, diğer iskemik strok hastalarında ise kardiyembolizm ve hemorajik tiplere göre daha yüksek olduğu bulundu. Kalp hastalığının; kardiyembolizm hastalarında, büyük

damar, küçük damar, diğer iskemik ve hemorajik strok hastalarına göre, büyük damar hastalarında diğer iskemik strok tipleri ve hemorajik tipe göre yüksek, küçük damar hastalarında ise diğer iskemik strok tipleri ve hemorajik tipe göre yüksek olduğu bulundu. Damar hastalığı; büyük damar hastalarında, hemorajik tipe göre, kardiyembolizm hastalarında ise diğer iskemik ve hemorajik tiplere göre yüksek olduğunu belirledik.

Hajat ve arkadaşları (30), stroku iskemik ve hemorajik tip olmak üzere iki grupta incelemişler ve iskemik grupta, serebrovasküler öykünün hemorajik tipe oranla önemli düzeyde artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Somay ve arkadaşları (67) ise, hipertansiyon hastalığının büyük damar hastalarında, diğer alt gruplara göre önemli düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre, strok hastalarında; yaş, boy, sistolik ve diastolik kan basıncı ile kreatinin, homosistein ve glukoz değerleri önemli düzeyde yüksek, total kolesterol, trigliserid ve HDL-C değerlerinin ise istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğunu tesbit ettik.

Johansson ve arkadaşları (40) ile Winklund ve arkadaşları (72) yaptıkları çalışmalarda, bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak, sistolik ve diastolik kan basınçlarının kontrol grubuna göre, stroklu hasta grubunda arttığını bildirmişlerdir. Kristensen ve arkadaşları (45) yaptıkları çalışmada ise bizim sonuçlarımıza zıt olarak total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kontrol gruba göre stroklu hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Değerlendirmeye alınan bu parametreler, hasta alt grupları arasında karşılaştırıldığında, hasta yaşı; diğer iskemik strok alt tipine göre büyük damar, küçük damar ve hemorajik tipe istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu. Sistolik kan basıncının; GİA ve kardiyembolizm tiplerine göre hemorajik, diastolik kan basıncının; GİA ve küçük damar hastalığı tiplerine göre yine hemorajik tiplerde önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Homosistein düzeyleri; kardiyembolizm ve hemorajik tiplere göre küçük damar hastalarında önemli düzeyde yüksek bulundu.

Trigliserid düzeyleri; büyük damar hastalığı, hemorajik tip ve kardiyembolizm tiplerine göre diğer iskemik strok hastalarında, hemorajik tipe göre de kardiyembolizm tiplerinde önemli düzeyde yüksek bulundu.

Shulz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (66), kardiyembolizm tiplerinde yaş faktörünün, büyük damar hastalarında erkek cinsiyeti, strok hikayesi ve kolesterol düzeylerinin diğer tiplere göre önemli oranda farklı olduğu belirlenmiştir.

Kontrol ve hasta grupları arasında alel yüzdeleri benzer oranlarda olmasına rağmen genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğunu tesbit ettik. 4G5G genotipi kontrol grubuna göre, hasta grubunda önemli düzeyde azalmış olarak saptandı. Hasta grubu genotipler yönünden kendi içinde değerlendirildiğinde 4G4G ve 5G5G genotipleri, 4G5G genotipine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta alt gruplarında, kardiyembolizm ve diğer iskemik strok tiplerinde 4G4G genotipi, büyük damar ve GİA tiplerinde ise 5G5G genotipi oranının yüksek olduğu belirlendi.

Wiklund ve arkadaşları (72) yaptıkları çalışmada, 4G4G genotipinin strok hastaları arasında yaygın olduğunu, ancak bu yaygınlığın sadece ilk kez strok geçiren akut dönemdeki strok hastalarında anlamlı olduğunu, kronik strok hastalarında ise olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmalarında hasta alt grupları sadece iskemik ve hemorajik olarak sınıflandırılmış olup iskemik grupta 4G4G genotipinin önemli düzeyde yüksek olduğu vurgulanmıştır. Ding ve arkadaşları (23) ile Catto ve arkadaşları (18) stroklu hastalarla yaptıkları çalışmalarda bizim sonuçlarımıza zıt olarak PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin strok ile bir ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Buna karşılık Jood ve arkadaşları (41) yaptıkları çalışmada ise PAI-1 geni 4G/5G genotiplerinin strok ile bir ilişkisi olmadığını belirtmelerine rağmen 4G4G genotipinin iskemik strok riskini azalttığını öne sürmüşlerdir. Yılmaz ve arkadaşları (76) Türkiye’de derin ven trombozlu hastalarda yaptıkları çalışmada PAI-1 4G/5G genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Anlamlı farklılık olmamasına rağmen bizden farklı olarak 4G5G genotipi hem kontrol hem hasta grubunda 4G4G ve 5G5G genotiplerine göre en yüksek orana sahip olarak belirlenmişlerdir.

Plazma PAI-1 enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre, hastalarda önemli düzeyde yüksek olduğunu, buna karşılık hasta alt grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını belirledik.

Lindgren ve arkadaşları (48), Catto ve arkadaşları (18) ile Kristensen ve arkadaşları (45) yaptıkları çalışmalarda bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak akut stroklu hasta grubunda, kontrol grubuna göre plazma PAI-1 aktivitesi önemli düzeyde yüksek bulmuşlardır.

Kontrol grubu ile hasta grubunu kendi içlerinde, genotiplere göre enzim aktivitesi açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta genotipleri PAI-1 aktivitesi yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, 4G5G ve 5G5G genotipli bireylerde enzim aktivitesinin istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi.

Bizim çalışmamıza zıt olarak, Ding ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (23), 4G aleli taşıyanların daha yüksek PAI-1 aktivitesine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Hoekstra ve arkadaşları (35) ise yaptıkları çalışmada, 5G5G genotipli bireylerde PAI-1 aktivitesi diğer genotiplere göre önemli düzeyde düşük olduğunu bulmuşlardır.

Kontrol grubu kadın ve erkeklerde, genotip yönünden anlamlı bir fark bulunmazken, hastalar arasında 5G5G genotipinin erkeklerde kadınlara oranlara daha yüksek olduğunu belirledik. Yine kontrol grubu genotiplerini cinsiyetlere göre karşılaştırdığımızda 5G5G genotipinin kadınlara göre erkeklerde anlamlı olarak yüksek olduğunu tesbit ettik. Hasta grubunda ise; 4G4G genotipinin kadınlarda, 5G5G genotipinin ise erkeklerde daha yaygın olduğu belirlendi.

Roest ve arkadaşları (65) postmenapozal stroklu kadınlarda yaptıkları bir çalışmada 4G4G genotipinin 5G5G genotipine göre mortaliteyi anlamlı düzeyde azalttığını belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada erkek bireylerin sayısının fazla

olması ve bu bireylerde 5G5G genotipinin yüksek olması bu genotipin erkekler için strok açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Kişisel özellikler genotiplere göre değerlendirdiğimizde, hasta grubunda kişisel özellikler ve genotipler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirledik.

Bu özelliklerden alkol alışkanlığı ele alındığında, bizim çalıştığımız Türk popülasyonunda tüm genotiplerde hastalar arasında alkol kullanımı sıklığının az olduğu görüldü. Buna karşılık, Hoekstra ve arkadaşları (35) Hollanda'da yaptıkları çalışmada, 5G5G genotipli strok hastaları arasında alkol alışkanlığının yüksek olduğunu bildirilmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda alkol kullanımının strok gelişiminde doğrudan etkili olmadığını söyleyebiliriz.

Değerlendirmeye alınan parametreler genotipler yönünden incelediğimizde, yine hasta grubunda bu parametreler ve genotipler arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulamadık.

Winklund ve arkadaşları (72) yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak kan basınçları, serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonu ile plazma glukoz düzeyleri ve genotipler arasında fark olduğunu belirlememişlerdir.

Plazma PAI-1 aktivite artışında etkili olan parametreleri belirlemek amacı ile yaptığımız analizde; yaş, boy, kilo, sistolik ve diastolik kan basınçları, total kolesterol, trigliserid, albumin, HDL-C ve kreatinin düzeylerinin PAI-1 enzim aktivitesinde etkisi bulunmazken, homosistein düzeylerinin PAI-1 enzim aktivitesinin artışında % 65 oranında etkili olduğunu belirledik.

Lindgren ve arkadaşları (48) da yaptıkları çalışmada, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin plazma PAI-1 aktivitesi üzerine etkili olmadığını, bizden farklı olarak da plazma homosistein düzeyinin plazma PAI-1 aktivitesi üzerine yine etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

6. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada sonuç olarak;

1. Hipertansiyon, strok öyküsü, travma, egzersiz, kalp hastalığı, damar hastalığı, böbrek hastalığı ve cinsiyet gibi kişisel özellikler ile yaş, boy, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kreatinin, homosistein, glukoz gibi bazı parametrelerin, kontrol grubuna göre strok hastalarında önemli düzeyde farklı olması nedeni ile bu parametrelerin strok için risk faktörleri olabileceği belirlendi.
2. Akut strok hastaları ile kontrol grubu arasında PAI-1 geni 4G/5G genotipleri arasında önemli farklılık belirlenmiş olup hem hasta hem de kontrol grubunda genotip sıklığının 4G4G>5G5G>4G5G olarak sıralandığı bulundu.
3. Hasta alt gruplarında kardiyembolizm ve diğer iskemik strok tiplerinde 4G4G genotipi, büyük damar ve GİA tiplerinde ise 5G5G genotipi sıklığı yüksek olarak belirlendi.
4. Plazma PAI-1 aktiviteleri hastalarda kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulundu.
5. Hastalar arasında 4G5G genotipi sıklığı en az olmasına karşılık bu genotipe sahip bireylerde plazma PAI-1 enzim aktivitesinin en yüksek olduğu, buna karşılık 4G4G genotip sıklığı en fazla olmasına rağmen bu genotipe sahip bireylerde plazma PAI-1 enzim aktivitesinin en düşük olduğu bulundu. Dolayısıyla gen polimorfizmi ile enzim aktivitesi arasında strok açısından bir ilişki belirlenemedi.
6. Hem hastalar arasında hemde kontrol grubu bireylerinde 5G5G genotipinin erkeklerde kadınlara oranlara daha yüksek olduğu belirlendi.

7. Plazma PAI-1 aktivitesi artışına, homosistein düzeylerinin % 65 pozitif etkili olduğu belirlendi.

Sonuç olarak; PAI-1 geni 4G4G ve 5G5G genotipleri, PAI-1 aktivitesi ile homosistein düzeyi tesbitinin kişinin strok geçirip geçirmeyeceğinin belirlenmesinde önemli yardımcı kriterler olabileceğini, buna karşılık gen polimorfizmi ile enzim aktivitesi arasında doğrudan bir ilişki olmadığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Akar N., Yılmaz E., Akar E., Avcu F., Yalçın A., and Cin Ş., 2000, Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombotic patients with and without FV1691 G-A, *Thrombosis Research*, 97, 227-230 p.
2. Aksoy K., 2005, Temel Nörüşirürji, Türk Nörüşirürji Derneği Yayınları, Ankara, Cilt 1, 374-395 s.
3. Alberts M.J., 2003, Stroke genetics update, *Stroke*, 34, 342-344 p.
4. Aoki K., Yoshino A., Ueda Y., Urano T. and Takada A., 1998, Severe heat stroke associated with high plasma levels of plasminogen activator inhibitor 1, *Burns*, 24, 74-77 p.
5. Arboix A., Rivas A., Eroles L.G., Marcos L., Massons J. and Oliveres M., 2005, Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality, *BMC Neurology*, 5, 1-9 p.
6. Aucella F., Margaglione M., Vigilante M., Gatta G., Grandone E., Forcella M., Ktena M., Min A., Salatino G., Procaccini D. and Stallone C., 2003, PAI-1 4G/5G and ACE I/D gene polymorphisms and the occurrence of myocardial infarction in patients on intermittent dialysis, *Nephrol Dial Transplant*, 18, 1142-1146 p.
7. Austin H., Chimovitz M.I., Hill H.A., Chaturverdi S., Wechsler L.R., Witky R.J., Walz E., Wilterdink J.L., Coull B., Sila C.A., Mitsias P., Evat b., Hooper W.C. and Hegele R.A., 2002 Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women, *Stroke*, 33, 2762-2768 p.
8. Balkan S., 2005, Serebrovasküler hastalıklar, Güneş Kitabevi, Ankara, 1-71 s. 1

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

9. Baramova E.N., Bajou K., Remacle A., Hoir C.L., Krel H.W., Weidle U.H., Noel A. and Foidart J.M., 1997, Involvement of PA/plasmin system in the processing of pro-MMP-9 and in the second step of pro-MMP-2 activation, FEBS Letters, 405, 157-162 p.
10. Başaran A., 2005, Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı, Güneş&Nobel Kitapevleri, Bursa, 7. Baskı, 329-330 s.
11. Berkenpas M.B., Lawrence D.A. and Ginseburg D., 1995, Molecular evolution of plasminogen activator inhibitor-1 functional stability, The EMBO Journal, 14,2969-2977 p.
12. Blasiak J. and Smolarz B., 2000, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G promoter polymorphism is not associated with breast cancer, Acta Biochimica Polonica, 47, 191-199 p.
13. Bozbuğa M., 1996, Nöroşirirji Elkitabı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1. Baskı, 55-59 s.
14. Brainin M., Teuschl Y. and Kalra ., 2007, Acute treatment and long-term management of stroke in devoloping countries, The Lancet, 10.1016, 1-9 p.
15. Brown N.J., Murphey L.J., Srikuma N., Koschachuhanan N., Williams G.H. and Vaughan D.E., 2001, Interactive effect of PAI-1 4G/5G genotype and salt intake on PAI-1 antigen, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 21, 1071-1077 p.
16. Bussy R.K., Lazar T., Carley P. and Krumm R., 1995, Merritt's Textbook of Neurology, Williams&Wilkins, USA, 9th Ed, 227-231 p. 5
17. Castello R., Espana F., Vazquez C., Fuster C., Almenar S.M., Aznar J. and Estelles A., 2006, Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in breast cancer patients and its association with tissue PAI-1 levels and tumor severity, Thrombosis Research, 117, 487-492 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 18.** Catto A.J., Carter A.M., Stickland M., Bamford J.M., Davies J.A. and Grant P.J., 1997, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease, *Thrombosis and Haemostasis*, 77 (4), 730-734 p.
- 19.** Chong N., Codd V., Chan D. and Samani N.J., 2006, Circadian clock genes cause activation of the human PAI-1 gene promoter with 4G/5G allelic preference, *FEBS Letters*, 580, 4469-4472 p.
- 20.** Cleutjens J.P.M. and Creemers E.J.M., 2002, Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction, *Journal of Failure*, 8, 344-348 p.
- 21.** Crainich P., Jenny N.S., Tang Z., Arnold A.M., Kuller L.H., Manolio T., Sharrett A.R. and Tracy R.P., 2003, Lack of association of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism with cardiovascular disease in the elderly, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1, 1799-1804 p.
- 22.** Dikmen M., 2003, Akut stroklu hastalarda metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni C677T ve A1298C polimorfizmleri ile plazma total homosistein düzeyi ilişkisi, Eskişehir Osmanagazi üni. Sağlık Bilimler Ens. , Doktora tezi
- 23.** Ding J., Nicklas B.J., Fallin M.D., Rekeneire N., Kritchevsky S.B., Pahor M., Rodondi N., Li R., Zmuda J.M. and Haris T.B., 2006, Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms and haplotypes are associated with plasma plasminogen activator inhibitor type 1 levels but nor with myocardial infarction or stroke, *American Heart Journals*, 152, 1109-1115 p.
- 24.** Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., 2002, The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its main components, *Biochemistry*, 67 (1), 99-108 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 25.** Eikelboom J.W., Hankey G.J., Anand S.S., Lofthouse E., Staples N. and Baker R.I., 2000, Association between high homocyst(e)inemia and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke, *Stroke*, 31, 1069-1075 p.
- 26.** Festa A., D'Agostino R., Rich S.S., Jenny N.S., Tracy R.P. and Haffner S.M., 2003, Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in Blacks, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: the insulin resistance atherosclerosis study, *Circulation*, 107, 2422-2427 p.
- 27.** Follo M. and Ginsburg D., 1989, Structure and expression of the human gene encoding plasminogen activator inhibitor, PAI-1, *Gene*, 84, 447-453 p.
- 28.** Gerning N.O., Mansfield M.W., Stickland M.H., Wilson I.J. and Grant P.J., 1997, Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 17, 33-37 p.
- 29.** Güneş H.V., 2006, *Moleküler Hücre Biyolojisi*, Kaan Kitabevi, Eskişehir, 2. Baskı, 222 s.
- 30.** Hajat C., Dundas R., Stewart J.A., Lawrence E., Rudd A.G., Howard R. and Wolfe C.D.A., 2001, Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups, *Stroke*, 32, 37-42 p.
- 31.** Harmon D.L., Doyle R.M., Meleady R., Doyle M., Shields D.C., Barry R., Coakley D., Graham I.M. and Whitehand A.S., 1999, Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 19, 208-211 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 32.** He K., Xu Y. and Horn L.V., 2007, The puzzle of dietary fat intake and risk of ischemic stroke: a brief review of epidemiologic data, *Journal of the American Dietetic Association*, 107, 287-295 p.
- 33.** Henry M., Chomiki N., Scarabin Y., Alessi M.C., Peiretti F., Arveiler D., Ferrieres J., Evans A., Amouyel P., Pourier O., Cambien F. and Vague I., 1997, Five frequent polymorphisms of the PAI-1 gene, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 17, 851-858 p.
- 34.** Hoekstra T., Geleijnse J.M., Waart F., Nederhand R., Kluft C., Kok F.J. and Schouten E.G., 2002, The 4G/5G – polymorphism in the PAI-1 gene is not associated with markers of atherosclerosis in male smokers, *Thrombosis Research*, 107, 115-119 p.
- 35.** Hoekstra T., Geleijnse J.M., Kluft C., Giltay E.J., Kok F.J. and Schouten E.G., 2003, 4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with reduced risk of stroke in elderly, *Stroke*, 34, 2822-2828 p.
- 36.** Hoffstedt J., Andersson I.L., Persson L., Isaksson B. and Arner P., 2002, The common -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is strongly associated with obesity, *Diabetologia*, 45, 584-587 p.
- 37.** İliçin G., Ünal S., Biberoglu K., Akalın S. ve Süleymanlar G., 1996, İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, Cilt 2, Bölüm 19, 1. Baskı, 2551-2571 s.
- 38.** Jastrzebska M., Widecka K., Ciechanowicz A., Goracy I., Wesolowska T., Torbus B., Foltynska A. and Naruszewicz M., 2005, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms and fibrinolytic activity in patients with essential hypertension and dyslipidemia, *Pol Arch Med Wewn*, 113, 7-20 p.
- 39.** Jeng J.R., 2003, Association of PAI-1 gene promoter 4G/5G polymorphism with plasma PAI-1 activity in Chinese patients with and without hypertension, *American Journal of Hypertension*, 16, 290-296 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 40.** Johansson L., Jansson J., Boman K., Nilsson T.K., Stegmary B. and Hallmans G., 2000, Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke, *Stroke*, 31, 26-32 p.
- 41.** Jood K., Ladenvall P., Wolf A., Ladenvall C., Andersson M., Nilsson S., Blomstrand C. and Jern C., 2005, Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke, *Stroke*, 36, 2077-2081 p.
- 42.** Kim K.K., Flaherty K.R., Long Q., Hattori N., Sisson T.H., Thomas V.C., Travis W.D., Martinez F.J., Murray S. and Simon R.H., 2003, A plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism and idiopathic interstitial pneumonia, *Molecular Medicine*, January/February, 52-56 p.
- 43.** Kitagawa N., Yano Y., Gabazza E.C., Bruno N.E., Araki R., Matsumoto K., Katsuki A., Hori Y., Nakatani K., Taguchi O., Sumida Y., Suzuki K. and Adachi Y., 2006, Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73, 150-157 p.
- 44.** Kitamura Y., Okumura K., Imamura A., Mizuno T., Tsuzuki M., Numaguchi Y., Matsui H. and Murohara T., 2004, *Clinica Chimica Acta*, 347, 209-216 p.
- 45.** Kristensen B., Malm J., Nilsson T.K., Hultdin J., Carlberg B. and Olsson T., 1998, Increased Fibrinogen Levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke, *Stroke*, 29, 2261-2267 p.
- 46.** Leys D. and Pasquier F., 1998, Subcortical vascular dementia: epidemiology and risk factors, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 6, 281-294 p.
- 47.** Lijnen H.R., 2005, Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3, 35-45 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 48.** Lindgren A., Lindoff C., Norrving B., Astedt B. and Johansson B.B., 1996, Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients, *Stroke* 27, 1066-1071 p.
- 49.** Liu M., Wu B., Wang W., Lee L., Zhang S. and Kong., 2007, Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strateies, *The Lancet*, 10.1016, 1-9 p.
- 50.** Loskutoff DJ., Linders M., Keijer J., Veerman H., Heerikhuizen H. and Pannekoek H., 1987, Structure of the human plasminogen activator inhibitor 1 gene: non random distrubution of introns, *Biochemistry*, 26, 3763-3768 p.
- 51.** Lucia D., Napolitano M., Micco P., Niglio A., Fontanella A. and Lorio G., 2006, Beningn intracranial hypertension associated to blood coagulatin derangements, *Thrombosis Journal*, 4, 21-26 p.
- 52.** Macwalter R.S. and Shinley C.P., 2004, İnme ve GİA Tedavisi, CSA-Global Yayın Ajansı, İstanbul, 1. Baskı, 3-33 s.
- 53.** Madonna P., Stefano V., Coppola A., Cirillo F., Cerbona A.M., Orefice G. and Minno G., 2002, Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke, *Stroke*, 33, 51-56 p.
- 54.** Mairuhu A.T.A., Setiaty T.E., Koraka P., Hack C.E., Leyte A., Faradz S.M.H., Cate H., Brandjes D.P.M., Osterhaus A.D.M.E., Reitsma P.H. and Gorp E.C.M., 2005, Increased PAI-1 plasma levels and risk of death from dengue: no association with the 4G/5G promoter polimorphism, *Thrombosis Journal*, 3, 17-24 p.
- 55.** Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D., Giuliani N., Vecchione G., Grandone E., Pennelli O. and Minno G., 1998, The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary disease, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 18, 152-156 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 56.** Margaglione M., Cappucci G., d'Addeda M., Colaizzo D., Giuliani N., Vecchione G., Mascolo G., Grandone E. and Minnu G., 1998, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 18, 562-567 p.
- 57.** Margaglione M., Grandone E., Vecchione G., Cappucci G., Giuliani N., Colaizzo D., Celentano E., Panico S. and Minno G., 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, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 17, 2082-2087 p.
- 58.** Margaglione M., Minno G., Grandone E., Vecchione G., Celentano E., Cappucci G., Grilli M., Simone P., Panico S. and Mancini M., 1994, Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 14, 1741-1745 p.
- 59.** Morita H., Kurihara H., Tsubaki S., Sugiyama T., Hamada C., Kurihara Y., Shindo T., Oh-hashii Y., Kitamura K. and Yazaki Y., 1998, Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 18, 1465-1469 p.
- 60.** Nordenhem A., 2006, The fibrinolytic enzyme system: new markers of potential interest in cardiovascular disease, Karolinska Institutet, Stockholm, 1-41 p.
- 61.** Oğul E., 2002, Klinik Nöroloji, Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri, Bursa, 1-45 s.
- 62.** Oh C.K., Ariue B., Ablan R.F., Shaw B. and Cho S.H., 2002, PAI-1 promotes extracellular matrix deposition in the airways of a murine asthma model, Biochemical and Biophysical Research Communications, 294, 115-1160 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

63. Özdemir G., Özkan S., Uzuner N. ve Gücüyener D., 2006, Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk çok merkezli strok çalışması, Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 6, 31-35 s.
64. Rijken D.C. and Sakharov D.V., 2001, Basic principles in thrombolysis:regulatory role of plasminogen, Thrombosis Research, 103, 41-49 p.
65. Roest M., Schouw Y.T., Banga J.D., Tempelman M.J., Groot P.G., Sixma J.J. and Grobbee D.E., 2000, Plasminogen activator inhibitor 4G polymorphism is associated with decreased risk of cerebrovascular mortality in older women, Circulation, 101, 67-70 p. 18
66. Schulz U.G.R. and Rothwell P.M., 2003, Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies, Stroke, 34, 2050-2059 p.
67. Somay G., Topaloğlu P., Somay H., Aral Ö., Halaç G. and Bulkan M., 2006, Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes in different age groups: a hospital-based study, Turk. J. med Sci., 36, 23-29 p.
68. Srikumar N., Brown N., Hopkins P.N., Jeunemaitre X., Hunt S.C., Vaughan D.E. and Williams G.H., 2002, PAI-1 in human hypertension: relation to hypertension groups, American Journal of Hypertension, 15, 683-690 p.
69. Steins M.B., Padro T., Li C., Mesters R.M., Ostermann H., Hammel D., Scheld H.H., Berdel W.E and Kienast J., 1999, Overexpression of tissue-type plasminogen activator in atherosclerotic human coronary arteries, Atherosclerosis, 145, 173-180 p.
70. Su S., Chen S., Zhao J., Huang J., Wang X., Chen R. and Gu D., 2006, Plasminogen activator inhibitor-1 gene: selectin of tagging single nucleotide polymorphisms and association with coronary heart disease, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 26, 948-954 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- 71.** Tan N.C., Venketasubramanian N., Saw S.M and Lian H., 2002, Hyperhomocyst(e)inemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults, *Stroke*, 33, 1956-1962 p.
- 72.** Wiklund P., Nilsson L., Ardnor S.N., Eriksson P., Johansson L., Stegmayr B., Hamsten A., Holmberg D. and Asplund K., 2005, Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: Replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts, *Stroke*, 36, 1661-1665 p.
- 73.** Wiwanitkit V., 2006, Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphis and preeclampsia: an appraisal, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 10.1007, 1-6 p.
- 74.** Wong T.Y.H., Poon P., Szeto C.C., Chan J.C.N. and Li P.K.T., 2000, Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients, *Kidney International*, 57, 632-638 p.
- 75.** Ye R.D., Ahern S.M., Le Beau M.M., Lebo R.V. and Sadler J.E., 1989, Structure of the gene for human plasminogen activator inhibitor-2, *The Journal of Biological Chemistry*, 264, 5495-5502 p.
- 76.** Yılmaz E., Akar E. and Akar N., 2004, Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein tromboembolic patients with and without prothrombin 20210 G-A, *Turk J Haematol*, 21, 83-86 p.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Banu KÜÇÜKARABACI
Doğum tarihi ve yeri : 21.08.1977 ESKİŞEHİR
Uyruğu : T.C
Medeni Durumu : Evli
İletişim adresleri : banukucukarabaci@gmail.com

Eğitim Durumu

İlkokul : İkieylül İlköğretim Okulu ESKİŞEHİR
Ortaokul : Özel Yakındoğu Lisesi ESKİŞEHİR
Lise : Gazi Lisesi ESKİŞEHİR
Üniversite : Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji
Bölümü ANKARA
Yüksek Lisans : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ESKİŞEHİR
Yabancı Dil : İngilizce (ÜDS 70)

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Tıbbi Biyoloji Derneği

Yayımlar

Sözlü Bildiri : Küçükcarabacı B., Birdane A., Güneş H.V., Ata N.,
Başaran A., Timuralp B., Değirmenci İ.: Dilate
Kardiyomiyopati Hastalarda Anjiyotensin Dönüştürücü
Enzim (ACE) Geni I/D Polimorfizm Sıklığı ile Plazma
ACE konsantrasyonu İlişkisinin Araştırılması, 9. Ulusal

Tıbbi Biyoloji Kongresi 24-27 Kasım, 2005, Manisa,
Bildiri Kitabı Syf: 179.

Makale : Başaran A., Kkarabacı B., Ak A.: Alfa Sinklein ve
Parkinson, Sendrom Dergisi (Yayına kabul edildi.)

Bilimsel Etkinlikler

Burs :Kredi Yurtlar Kurumu Doktora Bursu
Katılan kurslar ve eğitim : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi
Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM) II.
Deneysel Hayvan alışmaları Temel Eğitim
Günleri Katılım Belgesi

