

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İSKEMİK İNMELERDE PLAZMA DOKU
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜNÜN ROLÜ

(THE ROLE OF TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR
AT ACUTE ISCHEMIC STROKE)

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdurrahman AKBAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU

TRABZON-2001

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER -----	I
KISALTMALAR -----	II
1-GİRİŞ ve AMAÇ-----	1-2
2-GENEL BİLGİLER-----	3-24
3-MATERYAL ve METOD-----	25-32
4-BULGULAR-----	33-45
5-TARTIŞMA-----	46-56
6-SONUÇLAR ve ÖNERİLER-----	57-60
7-ÖZET-----	61
8-İNGİLİZCE ÖZET-----	62
9-KAYNAKLAR -----	63-71

KISALTMALAR

SVH:	Serebrovasküler Hastalık
GİA:	Geçici İskemik Atak
RİND:	Reversible İskemik Nörolojik Defisit
BBT:	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT:	Tek Foton Emisyon Kompütirize Tomografisi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
AGÇO:	Abdomino Gluteal Çevre Oranı
t-PA:	Doku Plazminojen Aktivatörü
PAI-1:	Doku Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
AT-III:	Antitrombin-III
Pr-C:	Protein-C
Pr-S:	Protein-S
Lp(a):	Lipoprotein(a)
YMAK:	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
Tx A2:	Tromboksan A2
PG I ₂ :	Prostosiklin
EBF:	Epidermal Büyüme Faktörü
C4bP:	C4 bağlayan Protein
CRP:	C-Reaktif Protein
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diabetes Mellitus
AF:	Atrial Fibrillasyon
CBC:	Tam Kan Sayımı
EKG:	Elektrokardiyografi
IL-1:	İnterlökin-1
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
MMS:	Modifiye Methew Skalası

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), nöroloji pratiğinde en sık görülen hastalıklar grubudur. SVH'lar, ölüm nedenleri sıralamasında kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta gelir.¹ SVH'ların tanı, tedavi ve hayatta kalıp malul olan hastaların bakımı aşamasında, diğer hastalıklarla kıyaslandıklarında maliyetleri oldukça yüksektir.

Tanı aşamasında geçmişte çok güçlük çekilmesine rağmen, günümüzde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emisyon tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi invazif olmayan görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesiyle bu sorunlar tümüyle ortadan kalkmıştır. Difüzyon-perfüzyon MR gibi tanısız tetkiklerin gelişmesiyle SVH'ların dakikalar içinde erken tanısının artık mümkün olmasına rağmen, sağaltım alanında fazla bir ilerleme kaydedilememiştir. Bu nedenle SVH'larda yönelim sekonder korunma ve tedaviye doğru kaymıştır.

Pek çok etken SVH'a neden olabilirken, bazı kan protein bozuklukları da, başka risk faktörleri ile birlikte veya onlardan bağımsız olarak SVH'lara neden olduğu bilinmektedir. Sözü edilen kan protein bozukluklarının bir kısmı fibrinolitik sistem, bir kısımda koagülasyon sistemi ile ilgili bozukluklara yol açmaktadır. Fibrinolitik sistemle ilgili anormallikler daha çok ilerlemiş yaş, erkek cinsiyet ve ateroskleroz gibi faktörlerden etkilenirken,² koagülasyon sistemi ile ilgili anormallikler akkiz veya edinsel nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan aterotromboza yanıt olarak ortaya çıkan endojen doku plazminojen aktivatörü (t-PA) yüksekliği,³ antitrombin-III,⁴ protein C, protein S, heparin kofaktör-II, plazminojen eksikliği,⁵ homosisteinemi^{6,7} en bilinenleridir. t-PA antijen konsantrasyonları ile karotid arteriosklerozun korelasyon gösterdiği saptanmıştır.⁸ Bundan sonra yapılan pek çok çalışmada, t-PA'nın serebral ve sistemik tromboembolizmi önemli ölçüde artıran risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.^{3,9,10} Yaşlı popülasyonda^{3,9,11} ve özellikle genç iskemik inme kadınlarda¹⁰ t-PA, aterotrombotik olayların riskini artıran bağımsız risk faktörlerinden biridir.^{12,13}

İskemik inme ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdaki parametrelerle yapılmıştır. DM, HT, hiperlipidemi, obezite, sigara ve alkol kullanımı, ileri yaş, cinsiyet gibi risk faktörleri ile t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III'ün birarada incelendiği prospektif çalışma ile hem fibrinolitik sistem, hem de koagülasyon sistemini bir arada değerlendirmeye aldık.

Çalışmamızın amacı akut iskemik inmeli olgularda t-PA, Protein-C, Protein-S, Antitrombin-III seviyelerinin bilinen diğer risk faktörleriyle birlikte; inme şiddeti, lezyon volümü ve klinik gidişle aralarındaki ilişkinin prospektif olarak araştırılmasını içermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Hastalıklar

Beyin damarlarının travma dışı bir nedenle, tıkanması ya da yırtılması sonucu ortaya çıkan iskemik veya hemorajik beyin damar hastalıklarına serebrovasküler hastalık (SVH); ya da inme denilmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) inmeyi; serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı olarak, hızla gelişen klinik bulguların yirmidört saatten daha uzun sürmesi veya ölümlü sonuçlanması olarak tanımlamaktadır.¹⁴

İnme, kanserler ve koroner arter hastalıklarından sonra dünyada üçüncü sırada ölüm nedenidir. Ayrıca ölümün yanısıra, işgücü kaybı ve büyük miktarlarda sağlık harcamalarına neden olan önemli bir ekonomik sorundur.¹

Serebral kan akımında ani ve çok kısa süreli bir azalma senkopa neden olurken, daha uzun süreli azalma hipoksik ensefalopati veya serebral infarktlara neden olmaktadır. SVH'lar nedenlerine göre iki grup altında incelenebilir.

1. İskemik serebrovasküler hastalıklar
2. Hemorajik serebrovasküler hastalıklar

İskemik SVH'lar seyirlerine göre üç gruba ayrılırlar:

1. Geçici iskemik atak (GİA) ve Reversible İskemik Nörolojik Defisit(RİND)
2. İlerleyici inme
3. Yerleşmiş inme

GİA genellikle 5-15 dk süren ve 24 saat içinde tamamen düzelen geçici fokal nörolojik defisitlerdir. 24 saatten daha uzun süren ancak, üç haftadan daha kısa süre içinde klinik olarak tamamen düzelen olgular ise **RİND** olarak tanımlanır. Nörolojik defisitini ani başlamasına rağmen bulguların saatler veya günler içinde yerleşmesine **ilerleyici inme** denir. 6 saatten daha kısa sürede nörolojik bulguların tam olarak yerleştiği klinik tabloya ise **yerleşmiş inme** denir.¹⁵

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası SVH'lardan ölüm oranı, erkeklerde 40-250/100.000, kadınlarda 20-160/100.000 dir.¹⁶ SVH'lara bağlı olarak ortaya çıkan ölüm oranları ırklar arasında farklılık gösterirler. Ölüm oranı Amerikalı zencilerde beyazlara göre 2.5 kat daha fazladır. İngiltere ve Gallerdeki Hintli azınlıklarda ülkenin geneline göre, %53 daha fazla ölüm oranı mevcuttur.¹⁷ Tüm ülkelerde yapılan istatistiklerin ortak noktası erkeklerde ve ileri yaşlarda ölüm riskinin artmış olmasıdır. İnme prevalansı, yaşla birlikte artış gösterir. İnmeli hastaların %75'i 65 yaşın üzerindedir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonyada ise 20/1000 dir.¹⁸ İnme insidansı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve yaşlara göre 55-64 yaşları arasında yıllık inme insidansı 1.7-3.6/1000, 65-74 yaşları arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaşından sonra 13.5-17.9/1000 olarak tespit edilmiştir.¹⁹ Kadınlarda 55-64 yaşları arasında inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır.²⁰ 45 yaşın altında görülen inmeler, tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturur. 15-45 arası inme insidansı 10/100.000 olarak saptanmıştır. 15 yaşından önce travmatik olmayan ve perinatal dönem dışındaki inme insidansının 2.7/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.^{17,21} Ülkemizde ise inme prevalansı ve insidansı hakkında sağlıklı veriler yoktur.

Genel popülasyon çalışmalarında iskemik inmelerin, tüm SVH'nın %80-90'ını oluşturduğu görülmektedir. Ancak 45 yaşından önceki hemorajik inmeler, tüm SVH'nın %45 ini oluşturmaktadır.²² 15 yaşından önce ise hemorajik ve iskemik inmelerin oranları birbirlerine yakındır.²³

İskemik inmelerin etiyolojisinde ateroskleroz %27-43, kardiyojenik emboli %22-33 oranında bulunmaktadır.^{15,23} Laküner infarktların oranları ise %13-20 arasında değişmektedir.²³

Son on yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, özellikle kadınlarda olmak üzere, inmeye bağlı ölüm oranlarında azalma olduğunu göstermektedir.^{16,19} Klag ve arkadaşlarının 1989 yılında ABD'inde yaptıkları bir çalışmada, bu yüzyılın başlarından 1960 lı yıllara kadar inmeye bağlı ölümlerde %1, 1970 li yıllarda %5, 1970 sonrasında %50 azalma olduğunu göstermişlerdir.²⁴ Alperovitch ve arkadaşları 1968-1982 yılları arasında, Fransada her iki cins ve tüm yaş gruplarındaki ölüm

oranlarında %30 dan fazla azalma olduğunu saptamışlardır.²⁵ İyi yöndeki bu gelişmeler; hipertansiyonun etkin kontrolü ve tanısal tetkiklerin gelişmesiyle paralellik gösterirken, tedavi usüllerinde ve yoğun bakım şartlarındaki gelişmeler de buna katkı sağlamıştır.

2.1.1. İskemik SVH'larda Risk Faktörleri

Günümüze kadar yapılan analitik epidemiyolojik araştırmalar ile inmeye ait bazı risk faktörleri saptanmıştır. Risk faktörlerinin saptanması sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından çok önemlidir. Risk faktörlerini analiz eden WHO'nun "Task Force" grubu, önemli inme risk faktörlerini coğrafi dağılımına göre belirlemiştir.²⁶ Kişilerde bir veya daha fazla risk faktörünün bulunması mutlaka inme gelişeceği anlamına gelmez. Bu durumun tersine olarak bilinen risk faktörlerinin yokluğu da inme gelişmeyeceği anlamı taşımaz. Ancak risk faktörlerinin varlığında inme gelişme olasılığının artacağı tartışılmaz bir konudur. Bu nedenle risk faktörlerinin saptanarak ortadan kaldırılması, inmenin önlenmesinde ve tedavi yollarının bulunmasında ilk adımı oluşturur.

Tablo I: İskemik İnme İçin Risk Faktörleri

(Amerikan Kalp Birliği, 1997 konferans tutanakları, Stroke. 1997;28:1507-1517)

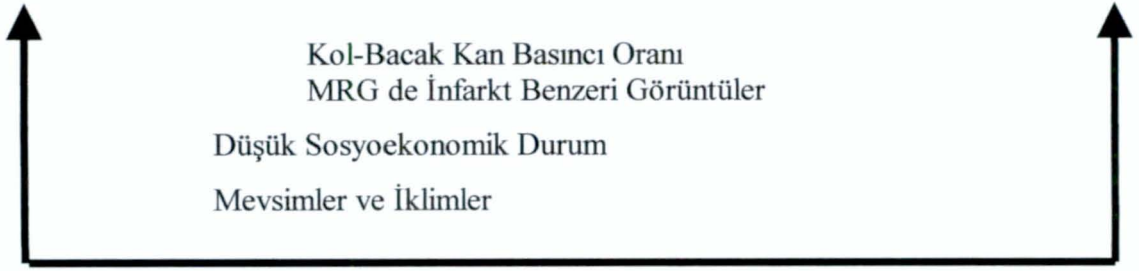
I- İyi Kanıtlanan Risk Faktörleri

- Hipertansiyon
- Kalp Hastalıkları
 - Atrial Fibrilasyon
 - İnfektif Endokardit
 - Mitral Stenoz
 - Geniş Miyokard İnfarktüsü
- Sigara Kullanımı
- Sickle cell hastalığı
- Aseptomatik Karotid Stenoz
- Diabetes Mellitus

Hiperhomosisteinemi
Sol Ventrikül Hipertrofisi
İleri Yaş
Hereditör/ailevi faktörler
İrk
Coğrafi Konum

II- Daha Az Kanıtlanan Risk Faktörleri

Yükselmiş Kan Kolesterol ve Lipidleri
Kalp Hastalıkları
Kardiyomyopati
Segmental Duvar Hareket Anormallikleri
Nonbakteriyal Endokardit
Mitral Anuler Kalsifikasyon
Mitral Valv Prolapsusu
Spontan Ekokardiografik Bozukluklar
Aort Stenozu
Patent Foramen Ovale
Atrial Septal Anevrizma
Oral Kontraseptif Kullanımı
Alkol Kötü Kullanımı
Madde Bağımlılığı
Fiziksel İnaktivite
Obezite
Yükselmiş Hematokrit
Diyetle İlgili Faktörler
Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci
Akut Stres
Migren
Hiperkoagülabilité ve İnflamasyon
Fibrin Şekillenmesi ve Fibrinolizis
Fibrinojen
Antikardiolipin Antikorlar
Genetik ve Edinilmiş Hastalıklar
Subklinik Hastalıklar
İntimal Medial Kalınlaşma
Aortik Ateroma



2.2. Tromboz Patogenezi

2.2.1. Vasküler Zedelenme

İntravasküler trombozisten korunma, normal kan damarı ve belirli plazma proteinleri, trombositler, fibrin formasyonu ve fibrinolizis arasındaki karşılıklı denge ile sağlanır. Protein C, protein S, AT-III gibi plazma proteinleri ve vasküler endotelial hücreler arasındaki etkileşimler, tromboz için önemli bir engeldir. Anahtar glikoprotein olan trombomodulin, endotelial yüzeyde oluşur ve K vitamini bağımlı plazma glikoproteini, protein C aktivasyonunu artırır. Bir başka doğal antikoagülan protein S, protein C kompleksini aktive ederek hızla, aktif faktör V ve faktör VIII'i azaltır. Protein C'nin plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'i bloke ederek aktive olması, dolaylı fibrinolitik etki yaratabilir. Protein S, plazmada hem aktif (serbest) hem de inaktif (C4 bağlı protein) olarak bulunur. Bir glikozaminoglikan olan heperan, normal endotelial yüzeyde yaygındır. Heperan, AT-III ile bağlanabilir. Endotelial heperanla bağlanan AT-III, hızla pıhtılaşma enzimi trombininötrale eder. AT-III bir yandan da, Faktör X ve diğer protrombotik serin proteazlarını aktive eder.⁴

Vasküler endotelial hücreler, aynı zamanda trombosit adhezyon ve agregasyonunu inhibe ederler. Endotel; lokal zedelenme, inflamasyon ve diğer trombojenik stimuluslarla aktive olunca, PGI₂ salgılanarak vazodilatasyon oluşur ve trombosit tıkaç formasyonu inhibe olur. Uygun koşullarda doku plazminojen aktivatörü (t-PA) sentez ve salınımı yoluyla lokal fibrinoliz başlar.²⁷

Genellikle tromboza karşı bir engel olan, normal vasküler endotel zedelenildiğinde, tromboz için potent bir stimulus özelliğini kazanır. İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF) gibi inflamasyon mediyatörleri ve immün

kompleksler, endotelial hücrelerin doku faktörü sunumunu artırır. Pıhtılaşma faktörlerinin bağlanma yerlerini açığa çıkarır ve trombomodulin sunumunu alt düzeylerde regüle eder. Daha şiddetli zedelenmeyle birlikte endotel hücreleri vasküler yüzeyden kaybolabilir. Bu koşullarda karotid veya vertebral arterde aterosklerotik plak rüptürü, mural trombüs formasyonunun oluşturduğu trombojenik yüzeyi ortaya çıkarabilir. İntravasküler pıhtının son boyutu, çevredeki sağlam endotelin antitrombotik potansiyeli ile belirlenir. Benzer olaylar serebral arteriyoller ve kalpte de görülebilir. Trombositler ve fibrin, hızla vasküler zedelenme bölgesinde toplanarak arteriyel oklüzyona yol açabilir.²⁸

2.2.2. Azalmış Kan Akımı

Azalmış serebral kan akımı; ağır karotid stenozu, konjestif kalp yetmezliği veya artmış kan viskozitesi durumlarında görülür. Pek çok klinik çalışma geçici iskemik atak (GİA) ve inme olgularında kan viskozitesi bozukluğunu göstermiştir. Fakat yüksek kan viskozitesinin trombosit veya koagülasyon aktivasyonu ile ilişkisi belirsizdir. Ateroskleroz, kardiyak yetmezlik veya koagülasyon anormallikleri de kan viskozitesi artışına yol açabilir.²⁹ Ayrıca; azalmış kan akımı AT-III ve/veya protein C gibi inhibitörlerin azalmasına da neden olur ve pıhtılaşma faktörlerinin aktive olması ile sonuçlanır.

2.2.3. Pıhtılaşma Faktörlerinin Aktivasyonu

Protrombin veya faktör X gibi pıhtılaşma proteinleri normal koşullarda dolaşımında aktif değildir. Cerrahi girişimler, infarkta bağlı doku nekrozu, malignite, infeksiyon ile IL-1, TNF gibi trombojenik stimuluslar ve inflamatuvar reaksiyonlar tromboz olasılığını artırır. Değişik stimuluslara akut ve kronik yanıtlar, pıhtılaşma proteinlerinin plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir. Epidemiyolojik çalışmalar, fibrinojen ve faktör V'in yüksek konsantrasyonları, faktör VIII koagülasyon aktivitesi ve faktör VII'nin inme için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu faktörlerin iskemik beyin infarktlarındaki rolleri ise belirsizdir.⁵

2.2.4. Fibrinolitik Bozukluklar

Serebrovasküler olay geçiren hastalarda fibrinolizin baskılanmasıyla tromboz olasılığı artabilir. Freinberg ve arkadaşları, akut strokta dört hafta için, endojen fibrinolitik aktivitenin inhibe olmasına karşın trombin aktivitesinin arttığını göstermiştir.³⁰ Fibrinolitik aktivitenin azalması, sıklıkla, PAI-1 düzeylerinin artması sonucu gerçekleşir. Yeni tanımlanan aterojenik lipoprotein(a) [Lp(a)]'nın, in vitro olarak fibrinolizi inhibe ettiği gösterilmiştir.³¹ Lp(a) plazminojene benzer yapı gösterir ve fibrinolitik enzim olan plazminin prekürsörüdür. Lp(a)'nın endotel hücrelerden PAI-1 salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Lp(a) bundan başka, fibrine veya vasküler endotel hücreleri yüzeyine bağlanma konusunda plazminojenle yarışarak fibrinolizi inhibe eder. Lp(a) düzeylerinin, serebrovasküler hastalıklarda seçilmiş hasta gruplarında yükseldiği bilinmektedir.³¹

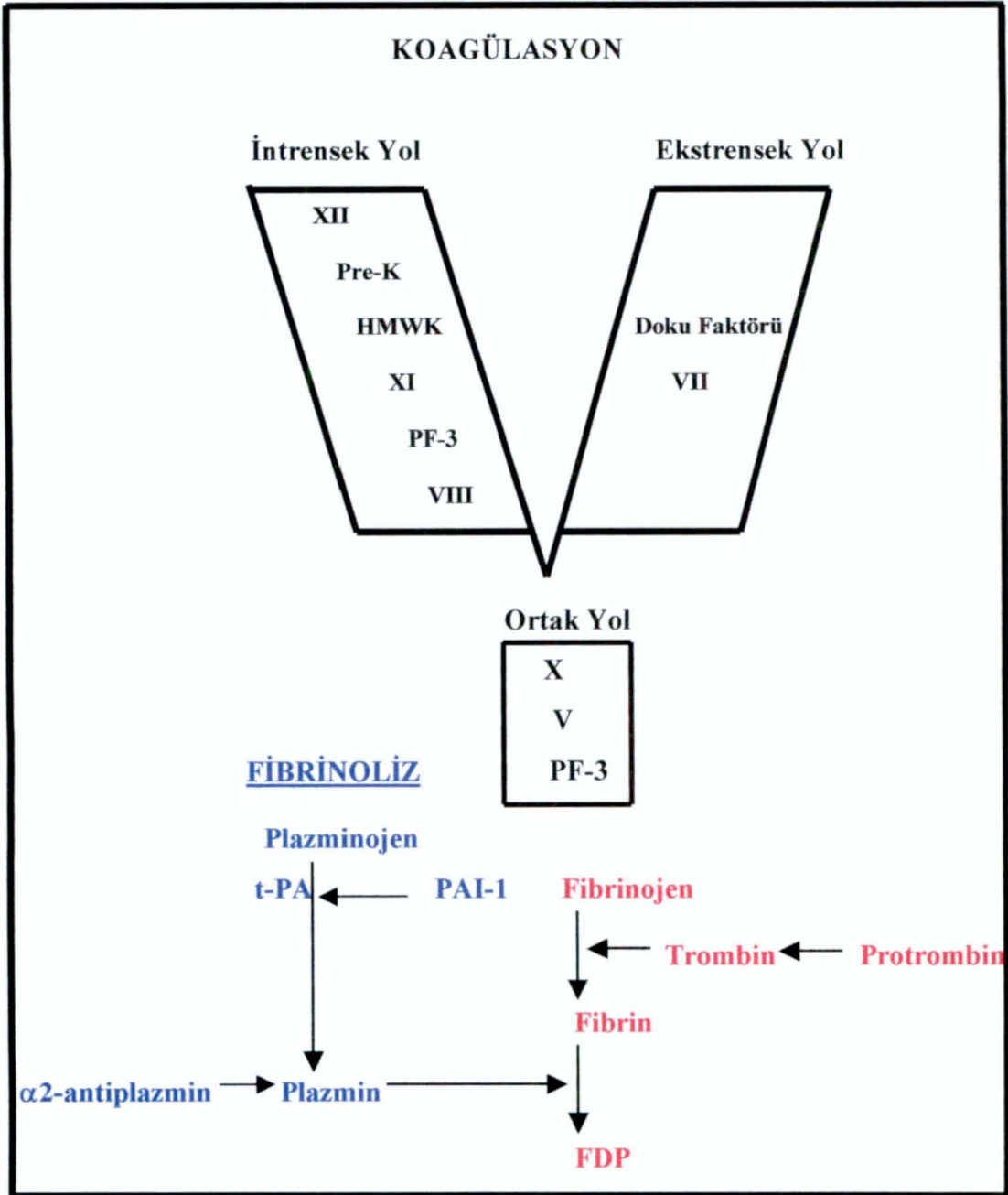
2.2.5. Trombosit Reaktivitesinin Artması

Arteriyel trombozun trombosit aktivasyonunu gösteren spesifik laboratuvar testleri yoktur. Ciddi periferik aterosklerozda trombosit-vasküler yapı etkileşimlerinin varlığı, trombosit fazlalığı ve idrarda vasküler prostoglandinlerin artışı ile gösterilmiştir. Belirgin trombosit reaktivitesi, akut inmeli ve GİA'lı hastalarda da bulunur. Hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda trombosit reaktivitesinin artışı, epinefrin gibi trombosit agregasyon duyarlılığını gösteren testlerle araştırılmıştır. Pek çok çalışma esansiyel trombositeminin, inmeyle birlikte miyoloproliferatif hastalıklarda da bulunduğunu kanıtlamıştır.³¹

2.3. Koagülasyon

Pıhtılaşma süreci, enzimatik aktivasyon reaksiyonları dizisidir. Bu kompleks sistemin üç anahtar reaksiyonu vardır.

1. İntrensek ve ekstrinsek yollardan faktör Xa'nın meydana gelmesi
2. Protrombinden trombin oluşumu
3. Fibrinojenin fibrine dönüşmesi



Şekil 1. Koagülasyon ve Fibrinolizis

HMWK: Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen, Pre-K: Prekallikrein

PF-3: Platelet Faktör-3, FDP: Fibrin Yıkım Ürünleri

Hemostatik sistemin primer fonksiyonu, fibrinojeni fibrine çevirmektir. Bunun için önce faktör X'un aktive olması, daha sonra da protrombini trombine çevirecek ana maddelerin oluşumu gereklidir. Faktör X biri ekstrensek, diğeri de intrinsek olmak üzere iki ayrı yoldan aktive olabilir (Şekil1).

2.3.1. İntrensek Sistem

Kan akımının azaldığı veya subendoteliyal kollajenin açığa çıktığı durumlarda intrinsek yol, devreye girer. İntrensek yol, faktör XII, XI, IX, VIII ve X dışında prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (YMAK), Ca^{+2} ve trombosit fosfolipidlerini kapsar. Bu yol prekallikrein, YMAK, faktör XII ve faktör XI'in negatif yüklü aktifleyici bir yüzeyle karşılaştıkları '**kontakt faz**' ile başlar.

Bu süreçte aktive faktör XII bir enzim gibi davranarak, faktör XI'i aktif duruma geçirir. Aktive olmuş faktör XI, Ca^{+2} varlığında, faktör IX'u etkiler. Aktifleşmiş faktör IX, faktör VIII, fosfolipidler ve Ca^{+2} iyonu ile reaksiyona girerek makromoleküler bir kompleks oluşturur. Bu sırada gerekli olan fosfolipidler trombositler tarafından sağlanır. Aktive faktör IX, faktör VIII, fosfolipid ve Ca^{+2} iyonlarının etkileşimiyle meydana gelen ürün, faktör X'u aktifleştirme gücüne sahiptir. Aktive faktör X'un protrombini trombine çevirme hızı, trombotik fosfolipidler, faktör V ve Ca^{+2} tarafından artırılır.^{4,5}

2.3.2. Ekstrensek Sistem

2.3.2. Ekstrensek Sistem

Doku hasarında, doku faktörünün salınımı ile ekstrensek yol işlemeye başlar. Kollajen ve bazı yağ asitlerinin doku faktörünü aktive edebileceği in vitro deneylerle gösterilmiştir. Aktifleşmiş doku faktörü, faktör VII'yi, aktive faktör VII Ca^{+2} varlığında, faktör X'u aktifleştirir. Bu yol faktör VII, faktör X ve Ca^{+2} 'u kapsar ve faktör Xa'nın salınımı ile sonuçlanır.^{4,5}

Trombin

Pıhtılaşma sürecinde trombin oluşumu fibrinojeni fibrine çevirir ve faktör XII'yi aktive eder. Trombin ayrıca, faktör VIII ve faktör V'i etkileyerek intrinsek pıhtılaşma sisteminde ara kompleks aktivitelerini artırır ve trombositleri kümeleştirir. Buna ek olarak, trombinin plazminojeni doğrudan aktifleştirme yeteneği vardır.

Fibrin

Trombinin etkisi ile fibrinojen molekülünden, önce düşük molekül ağırlıklı peptidler ayrılır ve geriye fibrin monomeri kalır. Daha sonra bu monomerler hidrojen bağları ile polarize olarak fibrin polimeri oluşur.

Pıhtılaşma olayında, trombositlerin damar duvarına adhezyon ve agregasyonları pıhtılaşmayı başlatır. Normal yapısını koruyan endotel duvarına trombositler yapışmazlar. Endotelde ateroskleroz veya başka nedenlere bağlı zedelenme meydana gelirse trombositler etkilenen bölgede toplanırlar. Bu olayda fizyolojik amaç damarda daralma ile kanamayı durdurmak ve kan pıhtılaşması ile damardaki zedelenmeyi kapatmaktır. Trombositler, hem vazokonstriksiyon sağlayan hem de agregasyon ve pıhtılaşmaya yol açan fizyolojik mediatörleri taşırlar. Kümeleşme ve yapışma olayı ile birlikte bu maddeler serbest bırakılır. Bunlardan adozin difosfat (ADP) ve tromboksan A₂ (Tx A₂) trombosit yapışma ve kümelenmesini artırırken diğer prostoglandinler vazokonstriksiyon yapar.^{5,27}

Normal koşullarda adhezyon - agregasyon olayı kandan ve zedelenen damar dokusundan gelen antiagregan fibrinolitik aktivite ile dengelenmiştir. Antiagregan ve fibrinolitik aktiviteyi sağlayan maddelerden en önemlisi damar endotelinden gelen prostasiklin (PG I₂)'dir. Damar duvarı zedelenmesi PG I₂'nin hızla sentezine yol açar. Böylece trombositlerin damar duvarına yapışması ve agregasyonları inhibe edilmiş olur. PG I₂ ayrıca, güçlü bir vazodilatatör etki sağlayarak kan akımını hızlandırır. Bu şekilde Tx A₂ ile antagonist fizyolojik etki ortaya çıkmış olur. PG I₂'nin antiagregan etkisi, trombositlerdeki adenil siklazın aktivasyonu ile hücre içi siklik AMP düzeyinin artışına bağlıdır.

Normalde agregan-antiagregan etkileşim denge içerisindedir. Bu denge, ateroskleroz sonucu damar endotelinde ortaya çıkan belirgin ve uzamış bir zedelenmede, trombosit agregasyonu lehine döner. Trombosit kümeleşmesi geri dönüşsüz bir döneme geçerek pıhtı oluşur.^{4,5} Pıhtı gelişiminde kandan ve zedelenen dokudan gelen pıhtılaşma faktörlerinin birleşmesi fibrin oluşumunda önemli bir aşamadır.⁴

2.3.3. Koagülasyonun Doğal İnhibitörleri

Antitrombin - III

Antitrombin-III (AT-III), insan plazmasında ortalama olarak 196 mg/dl konsantrasyonunda bulunan bir alfa-2-globulindir. Karaciğerde sentezlenen AT-III, 58.000 dalton molekül ağırlığındadır. 424 aminoasitten oluşur. Molekülün %15'ini karbonhidratlar meydana getirir. AT-III geni kromozom (1q23-q25) üzerindedir. AT-III'ün insandaki yarılanma süresi 2.6-3.8 gün arasındadır.^{4,5} AT-III, serpin grubu olarak adlandırılan serin proteaz inhibitörlerinden biridir. Serpinler içinde alfa-1 proteinaz inhibitörü, heparin kofaktör II, alfa-1-antikemotripsin, compleman-1 inhibitörü ve alfa2-antiplazmin de yer alır.²⁷

Heparin bağlanan bölgeleri olan AT-III hemostaz dengesinde önemli rolü olan doğal antikoagülan bir proteindir. AT-III'ün başlıca etkisi, koagülasyonda rol oynayan serin proteazların inaktivasyonudur. Bir yaralanma durumunda, yaralanma bölgesinde pıhtılaşma olayı ortaya çıkar. Pıhtılaşma olayı tamamlandıktan sonra koagülasyonun durdurulması ve koagülasyon faktörlerinin inhibe edilmesi gereklidir. Koagülasyona yol açan serin proteazlar inaktive edilmezlerse tromboz gelişimi sürer.⁴ Pıhtılaşma sırasında damar yüzeyinden salınan heparine benzer moleküller, serin proteaz oluşumunu fizyolojik olarak düzenler. AT-III'e 1:1 oranında heparin bağlanması ile inhibitör etki 1000 kat artar. AT-III trombine bağlanınca inaktif bir kompleks oluşur. AT-III, plazmin ve kallikrein gibi, faktör IXa, Xa, XIa ve XIIa'yı bağlar ve kompleks oluşumu dengeye erişilince durur.^{3,5} İnhibe olan toplam trombin miktarının %82,5'i AT-III ile kompleks oluşturur. Trombinin %8'i alfa2-makroglobine bağlanır ve yaklaşık %9,5'i fibrin pıhtısına geçer. AT-III heparin ile

kompleks oluşturduğunda pıhtılaşma enzimlerinin inaktivasyon hızında önemli bir artış olur.⁴

Trombin, AT-III'ün kalıntılarına bağlanırken, heparin lizin kalıntılarına yapışır. Heparinin AT-III'e bağlanmasından sonra antikoagülan aktivite artar.⁴ Buna ek olarak, AT-III endotel yüzeyindeki heparin benzeri maddeler ile kompleks oluşturunca, proteazları inhibe edici etkisi güçlenir. AT-III endotel yüzeyine ve ekstravasküler bölüme dağılarak dolaşımdan uzaklaştırılır. AT-III molekülünün alfa-trombin ile yaptığı kompleks, hepatositler üzerindeki reseptörler tarafından dolaşımdan temizlenir.

Hepatositler üzerinde AT-III molekülünün dolaşımdan temizlenmesinde rol oynayan ve serpin reseptör-1 adı verilen bağlanma bölgeleri bulunduğu gösterilmiştir.²⁷

Pıhtılaşma enzimlerinin fizyolojik inhibitörü olan AT-III'ün konjenital eksikliği ilk kez 1965 yılında Egeberg ve arkadaşları tarafından Norveç'te bir ailede tanımlanmıştır.⁴ Otozomal dominant geçiş gösteren konjenital AT-III eksikliği prevalansı 1/2000-5000'dir. Bildirilen olgularda AT-III aktivitesi normalin %40-60'ı kadardır.^{4,27,28} AT-III'ün çok düşük değerlerinin hiç görülmemesi, homozigot AT-III eksikliğinin intrauterin yaşama uyumsuz olmasıyla açıklanmaktadır.^{4,7,28}

Gerçek AT-III eksikliğinde, hem AT-III aktivitesinde hem de molar konsantrasyonda azalma görülür. Normal AT-III konsantrasyonu olan biyolojik aktivitesi düşük olgular da tanımlanmıştır.²⁷ Venöz tromboz saptanan 45 yaşın altındaki hastalarda, AT-III eksikliği görülme sıklığı %4-6 olarak bildirilmiştir.²⁷ Bu olgularda, genellikle aile öyküsü vardır. AT-III eksikliğinde esas olarak, serebral, mezenterik ve renal venöz sistemde tekrarlayan tromboembolik ataklar ortaya çıkar ve heparin tedavisine direnç vardır. Belirtilen durumlarda pulmoner emboli komplikasyonu fatal olabilir.^{28,32} Edinsel AT-III eksikliği L-asparajinaz, östrojen ve heparin tedavisi ile oluşabilir. Karaciğer hastalığı olanlarda ve prematürelde de edinsel AT-III eksikliği gelişebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon ve cerrahi girişimlerin AT-III tüketimini artırabileceği gösterilmiştir. İnflamatuvar barsak

hastalıkları ve nefrotik sendromun da AT-III eksikliğine yol açabileceği bildirilmiştir. Edinsel AT-III eksikliğinde AT-III düzeyleri konjenital formdan daha düşük düzeylere inebilir.^{4,7,28}

Protein C

K vitaminine bağlı prokoagülan inhibitör olan protein C, ilk kez 1960 yılında Mammen ve arkadaşları tarafından, otoprotrombin II-A olarak tanımlanmıştır. Protein C adı Stenflo tarafından verilmiştir.^{4,29,32}

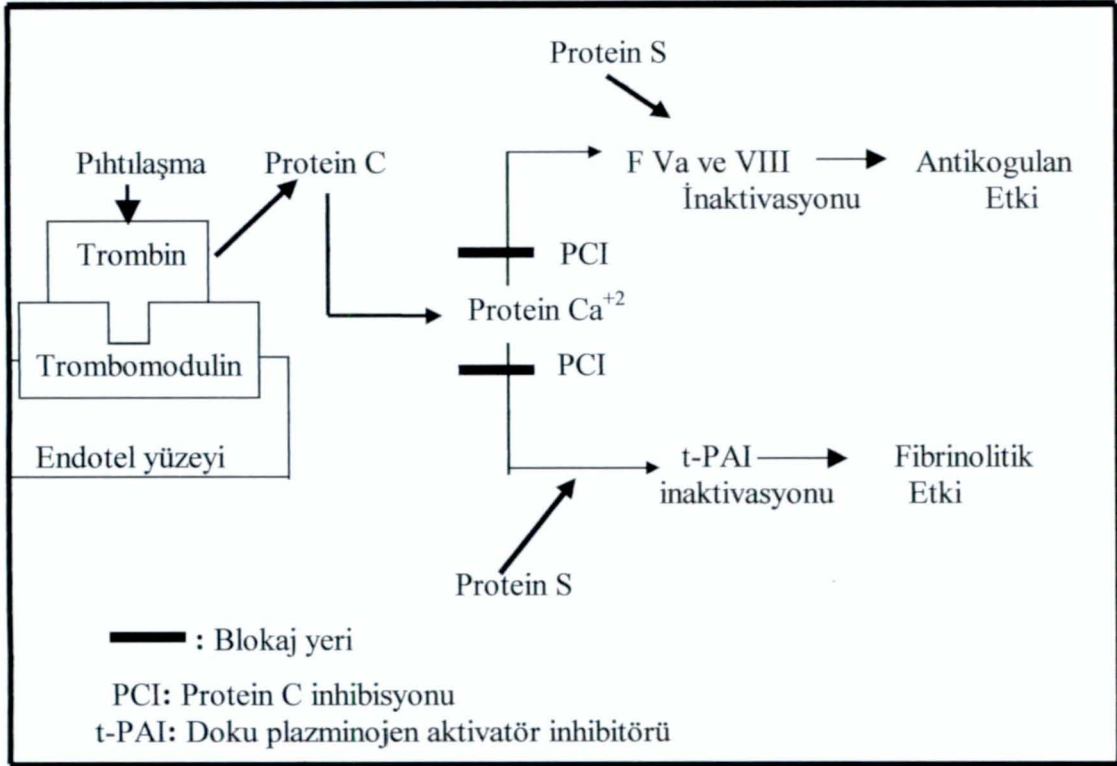
Protein C, molekül ağırlığı 62.000 dalton olan iki zincirli bir glikoproteindir ve hepatositlerden salgılanır. Her iki zincir birbirine disülfid bağları ile bağlanmıştır. İnsanlarda plazmadaki inaktif formun normal konsantrasyonu $4.8 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ ' dir. Protein C'nin bu konsantrasyon değeri $\%100 \pm 30$ olarak da tanımlanabilir.^{27,29,32}

Protein C konsantrasyonu sağlıklı infantlarda erişkinlerden daha düşüktür. Dört yaşındaki bir çocukta protein C konsantrasyonunun normal erişkin düzeyine ulaşması beklenir.^{4,30}

Protein C'nin antikoagülan etkisinin oluşması için aktive olması gerekir. Protein C'nin aktivatörü trombindir. Endotelial yüzeyde trombin-trombomodulin kompleksi oluşması protein C'yi aktive eder (Şekil 2). Protein C aktivasyonu için gereken kofaktörlerden biri trombomodulindir. Ağırlığı 74.000 dalton olan glikoprotein yapısındaki bu protein, sadece endotel hücrelerinde yer alır. Trombomodulin, trombine bağlı protein C'yi aktive etmenin yanında trombin-trombomodulin kompleksi oluşturarak pıhtılaşma fonksiyonlarını bozar. Hızlı protein C aktivasyonu için kalsiyuma gerek vardır. Kalsiyum iyonları varlığında bu aktivasyon hızı, yalnız trombinle uyarmaya göre 3000 kat daha fazladır.^{4,29-31}

Faktör Va'nın hafif zinciri, trombomodulin gibi trombin ile bağlanarak protein C aktivasyonu için kofaktör aktivitesi gösterir. Faktör Va, düşük konsantrasyonlarda protein C aktivitesini artırırken yüksek konsantrasyonlarda aktivasyonu engeller. Faktör Va'nın, düşük konsantrasyonda iken protein C'yi artırma

yeteneği, yüksek konsantrasyonlardaki azaltma yeteneğinden 20 kat daha azdır ve bu fonksiyon için kalsiyuma gerek yoktur.^{29,30}



Şekil 2 : Protein C ve S'nin etki mekanizması

Trombin-trombomodulin kompleksi, AT-III tarafından fizyolojik konsantrasyonda hızla nötralize edilir. Mikrosirkülasyonda kanla temas eden endotel yüzey alanı, büyük damarlardakinin yaklaşık 1000 katıdır. Bu durumda trombomoduline bağlı protein C aktivasyonunun büyük kısmı mikrosirkülasyonda gerçekleşir. Trombomodulin, akciğerlerde yüksek konsantrasyonda bulunur. Trombomodulin, çok sayıda trombin bağlayan endotel yüzey molekülleri içinde elde edilebilen tek moleküldür. Endotel hücreesindeki trombin reseptörleri mikrosirkülasyonda trombosit aktivasyonunu düzenlemede önemli bir rol oynar. Kan akımı yavaşlayınca trombinin mikrosirkülasyona taşınması gecikir ve protein C aktivasyonu engellenir.^{29,30}

Protein C, aktive faktör V ve faktör VIII'i parçalayarak antikoagulan etki gösterir. Protein C'nin belirtilen plazma faktörlerini inaktive etme hızı, ortamdaki fosfolipid ve kalsiyumla yaklaşık 50 kat artış gösterir. Protein S bu reaksiyonlarda kofaktör görevi yapar. Faktör Xa, trombotik yüzeyde faktör Va'yı inaktivasyondan korur. Protein C, mononükleer lökosit ve trombositlerden salınan bir plazminojen aktivatör inhibitörünü nötralize eder ve bu madde ile kompleks oluşumunu engelleyerek fibrinolitik etki oluşturur. Protein S, gerek pıhtının eritilmesinde ve gerekse trombositlerden salınan plazminojen aktivatör inhibitörünün nötralize edilmesinde protein C için bir kofaktördür.^{4,29,30,32}

Suzuki ve arkadaşları, 1983 yılında aktif protein C'ye 1:1 oranından bağlanarak kompleks oluşturan heparine bağımlı bir protein C inhibitörü tanımlamıştır. Daha sonra plazmada heparine bağımlı olmayan ve önemli bir aktif protein C inhibitörü olan, alfa -1-antitripsin bulunmuştur.^{4,27,29,31}

Protein S

İlk olarak Discipio tarafından 1977 de tanımlanan protein S, K vitaminine bağlı, 70.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Protein S hepatosit ve megakaryositlerden sentezlenir. Plazmadaki protein S'nin %50'si serbest durumda, %50'si ise C4 proteinine bağlı olarak bulunur.^{4,27,33,34}

Protein S, faktör Va ve VIIIa'nın inaktivasyonunda protein C'nin kofaktörüdür. Trombosit alfa granüllerindeki faktör V'in inaktive edilmesi sırasında da protein C gereklidir. Protein S buna ek olarak, protein C'nin fibrinolizisi hızlandırma işinde de kofaktör olarak işlev görür.³⁵

Protein S'nin yapısı:

Protein S'nin dört ana bölümü vardır.

1. Gama karboksi glutamik asid bölgesi: K vitaminine bağlıdır. Bu bölge bağladığı kalsiyum iyonları ile stabilleşir ve negatif yüklü fosfolipid membranlara yüksek afiniteyle bağlanır.

2. Trombine duyarlı bölge: Disülfid köprüsü içeren bu bölgedeki iki peptid bağı, trombin ile proteolizise duyarlıdır. Bu bağlar trombin ile çözüldükten sonra, kalsiyum iyonlarına afinite azalarak protein S'in negatif yüklü fosfolipid membranlara bağlanma hızı düşer ve aktive protein C kofaktörü olarak aktivitesi kaybolur.

3. Epidermal büyüme faktörü benzeri (EBF) bölge: Bu bölge dört EBF öncül proteini ile homolog olan dört farklı alan içerir. Kalsiyum bağlanması EBF benzeri alanların stabilizasyonu, şekillenmesi ve protein S ile C4bP interaksyonu için önemlidir. Belirtilen alanlar protein S ve aktive Pr-C ile birlikte fosfolipid yüzeyde inaktivasyona girer.

4. Seks hormonu bağlayıcı globulin homolog bölgesi: Bu bölge, steroid bağlayıcı proteinlerin homologu olmasına karşın steroid bağlama özelliğine sahip değildir. C4bP, bu bölgedeki bir disülfid halkada yerleşmiştir.³³ C4bP; yedi alfa ve bir beta zincirden oluşan örümcek benzeri bir yapıya sahiptir. Her alfa zinciri, bir aktive C4 bağlayıcı bölgeye sahiptir. C4, C4bP'ye bağlanınca, C4bC2q kompleksi veya geleneksel kompleman yolunun C3 ve C2a doğal prosedürü ile parçalanır. Tek olan beta zincirine ise yalnızca protein S bağlanır. C4bP kompozisyon ve protein S bağlama yönünden heterojendir ve vitamin K'ya bağımlıdır. C4bP'in protein S yoluyla fosfolipid membranlara bağlanması, hücre yüzeylerine yakın bölgelerdeki kompleman aktivasyonunun kontrolü için alternatif bir yol olabilir. Kompleman aktivasyonu sırasında salınan anaflatoksin ile lökosit göçü olmakta, lökosit proteazları salınmakta ve pıhtılaşma kontrolü bozulabilmektedir. Bu yolla hücre yüzeylerinde kompleman sisteminin inhibisyonu yoluyla koagülasyon stimüle edilmektedir. Protein S ile C4bP ilişkisi, pıhtılaşma ve kompleman regülatörleri arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Akut faz proteini olan C4bP düzeyi inflamasyon sırasında normalin dört katına ulaşabilir.^{33,34}

Serum amiloid P komponenti, plazma ve dokularda bulunan C reaktif protein (CRP) homologu olan, ancak akut faz reaksiyonlardan etkilenmeyen bir proteindir. C4bP ile birlikte oluşturduğu kompleksin görevi bilinmemektedir. Protein S, aktive C4 ve serum amiloid P komponentinin C4bP'ye bağlanma yerleri farklıdır ve

birbirlerinin bağlanmalarını etkilemezler. Üç elemanı da aynı anda içerebilen C4bP'nin, Ca^{+2} varlığında membranlara bağlanabilmesi için yine protein S'ye gereksinim vardır.³³

2.4. Fibrinolizis

Fibrinolizis, fibrinin hemostatik fonksiyonunu yerine getirdikten sonra ortadan kaldırılmak için temel bir fizyolojik yol olduğu düşünülür. Bu durumun yara iyileşmesinde ve tromboze olan damarların rekanalizasyonunda çok büyük önemi vardır. Kanda fibrinolizis, inert bir plazma proenzimi olan plazminojenin proteolitik bir enzim olan plazmine dönüşmesiyle başlar. Plazminojen ve plazmin aktivatör ve inhibitör süreçlerle birlikte fibrinolitik enzim sistemini oluşturur.³⁶

Trombozis, edinsel ve/veya kalıtsal olarak sıklıkla fibrinolizisin bozulması ile ilişkilidir. Trombozis veya gizli bir tromboembolik hastalık, klinik olarak ortaya çıkmadan önce çeşitli testlerle tespit etmeye çalışmak günümüz için anlamsız bir girişim olacaktır. Çünkü trombozis multifaktöriyel ve henüz tam olarak anlaşılammış bir durumdur. Bu nedenle kimlerin detaylı hiperkoagulabilite çalışmalarına alınacağına karar verebilmek güçtür. Şu an için yapılan testler yalnızca tanıyı doğrulamaya yardımcı olmaktadır.³⁷

Yaşlılarda ve kadınlarda fibrinolizis çok aktiftir. Fakat obez kişilerde bu aktivite azalır. Menstrüasyonla etkilenmez. Gebelikte fibrinolitik aktivite terme kadar subnormaldir, fakat doğumdan sonra hızla normal seviyelere ulaşır. Plazminojen, t-PA ve PAI-1 seviyeleri yaşla birlikte anlamlı olarak yükselir.^{38,39}

t-PA salgılanmasındaki edinilmiş anormallikler idiopatik venöz trombozlu kişilerde ve çeşitli pretrombotik risk faktörleri ile ilişkili olduğu bulundu. t-PA inhibitörlerinin artmış aktivitesi de fibrinolizisde relatif bir yetmezliğe neden olabilir.⁴⁰

2.4.1. Fibrinolitik Enzim Sisteminin Komponentleri:⁴¹

1. **Plazminojen:** Proteolitik enzim olan plazmin'in prekürsörüdür.
2. **t-PA:** Plazminojeni plazmine dönüştüren en önemli aktivatördür.
3. **Ürokinaz:** Plazminojeni plazmine dönüştüre plazminojen aktivatörüdür.
4. **Alfa 2-antiplazmin:** Hızlı etkili plazmin inhibitörüdür.
5. **PAI-1:** t-PA'nın en önemli inhibitörüdür.

Plazminojen

Karaciğerde sentez edilir. Ayrıca kemik iliğindeki eozinofillerde de üretilir ve depolanır. Bu proenzimin çoğu vücutta extravasküler olarak saklanır. Pıhtılaşma meydana geldiği zaman plazminojen, fibrinojen ve fibrinle birlikte kompleks bir yapı oluşturur. Bu sayede bu proenzimin büyük bir miktarı fibrin kütlesi içinde adsorbe edilerek tutulmuş olur. 92.000 dalton molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. 790 amino asit ve 24 disülfid bağı içeren tek bir polipeptid zincirden oluşur. Doğal plazminojenin aminoterminalinde glutamik asit vardır (Glu-plazminojen). Plazmik parçalanma ile fibrin afinitesi daha fazla olan (amino terminalinde lysin bulunan) lys-plazminojene dönüştürülür. Bu yapının içinde 80 amino asit ve iki disülfid bağdan oluşan bir bölümü, plazminojen aktivatörü olan t-PA, ürokinaz ve protrombinle homolog yapıdadır. Glu-plazminojenin yarı ömrü 2.2 ± 0.29 gün iken, lys-plazminojenin yarı ömrü 0.8 ± 0.29 gündür. Plazma konsantrasyonu $2.4 \mu\text{M}$ ($0.2 \mu\text{g/ml}$) dir. Plazminojen aktivatörleri ile Arg⁵⁶⁰-Val⁵⁶¹ peptid bağının parçalanması ile plazminojen plazmine dönüştürülür. İki zincirli aminopeptidaz olan plazmin molekülüleri fibrinojen ve fibrine ilave olarak plazma koagülasyon faktörleri V ve VIII, kompleman komponentleri, ACTH, büyüme hormonu ve glukagonu da hidrolize eder. Plazminin başlıca fizyolojik inhibitörü trombositlerde ve plazmada bulunan alfa-2-antiplazmindir. Plazmada serbest plazminin plazma yarı ömrü 0.1 sn dir. Fibrine bağlı plazmin serbest plazminden daha yavaş inaktive edilir. Çünkü enzimin lysin bağlanma yeri fibrine bağlıdır ve bu nedenle inhibitörlerle daha az reaksiyona girer. Diğer inhibitörlerin in vivo fizyolojik etkileri çok azdır.⁴²⁻⁴⁴

2.4.2. Plazminojen Aktivatörleri

Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)

Yaklaşık 70.000 dalton moleküler ağırlıkta, 527 amino asitten oluşan tek zincirli bir serin proteazdır. Birbirine yapışık halde olan tek bir prekürsör, plazmin tarafından birbirinden ayrılarak iki zincirli proteolitik bir enzime dönüştürülür.⁴⁵ Amino asit dizilişi 8. kromozom üzerinde bulunan bir gen tarafından kodlanır. Oksijen radikalleri t-PA'nın mRNA'sı yoluyla t-PA üretimini uyarır.⁴⁶

Vasküler endotelyumda yüksek konsantrasyonda bulunur. Küçük venlerde ve renal vasküler yatakta en yüksek konsantrasyondadır. Damar çeperine göre daha fazla oranda kan bulundurdukları için büyük damarlarda relatif olarak daha düşük konsantrasyondadırlar. t-PA plazmada normalde eser miktarda bulunur. Plazma konsantrasyonu yaklaşık olarak 5-10 µg/L. dir. Orjini damar endoteli olan t-PA'nın dolaşımında kalış süresi çok kısadır, çünkü karaciğer tarafından kısa sürede dolaşımdan temizlenirler. Dolaşımdaki t-PA'nın yarı ömrü 5 dakikadır. Pıhtının içinde ise 7 saat aktif olarak kalır. Plazminojen aktivatörleri idrar, süt, göz yaşı, safra, semen ve tükürük gibi vücut sıvılarında da bulunurlar. Bu nedenle bu aktivatörlerin salgı kanallarının normal yapılarının korunmasında da fizyolojik rollerinin olduğu sanılmaktadır.⁴⁷

t-PA makrofajlar tarafından da salgılanır. T-lenfositlerden lemfokinlerin salgılanmasıyla t-PA salgılanması tetiklenmektedir. t-PA ve diğer plazminojen aktivatörleri lökositler, eritrositler, plateletler, kültüre fibroblastlar, sertoli hücrelerinde ve overin granuloza hücrelerinde gösterildi. Overlerde gösterilmesi henüz kanıtlanamamakla birlikte, belkide ovulasyonda da fizyolojik bir rolü olduğunu düşündürebilir. Ayrıca t-PA ve diğer plazminojen aktivatörlerinin neoplastik veya transforme olmuş hücrelerden de salgılandığı saptanmakla birlikte bu olaydaki rolü bilinmemektedir.⁴⁷

Doku plazminojen aktivatörlerinin çeşitli dokulardan ve kandan elde edilmiş ve hazırlanma teknikleri farklı olmakla birlikte biyokimyasal yapıları immünolojik

olarak aynıdır. Endotelial t-PA'nın gen yapısı saptanmış olup, rekombinant DNA teknikleri kullanılarak yüksek saflıkta hazırlanabilmektedir.⁴⁷

Endotelial aktivatörlerden tek zincirli t-PA1 ve çift zincirli t-PA2'nin her ikisi de plazminojeni plazmine dönüştürür. Ek olarak her iki formda kuvvetli bir şekilde fibrine bağlanır. Bu olaylarda aktivatörlerin gücü ortamdaki plazminojen miktarına bağlı olarak artar yada azalır. Plazminojen aktivatörleri plazminojenin fibrine bağlanmasında artırır. t-PA'nın fibronektini andıran parmak benzeri bir N-terminali içermesi de fibrin bağlamasına hizmet edebilir. t-PA'nın N-terminal içeren bu bölgesi epidermal growth faktörle aynı yapıdadır. Ortamda fibrin yokluğunda t-PA2'nin proteolitik aktivitesi t-PA1 den daha güçlüdür. Ortamda fibrin varlığında ise t-PA1'in moleküler konfigürasyonunda kendiliğinden bir değişiklik olur ve her iki formun da gücü eşit hale gelir.⁴⁷

İnvivo şartlarda plazminojen aktivatörlerinin salgılanmasına yol açan fizyolojik ve patolojik uyarılar endotelial aktivatör salgılanmasına yol açarlar. t-PA üretiminin en önemli fizyolojik uyarıcısı trombindir. Diğer durumlar; egzersiz, elektrikli şok ve diğer stres çeşitleri, DDAVP (des-amino arginin vasopressin), epinefrin, histamin, bakteriel pirojenler , intravenöz nikotinic asit, iskemi, staz, hipoksi, faktör Xa ve plateletlerden substansların salgılanmasıdır. Endotelial aktivatörlerin salgılanması Ca^{++} a bağlıdır. Lizozomal aktivatörlerde fizyolojik koşullarda, şok ve doku hasarı gibi patolojik süreçler kadar güçlü plazminojen aktivatörü salgılayabilir.⁴⁸

Plazma t-PA miktarı gün içinde sirkadien değişiklik gösterir. Aktif t-PA konsantrasyonunda sabahdan akşama %78 lik bir artış saptanmıştır.⁴⁹

Endojen yada eksojen t-PA'nın plazmada kalış süresi kısadır. Fibrinolitik aktivite ise daha uzun sürer. Farklılıklar, aktivatörün endojen olarak salgılanmasından veya dışarıdan infüzyonundan önce, fibrin kütlesi içindeki t-PA ve plazminojen miktarına bağlanabilir. Progressif olarak fibrin oluşması kendi kendini devam ettiren bir fenomen olabilir. Bu durum plazminojen bağlanmasına ve diğer olaylara yol açabilir.⁴⁸

t-PA fibrine güçlü bir afinite gösterir ve fibrin varlığında aktivitesi belirgin olarak artar.⁵⁰ Fibrine bağlı t-PA, plazmadaki serbest t-PA dan 200-630 kez daha aktiftir.⁵¹ Fibrin yokluğunda salınan t-PA, inhibitörleri ile (özellikle PAI-1) kademeli olarak inhibisyona uğrar.⁵⁰

Köpeklerde aktive protein C infüzyonunun endotelial plazminojen aktivatör seviyelerinde artışla ilişkili geçici fibrinolitik yanıt ortaya çıkmasını provoke ettiği gözlemlendi. İn vitro koşullarda da, protein C içeren tüp kanında plazminojenin aktive edildiği ve ardından nötralize edildiği gözlemlendi (aynı benzer etki). Bu gözlem endotel dışındaki başka aktivatörlerinde etkileşimini ve belkide “ikinci haberci” bir fenomen olduğunu düşündürmektedir. İn vitro, protein C ve protein S kombinasyonu pıhtının tamamen erimesini hızlandırır ve protein C doku kültürlerinde bariz bir şekilde t-PA ve onun inhibitörleri arasındaki dengeyi değiştirir. Protein C plazmada dolaşan t-PA inhibitörlerini proteolitik olarak azaltarak etki edebilir.⁴⁸

2.4.3. Plazminojen Aktivasyonu

Fibrinolizis, plazmada bulunan plazminojen aktivatörlerinin zimojen plazminojeni, fibrinolitik enzim plazmine dönüştürmesi ile başlar. Plazminojeni aktive etme yeteneği olduğu gösterilen t-PA, ürokinaz ve faktör XII/kallikreini içeren birkaç plazma proteini saptanmasına rağmen, fibrinolizisin asıl başlatıcısının t-PA olduğu düşünülmektedir. t-PA deplesyonu yapılan plazmanın hiçbir fibrinolitik aktivite gösteremediği saptanmıştır.^{50,52,53}

Plazminojen birkaç yolla aktive edilebilir. Sonuçta bu yolların hepsi doğal tek zincirli polipeptidlerin iki disülfid bağla bir arada tutulan, iki zincirli moleküle dönüşmesine yolaçar. Bu dönüşüm arginin 560-valin bağının ayrılarak, glu-plazmin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Plazmin inhibitörlerinin yokluğunda aktive olduğu zaman, glu-plazminojen otomatik olarak lizin-17-plazmine dönüşür. Bu molekül daha kısa in vivo sürviye, daha yüksek fibrin afinitesine ve daha kolay aktive edilme özelliğine sahiptir. Rekombinant t-PA, urokinaz ve rekombinant urokinaz plazminojeni aynı yolla aktive eder.⁴⁸

Plazminin enzimatik aktivitesi neyle aktive edilirse edilsin aynıdır. Plazmin oluşumu sonucu fibrinin plazminojen adsorbe etme eğilimi büyük oranda değişir. Sonuçta; fibrin oluşup plazminojen aktive edildiği zaman, plazmin hem serbest hemde fibrinle bağlanmış olarak mevcuttur. Plazmadaki serbest plazmin, normalde plazmadaki antiplazminlerle yok edilir. Bundan dolayı pek çok dayanıksız substratın hiç birini proteolitik olarak azaltmaya gücü yetmez. Plazmin fibrinin lizin bağlı bölgelerine yüksek afiniteyle bağlanır ve fibrini kuşatır. Burada plazmadaki duruma zıt olarak antiplazminlerden minimal olarak etkilenir. Bunu fizyolojik fonksiyonu olan fibrinin lizisi görevinden bağımsız olarak yerine getirdiği varsayılır. Gerçekten de açıklanamayan şekilde antiplazminler, bir fibrin trombusu içinde ki plazmine karşı etkisizdir. Plazmin inhibitörleri, plazminojen aktivatörleri gibi fibrin kütlesi içine hızla diffüze olamazlar. Bundan başka plazminojen, antiplazminleri bağlayan aynı lizin artıkları tarafından fibrine iliştilir. Fibrine takılan aksesuar parçalar antiplazmin bağlayan yerleri bloke eder. Bu durum plazmini inaktivasyondan korur. Plateletler ve diğer plazma proteinleri fibrinden ayrı olarak plazminojen ve aktivatörleri için bağlanma yerleri sunabilir. Plazmin fibrinojen dışında, değişik plazma proteinlerindeki arginin ve lizin bağlarını da ayırır. Bu proteinler sentetik esterler, hormonlar, kompleman komponentleri, kininler ve fibrinojen içeren bazı pıhtılaşma faktörlerini içerir. Bu proteinlerin proteolizle plazmin tarafından azaltılması, yalnızca serbest plazminle, inhibitörlerinin kapasitesini aşarsa ortaya çıkar. Bu durum patolojik bir süreçtir.⁴⁸

Fibrinolizis esas olarak mevcut plazminojen aktivatörlerinin seviyesi tarafından düzenlenir. Plazminojen genel dolaşımında aktive edilse bile, plazminin proteolitik etkisinin fibrin kütlesi içinde sınırlanması gereklidir. Plazmin, inhibitörleri tarafından inaktif komplekslere dönüştürülür. Fibrin tarafından adsorbe edildiği zaman bu kompleksler den ayrılır.⁴⁸

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Gruplar

Bu çalışma, 1999-2000, Aralık-Ağustos ayları arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na, ani başlangıçlı fokal nörolojik defisitleri nedeniyle ilk 72 saatte başvuran ve ilk kez akut iskemik inme tanısı konan 45 hasta üzerinde gerçekleştirildi. İzlem ve eksternasyon prosedürleri, özet bilgileri içeren kartlar, vakalarla ilgili genel saptamalar çalışmaya başlamadan önce yapıldı. Kontrol grubu olarak, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji, Göğüs Hastalıkları, Ortopedi, Fizik Tedavi ve Üroloji polikliniklerine başka şikayetlerle başvuran 21 kişi alındı. Kontroller hasta grubuyla yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden benzer özellikler taşıyordu.

Bu çalışma dolayısıyla hastalara uygulanan tedavi prosedüründe herhangi bir değişiklik veya farklı uygulama yapılmadı. Tanısal işlemlerde, rutin tetkiklere ek olarak, araştırmamıza konu olan t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III ve PT seviyelerine bakıldı.

3.1.1. Hasta Grubu

İskemik inmeli hasta grubu 24'ü erkek (%53), 21'i kadın (%47) toplam 45 hastadan oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları (57.42 ± 15.36), yaş aralıkları (20-80) arasındaydı.

Akut inme tanısı, iskemik SVH tanısı, bir asistan ve bir uzman değerlendirmesi sonrasında konuldu. İlk BBT'sinde lezyon saptanamayan olgulara, 3-7 gün içerisinde kontrol BBT veya kranyal MRG tetkiki yapıldı. Hastaların öz geçmişlerinde DM, HT, koroner arter hastalığı, dislipidemi, ailede inme öyküsü, tütün veya sigara kullanımı, alkol ve kullandığı diğer ilaçlar sorgulandı. Genel fizik muayeneleri yapıldı.

Rutin laboratuvar tetkikleri olarak; CBC, sedimentasyon hızı, idrar ve kan biyokimyası (glukoz, elektrolitler, kan lipidleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon

testleri v.s.), ekg, akciğer grafisi, BBT, karotis-vertebral arter dopler çalışıldı. Çalışmamız nedeniyle tüm hastalarda t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III seviyeleri bakıldı.

Tansiyon arteriyelleri yüksek olan veya HT öyküsü olanlarda, 15 dakika istirahat sonrasında, sağ kol brakial arter üzerinden, üç ardışık kontrolde sistolik/diastolik değerleri 140/90 mmHg'nın üzerinde olanlar hipertansif olarak değerlendirildi. DM öyküsü olan veya rutin araştırmamız sırasında açlık kan şekeri seviyeleri 120 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar diabetik olarak kabul edildiler. Kolesterol ve Trigliserid seviyeleri 200 mg/dL den yüksek olanlar, hiperlipidemi olarak değerlendirildi. HT, DM ve hiperlipidemi değerlendirmesi WHO kriterlerine göre yapıldı.⁵⁴

Tüm hastalardan, akut dönem olarak kabul ettiğimiz ilk 72 saat içinde, açlık anında antekübital venden kan örnekleri alındı. 7 hasta 10-15. günler olarak saptadığımız subakut döneme geçmeden kaybedildi. 11 hasta ise erken externe edilip, tanımlanan günler arasında kontrol muayenelerine gelmedikleri için subakut dönemde kan örnekleri alınamadı. Subakut dönemde yalnızca t-PA seviyelerine bakıldı ve topluca çalışılmak üzere uygun koşullarda saklandı.

Nöroradyolojik inceleme olarak tüm hastalara BBT veya kranyal MRG tetkikleri yapıldı. Nöroradyolojik incelemeler sonucunda infarktlar lokalizasyonlarına göre;

1. Anteriyor (karotis) sistem infarktı
2. Posteriyor (vertebrobaziller) sistem infarktı

olarak sınıflandırıldı.

Ayrıca (en x boy x derinlik x 0.52) formülüne göre infarkt volümlerinin ölçümü yapıldı. Bu sınıflandırmadaki elde edilen verilerle, plazma t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III seviyeleri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Akut ve subakut dönem plazma t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III değerleri ile infarkt volümü, Modifiye Matthew Skalası(MMS), hasta yaş ve cins özellikleri ile ilişkisi,

kolesterol, Trigliserid değerleri hem kendi aralarında, hem de kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldı.

Subaraknoid hemoraji, subdural ve epidural hematoma, parankimal hemoraji, intrakranyal kitle, dural sinus trombozu, santral sinir sisteminin inflamatuvar ve demyelinizan hastalığı, komplike migren, son 3 ay içerisinde geçirilmiş myokard infarktüsü, metabolik hastalıklar, sistemik vaskülit saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.1.2. Kontrol Grubu

Serebrovasküler, koroner arter ve periferik vasküler hastalık öyküsü ve klinik bulguları olmayan 21 hasta kontrol grubu olarak alındı. Sosyal ve tıbbi öyküleri alındı. Hasta grubuna yaş ve cins olarak eşdeğer olmasına dikkat edildi. Katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilerek olurları alındı. Hastalarla aynı şartlarda kan örnekleri alınarak, topluca çalışılmak üzere uygun şartlarda saklandı. Kan örnekleri buz ile çevrelenmiş, vakumlu, sıtrahlı tüpler içerisine alındı, santrfüj edildikten (1000 devir/dk, 20 dk.) sonra -30 °C de, derin dondurucuda saklandı.

21 kişiden oluşan kontrol grubun'un; cinsiyet dağılımı, 9'u erkek (%42.8), 12'si (%57.2) kadındı. Yaş ortalamaları (53.19±10.45), yaş aralıkları (38-74) arasındaydı.

3.2. Modifiye Matthew Skalası (MMS)

Nörolojik defisit Gelmers ve arkadaşlarınca modifiye edilen Matthew Skalası kullanılarak değerlendirildi. MMS'ı on parametreden oluşan ve (0-100) arasında skorlanan, nörolojik değerlendirme skalasıdır. Normal, sağlıklı bir insanın MMS'ı 100 dür.⁵⁵

Hastalar akut ve subakut dönemde, iki kez MMS'ı açısından değerlendirmeye alındılar. MMS'na göre iyi ve kötü prognozlu olarak iki gruba ayrıldılar.

1. 50 puanın altında olanlar kötü prognozlu
2. 50 puanın üstünde olanlar iyi prognozlu olarak kabul edildiler.

FAKTÖR	SKOR	FAKTÖR	SKOR
<u>Mental Durum</u>		<u>Kranyal Sinirler</u>	
Bilinç Düzeyi		Homonim Hemianopi	
Açık-----8		Etkilenme Yok-----3	
Letarjik-----6		Hafif-----2	
Obtunde-----4		Orta-----1	
Stupor-----2		Ağır-----0	
Koma-----0		Gözlerin Kojuge Deviasyonu	
<u>Oryantasyon*</u>		Etkilenme Yok-----3	
OryenteX3-----6		Hafif-----2	
OryenteX2-----4		Orta-----1	
OryenteX1-----2		Ağır-----0	
Dezoryente-----0		Fasiyal Gücsüzlük	
<u>Konuşma</u>		Etkilenme Yok-----3	
Normal-----23		Hafif-----2	
Bağlantılı Kelimeler-----15		Orta-----1	
Bağlantısız Kelimeler-----10		Ağır-----0	
Konuşma Yok-----0		<u>Kas Gücü**</u>	
<u>Refleksler</u>		Normal GüçX4-----5	
Normal-----3		Dirence Karşı Kasılma-----4	
Asimetrik yada Patolojik-----2		Yerçekimini Yenebilme-----3	
Klonus-----1		Hafif Kasılma-----2	
Refleks Alınamıyor-----0		Belirsiz Hareketler-----1	
<u>Duyu</u>		Hareket Yok-----0	
Normal-----3		<u>Sakatlık Durum Skalası</u>	
Hafif Duyusal Anormallik-----2		Normal-----28	
Ağır Duyusal Anormallik-----1		Hafif Bozulma-----21	
Ağrıya Yanıt Yok-----0		Orta Derecede Bozulma-----14	
		Ağır Bozulma-----7	
		Ölüm-----0	
*Yer, zaman, kişi oryantasyonu tek tek değerlendirildi.			
**Her extremite ayrı ayrı değerlendirildi.			
Toplam Skor: 100 PUAN			

Tablo 2. Modifiye Mattew Skalası

3.3. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

BBT incelemeleri, TCT 600, Toshiba marka cihaz ile, supratentoryal 10 mm, infratentoryal 5 mm kalınlıkta kontrastsız aksiyel kesitlerin değerlendirilmesiyle yapıldı.

Radyologlar tarafından yapılan değrlendirmelerle; vasküler dağılıma uyan infarkt alanları, etraf dokulardan keskin sınırlarla ayrılan hipodens alanlar olarak belirlendi. Fokal dilate sulkuslar etrafında düşük dansiteli alanlar olmadıkça infarkt olarak kabul edilmedi. Daha sonra infarkt olarak kabul edilen alanların (en x boy x derinlik x 0.52) formülü uygulanarak volümetrik ölçümler yapıldı. BBT de saptanan infarktlar;

1. Karotis sistemi ve
2. Vertebrobaziller sistem

infarktları olarak iki gruba ayrıldı. Büyüklüklerine göre ise;

1. 2 cm den küçük
2. 2 cm den büyük
3. Hemisferik

olmak üzere üç gruba ayrıldılar.

3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG incelemeleri, 0.5 tesla (General Elektrik, Vektra, Japonya) superkondaktif MRG ile incelendiler.

MRG teknikleri sırasında rutin olarak, T1 aksiyel kesitlerde TR/TE: 400/20 msn, T1 Sagital kesitlerde, TR/TE 400/18 msn, aksiyel varyabil eko kesitlerde 2200-2500/35 /90 ve koronal varyabil eko kesitlerde ise TR/TE 2200-2500/45/90 değerleri seçilerek kesitler alındı. Aksiyel kesitler orbito-mental çizgiye 30° açı verecek şekilde alındı. Koronal kesitler ise beyin sapı anterior duvarına paralel olacak şekilde alındı. Sagital T1 ağırlıklı kesitler 5 mm kalınlıkta ve 2 mm

aralıklarla, koronal T1 ağırlıklı kesitler 7 mm kalınlıkta, 3 mm aralıklarla, aksiyel varyabil eko kesitleri 7 mm kalınlıkta, 3 mm aralıklarla, koronal varyabil eko kesitleri 5 mm kalınlıkta ve 2 mm aralıklarla alındı. FOV (Field of View) 24 cm, matrix: 192-256 seçildi. NEX (Number of Excitation) T1 ağırlıklı seriler için 3, varyabil eko seriler için 2 seçildi. Varyabil eko serilerde akım kompensasyonu (gradient moment nulling) kullanıldı. Aksiyel kesitlerde inferiora presaturasyon badi konuldu.

Elde edilen görüntüler radyologlar tarafından değerlendirildi ve belirlenen infarkt alanları yukarıda belirttiğimiz kriterler esas alınarak gruplara ayrıldı.

3.5. Obezitenin Değerlendirilmesi

Obezitenin belirlenmesinde Abdomino/Gluteal Çevre Oranı (AGÇO) kullanıldı. Vücut yağının bölgesel dağılımının tespiti temeline dayanan AGÇO iyi bir ölçüttür. Abdominal çevre ölçümü kostal arkusun altında, umbilikusun üstünde ölçülen en küçük karın çevresi değeridir. Gluteal çevre ölçümü ise kalçaların posterior çıkıntısından ölçülen en geniş çevre değeridir. Kadın ve erkek için ayrı ayrı ve yaşa göre düzenlenmiş AGR oranları ile risk grupları ayırdedilebilir. AGR kadınlarda 0.8 den, erkeklerde 0.9 dan büyük ise abdominal veya android tip obezite vardır. Bu tip obesitede kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, DM, HT, hiperlipidemi gibi obezite komplikasyonları artmış olarak bulunur.⁵⁶

Kadınlarda 0.8, erkeklerde 0.9'un üzerinde AGÇO'nına sahip olanlar obez, bu değerlerin altında AGÇO'nına sahip olanlar ise obez değil olarak kabul edildiler.

3.6. t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III Seviyelerinin İncelenmesi

t-PA, Pr-C ve Pr-S bakmak üzere antekübital venden alınan kan örnekleri 0.1 M Na Sitrathlı tüpe konularak, santrfüj edildi (1000 devir/dk, 20 dk). AT-III bakmak için alınan kan örnekleri ise sitratsız, vakumlu biyokimya tüplerine konularak aynı gün ölçümleri yapılmak üzere laboratuvara nakledildiler. t-PA, Pr-C ve Pr-S için alınan kan örnekleri ise, topluca, aynı anda ölçümleri yapılacak zamana kadar, santrfüje edildikten sonra, -30°C de saklandılar.

t-PA antijen kiti olarak “**Biopool TintElize tPA**” marka antijen test kiti, Pr-C ve Pr-S antijen kiti olarak da “**Reads Pr-C ve Pr-S antijen test kit**”leri kullanıldı. t-PA, Pr-C ve Pr-S tayinleri ELİSA yöntemiyle yapıldı. AT-III kiti olarak “**Dade Behring Turbiquant**” kiti kullanıldı. AT-III tayini turbitimer sistemiyle, fotometrik ölçüm tekniği kullanılarak yapıldı.

t-PA ölçümü

Plazma örneği veya t-PA içeren standart, içinde nonimmün keçi (hayvan) IgG ve kaplanmış anti t-PA IgG bulunan mikrotest tüpüne eklendi. Kaplanmış antikorlara t-PA'nın $>95\%$ 'nin bağlanması için yeterli inkübasyondan sonra horseradish peroksidaz (HRP) ile etiketlenmiş anti t-PA IgG'nin Fab fragmanları eklendi. Bunlar bağlı t-PA ile reaksiyona sokuldular. Tüpler boşaltılıp yıkanarak bağlı olmayan substratlar uzaklaştırıldıktan sonra peroksidaz süstratı eklendi. Oluşan sarı renk, örnekteki mevcut t-PA'nın miktarı ile direkt olarak ilişkiliydi.

Pr-C ve Pr-S ölçümü

Pr-C ve Pr-S antijeni sandöviç ELİSA metodu ile ölçüldü. Dilüe hasta plazması mikrovel yüzeyindeki antihuman Pr-C ve Pr-S antikorları ile inkübe edildi. Tüpler yıkanarak bağlanmayan proteinler ve diğer plazma molekülleri uzaklaştırıldı. Bağlı Pr-C ve Pr-S miktarı, antihuman Pr-C ve Pr-S lere konjuge edilmiş HRP ile belirlendi. Renk veren substrat olarak tetrametilbenzidin (TMB) ve hidrojenperoksit eklendi. Rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak 450 nm de optik dansite olarak ölçüldü.

Pr-S ölçümü için plazma önce polietilen-glikol (PEG) ile işleme sokularak serbest Pr-S, C4 bağlı proteinden ayrıldı.

Hasta plazmasında mevcut Pr-C ve Pr-S antijenleri relatif yüzde konsantrasyonları kit ile birlikte sunulan referans plazma kullanılarak hazırlanan grafikte karşılaştırılarak elde edildi.

Sonuçlar lineer grafik olarak gösterildi. Her ölçüm standart konsantrasyonlarla karşılaştırıldı. t-PA ya ait normal değer olarak, hastalar için akut ve subakut dönemde ortalama değerler, kontroller içinse bir kez alınan kan örneklerindeki ortalama değerler temel alındı. Pr-C: %72-160, Pr-S: %60-150, AT-III: 22-39, PT: 10-14 aralıklarındaki değerler normal olarak kabul edildi.

3.7. İstatistikî Yöntemler

Bu çalışmada bağımlı gruplarda ölçümle elde edilmiş değişkenler, parametrik test varsayımlarını gerçekleştirdiklerinden “Student paired t-test”i ile karşılaştırılmıştır.^{57,58}

Bağımsız gruplarda ölçümle elde edilmiş değişkenler de parametrik test varsayımlarını gerçekleştirdiklerinden gruplara göre karşılaştırmalarda “Student independent t-test” kullanılmıştır.^{57,58}

Sınıflama ölçeğinde (nominal ölçekli) elde edilmiş veriler ise Chi square testi ile karşılaştırılmıştır.^{57,58}

Ayrıca ölçümle elde edilmiş değişkenler arasındaki ilişkilerin (korelasyonların) belirlenmesinde “Pearson korelasyon katsayısı” ve sınıflama ölçeğindeki veriler için “Spearman sıra korelasyon katsayısı” hesaplanmıştır.^{57,58}

testleri v.s.), ekg, akciğer grafisi, BBT, karotis-vertebral arter dopler çalışıldı. Çalışmamız nedeniyle tüm hastalarda t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III seviyeleri bakıldı.

Tansiyon arteriyelleri yüksek olan veya HT öyküsü olanlarda, 15 dakika istirahat sonrasında, sağ kol brakial arter üzerinden, üç ardışık kontrolde sistolik/diastolik değerleri 140/90 mmHg'nın üzerinde olanlar hipertansif olarak değerlendirildi. DM öyküsü olan veya rutin araştırmamız sırasında açlık kan şekeri seviyeleri 120 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar diabetik olarak kabul edildiler. Kolesterol ve Trigliserid seviyeleri 200 mg/dL den yüksek olanlar, hiperlipidemi olarak değerlendirildi. HT, DM ve hiperlipidemi değerlendirmesi WHO kriterlerine göre yapıldı.⁵⁴

Tüm hastalardan, akut dönem olarak kabul ettiğimiz ilk 72 saat içinde, açlık anında antekübital venden kan örnekleri alındı. 7 hasta 10-15. günler olarak saptadığımız subakut döneme geçmeden kaybedildi. 11 hasta ise erken externe edilip, tanımlanan günler arasında kontrol muayenelerine gelmedikleri için subakut dönemde kan örnekleri alınamadı. Subakut dönemde yalnızca t-PA seviyelerine bakıldı ve topluca çalışılmak üzere uygun koşullarda saklandı.

Nöroradyolojik inceleme olarak tüm hastalara BBT veya kranyal MRG tetkikleri yapıldı. Nöroradyolojik incelemeler sonucunda infarktlar lokalizasyonlarına göre;

1. Anteriyor (karotis) sistem infarktı
2. Posteriyor (vertebrobaziller) sistem infarktı

olarak sınıflandırıldı.

Ayrıca (en x boy x derinlik x 0.52) formülüne göre infarkt volümlerinin ölçümü yapıldı. Bu sınıflandırmadaki elde edilen verilerle, plazma t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III seviyeleri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Akut ve subakut dönem plazma t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III değerleri ile infarkt volümü, Modifiye Matthew Skalası(MMS), hasta yaş ve cins özellikleri ile ilişkisi,

kolesterol, Trigliserid değerleri hem kendi aralarında, hem de kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldı.

Subaraknoid hemoraji, subdural ve epidural hematoma, parankimal hemoraji, intrakranyal kitle, dural sinus trombozu, santral sinir sisteminin inflamatuvar ve demyelinizan hastalığı, komplike migren, son 3 ay içerisinde geçirilmiş myokard infarktüsü, metabolik hastalıklar, sistemik vaskülit saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.1.2. Kontrol Grubu

Serebrovasküler, koroner arter ve periferik vasküler hastalık öyküsü ve klinik bulguları olmayan 21 hasta kontrol grubu olarak alındı. Sosyal ve tıbbi öyküleri alındı. Hasta grubuna yaş ve cins olarak eşdeğer olmasına dikkat edildi. Katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilerek olurları alındı. Hastalarla aynı şartlarda kan örnekleri alınarak, topluca çalışılmak üzere uygun şartlarda saklandı. Kan örnekleri buz ile çevrelenmiş, vakumlu, sitratlı tüpler içerisine alındı, santrifüj edildikten (1000 devir/dk, 20 dk.) sonra -30°C de, derin dondurucuda saklandı.

21 kişiden oluşan kontrol grubun'un; cinsiyet dağılımı, 9'u erkek (%42.8), 12'si (%57.2) kadındı. Yaş ortalamaları (53.19 ± 10.45), yaş aralıkları (38-74) arasındaydı.

3.2. Modifiye Matthew Skalası (MMS)

Nörolojik defisit Gelmers ve arkadaşlarınca modifiye edilen Matthew Skalası kullanılarak değerlendirildi. MMS'ı on parametreden oluşan ve (0-100) arasında skorlanan, nörolojik değerlendirme skalasıdır. Normal, sağlıklı bir insanın MMS'ı 100 dür.⁵⁵

Hastalar akut ve subakut dönemde, iki kez MMS'ı açısından değerlendirmeye alındılar. MMS'ına göre iyi ve kötü prognozlu olarak iki gruba ayrıldılar.

1. 50 puanın altında olanlar kötü prognozlu
2. 50 puanın üstünde olanlar iyi prognozlu olarak kabul edildiler.

FAKTÖR	SKOR	FAKTÖR	SKOR
<u>Mental Durum</u>		<u>Kranyal Sinirler</u>	
Bilinç Düzeyi		Homonim Hemianopi	
Açık-----8		Etkilenme Yok-----3	
Letarjik-----6		Hafif-----2	
Obtunde-----4		Orta-----1	
Stupor-----2		Ağır-----0	
Koma-----0		Gözlerin Kojuge Deviasyonu	
<u>Oryantasyon*</u>		Etkilenme Yok-----3	
OryenteX3-----6		Hafif-----2	
OryenteX2-----4		Orta-----1	
OryenteX1-----2		Ağır-----0	
Dezoryente-----0		Fasiyal Güçsüzlük	
<u>Konuşma</u>		Etkilenme Yok-----3	
Normal-----23		Hafif-----2	
Bağlantılı Kelimeler-----15		Orta-----1	
Bağlantısız Kelimeler-----10		Ağır-----0	
Konuşma Yok-----0		<u>Kas Gücü**</u>	
<u>Refleksler</u>		Normal GüçX4-----5	
Normal-----3		Dirence Karşı Kasılma-----4	
Asimetrik yada Patolojik---2		Yerçekimini Yenebilme-----3	
Klonus-----1		Hafif Kasılma-----2	
Refleks Alınamıyor-----0		Belirsiz Hareketler-----1	
<u>Duyu</u>		Hareket Yok-----0	
Normal-----3		<u>Sakatlık Durum Skalası</u>	
Hafif Duyusal Anormallik-2		Normal-----28	
Ağır Duyusal Anormallik--1		Hafif Bozulma-----21	
Ağrıya Yanıt Yok-----0		Orta Derecede Bozulma---14	
		Ağır Bozulma-----7	
		Ölüm-----0	
*Yer, zaman, kişi oryantasyonu tek tek değerlendirildi.			
**Her extremite ayrı ayrı değerlendirildi.			
Toplam Skor: 100 PUAN			

Tablo 2. Modifiye Mattew Skalası

3.3. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

BBT incelemeleri, TCT 600, Toshiba marka cihaz ile, supratentoryal 10 mm, infratentoryal 5 mm kalınlıkta kontrastsız aksiyel kesitlerin değerlendirilmesiyle yapıldı.

Radyologlar tarafından yapılan değerlendirmelerle; vasküler dağılıma uyan infarkt alanları, etraf dokulardan keskin sınırlarla ayrılan hipodens alanlar olarak belirlendi. Fokal dilate sulkuslar etrafında düşük dansiteli alanlar olmadıkça infarkt olarak kabul edilmedi. Daha sonra infarkt olarak kabul edilen alanların (en x boy x derinlik x 0.52) formülü uygulanarak volümetrik ölçümler yapıldı. BBT de saptanan infarktlar;

1. Karotis sistemi ve
2. Vertebrobaziller sistem

infarktları olarak iki gruba ayrıldı. Büyüklüklerine göre ise;

1. 2 cm den küçük
2. 2 cm den büyük
3. Hemisferik

olmak üzere üç gruba ayrıldılar.

3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG incelemeleri, 0.5 tesla (General Elektrik, Vektra, Japonya) superkondaktif MRG ile incelendiler.

MRG teknikleri sırasında rutin olarak, T1 aksiyel kesitlerde TR/TE: 400/20 msn, T1 Sagittal kesitlerde, TR/TE 400/18 msn, aksiyel varyabil eko kesitlerde 2200-2500/35 /90 ve koronal varyabil eko kesitlerde ise TR/TE 2200-2500/45/90 değerleri seçilerek kesitler alındı. Aksiyel kesitler orbito-mental çizgiye 30° açı verecek şekilde alındı. Koronal kesitler ise beyin sapı anterior duvarına paralel olacak şekilde alındı. Sagittal T1 ağırlıklı kesitler 5 mm kalınlıkta ve 2 mm

aralıklarla, koronal T1 ağırlıklı kesitler 7 mm kalınlıkta, 3 mm aralıklarla, aksiyel varyabil eko kesitleri 7 mm kalınlıkta, 3 mm aralıklarla, koronal varyabil eko kesitleri 5 mm kalınlıkta ve 2 mm aralıklarla alındı. FOV (Field of View) 24 cm, matrix: 192-256 seçildi. NEX (Number of Excitation) T1 ağırlıklı seriler için 3, varyabil eko seriler için 2 seçildi. Varyabil eko serilerde akım kompensasyonu (gradient moment nulling) kullanıldı. Aksiyel kesitlerde inferiora presaturasyon badı konuldu.

Elde edilen görüntüler radyologlar tarafından değerlendirildi ve belirlenen infarkt alanları yukarıda belirttiğimiz kriterler esas alınarak gruplara ayrıldı.

3.5. Obezitenin Değerlendirilmesi

Obezitenin belirlenmesinde Abdomino/Gluteal Çevre Oranı (AGÇO) kullanıldı. Vücut yağının bölgesel dağılımının tespiti temeline dayanan AGÇO iyi bir ölçüttür. Abdominal çevre ölçümü kostal arkusun altında, umbilikusun üstünde ölçülen en küçük karın çevresi değeridir. Gluteal çevre ölçümü ise kalçaların posterior çıkıntısından ölçülen en geniş çevre değeridir. Kadın ve erkek için ayrı ayrı ve yaşa göre düzenlenmiş AGR oranları ile risk grupları ayırdedilebilir. AGR kadınlarda 0.8 den, erkeklerde 0.9 dan büyük ise abdominal veya android tip obezite vardır. Bu tip obesitede kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, DM, HT, hiperlipidemi gibi obezite komplikasyonları artmış olarak bulunur.⁵⁶

Kadınlarda 0.8, erkeklerde 0.9'un üzerinde AGÇO'nına sahip olanlar obez, bu değerlerin altında AGÇO'nına sahip olanlar ise obez değil olarak kabul edildiler.

3.6. t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III Seviyelerinin İncelenmesi

t-PA, Pr-C ve Pr-S bakmak üzere antekübital venden alınan kan örnekleri 0.1 M Na Sitratlı tüpe konularak, santrfüj edildi (1000 devir/dk, 20 dk). AT-III bakmak için alınan kan örnekleri ise sitratsız, vakumlu biyokimya tüplerine konularak aynı gün ölçümleri yapılmak üzere labaratuvara nakledildiler. t-PA, Pr-C ve Pr-S için alınan kan örnekleri ise, topluca, aynı anda ölçümleri yapılacak zamana kadar, santrfüje edildikten sonra, -30°C de saklandılar.

t-PA antijen kiti olarak “**Biopool TintElize tPA**” marka antijen test kiti, Pr-C ve Pr-S antijen kiti olarak da “**Reads Pr-C ve Pr-S antijen test kit**”leri kullanıldı. t-PA, Pr-C ve Pr-S tayinleri ELİSA yöntemiyle yapıldı. AT-III kiti olarak “**Dade Behring Turbiquant**” kiti kullanıldı. AT-III tayini turbidimer sistemiyle, fotometrik ölçüm tekniği kullanılarak yapıldı.

t-PA ölçümü

Plazma örneği veya t-PA içeren standart, içinde nonimmün keçi (hayvan) IgG ve kaplanmış anti t-PA IgG bulunan mikrotest tüpüne eklendi. Kaplanmış antikorlara t-PA'nın >%95'nin bağlanması için yeterli inkübasyondan sonra horseradish peroksidaz (HRP) ile etiketlenmiş anti t-PA IgG'nin Fab fragmanları eklendi. Bunlar bağlı t-PA ile reaksiyona sokuldular. Tüpler boşaltılıp yıkanarak bağlı olmayan substratlar uzaklaştırıldıktan sonra peroksidaz süstratı eklendi. Oluşan sarı renk, örnekteki mevcut t-PA'nın miktarı ile direkt olarak ilişkiliydi.

Pr-C ve Pr-S ölçümü

Pr-C ve Pr-S antijeni sandöviç ELİSA metodu ile ölçüldü. Dilüe hasta plazması mikrovel yüzeyindeki antihuman Pr-C ve Pr-S antikorları ile inkübe edildi. Tüpler yıkanarak bağlanmayan proteinler ve diğer plazma molekülleri uzaklaştırıldı. Bağlı Pr-C ve Pr-S miktarı, antihuman Pr-C ve Pr-S lere konjuge edilmiş HRP ile belirlendi. Renk veren substrat olarak tetrametilbenzidin (TMB) ve hidrojenperoksit eklendi. Rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak 450 nm de optik dansite olarak ölçüldü.

Pr-S ölçümü için plazma önce polietilen-glikol (PEG) ile işleme sokularak serbest Pr-S, C4 bağlı proteinden ayrıldı.

Hasta plazmasında mevcut Pr-C ve Pr-S antijenleri relatif yüzde konsantrasyonları kit ile birlikte sunulan referans plazma kullanılarak hazırlanan grafikte karşılaştırılarak elde edildi.

Sonuçlar lineer grafik olarak gösterildi. Her ölçüm standart konsantrasyonlarla karşılaştırıldı. t-PA ya ait normal değer olarak, hastalar için akut ve subakut dönemde ortalama değerler, kontroller içinse bir kez alınan kan örneklerindeki ortalama değerler temel alındı. Pr-C: %72-160, Pr-S: %60-150, AT-III: 22-39, PT: 10-14 aralıklarındaki değerler normal olarak kabul edildi.

3.7. İstatistiki Yöntemler

Bu çalışmada bağımlı gruplarda ölçümle elde edilmiş değişkenler, parametrik test varsayımlarını gerçekleştirdiklerinden “Student paired t-test”i ile karşılaştırılmıştır.^{57,58}

Bağımsız gruplarda ölçümle elde edilmiş değişkenler de parametrik test varsayımlarını gerçekleştirdiklerinden gruplara göre karşılaştırmalarda “Student independent t-test” kullanılmıştır.^{57,58}

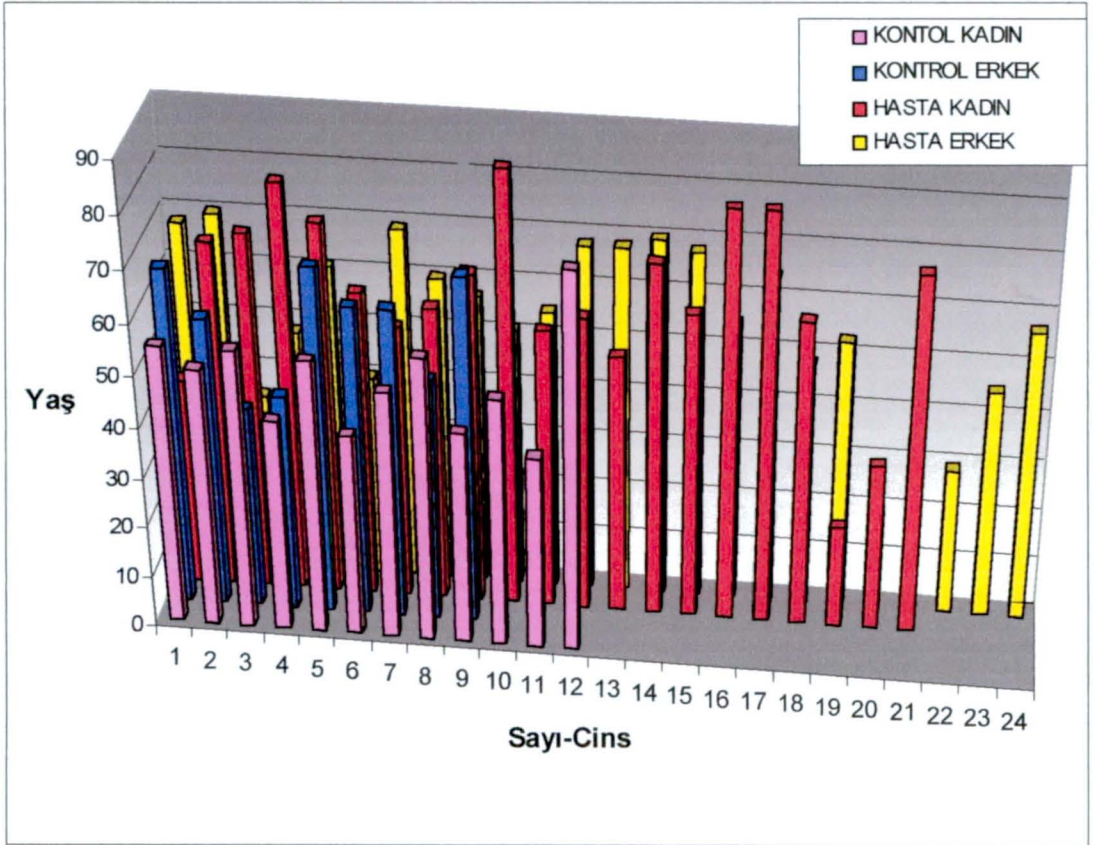
Sınıflama ölçeğinde (nominal ölçekli) elde edilmiş veriler ise Chi square testi ile karşılaştırılmıştır.^{57,58}

Ayrıca ölçümle elde edilmiş değişkenler arasındaki ilişkilerin (korelasyonların) belirlenmesinde “Pearson korelasyon katsayısı” ve sınıflama ölçeğindeki veriler için “Spearman sıra korelasyon katsayısı” hesaplanmıştır.^{57,58}

4. BULGULAR

Akut iskemik inme ve GİA tanısı konmuş 45 olgunun cinsiyet dağılımı; 24'ü erkek (%53), 21'i kadın (%47) şeklindeydi. Hastaların yaş ortalamaları (57.42 ± 15.36), yaş aralıkları (20-80) arasındaydı. 21 kişiden oluşan kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ise; 9'u erkek (%42.8), 12'si kadın (%57.2) dı. Yaş ortalamaları (53.19 ± 10.45), yaş aralıkları (38-74) dü.

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ($p=0.2$, Student independent t-testi) ve cinsiyet dağılımı ($p=0.42$, chi-square testi) istatistiki olarak farklı değildi (Grafik 1).



Grafik 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

Hastaların 19 (%42.2)'u sigara içiyor, 26 (%57.8)'sı içmiyor, kontrollerin ise 7 (%33.3)'si içiyor, 14 (%66.7)'si içmiyordu. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.59$, Chi-square). Akut dönemde, hastalardan sigara içen 19 kişinin, ortalama $t\text{-PA}=14.8\pm 5.9$, içmeyen 23 kişinin ortalama $t\text{-PA}=20.5\pm 8.7$ olarak ölçüldü. Subakut dönemde hastalardan sigara içen 12 kişinin, ortalama $t\text{-PA}=23.7\pm 16.1$, içmeyen 15 kişinin ortalama $t\text{-PA}=29.3\pm 19.7$ olarak ölçüldü. Kontrollerden, sigara içen 7 kişinin, ortalama $t\text{-PA}=8.5\pm 2.1$, içmeyen 14 kişinin ortalama $t\text{-PA}=10.7\pm 4.3$ olarak ölçüldü. Rakamlardan görüldüğü gibi hem hastalarda hemde kontrollerde sigara içenlerin $t\text{-PA}$ seviyeleri, içmeyenlerden daha düşüktü. Akut dönemde ölçülen $t\text{-PA}$ değerleri açısından sigara içen ve içmeyenler arasında anlamlı fark vardı ($p=0.02$). Subakut dönem ($p=0.4$) ve kontrollerde ($p=0.2$) anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların 4 (%8.9)'u alkol alıyor, 41 (%41.9)'u almıyor, kontrollerin ise 2 (%9.5)'si alıyor, 19 (%90.5)'i almıyordu. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.93$, Chi-square).

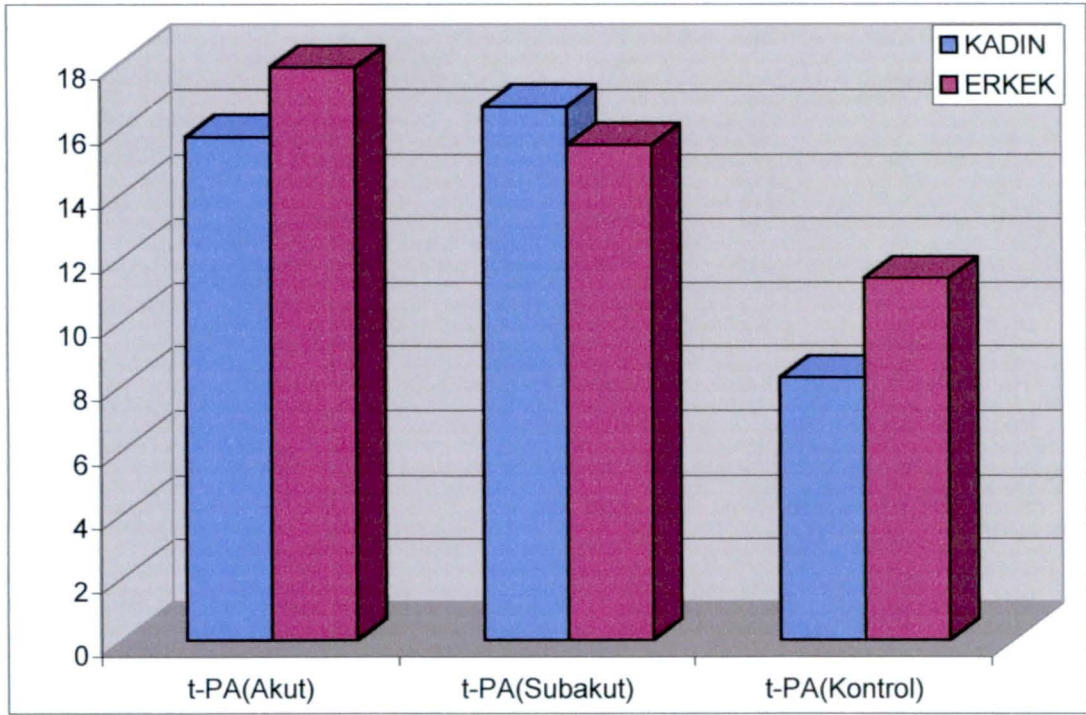
Hastaların 25 (%56.6)'i obez, 20 (%44.4)'si obez değil, kontrollerin ise 8(%38.1)'i obez, 13 (61.9)'ü obez değildi. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.29$, Chi-square).

Hastaların 21 (%46.7)'i hiperlipidemik, 24 (%53.3)'si normolipidemik, kontrollerin ise 5 (%23.8)'i hiperlipidemik, 16 (76.2)'ü normolipidemikti. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.07$, Chi-square).

Hastaların 9 (%20)'i anemik, 36 (%80)'si normal, kontrollerin ise 1 (%4.8)'i anemik, 20 (95.2)'ü normaldi. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.1$, Chi-square).

Hastaların 12 (%26.7)'i diyabetik, 33 (%73.3)'si normal, kontrollerin ise 3 (%14.3)'i diyabetik, 18 (85.7)'ü normal di. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.26$, Chi-square).

Hastaların 31(%68.9)'i hipertansif, 14(%31.1)'si normotansif, kontrollerin ise 7(%33.3)'i hipertansif, 14(66.7)'ü normotansif di. Hasta ve kontroller arasındaki fark istatistik olarak anlamlıydı($p=0.006$, Chi-square).



Grafik 2. Hasta ve kontrollerin ortalama t-PA değerleri.

İskemik inme geliştikten sonraki akut ve subakut dönemde saptanan hastaların ortalama t-PA değerleri ile kontrollerin ortalama t-PA değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark vardı (grafik 2). Hastaların ortalama t-PA değerleri akut (17.9 ± 8.1) ve subakut (26.3 ± 17.9) dönemlerde kontrollerden (9.9 ± 3.8) daha yüksekti ($p<0.001$, Student indep. t test), (grafik 2).

Akut dönem t-PA değerleri yaş artışıyla anlamlı korelasyon gösteriyordu ($p<0.001$, $r =0.5$, pearson korelasyon). Subakut dönemde aynı anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0.7$, $r =0.06$, pearson korelasyon). t-PA değerleri normal olan beş hastanın yaşları, t-PA değeri yüksek olan hastalardan anlamlı olarak küçüktü ($p<0.05$), (grafik 3,4,5,6).

Akut ve subakut dönemlerdeki ortalama t-PA değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0.81$, $r =0.47$, pearson korelasyon).

Hastalarda ve kontrollerde, hiperlipidemisi olanların t-PA'sı ile olmayanların t-PA yükseklikleri arasında fark saptanmamıştır ($p=0.1$, Student independent t- test).

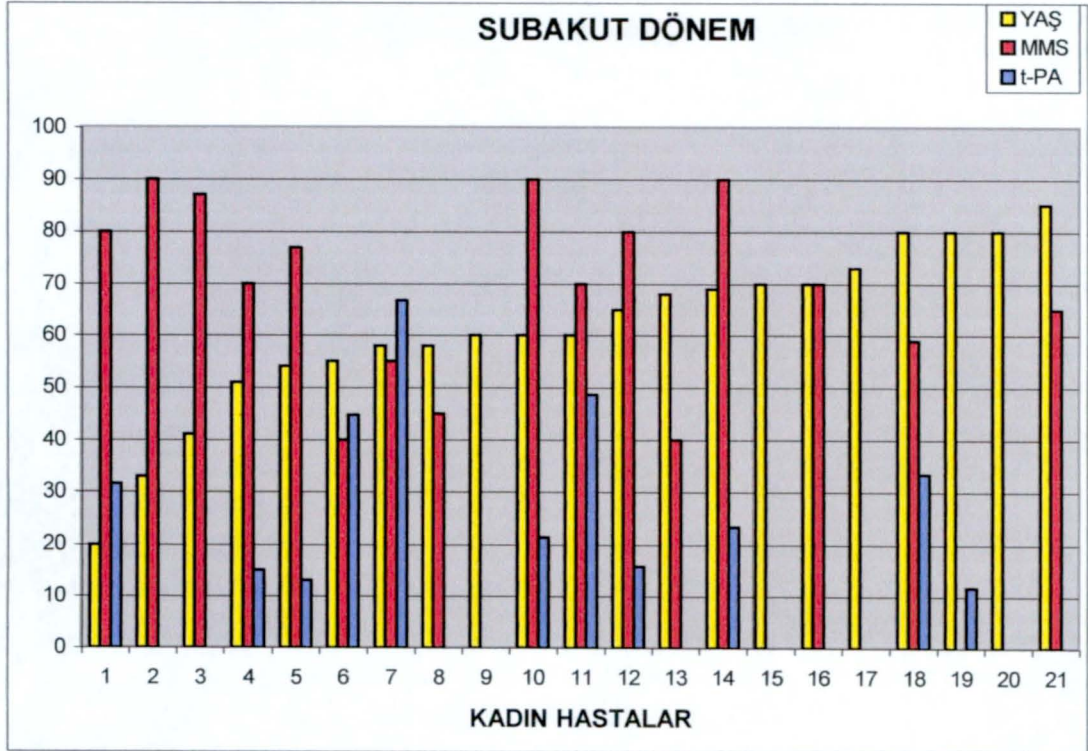
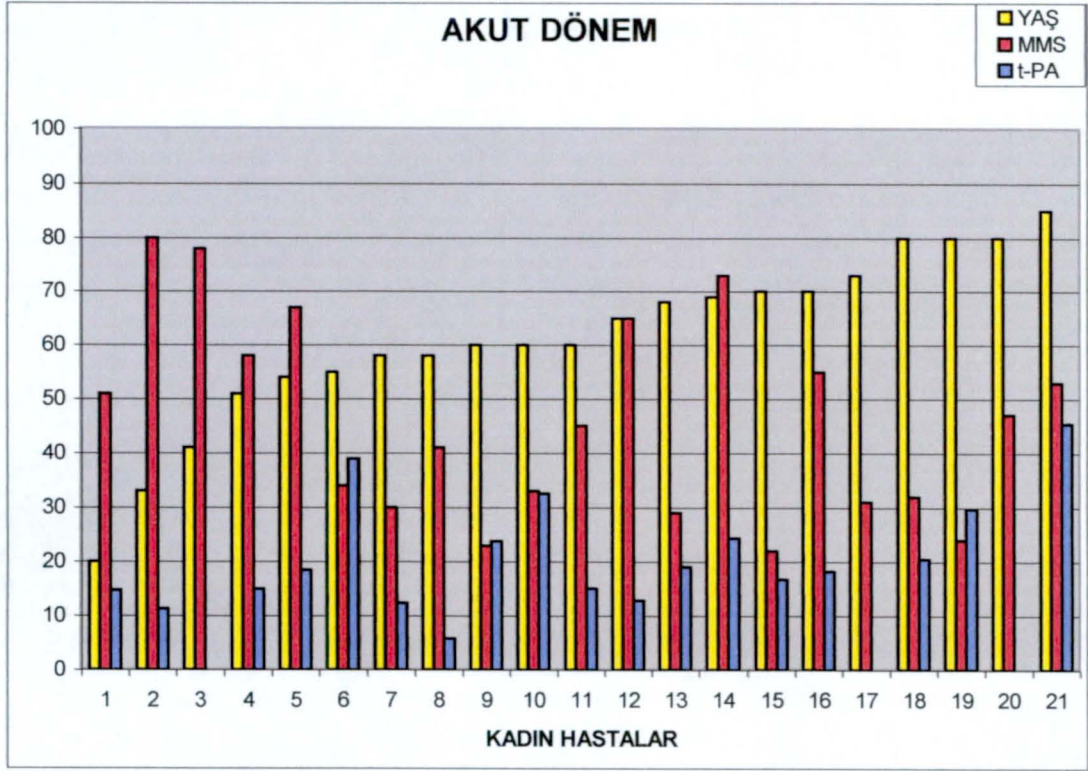
t-PA'nın cinsiyete göre dağılımı kadınlarda ortalama (20.84 ± 10.14), erkeklerde (15.73 ± 5.42) şeklindeydi. Ortalama değer olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksek gibi görünse de, aradaki fark hem hasta grubunda hem de kontrollerde istatistiki olarak anlamsızdı ($p=0.064$, $p>0.05$), (grafik 3,4,5,6).

Hem akut dönemdeki, hem de subakut dönemdeki t-PA seviyesiyle infarkt volümü arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (akut dönem $p=0.68$, $r =0.064$ / subakut dönem $p=0.65$, $r =0.089$, Pearson korelasyon), (grafik 7, 9).

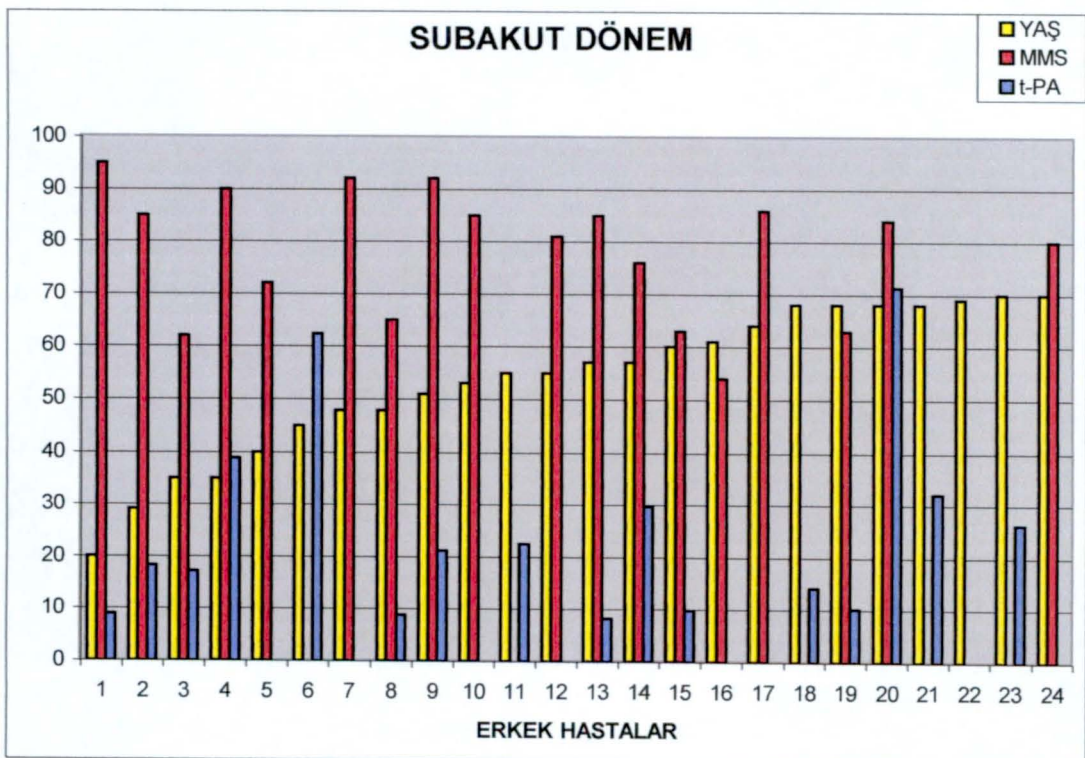
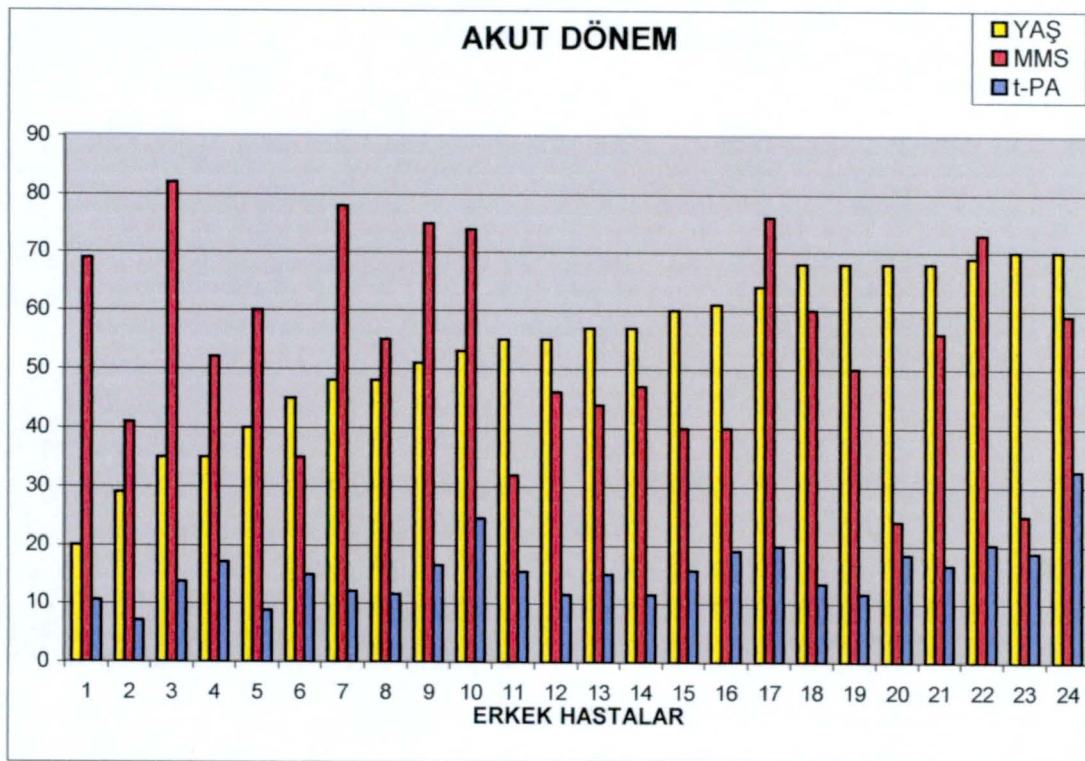
Ölen hastalar, $MMS<50$ olan hastalar, $MMS>50$ olan hasta grupları karşılaştırıldığında, t-PA ile prognoz arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$), (grafik 9).

Akut dönem MMS ile subakut dönem MMS arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.001$, $R=0.72$). Özetle müracaatında MMS si düşük olan hastaların subakut dönemde de MMS leri düşük seyrediyordu.

MMS ile t-PA arasında hem akut, hem de subakut dönemde anlamlı olmayan negatif korelasyon mevcuttu ($p=0.2$, $r =-0.1$, Pearson korelasyon).



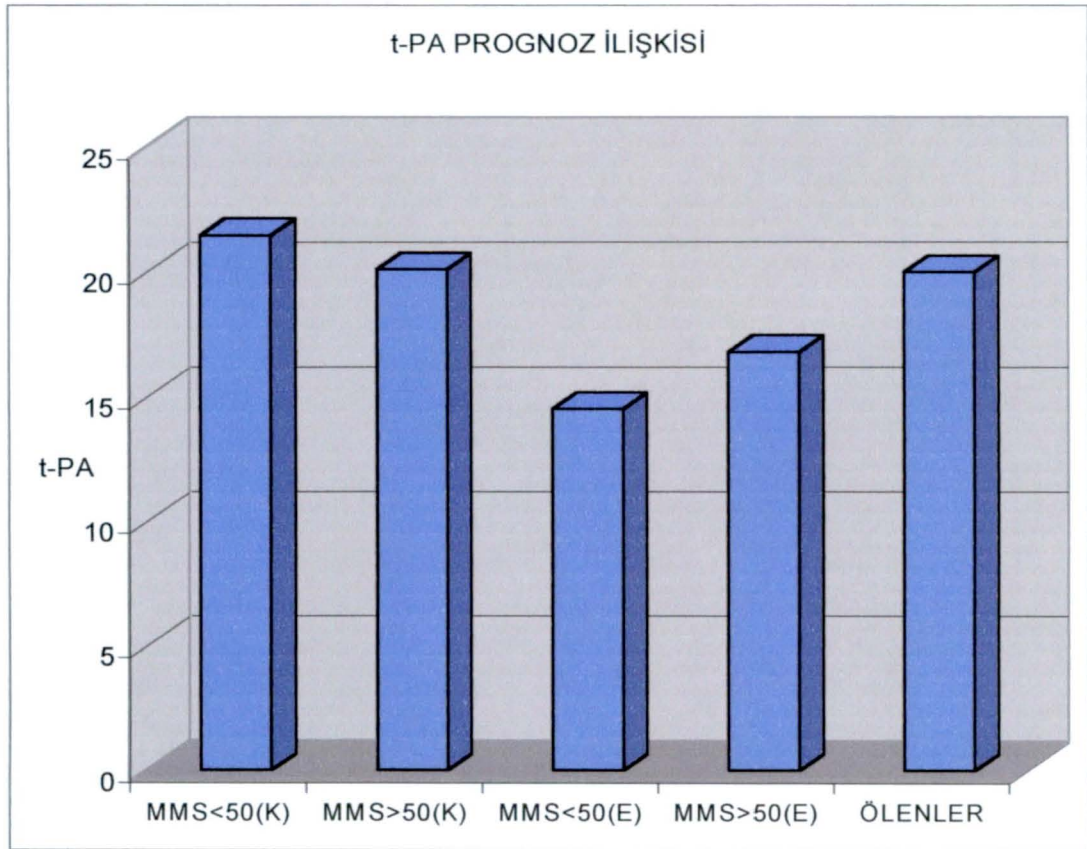
Grafik 3 ve 4. Kadın hastaların akut ve subakut dönemlerdeki yaş, MMS ve t-PA değerleri arasındaki ilişkiler.



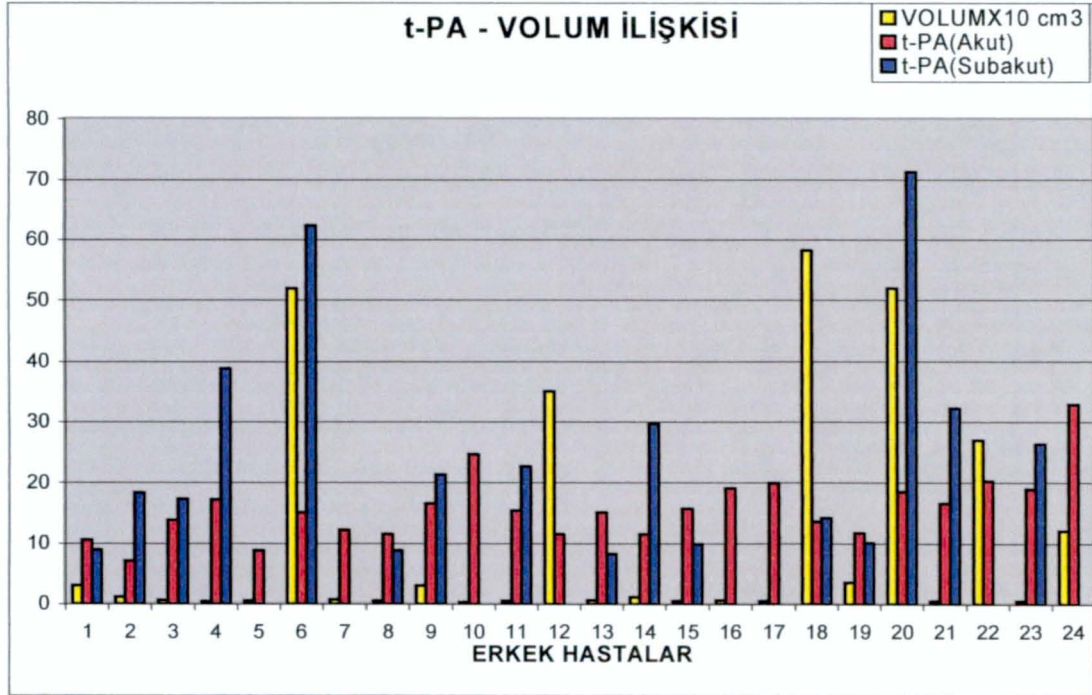
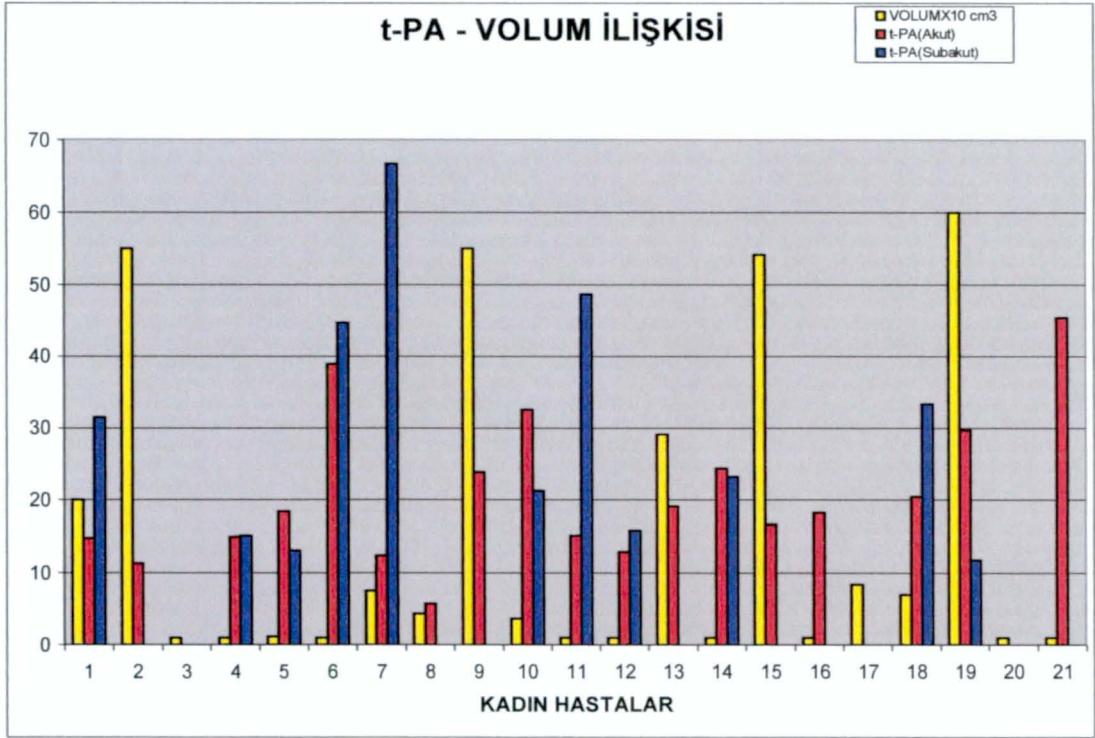
Grafik 5 ve 6. Erkek hastaların akut ve subakut dönemlerdeki yaş, MMS ve t-PA değerleri arasındaki ilişkiler.

Hastaların yaşları ve MMS değerleri arasında anlamlı ilişki vardı. Hastaların MMS değerleri yaş arttıkça azalırken, yaş küçüldükçe artmaktaydı (akut dönem MMS, $p=0.006$, $R=-0.40$ ve $p<0.05$ / subakut dönem MMS, $p=0.034$, $R=-0.36$ ve $p<0.05$), (grafik 5 ve 6).

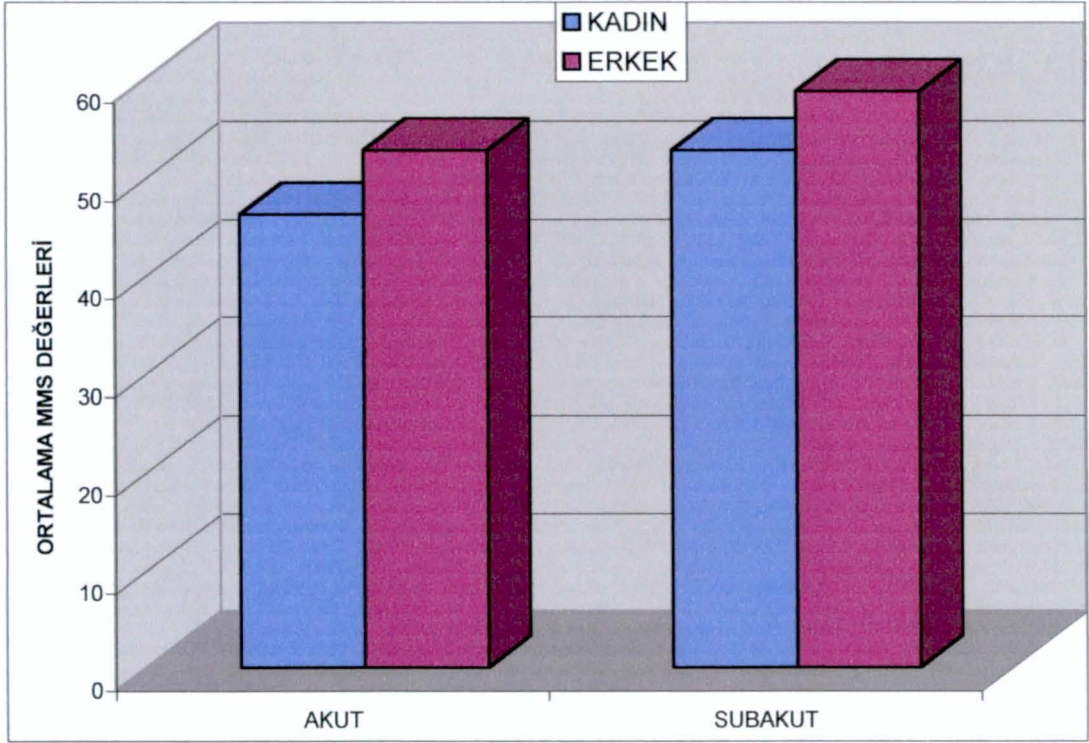
Hastaların MMS değerleri ile infarkt volümü arasında, hem akut dönemde hem de subakut dönemde anlamlı negatif korelasyon saptandı. İnfarkt volümü arttıkça MMS azalmakta, infarkt volümü azaldıkça ise MMS artmaktaydı (akut dönem $p<0.001$, $R=-0.57$ / subakut dönem $p<0.001$, $R=-0.76$), (grafik 10, 11, 12, 13, 14).



Grafik 9. Kadın ve erkek hastalar ile ölenler arasında t-PA prognoz ilişkisi.



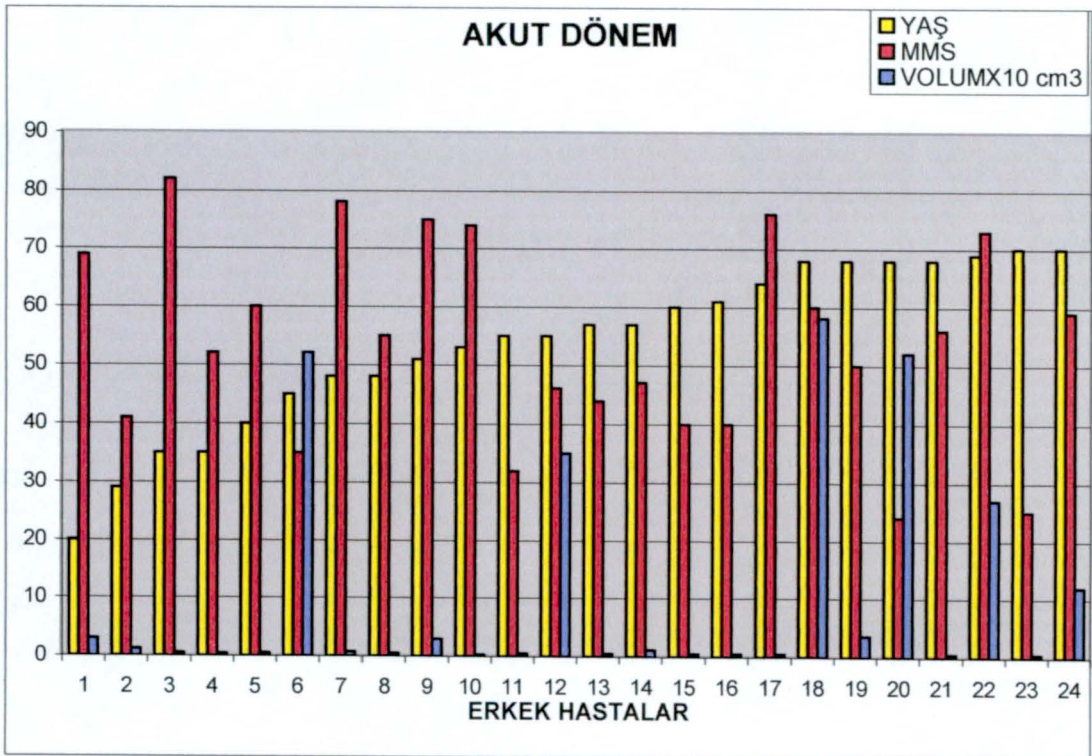
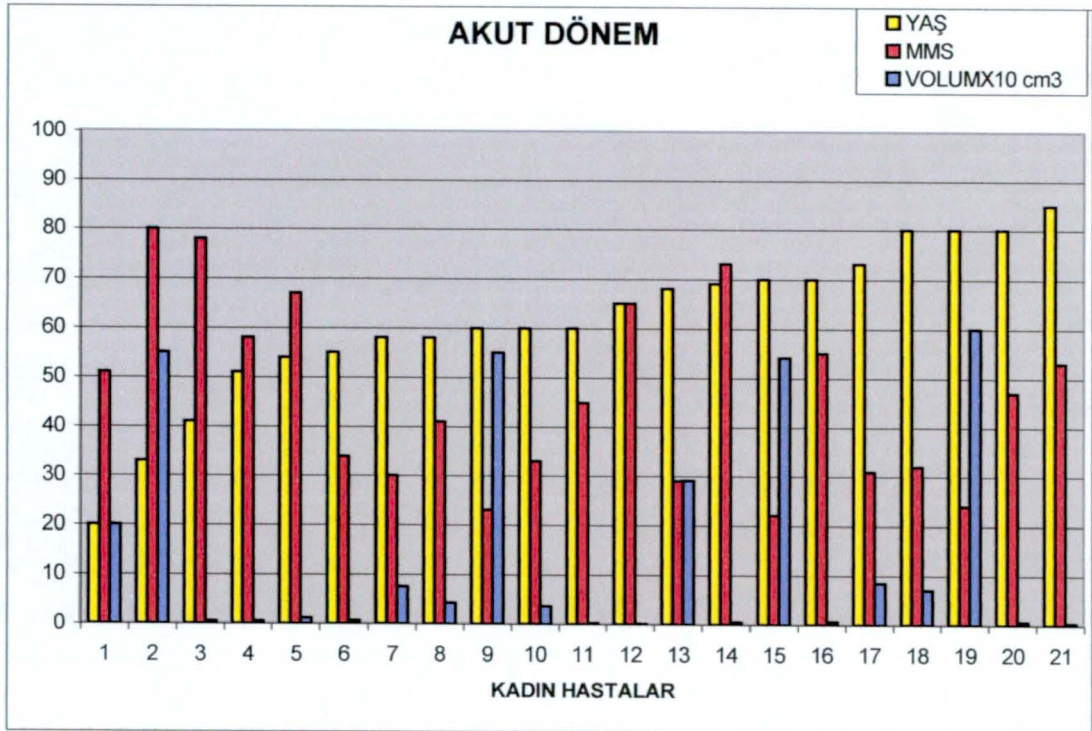
Grafik 7 ve 8. Kadın ve erkek hastaların akut ve subakut dönemlerdeki t-PA değerleri ile infarkt volümleri arasındaki ilişkiler.



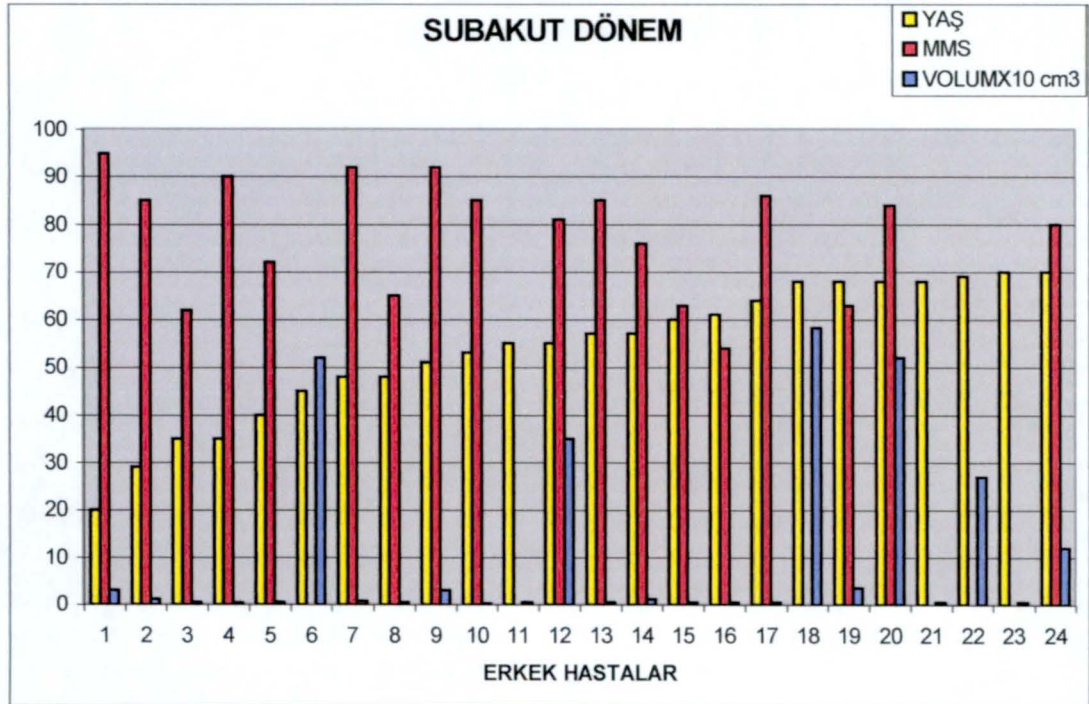
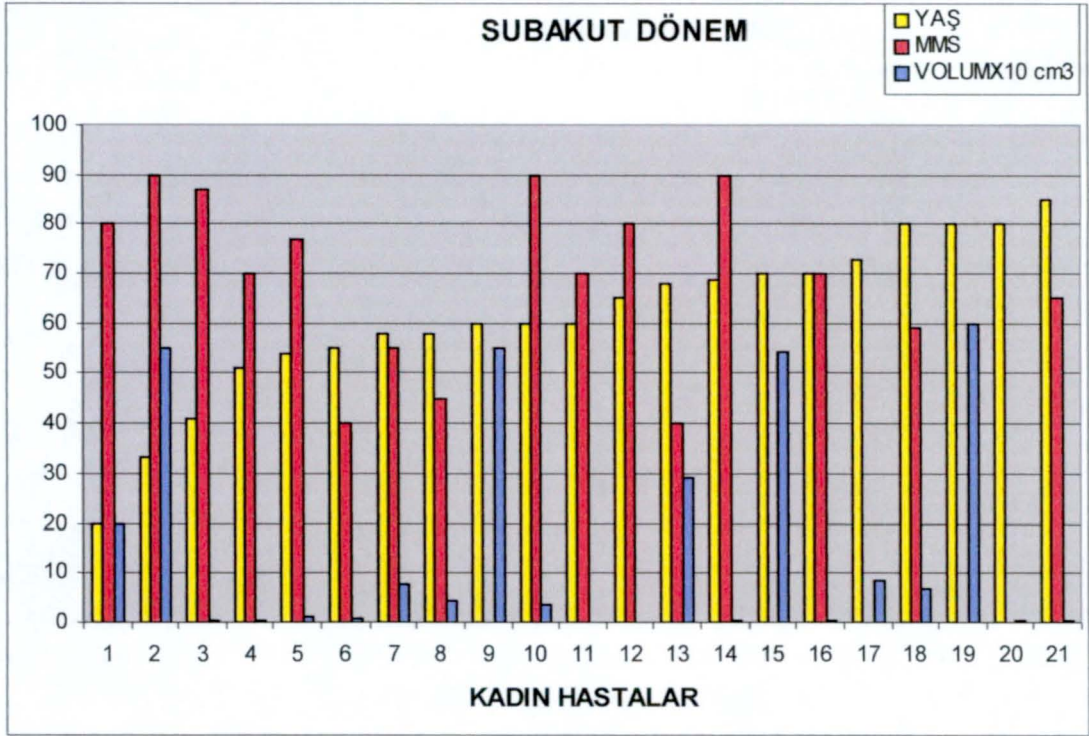
Grafik 10. Kadın ve erkek hastaların akut ve subakut dönemlerdeki MMS'leri.

Cinsiyet dağılımlarına göre incelendiğinde ise, erkek ve kadın hastaların MMS leri arasında hem akut dönemde, hemde subakut dönemde istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sigara ve alkol alımı, hipertansiyon, diyabet, obezite, hiperlipidemi parametreleri; MMS, infarkt volümü, t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III, PT ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

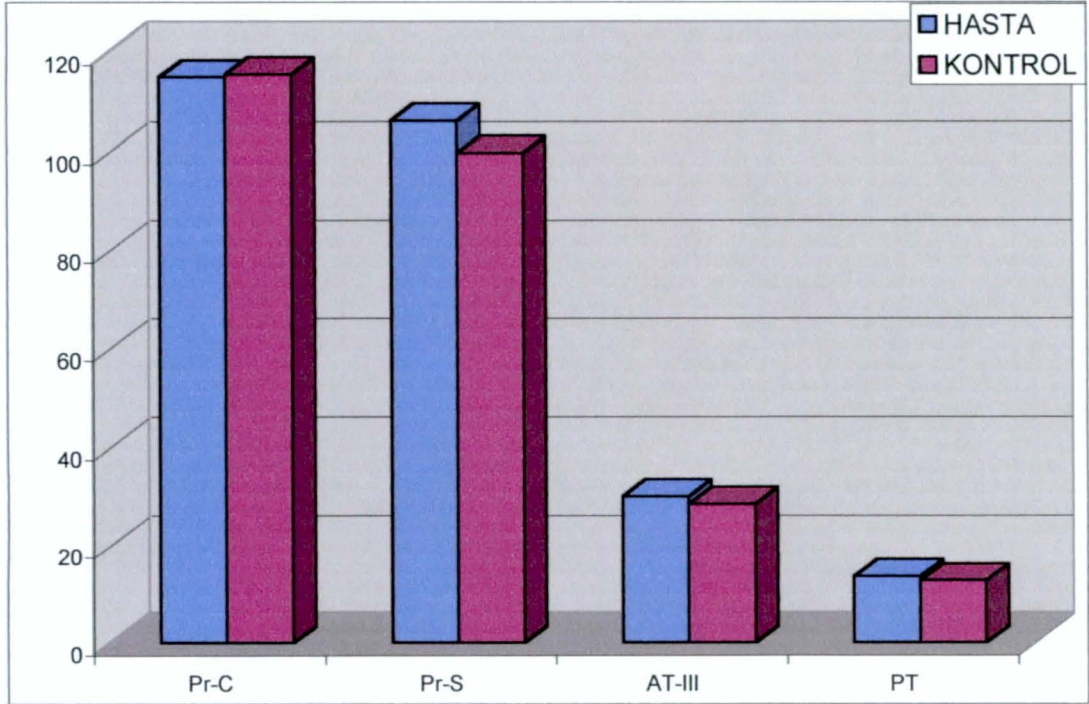


Grafik 11 ve 12. Kadın ve erkek hastaların akut dönemdeki yaş, MMS ve infarkt volümleri arasındaki ilişkiler.



Grafik 13 ve 14. Kadın ve erkek hastaların subakut dönemdeki yaş, MMS ve infarkt volümleri arasındaki ilişkiler.

t-PA değerleri ile Pr-C, Pr-S, AT-III, PT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Pr-S, AT-III, PT değerleri hastaların ve kontrollerin tümünde normal olarak saptandı. Pr-C değeri ise yaşları 50'nin altında olan 2 hastada ve 1 kontrolde normalden düşük olarak elde edildi (grafik 15).



Grafik 15. Hasta ve kontrollerin ortalama Pr-C, Pr-S, AT-III ve PT değerleri.

Bizim çalışmamızda hastaların ve kontrollerin ölçülen Pr-C, Pr-S ve AT-III seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen; hastalardan 3'ünün, kontrollerden ise 2'sinin Pr-C seviyeleri düşük olarak saptandı. Hastaların yaşları (35, 48, 66); kontrollerin yaşları ise (56, 66) şeklindeydi. Pr-S seviyesi hastaların tamamında normal sınırlar içerisindeydi. Ancak; yaşları (48) ve (49) olan, biri erkek, diğeri kadın olan kontrollerin ikisinde normalden düşük olarak ölçüldü.

AT-III seviyesi hastaların 6'sında, kontrollerin ise 3'ünde normalden düşük olarak saptandı. Hastaların yaşları sırasıyla (35, 51, 54, 57, 68, 85), kontrollerin yaşları ise sırasıyla (40, 57, 61) di. Antikoagulan protein eksikliği saptanan hastaların ve kontrollerin çoğunun yaşları 70'in altındaydı. AT-III eksikliği saptanan olguların yarısında aynı zamanda, birlikte Pr-C eksikliği de mevcuttu.

5. TARTIŞMA

İskemik inmelerin yaklaşık olarak üçte biri aterosklerotik ve kardiyembolik etkenler gibi mekanizmalarla açıklanamaz.⁵⁹ Nedeni saptanamayan iskemik inmelerin sık karşılaşılan bir durum olması başka nedenlerin araştırılmasına yol açmıştır. Bu noktada araştırmalar en çok koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerinde yoğunlaşmıştır.⁴ Hiperkoagülabilite ve endojen fibrinolizisin iskemik inmelerdeki rolü hakkındaki sonuçlar çelişkilidir.¹³ Bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Bu çalışmada, inme ile ilgili önemli risk faktörleriyle birlikte fibrinolitik sistem ve koagülasyon sistemindeki bazı parametrelerin, iskemik inmedeki rolleri araştırılmıştır. Kontrol grubuyla birlikte, tüm olgularda t-PA, Pr-C, Pr-S, AT-III, PT çalışılmış; sigara, alkol, anemi DM, obezite, hiperlipidemi , MMS ve infarkt volümü ile ilişkiler yönünden değerlendirilmiştir.

Demografik veriler açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmaması, çalışma gruplarının homojen bir şekilde oluşturulduğunu ve bu verilerin parametreler üzerindeki olası etkilerinden kaçınıldığını göstermektedir.

Bu çalışmadaki ana bulgu; iskemik inmenin akut ve subakut fazındaki hastalarda plazma t-PA'sının, kontrollere göre yüksek bulunmuş olmasıdır. Değerlendirmeye aldığımız diğer parametrelerden inme için risk faktörleri ile ilgili sonuçların çoğu literatürle uyumlu oldu.

Yaş

Yaşlanma ile birlikte iskemik inme görülme sıklığı artmaktadır.^{17,20,21,60} Yapılan prevalans araştırmalarında inmeli hastaların %75'inin 65 yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın yaş ortalamaları (57.42±15.36) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, yaş ile akut ve subakut dönem MMS arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (akut dönem; $r = -0.403$, $p = 0.006$ / subakut dönem; $r = -0.456$, $p = 0.002$). Yaş arttıkça hastaların MMS'leri azalmakta,

yani sakatlık dereceleri artmaktadır. Yaşla t-PA arasında ise MMS'nin aksine pozitif korelasyon saptanmıştır. Yaş arttıkça t-PA seviyesi artmaktadır. Bu sonuç yaşın strok için değiştirilmesi mümkün olmayan, önemli bir risk faktörü ve prognozu belirleyen parametre olduğunu göstermektedir. Lindgren ve arkadaşlarının çalışmasında⁹ inmeli hastalarda, yaşla t-PA seviyesi arasında anlamlı korelasyon saptanmamış; yalnızca kontrollerde yaşla t-PA seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Carter ve arkadaşlarının⁶⁷ ve bizim sonuçlarımızda ise; hem hastalarda, hemde kontrollerde yaşla t-PA seviyesi arasında çok güçlü, pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0.502$, $p = 0.001$, Pearson korelasyon).

Hipertansiyon (HT)

Kronik hipertansiyon (160/95 mm.Hg)'nin üzerinde olduğunda aterosklerozu hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Bazı çalışmalarda HT'un %75 oranında risk oluşturduğu bildirilmiştir.⁶¹ Doğrudan obstrüktif aterosklerozu neden olarak laküner infarktlara neden olur. Bizim çalışmamızda da bu sonuçları destekler şekilde, HT yönünden değerlendirildiğinde hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.006$, $p < 0.05$, Chi square testi). HT'ü olan ve olmayanların, t-PA ile ilişkisi karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.7$, Student indep. t test). Mortaliteyle sonuçlanan 11 hastanın, 9'unun HT'ü vardı. Bu sonuçlar, HT'un bir risk faktörü olmasının yanısıra, aynı zamanda prognozu kötüleştiren bir faktör olduğunu da göstermektedir.

Bulgularımız iskemik inme etiolojisinde hipertansiyonun önemli bir risk faktörü olduğu şeklindeki klasik bilgileri desteklemektedir.⁶¹

Diabetes Mellitus (DM)

DM tüm inmeler için gerçek bir risk faktörüdür.^{60,62} DM özellikle büyük damar hastalıklarına bağlı iskemik inmelerde önemli bir risk faktörüdür; fakat küçük damar hastalıklarına etkisi tartışmalıdır. DM'in kontrolünün inme insidansını azalttığına dair kanıt yoktur. Ancak hipergliseminin kontrolü akut inme periyodunda serebral yıkımın ağırlığını azaltabilir.⁶³ Bizim çalışmamızda da 45 hastanın 11'in

diyabetik olmasına karşın, 21 kontrolün 3 tanesinde DM saptandı. Lezyon volümü küçük olmasına rağmen diyabetik olan 1 hasta kaybedildi. İstatistiki olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen, hastalardaki diyabet oranı kontrollerden yüksekti. Diyabetik ve diyabetik olmayanların t-PA seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.7$, Student indep. t test). Bu durum seçilen kontrollerin, inme geçirmemiş ancak; muayene amacıyla diğer polikliniklere gelen hastalar olmasıyla açıklanabilir.

Obezite

Obezite'nin inme için bir risk faktörü olduğuyula ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu parametre için kabul edilen görüş; daha çok koroner arter hastalıkları için önemli bir risk faktörü olduğu ve kalp hastalığı yolu ile sekonder bir inme risk faktörü olduğu şeklindedir.^{64,65} Bizim çalışmamızda 45 hastanın 25'inde, 21 kontrolün 8'inde obezite saptanmış olmasına rağmen, aradaki fark istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur. Obez ve nonobezlerin t-PA seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.8$, Student indep. t test).

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi'nin de risk faktörü olarak rolü aydınlığa kavuşmuş değildir. Yapılan çalışmalarda bazı popülasyonlarda anlamlı bulunurken, bazı popülasyonlarda da iskemik inmeye etkisi anlamsız bulunmuştur.⁶⁶ Lindgren ve arkadaşlarının çalışmasında⁹ hiperlipidemi ile t-PA seviyesi yüksekliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmasına rağmen bizim çalışmamız bu sonucu desteklememektedir. Çalışmamızda da 45 hastanın 19'unda, 21 kontrolün 5'inde kan lipidleri yüksek saptanmış olmasına rağmen, aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.07$, Chi square test). Hiperlipidemisi olan ve olmayanlar arasındaki t-PA seviyesi açısından fark da anlamsız bulunmuştur ($p=0.1$, Student indep. t test). Ayrıca obezite ile hiperlipidemi arasında da istatistiki bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.1$, Chi square test).

Çalışmamızdaki obezite ve hiperlipidemi ile t-PA arasındaki ilişkiler, Charter'in⁶⁷ bulgularını desteklememektedir. Charter'in⁶⁷ bulguları, hiperlipideminin iskemik inmeye etkisinin olmadığı şeklinde görüş bildiren Tell'in bulguları⁶⁶ ile de çelişmektedir. Charter t-PA, bady mass indeks ve kolesterol, trigliserid seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptamıştır. Ayrıca bady mass indeksle, kolesterol ve trigliserid seviyeleri arasında da anlamlı korelasyon saptamıştır. Bu durum değerlendirme yöntemlerimizin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Biz hastalarda ve kontrollerde kolesterol ve trigliserid seviyelerini 200'ün altında ve üstündekiler olarak belirledik, Chi square testi uyguladık. Diğer çalışmalarda ise ölçümsel değerlerle karşılaştırma yapılmış ve parametrik testler uygulanmıştır.

Sigara

Sigara kullanımının tüm inmeler için ve iskemik inmeler için önemli bir risk faktörü olduğu konusunda görüş birliği vardır.^{68,69} Sigara içmeyenlerde ortalama t-PA seviyesi, içenlerden daha yüksek bulunmuştur. İçen ve içmeyenler arasındaki fark akut dönemde ($p=0.02$) anlamlı bulunmuş, subakut dönem ($p=0.4$) ve kontrollerde ($p=0.2$) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bu sonuç, Charter'in⁶⁷ bulgularını desteklememekte, Coldits ve Donnan'ın bulgularını desteklemektedir.^{68,69} Sigara içmenin fibrinolitik sistemi baskıladığı ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu hatırlanırsa bizim sonucumuzun doğruluğu daha olasıdır.

Alkol

Alkol kullanımının iskemik inme için risk faktörü olduğuyula ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir. Akut alkolik bir epizod ve fazla miktarda kronik kullanım bir kenara bırakılırsa, az miktarda alınan alkolün koruyucu etkisi olduğunu savunanlar kadar, zararlı olduğunu savunanlarda vardır. Çoğunluğun kabul ettiği görüş ise ara sıra veya az miktarda sürekli alınan alkolün inme için bir risk faktörü olmadığı yönündedir.⁶² Türk toplumunda alkol tüketimi, özellikle kadınlarda batı toplumlarında ki kadar yaygın değildir. Bu nedenle bizde alkolün özellikle kadınlarda ve kırsal alanlarda önemi olan bir risk faktörü olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ki 45 hatanın 4'ü, 21 kontrolün 2'si alkol almaktaydı ve tamamı erkekler. Hasta ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=1$, Chi square test).

İnfarkt volümü

İnfarkt volümü ile MMS arasında anlamlı olarak negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0.5$, $p < 0.0001$). Bu mantıken de beklenen bir sonuçtur. Lezyonla sonuçlanan beyin kütlesi büyüdükçe hastaların sakatlık dereceleri artmakta ve prognoz kötüleşmektedir.

Hem akut dönemdeki, hem de subakut dönemdeki t-PA seviyesiyle infarkt volümü arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (akut dönem $p=0.68$, $r = 0.064$ /subakut dönem $p=0.65$, $r = 0.089$, Pearson korelasyon), (grafik 7, 9).

Bunların dışında infarkt volümü ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki ve fark saptanmamıştır.

Modifiye Methew Skalası (MMS)

Akut dönem MMS ile subakut dönem MMS arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0.001$, $r = 0.72$). Akut dönem MMS si düşük olan hastaların subakut dönemde de MMS leri düşük seyrediyordu.

MMS ile t-PA arasında anlamlı olmayan negatif bir korelasyon mevcuttu ($p=0.2$, $r = -0.1$, Pearson korelasyon). Bu sonuç bize t-PA dan yola çıkılarak prognozla ilgili bir yorum yapılamayacağını göstermektedir.

Pr-C, Pr-S, AT-III, PT ve t-PA

Kalıtsal pretrombotik durumlar oldukça seyrek olarak görülür ve sıklıkla geçici klinik tablolara neden olurlar. Pr-C ve Pr-S gibi koagulasyon inhibitörleri eksikliğinin venöz tromboza yol açabildiği eskiden beri bilinmektedir. Pr-C, Pr-S ve AT-III eksikliği kalıtsal pretrombotik nedenlerin en sık görülenidir. PAI-I yüksekliği ve buna bağlı t-PA seviyesi ve/veya aktivitesi düşüklüğü, veya kalıtsal t-PA seviyesi

düşüklüğünün daha nadir bir durum olduğu düşünülmektedir. Bu saydığımız hematolojik faktörlerin kalıtsal bozuklukları daha çok genç hasta grubunda önemli bir etken olarak rol almaktadır.¹⁰ Oysa ki t-PA'nın edinsel nedenlerden kaynaklanan anomalileri, iskemik inmenin ensik rastlandığı grup olan yaşlı popülasyonda önemli ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak rol oynamaktadır.^{3,9}

Asemptomatik heterozigot kalıtsal Pr-S eksikliğinin 1/500 gibi göreceli olarak yaygın görülen bir durum olduğu varsayılmaktadır. Serbest Pr-S konsantrasyonları, C4 bağlı protein düzeyindeki artışa bağlı olarak inflamatuvar durumlarda azalma gösterebilir. Serbest Pr-S konsantrasyonu ile inme arasındaki ilişki açık değildir.⁷⁰ Doğumda Pr-C konsantrasyonlarının, erişkinlere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve geç adölesan dönemde normal değerlere ulaştığı bilinmektedir. Pr-C eksikliği ile birlikte olan tromboembolizm sanıldığı kadar ender görülen bir durum değildir. Malign süreçlerin de Pr-C eksikliğine yol açtığı bilinmektedir.⁷¹ Pr-C K vitaminine bağlı olarak karaciğerde sentezlendiğinden warfarin kullanımında plazma seviyesi azalabilir. Antineoplastik ilaç kullanımında Pr-C eksikliğinin indüklenmesi de K vitamini metabolizması üzerinden olabilir.⁷²

Martinez ve arkadaşlarının izlediği serebral infarktın akut fazında bulunan 60 olgunun 1/6'sında antikoagulan protein eksikliği saptanmıştır.⁷³ Barinagarrementeria ve arkadaşları 36 genç iskemik inme olgusunun 3 aylık izlemi sonunda, 1 hastada ailevi özellik gösteren, toplam 9 hastada antikoagulan protein yetersizliği saptamışlar.⁷⁴ Chancellor ve arkadaşları akut iskemik inmeli 35 hastadan 8'inde Pr-S eksikliği bulunduğunu bildirmiştir.⁷⁵

Bizim çalışmamızda hastaların ve kontrollerin ölçülen Pr-C, Pr-S ve AT-III seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen; hastalardan 3'ünün, kontrollerden ise 2'sinin Pr-C seviyeleri düşük olarak saptandı. Hastaların yaşları (35, 48, 66); kontrollerin yaşları ise (56, 66) şeklindeydi. Pr-S seviyesi hastaların tamamında normal sınırlar içerisindeydi. Ancak; yaşları (48) ve (49) olan, biri erkek, diğeri kadın olan kontrollerin ikisinde normalden düşük olarak ölçüldü. AT-III seviyesi hastaların 6'sında, kontrollerin ise 3'ünde normalden düşük olarak saptandı.

Hastaların yaşları sırasıyla (35, 51, 54, 57, 68, 85), kontrollerin yaşları ise sırasıyla (40, 57, 61) di. Antikoagulan protein eksikliği saptanan hastaların ve kontrollerin çoğunun yaşları 70'in altındaydı. AT-III eksikliği saptanan olguların yarısında aynı zamanda, birlikte Pr-C eksikliği de mevcuttu.

Çalışmamızda AT-III eksikliği 6 hastada saptanmıştır. Literatürdeki benzer çalışmalarda AT-III akut evrede anlamlı derecede azalmış, subakut ve kronik evrede normal kontrol değerlerine geri dönmüştür.⁷⁶ Bu durum olasılıkla akut dönemde aktif AT-III tüketiminden kaynaklanmaktadır. AT-III deki azalma fibrinopeptid A da ki artışla birlikte, in-vivo trombin oluşumunun ve koagulasyon sistemi aktivasyonunun spesifik bir işaretleyicisidir.

Literatürde anlamlı derecede Pr-C, Pr-S ve AT-III düşüklüğü saptanan olgular, genellikle genç yaş grubundaki iskemik inmeli olguları temsil etmektedir. Yaşlı popülasyonda çoğunlukla HT, ateroskleroz, kardiyak patolojiler v.s. gibi ileri yaşlarda ortaya çıkan sorunlar, inme için yaygın nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Genç popülasyonda ise sigara, hiperlipidemi v.s. gibi risk faktörlerinin geç yıkıcı etkileri ve HT, ateroskleroz, kardiyak patolojiler gibi nispeten ileri yaş hastalıkları henüz ortaya çıkmadığı için bu gibi kan protein bozuklukları benzeri izole nedenler inme etiolojisinde rol almaktadırlar. Kişilerde bu gibi kan protein bozukluklarının ortaya çıkması yaşamın daha erken dönemlerine rastlamakta ve yaşla birlikte ortaya çıkan inme etmenleri ortaya çıkmadan klinik bulgu vermektedir. Bizim çalışmamız da ve literatüre bakıldığında saptanabilecek olan bu sonucu desteklemektedir. Ancak genç popülasyonda, veya ileri yaşta olupta inme için bilinen risk faktörleri saptanamayan olgularda Pr-C ve Pr-S eksikliği gibi izole nedenler mutlaka araştırılmalıdır.

D'Angelo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, iskemik inmelerde antikoagulan protein eksikliği bulunan olgularda kadın cinsiyeti baskın bulunmuş⁷⁷ olmasına rağmen bizim çalışmamızda böyle bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda hasta ve kontrollerde Pr-C, Pr-S ve AT-III eksikliği saptanan olgu sayısının az olması böyle bir istatistiki fark saptamakta yetersiz kalmış olabilir.

Epidemiyolojik verilere göre kazanılmış protein eksikliklerinin görülme sıklığı, kalıtsal olanlara göre çok daha fazladır. Buna karşılık kazanılmış eksikliklerin serebral iskemi patogenezindeki rolü tartışmalıdır. Bizim çalışmamızdaki antikoagulan protein eksikliği saptanan olgularda iskemik inme için bilinen risk faktörleri mevcuttu. Önceki çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, kazanılmış koagülasyon inhibitörleri eksikliği serebral infarkt olgularında tesadüfi bir bulgu olarak yorumlanabilir.

Antikoagulan protein eksikliği saptanan olgularda infarkt volümü ve MMS'u ile protein eksikliği arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bulgularımız antikoagulan protein eksikliği ile prognoz ve mortalite arasında bir ilişki kurulamayacağını göstermektedir. Benzer sonuç Landi ve arkadaşlarının 70 olguluk bir seri izlemine dayalı çalışmasında da bildirilmiştir.⁷⁷ Bu durum antikoagulan protein eksikliği seviyesiyle, doku zedelenmesinin doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir.

Hastalar ve kontroller arasında PT değerleri karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.2$, Chi square test).

Hasta grubumuzda ateroskleroz, arteriyel diseksiyon ve kardiyemboizm v.s. gibi serebral tromboembolizmin potansiyel nedenlerini literatürde bildirildiğinden daha düşük bir insidansla bulduk. Bu durum anjiyografik prosedürün ve transözofajiyal ekokardiyografi gibi yöntemlerin, yeterli sayıda hastaya uygulama güçlüğümüzdenidir.

Fibrinolitik sistem oluşan pıhtının erimesini sağlar. Fibrinolitik sistemin baskılanması veya defektif oluşu trombus ve mikrotrombus oluşumlarının artmasıyla sonuçlanır. Plazminojen fibrinolitik sistemde merkezi bir role sahiptir. Ortamda fibrin varlığında plazminojen aktivatörleri, plazminojendeki (560-561) konumunda yer alan arginin-valin bağı kırarak plazmin oluşumunu sağlar. Plazminin birincil işlevi damar yatağında oluşan fibrinin eritilmesidir. Bunun dışında hücre migrasyonu, büyüme, inflamasyon ve tümör invazyonu gibi bir çok biyolojik olayda rol oynar. Pıhtılaşma sırasında tüm pıhtıyı eritebilecek kadar plazminojen aktivatörleriyle birlikte fibrin içine absorbe olmaktadır. Bazı yayınlarda henüz

ateroskleroz oluşmamış hiperlipidemik hastalarda da fibrinolitik sistem aktivitesinin bozulduğu iddia edilmektedir.⁷⁸⁻⁸⁰ Takada lipeminin fibrinolizisi inhibe ettiğini fakat bunun mekanizmasının anlaşamadığını bildirmiştir. Şilomikronların in-vivo ve in-vitro olarak antifibrinolitik aktivite gösterdiği, yağlı bir diyetten sonra yükselen β -lipoproteininin de aynı etkiyi gösterdiği belirtilmiştir.⁷⁷ Hamsten plazma trigliserid seviyesi yükselmesinin PAI-I seviyesinde artışla sonuçlandığını göstermiştir.⁸¹ Atıfda bulunduğumuz makalelerden çıkan sonuç; yalnızca yüksek yağlı diyet alışkanlıklarından dolayı hiperlipidemik olan olgularda değil, akut olarak yüksek miktarda yağ alanların da, plazma PAI-I seviyelerinde artış yoluyla fibrinolitik aktivitelerinin bozulduğudur. Bu durum genellikle ağır, yağlı bir yemekten sonra akut inme ile kliniklere başvuran hastaların durumlarını açıklamaktadır. Atıfta bulunduğumuz çalışma sonuçlarından; hiperlipideminin hipofibrinolitik bir duruma yol açarak, aterosklerotik lezyonların gelişim sürecinde mikrotrombüslerin erimesinin güçleşeceği ve hastalığın seyrinin hızlanacağı şeklinde sonuç çıkmaktadır. Ayrıca lipoprotein(a)'nın fibrine bağlanmada t-PA ile yarıştığını ve bu yolla fibrinolitik sistemin aktive olmasını engellediğini ifade eden yayınlar da vardır.⁸² Ancak biz bu çalışmada (hiperlipidemi ile ilgili tartışma bölümünde belirttiğimiz gibi), hiperlipidemisi olanlarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptamadık.

Trombolizin engellenmesi aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunur ve yüzeye bağlı pıhtı artıkları, yara iyileşmesi benzeri sinyallere yol açarak damar duvarı hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonuna neden olur.⁸³

Nilsson ve arkadaşları fibrinolizisin vasküler oklüzyon patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve vasküler oklüzyonlu hastalarda fibrinolizisin depresif olduğunu göstermiştir.⁸⁴ Kubicka ve arkadaşları t-PA seviyesi ile fibrinolitik aktivite arasındaki anlamlı korelasyonu net olarak ortaya koymuşlardır.⁸⁵ Bu bulgular, Lindgren ve arkadaşları tarafından inmeli hastalarda yapılan çalışmalarla, serebrovasküler hastalıklar içinde doğrulandı.⁹ Biz de çalışmamızda serbrovasküler oklüzyonlu hastalarda, bu çalışmaları destekler şekilde t-PA seviyelerini kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bu durum oklüzif serebrovasküler olayların hipofibrinolitik bir süreçte olduğunu göstermektedir.

Pizzo ve arkadaşlarının çalışmasını⁸⁶ destekler şekilde bizim çalışmamızda da subakut dönemdeki t-PA seviyeleri, akut dönem t-PA seviyesinden yüksek olarak ölçüldü. Bu sonuç vasküler oklüzyona yanıt olarak, pıhtının eritilmesi amacıyla t-PA salgılanmasının arttığını düşündürmektedir. Macko ve arkadaşlarının¹⁰ genç kadınlarda yaptığı bir çalışmada ise akut ve subakut dönemler arasında fark ve ilişkiler incelenmemiştir.

Lindgren ve arkadaşlarının çalışmasında⁹ olduğu gibi biz de, t-PA seviyesi ile cinsiyet ve infarkt lokalizasyonunu ilişkisiz bulduk. t-PA'nın cinsiyete göre dağılımı kadınlarda ortalama (20.84±10.14), erkeklerde (15.73±5.42) şeklindeydi. Ortalama değer olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksek gibi görünse de, aradaki fark hem hasta grubunda hem de kontrollerde istatistiki olarak anlamsızdı (p=0.064, p>0.05), (grafik 3,4,5,6).

t-PA antijen seviyesinin akut ve subakut fazda yükselmesi strese karşı bir akut faz reaksiyonu gibi algılanabilir. Çünkü fibrinojen ve CRP gibi akut faz reaktanları da, t-PA gibi karaciğerde yapılmaktadır. Ancak Chandler'in⁸⁷ geçmişte miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerde 3-4 yıl sonra, Carter'in⁶⁷ inme geçirmiş kişilerde 3-4 ay sonra bile t-PA antijen seviyelerini yüksek saptaması olayın bir akut faz reaksiyonu olmadığını göstermektedir.

Ridker ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında³ t-PA antijen seviyeleri yüksek olan sağlıklı kişilerde gelecekteki inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamıza aldığımız 2 kontrolde t-PA seviyesi, inmeli hastalarda saptandığı gibi çok yüksekti. Bu 2 kontrolünde aile öykülerinde, birinci derece akrabalarında sık inme öyküsü mevcuttu. Bu bulgu da Ridker ve arkadaşlarının ulaştığı sonucu desteklemektedir.³

Fibrinolitik aktivite 24 saatlik periyotta sinüzoidal bir değişiklik gösterir. Gün içinde birkaç kat artar ve 03-04 saatleri arasında minimuma düşer. Fibrinolitik sistemi etkileyen parametreler arasında, yalnızca t-PA ve PAI salgılanması belirgin sirküler değişim gösterir. t-PA ve PAI ritmini kontrol eden faktörler henüz aydınlatılamamıştır. Bu bilgiler inmelerin neden daha çok sabaha karşı sık görüldüğüne ışık tutmaktadır.^{88,89}

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

SVH'nin önlenmesinde risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, hastalık oluştuktan sonraki tedaviden çok daha önemlidir. Yaş ve cins gibi değiştirilemeyen risk faktörleri bir yana bırakılırsa; HT, DM, obezite, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı v.s. risk faktörleri konusunda toplum aydınlatılmalıdır. Bu gibi durumların inmenin önlenmesinde ki önemi belirtilmelidir. Ayrıca tarama çalışmaları yapılarak asemptomatik vakalar saptanabilir ve gerekli önlemler alınabilir. Şüphe yokki koruyucu hekimliğin maddi ve manevi maliyeti sağaltıcı hekimlikten çok daha düşüktür.

Pr-C, Pr-S, AT-III ve PT değerleri açısından hastalarla kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, genç yaşta olup, inme için belirli bir risk faktörü saptanamayan, az sayıdaki hastada bu sonuçlar düşük olarak elde edilmiştir. Bu nedenle bu parametrelerin genç yaştaki iskemik inmeli hastalarda rutin olarak bakılması gereklidir. Yaşlı hastalarda ise belli bir risk faktörü saptanamadığı durumlarda bakılması yararlı olacaktır.

Mortaliteyle sonuçlanan 11 hastanın, 9'unun HT'ü vardı. Bu anlamda, HT'un risk faktörü olmasının yanısıra, prognozu kötüleştiren bir faktör olduğu anlaşılmaktadır.

Hiperlipidemi yönünden hastalarla kontroller arasında anlamlı bir fark saptamadık ($p=0.7$). Bulgularımız Tell ve arkadaşlarının⁶⁶ sonuçları ile uyumludur. Hiperlipidemisi olan ve olmayanların t-PA'ları arasında fark da anlamsızdı ($p=0.1$).

Sigara içmeyenlerde ortalama t-PA seviyesini, içenlerden daha yüksek bulduk. Sigara içen ve içmeyenler arasındaki fark akut dönemde ($p=0.02$) anlamlı bulunmuş, subakut dönem ($p=0.4$) ve kontrollerde ($p=0.2$) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sigara diğer zararlı etkilerinin yanısıra, fibrinolitik sistemi de baskılamaktadır.

Türk toplumunda alkol tüketimi, özellikle kadınlarda batı toplumlarında ki kadar yaygın değildir. Bu nedenle, ülkemizde alkolün özellikle kadınlarda ve kırsal alanlarda fazla etkisi olan bir risk faktörü olmadığını düşünmekteyiz.

İnfarkt volümü ile MMS arasında anlamlı olarak negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0.5$, $p < 0.0001$). Bu mantıken de beklenen bir sonuçtur. Lezyonla sonuçlanan beyin kütlesi büyüdükçe hastaların sakatlık dereceleri artmakta ve prognoz kötüleşmektedir.

MMS ile t-PA arasında anlamlı olmayan negatif bir korelasyon mevcuttu ($p = 0.2$, $r = -0.1$, Pearson korelasyon). Bu sonuç bize t-PA dan yola çıkılarak prognozla ilgili bir yorum yapılamayacağını göstermektedir.

Hem akut dönemdeki, hem de subakut dönemdeki t-PA seviyesiyle infarkt volümü arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (akut dönem $p = 0.68$, $r = 0.064$ /subakut dönem $p = 0.65$, $r = 0.089$, Pearson korelasyon), (grafik 7, 9).

Hastaların ve kontrollerin ölçülen Pr-C, Pr-S ve AT-III seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen; hastalardan 3'ünün, kontrollerden ise 2'sinin Pr-C seviyeleri düşük olarak saptandı. Bu 5 vakadan 3'ünün yaşları 60'ın altındaydı. AT-III seviyesi hastaların 6'sında, kontrollerin ise 3'ünde normalden düşük olarak saptandı. Bu 8 vakadan ise 6'sının yaşları 60'ın altındaydı. AT-III eksikliği saptanan olguların yarısında aynı zamanda, birlikte Pr-C eksikliği de mevcuttu.

Genç popülasyonda rutin olarak, ileri yaş grubunda ise inme için bilinen risk faktörleri saptanamadığı durumlarda Pr-C, Pr-S ve AT-III eksikliği gibi izole nedenler mutlaka araştırılmalıdır.

İnmeli hastalarda, akut ve subakut dönemlerde ki t-PA antijen seviyelerini, kontrollerin t-PA antijen seviyelerinden, anlamlı olarak yüksek bulduk Bu durum tıkalı serebrovasküler olayların hipofibrinolitik bir süreç olduğunu düşündürmektedir.

Pizzo ve arkadaşlarının çalışmasını⁸⁶ destekler şekilde biz de çalışmamızda subakut dönemdeki t-PA seviyelerini, akut dönem t-PA seviyesinden yüksek olarak bulduk. Bu sonuç vasküler oklüzyona yanıt olarak, pıhtının eritilmesi amacıyla t-PA salgılanmasının arttığını düşündürmektedir.

Lindgren ve arkadaşlarının⁹ çalışmasında ki gibi, biz de t-PA seviyesi ile cinsiyet ve infarkt lokalizasyonu arasında anlamlı bir fark saptamadık.

Fibrinolitik aktivite 24 saatlik peryotta sinüzoidal bir değişiklik gösterir. Gün içinde birkaç kat artar ve 03-04 saatleri arasında minimuma düşer.^{88,89} Fibrinolitik sistemi etkileyen parametreler arasında, yalnızca t-PA ve PAI salgılanması belirgin sirküler değişiklik gösterir. t-PA ve PAI ritmini kontrol eden faktörler henüz aydınlatılamamıştır. Bu bilgiler inmelerin neden daha çok sabaha karşı sık görüldüğüne ışık tutmaktadır.^{88,89}

Fibrinolitik aktivite gece 03-04 saatlerinde minimuma inmesi nedeniyle, hastaların kullanmış oldukları antiagregan ve antikoagulan preparatların gece saatlerine kaydırılması yararlı olabilir.

Bu güne kadar yapılan tüm çalışmalarda ki istatistiklerin ortak noktası; ileri yaş ve erkek cinsiyete sahip olan hastalarda ölümle sonlanma oranının daha yüksek bulunmasıdır. Bizim sonuçlarımız da bu sonucu destekliyordu. Yaşla MMS arasında negatif korelasyon, t-PA ile ise pozitif korelasyon saptadık. Bu nedenle ileri yaşta ve erkek cinsiyete sahip, diğer riskleri de taşıyan kişiler daha sıkı takibedilmeli, kontrol edilebilir ve önlenebilir risklerle daha etkili mücadele yapılmalıdır. Bu anlamda; uygun antikogulasyon, HT'un etkili kontrolü, hiperglisemi ile mücadele, sigara ve alkolün bırakılması, hiperlipideminin düzeltilmesi, gerekirse beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi sağlanmalıdır.

İnme geçirmiş hastalarda, çalışmamız sonuçlarında da görüldüğü gibi; t-PA seviyesi yüksekliği saptanmasının yanısıra, Ridker ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında³ t-PA antijen seviyeleri yüksek olan sağlıklı kişilerde gelecekteki inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Kontrol grubumuzda yakın akrabalarında, sık olarak

iskemik inme öyküsü olan 2 kontrolümüzde t-PA seviyelerini hasta grubundaki gibi yüksek olarak saptadık. Bu bulgular fibrinolitik sistem aktivasyonunun, klinik olarak inme bulguları ortaya çıkmadan yıllar önce başladığını düşündürmektedir.⁶⁷ Bu nedenle, kolay ve maliyeti düşük bir yöntem olarak, t-PA seviyesi taramaları ile gelecekteki inme riski kolayca tahmin edilebilir ve sonuçlara göre gerekli önlemler daha titizlikle alınabilir.

7. ÖZET

Giriş ve amaç:SVH'lar, ölüm nedenleri arasında dünyada üçüncü sıradadır. SVH'larda risk faktörlerinin belirlenmesi, koruyucu hekimlik ve tedaviyle ilgili araştırmalar sürmektedir. Bazı kan protein bozukluklarının SVH'lara neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın amacı; akut iskemik inme olgularında t-PA, AT-III, Pr-C, Pr-S, ve PT seviyelerinin, diğer risk faktörleriyle birlikte, inme şiddeti, lezyon volümü ve klinik gidişle ilişkilerinin prospektif olarak araştırılmasıdır.

Materyal ve metod:Bu çalışma, 1999 yılı Aralık-2000 yılı Ağustos ayları arasında, KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına, ilk 72 saatte başvuran, akut iskemik inmeli 45 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol grubu olarak 21 kişi alındı. Kontrollerde ve akut iskemik inme olgularında t-PA, Pr-C, Pr-S seviyelerine ELISA yöntemiyle bakıldı. İstatistiki yöntem olarak Student t, Chi square, Pearson korelasyon yöntemleri kullanıldı.

Bulgular:Hastalarla kontrol grubunun yaş ortalamaları (57.42 ± 15.36 , 53.19 ± 10.45 , $p=0.2$) ve cinsiyet dağılımları (K/E: 24/21, 9/12, $p=0.42$) arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Hastalarda saptanan ortalama t-PA değerleri ile kontrollerin ortalama t-PA değerleri arasında anlamlı fark vardı. Hastaların ortalama t-PA değerleri akut ve subakut dönemlerde (17.9 ± 8.1 , 26.3 ± 17.9) kontrollerden (9.9 ± 3.8) anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). AT-III, Pr-C, Pr-S ve PT değerleri açısından hasta ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak; t-PA seviyesi normal olan az sayıdaki genç hastada AT-III, Pr-C, Pr-S seviyeleri düşük olarak ölçüldü.

Tartışma:Elde edilen bulgular kronik ateroskleroz ve vasküler oklüzyona yanıt olarak, t-PA salgılanmasının arttığını düşündürmektedir. Hasta ve kontrollerde ileri yaş, sigara ve HT t-PA seviyesi ile ilişkili bulundu.

Sonuçlar ve Öneriler:t-PA gelecekteki iskemik inme ve diğer tıkaçıcı damarsal hastalıkların gelişme olasılığını saptamada önemli bir indikatördür. Bu nedenle inme riski taşıyan, özellikle genç kişilerin rutin laboratuvar tetkikleri arasında yer almalıdır.

Anahtar kelimeler:ischemic stroke, risk factors, tissue plasminogen activator, protein C, protein S, antitrombin III

8. SUMMARY

Purpose: Stroke has the third place among death causes. Studies about preventive medicine, treatment modalities and classification of risk factors at cerebrovascular disease have been known to continue. Some disorders of blood protein is known to cause stroke to emerge. Our study has aimed to investigate relations between t-PA, antitrombin-III, Pr-C, Pr-S and PT levels and stroke severity, lesion volume and clinical procedure prospectively.

Materials and methods: This study was carried out with 45 patients with acute ischemic stroke, who were admitted to KTU Farabi Medical Faculty during the first 72 hours between December, 1999 and August, 2000. 21 ^{control subjects} people who had similar characteristics with patients were taken under controls. Levels of t-PA, Pr-C, Pr-S were searched with ELISA method, while student's-t, Chi-square and Pearson correlation methods were statistically used.

Results: Age ratio (57.42 ± 15.36 , 53.19 ± 10.45 , $p=0.2$) and sex distribution (F/M: 24/21, 9/12, $p=0.42$) of the patients and the control group weren't different from each other, whereas there was a considerable difference in average values of t-PA between the patients and the control group. The average t-PA values of the patients were considerably higher than those of control group during acute and subacute period [$(17.9 \pm 8.1$, $26.3 \pm 17.9)$, (9.9 ± 3.8) , ($p < 0.001$)]. From the point of view of AT-III, Pr-C, Pr-S and PT values, a ^{significant} meaningful difference couldn't be seen between the patients and controls. However, the levels of AT-III, Pr-C, Pr-S in patients having a normal t-PA level were measured to be lower than normal.

Discussion: These findings obtained make us think that secretion of t-PA increases as a response to cranial atherosclerosis and vascular occlusion. It was seen that old age and smoking have a close relation to the level of HT and t-PA in the patients and the control groups.

Conclusion: t-PA is an important indicator in diagnosing the development of ischemic stroke and other occlusive disease incidence improvement in the future. Therefore, those with a risk of stroke should be checked about t-PA levels.

Key words: ischemic stroke, risk factors, tissue plasminogen activator, protein C, protein S, antitrombin III

9. KAYNAKLAR

1. American Heart Association: 1991 Heart and Stroke. Dallas, American Heart Association, 1991.
2. Ranby M, Bergsdorf N, Nilsson T, Mellbring G, Winblad B, Bacht G: Age an dependence of tissue plasminogen activator concentrations in plasma, as studied by improved enzyme linked immüno sorbent assay. Clin Chem, 32: 2160-2165, 1986.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE: Prospective study of endojen tissue-type plasminogen activator and risk of stroke. Lancet, 343:940-43, 1994.
4. Bick RL. Hypercoagulability and thrombosis. Med Clin N AM, 78:635-663, 1994.
5. Lewin M, Moore A, Weskler B: Hematology. Cecil Essential of Medicine. W.B.,9. ed, Sounders Company, Philadelphia, 1997, pp.5:344-394.
6. Coul BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nordt F, Garmo PD. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. Stroke, 21:572-576, 1990.
7. Evers S, Koch H-G, Lange B, Deufel T, Ringelstein E-B: Features, symptoms and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. Arch Neurol, 54:1276-1282, 1997.
8. Salomaa VV, Wu KK, Stinson VL, Kark JD, Folsom AR, Liao D, Paron CC: The association of fibrinolytic activity with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study. Circulation, 87:22, 1993.

9. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB: Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-I in stroke patients. *Stroke*, 27(6):1066-71, 1996.
10. Macko RF, Kittner SJ, Epstein A, Cox DK, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, Sloan MA: Elevated tissue plasminogen activator antigen and stroke risk: The stroke prevention in young women study. *Stroke*, 30(1):7-11, 1999.
11. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E, Vecchione G, Celentano E, Cappucci G, Grilli M, Simone P, Panico S, Mancini M: Abnormal high circulation levels of tissue plasminogen activator inhibitor-I in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 14:1741-1745; 1994.
12. Hamsten A, Walldius G, Szamosa A, Blomback M, De Faire U, Dahlen G, Landou C, Wiman B: Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet*, 2:3-9, 1987.
13. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ: Fibrinolytic activity, clotting factors, and long term incidence of ischaemic heart disease in the Northwich Park Heart Study. *Lancet*, 342:1076-1079, 1993.
14. Cerebrovascular disorders. A clinical and research classification. WHO offset publ. No: 43, Geneva, 1978, pp.133-136.
15. Boguslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19:1083-1092, 1988.
16. Bonita R, Steward A, Beaglehole R: International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke*, 21:989-992, 1990.
17. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, İzmir, 1993, s:9-17, 351-362.

18. Ashok P, Radhakrishnan K, El-Mangoush M: Incidence and pattern of cerebrovascular disease in Benghazi, Libya . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49:519-523, 1986.
19. Bonita R: Epidemiology of stroke. *Lancet*, 339:342-344, 1992.
20. Zuber M, Mas K: Epidemiologic des accidents vasculaires cerebraux. *Rev Neurol*, 148:245-255, 1992.
21. Boguslavsky J. Stroke in young adults. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM editors. *Stroke pathophysiology, Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone, 1992, pp:895-900.
22. Ricci S, Flamingo FO, Celani MG: Prevalance of internal carotid artery stenosis in subject older than 48 years. *Cerebrovascular Disease*, 1:16-19, 1991.
23. Bevan H, Sharma K, Bradley W: Stroke in young adult. *Stroke*, 21:382-396, 1986.
24. Klag MJ, Whelton PK, Seidler AJ: Decline in US stroke mortality. Demographic trends and antihypertensive treatment. *Stroke*, 20:14-21, 1989.
25. Alperovitch A, Mas JL, Doyon B, Myquel P: Mortality from stroke in France 1968-1982. *Neuroepidemiology*, 5:80-87, 1986.
26. World Health Organisation: *Stroke 1989. Recommendations on stroke prevention. Diagnosis and therapy*. *Stroke*, 20:1407-1431, 1989.
27. Pizzo SV et al. Serpin reseptor-1: A hepatic reseptor that mediates the clearance of antithrombin-III proteinase complexes. *Medicine*, 87(38):105-109, 1989.
28. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM: *Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management*. Chapter 33, Churchill Livingstone, second edition, New York, 1992, p.863.

29. Coull BM, Beamer N, de Garmo P. Chronic blood hyperviscosity in subject with acute stroke, transient ischaemic attack and risk factors for stroke. *Stroke*, 22:162, 1991.
30. Freinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ: Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke*, 20:592, 1989.
31. Woo J and Lau CW: Hypertension, Lipoprotein(a) and apolipoprotein A1 as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke*, 22:203, 1991.
32. Levine S: Antiphospholipid syndromes and the nervous system clinical features, mechanism and treatment. *Seminars in Neurology*, 14:168-178, 1994.
33. Kalafatis M, Mann K: Faktor V leiden and thrombophilia. *Medicine*, 332: 1381-1382, 1995.
34. Di Scipio RG, Hermodson MA, Yates SG: A comparison of human prothrombin, factor IX(Christmas factor), factor X(Stuart factor) and protein S. *Biochemistry*, 16:698, 1977.
35. Zöller B, de Frutos G, Dahiback B: Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood*, 85:3524-3531, 1995.
36. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Volume 1, 9th ed., Pennsylvania, 1993, pp:592.
37. Redcliffe RD, Nemerson Y: Mechanism of activation of bovine factor VII. *J Biol Chem*, 251:4797, 1976
38. Dodds WJ et al: The value of age-and sex-matched controls for coagulation studies. *Br J Haematol*, 29:305, 1975.

39. Hamulyak K et al: Reevaluation of some properties of fibrinogen, purified from cord blood of normal newborns. *Thromb Res*, 32:301, 1983.
40. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Volume 2, olume 2, 9th ed., Pennsylvania, 1993, pp:1523.
41. Brommer EJP, dojevard G, Rijken DJ, Kluft C, Emeis JJ, Brakman P: Progress in clinical fibrinolysis. Recent advances in blood coagulation. 6. (Ed: Poller L). New York, 1993, Churhill Livingstone inc, pp:1-15.
42. Collen D: On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 43(2):7789, 1980.
43. Francis CW, Marder VJ: Mechanism of fibrinolysis. *Hematology*. 4th ed, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1991, 1313-1321.
44. Lijnen HR, Collen D: Congenital acquired deficiencies of components of the fibrinolytic system and their relation to bleeding or thrombosis. *Fibrinolysis*, 3: 67-77,1989.
45. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA: Cloning and expression of human t-PA cDNA in E.Coli. *Nature*, 301(5897):214-221, 1983.
46. Levin EG, Santel L, Saljooque F: Hyperosmotic stress stimulates t-PA expression by a PKC-independent pathway. *Am J Physiol*, 265:387-396, 1993.
47. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Volume 1, 9th ed., Pennsylvania, 1993, pp.592-593.
48. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Volume 1, 9th ed., Pennsylvania, 1993, pp.595.
49. Chandler WL, Trimble SL, Loo SC, Mornin D: Effect on PAI-1 levels on the molar concentrations of active t-PA and t-PA/PAI-1 complex in plasma. *Blood*, 76(5):930-937, 1990.

50. Wun TC, Capuano A: Initiation and regulation of fibrinolysis in human plasma at the plasminogen activator level. *Bood*, 69(5):1354-1362, 1987.
51. Aoki N: Hemostasis associated with abnormalities of fibrinolysis. *Blood Rev*, 3(1):11-17, 1989.
52. Wun TC, Capuano A: Immünoradiometric quantitation of t-PA related antigen in human plasma: Cripticity phenomen and relationship to plazma fibrinolysis. *Blood*, 69(5):1348-1353,1987.
53. Wun TC, Capuano A: Spontaneous fibrinolysis in human plasma. Identification of tissue activator-related protein as the major plasminogen activator causing spontaneous activity in vitro. *J Biol Chem*, 260(8):5061-5066, 1985.
54. Guidelines for the management of mild hypertension. Memorandum from a WHO/ISH meeting. *Hypertension news*. Special ed. June, 1993.
55. Gelmers HJ, Garter K, de Weerd CJ, Weizer HJA: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Eng J Med*, 318:203-207, 1988.
56. Kuczmarski RJ et al: Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *Jama*, 272:205, 1994.
57. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik*. 4. baskı, Özdemir yayıncılık, Ankara, 1993, s.98.
58. Dawson-Saunders B, Trapp RG: *Basic& Clinic Bioistatistics*. 2. ed, Appleton & Lange, Connecticut, 1994, p.291.
59. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP et all: Infarct of undetermined cause: NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol*, 25: 382-390, 1989.

60. Sacco RL et al: Risk Factors(AHA Conference Proceedings), Stroke, 28:1507-1517, 1997.
61. Curb JD et al: Age related changes in stroke risk in men with hypertension and normal blood pressure. Stroke, 27:819-824, 1996.
62. World Health Organization: Recommendations on stroke prevention. Diagnosis and therapy. Stroke, 20:1131-1134, 1989.
63. Abbott RD, Donahue RP, Macmahon SW et al: Diabetes and risk of stroke. The Honolulu Heart Program. Jama, 257:949-957, 1987.
64. Folsom AR, Perinas RJ, Kayse SA, Munger RG: Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. Stroke, 21:701-706, 1990.
65. Kumral E, Kumral K: İnme risk faktörleri. Nöropsikiyatri Arşivi 28:55-88, 1991.
66. Tell GS, Philos DR, Crouse JR, Furberg CD: Relation between blood lipids, lipoproteins and cerebrovasküler atherosclerosis. Stroke, 19:423-430, 1988.
67. Carter AM, Catto AJ, Grant PJ: Determinants of t-PA antijen and associations with coroner artery disease and acute cerebrovascular disease. Thromb Haemost, 80:632-636, 1998.
68. Colditz GA, Bonita R et al: Cigarette smoking and risk of stroke and middle aged women. N Engl J Med, 318:937-941, 1988.
69. Donnan GA, Adena MA, O'Malley HM et al: Smoking as a risk factor for cerebral ischemia. Lancet, 11:643-687, 1989.
70. Sacco RL, Owen J, Mohr JP et al: A possible association with cerebrovascular occlusion. Stroke, 20:1657-1661, 1989.
71. Nand S, Messmore H: Hemostasis in malignancy. Am J Hematol, 35:45-55,1990.

72. Matsuhita K, Kuriyama Y, Sawada T et al: Cerebral infarction associated with Pr-C deficiency. *Stroke*, 23:108-111, 1992.
73. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfí IJ et al: Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors: Report of ten young adults. *Stroke*, 24:19-25, 1993.
74. Barinagarrementeria F, Canto-Brito C, de La Peña A et al: Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke*, 25:287-290, 1994.
75. Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA et al: Etiology, prognosis and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke*, 20:477-482, 1989.
76. Tohgi H, Kawashima M, Tamura K et al: Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. *Stroke*, 21:1663-1667, 1990.
77. Landi G, D'Angelo A, Boccardi E et al: Hypercoagulability in acute stroke: Prognostic significance. *Neurology*, 37:1667-1671, 1987.
78. Takada A, Takada Y et al: The physiology of fibrinolytic system. *Japanese journal of physiology*, 43:1-19, 1993.
79. Kozima Y, Urano T, Serizawa K, Takada Y, Takada A: Impaired fibrinolytic activity induced by ingestion of butter: Effect of increased plasma lipids on the fibrinolytic activity. *Thromb Res*, 70:191-202, 1993.
80. Jansson JH, Johansson B, Boman K, Nilsson TK: Hypofibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Int Med*, 229:309-316, 1991.
81. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *New Eng J Med*, 313:1557-1563, 1985.

82. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu M: Lipoprotein(a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*, 10(2):240-245, 1990.
83. Ross R et al: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362:801-809, 1993.
84. Nilsson IM, Ljungner H, Tengborn L: Two different mechanism in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: Low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. *Br Med J*, 290:1453-1456, 1985.
85. Kubicka A, Libura M, Sacha T, Swadzba J, Undas A, Wandzilak M: Fibrinolytic activity and tissue plasminogen activator levelin healthy individuals prior to and after a ten minute venous stasis. *Pol Tlg Lek*, 48:116-119, 1993.
86. Pizzo SV, petruska DB, Doman KA, Soon SJ, Fuchs HE: Releasable vascular plasminogen activator and thrombotic strokes. *Am J Med*, 79:407-411, 1985.
87. Chandler WL, Stratton JR: Labaratory evaluation of fibrinolysis in patients with a history of myocardial infarction. *Am J Clin Pathol*, 102:248-252, 1994.
88. Urano T, Sumiyoshi K, Nakamura M, Mori T, Takada Y, Takada A: Fluctation of t-PA and PAI antijen levels in plasma: difference of their fluctutation patterns between male and female. *Thromb Res*, 60(2),133-139, 1990.
89. Andreotti F, Kluft C: Circadian variation fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int*, 8(5):336-351, 1991.