

## Stresin Fibrinolitik Aktiviteye Etkisi

Sibel TAŞ\*  
Behzat NOYAN\*  
Kasım ÖZLÜK\*\*  
Orhan N. ULUTİN\*\*\*

### ÖZET

*Çalışmamızda sıçanlara 5 dakika, 5 saat ve 16 saat süreli immobilizasyon stresi uygulandı. 5 dakikalık stresler akut olarak, 5 ve 16 saat süreli stresler ise hem akut hem de kronik olmak üzere iki şekilde uygulandı. Stres uygulaması bitiminde 5 dakikalık strese tabi tutulan sıçanlardan hemen, 5 ve 16 saat akut ve kronik stres uygulanan sıçanlar ise iki gruba ayrılarak, bir gruptan stres bitiminden hemen sonra, diğer gruptan ise stres bitiminden dört saat sonra başları giyotinle kesilerek kan alındı. Alınan kan örneklerinde fibrinolitik aktiviteyi saptamak için E.E.Z. Fibrin plak ve Fibrinojen miktarı tayin edildi.*

*Sonuç olarak, 5 dakikalık stres sonucunda fibrinolizisin aktive olduğu 5 ve 16 saat akut ve kronik stres uygulamasından 4 saat sonra fibrinolizisin inhibisyona uğradığı gözlemlendi.*

### SUMMARY

#### The Effects of Stress on Fibrinolytic Activity

*In this study rats were exposed to immobilization stress for 5 minutes, 5 hours and 16 hours. Five minute stresses were applied acutely while five hour and*

\* Araş. Gör.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Fiziyojji Anabilim Dalı

\*\* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Fiziyojji Anabilim Dalı

\*\*\* Prof. Dr.; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

sixteen hour stresses were applied both chronically and acutely. Immediately after the termination of stress blood samples were taken by decapitation from the rats exposed to five-minute stresses. The rats subjected to five hour and sixteen hour chronic and acut stresses were divided into two groups and blood samples were taken by decapitation from the first group immediately after the termination of stresses and from the second group four hours after the termination of stresses. The amounts of E.E.Z., fibrin plate and fibrinojen were determined to find out the fibrinolytic activity.

As a result, fibrinolytic activity was found to be activated after five minute stress and it was found that fibrinolysis was inhibited four hours after the application of five hour and sixteen hour acut and chronic stresses.

## GİRİŞ

Vücutumuza yönelmiş küçük, büyük her türlü zararlı etken bir streştir. Stres yaratan çeşitli koşullar kuvvetli simpato-adrenal deşarja yol açarlar. Bunun sonucunda nöroendokrin tepki genel dolaşıma katekolamin salınmasına, katekolaminler ise fibrinolizise neden olurlar<sup>1,2,3,4</sup>.

Diğer taraftan plazminojen aktivatörlerinin yetersiz yapım ve salınımı, plazminojen aktivatörlerinin dolaşımdaki klirenslerinin artması, plazminojen aktivatörlerinin ileri derecede azalması ve kanda fazla miktarda plazmin inhibitörlerinin bulunmasına bağlı olarak fibrinoliziste inhibisyon görülebilir. Bunun sonucunda ise trombuslar oluşabilir<sup>5,6,7</sup>.

Bu çalışma immobilizasyon stresinin akut ve kronik olarak uygulanmasında fibrinolitik sistemdeki değişimleri gözleme amacı ile yapıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 260-280 gr arasında değişen 100 adet Wistar Albino erkek ve dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Sıçanlar 22°C-25°C'ye ayarlı odalarda 4-6 sıçan bir kafeste olacak şekilde yerleştirildi. Sıçanlara 5 dakika, 5 saat ve 16 saat süreli immobilizasyon stresi uygulandı. 5 dakikalık stres akut olarak, 5 ve 16 saat süreli stres ise hem akut hemde kronik olarak uygulandı. Akut stres belirtilen sürelerde bir kez, kronik stres ise belirtilen sürelerde ardarda 7 gün uygulandı. Immobilizasyon stresinde sıçanlar 22°C-25°C'ye ayarlı odalarda 9-18 cm uzunluğunda bükülebilir bir tel içerisine sokuldu. Sıçanların hareketini engellemek amacı ile telin her tarafı sıkıca zımbalandı. Stres uygulaması bitiminde 5 dakikalık stres uygulanan sıçanlardan hemen kan alındı. 5 ve 16 saat akut ve kronik stres uygulanan sıçanlar ise iki gruba ayrıldı.

Bir gruptan stres bitiminden hemen sonra diğer gruptan ise stres bitiminden 4 saat sonra başları giyotinle kesilerek kan alındı. Fibrinolitik aktiviteyi saptamak için Euglobulin erime zamanı, Fibrin plak erime alanı ve Fibrinojen miktarları tayin edildi<sup>8.9.10.11</sup>.

## BULGULAR

Kontrol grubu sıçanlarda E.E.Z. ortalama  $73 \pm 1.50$  dakika, fibrin plak erime alanı  $342 \pm 9.5$  mm<sup>2</sup>, fibrinojen miktarı  $137 \pm 3.76$  mg/100 ml bulundu (Tablo: I, Tablo: II, Tablo: III).

5 dakika akut immobilizasyon stresinden hemen sonra E.E.Z. 50 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 23 dakika kısaldı. E.E.Z.'deki bu kısalma anlamlı idi ( $P < 0.001$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

5 saat akut immobilizasyon stresinden hemen sonra E.E.Z. 69 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 4 dakika kısaldı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ). (Tablo: I, Şekil: 1).

5 saat akut immobilizasyon stresinden 4 saat sonra E.E.Z. 119 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 46 dakika uzama saptandı. E.E.Z.'deki uzama anlamlıydı ( $P < 0.001$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

5 saat kronik immobilizasyon stresinden hemen sonra E.E.Z. 70 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 3 dk. kısalma saptandı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

5 saat kronik immobilizasyon stresinden 4 saat sonra E.E.Z. 113 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 40 dk. uzama saptandı. Bu değişim anlamlıydı ( $P < 0.001$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

16 saat akut immobilizasyon stresinden hemen sonra E.E.Z. 70 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 3 dk. kısalma saptandı Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

16 saat akut immobilizasyon stresinden 4 saat sonra E.E.Z. 137 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 64 dakika uzama saptandı. E.E.Z.'deki uzama anlamlıydı ( $P < 0.001$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

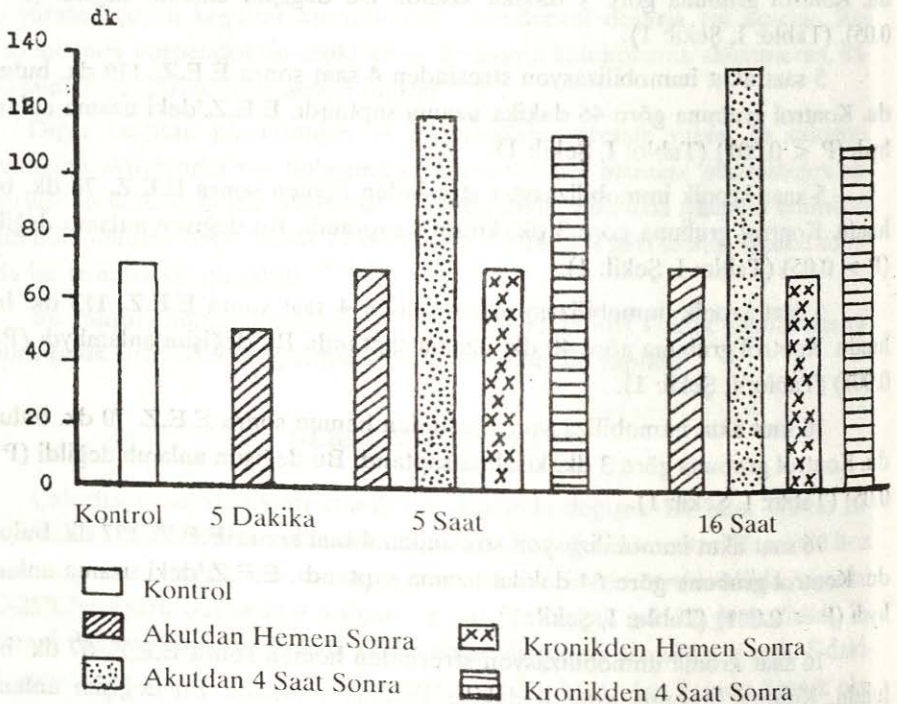
16 saat kronik immobilizasyon stresinden hemen sonra E.E.Z. 67 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 6 dakika kısalma saptandı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

16 saat kronik immobilizasyon stresinden 4 saat sonra E.E.Z. 106 dk. bulundu. Kontrol grubuna göre 33 dakika uzama saptandı. E.E.Z.'deki uzama anlamlıydı ( $P < 0.001$ ) (Tablo: I, Şekil: 1).

5 dakika akut immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrin plak erime

**Tablo: I- 5 Dakika, 5 Saat ve 16 Saat Immobilizasyon Stresi Uygulanan Siçanlarda E.E.Z. Değerleri (dk.)**

	5 Dakika			5 Saat		16 Saat	
	Kontrol	$\bar{x}$ n=10	P	$\bar{x}$ n=10	P	$\bar{x}$ n=10	P
Akut'dan hemen sonra	73	50	P < 0.001	69	P > 0.05	70	P > 0.05
Akut'dan 4 saat sonra	73			119	P < 0.001	137	P < 0.001
Kronik'den hemen sonra	73			70	P > 0.05	67	P > 0.05
Kronik'den 4 saat sonra	73			113	P < 0.001	106	P < 0.001



**Şekil: 1**

*Euglobulin erime zamanı*

alanı 414 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 72 mm<sup>2</sup> artış saptandı. Erime alanındaki artış anlamlıydı (P < 0.001) (Tablo: II, Şekil: 2).

5 saat akut immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrin plak erime alanı 351 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 9 mm<sup>2</sup>'lik artış saptandı. Bu değişim anlamlı değildi (P > 0.05) (Tablo: II, Şekil: 2).

5 saat akut immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrin plak erime alanı 132 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 210 mm<sup>2</sup> azalma saptandı. Fibrin plak erime alanındaki azalma anlamlıydı (P < 0.001) (Tablo: II, Şekil: 2).

5 saat kronik immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrin plak erime alanı 336 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 6 mm<sup>2</sup> azalma saptandı. Bu değişime anlamlı değildi (P > 0.05) (Tablo: II, Şekil: 2).

5 saat kronik immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrin plak erime alanı 217 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 125 mm<sup>2</sup> azalma saptandı. Fibrin plak erime alanındaki azalma anlamlıydı (P < 0.001) (Tablo: II, Şekil: 2).

16 saat akut immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrin plak erime alanı 368 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 26 mm<sup>2</sup> artış saptandı. Bu değişim anlamlı değildi (P > 0.05) (Tablo: II, Şekil: 2).

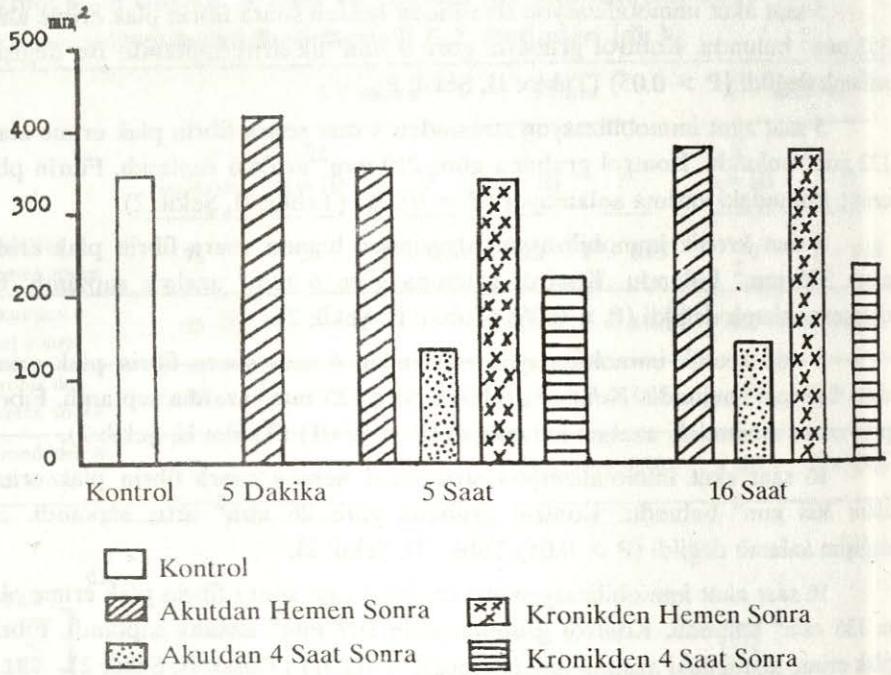
16 saat akut immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrin plak erime alanı 135 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 207 mm<sup>2</sup> azalma saptandı. Fibrin plak erime alanındaki azalma anlamlıydı (P < 0.001) (Tablo: II, Şekil: 2).

16 saat kronik immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrin plak erime alanı 365 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 23 mm<sup>2</sup> artış saptandı. Bu değişim anlamlı değildi (P > 0.05) (Tablo: II, Şekil: 2).

16 saat kronik immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrin plak erime alanı 226 mm<sup>2</sup> bulundu. Kontrol grubuna göre 116 mm<sup>2</sup> azalma saptandı. Fibrin plak erime alanındaki azalma anlamlıydı (P < 0.001) (Tablo: II, Şekil: 2).

**Tablo: II- 5 Dakika, 5 Saat ve 16 Saat Immobilizasyon Stresi Uygulanan Sıçanlarda Fibrin Plak Değerleri (mm<sup>2</sup>)**

	Kontrol	5 Dakika		5 Saat		16 Saat	
		$\bar{x}$ n = 10	P	$\bar{x}$ n = 10	P	$\bar{x}$ n = 10	P
Akut'dan hemen sonra	342	415	P < 0.001	351	P > 0.05	368	P > 0.05
Akut'dan 4 saat sonra	342			132	P < 0.001	135	P < 0.001
Kronik'den hemen sonra	342			336	P > 0.05	365	P > 0.05
Kronik'den 4 saat sonra	342			217	P < 0.001	226	P < 0.001



Şekil: 2  
Fibrin plak

5 dakika akut immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrinojen değeri 117 mg/100 ml bulundu. Kontrol grubuna göre 20 mg azalma saptandı. Fibrinojen miktarındaki azalma anlamlıydı ( $P < 0.001$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

5 saat akut immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrinojen değeri 134 mg/100 ml bulundu. Kontrol grubuna göre 3 mg azalma saptandı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

5 saat akut immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrinojen değeri 137 mg/100 ml bulundu. Kontrole göre fark saptanmadı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

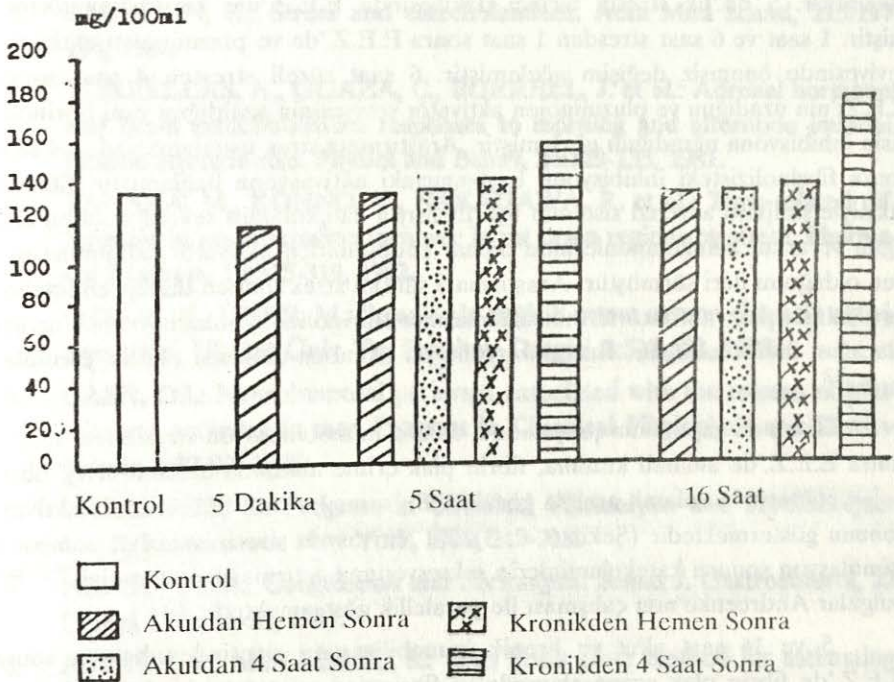
5 saat kronik immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrinojen değeri 140 mg/100 ml bulundu. Kontrole göre 3 mg artış saptandı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

5 saat kronik immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrinojen değeri 158 mg/100 ml bulundu. Kontrole göre 21 mg artış saptandı. Bu değişim anlamlıydı ( $P < 0.01$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

16 saat akut immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrinojen değeri 134 mg/100 ml bulundu. Kontrole göre 3 mg azalma saptandı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

**Tablo: III- 5 Dakika, 5 Saat ve 16 Saat Immobilizasyon Stresi Uygulanan Sıçanlarda Fibrinojen Değerleri (mg/100ml)**

	5 Dakika			5 Saat		16 Saat	
	Kontrol	$\bar{x}$ n=10	P	$\bar{x}$ n=10	P	$\bar{x}$ n=10	P
Akut'dan hemen sonra	137	118	P < 0.001	134	P > 0.05	134	P > 0.05
Akut'dan 4 saat sonra	137			137	P > 0.05	134	P > 0.05
Kronik'den hemen sonra	137			140	P > 0.05	138	P > 0.05
Kronik'den 4 saat sonra	137			158	P < 0.01	180	P < 0.001



*Şekil: 3  
Fibrinojen*

16 saat akut immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrinojen değeri 137 mg/100 ml bulundu. Kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Bu değişim anlamlı değildi (P > 0.05) (Tablo: III, Şekil: 3).

16 saat kronik immobilizasyon stresinden hemen sonra fibrinojen değeri 139 mg/100 ml bulundu. Kontrol grubuna göre 2 mg artış saptandı. Bu değişim anlamlı değildi ( $P > 0.05$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

16 saat kronik immobilizasyon stresinden 4 saat sonra fibrinojen değeri 186 mg/100 ml bulundu. Kontrole göre 49 mg artış saptandı. Fibrinojen değerindeki artış anlamlıydı ( $P < 0.001$ ) (Tablo: III, Şekil: 3).

## TARTIŞMA

Stresin fibrinolizis üzerine etkisi ile ilgili taradığımız yayınlarda fazla bir çalışmaya rastlanmadı. Yapılan çalışmalarda daha çok stres, endokrin sistem ve otonom sinir sistemi ilişkisi araştırılmıştır. Bazı hormonların özellikle katekolaminlerin fibrinolizis ile ilişkisi gösterilmiştir.

Stres ve fibrinolitik aktivite ilişkisi üzerinde G.V. Andreenko yaptığı çalışmada deney hayvanlarına 5 dk, 1 saat, 6 saat süreli ağırlı emosyonel stres uygulamıştır. 5 dk.'lık stresin birinci dakikasında E.E.Z.'nin kısıldığını göstermiştir. 1 saat ve 6 saat stresden 1 saat sonra E.E.Z.'de ve plazminojen aktivatör seviyesinde önemsiz değişim gözlemiştir. 6 saat süreli stresten 4 saat sonra E.E.Z.'nin uzadığını ve plazminojen aktivatör seviyesinin azaldığını yani fibrinolizisin inhibisyonu uğradığını gözlemiştir. Araştırmacı stres uygulamasından 4 saat sonra fibrinolizisteki inhibisyonu başlangıçtaki aktivasyona bağlamıştır. Stresin etkisiyle simpatoadrenal sistemin uyarılmasıyla katekolamin sekresyonunun arttığını ve artan katekolaminlerinde damar endotelinden aktivatör salınımına neden olduğunu ileri sürmüştür. Araştırmacı sürekli stres sonucu damar endotelinden salınan kan aktivatörlerinin azalmasının fibrinolizisin inhibisyonuna neden olacağını ileri sürmüştür. Bu inhibisyonu da trombus tehlikesi olarak yorumlamıştır<sup>12</sup>.

Bizim de yaptığımız çalışmada 5 dakika immobilizasyon stresinden hemen sonra E.E.Z.'de anlamlı kısalma, fibrin plak erime alanında anlamlı artış, fibrinojen miktarında anlamlı azalma görüldü. Bu sonuçlar bize fibrinolizisin aktivasyonunu göstermektedir (Şekil: 1, 2, 3). Bu aktivasyon stresin etkisiyle simpatik stimülasyon sonucu katekolaminlerin sekresyonunu artırması sonucu olabilir. Bu bulgular Andreenko'nun çalışması ile paralellik göstermektedir.

5 ve 16 saat akut ve kronik immobilizasyon stresinden hemen sonra E.E.Z.'de fibrin plak erime alanında ve fibrinojen miktarındaki değişimler anlamlı değildi. Fakat 5 ve 16 saat akut ve kronik immobilizasyon stresinden 4 saat sonra E.E.Z.'de anlamlı uzama, fibrin plak erime alanında anlamlı azalma görüldü (Şekil: 1, 2). Bu sonuçlar akut ve kronik stres uygulanmasından 4 saat sonra fibrinolizisin inhibe olduğunu göstermektedir. Fibrinolizisteki bu inhibisyon



başlangıçtaki aktivasyon sonucudur. Çünkü aktivasyon esnasında damar endotelinden salınan aktivatörler kullanılmakta ve zaman geçtikçe karaciğer tarafından elimine edilmektedir. Hem aktivatörlerin azalması hem de inhibitörlerin salınımının artması fibrinolizisin inhibisyonuna neden olmaktadır. 5 dakikalık stres uygulamasından sonra fibrinojen seviyesinin azalması, 5 ve 16 saat akut ve kronik stres uygulamasından 4 saat sonra fibrinojenin yüksek bulunması, başlangıçta fibrinolizisin aktive olması sonucudur. Fibrinolizisin aktivasyonu ile fibrinojen parçalanmakta daha sonra karaciğerin tüketimi karşılamak için üretimi arttırması sonucu, fibrinojen seviyesini arttırdığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızda stres başlangıcında fibrinoliziste aktivasyon gözlenirken, uzun süreli stresten 4 saat sonra fibrinoliziste inhibisyon gözlemedi.

#### KAYNAKLAR

1. ELIASSON, K.: Stress and catecholamines. *Acta Med Scand*, 215:197-204, 1984.
2. TORRELLAS, A., GUAZA, C., BORRELL, J. et al.: Adrenal hormones and brain catecholamines responses to morning and afternoon immobilization stress in rats. *Physiol and Behav*, 26:129-133, 1981.
3. TANAKA, M., KOHNO, Y., NAKAGAWA, R. et al.: Time-related differences in noradrenaline turnover in rat brain regions by stress. *Pharmacol Biochem*, 16:315-319, 1982.
4. ÖZLÜK, K., ÜNER, M.: Sıçanlarda değişik ortam ısısının simpatik aktiviteye etkisi. *Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi*, 3:518-521, 1988.
5. CASH, D.I.: Neurohumoral pathways associated with the release of plasminogen activator in man *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, 1:97-99, 1975.
6. MULLERTZ, S.: *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*. Vol 3, Raven press, New York, 1978, 213-218.
7. NILSSON, I.M.: Coagulation and fibrinolysis. *Scand J. Gastroenterol*, 22 (Suppl 137): 11-18, 1987.
8. ASTRUP, T., MULLERTZ, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem*, 40:346, 1952.
9. COPLEY, A.L., NIEWIAROWSKI, S., MARSCHAL, J.: A micro method of euglobulin fibrinolysis in plasma of human subjects and laboratory animals. *J. Clin Med*, 53:468, 1959.
10. NORDBEY, E., ARNESEN, H., ANDERSEN, P. et al.: The euglobulin

clot lysis time, a rapid and sensitive method for the assay of fibrinolytic activity after venous stasis. Scand J Haematol, 25:407-411, 1980.

11. RATNOFF, O.D., MENZIE, C.: A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. J. Lab Clin Med, 37:316, 1951.
12. LYUTOVA, L.V., ANDREENKO, G.V., KARABASOVA, M.A.: Depletion of fibrinolysis activators as a result of continuous stress. Folia Haematol, 115: 356-360, 1988.

Araş. Gör. Sibel TAŞ  
Uludağ Üniv. Tıp Fakóltesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
BURSA