

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı**

**İSKEMİK İNMEDE MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE
İNHİBİTÖRLERİNİN DÜZEYLERİ İLE KLİNİK SONUÇLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Nebahat TAŞDEMİR

Dr. Fethiye ÇELLİK

DİYARBAKIR – 2008

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK İNMEDE MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE
İNHİBİTÖRLERİNİN DÜZEYLERİ İLE KLİNİK SONUÇLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. FETHİYE ÇELLİK
DİYARBAKIR 2008

TEŞEKKÜR

Tez konusunun seçiminde ve çalışmaların yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen, tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi konusunda büyük katkı ve desteğini görmüş olduğum uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım örnek kişiliğiyle bizlere her zaman yol gösteren, gerek mesleki gerekse sosyal anlamda her türlü desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Nebahat TAŞDEMİR'e** ;

Nöroloji uzmanlık eğitim süresince birlikte çalıştığım, bizlerin eğitiminde büyük emekleri olan Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail APAK, Doç. Dr. M. Ufuk ALUÇLU ve Yrd. Doç. Dr. Yusuf TAMAM' a tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarının yürütülmesinde aktif katkı ve desteğini görmüş olduğum Sayın Yrd. Doç. Dr. Ebru KALE ve sonuçların istatistiksel hesaplanmaları ve yorumları konusunda katkı ve fikirleri ile beni aydınlatmış olan Sayın Doç. Dr. İsmail Hamdi KARA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Fethiye ÇELLİK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. AMAÇ	5 – 6
2. GENEL BİLGİLER	7- 43
3. MATERYAL VE METODLAR	44 – 50
4. BULGULAR	51 – 71
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	72 – 82
6. ÖZET	83 – 85
7. KAYNAKLAR	86 – 108

KISALTMALAR

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MMP-9: Matriks Metalloproteinaz-9

MMP-2: Matriks Metalloproteinaz-2

TIMP: Metalloproteinazların doku inhibitorleri

ECM: Ekstraselüler matriks

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NIHSS-1: National Institutes of Health Stroke Scale, Birinci gün

NIHSS-2: National Institutes of Health Stroke Scale, ikinci gün

NIHSS-3: National Institutes of Health Stroke Scale, yedinci gün

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

MRI: Magnetic Resonance Imaging

SVH: Serebrovasküler hastalık

SSS: Santral sinir sistemi

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

AF: Atriyal fibrilasyon

TİA: Geçici iskemik atak

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Hb: Hemoglobin

Htc: Hemotokrit

EKG: Elektrokardiografi

MCA: Orta (middle) serebral arter

KBB: Kan beyin bariyeri

Ark: Arkadaşları

I. AMAÇ

İnme gelişmiş ülkelerde hala kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü, dünya genelinde ikinci ölüm nedenidir. Erişkin çağda ise en önemli ölüm ve uzun dönem disabilite kaynağıdır. Her yıl, her 1 milyonda 2000 kişi Serebrovasküler Hastalık (SVH) geçirmektedir ve bu hastaların üçte biri bir yıl içinde kaybedilmekte, yaklaşık üçte-ikisi ise çeşitli derecelerde sakat kalmaktadır. İskemik inmeler, ölüme neden olmaları dışında aynı zamanda önemli morbidite nedenidirler. Birçok epidemiyolojik çalışma inme sonucu gelişen sakatlığın neden olduğu dezavantajlar üzerine eğilmektedir. İnme insidansını azaltmaya yönelik çalışmalarda primer korunma yöntemlerindeki iyileştirmeler büyük önem gösterse de, İnme gerçekleşikten sonra uygulanabilecek etkili tedavilerin geliştirilmesi de o derecede önemlidir. İnme geçiren hastaların hastane şartlarında geçirdikleri akut dönem ve tedaviler inme yaklaşımın en pahalı kısmını oluşturmaktadır. Gelecekte inme geçiren hastaların tıbbi bakımları uzun dönemden daha çok akut dönemde yoğunlaşacaktır. Bu nedenle yeni tedavi stratejileri belirlemede, serebral iskemi patogenezinde etkili olan mekanizmaların bilinmesi önem taşımaktadır.

İnmeye neden olan durumların medikal tedavilerindeki gelişmeler ile inme insidansında bir azalma olmakla birlikte halen ilerleyen yaş ile genişleyen bir popülasyonu etkilemekte, iş gücü ve maddi kayıplara neden olmaktadır. Serebrovasküler hastalıklara yaklaşımda; önleyici tedaviler yanı sıra inmelerde erken dönem medikal tedavi yöntemlerinin de önemi büyüktür. Akut dönemde yapılabilecek tedavilerdeki gelişmelerin inmeye bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmada etkili olacağı açıktır.

Metalloproteinazlar, normalde ekstraselüler matriksi yapılandıran, hücresel aktiviteyi çeşitli yollarla düzenleyen, çinkoya bağlı endopetidazlardır. Söz konusu bu yollara, ekstraselüler matriks degradasyonu, hücre adezyonu, ekstraselüler matriks ile ayrılmış moleküller ve hücre dışı ortamdan sinyalleri dönüştüren hücre yüzey proteinlerindeki zarın değişimini sağlayan proteinlerdir. Birçok fizyolojik dokunun yeniden yapılanması sürecinde rol almaktadır. Bununla birlikte, metalloproteinazların kontrolsüz ekspresyonu doku destrüksiyonu ve inflamasyonu ile sonuçlanabilir. Metalloproteinazlar, klasik şekilde gelişim ve homeostazi sırasında dokunun yeniden modellenmesi ile ilgili, matriks indirgemeli enzimler olarak bilinir ve ateroskleroz,

arterit, kanser ve nörodejenerasyonu içeren geniş çaplı ve farklı patolojik süreçlere dahil edilirler.

Matriks metalloproteinaz ailesinin önceden tanımlanmış 7 üyesine birçok yeni metalloproteinazların eklenmesi ile bugün 24'ten fazla enzim bildirilmektedir. Metalloproteinazları inhibe eden bazı faktörler mevcuttur. Bunlardan metalloproteinazların spesifik doku inhibitörleri *invivo* koşullarda bu enzimlerin aktivitesinin regülasyonunda önemli rol oynarlar.

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde metalloproteinazların aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki dengenin sürekliliği söz konusudur. Normal dokuda düşük düzeyde eksprese edilirler ve birçok biyolojik süreçte rol oynarlar.

Son dönemlerde yapılan çalışmalar serebral iskemide anormal metalloproteinaz aktivitesine dikkat çekmektedir. MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunun iskemik inmeden sonraki erken dönemde artmakta olduğu ve MMP inhibitörleri ile MMP-nötralizan antikorlarıyla tedavinin hem vazojenik ödem formasyonu hem de infarkt boyutunu azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar MMP ailesinin serebral iskemi patofizyolojisinde rol aldığını desteklemektedir.

Bu çalışmada, akut ve subakut dönemde iskemik inmede MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri saptanarak inme şiddeti ve prognuzu açısından öneminin; inme risk faktörleri içinde yer alan yaş, cins, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, atrial fibrilasyon, diabetes mellitus, sigara ve kanda hemodinamik parametreler ile arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır. Bu inceleme, MMP ve TIMP'lerin serebral iske miyle ortaya çıkan yaralanma ve iyileşme süreçleri sırasında nasıl rol oynadığına bir açıklama getirmeye çalışacaktır. Söz konusu süreçlerin, inmede MMP inhibitörleri kullanılması umut edilen tedaviler için önemli anlamları olacağı düşüncesindeyiz.

II.GENEL BİLGİLER

1-SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Serebrovasküler hastalık (SVH) veya inme santral sinir sisteminde iskemi ya da hemorajinin neden olduğu akut nörolojik bir disfonksiyondur (1, 2).

İnmeye neden olan patolojik proses, damar lümeninin trombus ya da emboli ile tıkanması, damar duvarının yırtılması, damar duvarının geçirgenliğini değiştiren herhangi bir durum, kan viskozitesinin artması ya da kanın kalitesindeki herhangi bir değişkenlik gibi hemodinamik faktörler olabilir. Tromboz, emboli, diseksiyon, damar rüptürü gibi görünen yönü ile adlandırılabilen patolojik prosesi işaret eden; aterosklerozis, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, arterit, anevrizmal dilatasyon ve gelişimsel malformasyon gibi primer hastalığa sekonder gelişebilir. İnme nedeni her ne olursa olsun ani gelişen, focal nörolojik defisit olarak tanımlanır (1).

İnme tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Batı ülkelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar yılda 2000/milyon kişinin SVH geçirdiği ve 666/milyon kişinin SVH nedeni ile öldüğünü göstermektedir (3,4). Bu ölüm oranı akut koroner kalp hastalığı ve maligniteye bağlı ölüm sonrasında inmeyi dünyada üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır. Ayrıca yaşayan 1300/milyon kişide inmeden dolayı değişik derecelerde sakat kalmaktadır. İnme nedeniyle ölümlerin coğrafi dağılımında değişiklik göstermektedir. Bununla birlikte 40–69 yaş arası; erkeklerde SVH'dan ölüm oranı 40-250/100.000 ve kadınlarda 20-160/100.000'dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar artmaktadır. Irklar arasında da farklılıklar vardır. Örneğin, Amerikalı zencilerde beyazlara göre SVH'dan ölüm oranı her iki cinsiyette de 2.5 kat fazladır. Tüm ülkelerde en sık görülen gerçek; yaş ve erkek cinsiyetiyle ölüm riskinin artmasıdır (1,2). Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55–64 yaş arasında 7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Erkeklerde inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat daha fazla iken yaş ilerledikçe bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (1,3). Böylece inme tüm toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olması yanı sıra erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir.

İnme subtiplerinin sıklığı ise şu şekildedir: İskemik inme tüm çalışmalarda en sık rastlanan tiptir ve %70-85'lik bir orana sahiptir. İntraserebral hemoraji %10-25, subaraknoid kanama %2-5 dolayında saptanırken, %5-10'luk kısmını halen daha patolojik tipi belirlenemeyen inmeli hastalar oluşturur (5-7).

İnme temel olarak iki gruba ayrılırlar:

1-İskemik inme

Sıklıkla serebral arterlerin trombus ya da emboli ile tıkanması ile oluşur. Kan sirkülasyonun bozulması, kardiyak yetmezlik veya şok sonucu oluşan hipotansiyon, fokal ya da yaygın serebral iskekiye neden olabilir.

2- Hemorajik inme

İnmelerin %15-20'sini oluşturan hemorajik strok genellikle bir arterin yırtılmasıyla oluşur. Sıklıkla küçük arterler olmak üzere serebral arterlerden sızan kan beyin içinde birikerek hematoma neden olabilir, ventriküllere ve subaraknoid mesafeye geçebilir. Hematom haftalar ya da aylar içinde resorbe olarak kaybolur. Primer intraserebral kanamanın en sık görüldüğü lokalizasyon putaminokapsüler lokalizasyondur. Bunu derin hemisferik ak madde, talamus, serebellum ve pons izler. Klinik tablo hematomun yerleştiği yere göre şekillenir. Genç hastalarda sekonder intraserebral kanamaların yaklaşık 1/3'üne AVM neden olmakta ancak yaşlı hastalarda amiloid anjiyopati büyük çoğunluğu oluşturmaktadır. Tüm inmelerin yaklaşık % 10-11'ini subaraknoid kanama oluşturmaktadır. Olguların yaklaşık % 85'inde neden anevrizmadır. Anevrizmal kanamaların mortalitesi çok yüksektir. Bu hastaların % 25'i yaklaşık ilk 24 saat içinde ölmektedir (8- 10).

2- İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIK

İskemik inmeler, kan akımı bozulan damar ve bu damarın suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterir.

Bütün SVH'ların yaklaşık %80- 85 gibi önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Günümüzde, iskemik inme etiolojisinin; prognoz, sonuç ve tedavi yaklaşımını nasıl etkilediğinin gösterilmesi nedeni ile SVH'ların etiolojilerine göre sınıflandırılması daha önem kazanmıştır (11),(Tablo- 1).

Tablo - 1 İskemik SVH Sınıflandırması (TOAST 1993)

1.	Büyük arter ateroskleroza (emboli/trombüs)
2.	Kardiyoembolizm (yüksek-risk/orta-risk)
3.	Küçük arter oklüzyonu (lakünler)
4.	Diğer belirlenememiş nedenlere bağlı inme
5.	Nedeni belirlenememiş inme
	a. Belirlenmiş iki ya da daha fazla neden
	b. İnceleme yapılmamış olma durumu
	c. Yetersiz inceleme

1-Büyük arter ateroskleroza (emboli/trombüs):

Tüm iskemik SVH %50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Bu tip iskemik SVH hemen daima serebrovasküler ateroskleroz için risk faktörleri olan hastalarda olur. Ateroskleroza bağlı infarkt oluşumunda iki ana yol vardır.

Birincisi büyük damarların bifürkasyonu veya kıvrılma yerlerindeki plak bölgelerinde akut tromboz gelişmekte ve progresif stenoz ile lümeni daraltmaktadır. Sonuçta büyük arter tıkanıklıkları gelişmektedir (1). En çok plak görülen yerler carotis arter bifürkasyonu orta ve ön serebral arter çıkış yerleri, vertebral arterlerin subklavial arterden çıkış yerleridir (2).

Bir diğer mekanizma ise aterosklerotik plaktan kopan parçaların (arterden artere emboli) infarkt oluşturmalarıdır.

Ateroskleroz kronik inflamatuvar multifaktöryel ve oldukça karmaşık bir hastalık olup gelişmesinde 3 ana faktör bulunmaktadır.

a- Endotel hücrelerinin fonksiyonlarında bozukluk ve damar duvarının vasokonstriktör yanıtlarında artışın ortaya çıkmasıdır.

b- Trombosit ve damar duvarı etkileşiminde artma sonucunda inflamatuvar ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu

c- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması

Büyük arter aterosklerotik inmelerin beynin ana arterlerinden ya da kortikal arter dallarından birinin %50'den daha fazla tıkalı olduğunu gösteren görüntüleme ve klinik bulgular vardır. Klinik bulgular; afazi, neglect, belli bölge ile sınırlı motor tutulum gibi serebral kortikal bozuklukları ya da beyin sapı, serebellar disfonksiyondur. Hikayede klaudikasyon, aynı arter trasesinde geçici iskemik atak olması, karotid üfürümü ya da azalmış nabız tespit edilmesi kliniği destekler. Kortikal

ya da serebellar lezyonlar ve 1.5 cm'den daha büyük çapı olan beyin sapı, subkortikal hemisferik infaktlar potansiyeller olarak büyük arter aterosklerotik kaynaklı olarak düşünülür. Destekleyici kanıt olarak, doopler görüntüleme ya da arteriografi ile ekstrakraniyal ya da intrakraniyal arterde %50'den fazla stenoz gösterilmesi gerekir. Diagnostik çalışmalar ile kardiyojenik emboli kaynağı ekarte edilmelidir (12).

2-Kardiyoembolizm

Tüm iskemik SVH'nın %20'sini oluşturur. Tanı, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmış olmasına (klinikoradyolojik olarak nonlaküner infarkt, büyük damarlara ait anlamlı aterosklerotik darlık bulgusu yok) dayanır. Kardiyak emboli; trombosit, fibrin, trombosit-fibrin, kalsiyum, mikroorganizma ya da neoplastik parçalardan oluşabilir. Kardiyak emboli kaynakları emboli yapma eğilimlerine göre yüksek ve artmış riskli olarak sınıflandırılırlar(13), (Tablo-3).

Tablo-3: TOAST sınıflandırmasına göre yüksek ve orta riskli kardiyak emboli kaynakları

<u>Yüksek riskli kaynaklar</u>	<u>Orta riskli kaynaklar</u>
Mekanik prostetik kalp kapakları	Mitral kapak prolapsusu
AF ile mitral stenoz	AF olmaksızın Mitral stenoz
AF	Mitral anulus kalsifikasyonu
Solatriyal/atriyalapendiks trombusü	Sol artiyal türbülans
Hasta sinus sendromu	Atriyal septal anevrizma
Yeni geçirilmiş MI (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikül trombozu	Atriyal flutter
Dilate kardiyomyopati	Lone AF
Akinetik sol ventrikül segmenti	Biprostatik kardiyak kapak
Atriyal miksoma	Nonbakteriyal trombotik endokardit
İnfektif endokardit	Konjestif kalp yetmezliği
	Hipokinetik sol ventrikül
	MI (>4 hafta, <6 ay)

En az bir kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi kardiyoembolik inme teşhisi için gerklidir. Klinik ve beyin görüntüleme bulguları büyük arter aterosklerotik inmeye benzerdir. Öyküye birden fazla vasküler alanda TIA ya da inme öyküsü klinik teşhisi destekler. Tromboembolizm için potansiyel büyük arter ateroskleroz kaynakları

dışlanmalıdır. Orta riskli kaynağı olan inmeli hastalarda SVH için diğer nedenler yoksa muhtemel kardiyembolik inme olarak değerlendirilir.

3- Küçük arter oklüzyonu (lakün):

Tüm iskemik SVH 'nın %25'sini oluşturur (14). Laküner infarktlar, büyük serebral arterlerin (özellikle orta serebral arter, basiler arter, arka serebral arter, ve daha az olarak ön serebral arter ve vertebral arter) derin delici dallarının tıkanması sonucu beyin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan ortalama 5 mm (3-15) çapında küçük infarktlardır. Bunlar iyileşme ile ufak bir kavite veya laküne dönüşür. Sıklıkla kapsüla interna içinde veya yanında, karna radiata ve ponsa oluşurlar. Genellikle uzun süreli hipertansiyon veya diabetes mellitusta görülür. Muhtemel mekanizmalar mikroarterom veya lipohyalinozistir.

Hastaların ayrıca normal nörogörüntülemesi vardır ya da büyüklükleri 1,5 cm'den küçük subkortikal hemisferik lezyonlar vardır. Kardiyak embolizasyon kaynağı ekarte edilmelidir ve ipsilateral ekstrakranial arterlerin görüntülemesi %50'den fazla darlığı göstermemelidir.

4- Diğer belirlenememiş nedenlere bağlı inme:

Tüm iskemik SVH'nın %5'inden az yer tutarlar. Bu grupta, SSS'nin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır (15).

5-Nedeni belirlenememiş inme:

Ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral enfarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca bazı hastalardan birden fazla neden olabilir ancak neden tam olarak açığa çıkarılamaz.

2.1.İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo4: İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

I.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri
a) Yaş b) Cinsiyet c) Irk d) Aile Öyküsü	a) Kesinleşmiş Faktörler 1. Hipertansiyon 2. Diabetes Mellitus 3. Kalp Hastalıkları 4. Hiperlipidemi 5. Sigara 6.Aseptomatik Karotis Stenoza 7. Orak Hücreli Anemi
	b) Kesinleşmemiş Faktörler 1. Alkol kullanımı 2. Obesite 3. Beslenme Alışkanlıkları 4. Fiziksel İnaktivite 5.Hiperhomosisteinemi 6.İlaç kullanımı ve bağımlılığı 7. Hormon Tedavisi 8. Hiperkoagulabilite 9. Fibrinojen 10. İnflamasyon

I.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

a)Yaş: Tüm inme tipleri için önemli bir bağımsız risk faktörüdür. 55 yaşından sonraki her 10 yılda bir bu risk 2 kat artmaktadır (16, 17).

b)Cinsiyet: Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür. Bu oran yaklaşık 1.25 kat daha yüksektir. Ancak kadınlarda inme nedeni ölüm hızı daha yüksektir. Kadınlarda menapoz sonrasında oranın dengelenmesiyle ve oral kontraseptiflerin riski arttırması nedeniyle hormonal etkiden de söz edilebilmektedir.

c)İrk: Siyah ırkta inme insidansı daha yüksektir. Yaklaşık % 38 dir. Ayrıca Çinlilerde ve Japonlarda da inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir (18,19).

d)Aile Öyküsü: Ailede inme öyküsü olması riski arttırmaktadır (20, 21). Aile öyküsünün risk faktörü olmasında benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı genetik özellikler rol oynayabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlerden 5 kat daha yüksektir. Baba ve annede inme varsa öyküsü varsa inme riski dahada artar. İskemik inmenin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre (22) aile öyküsü, büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür.

II.Değiştirilebilen risk faktörleri:

i-Kesinleşmiş Risk Faktörleri

a)Hipertansiyon: İskemik ve hemorajik inmede en önemli risk faktörüdür (23, 24). Farklı mekanizmalarla beyin lezyonlarına zemin hazırlar. Büyük damar ateroskleroza, küçük damar oklüzyonu ve intraserebral hematoma yol açar. Vasküler demansta da en iyi bilinen risk faktörüdür. Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. İnme insidansı hem sistolik hem diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg, diastolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir. Uzun süreli antihipertansif tedaviyle hem etrosklerozun yavaşladığı hemde araya giren diğer tetikleyici faktörlerin kontrol edildiği düşünülmektedir. Dolayısıyla inme riskini belirgin şekilde azalttığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. 14 randomize çalışmanın meta-analizinde, diastolik kan basıncında 5-6 mmHg azalmanın inme riskini %42 azalttığı gösterilmiştir. Altmış yaş üstü izole sistolik hipertansiyonu olan kişilerde 5 yıl süreyle 2.6 mmHg düşürülmesiyle inme insidansında %36 azalma tespit edilmiştir (25). Sadece diastolik değil sistolik HT'nun inmeyle kuvvetli ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (26, 27).

b)Diabetes Mellitus: Diabetes mellitusun en iyi şekilde tedavi edilmesi mikrovasküler komplikasyonlarını önlenmesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Diabetes mellituslu bireylerde makrovasküler lezyonların sıklığı oldukça yüksektir. En önemli klinik belirtiler koroner yetersizliği, serebral iskemik veya inmedir. Bu nedenle iskemik inme için bağımsız risk faktörüdür. İnme hastalarında prospektif epidemiyolojik çalışmalarla relatif risk ortaya konmuştur. Relatif riskin 1.8– 6 kat arttığı görülmüştür. Büyük damar aterosklerozunu hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri üzerine olumsuz etkiye bulunduğu ve

hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir. İnsüline bağımlı diabetiklerde hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer aterosklerotik risk faktörleri daha sık bulunur. Honolulu Heart Program'da iskemik inme riski 2.45 olarak hesaplanmıştır (28, 29). Bununla birlikte 'UK Prospective Diabetes Study'(UKPDS) ve 'The Diabetes Control and Complication Trial Research Group' çalışmalarında uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken inme riskinde bir düşme görülmemiştir (30). Ancak diabetli hastaların yaklaşık %40-60'ında birlikte bulunan hipertansiyonun tedavisi inme riskini %44 oranında düşürmektedir.

c)Kalp Hastalıkları: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise bu oran %40'lara yükselmektedir. AF iskemik inme için en önemli risk faktörüdür. AF de yıllık inme riski % 3- 5 oranındadır. Her AF olgusunun inme riski aynı değildir. AF valvüler veya nonvalvüler olabilir valvüler AF % 70 oranında görülür. Emboli yapan kalp hastalıkları, AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına ya da interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon ve ya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, Libman Sack endokarditi, dilate kardiomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardioemboli sebebi miyokard infarktüsüdür. Framingham Heart çalışmasında akut MI'dan sonra 6 yıl içinde inme gelişme riski erkeklerde %8, kadınlarda %11 olarak bulunmuştur. İleri yaşta en önemli kardiyogenik emboli riski taşıyan hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur. Atrial fibrilasyon en güçlü ve tedavi edilebilir inme nedenidir. Kardioembolik inmenin yaklaşık %50'sinde AF vardır (31, 32). AF'de yıllık inme riski %3-5'tir. Daha önce geçirilen inme, sistolik hipertansiyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, diyabet ve kadın olmak bu riski artırmaktadır. AF'li olgularda yaşla arttıkça inme riskide artar (50- 59 yaş için %1.5, 80-89 yaş için %23.5). Çeşitli çalışmalarda efektif antikoagülasyonun (INR: 2.5 ve üzeri) inme riskini %70 oranında azalttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır.

d) Hiperlipidemi: Total kolesterol / HDL kolesterol oranına bakıldığında miyokard infarktüsü için, hem erkek hem de kadınlarda doğru orantılı bir artış görülürken, benzer oranlar aterosklerotik beyin iskemisi için de geçerlidir. Hiperkolesteroleminin iskemik inme riskini artırdığı son yıllarda yapılan prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur (33- 35). Serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl değerlerinde, risk %1.8, 280 mg/dl üzerinde ise %2.6 olarak bulunmuştur. Honolulu Heart Program

alışmasında ise kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı hem de inme riskini artırdığı gösterilmiştir. Statin grubu ilaçların koroner arter hastalarında inme riskini azalttıkları gözlenmiştir. Çalışmaların metaanalizine göre, statinlerle inme riskinde %31' lik bir azalma tespit edilmiştir. Statinlerin LDL-kolesterol düzeylerini düşürücü etkileri yanı sıra endotel fonksiyonlarının da düzeltme gibi görevleride vardır (36).

e)Sigara: Sigara kullanılması inme riskini % 50 oranında artırmaktadır. Sigara ayrıca yaş, hipertansiyon ve diabetten bağımsız olarak artmış karotis ateroskleroza ile yakından ilişkili bulunmuştur. Sigara içimi kan fibrinojen düzeyini artırmakta, trombosit agregasyonunu ve hemotokriti artırmaktadır. Bunun sonucunda kan viskozitesi yükselmektedir. Yapılan alışmalar sigaranın koroner kalp hastalıklarını artırdığı oranda beyin damar hastalıklarını da artırdığını göstermektedir. Dolaylı yoldan sigara kalp hastalıklarını artırarak beyin damar hastalıkları riskini de artırmaktadır. Sigara içiminin inme üzerindeki riski içmeyenlere oranla 1.5-2.9 kattır .Sigaranın bırakılmasıyla yıllık 60.000'den fazla inme olayının önüne geçilebilmektedir. Sigarayı bırakan insanların inme riski 5-10 yıl sonra sigara içmeyenlerle aynı seviyeye inmektedir (37-41).

f)Asemptomatik Karotis Stenoza: 65 yaş üzeri erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7 oranında asemptomatik karotis stenoza görülür. Bu vakalarda yıllık inme riski %1-2' dir (42). Hızlı progresyon gösteren darlıklarda bu risk daha yüksektir. ACAS (Asymptomatic Carotis Atherosclerosis Study, 1995) alışmasına göre, asemptomatik karotis stenoza olan hastalarda eğer darlık derecesi %60'dan daha ileriye, endarterektomi uygulaması halinde beş yıllık ipsilateral inme riskinde %53 oranında rölatif risk azaltmaktadır. Bu durumda, %60-99 karotis darlığı olanlarda cerrahi önerilmektedir.

g)Orak Hücreli Anemi: Oldukça nadir görülen bu hastalıkta inme riski çok yüksektir. 20 yaşına kadar inme prevalansı %11'dir (43).

ii- Kesinleşmemiş Risk Faktörleri:

a)Alkol kullanımı: Alkolün iskemik inme üzerine olumlu ve olumsuz etkileri bulunmaktadır. Düşük ve orta düzeyde alkol kullanımı HDL kolesterol düzeyini artırmakta bu da koroner kalp hastalıkları insidensini azaltmakta; ve dolayısıyla kardiyak kökenli inme riskini azaltmaktadır. Kronik alkolizm ve aşırı miktarda alkol alımı inme için risk faktörüdür (44). İlimli alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı,

trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir. Fakat daha yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, hiperkoagulabilite ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski artırmaktadır. Fazla miktarda alkol tüketenlerin hemorajik inme riski içmeyenlere göre 3 kat fazladır.

b)Obesite: Obezite, kan basıncı, kan glukozu ve serum lipidlerinin yüksekliği ile birliktedir ki; bunların hepsi bağımsız birer risk faktörüdür. Ayrıca abdominal yağ birikimi ile birlikte olan santral obezite, aterosklerozla daha yakından ilişkilidir. Obesite düzeyi arttıkça inme riski de artar (37).

c)Fiziksel inaktivite : Orta ve yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (45,46). Bu azalma bilinen risk faktörlerinin yanı sıra, fibrinojen düzeyinin azalması ve HDL kolesterol seviyesinin artışına bağlı olabilir.

d)Hiperhomosisteinemi: Çocukluk ve genç erişkinler için bilinen bir risk faktörüdür. Ateroskleroz ve tromboz riskini artırır. Hiperhomosisteinemi plazma homosistein düzeyinin 16 mikromol/L üzeri olarak kabul edilmektedir. Homosistein konsantrasyonu yaşla artar. Hiperhomosisteinemi aterojenik ve protrombotik etkiye sahiptir. Olgu kontrollü ve prospektif çalışmalarda hiperhomosisteineminin inmeyle ilişkisi ortaya konmuş ve risk faktörü olarak kabul görmüştür (47-51). Bir metaanalize göre homosistein düzeyinde 5 mikromol/L artış, inme riskinin arttırmıştır (52).

e)İlaç kullanımı ve bağımlılığı: İnmeyle en çok ilişki kurulan madde kokaindir (53).

f)Hormon tedavisi: Oral kontraseptiflerin inme için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. İlk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollu kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda ise iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif artış saptanmıştır (54).

g)Hiperkoagulabilite: Protein C ve S eksikliği (55,56), Antitrombin III eksikliği (57) ve protrombin 20210 mutasyonu daha çok venöz tromboza yol açmakla beraber (58, 59) iskemik inmeyle de ilişkilidirler. Antifosfolipid antikorları da özellikle gençlerde rekürren inmelerden sorumludur (60).

h)Fibrinojen: Yapılan iki prospektif çalışmada erkeklerde artmış fibrinojen düzeyleri ile inme arasında ilişki gösterilmiş, ancak kadınlarda istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (61, 62).

i)İnflamasyon: İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon süreciyle

iskemik olaylar arasında ilişki vardır. İnflamatuar mekanizmalar birçok değişik ama birbiriyle bağlantılı yolla inme riskini arttırmırlar. Bununla beraber inflamasyon iskemik inme patogenezinde de değişik aşamalarda önemli rol oynar. Birincisi iskemi öncesi ölçülmüş CRP, fibrinojen ve lökosit düzeyleri ilk veya nüks inmenin bağımsız prediktörleridir. İkincisi beyin iskemisi akut dönemde granulositlerin ileri dönemde mononukleer hücrelerin infarkt bölgesine hızlı göçüyle karakterize bir inflamatuvar bir yanıt oluşturur (63-68). MMP'lerin kardiyovasküler hastalıklarda esansiyel bir role sahip oldukları özellikle son birkaç yılda anlaşılmıştır. MMP enzimlerinin aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde, arteriyel intimada hiperplazi gelişiminde ve aterosklerotik lezyonların plak yırtılmasına yol açacak şekilde zayıflamasında rolleri olduğu kabul edilmektedir (69). Aterosklerotik plak gelişimi dolasındaki monositlerin vasküler endotelyuma yapışması, subintimal aralığa geçmesi, bunu takiben hasar görmüş endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve dolasındaki inflamatuvar hücreler arasında bir seri kompleks hücre-hücre etkileşimlerinin meydana gelmesi sonucu bu hücrelerden çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve adhezyon moleküllerinin salıverilmesi ile paralel yürümektedir (70, 71).

2.2. SEREBRAL İSKEMİNİN FİZYOLOGİSİ

Yetişkin beyin ağırlığı 1500 gramın üzerindedir. Kalbin pompaladığı kanın beşte biri beyine gelir (1000ml/dk). Bunun 800 ml'si karotis sistemi, kalanı vertebrobasiller sistemle sağlanmaktadır. Beyine 100 gram beyin dokusuna dakikada 50 ml kan gelir, buna bölgesel kan akımı denmektedir. Her 100 gram beyin dokusu dakikada 3.3 ml oksijen ve 5.5 mg glukoz tüketir. Gelen kan akımı, belirli sınırlar içindeki kan basıncı değişikliklerinde sabit tutulur. Bu mekanizmaya serebral otoregülasyon denir. Serebral otoregülasyon ortalama arteriel basınç 70-160 mmHg arasında olduğunda işlevseldir (1). Serebral kan akımının 12- 23 ml/100/ dk olduğu düzeye iskemik penübra denir. Bu sırada morfolojik değişiklikler meydana gelir; elektriksel nöronal işlev bozulur ancak nöronlar yaşar. Serebral kan akımının 10- 12 ml 100gr dakikanın altına düşmesi, süreden bağımsız olarak infarkta neden olur (1).

İskemiye bağlı nöron ölümü başlıca dört fazda oluşur. Bunlar:

- 1- Eksitoksisite (dakikalar içinde)
- 2- Periinfarkt depolarizasyon (dakikalar-saatler içinde)

3- İnflamasyon (saatler-günler içinde)

4- Apoptoz, nekroz (günler içinde)

Bu fazlarda rol alan majör mediatör intrasellüler sitozolik Ca^{+2} 'un kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidozdur.

İnfarctın yaşına göre mikroskopik değişiklikler gözlenir. Değişiklikler infarkt hemen sonra gözükmeyip 6 saat kadar gecikebilir. Nöronal şişme başlangıç olarak vardır ve hemen takibinde çekme, hiperkromazi (pigmentli maddelerin birikimine bağlı aşırı renklenme), piknosiz (çekirdekte kalınlaşma) gelişir. Kromatolisis (nissl maddesinin parçalanması) ortaya çıkar ve nükleus hücrenin periferinde olacak şekilde yer değiştirir. Astrositler, endotel şişer ve parçalanır. Nötrofil infiltrasyonu 4. saatte başlar ve 36. saatte yoğunlaşır. 48. saat içinde mikroglia hücreleri artarak, yıkılmış myelin parçacıklarını toplar ve köpük hücrelerini meydana getirirler. Daha sonra “neovaskulasyon” dönemi başlar. Bu dönemde kapiller arterler çoğalır. Nekroz alanındaki elementler yavaş yavaş reabsorbe olur ve fibrovasküler elementlerden ve glial hücrelerden kavite meydana gelir (1).

Serebral iskeminin fizyopatogenezinde eksitoksik aminoasitlerin aşırı salınımı ve bunun da özellikle N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna yol açarak hücre içine Ca^{++} girişini ve hücre ölümüne giden olayları başlattığı kabul edilmektedir (72, 73-75). Anoksik-hipoksik nöronal kültür çalışmalarında sinaptik aralığa salınan aminoasitlerin nörotoksik seviyelere ulaştığı saptanmıştır.

Ekstrasellüler glutamat artışı NMDA ve non-NMDA reseptörlerinin (AMPA, Kainat) aşırı aktivasyonuna yol açar. Eksotoksisiteden sorumlu olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonudur. Glutamat toksisitesinin penumbranın infarkta dönüşmesinde rolü vardır.

Ca^{+2} konsantrasyonunun intrasellüler artışı durumunda normal fizyolojik süreçlerin aşırı stimülasyonu ile nöronal harabiyet oluşur. İskemide ATP kaybı ile hızlı olarak masif intrasellüler Ca^{+2} artışı olur. İntrasellüler kalsiyumun artışı nöron içinde Ca^{+2} 'a bağımlı birçok enzimin aktive olmasını sağlar. Bu enzimlerin aktivasyonu sonucu genel olarak serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve protein yıkımına neden olarak nöronun harabiyetine yol açar.

Serebral dokuda, diğer dokulara nispeten oksijen ve glikoz yüksek oranda tüketilmektedir ve beyin dokusu enerji üretimi açısından nerdeyse tama yakın oksidatif fosforilasyona bağımlıdır. Serebral kan akımındaki fokal bozulmalar beyin

dokusu için gerekli olan maddelerin ulaşımına engel olur, aerobik glikoliz gerçekleşemez ve beyin enerji metabolizması bozulur. Gelişen enerji eksikliği sonucu nöronal hücre membran potansiyeli için gerekli olan iyon akışı sağlamaz ve nöron ve glial hücreler depolarize olurlar. Sonuç olarak presinaptik voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları aktive olur ve eksitator aminoasitler ekstraselüler alana salınır. Aynı zamanda, enerjiye bağlı diğer mekanizmalarda etkileneceğinden ve aminoasitlerin geriye alımı enerji bağımlı bir işlev olduğundan glutamat geri alımı gerçekleşmez ve ekstraselüler alanda glutamat birikimi artar. Glutamat aşırı aktivasyonu, Ca^{++} yükünü artmasına katkıda bulunur, Na^{+} ve Cl^{-} nöron içine girer, suyun pasif olarak nöron içine geçişi buna eşlik eder ve ödem oluşur. Sonuçta oluşan ödem iskemik alanın perfüzyonunu direkt olarak etkileyebildiği gibi geniş iskemik alanlarda intrakranial basınç artışına da neden olarak serebral iskemiyi daha komplike hale getirebilir (76-78).

İskemide ve reperfüzyonda nöronal harabiyetin mekanizmasında rol oynayan hücre içinde serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasıdır. Bunlar 3 çeşittir:

- 1- Süperoksid anyonu (O_2^{-})
- 2- Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
- 3- Hidroksil (OH^{-})

Hücredeki intrasellüler kalsiyum artışı ile aktive olan enzimlere bağlı gelişen serbest oksijen radikalleri artışı nörondaki oksidatif stresin esas nedenidir.

İskemik inme zedelenen beyin dokusunda, saatlar içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğu görülmüştür. iskemik dokunun lökositler tarafından infiltrasyonu ile mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan sitokinler (TNF alfa, İnterlökin-1a) açığa çıkar. Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve platetlerden adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, ELAM-1, Selektin, İntegrin) salınımını artırır (83). Bundan sonraki evrede ise;

- a. Endotele yapışan lökositlerin eritrosit akımını bloke ederek akım hızını yavaşlatması
- b. Aktive lökositlerden salınımı artan proinflatuar sitokinler, oksijen radikalleri ve proteazlar
- c. Lökositlerde fosfolipaz aktivasyonu ile lökotrienler, eikosanoidler ve platet aktive edici faktörlerin yapımının artma iskemik doku harabiyetini daha da artırarak nöron ölümüne neden olabilir.

Apoptoz yavaş gelişen, genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür ve hücre kendi ölümünde aktif olan proteinleri sentezlemektedir. Hücre içinde Ca^{+2} 'un ve serbest radikallerin artışı apoptozu indüklerken spesifik gen transkripsiyonlarına ve protein sentezine neden olmaktadır (84).

Fokal serebral iskemide temel başlangıç noktasını eksitoksik mekanizmalar oluştururlar. Bütün eksitoksik mekanizmalar akut nöronal ölüme neden olabildikleri gibi gecikmiş tipte hücre ölümü olan apoptozis başlangıcı olan moleküler olayları da başlatmakla görevlidirler. Bundan dolayı eksitoksisite serebral iske mi patofizyolojisinde öncü kabul edilir ve inme tedavisinin hedeflerinde biridir (76). Serbest radikal tutucuları ve lipid peroksidasyon inhibitörlerinin iskemide koruyucu oldukları gösterilmiştir. Serbest radikaller süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimler ile zararsız hale getirilirler. SOD genini aşırı eksprese eden farelerin iske mi sonrası hücre ölümüne daha dirençli oldukları ve bu geni eksprese etmeyen farelerde ise infarkt hacminin arttığı tespit edilmiştir. Fokal serebral iske mi modellerinde NMDA antagonistleri ile hasar alanını yaklaşık %50 azaltmak mümkün olmuştur. Koruma korteksde maksimal, striatumda inimaldir. Bu durum korteksde striatumdan daha fazla NMDA reseptörü olması veya striatumdaki hasarın korteksden daha yoğun olması ile açıklanabilir. Na^{+} , K^{+} ve Ca^{++} iyon akışını sağlayan AMPA ve NMDA reseptör inhibitorleri iskemik model oluşturulan farelerde nöroprotektif ajan olarak kullanımı bazı çalışmalarda etkili bulunmuştur (79-82).

İskemik inme sonrası gelişen inflamasyonun iskemik hasara katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Deneysel çalışmalarda adhezyon moleküllerinin, bunların reseptörlerinin ve inflamatuvar mediatörlerin nötralize edici antikorlarla bloke edilmesi iskemik hasarı azaltmıştır (85-87).

Matris metalloproteinazlar (MMP'ler), farklı homeostatik ve patolojik işlemlerle ilgili matris indirgemeli enzimlerdir. SSS içerisinde birden çok SSS ifade edilir ve gelişim ve yetişkin döneminde önemli normal ve patolojik işlevleri yerine getirir. Serebral iske mi sonrasında MMP'nin erken ve başlıca patolojik etkisi, kan-beyin bariyerinin (KBB) açılmasıdır. Daha yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışma, nöronal hücre ölümünün düzenlenmesinde MMP'ların ve bunların doğal inhibitörlerinin, metalloproteinazların doku inhibitörlerinin artan rollerini ortaya koymaktadır. Buna ek olarak, MMP'lerin ve TIMP'ler, büyük olasılıkla serebral iskeminin iyileşme aşamalarında, özellikle de anjiyogenez ve serebral kan akışının yeniden oluşturulması sırasında önemli roller oynamaktadır. Bir çok çalışma iskemik

alandanda vazojenik ödem ve hemorajik transformasyon gelişiminden MMP'lerin sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. İnmede KBB'nin bozulmasında ve lökosit infiltrasyonundaki rollerini ortaya çıkarmaktadırlar (88) . Bu nedenle iskemik inmede MMP ve inhibitörlerinin rolü kaçınılmazdır.

2.3. KLİNİK

İskemik ve hemorajik inme ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra inme alt tipleri belirlenmelidir. İnmelerde klinik alt grupların belirlenmesi, inme tedavi, erken ve geç dönem prognoz; özellikle tedavinin risk ve yararı arasındaki denge hakkında bilgi vermesi dışında ikincil koruma açısından da önem taşır.

Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ekstrakraniyal damar doppler ultrasonografi, anjiyografi, transtorasik ve transözefagial ekokardiyografi (TTE, TEE) ile inceleme yöntemlerine dayalı etyolojik sınıflama zaman alıcı ve pahalıdır. Bütün incelemeler tamamlandığı halde etyolojisi belirlenemeyen olguların oranı %20 - %40 arasında değişmektedir. Bamford ve arkadaşlarının 1991 yılında tanımladığı OCSP klinik sınıflaması ile henüz BT ve MRG normalken bile olgular klinik olarak sınıflandırılabilir. Bu klinik sınıflama akut dönemde maksimum defisit bulguları göz önüne alınarak, görüntüleme özelliklerinden bağımsız olarak yapılır Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre inmeli olgular.

1. LACİ (LAKÜNER İNFARKTLAR),
 2. TACİ (TOTAL ANTERİÖR SİRKÜLASYON İNFARKTI),
 3. PACİ (PARSİYEL ANTERİÖR SİRKÜLASYON İNFARKTI),
 4. POCİ (POSTERİÖR SİRKÜLASYON İNFARKTLARI),
- olarak sınıflandırılır.

1. LACİ (LAKÜNER İNFARKTLAR):

Pür duysal inme, pür motor inme, ataksik hemiparezi, dizatri - beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.

2. TACİ (TOTAL ANTERİYÖR SİRKÜLASYON İNFARKTI):

Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, vizyospasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

3. PACİ (PARSİYEL ANTERİYÖR SİRKÜLASYON İNFARKTI):

Üç TACİ komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontrateral motor/duysal defisit varlığında düşünülür.

4.POCI (POSTERİOR SİRKÜLASYON İNFARKTLARI):

Geniş beyin sapı tutulumu, wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posteriyor sirkülasyon sendromları bu grup içinde yer alır.

Bu sınıflamanın prognoz hakkında da bilgi verdiğini ileri sürülmüştür. Tanımlanan bu klinik sendromlar prognoz yönünden farklılıklar gösterirler. TACI grubu önemsenmeyecek derecede olumlu fonksiyonel sonuç şansına sahipken bu grupta mortalite, ağır dizabilitenin yüksek olduğu ve immobilizasyona bağlı gelişen komplikasyonlardan ölümler nörolojik sekellere bağlı gelişen ölümlerden iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır. PACI grubundaki hastalarda diğer gruplara göre erken rekürans eğilimi gözlenmiştir. POCI grubundakilerde ise nüksün meydana gelme riski olaydan sonraki 1 yıl içinde daha yüksek olmasına rağmen olumlu fonksiyonel sonuç açısından en iyi şansa sahiptir. LACI grubunda, infarkt büyüklüğü sınırlı olmasına rağmen infarktın lokalizasyonu nedeniyle ağır motor defisitli hastalar bulunabilir. İnme tedavisinin planlanmasında bu bulgular önemlidir (89-91).

2.4. İNME KOMPLİKASYONLARI

İnmeli hastalarda, akut ve kronik dönemde birçok komplikasyon gelişmektedir. İnme ne kadar ağırsa majör medikal ve nörolojik komplikasyon gelişme riski o kadar yüksektir. İnme sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda %40-96 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Komplikasyonlar hem inme mortalitesini arttırır, hem de rehabilitasyonun gecikmesine ve hastaların daha çok özürlü ve bağımlı kalmalarına neden olurlar. İnme sonrası gelişebilecek komplikasyonların bilinmesi ve erken dönemde tedaviye başlanması inme mortalitesinde ve dizabilite oranlarında azalma sağlamaktadır (92). Literatürlerde, inme ünitesi ile genel yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda gelişen komplikasyonların farklılık gösterdiği bildirilmektedir. İnme ünitelerinde yatan hastalarda daha çok aspirasyon, ağrı ve depresyon gibi komplikasyonların oluştuğu tespit edilmiştir.

TABLO 5: İnme Komplikasyonları

Nörolojik Komplikasyonlar

Beyin ödemi ve transtentoryal herniasyon
Tekrarlayan inme
Epileptik nöbet
Hidrocefali
Enfeksiyonlar
Konfüzyon
Depresyon
Anksiyete bozukluğu
Ağrı

Sistemik Komplikasyonlar

Kardiyovasküler komplikasyonlar
Myokard infarktusu
Periferik iskemi
Kardiak aritmiler
Pulmoner ödem
Hipotansiyon

Pulmoner komplikasyonlar
Hava yolu obstruksiyonu
Hipoventilasyon
Atelektazi
Aspirasyon
Pnömoni

Hemorajik transformasyon
Metabolik komplikasyonlar
Yüksek ateş
Uygunsuz ADH salınımı
Gastrointestinal kanama
Bası yaraları

2.5. İSKEMİK İNMEDE PROGNOZ

Etyolojik nedene bağlı olarak prognoz değişir. Uzun süreli prognozda risk faktörlerinin bulunup bulunamaması da seyri etkiler. İnmenin akut döneminde genel popülasyonda mortalitesi yüksektir. Son yıllarda inme sağaltımında birçok yeni ajan denenmeye başlanmış ve bunların kullanılması sonucunda elde edilen veriler meta-analizlerle değerlendirilerek sonuçlandırılmıştır. Hastalarda prognozu belirlemek amacıyla inmenin ağırlığının derecesinin belirlenmesi ve nörolojik durumun nasıl değiştiğinin saptanması önemlidir. İnme kliniği ile gelen hastaların nörolojik

tablolarını değerlendirmek için bazı ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçeklerden; İskandinav İnme Skalası, Kanada Nörolojik İnme Skalası, Avrupa İnme Skalası ve NIH (The National Institute of Health Stroke Scale) bazılarıdır (93).

Kişi veya bir hasta grubunun seyri prognoz olarak adlandırılır. Tedavi alan hastalarda bu gruba dahildir ve sonuçta tedaviden etkilenen bir parametredir. İnme üzerine yapılan prognoz çalışmaları genellikle tedavi alan hastalar ile yapılan çalışmalardır. Hastaların klinik bulgularının geçerli bir ölçekle izlenmesi araştırmalarda veya prospektif çalışmalarda ortak bir temel oluşturmaktadır. NIH inme skalası “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” tarafından özellikle son yıllardaki tromboliz çalışmalarında kullanılmak için geliştirilmiştir ve nörolojik defisitleri izlemek için uygulanan, birçok ölçek arasında en güvenilir ve en geçerli skaladır .

Beyin hasarının şiddetinin değerlendirilmesinde; inme hastalarında en sık kullanılan skala Glasgow Koma Skalası’dır. Jennett ve Bond 1975’te, kafa travmalı hastaların değerlendirilmesi için bu skalayı geliştirmişlerdir. Günümüzde diğer nedenlere bağlı beyin hasarının saptanmasında geniş bir biçimde kullanılmaktadır. Emirleri yerine getiren , yönelimi tam olan ve spontan göz açması olan hasta maksimum değer olan 15 skorunu elde eder. GKS ölçeğinin diğer ucunda ise ağırlı uyarana motor veya sözel cevabı olmayan, gözünü açmayan hastalar yer almaktadırlar ki, bu hastalarda GKS 3 olarak hesaplanmaktadır. GKS’ye göre ağır koma, GKS 8 veya altında olan hastalar içindir (94). İskemik inmenin mortaliteye üzerine etkisini araştırmak için yapılan araştırmalarda; iskemik inmenin ABD’de ölüme yol açan nedenler arasında üçüncü sırada olduğu ve ilk 30 gün içindeki ölüm oranlarının %15-33 arasında değiştiği bildirilmektedir. İnmenin ilk bir haftasındaki ölümlerin nedeni genellikle transtentoryal herniasyondur. Serebral inmelerde ölümün ikinci sık görüldüğü dönem ikinci ve üçüncü haftadır, bu dönemde sistemik komplikasyonlara bağlı ölümler en sık nedendir (95).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda son 25 yılda inmeye bağlı mortalitede %7’lik düşüş tespit edilmiştir. Bu düşüş özellikle ilk otuz gün içindeki ölümlerin oranında daha belirgindir (96,97). Ülkeler arasında ölüm oranlarının büyük farklılıklar gösterdiğini Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) “Monitoring of Cardiovascular Disease (MONICA)” projesi göstermiştir. İnmeyi takiben ilk 28 gün içerisindeki ölüm oranları kuzey Avrupa ülkelerinde %15, Doğu Avrupa ülkelerinde %50 düzeylerinde iken en düşük oranlar İsveç’ten bildirilmiştir (98). Uzun sürede

mortaliteyi etkileyen faktörler ise hastaneden çıktıktan sonraki aktivite düzeyi, ileri yaş, cinsiyet, kalp hastalığı ve hipertansiyonudur (99).

İnmeli hastalarda günlük yaşam aktivitelerini sürdürmelerini engelleyen ve başkalarına bağımlı hale getiren nörolojik hasar bırakır, sonrası hayatta kalan hastalar az veya çok düzelme gösterirler. İnmelerin yol açtığı dizabilite düzeyinin belirlenmesi, rehabilitasyon programının seçimini sağlar ve prognoz hakkında bilgi verir. Klinik inme çalışmaları veya kayıtlarında 20 nörolojik işlevsel bozukluklar için nörolojik skorlamalar yapılır. Hastaların işlevsel durumları, özürlülük (dizabilite) veya sakatlık dereceleri Rankin Skalası ve Barthel İndeksi ile belirlenir. Rankin Skalası günlük yaşam aktivitesinin ne düzeyde etkilediğini ortaya koyar (101). Beyin sapı ve serebellar infarktlı hastaların uzun dönem prognozu, hemisferik infarktlı hastalarinkinden daha iyidir (100).

Rehabilitasyon sürecinde kişinin günlük temel faaliyetleriyle özbakımını gerçekleştirme ve bakıma ihtiyaç duyma derecesini takip etmek için kullanılan ölçek olan Barthel indeksi geliştirilmiştir. Barthel indeksinde, barsak, mesane kontrolü, kişisel bakım, tuvalet kullanımı, beslenme, yer değiştirme, mobilite, giyinme, banyo gibi kriterlere bakılarak skorlanır (101).

3- MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

ECM (ekstraselüler matriks) hücrelerarası boşluklarda özel bir ortam oluşturan dinamik, interaktif bir oluşumdur (102,103). Hücrelerin bir arada tutulmasına yardımcı olur ve bunun yanı sıra hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eden pek çok hormon için rezervuar görevi vardır. Bu yapı hücrelerin özel fonksiyonları gerçekleştirmesi için kendilerini yönlendirecek hücre içi sinyalleme yolları ile direkt ya da indirekt olarak etkileşmesini sağlar (103). Matriks ile hücreler arasında meydana gelen bu etkileşmeler organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonu için kritik rol oynar (104). Vasküler ESM molekülleri damar duvarındaki intimal endotel hücreleri, medyal düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastlar tarafından sentezi sağlanır (105).

Yapıtaşlarında 3 temel protein bulunur (103). Bunlar proteoglikanlar, kollajen fibrilleri ve multiadhezif matriks glikoproteinleridir. Oldukça viskoz yapıda olan proteoglikanlar hücrelere yastık görevi yapar. Kollajen fibrilleri çözünür yapıda değildir; hücreye esneklik ve güç kazandırır (103). Multiadhezif matriks

glikoproteinleri ise çözünür yapıda olup proteoglikanlar ve kollajenin hücre yüzeyine bağlanmasını sağlamaktadır.

ESM molekülleri hücrenin anahtar fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlarlar (102). Şöyle ki; integrin moleküllerinin kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin yüzeyinde bulunan integrin reseptörlerine bağlanmasını sağlayarak hücrel fonksiyonları degistiren sinyaller iletirler. Böylece hücreler, sitozolik sinyal iletim yollarını direkt olarak aktive edebilirler . ESM'e bağlanma sonucunda sinyal olmazsa hücreler apoptozise ugrar. Bununla birlikte, matriks çok sayıda büyüme faktörünü bağlayarak hücrelerden gelen sinyalleri tutar ya da hücrelere gönderir. Bu şekilde indirekt sinyalleme yollarını aktive ya da inhibe eder (102,103).

Lipoproteinler; matriks bileşenlerinden biri olan proteoglikanlardır ve arter duvarında düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) partiküllerinin birikimine ve oksidatif modifikasyonuna yol açarak ateroskleroza başlatırlar. Tüm bu özellikler ESM'in sadece çevresindeki hücrelere şekil veren bir yapı olmayıp yaşama, üreme ve ölüm gibi kritik hücrel fonksiyonları etkileyen sinyaller gönderen dinamik, aktif bir ortam olduğunu göstermektedir . Üstlendiği önemli görevler nedeniyle arteriyel ESM'in sentez ve yıkımında oluşan degisiklikler çeşitli vasküler hastalıklara neden olmaktadır. Hızlanmış arteriyel ESM yıkımı ateroskleroz gelişim sürecinin farklı aşamalarında etkili olur. Aterosklerotik plak oluşumunun başlangıç döneminde dışa doğru genişleme (kompensatuvar genişleme) meydana gelir. Bu da matriksin yeniden modellenmesini sağlar (102-104). Aterosklerozun ileri dönemlerinde oluşan trombotik komplikasyonlar sıklıkla fibröz başlığın (kepin) yırtılmasına ya da endotelin yüzeysel erozyonu sonucu aterosklerotik plağın parçalanmasına bağlıdır. Yeniden modellenmenin ileri safhasında gelişen anevrizma oluşan patolojilerin en önemlilerinden biridir (102,104).

Ekstrasellüler proteazlar, ESM yapısının bileşimini ve bütünlüğünü düzenleyerek matriks molekülleri tarafından oluşturulan sinyallerin kontrolü, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünde de rolleri vardır (104,105). Ekstrasellüler proteazların bu kadar çok fonksiyona sahip olmaları onları potansiyel terapötik hedefler haline getirmektedir (106). Bu enzim sistemlerinin içinde MMP'ler önemli bir grubu oluşturmaktadır. MMP'ler ESM bileşenlerini yıkıma uğratan Zn^{++} ve Ca^{++} 'a bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinirler. Türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitelyum hücreleri, mezanşimal hücreler,

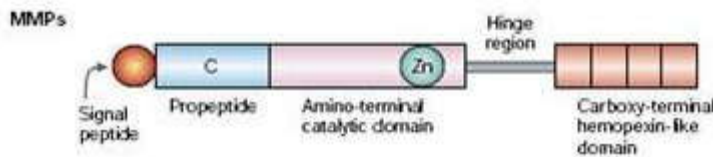
nötrofiller, trofoblastlar, osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipi tarafından sekrete edilirler (107,108). Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri (TIMP'ler) arasında sürekli bir denge vardır (109).

MMP'ler ve TIMP'ler normal dokularda düşük düzeyde bulunurlar ve birçok biyolojik süreçte rol oynarlar. Fonksiyonları arasında kemiğin yeniden modellenmesi, yara iyileşmesi, anjiyogenez, inflamasyon, apoptozis, immün cevap gelişimi, embriyonik gelişim, blastosit implantasyonu, organ morfogenez, sinir hücre gelişimi, ovülasyon, servikal dilatasyon, postpartum uterin involüsyonu, endometriyal siklus ve saç folikülü siklusunu sayılabilir (108).

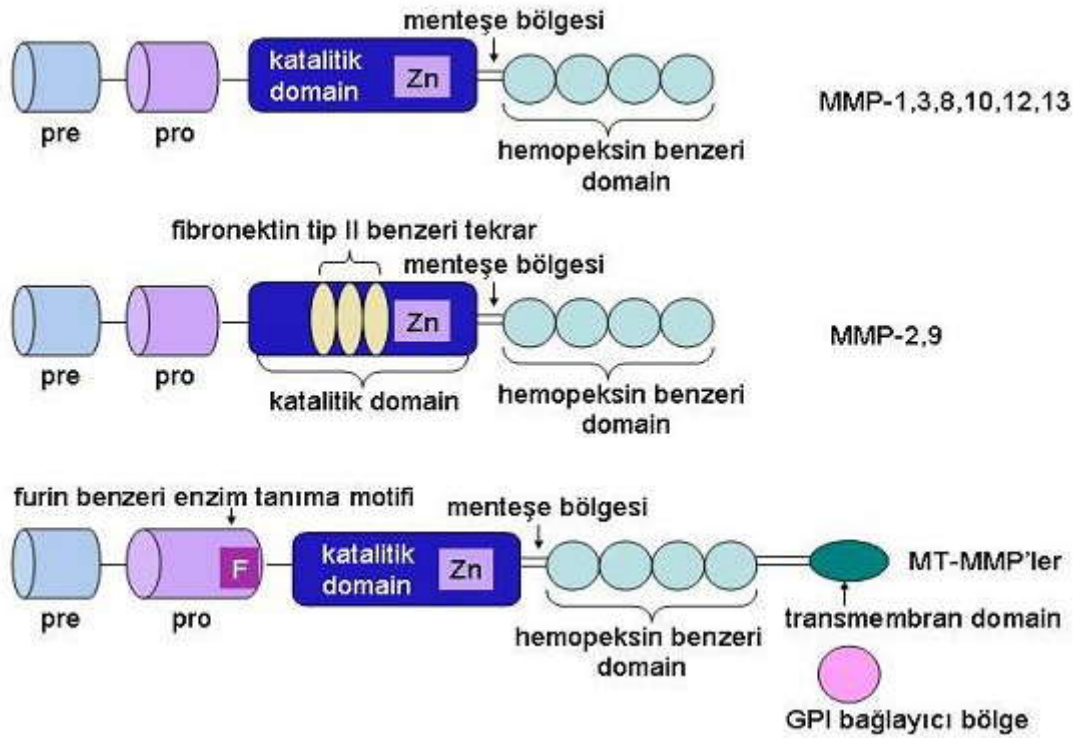
MMP ekspresyonu, gen transkripsiyonunu etkileyen faktörlerin etkisi altındaki çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda gelişen doku yeniden modellenmesi sırasında artar (110). Bu sırada MMP'lerin üretimi TIMP'lerin üretimini aşabilir. Böylece MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge bozulur.

Bu fizyolojik dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin kontrolsüz olarak yıkılmasına ve sonuçta patofizyolojik olayların oluşumuna zemin hazırlar. MMP'lerin rol oynadığı patolojik olaylar arasında kanser ve ateroskleroz başta olmak üzere artrit, nefrit, gastrointestinal ülser, peridontal hastalık, kornea ülseri, deri ülseri, multipl skleroz, SVH, Alzheimer hastalığı, karaciğer fibrozu, fibrotik akciğer hastalığı, amfizem, kan beyin bariyerinin yıkılmasını sayabiliriz (108). 24 adetden fazla farklı MMP enzimi tespit edilmiştir (Tablo-6, 114,115). MMP'ların tamamı bir çok ortak yapısal özellikler taşıyan Zn^{+2} bağlı endopeptidazlardır ve bazı farklılıklar göstermekle birlikte temel olarak üç ana yapısal bölümleri vardır (Şekil – I):

- Amino- terminal propeptid bölgesi;
- Amino terminal katalitik domain;
- Karboksi terminal hemopeksin benzeri domain



Şekil – I: Matiks metalloproteinazların genel yapısı



Sekil 2. MMP enzimlerinin moleküler yapısı (Vihinen P 2002ve Kuzuya M 2003'ten modifiye edilmistir).

Tablo – 6: Matriks metalloproteinaz ailesi(110-112)

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
Kollajenazlar	İnterstisyel kollajenaz	MMP-1	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz 3	MMP-13	Kollajen Tip 1, 2, 3
	Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen I
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, kollajen IV, V, VII; X, XI, elastin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin 1	MMP-3	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 2	MMP-10	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 3	MMP-11	PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, jelatin, kollajen III, IV, IX, X
Membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler)	MT1-MMP	MMP-14	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN
	MT2-MMP	MMP-15	Agrekan, FN, laminin, tenaskin
	MT3-MMP	MMP-16	Kollajen III, FN, jelatin
	MT4-MMP	MMP-17	Jelatin
	MT5-MMP	MMP-24	PG
	MT6-MMP	MMP-25	Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP-7	Serin proteaz inhibitörleri
	Metaloelastaz	MMP-12	Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN
	RASI-1	MMP-19	Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin
	Enamelisin	MMP-20	Agrekan, amelogenin
	X-MMP	MMP-21	Tanımlanmamıştır
	CA-MMP	MMP-23	Tanımlanmamıştır
	Matrilisin 2	MMP-26	Kollajen IV, FN, jelatin, VN
	CMMP (Horoz)	MMP-27	Tanımlanmamıştır
	Epilisin	MMP-28	Tanımlanmamıştır

PG: Proteoglikan, FN: Fibronektin, VN: Vitronektin.

Matriks metalloproteinaz ailesi aşağıdaki özelliklere sahiptir (113-115).

1. Ekstrasellüler matriksin en az bir komponentini parçalayan proteinazlardır.
2. Zn iyonu içerirler ve bu nedenle şelatlayıcı ajanlarla inhibe olabilirler.
3. Latent formda salgılanırlar ve proteolitik aktivitelerini göstermeleri için aktive olmaları gereklidir. İn vitro olarak organomerküriyel bileşenlerle aktive olabilirler.
4. Metalloproteinazlara spesifik doku inhibitörleri ile (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) inhibe olurlar.
5. Moleküler klonlama yöntemleri ile çeşitli grup üyelerinin aminoasit benzerlikleri olduğu gösterilmiştir.

Amino propeptid bölgesi yaklaşık 80 aminoasitten oluşan, aminoasit sıralaması içinde içerdiği sistein ile enzimin inaktif - latent (zimojen, proMMP) formunu koruyan yapıdır. Amino-terminal katalitik domain ise, 70 aminoasitten oluşan, yapısında Zn^{+2} ve metionin içerir ve propeptid bölgesindeki sistein sıralaması ile bağladığında enzim aktivitesinin bloke olduğu bölümdür. MMP-2 ve MMP-9 diğerlerinden farklı olarak bu bölgede, kolajen ve jelatin ile bağlantıyı sağlayan, üç kez tekrarlayan fibrinoktin tip-II domaine sahiptir. Karboksi- terminal hemopexin benzeri domain, MMP-7 ve MMP-26 dışındaki bir çok MMP'in enzimin ekstrasellüler substrat yada TIMP'lar ile bağlantı sağladığı ve proteolitik aktivitenin gerçekleştirildiği bölgedir. MMP-23, karboksi terminalinde hemopexin domaini yerine sistein ve prolinden zengin IL-1 reseptörü benzeri bir domaine sahiptir. Membran tipi MMP'larda karboksi terminal bölgesinde onları hücre yüzeyine bağlayan trans membran domaini de bulunur (116-120).

Farklı MMP'in kendine özgü substratı olmakla birlikte bir çoğu çok eşlidir ve birden fazla ekstrasellüler matriks substratına bağlanarak yıkımlarında rol alabilir (Tablo-6). MMP'ler özel substratlarına, yapısal bölümlerinin sıralamasındaki benzerliğe, domain organizasyonlarına göre kollagenazlar, gelatinazlar, stromelisinler, matrilisinler, Membran tipi MMP'ler ve diğerleri olmak üzere gruplandırılmışlardır (113). Bunlardan gelatinazlar denature olmuş kolejeni kolaylıkla sindirirler. Gelatinazlar; MMP-2, MMP-9 içerirler.

Gelatinaz A (MMP 2): Latent formu 72 kDa, aktif formu 66 kDa ağırlığındadır (121). Tip IV kollajeni, gelatini, ek olarak tip V, VII, X, kollajeni (11), elastin ve fibronektini, laminini (120,122) parçalar.

Gelatinaz B (MMP 9, 92kDa kollajenaz): Gelatin ve tip IV bazal membran kollajeni için substrat spesifiktir. Latent formu 92 kDa, aktif formu 84 kDa

ağırlığındadır (122). Diğer substratları tip I, III, V kollajen, elastin (122) ve fibronektindir (121).

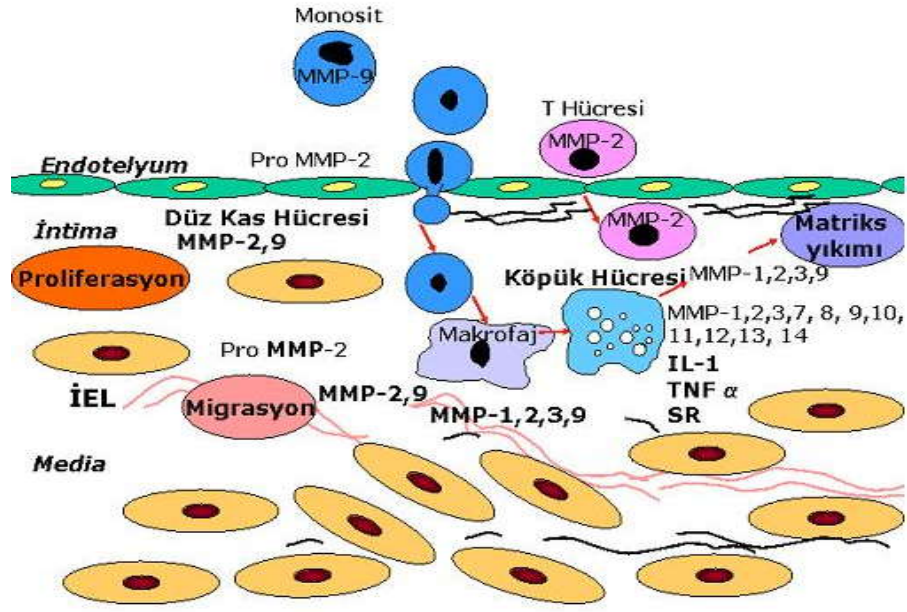
MMP-2 insanlarda osteogenezde önemli role sahiptir. MMP-9 inflamasyon durumunda bir çok dokuda etkili olurlar. MMP'lerin, güçlü proteolitik enzim olmaları ve yaygın destrüksiyon yapma yetenekleri olması, üretimlerinin ve aktivitelerinin oldukça kontrollü olmasını gerektirir.

Bir çok MMP sürekli olarak bulunmaz ve hücre aktivasyonu sonrası gen indüksiyonu yolu ile üretilirler. Sitokinler (TNF- α , IL-1), büyüme faktörleri, integrinler, kimyasal ajanlar, fiziksel stres ve virüsler ise MMP'leri kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive etmede etkendirler. Bunun yanı sıra artmış MMP gen ekspresyonu; bazı supresör ajanlar (transforme edici büyüme faktörü β , retinoik asid, glukokortikoidler gibi) ile azaltılabilir (113,115).

MMP'lerin kardiyovasküler hastalıklarda temel bir role sahip olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. MMP enzimlerinin aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde, arteriyel intimada hiperplazi gelişiminde ve aterosklerotik lezyonların plak yırtılmasına yol açacak şekilde zayıflamasında rolleri olduğu gösterilmiştir (124).

Deneyisel modellerle oluşturulan aterosklerotik lezyonlarda ve aortik okluzif hastalığı ya da aortik anevrizması olan hastalardan alınan aterosklerotik arter örneklerinde özellikle MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13 ve MMP-14'ün ekspresyon ve aktivitelerinin arttığı tespit edilmiştir (125-127).

Aterosklerotik plak dokusunda özellikle MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 ekspresyon ve aktivasyonlarının arttığı, aortik anevrizmal lezyonlarda da MMP-3 ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığı, MMP-1 ve MMP-13'ün ateromatöz plaklarda fibröz lezyonlara kıyasla daha fazla olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (128-130).



Sekil 5. Ateroskleroz patojenezinde MMP aracılı matriks yıkımı sonrası hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri. (Galis ZS 2002'den alınmıştır.) İEL: İnternal elastik lamina, SR: Serbest radikaller.

3.1. METALLOPROTEİNAZLARIN REGÜLASYONU

MMP gen ekspresyonunun pozitif regülasyonu transkripsiyonel aktivasyon düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Bu genlerinin yapıları tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte mRNA larının growth faktör, sitokinler, tümör promotorleri, onkojen ürünleri gibi çeşitli ajanlarla indüklenebildiği gösterilmiştir (124). MMP'lerin transkripsiyonel olarak düzenlenişi ile ilgili çalışmalar, büyüme faktörü ve onkojenlerin bu regülasyonu nasıl kontrol edebildiğini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Bazı büyüme faktörlerinin, ekspresyonu başlattığı ileri sürülmüştür. C-fos ve c-jun metalloproteinaz gen ekspresyonunun önemli regülatörleri olduğu çeşitli kültürlerde gösterilmiştir.

MMP proenzim formuna translasyon sonrası geçer ve bu şekilde sekrete edilir. Latent formda bulunan MMP; organik civa bileşenleri, şelasyon yapıcı ajanlar ve proteazlar ile deneysel olarak invitro şartlarda aktive edilebilirler (124). MMP

aktivatörleri molekülde çinko ile etkileşimi bozar ve sonuçta çinko serbestleşir, molekülünde bir konformasyonel değişikliğe neden olur. Prodomaini uzaklaştırılmış aktif MMP otoproteoliz yeteneğine sahiptir. Plazmin endojen bir MMP aktivatörüdür ve plazminojenden oluşur. Bu kaskat hücre membranında lokalize olmuştur. Plazmin hem prokollajenaz hem de prostromelysini aktif forma çevirir ve aktive stromelysin proteolitik yıkımla interstisyel kollajenazı aktive eder, böylelikle kollajenaz aktivitesinde 5-8 katı kadar bir artış olur. MMP ve plazminojen aktivatörlerinin etkilerinin birlikte düzenlenmesi, sinerjik bir etki ile ekstrasellüler matriksin tamamen parçalanması ile sonuçlanır. Bu aktivitenin regülasyonunda; Katepsin B, G, elastaz, tripsin benzeri proteazlar, hormonlar, sitokinler, protoonkogenler, steroidler ve büyüme faktörleri gibi endojen faktörler rol oynar (124). Bu ajanları direkt etkileyen maddeler eklendiğinde, bunlar ECM.i parçalayan enzim ve inhibitörlerinin miktarlarını düzenleyerek hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini etkilerler. Bunun yanında bu regülasyonda MMPs inhibitörlerinin rolü de belirtilmelidir. ECM substratları üzerinde MMP'nin aktivitesi enzimlere ve enzim inhibitörleri arasındaki dengeye bağlıdır .

3.2. METALLOPROTEİNAZLARIN SPESİFİK DOKU İNHİBİTÖRLERİ (TIMP)

MMP aktivitesini inhibe eden endojen maddeler bildirilmiştir. Genel proteinaz inhibitörü olarak bilinen ve yüksek molekül ağırlığı nedeni ile dokulara girmesi zor olan α 2-makroglobulin ve antikollajenaz aktiviteye sahip olan serum C-reaktif proteindir. Bunun yanısıra bazı spesifik MMPs doku inhibitörleri (TIMPs) tanımlanmıştır. Invivo koşullarda, MMP aktivasyonunun regülasyonunda TIMPs önemli rol oynar. TIMPs aktivitesi TGF- β , IL-1 β , IL-6, retinoik asit, onkostatin, forbol esterleri, sitokinler, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli ajanlarla arttırılabilir. Konkonovalin A ve deksametazon tedavisi sonrasında ise TIMPs aktivitesi inhibe olur. Tümör nekroz faktörün (TNF) TIMPs aktivitesinin regülasyonundaki rolü tartışılmalıdır. Bifonksiyonel rolü olabileceği üzerine yorumlar vardır. TNF-a'nın düşük konsantrasyonlarında TIMP-1 üretimi artarken, yüksek konsantrasyonlarında TIMP-1 üretimi baskılanmaktadır.

TIMP-1: yapısında altı adet disülfid bağı bulunan ve X kromozomu üzerinde tanımlanmış bir proteindir. Glikozilasyon ile aktive olur. Aktif formu 28 kDa

ağırlığında bir siyaloglikoproteindir. Makrofajlarda üretilir ve sekrete edilir. Trombositlerde de bulunur ve çeşitli dokular ile amnion sıvısı, sinovyal sıvı gibi vücut sıvılarında mevcuttur. TIMP-1 spesifik olarak metalloproteinazlara karşı aktivite gösterir, diğer metalloendopeptidazlar üzerine inhibitör etkisi yoktur. TIMP-1 MMPs'in aktif formuna yüksek afinite ile nonkovalant bağlarla, bire bir oranında, irreversibl olarak bağlanır . Bu oranda küçük bir değişikliklik olduğunda sonuç MMP aktivitesi lehinedir. Ek olarak gelatinaz B'nin proformuna bağlanabilir ve MMP-9 ile ilişkili olarak salgılanır.

TIMP-2: TIMP-1 ile yapısal benzerlik gösterir. 21 kDa ağırlığında glikolize olmamış bir proteindir. Dağılımı iyi bilinmemekle birlikte eklem kıkırdaklarından izole edilmiştir. Aktive olmuş MMPs'lara bağlanma yönünden TIMP-1 ile benzerdir , ek olarak MMP-2'nin proformu ile birebir kompleks yapar. TIMP-2 ile ilgili olarak daha az bilgi olmakla birlikte TGF-b ile inhibisyon sağlanmadığı düşünülmektedir.

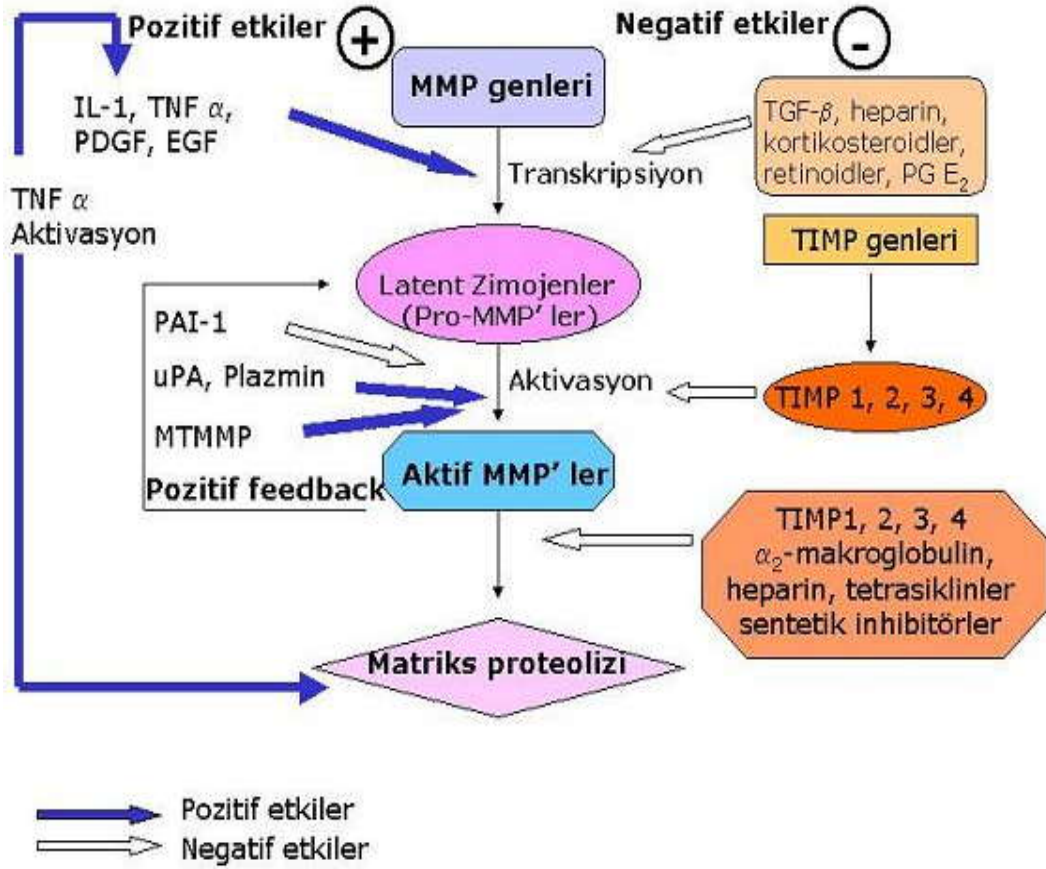
TIMP-3: Ekstrasellüler matriksten transforme olmuş hücrelerin ayrılmasını kolaylaştıran ve morfolojik değişiklikleri başlatan non glikolize MMP inhibisyonu sağlayan bir proteindir. Diğer inhibitörlere benzer özellik gösterir.

TIMPs çeşitli fizyolojik süreçlerde de rol oynar. Bunlar kemik yeniden yapılanması, meme bezlerinin küçülmesi, korpus luteumun prematür hasarının önlenerek hamileliğin devamının sağlanmasıdır. TIMPs ve MMP arasında invivo bir denge söz konusudur. Çeşitli nedenlerle oluşan dengesizlik romatoid artrit gibi çeşitli kronik inflamatuvar kollagen doku hastalıklarına neden olmaktadır. Osteoartritlik eklemler artmış miktarda MMPs ve daha az oranda artmış TIMPs içerirler. Kollajenle uyarılmış artrit modeli kullanıldığında rekombinant TIMP'in sistemik verilisinin buradaki patolojiyi baskıladığı, eklem hasarını azalttığı deneysel olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca endojen inhibitörlerden olan TIMP'in tümör invazyonu ve metastazında baskılayıcı rol oynadığına ilişkin giderek artan kanıtlar gösterilmiştir (131-137).

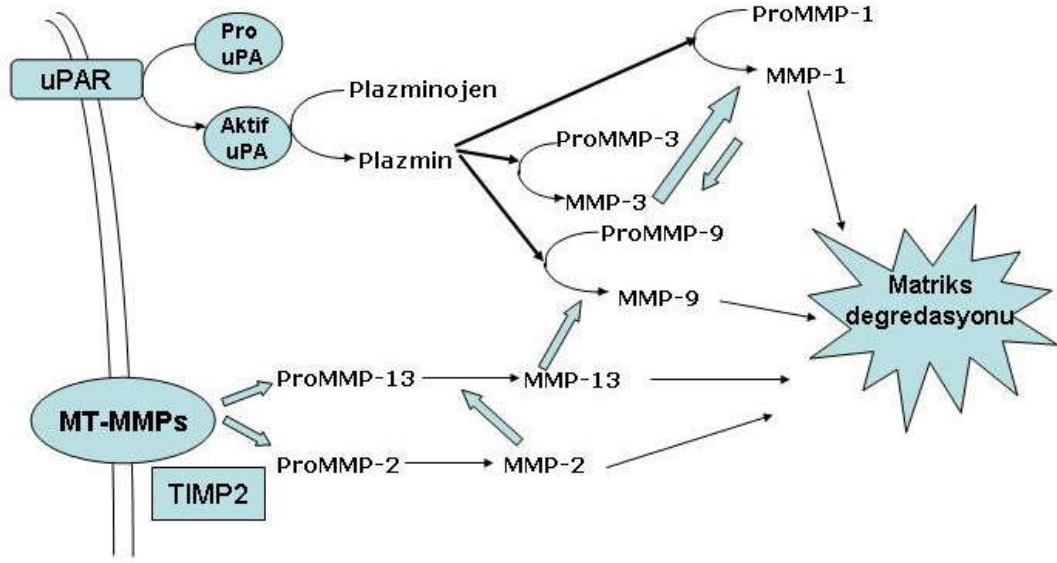
Tablo- 7 Metalloproteinazların doğal inhibitörleri(Nagase H, Fields GB. Human matrix metalloproteinase specificity studies using collagen sequence-based synthetic peptides. Biopolymers (Peptid science) 1996; vol. 40,399-416.)

TIMP-1	Pro MMP 9 ve çeşitli aktive MMP leri inhibe eder
TIMP-2	Pro MMP 2 ve aktive MMP 2 yi inhibe eder
TIMP-3	? apoptoz



Şekil 3 MMP ve TIMP İlişkisi (Dollery CM 1995'ten modifiye edilmiştir)

Hücre membranı



Şekil 4 MMP'ler için hücre yüzeyi ile ilişkili aktivasyon kaskadı (Beaudeau JL 2004'ten modifiye edilmiştir).

4- SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE METALLOPROTEİNAZLAR

Metalloproteinazlar bazı istisnalar dışında santral sinir sisteminde oldukça düşük seviyelerde bulunurlar. MMP-2 beyinde genel olarak damarların etrafında bulunur ve yapısal olarak denatüre olmuş şekildedir. MMP-9 ise normal beyin dokusunda gösterilememiştir. MMP-7 ise normal beyin ekstraselüler matriksinde bir çok substratın yıkımını sağlar ve idareci görevini üstlenmiştir. Bir çok santral sinir sistemi hastalıklarında MMP ların artışı gösterilmiştir. Multiple sklerozda BOS da normalde bulunmayan MMP-9 artışı ve immün modilatör tedaviyle upregülasyonunda azalma çalışmalarla gösterilmiştir. Bütün MMP üyeleri çeşitli kanser türleriyle ilişkilidir. Malign beyin tümörlerinin invazyonuna birkaç MMPs aracılık etmektedirler. Glioma hücrelerinin in vitro koşullarda MMP-1, MMP-2, MMP-3 salgıladıkları ve glioblastoma beyin ekstraktları ve metastatik akciğer lezyonlarında MMP-9 artışı olduğu tespit edilmiştir. Glioma tedavisinde MMP inhibitörlerinin geliştirilmesi umut vaat etmiştir. Ayrıca MMP ların; inme, viral enfeksiyonlar, Alzheimer hastalığı, inflamatuvar myopatiler, amiotrofik lateral sklerozisin fizyopatolojisinde katkıları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (138-148).

MMPLer, sinir sistemi içerisindeki normal ve patolojik fonksiyonlarla anılmaktadır. Örneğin, MMPLer, hücre migrasyonu, nörit büyümesi ve miyelinasyonunu düzenlemesi olası nöronal gelişimde önemli roller üstlenirler. MMPLer, pek çok SSS patolojisine eşlik eden nöroenflamatuar süreçlerde çoğalma ve düzenlemede kritik öneme sahiptir. Örnek olarak, belli bazı MMPLer myelini indirgeyebilir, amiloid prekürsör proteini ayırabilir ve viral nörotoksisiteyi artırabilir. Sonuç olarak MMPLeri multipl skleroz(MS), Alzheimer hastalığı ve insan immün yetmezlik hastalığı (HIV), demans patojenezinde doğrudan rolü olduğu göstermiştir. Özellikle MMP-9 MS ve diğer nöroinflamatuvar hastalığı olanlarda daha yüksek bulunmuştur (149-155).

MMP ekspresyon seviyeleri, bir yetişkin beyninde genel olarak oldukça düşüktür ya da tespit edilemez. Bununla birlikte, pek çok MMP çeşitli uyarıcılara tepki olarak artabilir. Nöronlar, astrositler, oligodendrositler, mikrogli ve endotelial hücrelerin hepsi hasar sonrasında MMP ve TIMP üretebilirler, ancak beyin bölgeleri, MMP/TIMP türleri ve hücrel ekspresyon kaynakları belirli yaralanma tiplerine göre farklılık göstermektedir. Nötrofiller, bir MMP-9 kaynağıdır (156-158).

5- İSKEMİK İNMEDE METALLOPROTEİNAZLAR VE İNHİBİTÖRLERİ

MMP aktivitesinin iskemik inmenin erken ve başlıca patolojik etkisi, hemorajik dönüşüme katkı sağlayabilecek şekilde, serebral kan damarlarını çevreleyen bazal laminanın degradasyonu yoluyla kan-beyin bariyerinde bozulmadır (159, 160). Buna ek olarak, yakın zamanda yapılan çalışmalarla, eksitotoksitenin MMP modülasyonu (161), anoikis (162), ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (163) ve nörotrofik faktör biyoyararlanımı (164) yoluyla nöronal hücre ölümü ve apoptoz düzenlemesinde MMP ve TIMPlerin büyük rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu etkiler, dokunun gözden çıkarıldığı ancak iskemik olayın meydana gelmesinden uzun süre sonra bile muhtemelen kurtarılabildiği infarktın nekrotik çekirdeğini çevreleyen penumbra içerisinde haftalar ile aylar boyunca sürebilen gecikmiş nöronal ölümü ortadan kaldırma yönünde terapötik hedeflerin MMP ve TIMPler tarafından sağlanabileceğini ortaya koymaktadır. Endojen iyileşme çabalarında, özellikle de anjiyojenez, serebral kan akışının yeniden sağlanması ve nörojenik tepkinin düzenlenmesi süreçleri sırasında MMPLer ve TIMPlerin büyük olasılıkla önemli rolleri vardır. MMP inhibisyonunun inme hastaları için terapötik bir hedef olarak

görülmesinden dolayı, MMP ve TIMPlerin yaralanma ve iyileşme aşamalarında ne zaman, nerede ve nasıl zararlı ya da faydalı eylemlerde bulunduklarının açık ve net şekilde anlaşılması, tedavi için önemli anlamlar taşıyacaktır.

İnme genellikle serebral arterin fokal oklüzyonundan dolayı oluşur, bu da iskemik çekirdekte ani ve geri döndürülemez nekrotik hücre ölümü ve çekirdeği çevreleyen penumbral bölgede daha gecikmiş bir hücre ölümü tepkisiyle sonuçlanır (165). MMP ve TIMPlerin ekspresyon yapıları, hem iskemik yara tipine (fokale karşı global) hem de iskemik olayın dönemi ve ciddiyetine bağlı gibi görünmektedir. Net proteolitik aktivite ekspresyon seviyeleri, posttranslasyonel aktivasyonun ve MMP hücre dışı inhibisyonunun bir sonucu olmasından dolayı, MMP ekspresyonu her zaman net proteolitik aktiviteyi göstermediğine dikkat etmek önem taşır.

Çeşitli MMP ve TIMPlerin ekspresyonu, serebral endotelial hücreler, astrositler, mikroglialar, oligodendrositler ve nöronlar dahil olmak üzere kültürde bir dizi nöral hücrede bildirilmiştir ve fokal serebral iskemi sonrasında bazısının enflamatuar araçları taklit eden çeşitli pro-enflamatuar uyarıcılar niteliğinde görev yaptıkları ortaya konmuştur (166- 178).

Serebral İskemiye Takiben MMP ve TIMP Ekspresyonu (88,179- 185)

İskemikmodel	MMP	Hücre Tipi	
Fokal İskemi	MMP-2	Astrositler	Rosenberg ve ark., 2001
	MMP-9	Kan damarları	Rosenberg ve ark., 2001; Romanic ve ark.,
		Nöronlar	Asashi ve ark., 2001; Aoki ve ark., 2002;
		Enflamatuar hücreler	Romanic ve ark., 1998
		MMP-3	Nöronlar
		Mikrogli	
		Perisitler	
	TIMP-3	Nöronlar	Wallace ve ark., 2002
	Global iskemi	MMP-9	CA piramidal nöronlar
Dentat granül nöronlar			Lee ve ark., 2004
Mikrogli			
Astrositler			
TIMP-1		Ependim ve memenjler	Riviera ve ark., 2002
		Astrositler	
	CA piramidal nöronlar		

Hücre kültür çalışmalarında; Kültürdeki astrositler yapısal şekilde pro-MMP-2 ve enflamatuvar uyarıcılara tepki olarak pro-MMP-9 üretirken, bu MMPlerin aktivasyonu için gerekli olan başlıca bileşenler sadece ilave nöral hücre tipleri ile sağlanabilmiştir (179). Glioma hücrelerinin invazif özelliklerini MMP-2'nin çift yönlü indüksiyonuna ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör-plazmin kaskadına bağlı bir mekanizma yoluyla kolaylaştırmak için astrositleri kullandıkları ortaya konmuştur (186). Benzer etkileşimler, lokal MMP-9 aktivasyonun ortaya çıkarmak için reaktif astrositler ve mikrogli arasında olabilir (179).

İnme, vazojenik serebral ödem ve kanamayla sonuçlanabilen Kan Beyin Bariyerinin(KBB) bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. Sayısız biyokimya çalışması, KBB'nin açılması ve hemorajik transformasyonun MMP ekspresyon ve aktivasyonun bir sonucu olabileceğini ortaya koymuştur. MMP ekspresyonunun geçici olarak KBB'nin açılması ve ya da hemorajik transformasyon ile ilişkili olduğunu ve KBB'nin açılmasının sistemik olarak hidroksimat MMP inhibitörü olan BB-1101 uygulanması ile kısmen azaltılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (151, 159, 160, 187). MMP-2'nin doğrudan intraserebral enjeksiyonun da sonrasında kan damarları etrafında kanama ile KBB'nin açılmasıyla sonuçlandığı ortaya konmuş ve TIMP-2'nin birlikte uygulanmasıyla da bu engellemiştir (179). MMP-9 genleri tahrip edilmiş farelerde fokal iskemi sonrasında infarkt boyutlarının azaltıldığı görülmüştür (188, 189). Deneysel modellerde, KBB'nin inme sonrasında erken açılması, MMP-2'nin artan ekspresyonu ile korele olduğu görülürken, hemorajik transformasyon yüksek MMP-9 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (190,191). Kortikal yayılım depresyonu, MMPlerin ekspresyonu ve aktivasyonu ile ilgili BBB açılmasına neden olur (192). MMPlerin KBB bozulmasıyla ilgili olması da, strokun ciddiyeti ve İnme hastalarında hemorajik transformasyonların varlığında yüksek MMP-9 seviyelerini ortaya koyan gözlemlerle de mevcuttur (193).

MMP-2'ye tepki olarak KBB'nin erken açılması, MMP inhibitörü ile engellenebilir. Yaklaşık olarak 24-48 saat sonrasında, birkaç gün sürebilen ikincil bir KBB bozulması gerçekleşir ve vazojenik ödem ve hemoraji ile ilişkili olabilir (194). Ağır KBB yaralanmasının ikinci safhası, muhtemelen ani erken gen aktivasyonuna tepki olarak ve/veya doğrudan hipoksiye neden olan faktöre tepki olarak belirgin MMP-9 yükselmesi ile bağlantılıdır. Astrositlerin ürettiği MMP-9'un aktivasyonu, reaktif astrositler ve mikroglinin ürettiği MMP-3 tarafından kolay hale gelmiş olabilir (179).

MMP aktivasyonunun net etkisi, artan damar geçirgenliğine imkân veren bazal lamina bileşenlerinin proteolitik aktivasyonudur (195- 197). Serebrovasküler bazal laminaya ek olarak, KBB'nin bütünlüğü klodin ve okludinler gibi endotelial hücreler arasındaki sıkı bağları meydana getiren yapısal proteinlere bağlıdır (198-200). MMP-9'un yakın zamanda zona okludenler-1'i regüle ettiği ortaya konmuştu (201).

Serebral iskeminin deneysel modelinde, anjiyogenez tepki iskemiden sonraki ilk 3 gün içerisinde başlar ve birkaç hafta devam eder, bu da iskemik zonda ve penumbra bölgesinde yeni kan damarlarının oluşmasıyla sonuçlanır (202-204). İnsan inme hastalarında, penumbra'da yeni damarların oluşması daha uzun yaşam süreleriyle bağlantılıdır. Bu da serebral iskemide anjiyojenik tepkinin optimal iyileşme için önemli olabileceğini ortaya koymaktadır (202).

MMPLer ve TIMPLerin SSS dışındaki dokularda anjiyogenezin hem başlangıç ve hem de sonuç safhaları sırasında karmaşık ve integral roller üstlendiği ortaya konmuştur (205-208). MMP-2, MMP-3 ve MMP-9, serebral iskemide anjiyojenik tepkideki rolleri incelenmemiş olsa da normal ve tümör anjiyogenezinde vasküler yeniden modellemeye dahil edilmişlerdir. MMPLerin anjiyogenezindeki işlevleri, sadece yönlendirilmiş endotelial hücre migrasyonu için gerekli olan ECM degradasyonunu değil, aynı zamanda da anjiyojenik tepkinin hem başlangıç hem de sonuç aşamalarını kontrol eden matriks parçalarının, anjiyojenik büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin salınmasını da içermektedir (88).

Serebral iskemide anjiyogenez çok az incelenmiş bir alandır. MMP/TIMP ve vasküler endotelial büyüme faktörü etkileşimi kansere benzer yollarla olmaktadır. İskemi sonrasında MMP-9 üretimi ve aktivasyonunun vasküler endotelial büyüme faktörü'nün biyoyararlanımını artırarak vasküler endotelial büyüme faktörü etkilerini kuvvetlendirmesi beklenebilir. Bundan dolayı, MMP-9'un aşırı aktivitesi de sadece bazal laminaya saldırma yoluyla değil, aynı zamanda da anjiyojenik tepki sırasında vasküler endotelial büyüme faktörü aktivitesini artırarak da vazojenik ödem ve hemorajik transformasyon ile sonuçlanır (209).

Metalloproteinaz aktivitesi, serebral iskemide ve eksitotoksiste sonrasında nöron üzerinde doğrudan etkilidir. Hipokampus içerisinde, MMP-9 ekspresyonu, hem global serebral iskemide (184,185) hem de kainik asidin sebep olduğu eksitotoksiste (161,185) ile sonuçlanmaktadır. MMP-9, MMP-9'un hem farmakolojik engelleme hem de gen silinmesinin canlı organizmalarda nörokoruyucu olmasından (161,185) dolayı global

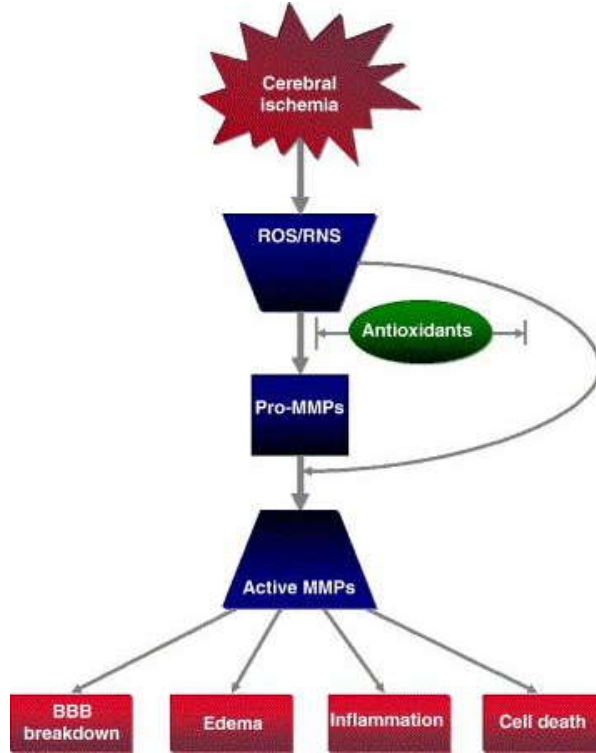
iskemi ve eksitotoksisite koşulları dahilinde zarar verici bir rol oynar gibi görünmektedir, ancak hipokampal eksojen MMP-9 ilavesi (161) ve kültürde birincil kortikal nöronlar (162) nöronal hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır.

Deneysel modellerde TIMP-1 ekspresyonu, geçici global iskemiden sonraki 3 gün içerisinde hipokampusun tamamındaki hem nöronlar hem de astrositlerde gerçekleşir (184). TIMP-1 ekspresyonunun indüksiyonu, kuvvetli MMP-9 engellemesi sağlamasından dolayı, muhtemelen MMP-9 aktivasyonunu zayıflatarak bu sitotoksik yaralanmaya karşı bir endojen nörokorunma sağlamaktadır. TIMP-1'in kültürde birincil hipokampal nöronların glutamatın neden olduğu eksitotoksisiteyi zayıflattığı ortaya konmuştur. Bunun akabinde glutamat reseptör aracılı kalsiyum akışının zayıflaması gerçekleşir (210). Kültürlü nöronların eksitotoksisiteye karşı nörokorunması, hem kültürlerin endojen TIMP-1'e maruz kalmasından sonra, ancak TIMP-2 maruziyeti yoktur, hem de adenoviral gen transferi yoluyla bir TIMP-1 transgeninin aşırı ekspresyonu sonrasında gözlemlenmiştir. TIMP-1'in kültürde eksitotoksisiteye karşı olan nörokoruyucu etkisi gösterilmiştir. Rekombinan TIMP-1'in nokta mutasyonu yoluyla MMP inhibitör fonksiyonunun ortadan kaldırılmasının nörokoruyucu etkisini yok etmemesinden dolayı MMP inhibisyonundan bağımsız gibi görünmektedir (210).

Ayrıca nöroinflamasyon ve MMP arasındaki ilişkileri ortaya koymak için bir dizi çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda; Sitokinler ve serbest radikalleri içeren nöroinflamasyon, deneysel olarak hayvan beyinlerine lipopolisakkarid yada TNF- α 'ın enjeksiyonu ile çalışılabildiği gösterilmiştir. Fare beynine TNF- α enjeksiyonu ile 24 saat sonra MMP-9 üretimini indüklendiği, aynı zamanda KBB'nin bozulduğu ve MMP inhibitörünün (Batimastat, BB-94) kullanılması ile KBB'in açılmasını bloke edildiği gösterilmiştir (187). Benzer olarak, lipopolisakkarid enjeksiyonundan 8 saat sonra KBB'nin açıldığı ve aynı zamanda MMP-9'un üretildiği diğer bir MMP inhibitörü (BB-1101) ile KBB'nin açılması bloke edilmiştir (160). Lipopolisakkarid enjekte edilmiş beyinlerin immünohistokimyasal çalışmalarında enjeksiyon bölgelerinde MMP-3 ve MMP-9 üretimi gösterilmiştir (211).

Kan beyin bariyerinin bozulması ile sonuçlanan yolu etkileyen birçok faktör vardır. Birçok çalışmada plasminojen/plasmin sisteminin ve MMP'lerin etkisini vurgulamaktadır. ProMMP'ler aktivasyonun proteolitik prosesin gerçekleşmesinde mekanizmaları iyi anlaşılmamış fakat oldukça kritik bir basamaktır. Hücre

kültürlerinde mikrogliyal proMMP'leri aktive etmek üzere perisit, endotel hücreleri ve astrositler ile ilişki içine girer. ProMMP'lerin aktivasyonu için mikrogliyalar gereklidir. İskemik olaylarda TNF-alfa, IL-1 β gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı MMP'ların üretimini artırır. Plasminojen/plasmin sistemi TIMP-2'nin varlığında pro-MMP'nin aktivasyonunu sağlayarak bu üretime katkıda bulunur. MMP2nin plasmin tarafından aktive edilebilmesi plasminojen/plasmin sisteminin MMP'lar ile ilişkiye girdiği basamaktır. İnflamatuvar proses şiddetlendikçe MMP-3 ve MMP 9 genleri indüklenir ve MMP'ların latent formları oluşur.

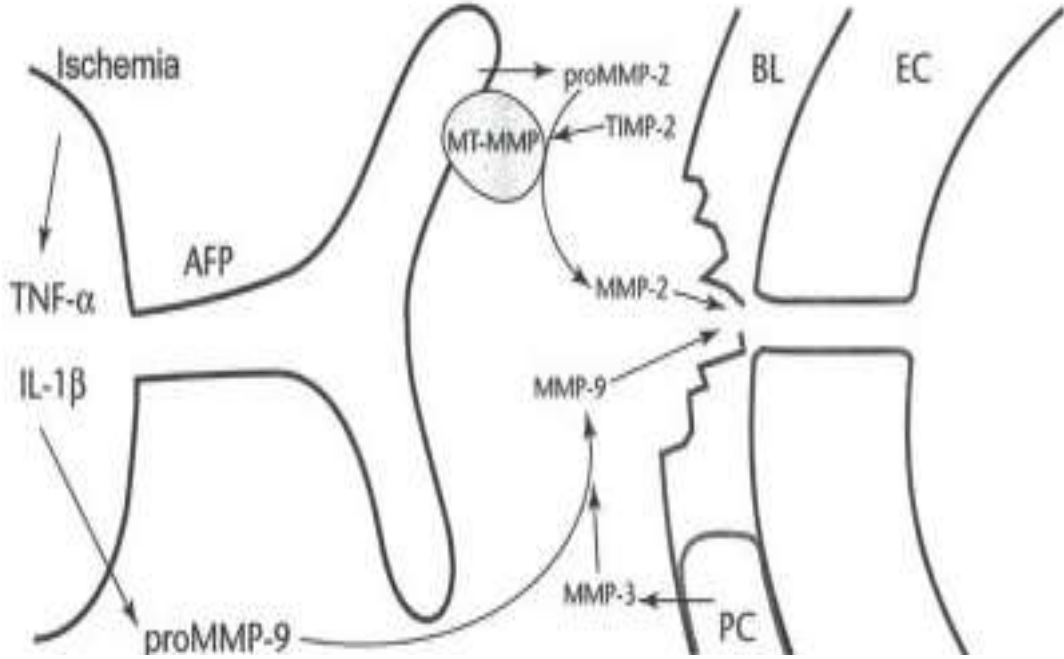


Şekil- 6 MMP ların aktifleşmesi kaskadı

(K. Jian Liu, G.A. Rosenberg / Free Radical Biology & Medicine 39 (2005) 71–80)

Klinik ve deneysel çalışmalarda proteazlar tarafından yönlendirilen hücre hasarının İnmedeki rolü ortaya konmuştur. Normal olarak MMP-2 beyinde damarlarının etrafında, astrositlerin uzantılarının sonunda, ependimal ve pial yüzeylerde bulunurlar. Astrositler latent MMP-2 üretimini yaparlar ve iskemik olayın gerçekleşmesi ile aktif hale gelir. Bu plasminojenin, plasminojen aktivator tarafından plasmin'e dönüşümünü içerir. Plasmin, latent MMP-2'nin başlıca aktivatörü olan MT-MMP'i aktive eder. MMP-2 aktivasyonuna sekonder gelişen erken dönemde ki KBB açılması MMP-inhibitorlerinin kullanılması ile bloke edilebilir. Fakat tedavinin kesilmesi ile birkaç saatte tekrar eski durumuna geri dönüş olur. Kan beyin baryierinde yirmi dört- kırk sekiz saat sonra ikinci ve daha ağır bozulma meydana gelir. Bifazik KBB bozulması paterninin bu ikinci dönemi birkaç gün devam edebilir

ve bu dönem vasojenik ve hemorajik transformasyon göstererek sonuçlanır (212). Vasojenik ödem ise zaten var olan sitotoksik ödeme katkıda bulunur. İkinci damar hasarının gerçekleştiği bu dönemde MMP-9 belirgin olarak artar. MMP-9 indüksiyonu sitokinler ve erken gen ekspresyonu tarafından yönetilir. Latant MMP-9'un aktif hale gelmesi diğer MMP'lar ve serbest radikaller ile olmaktadır. Hücre kültürlerinde, mikrogial hücreler tarafında üretilen MMP-3 ve serbest radikallerin, daha az olasılıkla plasminin ile MMP-9 aktivasyonu sağlanmıştır (213).



Şekil –7:İskemi ve matriks metalloproteinazlar

KBB açılımının varsayımsal mekanizmasının diyagramı. İskemi, sitokin (TNF ve IL-1) ekspresyonuna neden olur. Perisitlerden (PC) MMP-3 tarafından ProMMP-9 oluşturulur ve aktive edilir. Astrositler, TIMP-2 ile birlikte MT-MMP tarafından aktive edilen MMP-2'yi de ortaya çıkarır. Aktive edilen MMP-2 ve MMP-9, kan-beyin bariyerini açarak, endotelial hücrenin(EC) bazal laminasına(BL) saldırır(88).

TIMP-3, hücre yüzeyi ölüm reseptör-ligand etkileşimlerini kolaylaştırma yoluyla hücre ölümünün düzenleyicisi olarak belirtilmiştir. Ölüm reseptör aktivasyonunun, ilk iskemik olayın meydana gelmesinden uzun bir süre sonrasında çekirdek infarktı çevreleyen penumbral bölge içerisinde devam eden fokal serebral iskemiye gecikmiş apoptotik tepkide bir rol oynadığı düşünülmektedir (214-216) .

Ölüm reseptörleri olarak adlandırılan reseptörler ve bunların ligandları, hücre yüzeyi proteolitik aktivite ile düzenlenmektedir. Örneğin, hücre yüzeyi Fas-L, MMP-3

ve MMP-7 ile değiştirilir (217-219). Yetiřkin beyni içerisinde, TIMP-3 tespit edilemez kadar dūřuktur, ancak serebral iskemi sonrasında, özellikle de farede 90 dakikalık fokal iskemi modelinde gecikmiş apoptotik ölüm yaşayan kortikal nöronlarda çarpıcı şekilde upregüle hale gelir (179,185). Kültürlü embriyonik kortikal nöronlarda, TIMP-3 ve MMP-3 temel olarak ifade edilir ve kemoterapötik ilaç doxorubicin'in neden olduğu Fas-aracılı apoptoza nöronal duyarlılığı modüle eder (163). TIMP-3 tarafından metalloproteinaz inhibisyonunun, doxorubicin'in neden olduğu apoptozda gerekli olduğu görüldü, ancak eksojen aktif MMP-3'un ilave edilmesi apoptozu önemli düzeyde zayıflattı ve nöronal hücre yüzeyinde Fas reseptör-ligand etkileşimlerini azalttığı gösterildi (163). Buna ek olarak, doxorubicin ile TIMP-3, Fas ve MMP-3 ekspresyonu arasında ilişki gösterilmiştir (178). Bu alışmalar, sinir sistemindeki Fas aracılı hücre ölümünün düzenlenmesinde TIMP-3 ve MMP-3 için bir fizyolojik rol anlamına gelmektedir.

Sonuç olarak: MMP ve TIMPlerin vasküler yaralanma ve iskemi sonrası hücre ölümündeki rolleri hakkında çok fazla çalışma yapılmasına rağmen henüz yeterli değildir. Pro-enflamatuar MMPLer, kapiller bazal limanaya saldırır, KBB'yi bozar ve ölümlerine neden olur ve de nöronların etrafındaki matrisi değiştirir gibi görünmektedir. MMPLerin, dokuya zarar verici etkilerine ilave olarak, doku iyileşmesini artıracı olacak şekilde büyüme faktörlerinin aktivitesini düzenledikleri de yakın zamanda keşfedilmiştir. TIMPler, MMPLer yoluyla proteolizi azaltır, ancak hücreye zarar verici etkileri de mevcuttur: TIMP-3, hücre yüzeyinden ölüm reseptörlerinin atılmasıyla müdahale ederek apoptozu yaygınlaştırır. MMP ve TIMPlerin çok yönlü etkilerinden dolayı, MMPLere inhibitörlerle tedavinin uzun süreleri kapsayan dönemlerde birden çok model üzerinde incelenmesi gerekecektir (88).

III-MATERYAL METODLAR

Çalışmaya Eylül 2006 ve Haziran 2007 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine, semptomların başlangıcından ilk 24 saat içinde fokal nörolojik defisit ile başvuran ve akut iskemik inme tanısı konan hastalar dahil edilmiştir. Toplam 120 hasta alınmıştır.

Her bir hastadan vasküler risk faktörleri açısından detaylı hikaye alınmıştır. Serebral infarktın potansiyel mekanizmalarını belirlemek için tüm hastalara elektrokardiyografi, ECHO kardiyografi ve karotid, vertebral arter doppler ultrasonografi, göğüs radyografisi, karotis ultrasonografisi, kan biyokimyası, hemogram testleri yapılmıştır.

İnflamatuvar , malign hastalığı olan veya akut enfeksiyonu olan 27, serebral hemorajik transformasyon gösteren 3 hasta çalışma dışında bırakılmıştır.

Nörolojik muayeneleri birinci gün, ikinci gün ve yedinci gününde yapılarak eş zamanlı plazma MMP-2, MMP-9, TIMP-1 düzeyleri için kan örnekleri alınmıştır. Alınan kanlar 3500 devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazma ayrılmış ve -70 oC'de saklanmıştır. Çalışma sonunda yaşayan hastaların yedinci gün MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 değerleri, yedinci günden önce ölen hastaların ise kaydedilen en son MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 son değer olarak kabul edilmiştir.

İnmenin birinci gün, ikinci gün ve yedinci gününde; MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin risk faktörleri açısından (yaş, cinsiyet, SVH, HT, DM, sigara, KAH ve AF) farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek için ayrıntılı anamnez alınmıştır.

İnmenin birinci gün, ikinci gün ve yedinci gününde hastaların NIHSS(Tablo-8) skorları belirlenmiş ve yedinci günden önce ölen hastaların ise son kaydedilen NIHSS skorları son NIHSS skoru olarak alınmıştır.

SVH şiddeti değerlendirilmesi açısından hastalar NIHSS değerlerine göre 2 gruba ayrıldı:

- 1- NIHSS puanı <8 olan hastalar hafif nörolojik defisitli hastalar
- 2- NIHSS puanı >8 olan hastalar ağır nörolojik defisitli hastalar olarak belirlendi.

Tüm iskemik inmeli hastalar OCSF sınıflandırmasına göre; TACI, PACI, LACI, POCI olarak gruplandırıldı. LACI grubunda olup görüntüleme yöntemleri ile

infarktı gösterilemeyen hastalar, karotis sistemi veya vertebrobasiler sistem ayrımı yapılamadığından çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalara ilk 24 saatde BBT yapıldı.

Tüm hastalara derin ven trombozu profilaksisi için subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. Çalışma periyodu süresince intravenöz heparin uygulanmadı. Hiçbir hastaya doku plazminojen aktivatörü verilmedi. Tüm hastalar profilaktik dozda antiagregan tedavi uygulandı.

Kontrol grubu; 50 sağlıklı bireylerden seçildi.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Tablo – 8: NIHSS - (National institutes of health stroke scale)

1-a: Bilinç,	0: uyanık 1: uyanık değil fakat minör uyaran ile uyandırılıyor, emirler uyuyor, cevap veriyor 2: uyanık değil, tekrarlayan uyaranlarla uyanıyor veya ağırlı uyaran ile hareket ediyor 3: ağırlı uyarana cevapsız, sadece refleks motor cevabı var, arefleksi	-----
1-b: Soruları cevaplandırma, Ay ve yaş sorulur, cevap doğru olmalıdır. Afazik veya soruları anlayamayan stuporlu hastalar için 2 puan verilir. Konuşma engelleri olan, ağır dizartisi olan hastalar için 1 puan verilir.	0: her ikisine doğru cevap 1: yalnız birine doğru cevap 2: her iki soruya doğru cevap verememe, yada yanlış cevap verme	-----
1-c: Emirleri uygulama, Gözlerini açıp kapaması ve felçli olmayan elini sıkması istenir. Emri uygulama girişimi oluyor fakat tamamlanamıyorsa puan verilir.	0: her iki emri doğru olarak yapıyor 1: yalnızca bir emri doğru olarak yapıyor 2: her iki emri uygulayamıyor	-----
2: Işık refleksi,	0: her iki gözde cevap var 1: yalnız bir gözde cevap var 2: her iki gözde yanıt yok	-----
3: Göz hareketleri, Sadece yatay göz hareketleri test edilir Volunter yada refleks (okulosefalik) göz hareketleri test edilebilir. Şayet volunter yada refleks hareket ile düzelen konuge deviasyon varsa 1 puan verilir. Şayet izole periferik sinir paralizi varsa 1 puan verilir.	0: normal 1: parsiyal bakış paralizi: Şayet bir yada iki gözde göz hareket bozukluğu varsa 2: volunter yada refleks hareketle düzelmeyen deviasyon ve total bakış paralizileri	-----
4: Görme alanı, Üst ve alt kadranda değerlendirilir. Şayet tek taraflı körlük varsa, değerlendirme sağlam gözde yapılır. 1 puan sadece kesin sınırlı asimetri (quadrantanopi) varsa verilir.	0: görme kaybı yok 1: parsiyal hemianopi 2: tam hemianopi 3: bilateral hemianopi (kör, kortikal körlük dahil)	-----
5: Fasial paralizi, Emirleri anlamayan hastada ağırlı uyarana beliren cevabın simetrikliği değerlendirilir.	0: normal simetrik hareket 1: minor paralizi (nazolabial sulkusta silinme, gülümseme asimetri) 2: parsiyal paralizi (total yada totale yakın paralizi) 3: tek yada her iki taraflı tam paralizi	-----

6: Motor; kol Oturur pozisyonda kolların 90° yatar pozisyonda 45° ve bacaklar yatar pozisyonda 30° kaldırılması istenir. Afazik hastalara hareket gösterilerek yaptırılmalı ağırlı uyaran vermemeli.	0: düşme yok, 90°(yada 45°) de 10 saniye tutabiliyor 1: 90°(yada 45°)ye kaldırabiliyor fakat 10saniyeden önce düşüyor, yatağa vurmuyor 2: yerçekimini bir miktar yenebiliyor fakat 90°(yada 45°)de tutamıyor 3: yerçekimine karşı direnemiyor, hemen düşüyor 4: hareket yok	Sol ----- Sağ -----
7: Motor; bacak Sadece yatar pozisyonda değerlendirilir	0: düşme yok, 30°de 5 saniye tutabiliyor 1: 30°ye kaldırabiliyor fakat 5 saniyeden önce düşüyor fakat yatağa vurmuyor 2: yerçekimini bir miktar yenebiliyor fakat 30°de tutamıyor 3: yerçekimine karşı direnemiyor, hemen düşüyor 4: hareket yok	Sol ----- Sağ -----
8: Limb ataksi Gözler açıkken test edilir. Görme bozukluğu olduğunda görme alanının sağlam olduğundan emin olunmalı. Her iki taraflı olarak parmak burun ve diz topuk testi yapılmalı. Anlamayan yada paralizi durumunda ataksi yok kabul edilmeli.	0: yok 1: bir ekstremitede var 2: iki ekstremitede var	-----
9: Duyu, Toplu iğne ile batırılarak yada bilinci kapalı-afazik hastalarda ağırlı uyaran verilerek test edilir. Bir çok ekstremitede ve yüzde yapılmalı. Sadece stroğa bağlı duyu kaybı değerlendirilmeli. Sadece kesin tam duyu kaybı olduğunda 2 puan verilmeli. Bu nedenle muhtemelen stuporda yada afazik olan hastalarda 1 yada 0 puan verilebilir. Bilateral duyu kaybı olan beyin sapı lezyonu durumunda 2 puan verilir. Hastanın cevabı yoksa yada quadriplejik ise 2 puan verilir. Koma hastalarına (1a:3 olan) 2 puan verilir.	0: Normal, duyu kaybı yok 1: Hafif orta duyu kaybı, yüzeysel duyuda kayıp var fakat hasta dokunulduğunu anlıyor 2: ağır yada tam duyu kaybı, hasta dokunulduğunu farkında değil	-----
10: Konuşma Bir resimdeki nesneleri isimlendirmesi, olayı anlatması ve okuması istenir. Şayet görme kaybı durumunda eline verilen objeleri tanınması ve konuşulanı tekrarlaması istenir. Koma hastalarında (1a:3) 3 puan verilir.kısmen	0: normal 1: hafif - orta afazi, fikirlerin ifadesinde ve konuşmanın formunda önemli bozulma olmadan, akıcı konuşmada yada anlamada azalma 2: ağır afazi, tüm iletişim parça parçadır, dinleyen için sonuç çıkarmak ve tahmin oldukça zordur. 3: sessiz, total afazi	-----

iletişim kurulabilen yada stupor durumunda 3 puan sadece tamamen sessiz ve emirlere uymama durumunda verilmeli.		
11: Dizartri, hastadan okuması yada konuşulanı tekrarlaması istenir. Afazik hastalarda konuşmanın anlaşılır olup olmadığına bakılır.	0: normal 1: hafif – orta dizartri, güçlükde olsa anlaşılıyor 2: ağır dizartri, Konuşma anlaşılamayacak kadar bozuk yada sessiz	-----
12: Neglect, yeterli bilgi daha önceki testler sırasında edinilmiş olabilir. Görme kaybı olan hastalarda, çift taraflı yüzeysel uyarılara verilen cevap normalse neglectde normaldir. Şayet hasta afazik fakat her iki tarafı ile ilgileniyorsa skor normaldir. Görsel neglect yada anosagnosi durumu da anormal olarak derecelendirilir. Sadece anormallik olduğunda skortlama yapılacağından, neglect asla test edilemez değildir.	0: normal 1: bilateral aynı zamanlı uyarı ile görsel, dokunma, işitsel, kişisel dikkatsizlik yada ihmalin herhangi birisinin olması 2: birden çok durumda belirgin yarım dikkatsizlik (hemi-inattention), sadece bir boşlukta elini yada yönünü-durumunu algılayamama	-----
13- Plantar yanıt,	0: normal 1: tek taraflı babinski 2: iki taraflı babinski	-----

Toplam Puan: -----

BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Hasta ve kontrol gruplarından aynı şartlarda kan örnekleri alındı. Alınan kanlar MMP-2, 9 ve TIMP-1 biyokimyasal tetkikler çalışılmak üzere gerekli tüplere aktarıldı.

MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 analizi:

Hasta ve kontrollerden alınan kan örnekleri MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 çalışılmak üzere, 3500 devirde 5 dakika süre ile santrifuj edilerek plazma örneği ayrıldı. Tüm örnekler toplandıktan sonra toplu olarak çalışılmak üzere -70 derecede saklandı. Plazmada MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 tayinleri Biotract, Amersham Pharmacia firmasının ticari Enzim immunassay (ELİSA) kitleri kullanılarak (Cat NO: Biotract, Amersham Pharmacia, Biotech- UK) dondurma-eritme sikluslanndan kaçınmak amacıyla tüm örnekler önce toplandı sonra aynı anda çalışılmıştır. ELİSA sisteminin çalışma prensibi olarak standartlar ve örnekler ölçülecek enzime karşı antikorlarla kaplanmış gözlere bağlanmış, örneğin kalan kısmı yıkama ve aspirasyonla uzaklaştırılmıştır. Daha sonra p-Aminophenylmercuric acetate (APMA) solüsyonu her göze ilave edilmiş, pro-formunda olup gözlere bağlanan enzimler p-Aminophenylmercuric acetate (APMA) ile aktive edilmiştir. 37 °C'de bir buçuk saat inkübasyonu takiben saptama enzimi eklenmiştir. Aktive olan enzim saptama enzimini pro- formundan aktif forma dönüştürmüş, aktif saptama enzimi de kromojenik peptid substratını yıkmıştır. 37 °C sıcaklıkta 1 saat inkübasyonu takiben meydana gelen renk spektrofotometre tarafından 405 nm'de okunmuştur. Her kutuda 96 örnek tesbiti için materyal mevcut olup 6 adet, içerdiği enzim konsantrasyonu bilinen standard örneğin ölçümü neticesinde elde edilen optik dansite-konsantrasyon eğrilerinden faydalanılarak optik dansitesi saptanan örneklerin konsantrasyonları tesbit edilmiştir. Çalışma prensibi tüm enzim tipleri için aynı olup sadece TIMP-1 için standartlar ve örnekler eklendikten sonraki başlangıç inkübasyon süresi 2 saattir.

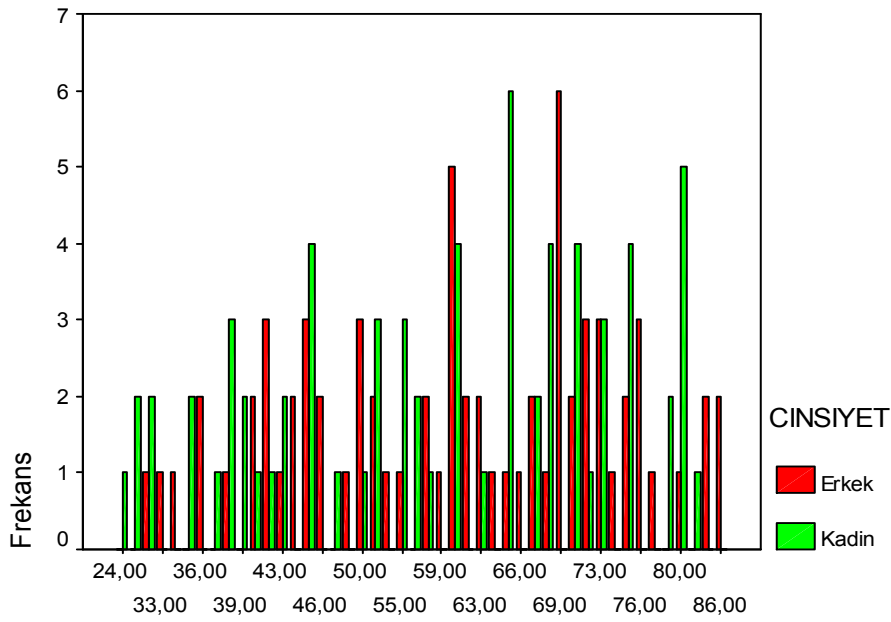
İSTATİKSEL ANALİZLER

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin sunumunda öncelikle betimsel olarak hasta ve kontrol gruplarının Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiş, daha sonra hasta ve kontrol gruplarının plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Risk faktörleri açısından ise cinsiyet, SVH, hipertansiyon, DM, sigara, KAH ve AF Risk Faktörleri t-testi kullanılarak incelendi. Ek olarak araştırma kapsamında NIHS-1, NIHS-2 ve NIHS-3 değerleri ile plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 değerleri arasındaki korelasyonlara bakılmıştır. Daha sonra hastaların cinsiyet, SVH, hipertansiyon, DM, sigara, KAH ve AF gibi çeşitli özelliklerinin NIHS skoru 8'in üzerinde ($NIHS > 8$) ya da NIHS skorunun 8'in altında ($NIHS < 8$) olmasına göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla gruplar için oran testi (yüzdelerin karşılaştırılması) yapılmıştır. Elde edilen bulgular literatürdeki bilgiler ışığında değerlendirilmiştir.

IV- BULGULAR

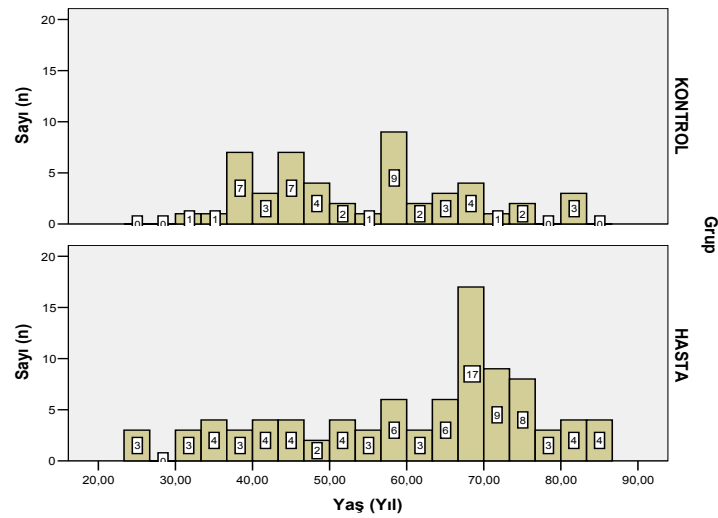
Çalışmaya yaşları 24-86 arasında değişen Ortalama= 60.94 ± 15.91) 43 erkek, 47 kadın toplam 90 kişi hasta; yaşları 33-80 arasında değişen (Ortalama = 54.64 ± 13.21) 28 erkek, 22 kadın toplam 50 kişi ise kontrol grubunda yer almıştır.

1-Çalışmaya alınan hasta kontrol gruplarının yaş ve cinsiyetlerinin gruplara dağılımları Grafik-1 ve Grafik-2’de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (yaş için $p=0.25$ ve cinsiyet için $p=0.13$).



YAS

Grafik-1: Araştırmaya Katılan Kişilerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları



Grafik-2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımları

2- Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kontrol Grubunun Plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

Çalışma kapsamında hasta ve kontrol gruplarının Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri t-Testi yapılarak karşılaştırılmıştır. Birinci gün elde edilen bulgulara göre Plazma MMP-2 ($p<.001$), MMP-9 ($p<.001$) ve TIMP-1 ($p<.001$) düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Buna göre, birinci gün elde edilen MMP2, MMP9 ve TIMP1 değerleri; hasta grubunun ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo-9. Birinci gün Hasta ve Kontrol Gruplarının Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart sapma Değerleri

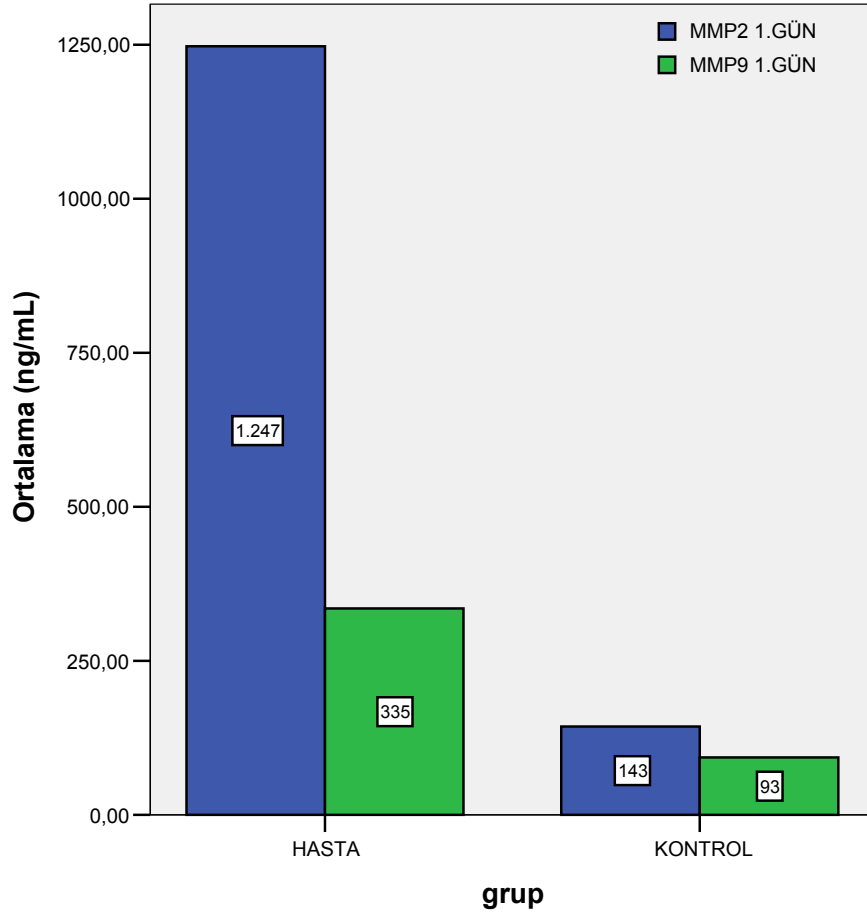
	Gruplar	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Sapma	N
MMP-2 Birinci Gün	Hasta Grubu	1247,418	430,380	90
	Kontrol Grubu	143,387	211,796	50
MMP-9 Birinci Gün	Hasta Grubu	334,961	220,002	90
	Kontrol grubu	93,109	103,206	50
TIMP-1 Birinci Gün	Hasta Grubu	142,678	118,382	90
	Kontrol Grubu	34,913	28,609	50

Tablo-10. Birinci Gün Hasta ve Kontrol Gruplarının Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin İçin t-Testi sonuçları

	p
MMP-2 Birinci Gün	,000*
MMP-9 Birinci Gün	,000*
TIMP-1 Birinci Gün	,000*

* $p<.001$

İkinci ve yedinci günlerde elde edilen bulgulara bakıldığında ise ikinci gün Plazma MMP-2 ($p<.001$), yedinci gün MMP-2 ($p<.001$) ve ikinci gün Plazma MMP-9 ($p<.001$), yedinci gün MMP-9 ($p<.001$) düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Buna göre, ikinci ve yedinci günlerde elde edilen MMP-2 ve MMP-9 değerleri açısından hasta grubunun ortalamalarının kontrol grubu ortalamalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Öte yandan ikinci ve yedinci günlerde elde edilen TIMP-1 değerleri açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek bir farklılığa rastlanmamıştır.



Grafik-3: Hasta ve Kontrol Grubunun Plazma MMP-2, MMP-9 Değerlerinin Birinci, Gündeki Düzeyleri

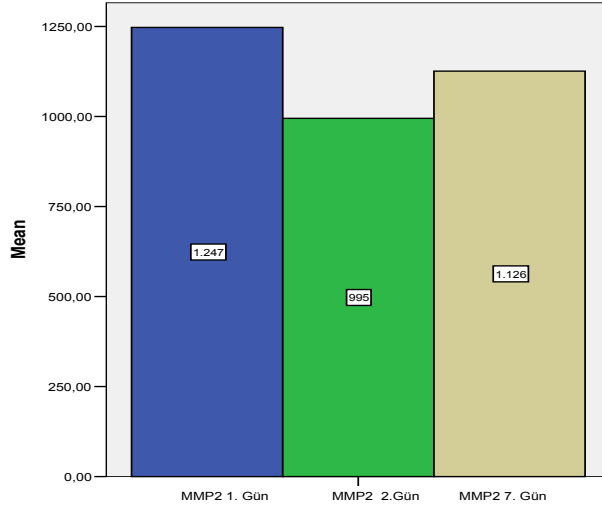
Tablo-11. İkinci ve Yedinci Günlerde Hasta Grubunun Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Gruplar	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 İkinci Gün	Hasta Grubu	983,618	416,085	90
MMP-2 Yedinci Gün	Hasta Grubu	1125,847	430,654	90
MMP-9 İkinci Gün	Hasta Grubu	278,289	198,131	90
MMP-9 Yedinci Gün	Hasta Grubu	211,686	183,662	90
TIMP-1 İkinci Gün	Hasta Grubu	29,520	118,382	90
TIMP-1 Yedinci Gün	Hasta Grubu	44,518	247,012	90

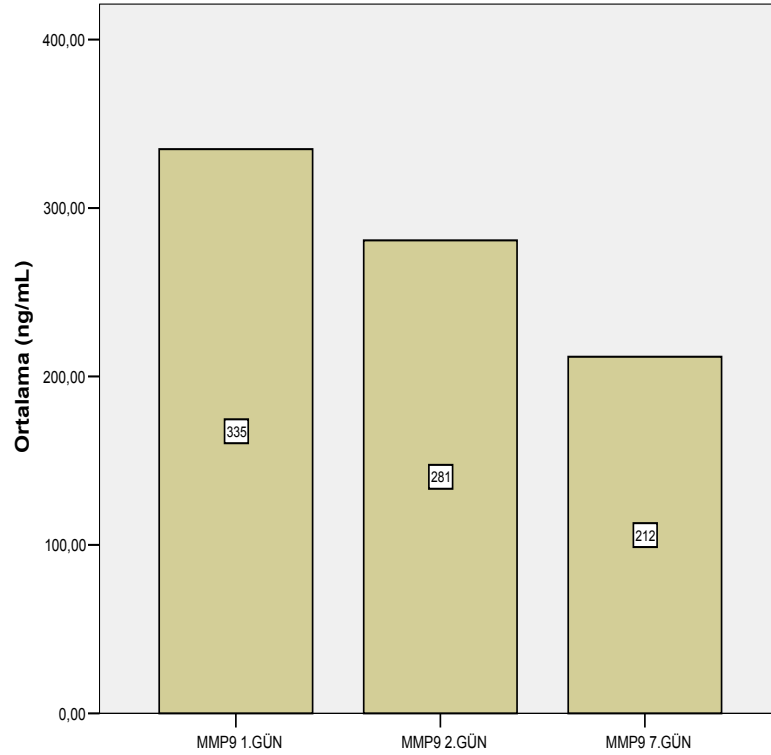
Tablo-12. İkinci ve Yedinci Günlerde Hasta ve Kontrol Gruplarının Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerinin İçin t-Testi sonuçları

	p
MMP-2 İkinci Gün	,000*
MMP-2 Yedinci Gün	,000*
MMP-9 İkinci Gün	,000*
MMP-9 Yedinci Gün	,000*
TIMP-1 İkinci Gün	,326
TIMP-1 Yedinci Gün	,125

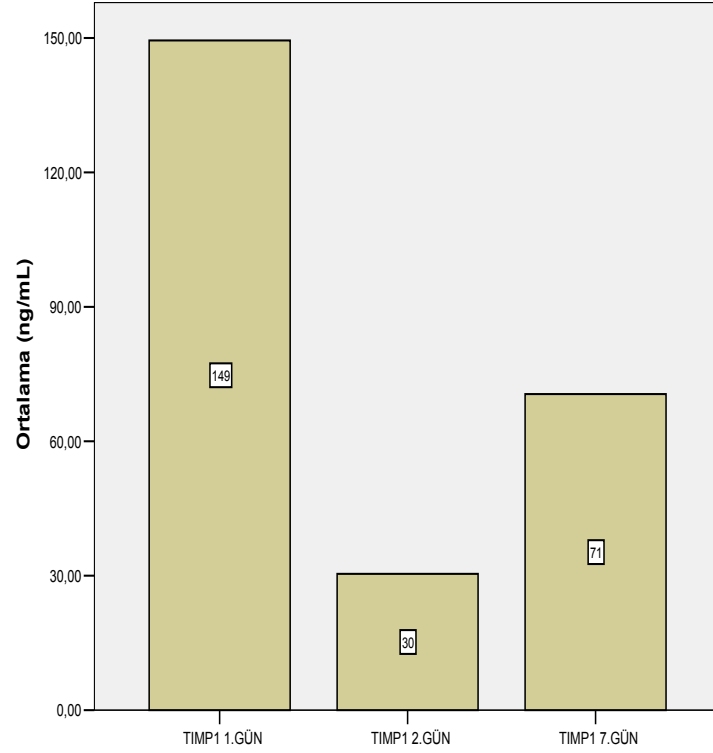
*p<.001



Grafik-4: Hasta Grubunun Plazma MMP-2 Değerlerinin Birinci, İkinci ve Yedinci Günlerdeki Düzeyleri



Grafik-5: Hasta Grubunun Plazma MMP-9 Değerlerinin Birinci, İkinci ve Yedinci Günlerdeki Düzeyleri



Grafik-6: Hasta Grubunun Plazma TIMP-1 Değerlerinin Birinci, İkinci ve Yedinci Günlerdeki Düzeyleri

3- Plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinde Cinsiyet Farklılığına İlişkin Bulgular

Plazma MMP-2, MMP-9 ve MMP-9 değerleri açısından ise kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-13. Cinsiyete Göre Hasta Grubunun Birinci, İkinci ve Yedinci Günlerde Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Cinsiyet	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 Birinci Gün	Erkek	1215,812	436,900	43
	Kadın	1276,335	426,342	47
MMP-2 İkinci Gün	Erkek	959,844	354,063	43
	Kadın	1005,369	467,253	47
MMP-2 Yedinci Gün	Erkek	1084,260	478,043	43
	Kadın	1163,895	383,512	47
MMP-9 Birinci Gün	Erkek	196,719	178,871	43
	Kadın	221,125	188,811	47
MMP-9 İkinci Gün	Erkek	284,105	214,278	43
	Kadın	272,967	184,281	47
MMP-9 Yedinci Gün	Erkek	341,338	222,816	43
	Kadın	329,128	219,642	47
TIMP-1 Birinci Gün	Erkek	159,943	115,220	43
	Kadın	126,883	120,198	47
TIMP-1 İkinci Gün	Erkek	36,784	32,863	43
	Kadın	22,874	18,764	47
TIMP-1 Yedinci Gün	Erkek	48,822	42,788	43
	Kadın	40,580	340,059	47

Tablo-14. Cinsiyete Göre Hasta Grubunun Birinci, İkinci ve Yedinci Günlerde Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerinin İçin t-Testi sonuçları

	p
MMP-2 Birinci Gün	,508
MMP-2 İkinci Gün	,581
MMP-2 Yedinci Gün	,384
MMP-9 Birinci Gün	,516
MMP-9 İkinci Gün	,783
MMP-9 Yedinci Gün	,794
TIMP-1 Birinci Gün	,096
TIMP-1 İkinci Gün	,514
TIMP-1 Yedinci Gün	,330

**P>.05

4-Risk Faktörleri Açısından Yapılan Analizler

4.1- SVH Risk Faktörü

Plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin SVH risk faktörüne göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre Plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 değerleri açısından SVH öyküsü olan hastalar ve SVH öyküsü olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-15. SVH Risk Faktörü Açısından Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	SVH Risk Faktörü	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 Birinci Gün	Var	1238,573	414,903	14
	Yok	1249,048	435,452	76
MMP-2 İkinci Gün	Var	1088,941	175,581	14
	Yok	964,216	445,127	76
MMP-2 Yedinci Gün	Var	1227,025	321,239	14
	Yok	1107,209	447,138	76
MMP-9 Birinci Gün	Var	316,541	246,450	14
	Yok	213,055	190,168	76
MMP-9 İkinci Gün	Var	299,874	223,644	14
	Yok	274,313	194,509	76
MMP-9 Yedinci Gün	Var	189,970	147,285	14
	Yok	338,354	216,409	76
TIMP-1 Birinci Gün	Var	132,246	74,560	14
	Yok	144,600	124,905	76
TIMP-1 İkinci Gün	Var	32,505	24,955	14
	Yok	28,970	28,040	76
TIMP-1 Yedinci Gün	Var	43,733	619,802	14
	Yok	44,663	45,77	76

Tablo-16. SVH Düzeyine İlişkin t-Testi Sonuçları

	p
MMP-2 Birinci Gün	,934
MMP-2 İkinci Gün	,271
MMP-2 Yedinci Gün	,342
MMP-9 Birinci Gün	,735
MMP-9 İkinci Gün	,647
MMP-9 Yedinci Gün	0,656
TIMP-1 Birinci Gün	,654
TIMP-1 İkinci Gün	,618
TIMP-1 Yedinci Gün	,937

4.2- Hipertansiyon Risk Faktörü

Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin hipertansiyona göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla için t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgular Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin hipertansiyona göre anlamlı bir farklılık göstermediğine işaret etmektedir.

Tablo-17. Hipertansiyon Risk Faktörüne Göre Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Hipertansiyon Düzeyi	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 Birinci Gün	Var	1304,151	478,353	41
	Yok	1199,948	383,659	49
MMP-2 İkinci Gün	Var	1023,725	454,981	41
	Yok	950,059	379,511	49
MMP-2 Yedinci Gün	Var	1171,587	459,896	41
	Yok	1087,575	405,393	49
MMP-9 Birinci Gün	Var	367,360	231,907	41
	Yok	220,424	207,018	49
MMP-9 İkinci Gün	Var	256,588	179,698	41
	Yok	296,447	212,033	49
MMP-9 Yedinci Gün	Var	196,367	152,260	41
	Yok	307,852	208,036	49
TIMP-1 Birinci Gün	Var	141,972	91,972	41
	Yok	143,269	137,288	49
TIMP-1 İkinci Gün	Var	32,252	31,609	41
	Yok	27,234	23,314	49
TIMP-1 Yedinci Gün	Var	43,566	39,734	41
	Yok	45,315	332,859	49

Tablo-18. Hipertansiyon Düzeyine İlişkin İçin t-Testi Sonuçları

	p
MMP-2 Birinci Gün	,255
MMP-2 İkinci Gün	,372
MMP-2 Yedinci Gün	,360
MMP-9 Birinci Gün	0,203
MMP-9 İkinci Gün	,325
MMP-9 Yedinci Gün	,523
TIMP-1 Birinci Gün	,948
TIMP-1 İkinci Gün	,330
TIMP-1 Yedinci Gün	,837

4.3- DM Risk Faktörü

Plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin DM risk faktörüne göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla için t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgular yalnızca MMP-9 yedinci gün değeri açısından DM risk faktörü olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p < .05$). Buna göre, MMP-9 yedinci gün değeri açısından DM öyküsü olanların ortalamaları DM öyküsü olmayanların ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur. Plazma MMP-2 ve Plazma TIMP-1 değerleri açısından ise DM risk faktörü olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-19. DM Risk Faktörüne Göre Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	DM Risk Faktörü	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 Birinci Gün	Var	1271,071	513,138	15
	Yok	1242,688	415,317	75
MMP-2 İkinci Gün	Var	873,824	260,383	15
	Yok	1005,577	437,993	75
MMP-2 Yedinci Gün	Var	1016,786	465,711	15
	Yok	1147,659	423,239	75
MMP-9 Birinci Gün	Var	364,715	252,320	15
	Yok	192,555	168,640	75
MMP-9 İkinci Gün	Var	261,156	124,465	15
	Yok	281,715	210,211	75
MMP-9 Yedinci Gün	Var	294,012	228,799	15
	Yok	329,011	214,363	75
TIMP-1 Birinci Gün	Var	168,819	139,142	15
	Yok	137,450	114,138	75
TIMP-1 İkinci Gün	Var	20,957	18,685	15
	Yok	31,232	28,627	75
TIMP-1 Yedinci Gün	Var	38,183	59,951	15
	Yok	45,785	269,270	75

Tablo-20. DM Risk Faktörüne İlişkin İçin t-Testi Sonuçları

	p
MMP-2 Birinci Gün	,817
MMP-2 İkinci Gün	,231
MMP-2 Yedinci Gün	,285
MMP-9 Birinci Gün	,569
MMP-9 İkinci Gün	,705
MMP-9 Yedinci Gün	,042***
TIMP-1 Birinci Gün	,240
TIMP-1 İkinci Gün	,134
TIMP-1 Yedinci Gün	,503

***p<.05

4.4- Sigara Risk Faktörü

Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin sigara risk faktörüne göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 değerleri açısından sigara risk faktörü olan hastalar ve sigara risk faktörü olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-21. Sigara Risk Faktörüne Göre Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Sigara Risk Faktörü	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 Birinci Gün	Var	1308,174	409,225	34
	Yok	1210,531	441,743	56
MMP-2 İkinci Gün	Var	987,333	281,323	34
	Yok	981,362	482,298	56
MMP-2 Yedinci Gün	Var	1117,196	446,614	34
	Yok	1131,099	424,688	56
MMP-9 Birinci Gün	Var	349,900	236,744	34
	Yok	211,744	185,483	56
MMP-9 İkinci Gün	Var	309,042	226,487	34
	Yok	259,617	178,133	56
MMP-9 Yedinci Gün	Var	205,709	183,232	34
	Yok	325,891	210,880	56
TIMP-1 Birinci Gün	Var	153,981	120,199	34
	Yok	135,816	117,609	56
TIMP-1 İkinci Gün	Var	33,065	27,785	34
	Yok	27,367	27,214	56
TIMP-1 Yedinci Gün	Var	53,433	44,785	34
	Yok	39,106	311,923	56

Tablo-22. Sigara Risk Faktörüne İlişkin Bağımsız Örneklem Grupları İçin t-Testi Sonuçları

	p
MMP-2 Birinci Gün	,299
MMP-2 İkinci Gün	,944
MMP-2 Yedinci Gün	,883
MMP-9 Birinci Gün	0,618
MMP-9 İkinci Gün	,235
MMP-9 Yedinci Gün	,876
TIMP-1 Birinci Gün	,377
TIMP-1 İkinci Gün	,281
TIMP-1 Yedinci Gün	,099

4.5- KAH Risk Faktörü

Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin KAH risk faktörüne göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgular yalnızca TIMP-1 yedinci gün değeri açısından KAH risk faktörü olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p<.01$). Buna göre, TIMP-1 yedinci gün değeri açısından KAH risk faktörü olanların ortalamaları KAH risk faktörü olmayanların ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur. Plazma MMP-2 ve Plazma MMP-9 değerleri açısından ise KAH risk faktörü olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-23. KAH Risk Faktörüne Göre Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	KAH Risk Faktörü	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 Birinci Gün	Var	1220,064		30
	Yok	1261,095	438,397	60
MMP-2 İkinci Gün	Var	1007,554	359,125	30
	Yok	971,650	444,567	60
MMP-2 Yedinci Gün	Var	1196,973	400,879	30
	Yok	1090,284	443,754	60
MMP-9 Birinci Gün	Var	336,777	221,037	30
	Yok	199,171	189,822	60
MMP-9 İkinci Gün	Var	287,895	193,951	30
	Yok	273,486	201,714	60
MMP-9 Yedinci Gün	Var	230,051	172,308	30
	Yok	334,053	221,847	60
TIMP-1 Birinci Gün	Var	127,620	68,355	30
	Yok	150,207	135,941	60
TIMP-1 İkinci Gün	Var	28,907	20,642	30
	Yok	29,826	30,443	60
TIMP-1 Yedinci Gün	Var	61,451	422,247	30
	Yok	36,052	27,845	60

Tablo-24. KAH Risk Faktörüne İlişkin İçin t-Testi Sonuçları

	p
MMP-2 Birinci Gün	,672
MMP-2 İkinci Gün	,681
MMP-2 Yedinci Gün	0,956
MMP-9 Birinci Gün	,438
MMP-9 İkinci Gün	,737
MMP-9 Yedinci Gün	,270
TIMP-1 Birinci Gün	,285
TIMP-1 İkinci Gün	,866
TIMP-1 Yedinci Gün	,004**

**p<.01

4.6- AF Risk Faktörü

Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin AF risk faktörüne göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla için t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgular yalnızca TIMP-1 yedinci gün değeri açısından AF risk faktörü olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir (p<.01). Buna göre, TIMP-1 yedinci gün değeri açısından AF risk faktörü olanların ortalamaları AF risk faktörü olmayanların ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur. Plazma MMP-2 ve Plazma MMP-9 değerleri açısından ise AF risk faktörü olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-25. AF Risk Faktörüne Göre Plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	AF Risk Faktörü	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
MMP-2 Birinci Gün	Var	1195,231	384,597	20
	Yok	1262,329	443,637	70
MMP-2 İkinci Gün	Var	1006,707	274,457	20
	Yok	977,021	450,015	70
MMP-2 Yedinci Gün	Var	1163,741	302,030	20
	Yok	1115,020	55,235	70
MMP-9 Birinci Gün	Var	344,796	241,565	20
	Yok	205,315	190,661	70
MMP-9 İkinci Gün	Var	328,059	203,771	20
	Yok	264,069	195,879	70
MMP-9 Yedinci Gün	Var	223,989	160,583	20
	Yok	332,151	215,234	70
TIMP-1 Birinci Gün	Var	115,015	85,512	20
	Yok	150,582	124,983	70
TIMP-1 İkinci Gün	Var	26,453	16,445	20
	Yok	30,396	29,879	70
TIMP-1 Yedinci Gün	Var	67,797	514,094	20
	Yok	37,867	36,098	70

Tablo-26. AF Risk Faktörüne İlişkin t-Testi Sonuçları

	P
MMP-2 Birinci Gün	,541
MMP-2 İkinci Gün	,764
MMP-2 Yedinci Gün	,658
MMP-9 Birinci Gün	0,822
MMP-9 İkinci Gün	,187
MMP-9 Yedinci Gün	,679
TIMP-1 Birinci Gün	,137
TIMP-1 İkinci Gün	,523
TIMP-1 Yedinci Gün	,003**

**p<.01

5- Hasta Grubunun geliş kan şekeri, kan yağları, hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit, sedimentasyon değerleri ile 1.gün, 2.gün ve yedinci gün MMP-2 değerleri arasında korelasyon yapıldığında Yedinci gün MMP-2 ile lökosit sayısı arasında negatif korelasyon bulundu. Diğerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo – 27: Hasta grubunun laboratuvar değerlerinin değerleri **MMP-2** ile korelasyonu

		1gün MMP-2		2.gün MMP-2		1.hafta MMP-2	
Parametre	N	r	P	r	p	r	p
Kan şekeri, mg/dl	90	0.167	0.116	-0.125	0.250	-.058	0.590
Kolesterol, mg/dl	90	0.156	0.141	-0.124	0.242	-0.81	0.446
Trigliserid, mg/dl	90	0.068	0.527	-0.61	0.568	-0.141	0.186
HDL	90	-0.101	0.342	-0.030	0.780	0.073	0.494
LDL	90	0.165	0.119	-0.075	0.480	-0.056	0.600
Hemoglobin	90	0.184	0.082	-0.96	0.370	-0.207	0.051
Hemotokrit	90	0.146	0.170	-0.064	0.550	-0.154	0.147
Lökosit, x10³/l	90	0.091	0.395	-0.108	0.309	- 0.441***	0.000
Trombosit	90	-0.049	0.049	0.132	0.215	-0.029	0.786
Sedimentasyon	90	0.020	0.854	-0.022	0.840	-0.120	0.261

Hasta Grubunun geliş kan şekeri, kan yağları, hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit, sedimentasyon değerleri ile 1.gün, 2.gün ve yedinci gün MMP-9 değerleri arasında korelasyon yapıldığında 1. gün ,2.gün MMP-9 ile lökosit sayısı arasında ve 1.gün kan şekeri arasında pozitif korelasyon bulundu. Diğerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo – 28: Hasta grubunun laboratuvar değerlerinin değerleri **MMP-9** ile korelasyonu

		1.gün MMP-9		2.gün MMP-9		1.hafta MMP-9	
Parametre	N	r	P	r	p	r	P
Kan şekeri, mg/dl	90	-0.052	0.629	0.019	0.858	0.249*	0.018
Kolesterol, mg/dl	90	0.127	0.232	0.092	0.386	0.086	0.422
Trigliserid, mg/dl	90	-0.044	0.679	0.194	0.067	0.030	0.778
HDL	90	0.072	0.502	-0.035	0.746	-0.157	0.139
LDL	90	0.147	0.167	0.38	0.721	0.102	0.341
Hemoglobin	90	0.237	0.024	0.070	0.515	0.145	0.171
Hemotokrit	90	0.152	0.154	0.030	0.776	0.102	0.341
Lökosit, x10³/l	90	-0.081	0.439	0.227*	0.031	0.285**	0.007
Trombosit	90	-0.068	0.522	0.076	0.476	0.059	0.584
Sedimentasyon	90	-0.088	0.408	-0.064	0.547	0.033	0.759

Hasta Grubunun geliş kan şekeri, kan yağları, hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit, sedimentasyon değerleri ile 1.gün, 2.gün ve 1.hafta TIMP-I değerleri arasında korelasyon yapıldığında 1. Gün, 2.gün TIMP-I ile lökosit sayısı arasında ve 2.gün TIMP-I ile sedimentasyon düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu. Diğerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo – 29: Hasta grubunun laboratuvar değerlerinin değerleri TIMP-I ile korelasyonu

		1.gün TIMP-I		2.gün TIMP-I		1.hafta TIMP-I	
Parametre	N	r	P	r	p	r	p
Kan şekeri, mg/dl	90	0.194	0.377	-0.088	0.410	-0.148	0.164
Kolesterol, mg/dl	90	-0.018	0.866	-0.233	0.027	0.014	0.849
Trigliserid, mg/dl	90	-0.52	0.628	0.199	0.060	-0.051	0.632
HDL	90	0.086	0.423	0.073	0.497	0.231*	0.028
LDL	90	-0.067	0.529	-0.217	0.040	-0.015	0.892
Hemoglobin	90	0.217	0.031	-0.233	0.019	0.012	0.911
Hemotokrit	90	0.264	0.012	0.237	0.024	-0.023	0.832
Lökosit, x10³/l	90	-0.254*	0.016	-0.288**	0.006	-0.064	0.547
Trombosit	90	-0.193	0.018	-0.193	0.021	-0.058	0.558
Sedimentasyon	90	-0.165	0.121	0.241*	0.019	-0.038	0.722

6- NIHS Değerlerine İlişkin Bulgular

Tablo-30. NIHS-1, NIHS-2 ve NIHS-3 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart Hata	N
NIHS-1	10,589	7,363	90
NIHS-2	12,044	9,069	90
NIHS-3	11,611	10,316	90

Araştırma kapsamında NIHS-1, NIHS-2 ve NIHS-3 değerleri ile Plazma MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 değerleri arasındaki korelasyonlara bakılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, NIHS-2 ile MMP-9 birinci gün değeri arasındaki ilişkinin negatif yönde anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<.05$). NIHS-3 ile MMP-2 birinci gün arasındaki ilişkinin pozitif yönde anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<.05$).

Tablo-31. NIHS-1, NIHS-2 ve NIHS-3 Değerleri İle Plazma MMP-2, Plazma MMP-9 ve TIMP-1 Değerleri Arasındaki İlişkiler

		NIHS 1	NIHS 2	NIHS 3
MMP-2 Birinci Gün	r	0,123	0,160	0,228*
MMP-2 İkinci Gün	r	-0,080	-0,013	0,057
MMP-2 Yedinci Gün	r	0,123	0,172	0,170
MMP-9 Birinci Gün	r	-0,045	-0,076	-0,026
MMP-9 İkinci Gün	r	0,161	0,114	0,099
MMP-9 Yedinci Gün	r	-0,143	,160	-212**
TIMP-1 Birinci Gün	r	0,029	0,000	0,028
TIMP-1 İkinci Gün	r	0,069	0,121	0,148
TIMP-1 Yedinci Gün	r	0,090	0,054	-0,031

* $p<.01$, *** $p<.05$

Plazma MMP-2, MMP- 9 ve TIMP-1' in birinci,ikinci ve yedinci gün düzeylerinin , inme şiddeti hafif olanlar (NIHSS<8) ile inme şiddeti ağır olanlar (NIHSS=>8) arasında farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgular yalnızca MMP-9 yedinci gün değeri açısından NIHS değeri 8'in üzerinde olanlar (NIHS>8) ile NIHS değeri 8'in altında olanlar (NIHS<8) arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p<.01$). Buna göre, MMP-9 yedinci gün değeri açısından NIHS skoru 8'in üzerinde olanların (NIHS>8) ortalamalarının NIHS skoru 8'in altında olanların (NIHS<8) ortalamalarından yüksek olduğu görülmüştür. Plazma MMP-2 ve Plazma TIMP-1 düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-32. NIHSS Skorlarına Göre Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	NIHS GRUPLARI	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart hata	N
MMP-2 Birinci Gun	NIHS>8	1262,232	52,465	53
	NIHS<8	1226,199	81,495	37
MMP-2 İkinci Gun	NIHS>8	1002,060	50,260	53
	NIHS<8	957,202	69,097	37
MMP-2 Yedinci Gun	NIHS>8	1156,235	54,389	53
	NIHS<8	1082,319	78,626	37
MMP-9 Birinci Gun	NIHS>8	308,164	30,320	53
	NIHS<8	373,346	35,531	37
MMP-9 İkinci Gun	NIHS>8	289,541	25,417	53
	NIHS<8	262,171	32,758	37
MMP-9 Yedinci Gun	NIHS>8	183,262	24,866	53
	NIHS<8	246,997	27,216	37
TIMP-1 Birinci Gun	NIHS>8	136,897	10,902	53
	NIHS<8	150,960	18,483	37
TIMP-1 İkinci Gun	NIHS>8	31,388	3,142	53
	NIHS<8	26,844	4,276	37
TIMP-1 Yedinci Gun	NIHS>8	53,380	6,441	53
	NIHS<8	31,824	3,573	37

Tablo-33. NIHS Gruplarına İlişkin t-Testi Sonuçları

	P
MMP-2 Birinci Gün	,698
MMP-2 İkinci Gün	,592
MMP-2 Yedinci Gün	,426
MMP-9 Birinci Gün	,092
MMP-9 İkinci Gün	,505
MMP-9 Yedinci Gün	,011**
TIMP-1 Birinci Gün	,488
TIMP-1 İkinci Gün	,383
TIMP-1 Yedinci Gün	,168

**p<.01

Hastaların Sistolik Kan Basıncı mm/Hg, Diastolik Kan Basıncı mm/Hg, Kanşekeri mg/dl, Kolesterol mg/dl, Trigliserid mg/dl, VLDL mg/dl, HDL mg/dl, LDL mg/dl, Hemoglobin gr/dl, Hemotokrit, %, Lokosit, $\times 10^9/\text{lt}$, Trombosit ve Sedimentasyon mm/h gibi karakteristik özelliklerinin inme şiddeti ağır (NIHS>8) ya da hafif olanlar (NIHS<8) arasında farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgular yalnızca Sistolik Kan Basıncı açısından NIHS skoru 8'in üzerinde olanlar (NIHS>8) ile NIHS skoru 8'in altında olanlar (NIHS<8) arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir (p<.01). Buna göre, ağır inme şiddeti olanların ortalama değerleri hafif inme şiddeti olanlardan daha yüksekti. Diğer karakteristik özellikler açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Ancak, VLDL mg/dl (p>.05) ve HDL mg/dl (p>.05) değerleri açılarından bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla

birlikte anlamlı olma yönünde bir eğilimin olduğu söylenebilir. Kesin bir sonuca ulaşabilmek için daha fazla araştırma yapılmasına ve veri toplanmasına gerek duyulmaktadır.

Tablo-34. NIHS skoru 8'in üzerinde olan (NIHS>8) ile NIHS skoru 8'in altında olan (NIHS<8) hastaların geliş kan basınçları ve laboratuvar değerlerle İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	NIHS GRUPLARI	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart hata	N
Sistolik Kan Basıncı mm/Hg	NIHS>8	165,340	4,026	53
	NIHS<8	147,297	4,708	37
Diastolik Kan Basıncı mm/Hg	NIHS>8	94,509	2,264	53
	NIHS<8	92,568	2,772	37
Kanşekeri mg/dl	NIHS>8	139,555	5,107	53
	NIHS<8	139,328	9,567	37
Kolesterol mg/dl	NIHS>8	197,547	7,179	53
	NIHS<8	194,811	8,397	37
Trigliserid mg/dl	NIHS>8	155,453	12,064	53
	NIHS<8	132,838	15,764	37
VLDL mg/dl	NIHS>8	31,392	2,479	53
	NIHS<8	25,632	2,730	37
HDL mg/dl	NIHS>8	46,177	2,682	53
	NIHS<8	41,487	1,878	37
LDL mg/dl	NIHS>8	120,129	6,410	53
	NIHS<8	125,457	6,870	37
Hemoglobin gr/dl	NIHS>8	13,456	0,228	53
	NIHS<8	13,473	0,274	37
Hemotokrit, %	NIHS>8	38,159	0,685	53
	NIHS<8	38,038	0,768	37
Lokosit, $\times 10^9$ /lt	NIHS>8	10,967	0,584	53
	NIHS<8	10,618	0,634	37
Trombosit	NIHS>8	264,377	12,709	53
	NIHS<8	242,919	10,411	37
Sedimentasyon mm/h	NIHS>8	35,936	2,826	53
	NIHS<8	36,027	3,826	37

Tablo-35. NIHS Gruplarına İlişkin İçin t-Testi Sonuçları

	p
Sistolik Kan Basıncı mm/Hg	,005**
Diastolik Kan Basıncı mm/Hg	,587
Kanşekeri mg/dl	,982
Kolesterol mg/dl	,806
Trigliserid mg/dl	,250
VLDL mg/dl	,128
HDL mg/dl	,193
LDL mg/dl	,580
Hemoglobin gr/dl	,961
Hemotokrit, %	,908
Lokosit, $\times 10^9$ /lt	,691
Trombosit	,224
Sedimentasyon mm/h	,984

**p<.01

Hastaların cinsiyet, SVH, hipertansiyon, DM, sigara, KAH ve AF gibi çeşitli özelliklerinin NIHS skorunun 8'in üzerinde (NIHS>8) ya da NIHS skorunun 8'in altında (NIHS<8) olmasına göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla gruplar için oran testi (yüzdelerin karşılaştırılması) yapılmıştır. Elde edilen bulgular yalnızca SVH öyküsü olanlarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p<0,5$). Cinsiyet, hipertansiyon, DM, sigara, KAH ve AF gibi diğer karakteristik özellikler açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo-36. NIHS Gruplarına Göre SVH risk faktörlerine İlişkin Oran Testi (Yüzdelerin Karşılaştırılması) Sonuçları

		NIHS<8 Sayı/Yüzde	NIHS>8 Sayı/Yüzde	P
Cinsiyet	Erkek	16 (%43,2)	27 (%50,9)	0,72
	Kadın	21 (%56,8)	26 (%49,1)	
SVH	Var	2 (%5,4)	12 (%22,6)	,222***
	Yok	35 (%94,6)	41 (%77,4)	
Hipertansiyon	Var	19 (%51,4)	22 (%41,5)	-,092
	Yok	18 (%48,6)	31 (%58,5)	
DM	Var	9 (%24,3)	6 (%11,3)	-1,63
	Yok	28 (%75,7)	47 (%88,7)	
Sigara	Var	11 (%29,7)	23 (%43,4)	1,32
	Yok	26 (%70,3)	30 (%56,6)	
KAH	Var	10 (%27)	20 (%37,7)	1,06
	Yok	27 (%73)	33 (%62,3)	
AF	Var	7 (%18,9)	13 (%24,5)	0,63
	Yok	30 (%81,1)	40 (%75,5)	

*** $p<0,05$

7- Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1' in birinci gün ve çalışma sonunda düzeylerinin; Sistolik Kan Basıncı mm/Hg, Diyastolik Kan Basıncı mm/Hg, Kanşekeri mg/dl, Kolesterol mg/dl, Triglicerid mg/dl, VLDL mg/dl, HDL mg/dl, LDL mg/dl, Hemogloblin gr/dl, Hemotokrit, %, Trombosit ve Sedimantasyon mm/h gibi özellikler çalışma sonunda yaşayan ve ölen hastalar arasında farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla t-Testi yapılmıştır. Elde edilen bulgular çalışma sonunda MMP-2 , MMP-9 lökosit düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir($p<0,01$). Buna göre çalışma sonunda MMP-2, MMP-9'un ortalamaları ve lökosit sayısı ölen hastalarda yaşayanlara göre oldukça yüksekti. Bunun dışında diğer parametrelerde anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo 37- Çalışma sonunda yaşayan ve ölen hastaların karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

	Yaşayanlar, n=70		Ölenler, n=20		p
	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart hata	Ortalama ($\bar{X}$)	Standart hata	
1.gün MMP-2, ng/ml	1202,046	450,675	1406,220	307,595	,240
Çalışma sonunda MMP-2	1072,729	458,084	1311,757	244,777	,003**
1.gün MMP-9, ng/ml	337,325	219,006	326,686	229,006	,854
Çalışma sonunda MMP-9	243,503	190,496	100,328	97,146	,000**
1.günTIMP-I, ng/ml	144,906	115,002	165,379	131,428	,533
Çalışma sonunda TIMP-I	80,543	279,418	35,531	24,796	,188
Yaş, yıl	59,85	16,20	64,75	14,56	,205
Sistolik TA, mmHg	154,51	30,22	169,85	27,73	,400
Diastolik TA, mmHg	92,35	15,45	98,45	19,70	,213
Glukoz, mg/dl	141,48	48,77	98,45	19,70	,387
Kolesterol, mg/dl	198,95	51,61	187,55	51,42	,383
Trigliserid, mg/dl	150,38	98,09	131,35	62,27	,301
HDL, mg/dl	44,57	18,05	43,10	11,41	,660
LDL, mg/dl	123,20	119,23	44,28	46,55	,737
Hemoglobin, gr/dl	13,47	1,68	13,40	1,56	,855
Hemotokrit , %	38,10	4,91	38,11	4,66	,955
Lökosit, x10 ⁹ /l	11,32	4,23	9,06	2,91	,009**
Trombosit	257,80	84,45	247,70	74,64	,680
Sedimentasyon, mm/h	38,01	22,69	28,83	15,68	,440

**p<.05

Çalışma sonunda yaşayan ve ölen hastaların cinsiyet, SVH, hipertansiyon, DM, sigara, KAH ve AF gibi çeşitli özelliklerinin farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla gruplar için oran testi (yüzdelerin karşılaştırılması) yapılmıştır. Elde edilen bulgular, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmadığını göstermiştir.

Tablo-38. Çalışma sonunda yaşayan ve ölen hastaların SVH risk faktörlerine ilişkin Oran Testi (Yüzdelerin Karşılaştırılması) Sonuçları

		Yaşayan N=70	Ölenler N=20	Toplam N=90	p
Cinsiyet	Erkek	34 (%79)	9 (%21)	43	0,490
	Kadın	36 (%76,5)	11 (%23,5)	47	
SVH	Var	11 (%78,5)	3 (%21,5)	14	0,623
	Yok	59 (%77,6)	17 (%22,4)	76	
Hipertansiyon	Var	30 (%73,1)	11 (%26,9)	41	0,239
	Yok	40 (%81,6)	9 (%18,4)	49	
DM	Var	14 (%93,3)	1 (%6,7)	15	0,100
	Yok	56 (%74,6)	19 (%25,4)	75	
Sigara	Var	25 (%37,7)	9 (%26,5)	34	0,308
	Yok	45 (%80,3)	11 (%19,7)	56	
KAH	Var	22 (%73,3)	8 (%26,7)	30	0,323
	Yok	48 (%80)	12 (%20)	60	
AF	Var	15 (%75)	5 (%25)	20	0,474
	Yok	5 (%78,5)	15 (%22,5)	20	

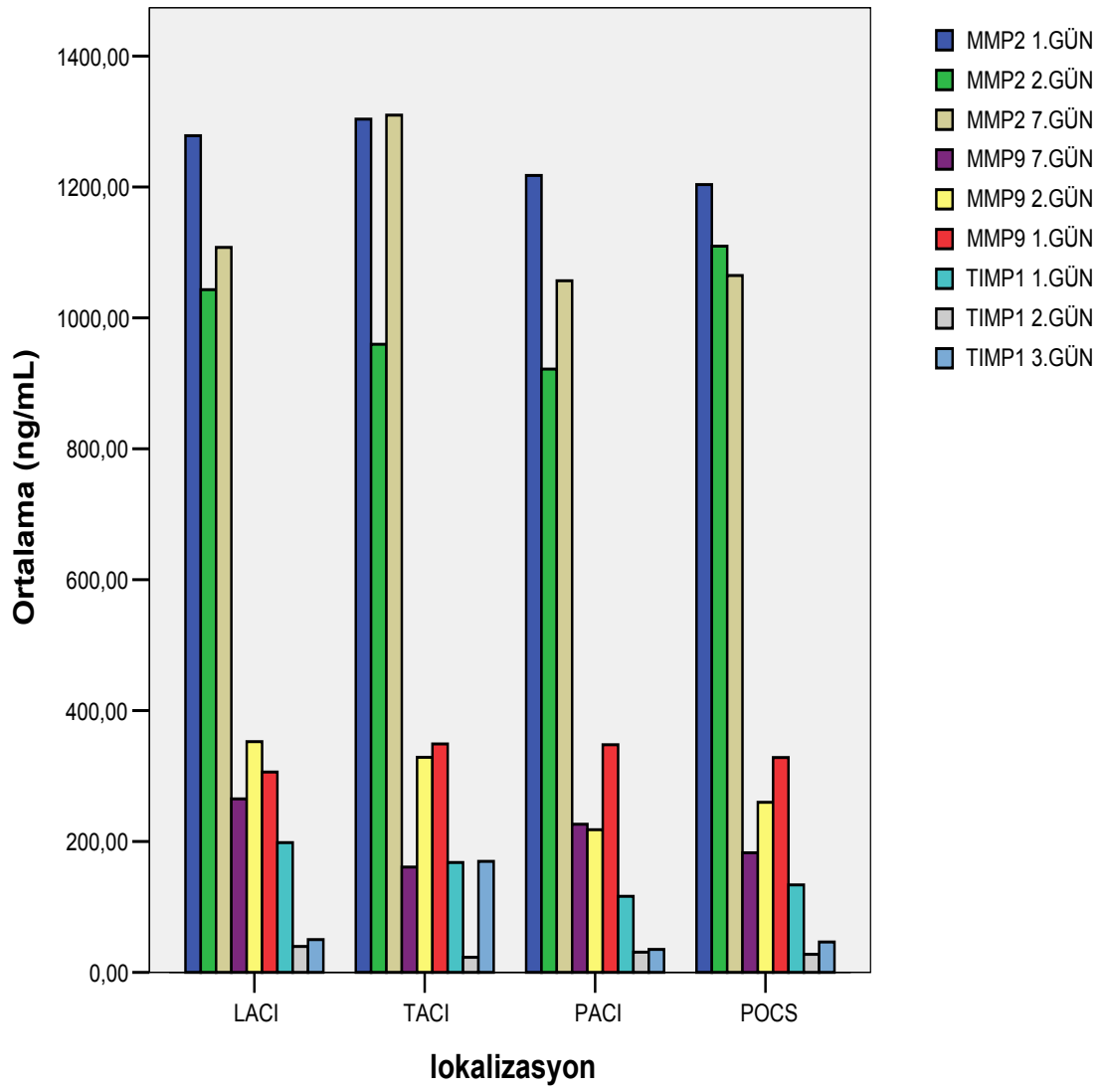
***p<.05

8-Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1' in birinci,ikinci ve yedinci gün düzeylerinin , OCSP klasifikasyonuna göre; TACI, PACI, LACI ve POCI gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini test edebilmek amacıyla t-Testi yapılmıştır. Ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Tablo 39- ; TACI, PACI, LACI ve POCI gruplarına göre Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 Düzeylerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri ile t-testi sonuçları

	TACI N=20	PACI N=20	LACI N=32	POCI N=18	P
MMP-2 Birinci Gün	1294,49±433,73	1317,07±416,49	1183,47±457,01	1231,37±408,62	0,858
MMP-2 İkinci Gün	1070,78±344,82	968,47±472,06	932,89±375,67	1049,33±499,09	0,434
MMP-2 Yedinci Gün	1109,85±482,46	1311,54±269,17	1067,36±359,14	1041,25±582,86	0,182
MMP-9 Birinci Gün	284,03±226,41	169,26±133,49	218,01±174,43	167,19±182,90	0,279
MMP-9 İkinci Gün	350,57±238,63	340,21±236,09	213,41±128,84	257,04±173,98	0,063
MMP-9 Yedinci Gün	352,26±230,55	305,49±226,88	379,12±215,55	269,96±205,43	0,911
TIMP-1 Birinci Gün	193,73±177,80	134,38±104,39	130,25±101,32	151,14±62,14	0,080
TIMP-1 İkinci Gün	35,85±32,71	22,98±14,01	24,08±19,60	43,83±38,30	0,280
TIMP-1 Yedinci Gün	51,80±51,09	168,62±516,55	34,72±3362	46,05±38,04	0,244

**p<.05



Grafik-7: Hasta Grubunun Plazma TIMP-1 Değerlerinin Birinci, İkinci ve Yedinci Günlerdeki Düzeylerinin stroke subtiplerine göre değişimi

V- TARTIŞMA VE SONUÇ

Metalloproteinazlar (MMPLer), hücrel aktiviteyi çeşitli yollarla düzenleyen, çinkoya bağlı endopetidazlardır. Söz konusu bu yollara, hücre dışı matris (ECM) degradasyonu, hücre adezyonu, ECM ile ayrılmış moleküller ve hücre dışı ortamdan sinyalleri dönüştüren hücre yüzey proteinlerindeki zarar değişimini içerir. MMPLer, en az 24 üyesinin şu an için bilindiği metalloproteinaz alt familyasıdır. MMP'ler, klasik şekilde gelişim ve homeostazi sırasında dokunun yeniden modellenmesi ile ilgili, matris indirgemeli enzimler olarak bilinir ve ateroskleroz, arterit, kanser ve nörodejenerasyonu içeren geniş çaplı ve farklı patolojik süreçlere dahil edilirler (220-224).

Bununla birlikte, MMP'lerin kontrolsüz ekspresyonu doku destrüksiyonu ve inflamasyonu ile sonuçlanabilir. MMP'ler yetişkin beyninde genel olarak oldukça düşüktür ya da tespit edilemez (225). Ancak, pek çok MMP çeşitli uyarıcılara tepki olarak artarlar. Nöronlar, astrositler, oligodendrositler, mikrogli ve endotelial hücrelerin hepsi uyarı sonrasında MMP ve TIMP üretme yetisine sahiptir, ancak beyin bölgeleri, MMP/TIMP türleri ve hücrel ekspresyon kaynakları belirli farklılık göstermektedir (157). Nötrofiller, bir MMP-9 kaynağıdır (226). Son dönemlerde serebral iskemide anormal MMP aktivitesine değinilmiştir. Bu çalışmamızda MMP ve TIMP aktivitelerinin iskemik inmenin başlangıç ve iyileşme aşamalarında rolleri üzerinde açıklama getirmeye çalışarak ve bu süreçlerin inmede MMP inhibitörleri kullanan tedavi çalışmalarına ışık tutabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda birinci gün, ikinci gün ve yedinci gün MMP-2, MMP-9 düzeylerinin kontrol grubu ortalamalarına göre yüksekti ancak TIMP-1 birinci ve ikinci gün düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek iken yedinci gün düzeyleri anlamlı değildi. İskemik inmede MMP ve inhibitörlerinin rollerini araştıran bir dizi deneysel modellerle çalışmalar başlamıştır. İlk olarak 1996 yılında Rosenberg G ve ark. tarafından yapılan ratlarla yapılan deneysel çalışmada zimografik olarak ortaya konmuştur. İlk 12. saatte iskemik dokuda tespit edilen MMP-9 artışı, 24. saatte ve 5. günde de anlamlı olarak artmıştı. Ancak MMP-2 5.günde normal dokuyla aynı düzeyde kalmıştı (143). Bu çalışmada TIMP çalışılmamıştı, ancak MMP-9 düzeylerinin akut dönemde yüksek tespit edilmesi çalışmamızla benzerdi ve de MMP-2 düzeylerimiz tüm ölçümlerde yüksek tespit edildi. Bu farklılığın metoda ilgili olduğunu düşünüyoruz. Biz çalışmamızda plazma düzeylerine baktık ve MMP-2 nin dokudan önce kanda artışının bunu açıklayabileceğini düşünüyoruz. Takip eden bir dizi deneysel modelde; Fujimura M. ve

Gasche Y ark nın yaptıkları çalışmada farelerde altmış dakikalık geçici iskemiden iki- üç saat sonra MMP-9'un aktivitesinde artma saptanmıştır (181,227). Romanic AM ve Heo JH ve ark.nın yaptığı bir diğer deneysel modelde aynı sonuçlar elde edilmiştir. Rosenberg GA ve ark 1998 yılında yaptığı bir diğer deneysel modelde MMP inhibitörleri ve MMP-nötralizan antikorları ile tedavinin hem vazojenik ödem formasyonu hem de infarkt boyutunu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada MMP-9 ve TIMP- 1'in 48. saatte arttığı ancak MMP-2 ve TIMP-2'nin iskemiden sonraki 5. günde arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da TIMP-1 birinci ve ikinci günlerde artmış ancak 7. gün değerleri kontrol grubuyla aynı düzeyde seyretmiştir. Başka bir deneysel çalışmada da orta serbral arter oklüzyonu yapılmış ratlarda hazırlanan homojenize edilmiş preparatlarda TIMP-1 artışının ilk 12 saatte dokuda tespit edilmeye başladığı ve 2. günde pik düzeye ulaştığı tespit edilmiştir (180,190,159,228).

Mun-Bryce S, Rosenberg GA ve ark nın yaptığı bir diğer deneysel modelde MMP-9'un ilk 12 saatte artığını 5.günde azaldığını, MMP-2'nin ise bizim çalışmamızın aksine inmenin 5. gününde artış göstermeye başladığını göstermişlerdir(160). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir(229,230). Bizim çalışmamızda da MMP-2 ve MMP-9 ilk 24 saatte artış göstermişti.

Joan Montaner ve ark. 2001 yılında orta serebral arter sulama alanını tutan kardiyoembolik inmesi olan 39 hastada ELISA yöntemi ile ardışık MMP-2 ve MMP-9 düzeylerini plasmada saptamışlar. Bazal ve inme başlangıcından 12, 24 ve 48 saat sonra kan örnekleri alınmış, transkranyal doppler incelemesi ve National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorları elde edilmiş. İnfarkt volümü 48. saatte BT ile tespit edilmiştir. Bu çalışmada malin ve inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Herhangi bir zamanda MMP-2 düzeyi ile NIHSS skorları arasında korelasyon saptanmazken, ortalama MMP-9 ve son NIHSS skoru arasında yakın ilişki olduğu belirlendi. Multipl lojistik regresyon modelinde son NIHSS skoru ile ilişkili olan tek faktör MMP-9 düzeyi idi. MMP-9 için eşik değer, çalışmanın sonunda hastaların NIHSS skoru (<8 veya ≥ 8) için %94.4'lük pozitif öngörücü değere sahipti. Tüm MMP-2 değerleri sağlıklı kontroller için belirlediği normal değerler aralığındaydı sadece önceden inme geçiren hastalarda yüksek bulundu. Belirlenen tüm MMP-9 değerleri sağlıklı kontroller için belirlenen referans aralığından yüksekti 12. saatde pik yapmıştı. MMP-2 ve MMP-9 değerleri üzerine yaş, cinsiyet ve risk faktörlerinin anlamlı etkisi bulunamadı. Ortalama MMP-9 düzeyi ve infarkt volümü arasında pozitif bir korelasyon bulundu (174). Bizim çalışmamızda da MMP-2 ve MMP-9 değerleri üzerine yaş ve cinsiyet

faktörlerinin anlamlı etkisi bulunamadı. Benzer olarak MMP-9 un tüm ölçümleri sağlıklı kontrol grubundaki ortalama değerlerden yüksek bulundu. Fakat çalışmanın aksine tüm MMP-2 düzeylerimiz sağlıklı kontrol grubuna göre oldukça yüksekti ve risk faktörlerine göre değişiklik göstermemiştir. Bizim çalışmamızda heterojen grupların yani farklı tip inme subgruplarının çalışmaya alınması sonucu değiştirmiş olabilir diye düşünüyoruz. Ayrıca bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak NIHSS skoru 8'in üzerinde olanlar ile altında olanlar arasında MMP-9 yedinci gün düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ek olarak çalışma sonunda ölen hastalarda da MMP-9 düzeyleri yaşayan hastaların ortalamalarından oldukça yüksekti. Sonuçta MMP-9 un akut dönemde kötü prognostik faktör olarak rol oynadığını düşündürmektedir. NIHSS skorları ve vasküler risk faktörleri arasında sadece SVH risk faktörü dışında bir anlamlılık yoktu. Bu çalışmada aynı sonuç bulunmuştur.

Çalışmamızda son NIHSS skoru ile MMP atışı arasında korelasyon saptadık. Birinci hafta ortalama MMP-9 değeri prognozu kötü olan grupta iyi olan gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda inmenin tüm zamanlarında MMP-2 ve TIMP-1 düzeyleri ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç ile çalışmamızda, iskemik inmeli hastalardaki ilk birinci hafta yüksek kan MMP-9 düzeylerinin kötü prognoz göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışma sonunda ölen hastalarda yaşayan hastalara göre son MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin yüksek olması kötü prognostik belirteç olabilir mi sorusunu gündeme getirmektedir. Bununla birlikte ölen hastalarda lökosit sayısında yüksek olması serebral iskemiden sonra aktive olmuş lökositlerde MMP' ların infarkt progresyonunda rol oynadığını (232-234) görüşünü destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

Rosell A. ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada orta serebral arter oklüzyonu tespit edilen 24 hastada trombolitik tedavi öncesi ilk 3 saatte MMP ve TIMP plazma düzeylerine ELIZA yöntemiyle bakmışlar. Tedavi öncesi ve sonrasında MRI da lezyon büyüklüğü, klinik nörolojik durum ile enzim düzeyleri arasında ilişkiyi incelenmişler. MMP-9 ve MMP-13 ile lezyon büyüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 ile 24. ve 48. Saatteki NIHSS skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (235). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak MMP-9 ve son NIHSS skorları arasında anlamlılık ortaya çıkmış ancak TIMP-1 ile korelasyon saptamamıştık. Bu farklılık hasta grubumuzun heterojen olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Horstmann S ve ark. akut iskemik inmeli 50 hastada MMP ve inhibitörlerinin düzeylerine ELIZA ve zimografi ile 1.,2.,4.,8., ve 12. günlerde bakmışlar. Tüm hastalara 1. ve 4. Günde BBT çekilmiş. MMP-9 düzeyleri çalışma süresince iskeminin seyrinde tüm günlerde yüksek seyretmiş ve 1. Günde dramatik artış göstermiş; 12.güne kadar hep yüksek seyretmişti. MMP-2 ise 1.günde artış göstermiş ama diğer günlerde kontrol grubuyla aynı düzeylere inmiştir. Tüm günlerde TIMP-1 düzeylerinde değişiklik olmamıştır(229). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak tüm günlerde MMP-9 oldukça yüksek seyretmişti ve 1. Günde de dramatik artış göstermişti; tüm ölçümlerde kontrol grubundan anlamlı yükseklik bulunmuştur. Ek olarak MMP-2 de tüm günlerde yüksek seyretmişti. Dolayısıyla bu artışlara reaktif olarak TIMP-1 deki birinci ve ikinci günlerdeki artışın nedeni MMP-2'nin de MMP-9' a paralel artış olabilir. Bu bulguya daha önceki çalışmalarda rastlamadık.

MMP-2 düzeylerinin plazmada akut dönem süresince kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği hiçbir klinik çalışmaya literatürde rastlamadık. Deneysel modellerde beyin dokusunda en erken 2. günde zimografik olarak tespit edilmiş. Clark W. Arthur ve arkadaşları inmeden sonraki 2. saat ve birkaç yıl içinde ölen hastalarda postmortem otopsi çalışmalarında infarkt ve non-infarkt dokuda MMP-2, 9 düzeylerini karşılaştırmışlar. MMP-2 düzeylerinin ikinci günde dokuda tespit edilmiş ancak kontrol grubuyla arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. MMP- 9 düzeyleri ise 2. Günde oldukça yüksek düzeyde tespit edilmişti, tüm ölçümlerde yüksek düzeydeydi ancak 4. günde en yüksek düzeyde tespit edilmişti(236). MMP-2 nin geç dönemde tespit edilmesi serebral iskemik inmede yeniden yapılanma ve remodeling sürecini mi başlatıyor sorusunu gündeme getiriyor olabilir.

Heo JH ark. ve Asahi M ve ark. nın deneysel olarak fokal serebral iske mi modellerinde iskemik alanda ve non iskemik alanda dokuda ve periferik kanda MMP-2, 9 ekspresyonunun, vazojenik ödemin gerçekleştiği iskeminin birinci ve ikinci günü ile eş zamanlı olacak şekilde iskeminin erken döneminde arttığı ve hemorajinin başlamasında MMP-9' un etkili olduğunu göstermişlerdir (181,190). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak MMP-2 ve MMP-9 iskeminin ilk 24 ve 48. saatlerinde artış göstermişti. Ancak hemorajik transformasyon gösteren hastalar çalışmaya alınmamıştı.

Romanic ve ark. ratlarda 6, 12, 24. saatlerde ve 5, 15, 30. günlerde orta serebral arter tam oklüzyonunda sonra iskemik beyin dokusunda MMP-9 ve MMP-2 ekspresyonunu araştırmış ve MMP-9 aktivitesinin 24. saatte maksimuma ulaştığı 5 gün boyunca yüksek seyrettiği ve 15. günde ise normale döndüğü gösterilmiştir. MMP-2 nin

ise beyin dokusunda 5. Günde tespit etmişler. MMP-3 ise tespit edilememiş. TIMP-1 de ise ilk 5 günde değişiklik olmamış, kontrol grubuyla aynıymış. Ayrıca MMP-2, MMP-9'a göre geç dönem inmede arttığını ortaya çıkarmışlar (180). Bizim çalışmamızda erken ve subakut dönem inmede plazmada MMP-2, MMP-9 düzeyleri kontrol grubuna göre artış göstermişti. Doku çalışmalarında 5. günde MMP-2 nin tespit edilmesi erken dönemde kan damarlarında geç dönemde dokuda açığa çıktığını gösterebilir. Çünkü sadece doku düzeyindeki çalışmalarda MMP-2'nin MMP-9' a göre daha geç ortaya çıktığı gösterilmiş. Bizim çalışmamızda plazmada enzim düzeyleri bakılmış ve ELIZA yöntemi kullanılmıştı. Bu nedenle MMP-2 erken dönem iskemik inmeli hastalarda tespit edilmiş olabilir.

Rosenberg ve ark. tarafından yapılan başka bir deneysel modelde de farelerde 2 saatlik orta serebral arter oklüzyonundan sonrasında reperfüzyon sağlanarak 3, 6, 15, 24, 48, 120, 336. saatlerde kuantitatif zimogramlar ile yapılan araştırmada MMP-9 seviyesinin 15. saatten sonra artışı ve TIMP-1 ile birlikte 48 saatte maksimuma ulaştığı sonrasında belirgin olarak azaldığını tespit edilmişler. MMP-2' nin ise 5. günde dokuda tespit edildiğini göstermişler. TIMP-2 de MMP-2 ye benzer seyir göstermekteydi (237). Bizim çalışmamızda da TIMP-1 ilk 24 saatte artış göstermiş ancak diğer zamanlarda bu izlenmemiştir. Bu çalışmada reperfüzyon sağlanmış olması TIMP-1 düzeylerinin 48 saat yüksek kalmasına neden olmuş olabilir diye düşünüyoruz. Bu çalışmada iskemik serebrovasküler hastalık geçiren hastalarda birinci, ikinci ve 7. günde aktif MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri saptanarak, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 seviyesinin inme şiddeti, inme risk faktörleri ve akut dönemdeki hemodinamik durum, biyokimyasal özellikler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. MMP-2 ve MMP-9 iskemik olayın 1. ve 2. ve 7. gününde normallere göre yüksek bulunmuştur. Ancak TIMP-1 sadece birinci gün artış göstermişti Çalışmamızda daha önceki çalışmalar ile benzer şekilde iskemik SVH'larda MMP-9'un ilk günden itibaren arttığının ve tüm ölçümlerde yüksek seyretmesinin dışında diğer çalışmalardan farklı olarak; MMP-2' nin iskemik inmenin ilk birinci haftası boyunca yüksek olduğunu gösteren ilk klinik çalışma olması açısından önem göstermekte olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ile inmeyle ilişkisi kesin olan risk faktörlerinden (16, 17) cinsiyet, SVH, Hipertansiyon, DM, sigara, KAH ve AF ile MMP-2, 9 ve TIMP-1; 1., 2. ve 7. gün düzeylerinin arasındaki korelasyonun incelenmesini sunan ilk klinik çalışma olması dolayısıyla önem taşımaktadır. MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1' in risk faktörleriyle olan

ilişkinde bakıldığında; cinsiyet, HT ve SVH açısından bir anlamlılık taşımadığını bunun aksine DM, KAH ve AF açısından anlamlılık taşıdığını göstermiştir.

MMP'lerin kardiyovasküler hastalıklarda esansiyel bir role sahip oldukları özellikle son birkaç yılda anlaşılmıştır. MMP enzimlerinin aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde, arteriyel intimada hiperplazi gelişiminde ve aterosklerotik lezyonların plak yırtılmasına yol açacak şekilde zayıflamasında rolleri olduğu kabul edilmektedir (238). Aterosklerotik plak dokusunda çeşitli MMP türlerinin (MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9) ekspresyon ve aktivasyonlarının arttığının gösterilmesi plak destabilizasyonunda MMP'lerin önemli role sahip olduğu görüşünü desteklemektedir (239). Jguirim ve ark. 44 KAH olan hastada MMP-12 ve TIMP-1 düzeylerine plazmada bakmış ve 29 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. MMP-12 ve KAH arasında ilişki bulmuşlardır (240). Taye ve ark. nın yaptığı çalışmada koroner anjiyogram ile KAH tanısı almış 204 hastada MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeylerine plazmada bakılmış. MMP-9 ve TIMP-2 ile ilişki bulunmuştur (241). Çavuşoglu ve ark. nın yaptığı prospektif bir çalışmada; KAH düşünülen 389 hastada MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerine bakılmış ve hastalar 24 ay takip edilmiştir. Myokard Enfarktüsü ve kardiyak nedenlerle mortalite gelişmiş hastalarda TIMP-1 düzeylerinin tek başına bağımsız bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (242). Nilsson ve ark. anjiyografik olarak KAH tanısı konmuş 65 erkek hastada MMP ve TIMP düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. MMP-7 ve TIMP-1 düzeylerinde artış tespit etmişler (243). Bir başka çalışmada da akut koroner sendromla ve ilk 48 saatda gelen hastalarda MMP-9 düzeylerini oldukça yüksek bulunmuştur (244). Tziakas ve ark. nın yaptığı çalışmada ise Myokard Enfarktüsü ve unstable angina tanısı alan hastalarda MMP-1, 2, 9 ve TIMP-1 düzeylerine 1, 2, 3, 7 ve 30. günlerde bakılmış. MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin tüm ölçümlerde sağlıklı kontrol grubuna göre oldukça yüksek düzeylerde tespit edilmiş (245). Yoshihiro Noji ve ark. prematür KAH olan 53 kişide MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 plazma düzeylerini kanda saptamış ve 133 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini oldukça yüksek bulmuşlar (246). Bizde KAH ve MMP-2, 9 düzeyleri arasında ilişki bulmamakla beraber TIMP-1 düzeyinin 2. ve 7. gün ortalamalarını oldukça yüksek bulduk. MMP artışı olmadan TIMP artışının olması iskemik inme ve koroner arter hastalığı olan hastalarda invivo şartlarda vasküler yeniden yapılanmanın yıkımdan daha hızlı mı gelişiyor sorusunu gündeme getirmekte. Ancak bizim çalışmadığımız diğer MMP'ler fizyolojik inhibitörleri artmış olabilir. Bunun için daha çok veri olması gerektiği düşüncesindeyiz.

MMP ve inhibitörlerinin diyabetik hastalarda anormal vasküler aktiviteden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Derosa ve ark. 181 diyabetik hastada MMP-2, 9 ve TIMP-1, 2 düzeylerini 130 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Diyabetik grupta oldukça yüksek bulmuşlar (247). Kan şekeri yüksekliğinin MMP-9 ile ilişkisi son yıllarda dikkati çekmektedir. Uemura ve ark, Massengale JL ve ark deneysel olarak hipergliseminin MMP-9 üretimini artırdığını; Death A ve ark. da klinik çalışmalarla MMP-1, 2, 9 un hiperglisemiyle arttığını TIMP-1 düzeylerinin ise değişmediğini göstermişlerdir(248-250). Lee SW. ve ark nın yaptığı bir çalışmada üremisi olmayan 80 diyabetik hastada MMP-2,9 ve TIMP-1 düzeylerine bakılmış. MMP-2 ve TIMP-1 düzeylerinin oldukça yüksek düzeylerde seyrettiği tespit edilmiş (251). Bizim çalışmamızda da MMP-9 yedinci gün düzeyinin diyabetik olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıkmıştır. Daha önceki çalışmalarda iskemik infarktüs hastalarda DM li hastalarda akut ve subakut dönemlere göre MMP düzeylerinin değişkenliği hakkında bulgu veren herhangi bir literatüre rastlamadık. Bu nedenle çalışmamız ileriye yönelik DM da aterosklerozu önlemeye yönelik terapötik yaklaşımlar açısından daha sonraki çalışmalara ışık tutabilir diye düşünüyoruz.

Atrial ECM' in atrial yeniden şekillenmesinin gelişmesi ve korunmasıyla MMP' lar ilişkilidir (252). Ancak yapılan çalışmalar daha çok doku düzeyinde yapılan çalışmalardır. Rupak Mukherje PhD ve ark nın 2005 yılında AF ve non-AF li hastaların myokard dokusunda MMP-1, 2,8,9, 14 ve TIMP-1, 2, 3, 4 immüno blot analizle tespit etmişler. Çalışma sonunda MMP- 1 ve 9 un AF'li hastalarda daha anlamlı bulmuşlar (253). Diğer çalışmalarda da MMP-1 ve TIMP-1 ile atrial fibrilasyon arasındaki ilişkiyi ortaya konmuştur (253,254). Nakano ve ark ilişkiyi ortaya koymak için doku düzeyinde çalışma yapmışlar. MMP-9 düzeylerini AF'li grupta non- AF'li gruba göre daha anlamlı bulmuşlar (256). Kee D ve ark nın persistant ve paroksizmal AF'li hastalarla normal sinüs ritminde olan hastalarda MMP-2, 9 ve TIMP-1,2 yi doku çalışması yaparak karşılaştırmışlar. Persistan AF'li grupta TIMP-1, 2; MMP-2, 9 hem paroksizmal hemde persistant AF lu hastalarda normal sinüs grubuna göre anlamlı bulunmuş (257).

Marin F. Ve ark'nın yaptığı bir çalışmada MMP-1 ve TIMP-1 plasma düzeylerine 48 kronik AF'li hastada bakmışlar ve 32 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. TIMP-1 düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar (258). Bizim çalışmamızda da benzer sonuç çıkmıştı ancak hastalarımızın hepsinde kronik AF yoktu. Bizim çalışmamızda AF'li grupta MMP-2, 9 un non- AF'li grupla aynı düzeyde çıkması ancak TIMP-1 yedinci gün düzeylerinin tek başına yüksek çıkması atrial yeniden

şekillenmenin iskemik inmeli hastalarda ECM' de birinci haftada yapılanma yönünde devam ettiğini göstermekle birlikte; bunu söylemek için daha çok veriye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 değerleri açısından sigara risk faktörü olan hastalar ve sigara risk faktörü olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Sigaranın dermal konnektif dokuda MMP aracılığıyla degradasyon ve kollajen biyosentezini arttırdığını, kronik obstruktif akciğer hastalıklarında sigara içenlerde içmeyenlere göre bronkoalveolar lavajda MMP'lerin arttığını ve özellikle MMP-12'nin sigara içimiyle aktive olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (259-261). Literatürde sigara içimi ile plazma MMP düzeyleri arasında ilişkiyi inceleyen çok az çalışmaya rastladık. Sikkeland LI ve ark. nin sigara içen 8 kişi ve içmeyen 8 sağlıklı kişide plasmada sitokin , kemokin ve MMP-3 düzeylerini ölçmüş (262). Sigara içenlerde tüm endotoksin düzeylerinin oldukça yüksek olduğunu tespit etmişler. Liu PY ve ark. akut koroner sendromlu hastalarda sigara içen ve içmeyenlerde MMP-3 düzeylerini karşılaştırmışlar. MMP-3 düzeyinin sigara içenlerde daha yüksek olduğunu tespit etmişler (263). Bizim çalışmamızda MMP ve TIMP-1 düzeyleri ile sigara arasında anlamlılık olmaması nöroinflamatuvar mekanizmaların henüz netlik sağlanmadığı inmede akut ve subakut dönemde etkin olmadığı anlamına gelmemelidir diye düşünüyoruz. Sonuçta biz sadece MMP ailesinde sadece 3 üyesinin düzeyini saptadık, diğerleri artmış olabilir.

Astrositler ve mikrogial hücreler proinflamatuvar ajanların stimülasyonu sonrası MMP-9 ve MMP-2 üretimi gerçekleşir (264,265,179). Hasar sonrasında serebral kapillerlerin de MMP-9 ürettikleri gösterilmiştir (266,185). Nötrofilerde ayrıca stimulanlara cevap olarak MMP-9 salgılar (267,268). Bizim çalışmamızda da 7.gün MMP-2, ve 1., 2. gün TIMP-1 düzeyleri ile lökosit sayısı arasında negatif korelasyon; 2. ve 7. gün MMP-9 düzeyleri arasında pozitif korelasyonu saptanmıştır. Nötrofillerden MMP-9 sekresyonunun olması bulgularımızın literatüre uygun olması inflamasyon sürecinde akut inmede MMP-9'un önemi bir kez daha vurgulamaktadır. Ayrıca çalışmamızda ölen hastalarda MMP-9 ve lökosit düzeylerinin oldukça yüksek çıkmasında bu iki faktörün kötü prognoza neden olduğunu düşündürmektedir. Antony D.C. ve arkadaşlarının postmortem beyin dokusunda yaptıkları çalışmada akut dönemde kaybedilen beş hastadan alınan iskemik beyin dokusu örneğinde nötrofillerinde MMP-9'un belirgin olarak arttığını göstermişlerdir (269,270). Montaner J. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MMP-9 artışı ile nötrofil sayısı arasında korelasyon tespit

etmişlerdir (231). Ancak TIMP-1 ile lökosit düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunması inhibitör faktörlerinin inflamasyon sürecinde etkin olduklarını gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda 1. hafta MMP-2 ile lökosit sayısı arasında negatif korelasyon bulundu. 1. Gün ,2.gün MMP-9 ile lökosit sayısı arasında ve 1.gün kan şekeri arasında pozitif korelasyon bulundu. 1. Gün, 2.gün TIMP-I ile lökosit sayısı arasında ve 2.gün TIMP-I ile sedimantasyon düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu. MMP'ların lökosit infiltrasyonuna neden olması iskemik inmede endotelial hücrelerinin özellikle MMP-9 olmak üzere, MMP ekspresyonuyla bazal membran bütünlüğünü bozduğunu göstermişlerdir (271). İlaveten nötrofiller dolaşımdan dokuya MMP-9 aracılığıyla geçerler. Ayrıca MMP-9 makrofajların iskemik dokuya geçmesine ve yara iyileşmesine ve rezolüsyon fazında hücre artıklarının ortadan kaldırılmasında da rol oynar.

Çalışmamızda elde edilen bulgular plazma MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinin Hipertansiyon risk faktörüne göre anlamlı bir farklılık göstermediğine işaret etmektedir. Fakat yapılan bir çok çalışmada bu HT ile MMP arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tayebjee ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada hipertansif hastalarda plazma MMP-9 ve TIMP-1 seviyelerinin normotansiflere göre yüksek olduğunu gözlemişlerdir (272,273). Camp ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada hipertansif ratlarda doku MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (274).

Vukasovic I. Ve ark. 126 akut iskemik inmeli hastada semptomların başlangıcından sonraki ilk 24 saatde strok subgrupları ile sağlıklı kontrol grupları arasında MMP-2,9 ve TIMP-1, 2 düzeylerini karşılaştırmışlar. TACI grubunda MMP-9 ve MMP-9/ TIMP-1 oranlarının diğer gruplara göre oldukça yüksek olduğunu saptamışlar (275). Diğer subgruplarda bir anlamlılık saptamamışlar. Lucivero ve ark nın yaptığı çalışmada ise 29 iskemik inmeli olguda MMP-2, 9 düzeylerine inmenin 1. ve 7. günlerinde bakılmıştı. MMP-2 laküner inmede artarken diğerlerinde MMP-9 artmıştı. Ayrıca stabil seyreden veya iyileşme gösteren hastalarda MMP-2 artmış iken kötüleşme gösteren grupta MMP-9 düzeyleri yüksekti. Dolayısıyla erken dönem ve iyi prognozdan MMP-2 geç dönem kötü prognozdan MMP-9 sorumlu gibi görünmektedir (276). Bizim çalışmamızda ise tüm strok alt gruplarındaki ortalama MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeylerinde bir anlamlılık saptamadık.

Çalışmamız daha önce yapılan çalışmalara benzer sonuçlar alınmış ve MMP ve inhibitörlerinin beyinde oluşan hasardan sonra iyileşme ve gelişme mekanizmalarında çeşitli rolleri ve etkileri birkez daha vurgulanmıştır.

İskemik inmede MMP'ların üretimine yol açan faktörleri erken dönemde bloke etmenin faydalı olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla bir çok çalışma yapılmıştır. Tedavide amaç inmede nöronal hasarı en başından durdurma gerekliliğidir.

Son olarak, endojen iyileşme çabalarında, özellikle de anjiyonez, serebral kan akışının yeniden sağlanması ve nörojenik tepkinin düzenlenmesi süreçleri sırasında MMPler ve TIMPler büyük olasılıkla önemli roller üstlenmişlerdir. MMP inhibisyonunun inme hastaları için terapötik bir hedef olarak görülmesinden dolayı, MMP ve TIMPlerin hasar ve iyileşme aşamalarında ne zaman, nerede ve nasıl ya bozucu ya da faydalı eylemlerde bulunduklarının açık ve net şekilde anlaşılması, tedavi için önemli anlamlar taşıyacaktır.

Son yıllarda peptid ve non-peptid yapıda sentetik MMP inhibitörleride üretmiştir (277–280). Bu inhibitörler en çok kanser tedavisinde olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, artrit, psöriazis, peridontal hastalık ve makula dejenerasyonu gibi hastalıklarda denenmiştir. Bu ilaçların düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu azalttığı dolayısıyla ateroskleroz gelişimini inhibe ettikleri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (280-283).

Santral sinir sistemi hastalıklarının hayvan modellerinde MMP inhibitörleri ile kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır. Sonuçlar umut vericidir (168, 169, 242, 243). Deneysel çalışmalar ile MMP inhibitörleri ve MMP nötralize edici antikor tedavisi ile vazojenik ödem ve infart volümünde azalma tespit edilmiştir (167,168). Deneysel olarak MMP-2'nin indüklediği KBB'nin açılması TIMP-2 tarafından engellenmiştir (244). Deneysel iskemik SVH modellerinde rtPA sonrası MMP inhibitörlerinin uygulanması ile trombolitik tedaviye bağlı kanama şiddeti ve insidansı azaltılabildiği gösterilmiştir (257). Bu sonuçlar, iskemik inmeli hastalarda MMP-9 ekspresyonunun kanama riskini arttırdığı ancak inhibisyonunun sağlanmasıyla bu riskin azaltılabildiği yönündedir.

Çalışmamızda akut, subakut, dönemde iskemik inmelerde MMP-2, 9 ve TIMP-1 aktivitesi saptanarak, iskemik inmede risk faktörleriyle zamansal profili, prognoz açısından önemi gösterilmiştir. İskemik inmenin akut döneminde MMP-9'un etkisi artık iyi bilinmektedir. Ancak MMP-2 inmenin akut döneminde fizyopatolojik rolü hala açık değildir. Çalışmamızda KBB' nin bozulmasında sorumlu tutulan MMP-2' ninde akut ve subakut dönemde yüksek kalması iskemik inmede patolojik proseste etkili olabileceğini

düşündürmüştür. MMP-9'un kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmesi literatürdeki çalışmalara paraleldir. MMP-2 ve TIMP-1 düzeyleri prognozu etkilememiştir. Çalışmamız inme risk faktörlerinin akut ve subakut dönemde zamansal profilini gösteren ilk çalışma olması açısından önem arz etmektedir. Kardiyak risk faktörleri açısından TIMP-1 düzeylerinin yüksek çıkması gündemde olan sentetik TIMP inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalara cesaret verebileceği düşüncesindeyiz. Bu çalışmada elde edilen sonuçların iskemik inme tedavisinde güncel yaklaşımlara ışık tutacağı ve yeni tedavi yöntemleri gelişimine ve uygun şekilde kullanımına katkıda bulunacağını umuyoruz. MMP-2 veya MMP-9 için yaş, cinsiyet veya herhangi bir vasküler risk faktörü açısından fark bulunmadığı için, inme akut fazında MMP düzeyi tayini yararlı bir belirteç olarak kullanılabilir. Gelecekte MMP aktivitelerinin inhibisyonu sağlanarak iskemik inmede hasarı azaltma ve iyi prognoz sağlayabileceğini umut ediyoruz.

ÖZET

AMAÇ: Matriks metalloproteinazların kontrolsüz ekspresyonu doku hasarı ve inflamasyonla sonuçlanmaktadır. Serebral iskemi hayvan modellerinde MMP-2,9 ve TIMP-1 ekspresyonu belirgin biçimde artmış olarak bulunmuştur. Bununla birlikte klinik çalışmalar çok az sayıdadır. İskemik inmedeki in vivo rolleri ve zamansal profili hakkında çok az şey halen bilinmektedir. Bu nedenle akut ve subakut dönem iskemik inmede MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri saptanarak inme şiddeti ve prognozu açısından öneminin; inme risk faktörleri ile arasında ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METODLAR: Semptomların başlangıcından ilk 24 saat içinde fokal nörolojik defisit ile başvuran ve akut iskemik inme tanısı konan 120 hastada ve yaş ve cinsiyetle uyumlu 50 kontrol grubundan ELIZA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri saptanmıştır. İnme başlangıcından sonraki 1., 2. ve 7. günlerde kan örnekleri alınmıştır. Eş zamanlı NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skoru belirlenmiştir. Her bir hastadan vasküler risk faktörleri açısından detaylı hikaye alındı. İnflamatuvar, malign hastalığı olan ve akut enfeksiyonu olan 27, serebral hemorajik transformasyon gösteren 3 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm hastalara ilk 24 saatde BBT yapılmıştır.

SONUÇLAR: birinci gün, ikinci gün ve yedinci gün plazma MMP-2 ($p<.001$) ve MMP-9 ($p<.001$) düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Öte yandan ikinci ve yedinci günlerde elde edilen TIMP-1 değerleri açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek bir farklılığa rastlanmamıştır ancak birinci gün düzeyi anlamlı bulunmuştur. MMP-9 yedinci gün değeri açısından NIHS değeri 8'in üzerinde olanlar ($NIHS>8$) ile NIHS değeri 8'in altında olanlar ($NIHS<8$) arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p<.01$). Herhangi bir zamanda MMP-2 ve TIMP-1 düzeyleri ile NIHSS skorları arasında ilişki bulunamamıştır. MMP-9 yedinci gün değeri ile DM ($p<.05$); TIMP-1 yedinci gün değeri ile KAH ve AF arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir ($p<.01$).

TARTIŞMA: MMP'lar TIMP ler iskemik inmenin akut fazında rol almaktadır. MMP-2, 9 ve TIMP-1 düzeyleri iskemik inmenin akut fazında plasmada yüksektir. Ayrıca MMP-9 kötü prognozda etkili olabilir. İskemik inmede MMP'lar ve TIMP' ler vasküler risk faktörleri ile zamansal değişiklik gösterebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Matriks Metalloproteinazlar, inme, TIMP-1, NIHSS

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN THE CLINICAL OUTCOME AND THE LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN ISCHEMIC STROKE

PURPOSE: Uncontrolled expression of matrix metalloproteinases (MMPs) can result in tissue injury and inflammation. In animal models of cerebral ischemia, the expression of MMP-2, 9 and TIMP-1 was significantly increased. However, their role in human stroke in vivo remains unknown. Therefore, we sought to determine the temporal profile of MMP and TIMP-1 expression in patients with acute ischemic stroke and to investigate its relationship to stroke severity, prognosis and vascular risk factors.

SUBJECTS and METHODS: In this study consecutive patients with an acute stroke were prospectively studied. Totally 120 patients that evaluated within the first 24 hours of stroke onset were included in the study. Control groups that matched with age and sex were also included (n=50). A detailed history of vascular risk factors was obtained from each patient. The neurological examinations of the patients were made in the first day, second day and seventh day in which they were admitted to the clinic. Simultaneously with the examinations, the small amounts of the blood were taken in order to determine the plasma MMP-2,9 and TIMP-1 activity by means of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to determine the severity of stroke. The demographic features of the patients, and the vascular risk factors in past history were performed comprehensively. Patients with a known inflammatory or malignant disease (n=27), and hemorrhagic transformation (n=3) were excluded. CT scanning was carried out in all patients in the first 24 hours.

RESULTS: MMP-2, 9 levels of the patients suffering from ischemic CVD in the first day, second day and seventh day were found statically higher than the health of control subjects ($p=0.000$, $p=0.000$). TIMP-1 levels were different than healthy control subjects just in the first day but no other time. There was difference between MMP-9 at the beginning of the study and the severity of stroke at the end of the study ($p=0.011$). A significant relationship was found between mean MMP-9 and stroke severity (NIHS>8) ($p=0.011$). No significant relationship was found between MMP-2, TIMP-1 and NIHSS score at any time point, although a close relation appeared between the mean levels of seventh MMP-9 and final NIHSS score ($p<0.01$). A positive correlation was found between the mean levels of seventh day MMP-9 and DM; seventh day TIMP-1 and CAD (coronary arter disease); seventh day TIMP-1 and AF ($p=0.042$, $p=0.04$, $p=0.003$).

DISCUSSION: MMPs and TIMPs are involved in the pathophysiology of acute stroke. High plasma MMP-2, 9 and TIMP-1 concentration in the acute ischemic stroke. Our study is important to reveal the role of MMP enzyme system in the pathogenesis between ischemic stroke and vascular risk factors. MMP-9 levels are associated with neurological deficit and worse prognosis. The relationships between the vascular risk factors and the levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in ischemic stroke can exhibit alteration in time.

KEY WORDS: Matrix metalloproteinases, stroke, NIHSS, TIMP-1

VII- KAYNAKLAR

- 1- Raymond D. Adams, Maurice Victor, Allan H. Ropper. Principles of Neurology, 6th edition, pp 777-810
- 2-Sacco RL.Vascular Disease. Ed:Rowland L, Merrit's Textbook of Neurology, 9th Edition, pp:227-242,William and Wilkins, New York,1995.f
- 3- Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international coUaboration. International Stroke incidence CoUaboration. Stroke. 1997 Mar;28(3):491-9
- 4- Warlow CP. Epidemiology of stroke. Lancet. 1998 Oct;352 Suppl 3-4
- 5- Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? ArchNeurol. 1999 Jun;56(6):748-54.
- 6- Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world. Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997: 349. 1269-76.
- 7- Bonita R.Lancet. Epidemiology of stroke. 1992 Feb 8;339(8789):342-4.
- 8- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997: 349. 1269-76.
- 9- Kolominsky-Rabas PL,Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke. 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
- 10-Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO.ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors.Stroke. 1999 Dec;30(12):2513-6.
- 11- Murat Sümer M, Erturk O. ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. Neurol Sci. 2002 Mar;22(6):449-54.
- 12- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke. 2001 Nov;32(11):2559-66.
- 13- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991 Jun 22;337(8756):1521-6.
- 14- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a

multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.

15-Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin NV: Stroke-1989: Recommendation of stroke prevention diagnosis and therapy. Report of WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. Stroke 1989;20:1407-1431 14 a

16- Katsura K, Kristian T, Siesjo BK. Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain.

Biochem Soc Trans. 1994 Nov;22(4):991-6.

17- Utku U, Çellik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri Ed. Balkan Serebrovasküler hastalıklar pp:61 Güneş kitabevi 2002

18.L.B.Goldstein, R.Adams, K.Becker, C.D.Furberg, P.B.Gorelick, G.Hademenos, M.Hill, G.Howard, V.J.Howard , B.Jacobs, S.R. Levine, L.Mosca, R.L.Sacco, D.G.Sherman, P.A Wolf, and G.J. del Zoppo. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals18.Wolf PA, D'Agostino RB. , O'Neal MA,Sytlowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB.Secular trends in stroke incidence and mortality:the Framingham Study.Stroke 1992;23:1551-1555.

19-Brown RD,Whisnant JP, Sicks RD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence , prevalence, and survival : secular trends in Rochester , Minnesota, through 1989.Stroke 1996;27:373-380.

20-Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality. Between non-Hispanic Whites, Hispanic Whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. Stroke 1994;25:2110-2125.

21-He J, Klag MJ, Wy Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China I: Geographic variations in incidence and risk factors. Stroke 1995;26:2222-2227.

22-Welin EL, Swardaude K, Wilhelmsen L, Larson B,Tibblin B. Analysis of risk factors for stroke in cohort of men born in 1913.N.Engl J.Med.1987;317:521-526.

23-Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH.Familial Aggregation of Stroke: the Framingham Study.Stroke 1993 ; 24:1366-1371.

24-Jerard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS.Evaluating the genetic Component of ischemic stroke subtypes.A family history Study.Stroke.2003;34:1364-1369.

- 25-From the Stroke Council of the American Heart Association.Stroke, January1,2001; 32 (1) :280-99.
- 26- De Freitas GR, Bogousslasky J.Primary stroke prevention. Eur J Neurol 2001 Jan 8:1-15.
- 27- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ et al, Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25:40-43.
- 28- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996 ; 276:1886-1892.
- 29- SHEP Cooperative Research Group: prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older personwith isolated systolic hypertension: the final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255-3264.
- 30- Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL et al: Glucose intolerance and 22 –year stroke incidence: The Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25:951-957.
- 31- Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1979; 241:2035-2038.
- 32- UK Prospective Diabetes Study Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-713.
- 33- Benjamin EJ, Lewy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Bellanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study.JAMA 1994;271:840-844.
- 34- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB.Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study .Stroke 1991;983-988.
- 35- Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years . Atherosclerosis, 2001;159(1):201-208.
- 36- Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, et al.HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention.Neurology 2000;54:790-796.
- 37- Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, Furberg CD, Mancini GB.Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. Circulation. 1995; 92: 2419-2425.

- 38- Blaw G, Lagay A, Smelt A, Westerdorp R. Stroke, statins and cholesterol: A meta-analysis of randomised, placebo-controlled, double blind trials with HMG, CoA reductase inhibitors. *Stroke*. 1997; 28:946-950.
- 39- Shinton R, Beavers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1983; 298:789-794.
- 40- Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long term prognosis. *Neurology* 1986; 36: 861-863
- 41- Ohenne-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91:288-294.
- 42- Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Cheret L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal and fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001; 96:1743-56.
- 43- Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139:881-893.
- 44- Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140:608-620.
- 45- Derry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle aged British men. *Lancet* 1995; 346:1395-1398.
- 46- Van Beynum IM, Smetink JA, den Heijer M, de Poole P, Thoff MT, Bloom HJ. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation* 1999; 99:2070-2.
- 47- Gallai V, Caso V, Paciaroni M, Cardaioli G, Arning E, Bottiglieri T, Parnetti L. Mild hyperhomocysteinemia: a positive risk factor for cervical artery dissection. *Stroke* 2001; 32(3):714-8.
- 48- Folsom AR. New risk factors for atherosclerotic disease. *Exp. Gerontol.* 1999; 34(4):483-90.
- 49- Fallon UB, Elwood P, Ben-Shlomo Y, Ubbink JB, Greenwood R, Smith GD. Homocysteine and ischaemic stroke in men: the Caerphilly Study. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55(2):91-6.
- 50- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995; 274: 1049-1057.

- 51- Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke. Clin Neuropharmacol. 1992; 15: 249-275.
- 52- Petiti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. N Engl J Med. 1996; 335:8-15.
- 53- De Lucia, Renis V, Belli A, Conte M, Di Mauro C, Tortora N, d'Alessio D, Nina PP, Franco A, Schisano G, Papa ML. Familial coagulation-inhibiting and fibrinolytic protein deficiencies in juvenile transient ischaemic attacks. J Neurosurg Sci 1996; 40(1):25-35.
- 54- Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szalo M, Fodor L. Evaluation of the roles the Leiden V Mutation and ACE I/D polymorphism subtypes of ischaemic stroke. J Neurol 2001 ; 248(9):756 -761.
- 55- Folsom AR, Rosamond WD, Shahon E, Cooper L, Aleksic N, Nieto FJ, Rasmussen ML, Wu KK. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. Circulation 1999;17(7):736-42.
- 56- Ridker PM, Hennekos CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. Lancet. 1994;343:940-943.
- 57- Ridker PM, Hennekos CH, Miletich JP. G 20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. Circulation 1999;99(8):999-1004.
58. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, Kittner SJ. Beta (2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu Heart Program. Stroke 2001 ;32(8) :1701- 6.
- 59- Wilhelmsen L, Swardsudd K, Korsan-Bengtser K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med. 1984;311:501-505.
- 60- Kannel WB, Wolf PA, Cabelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease : the Framingham Study . JAMA 1987; 258 :1183- 1186.
- 61- Yamashita K, Ouchi K, Shiari et al. Distribution of Chlamydia pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery. Stroke 1988;29:773-778.
- 62- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci. 1999;22; 391-397.

- 63- Nehls DG, Park CK, MacCormack AG, McCulloch J. The effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade with MK-801 upon the relationship between cerebral blood flow and glucose utilisation. *Brain Res.* 1990 Mar 19;511(2):271-9.
- 64- Walter G. Bradly, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic. *Neurology in Clinical Practice*, 4th edition, pp 1201.
- 65- Furukavva K, Fu W, Li Y, Witke W, Kvviatkovvski DJ, Mattson MP. The actin-severing protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons. *J Neurosci.* 1997 Nov 1;17(21):8178-86.
- 66- Chen ZL, Strickland S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Celi.* 1997 Dec 26;91(7):917-25.
- 67- Jian Liu K, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med.* 2005 Jul 1;39(1):71-80. Epub 2005 Apr 14.
- 68- Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* (2001). 21:2-14.
- 69- Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *AnnNeurol.* 1994;35 SupplS 17-21.
- 70-Philips JW. A radical view of cerebral ischemic injury. *Prog Neurobiology* 1994; 42:441-448.
- 71- Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol.* 1991 Oct;71 (4): 1185-95.
- 72- Emre Kumral. *Akut iskmik İnme.* Sayfa:59-63.
- 73- Huang CY, Fujimura M, Chang YY, Chan PH. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase attenuates acute activation of activator protein-1 after transient focal cerebral ischemia in mice. *Stroke.* 2001 Mar;32(3):741-7.
- 74- Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke.* 1996 Jun;27(6):1124-9.
- 75 - Murakami K, Kondo T, Kawase M, Li Y, Sato S, Chen SF, Chan PH. Mitochondrial susceptibility to oxidative stress exacerbates cerebral infarction that follows permanent focal cerebral ischemia in mutant mice with manganese superoxide dismutase deficiency. *JNeurosci.* 1998 Jan 1;18(1):205-13.
- 76- Bond A, O'Neill MJ, Hicks CA, Monn JA, Lodge D. Neuroprotective effects of a systemically active group II metabotropic glutamate receptor agonist LY354740 in a gerbil model of global ischaemia. *Neuroreport.* 1998 Apr 20;9(6): 1191-3.

- 77- O'Neill LA, Kaltschmidt C. NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends Neurosci.* 1997 Jun;20(6):252-8.
- 78- Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke.* 2003 Jan;34(1):214-23.
- 79- Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC. Inflammatory gene expression in cerebral ischemia and trauma. Potential new therapeutic targets. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Oct 15;825:179-93.
- 80- Wang GJ, Deng HY, Maier CM, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia reduces ICAM-1 expression, neutrophil infiltration and microglia/monocyte accumulation following experimental stroke. *Neuroscience.* 2002; 114(4): 1081-90.
- 81- Connolly ES Jr, Winfree CJ, Springer TA, Naka Y, Liao H, Yan SD, Stern DM, Solomon RA, Gutierrez-Ramos JC, Pinsky DJ. Cerebral protection in homozygous null ICAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion. Role of neutrophil adhesion in the pathogenesis of stroke. *J Clin Invest.* 1996 Jan 1;97(1):209-16.
- 82- Campanella M, Sciorati C, Tarozzo G, Beltramo M. Flow cytometric analysis of inflammatory cells in ischemic rat brain. *Stroke.* 2002 Feb;33(2):586-92.
- 83 - Del Zoppo GJ, Becker KJ, Hallenbeck JM. Inflammation after stroke: is it harmful? *ArchNeurol.* 2001 Apr;58(4):669-72.
- 84- Del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke.* 1991 Oct;22(10): 1276-83.
- 85- Hess DC, Zhao W, Carroll J, McEachin M, Buchanan K. Increased expression of ICAM-1 during reoxygenation in brain endothelial cells. *Stroke.* 1994 Jul;25(7): 1463-7
- 86- Forster C, Clark HB, Ross ME, Iadecola C. Inducible nitric oxide synthase expression in human cerebral infarcts. *Acta Neuropathol (Berl).* 1999 Mar;97(3):215-20
- 87- Linnik MD, Zobrist RH, Hatfield MD. Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1993 Dec;24(12):2002-8.
- 88- MacManus JP, Linnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perspective. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997 Aug;17(8):815-32.
- 89- Graham SH, Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* (2001). 21:99-109.

- 90- Gu Z, Kaul M, Yan B, Kridel SJ, Cul J, Strongin A, Smith JW, Liddington RC, Lipton S A. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death. *Science*(2002) 297:1186-1190.
- 91- Pagenstecher A, Stalder AK, Kincaid CL, Shapiro SD, Campbell IL. Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase genes in the mouse central nervous system in normal and inflammatory states. *Am J Pathol*(1998). 152:729-741.
- 92- Leist M, Nicotera P. Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology. *Exp Cell Res*. 1998 Mar 15;239(2):183-201.
- 93- Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull*. 1998 Jul 1;46(4):281-309.
- 94- Smrcka M, Horky M, Otevrete F, Kuchtickova S, Kotala V, Müzik J. The onset of apoptosis of neurons induced by ischemia-reperfusion injury is delayed by transient period of hypertension in rats. *Physiol Res*. 2003;52(1):117-22.
- 95- Risau, W., and H. Wolburg. Development of the blood-brain barrier. *Trends Neurosci*. 13: 174-178, 1990.
- 96- Yang GY, Betz AL. Reperfusion-induced injury to the blood-brain barrier after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. 1994 Aug;25(8): 1658-6
- 97- Romanic AM, Madri JA. 1994. Extracellular matrix-degrading proteinases in the nervous system. *Brain Pathol* 4:145-156.
- 98- Lindley RI, Warlow CP, Interobserver reliability of clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993; 124(12): 1801-1804.
- 99- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow CP. Classification and Natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet* 1991; 337 :1521-1527.
- 100- Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis M. Interobserver Reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993; 124 (12) :1801-1804.
- 101- Barnett HJ, Mohr JP, Bennett M S, Yatsu M. F. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Second Edition. Pathophysiology of carotid ischemia 1992; 285-561.
- 102- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1993; 24 (1): 35-41

- 103- Barnett Henry JM, Mohr JP, Bennett MS, Yatsu MF. Medical complications of stroke. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management Third Edition*. 1998;1121 – 1122.
- 104- Orgogozo JM, Dartigues JF. Methodology of clinical trials in acute cerebral ischemia. *Cerebrovascular Disease* 1991;1: 100-111.
- 105- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 335: 1581-1587
- 106- Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. Third Edition. Vascular Diseases of The Nervous System* 2000; 37- 57
- 107-. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ et al. Early Mortality Followig Stroke:A Prospective Review. *Stroke* 1984;15:492-496.
- 108- Davis SM, Rosen DM, Donan GA. Acute stroke management around the world. In Bogousslavsky J(edit). *Acute Stroke Treatment*, Martin Dunitz, London 1997:1-14
- 109-.Aboderin I, Venables G. Pan European Consensus Meeting on stroke Management in Europe. *J Intern Med* 1996; 240: 173-180.
- 110- Asplund K, Wester PO. Stroke management around the world Sweeden.*Cerebrovascular Disease* 1994; 4: 432-434.
- 111- Henon H Godefroy O Leys D, t al. Early predictors of Death and disability after acute serebral iskemic event stroke. 1995; 26(3): 392-398.
- 112- Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation* 2000;102:1874-6.
- 113- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology*. 4th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1999. p.968-93.
- 114- Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: Structures, evolution, and diversification. *FASEB J* 1998;12:1075-95.
- 115- Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003;57: 195-202.
- 116- Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel, JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol* 2001;49:326-32.
- 117- Garcia-Touchard A, Henry TD, Sangiorgi G, et al. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1119-27.

- 118- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62.
- 119- Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-4.
- 120- Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-4.
- 121- Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: Current developments and future perspectives. *Oncologist* 2001;6:415-27.
- 122- Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:463-516
- 123- Hideaki Nagase and J. Frederick Woessner. Matrix Metalloproteinases. *J Biological Chemistry*, Vol.274, No.31, Issue of July 30, PP.21491-21494.
- 124- Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Jul;2(7):502-11.
- 125- Robet Visse, Hideaki Nagase. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. *Circ Res.* 2003;92:827-839.
- 126- Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in the nervous system: the good, the bad and the enigmatic. Meeting report. *TINS* Vol.22, No.7, 1999.
- 127- Crocker SJ, Pagenstecher A, Campbell IL. The TIMPs tango with MMPs and more in the central nervous system. *J Neurosci Res.* 2004 Jan 1;75(1):1-11.
- 128- Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:121-31
- 129- Loftus IM, Thompson MM. The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. *Vasc Med* 2002;7: 117-33.
- 130- Cho A, Graves J, Reidy MA. Mitogen-activated protein kinases mediate matrix metalloproteinase-9 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2527-32.
- 131- Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 1999;274: 11924-9.
- 132- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62.

- 133- Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59:812-23.
- 134- Zempo N, Koyama N, Kenagy RD, Lea HJ, Clowes AW. Regulation of vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:28-33
- 135- Zaltsman AB, Newby AC. Increased secretion of gelatinases A and B from the aortas of cholesterol fed rabbits: Relationship to lesion severity. *Atherosclerosis* 1997;130: 61-70.
- 136 - Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77:863-8.
- 137- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94: 2493-503.
- 138- Carrell TW, Burnand KG, Wells GM, Clements JM, Smith A. Stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2002;105:477-82.
- 139- Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and 3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99:2503-9.
- 140- Halpert I, Sires UI, Roby JD, et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9748-53.
- 141- Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, et al. Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:8154-8.
- 142- Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Expression of stromelysin-3 in atherosclerotic lesions: Regulation via CD40-CD40 ligand signaling in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1999;189:843-53.
- 143- Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al. Urokinasegenerated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet* 1997;17:439-44

- 144- Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92: 402-6.
- 145- Rekhter MD, Hicks GW, Brammer DW, et al. Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma: Local collagen loss as a prerequisite of plaque rupture. *Circ Res* 2000;86:101-8.
- 146- Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Crovvtter M, Jones L, Bell PR, Thompson MM. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):40-7.
- 147- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94: 2493-2503.
- 148- Brovvv DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*. 1995;91:2125-2131.
- 149- Ruoslahti E. Glycobiology. Brain extracellular matrix. 1996 Jul;6(5):489-92.
- 150- Anthony DC, Ferguson B, Matyzak MK, Miller KM, Esiri MM, Perry VH. Differential matrix metalloproteinase expression in cases of multiple sclerosis and stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997 Oct;23(5):406-15.
- 151- Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*. 2002 Sep;39(3):279-91. Review. Erratum in: *Glia* 2002 Oct;40(1):130.
- 152- Chandler S, Coates R, Gearing A, Lury J, Wells G, Bone E. Matrix metalloproteinases degrade myelin basic protein. *Neurosci Lett*. 1995 Dec 15;201(3):223-6.
- 153-Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. 1998. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 29:1020-1030.
- 154- Sawaya RE, Yamamoto M, Gokaslan ZL, Wang SW, Mohanam S, Fuller GN, McCutcheon IE, Stetler-Stevenson WG, Nicolson GL, Rao JS. Expression and
- 155- Rosenberg, G. A., Navratil, M., Barone, F. & Feuerstein, G. Z. Proteolytic cascade localization of 72 kDa type IV collagenase (MMP-2) in human malignant gliomas in vivo. *Clin Exp Metastasis*. 1996 Jan;14(1):35-enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 16, 360-366(1996).
- 156- Conant, K. et al. Cerebrospinal fluid levels of MMP-2, 7, and 9 are elevated in

association with human immunodeficiency virus dementia. *Ann. Neurol.* 46, 391-398

157- Selkoe, D. J. The cell biology of (3-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol.* 8, 447-453 (1998).

158- Kieseier, B. C. et al. Expression of specific matrix metalloproteinases in inflammatory myopathies. *Brain* 124, 341-351 (2001).

169- *J Neuroimmunol.* 2005 Feb;159(1-2):146-54. Epub 2004 Nov 4. The pro and the active form of matrix metalloproteinase-9 is increased in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Demestre M, Parkin-Smith G, Petzold A, Pullen AH.

160- Perry VH, Andersson PB. 1992. The inflammatory response in the CNS. *Neuropathol Appl Neurobiol* 18:454-459.

161- Lassmann H, Zimprich F, Vass K, Hickey WF. 1991. Microglial cells are a component of the perivascular glia limitans. *J Neurosci Res* 28:236-243.

162- Rosenberg GA. 1995. Matrix metalloproteinase's in brain injury. *J Neurotrauma* 12:833-842.

163- Mun-Bryce S, Rosenberg GA. 1998a. Gelatinase B modulates selective opening of the blood-brain barrier during inflammation. *Am J Physiol* 274:R1203-11.

164- Mun-Bryce S, Lukes A, Wallace J, Lukes-Marx M, Rosenberg GA. Stromelysin-1 and gelatinase A are upregulated before TNF- α in LPS-stimulated neuroinflammation. *Brain Res* 200. 2933:42-49.

165- Mun-Bryce S, Rosenberg GA. 1998b. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:1163-1172.

166- Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein G. 1996b. Proteolytic cascade enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:360-366

167- Clark AW, Krekoski CA, Bou SS, Chapman KR, Edwards DR. Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia. *Neurosci Lett.* 1997;238:53-56.

168- Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:624-633

169- Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. 1998. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke* 29:2189-2195.

- 170- Asahi M, Asahi K, Jung JC, del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. 2000. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:1681-1689.
- 171- Asahi M, Wang X, Mori T, Sumii T, Jung JC, Moskowitz MA, Fini ME, Lo EH. 2001. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 21:7724-7732.
- 172- Gasche Y, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Copin JC, Kawase M, Massengale J, Chan PH. 1999. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 after focal cerebral ischemia in mice: a possible role in blood-brain barrier dysfunction. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:1020-1028.
- 173- Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. 1995. Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 26:2120-2126.
- 174 - Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C, Angles A, Abilleira S, Arenillas J, Gonzalez MA, Monasterio J. 2001a. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 32:1759-1766.
- 175 - Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Angles A, Abilleira S, Arenillas J, Monasterio J. 2001b. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 32:2762-2767.
- 176- Kuroiwa T, Ting P, Martinez H, Klatzo I. 1985. The biphasic opening of the blood-brain barrier to proteins following temporary middle cerebral artery occlusion. *Acta Neuropathol (Berl)* 68:122-129.
- 177- Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*. 2005 Jun;50(4):329-39.
- 178- Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463-516.
- 179- Dzwonek J, Rylski M, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Lett*. 2004 Jun 1;567(1): 129-35.
- 180- Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in brain injury. *J Neurotrauma* (1995). 12:833-842.
- 181- Mun-Bryce S, Rosenberg GA (1998). Gelatinase B modulates selective opening of the blood-brain barrier during inflammation. *Am J Physiol* 274: R1203-1211.

- 182- Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein G. Proteolytic cascade enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996 May;16(3):360-6.
- 183- E.H. Lo, T. Dalkara, M.A. Moskowitz, Mechanisms, challenges and opportunities in stroke, *Nat. Rev. Neurosci.* 4 (2003) 399-415.
- 184- Bidmon HJ, Jancsik V, Schleicher A, Hagemann G, Witte O W, Woodhams P, Zilles K. Structural alterations and changes in cytoskeletal proteins and proteoglycans after focal cortical ischemia. *Neuroscience.* 1998 Jan;82(2):397-420.
- 185- Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* 1991 May;5(8):2145-54.
- 186- Hamann GF, Liebetrau M, Martens H, et al. Microvascular basal lamina injury after experimental focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:526-533.
- 187- Fukuda S, Fini CA, Mabuchi T, Koziol JA, Eggleston LL Jr, del Zoppo GJ. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke.*
- 188- Muellner A, Benz M, Kloss CU, Mautes A, Burggraf D, Hamann GF. Microvascular basal lamina antigen loss after traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma.* 2003 Aug;20(8):745-54.
- 189- Hamann GF, Schrock H, Burggraf D, Wunderlich N, Liebetrau M, Kuschinsky W. Microvascular Basal lamina damage after embolic stroke in the rat: relationship to cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003 Nov;23(11): 1293-7.
- 190- Vosko MR, Busch E, Burggraf D, Bultemeier G, Hamann GF. Microvascular basal lamina damage in thromboembolic stroke in a rat model. *Neurosci Lett.* 2003 Dec 26;353(3):217-20.
- 191- Horstmann S, Kalb P, Koziol J, Gardner H, Wagner S. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies. *Stroke.* 2003 Sep;34(9):2165-70. Epub 2003 Aug 7.
- 192 - Mun-Bryce S, Rosenberg GA (1998a). Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:1163-1172
- 193- Fujimura M, Gasche Y, Morita-Fujimura Y, Massengale J, Kawase M, Chan PH. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 and blood-brain barrier disruption in mice after focal cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res.* 1999;842:92-100.

- 194- Anthony DC, Ferguson B, Matyzak MK, Miller KM, Esiri MM, Perry VH. 1997. Differential matrix metalloproteinase expression in cases of multiple sclerosis and stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol* 23: 406-415.
- 195 - Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke*. 1998 May;29(5): 1020-30.
- 196 - Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2002 Nov;33(11):2711-7.
- 197- Liu WH, Chen XM, Fu B. Thrombin stimulates MMP-9 mRNA expression through AP-1 pathway in human mesangial cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2000 Jul;21(7):641-5.
- 198- Ramos-DeSimone N, Hahn-Dantona E, Siple J, Nagase H, French DL, Quigley JP. Activation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) via a converging plasmin/stromelysin-1 cascade enhances tumor cell invasion. *J Biol Chem*. 1999 May 7;274(19):13066-76.
- 199- Yu Q, Stamenkovic I. Localization of metalloproteinase 9 to the cell surface provides a mechanism for CD44-mediated tumor invasion. *Genes Dev*. 1999; 13:35- 48.
- 200- Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuvvuhara F, Ueno T, Sugi K, Imaizumi T. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):368-72.
- 201 - Gottschall PE, Yu X. Cytokines regulate gelatinase A and B (matrix metalloproteinase 2 and 9) activity in cultured rat astrocytes. *J Neurochem*. 1995 Apr;64(4): 1513-20.
- 202- Rivera S, Ogier C, Jourquin J, Timsit S, Szklarczyk A W, Miller K, Gearing AJ, Kaczmarek L, Khrestchatisky M. Gelatinase B and TIMP-1 are regulated in a cell- and time-dependent manner in association with neuronal death and glial reactivity after global forebrain ischemia. *Eur J Neurosci*. 2002 Jan; 15(1): 19-32.
- 203- Rosenberg GA, Cunningham LA, Wallace J, Alexander S, Estrada EY, Grossetete M, Razhagi A, Miller K, Gearing A. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. *Brain Res*. 2001 Mar 2;893(1-2): 104-12.
- 204- Herron GS, Banda MJ, Clark EJ, Gavrilovic J, Werb Z. Secretion of

- metalloproteinases by stimulated capillary endothelial cells. II. Expression of collagenase and stromelysin activities is regulated by endogenous inhibitors. *J Biol Chem*. 1986Feb25;261(6):2814-8.
- 205- Lee SR, Lo EH. Induction of caspase-mediated cell death by matrix metalloproteinases in cerebral endothelial cells after hypoxia-reoxygenation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Jul;24(7):720-7.
- 206 - Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*. 1989 Feb 9;320(6):365-76.
- 207- Justicia C, Panes J *Med*. 1989 Feb 9;320(6):365-76. Review, Sole S, Cervera A, Deulofeu R, Chamorro A, Planas AM. Neutrophil infiltration increases matrix metalloproteinase-9 in the ischemic brain after occlusion/reperfusion of the middle cerebral artery in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003 Dec;23(12): 1430-40.
- 208- Weiss SJ, Peppin GJ. Collagenolytic metalloenzymes of the human neutrophil. *Biochem Pharmacol*. 1986;35:3189-3197.
- 209- Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, Lian J, Chen S, del Zoppo GJ. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol*. 1994;144:188-199.
- 210- Kjeldsen L, Bjerrum O W, Hovgaard D, Johnsen AH, Sehested M, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase: a marker for circulating blood neutrophils: purification and quantification by enzyme linked immunosorbent assay. *Eur J Haematol*. 1992;49:180-191.
- 211- Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2325-9.
- 212- Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Davalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):982-7.
- 213- DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke: utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology*. 1998 Sep;51(3 Suppl 3):S62-8.
- 214- Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol*. 1996;71:281-97; discussion 297-300.
- 215 - Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke*. 1992 Sep;23(9): 1367-79.

- 216 - Gottschall PE, Yu X. Cytokines regulate gelatinase A and B (matrix metalloproteinase 2 and 9) activity in cultured rat astrocytes. *J Neurochem.* 1995 Apr;64(4): 1513-20.
- 217- Kusano K, Miyaura C, Inada M, Tamura T, Ito A, Nagase H, Kamoi K, Suda T. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption.
- 218- Castillo J, Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 1:7-18.
- 219- Birkedal-Hansen, H., W. G. Moore, M. K. Bodden, L. J. Windsor, B. Birkedal-Hansen, A. DeCarlo, and J. A. Engler. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 4: 197-250, 1993.
- 220- Chernoff, E. A. G., O'Hara, C. M., Bauerle, D. & Bowling, M. Matrix metalloproteinase production in regenerating axolotl spinal cord. *Wound Repair Regen.* 8,282-291 (2000).
- 221- Del Bigio, M. R. & Jacque, C. M. Localization of proteinase expression in the developing rabbit brain. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 86, 345-347 (1995).
- 222 - Frolichsthal-Schoeller, P. et al. Expression and modulation of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human embryonic CNS stem cells. *Neuroreport* 10, 345-351 (1999). metalloproteinase-2 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human embryonic CNS stem cells. *Neuroreport* 10, 345-351 (1999).
- 223- 14 Uhm JH, Dooley NP, Oh LY, Yong VW. Oligodendrocytes utilize a matrix metalloproteinase, MMP-9, to extend processes along an astrocyte extracellular matrix. *Glia.* 1998Jan;22(1):53-63.
- 224- Machida, C. M., Rodland, K. D., Matrisian, L., Magun, B. E. & Ciment, G. NGF induction of the gene encoding the protease transin accompanies neuronal differentiation in PC12 cells. *Neuron* 2, 1587-1596 (1989).
- 225- Chambaut-Guerin, A. M., Herigault, S., Rouet-Benzineb, P., Roucher, C. & Lafuma, C. induction of matrix metalloproteinase MMP-9 (92-kDa gelatinase) by retinoic acid in human neuroblastoma SKNB cells: relevance to neuronal differentiation. *J. Neurochem.* 74, 506-517 (2000).
- 226- Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS Voon Wee Yong, Craig A. Krekoski, Peter A. Forsyth, Robert Bell and Dylan R. Edwards *Trends Neurosci.* (1998)

21,75-80

- 227- Bertolotto A, Rocca G, Schiffer D. Chondroitin 4-sulfate proteoglycan forms an extracellular network in human and rat central nervous system. *J Neurol Sci.* 1990 Dec;100(1-2):113-23.
- 228- Nordstrom LA, Lochner J, Yeung W, Ciment G. The metalloproteinase stromelysin-1 (transin) mediates PC12 cell growth cone invasiveness through basal laminae. *Mol Cell Neurosci.* 1995 Feb;6(1):56-68.
- 229 - Fukuda SS, Fini CA, Mabuchi T, Koziol JA, Eggleston LL Jr, del Zoppo GJ. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke.* 2004 Apr;35(4):998-1004. Epub 2004 Mar 4.
- 230- Jiang X, Namura S, Nagata I. Matrix metalloproteinase inhibitor KB-R77785 attenuates brain damage resulting from permanent focal cerebral ischemia in mice. *Neurosci Lett.* 2001 Jun 1;305(1):41-4.
- 231- Asahi M, Wang X, Mori T, Sumii T, Jung JC, Moskowitz MA, Fini ME, Lo EH. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on morphological proteolysis of blood-brain barrier and motor outcomes in white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci.* 2001 Oct 1;21(19):7724-32.
- 232- Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke.* 2004 Jan;35(1):57-63. Epub 2003 Dec 11.
- 233 - Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, Laskowitz DT, Valkirs GE, Buechler KF. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003 Oct;49(10):1733-9.
- 234- Montaner J, Rovira A, Molina CA, Arenillas JF, Ribo M, Chacon P, Monasterio J, Alvarez-Sabin J. Plasma level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003 Dec;23(12):1403-7.
- 235- Shiro Uemura, Hidetsugu Matsushita, Wei Li, Alexander J. Glassford, Tomoko Asagami, Keun-Ho Lee, David G. Harrison, Philip S. Tsao. Diabetes Mellitus Enhances Vascular Matrix Metalloproteinase Activity. Role of Oxidative Stress. *Circ Res.* 2001;88:1291-1298.
- 236- Massengale JL, Gasche Y, Chan PK. Carbohydrate Source Influences Gelatinase Production by Mouse Astrocytes in Vitro. *GLIA* 38:240-245 (2002)

- 237- Gijbels K, Masure S, Carton H, Opdenakker G. 1992. Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. *J Neuroimmunol* 41:29-34
- 238 - Brown PD. 1998. Synthetic inhibitors of matrix metalloproteinases. in: Parks WC, Mecham RP, editors. *Matrix metalloproteinases*. San Diego, CA: Academic Press, p243-26
- 239- Brew K, Dinakarpanian D, Nagase H. 2000. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 1477:267-283.
- 240- Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. 2000. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 18:1135-1149.
- 241- Pavloff N, Staskus PVV, Kishnani NS, Havvkes SP. 1992. A new inhibitor of metalloproteinases from chicken: ChIMP-3. A third member of the TIMP family. *J Biol Chem* 267:17321-17326.
- 242- Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. 1998. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 29:1020-1030.
- 243- Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. 2000. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke* 31:3034-30
- 244- Rosenberg GA, Kornfeld M, Estrada E, Kelley RO, Liotta LA, Stetler- Stevenson WG. 1992. TIMP-2 reduces proteolytic opening of bloodbrain barrier by type IV collagenase. *Brain Res* 576:203-207.
- 245- The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
- 246- Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1996;27: 1711-1718.
- 247- Liotta LA, Goldfarb RH, Brundage R, et al. Effect of plasminogen activator (urokinase), plasmin, and thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane. *Cancer Res*. 1981;41: 4629-4636.
- 248- Caraeliet P, Moons L, Lijnen HR, et al. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet*. 1997; 17:439-444.

- 249- Lijnen HR, Silence J, Lemmens G, et al. Regulation of gelatinase activity in mice with targeted inactivation of components of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost.* 1998;79:1171-1176.
- 250- Grobholz K, Burggraf D, Martens KH, Wunderlich N, Pichler M, Hamann FG. Recombinant tissue plasminogen activator attenuates basal lamina antigen loss after experimental focal cerebral ischemia. *Neurol Res.* 2005 Mar;27(2):212-7.
- 251- Montrucchio G, Lupia E, De Martino A, et al. Plasmin promotes an endothelium-dependent adhesion of neutrophils: involvement of plateletactivating factor and P-selectin. *Circulation.* 1996;93:2152-2160.
- 252- Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Thrombolysis with tissue plasminogen activator alters adhesion molecule expression in the ischemic rat brain. *Stroke.* 1999;30:624-629.
- 253- Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16:1373-1378.
- 254- Lijnen HR. Plasmin and Matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 86:324-333.
- 255- Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism vvith special reference to the mechanism of hemorrhagic transformation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1951; 10: 92-94.
- 256- Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenaseinduced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke.* 1990;21:801-807.
- 257- Sumii T, Lo EH. involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke.* 2002;33:831-836.
- 258-Y. Noji, K. Kajinami, M.A. Kawashiri, Y. Todo, T. Horita and A. Nohara *et al.*, Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis, *Clin Chem Lab Med* **39** (2001), pp. 380–384.
- 259- Derosa, G. Cicero,AF. Scalise, F. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diabetes Metab.* 2007 Apr;33(2):129-34.
- 260-. Xu, G. Cui, F. Esmailian, M. Plunkett, D. Marelli, A. Ardehali, J. Odum, H. Laks and L. Sen, Atrial extracellular matrix remodelling and the maintenance of atrial fibrillation, *Circulation* **109** (2004), pp. 363–368

- 261- Marín, V. Roldán, V. Climent, A. García, P. Marco and G.Y.H. Lip, Is thrombogenesis in atrial fibrillation related to matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1?, *Stroke* **34** (2003), pp. 1181–1186
- 262-Marin F, Pascual DA, Roldan V, Arribas JM, Ahumada M, Tornel PL, Oliver C, Gomez-Plana J, Lip GY, Valdes M. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 1;97(1):55-60. Epub 2005 Nov 7.
- 263- Tayebjee MH ve ark. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens.* 2004;17:764-769.
- 264- Tayebjee MH, Nadar SK, MacFadyen RJ ve ark. Tissue inhibitor of MMP-1 and MMP-9 levels in patients with hypertension. Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation. *AJH.* 2004;17:770-774.
- 265- Laviades C et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation.* 1998;98:535-540.
- 266- Camp TM, Smiley LM, Hayden MR ve ark. Mechanism of matrix accumulation and glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2003;21:1719-1727
- 267- Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian ML. Matrix metalloproteinases: biological activity and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2000;18:1135–1149.
- 268- Chen ZL, Strickland S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell.* 1997;91:917–925.
- 269-.Castillo J, Davalos A, Alvarez-Sabin J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, Montaner J, Kase CS. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002;58:624–629
- 270 -Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Davalos A. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:40–45.
- 271-Rivera S, Tremblay E, Timsit S, Canals O, Ben-Ari Y, Khrestchatisky M. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) is differentially induced in neurons and astrocytes after seizures: evidence for developmental, immediate early gene, and lesion response. *J Neurosci.* 1997;17:4223–4235.

- 272- Death A, Fisher EJ, Mcgrath KCY. Et al high glucose alters matrix metalloproteinase ekspression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis* 168: 263 -269. 2003
- 273- Rupak Mukherjee PhD, Amanda R. Herron BS, Abigail S. Lowry BS, Robert E. Stroud MS, Martha R. Stroud MS, J. Marcus Wharton MD, John S. Ikonomidis MD, PhD, A. Jackson Crumbley III MD, Francis G. Spinale MD, PhD and Michael R. Gold MD, PhD Selective Induction of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Atrial and Ventricular Myocardium in Patients With Atrial Fibrillation .*The American journal of Cardiology* volume 97, issue 4, 2006, 532-537
- 274-Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci.* 2007 Dec;48(3):169-75. Epub 2007 Oct 24. Review.
- 275-Srivastava PK, Dastidar SG, Ray A. Chronic obstructive pulmonary disease: role of matrix metalloproteases and future challenges of drug therapy. *Expert Opin investg Drugs.*2007 Jul;16(7):1069-78.
- 276- Babusyte A, Stravinskaite K, Jeroch J, Lötvall J, Sakalauskas R, Sitkauskienė B. Patterns of airway inflammation and MMP-12 expression in smokers and ex-smokers with COPD. *Respir Res.* 2007 Nov 14;8:81
- 277- Sikkeland LI, Skogstad M, Ovstebo R, Brusletto B, Haug KB, Kongerud J, Eduard W, Kierulf P. Circulating LPS in the blood from BioProtein production workers. *Occup Environ Med.* 2007 Sep 12;
- 278- Lü PY. *Am J cardiol.* 2006 Oct 15;98(8):1012-7. Epub 2006 Aug 22
279. Borkakoti N. Matrix metalloprotease inhibitors: Design from structure. *Biochem Soc Trans* 2004;32(Pt 1):17-20.
280. Peterson JT. Matrix metalloproteinase inhibitor development and the remodeling of drug discovery. *Heart Fail Rev* 2004;9:63-79.
281. Loftus IM, Thompson MM. The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. *Vasc Med* 2002;7:117-33.
282. Axisa B, Loftus IM, Naylor AR, et al. Prospective, randomized, double-blind trial investigating the effect of doxycycline on matrix metalloproteinase expression within atherosclerotic carotid plaques. *Stroke* 2002;33:2858-64.
283. Zempo N, Koyama N, Kenagy RD, Lea HJ, Clowes AW. Regulation of vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:28-33.