



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE
İNHİBİTÖRLERİNİN PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ
ROLLERİ**

**Dr. TUFAN ARUK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2014



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR VE
İNHİBİTÖRLERİNİN PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ
ROLLERİ**

**Dr. TUFAN ARUK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. ABDULLAH ACAR**

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimi sırasında yetişmemde büyük emeği olan kendilerinden pek çok konuda istifade ettiğim başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M.Ufuk ALUÇLU ve tezimin yürütücülüğünü üstlenen her aşamada yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Abdullah ACAR olmak üzere tüm bölüm hocalarıma, laboratuvar çalışmalarının yürütülmesini sağlayan Yrd. Doç. Dr. İbrahim KAPLAN'a,

Birlikte nöbet tuttuğum tüm mesai arkadaşlarıma, tezime katkıları olan arkadaşlarım Dr. Ünal ÖZTÜRK'e ve tabii ki şefim Dr. Süleyman Sadık TURGUT'a, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, babama

Teşekkürlerimi sunarım

Sevgili eşime ve oğluma ...

Tufan ARUK

ŞEKİLLER İNDEKSİ

Şekil 1. Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları.....	6
Şekil 2. Matriks metalloproteinazların genel yapısı	23
Şekil 3. MMP enzimlerinin moleküler yapısı	28
Şekil 4. MMP enzim aktivitesinin düzenlenmesi	30
Şekil 5. MMP'lar için hücre yüzeyi ile ilişkili aktivasyon kaskadı.....	31
Şekil 6. MMP'lerin regülasyonu.	32
Şekil 7. MMP'lerin hücreler arası sinyalleri yönetme mekanizması.....	33
Şekil 8. MMP'lerin etki mekanizmaları	37
Şekil 9. Hastaların cinsiyetlerine göre UPDRS skorları.....	46
Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre MMP-3 değerleri	49
Şekil 11. Hastalık süresi ile MMP-3 arasındaki korelasyon	49
Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre MMP-2 değerleri	51
Şekil 13. Hastalık süresi ile MMP-2 arasındaki korelasyon	51
Şekil 14. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre MMP-9 değerleri	53
Şekil 15. Hastalık süresi ile MMP-9 arasındaki korelasyon	53
Şekil 16. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre TIMP-1 değerleri.....	55
Şekil 17. Hastalık süresi ile TIMP-1 arasındaki korelasyon.....	55
Şekil 18. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre TIMP-2 değerleri.....	57
Şekil 19. Hastalık süresi ile TIMP-2 arasındaki korelasyon.....	57
Şekil 20. Hastalık süresi ile MMP-2/TIMP-2 oranı arasındaki korelasyon	58
Şekil 21. Hastalık süresi ile MMP-9/TIMP-1 oranı arasındaki korelasyon.....	58
Şekil 22. Hastalık süresi ile MMP-3/TIMP-1 oranı arasındaki korelasyon.....	59

TABLÖLER İNDEKSİ

Tablo 1. Parkinsonizm klasifikasyonu	7
Tablo 2. PH’de görülen klinik bulgular.....	8
Tablo 3. Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesi.....	9
Tablo 4. ET ile PH tremoru ayırıcı tanı kriterleri	11
Tablo 5. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri.....	19
Tablo 6. Parkinson hastalığı ile uyumsuz olan atipik bulgular.....	20
Tablo 7. Matriks metalloproteinaz ailesi.....	26
Tablo 8. Metalloproteinazların doğal inhibitörleri	35
Tablo 9. Klinik denemeleri süren 2. kuşak sentetik MMP inhibitörleri	36
Tablo 10. SSS’de Matriks Metalloproteinazlar	39
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri	45
Tablo 13. Olguların ELISA ile ölçülen ortalama MMP ve TIMP değerleri.....	47
Tablo 14. Olguların hesaplanan MMP / TIMP oranları	47
Tablo 15. MMP-3 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması.....	48
Tablo 16. MMP-2 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması.....	50
Tablo 17. MMP-9 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması.....	52
Tablo 18. TIMP-1 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması	54
Tablo 19. TIMP-2 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması.....	56

KISALTMALAR

BG:	Bazal Ganglion
Ca:	Kalsiyum
D :	Dopamin reseptörü
DKB:	Dürtü Kontrol Bozukluğu
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EGF :	Epidermal büyüme faktörü
ELİSA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ENK:	Enkefalin
ESM:	Ekstrasellüler Matriks
ET:	Esansiyel Tremor
FK:	Frontal Korteks
GABA:	Gamma Amino Bütirik Asit
GPe:	Globus Pallidus Eksternus
GPI:	Globus Pallidus İnternus
GPI:	Glikozilfosfatidilinozitol
IL-1:	İnterlökin-1
IL-1 β:	İnterlökin-1 beta
JNKs:	Janus Kinaz Sinyal Dönüştürücü
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
KOMT:	Katekol-O-Metil Transferaz
LC:	Lewy Cisimciği
MAO B:	Monoaminooksidaz B
MAPK:	Mitojen ile aktive edilen protein kinaz
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
MPTP:	1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropiridin
MT MMP:	Membran Tipi Matriks Metalloproteinaz
PCR:	Polimeraz zincirleme tepkimesi

PDGF :	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PET :	Positron Emisyon Tomografi
PGE2:	Prostoglandin E2
PH:	Parkinson Hastalığı
PSP:	Progresif Supranükleer Paralizi
RDB:	REM uykusu davranış bozukluğu
REM:	Rapid Eye Movement
SN:	Substansiya Nigra
SNc:	Substansiya Nigra Pars Kompakta
SNr:	Substansiya Nigra Pars Retikülaris
SPECT:	Single Photon Emisyon Tomografi
SPSS 16.0:	Statistical Package for Social Science for Window's 16.0
SSS:	Santral Sinir Sistemi
STN:	Subtalamik Nukleus
SVH:	Serebrovasküler Hastalık
TACE:	Tümör Nekrozis Faktör α Converting Enzim
TGF- β:	Transforming Growth Faktör- β
TIMP:	Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri
TNF- α:	Tümör Nekrozis Faktör- α
Upa:	Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü
UPDRS:	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
Zn:	Çinko

ÖZET

AMAÇ:

Parkinson hastalığı (PH) tanılı hastalarla yaptığımız bu çalışmayla matriks metalloproteinazlar (MMP-2, MMP-3, MMP-9) ve spesifik doku inhibitörlerinin (Tissue Inhibitors Of Matrix Metalloproteinases, TIMP-1 ve TIMP-2) PH üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçladık. Böylece PH patofizyolojisi ve tedavisine yönelik yeni seçenekler bulmayı hedeflemekteyiz. Sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırılmasıyla; MMP / TIMP değişikliklerinin hastalığın patogenezeine katkıda bulunabileceği, dopaminerjik nöronların ölümünde rolleri olabileceği ihtimali ve sonuçta sinir-koruyucu tedavi için bir aday olarak denenebilecekleri sonucuna ulaşmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroloji polikliniğine Ocak-Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran ve PH tanısı alan 45 hasta ile 41 sağlıklı kontrol grubu alındı. Kontrol grubunu oluşturan katılımcılar, gönüllü hasta yakınları arasından, hasta grubuna yakın yaş ve cinsiyetten seçildi. Çalışma için tüm parkinson hastaları ve kontrol grubunun standart nörolojik muayeneleri uzman nöroloji hekimleri tarafından yapıldı. PH tanısı, İngiltere PH Derneği Beyin Bankası tanı kriterlerine göre konuldu. Hasta ve kontrol grubu venöz kan örnekleri alınıp santrüfuj edilerek, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle MMP-2, 3, 9 ve TIMP-1, 2 serum düzeyleri elde edilebilir kitler kullanılarak üreticinin talimatlarına göre ölçüldü.

BULGULAR:

PH grubu 16 (%35.6)'sı kadın, 29 (%64.4) 'u erkek olmak üzere toplam 45 kişiden kontrol grubu ise 20'si (%48.8) kadın, 21'i (%51.2) erkek olmak üzere 41 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Kontrollere karşılaştırıldığında, hastalarda MMP-3, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük elde edildi ($p<0,05$). MMP-2 ve MMP-3 düzeyleri erkek hastalarda kadın hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek elde edildi ($p<0,05$). Hasta grubunda <55 ve ≥ 55 yaş grupları

arasında MMP ve TIMP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). PH'larda MMP ve TIMP düzeyleri, hastalık süresine göre < 4 yıl veya ≥ 4 yıl olmak üzere 2 grupta incelendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastalık süresi ile MMP düzeyleri arasında zayıf ve negatif, TIMP düzeyleri arasında ise zayıf bir korelasyon elde edildi.

SONUÇ:

Kontrollere göre PH'ların serumlarında ölçülen MMP ve TIMP değerleri düşük elde edildi. MMP-2 ve MMP-3 değerleri kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla oldukça düşük elde edildi. Sonuçta MMP'lerdeki azalmanın, PH'da kadın cinsiyetine eğilimi olduğu düşünülebilir. Tüm bunlara rağmen MMP ve TIMP'lerin PH'da rollerini anlayabilmek, MMP / TIMP değişikliklerinin hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği ihtimalini göstermek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Parkinson Hastalığı, Matriks Metalloproteinazlar, Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri

ABSTRACT

PURPOSE:

In this study on Parkinson's Disease (PD) diagnosed patients; We have aimed to show matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, MMP-9) and Tissue Inhibitors Of Matrix Metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) effects on PD. So that we committed to finding new options for the treatment and pathophysiology of PD. The MMPs / TIMPs changes may be contribute to the pathogenesis of the disease, the possibility that their role in the death of dopaminergic neurons. Consequently we are aiming that they can be tried as a candidate for neuroprotective therapy to compared results with control groups.

MATERIAL AND METHOD:

All of the subjects (including patients and normal controls) were enrolled from the neurology department of Medical Faculty Hospital of Dicle University between january-september 2013. PD group consisted of 45 people and the control group consisted of 41 people who selected from similar age and gender group. All controls and PD patients underwent a standardized neurological examination by neurology specialists, and the clinical diagnosis of PD was established according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria. Venous blood samples that taken from the patient and control groups were centrifuged and derived serum samples. The serum MMP-2, 3, 9 and TIMP-1, 2 levels were measured by ELISA method, by using available kits according to manufacturers instructions.

RESULTS:

PD group was consisted of 16 (%35.6) female, 29 (%64.4) male including 45 people. Control group was consisted of 20 (%48.8) female, 21 (%51.2) male including 41 healthy volunteers. Significant decrease was found in serum MMP-3, TIMP-1 and TIMP-2 level in PD patients compared to controls ($p<0,05$). We found higher MMP-2 and MMP-3 level in male patients when compared to female patients. This difference was statistically significant ($p<0,05$). No difference was found among PD patients between age of <55 and ≥ 55 years. Along with these results, no significant association observed between MMP and TIMP's levels and age at PD

onset and duration of disease having <4 years and ≥ 4 years. However, overall disease duration showed poorly negative correlation with MMP levels and poorly correlation with TIMP's levels.

CONCLUSIONS:

Significantly lower levels of serum MMP's and TIMP's was found in PD patients as compared to controls. This difference in MMP-2 and MMP-3 levels was predominantly seen in females. Thus, it can be argued that decrease in MMP's is sex biased in PD. Consequently the present study must be seen as preliminary and further studies are necessary to establish whether MMP and TIMP expression play a role in the pathogenesis of PD.

KEY WORDS: Parkinson's Disease, Matrix Metalloproteinases, Tissue Inhibitors Of Matrix Metalloproteinases

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİLLER İNDEKSİ.....	ii
TABLolar İNDEKSİ	iii
KISALTMALAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	iv
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi.....	3
2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	3
2.3.Nöropatoloji	4
2.4. Nöroanatomik Mekanizmalar.....	5
2.5.Klinik Özellikler.....	6
2.5.1.Akinezi/Bradikinezi/Hipokinezi:	9
2.5.2.İstirahat Tremoru	10
2.5.3.Rijidite.....	12
2.5.4.Postüral İnstabilite.....	12
2.5.5.Motor Donmalar.....	13
2.5.6.Diğer motor semptomlar	13
2.5.7.Motor dışı semptomlar	15
2.6.Parkinson hastalığı tanısı ve ayırıcı tanısı.....	18
2.7.Parkinson Hastalığının Tedavisi.....	20
2.8. Matriks Metalloproteinazlar.....	21
2.8.1.Matriks metalloproteinaz sınıflandırılması.....	23
2.8.2.Matriks Metalloproteinazların Yapısı	26
2.8.3 Matriks Metalloproteinaz Aktivitesinin Düzenlenmesi	28
2.8.4. Metalloproteinazların Regülasyonu	31
2.8.5 Metalloproteinazların Spesifik Doku İnhibitörleri (TIMP).....	33

2.8.6. Santral Sinir Sistemi ve Metalloproteinazlar	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışma Grubu.....	43
3.2. Yapılan İncelemeler ve Çalışma Prensipleri.....	43
3.3. İstatistiksel değerlendirme	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR.....	68
8. EKLER.....	81

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin neden olduğu substansiya nigra (SN) bulunan dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ile giden motor ve nonmotor semptom ve bulgularla tanımlanabilecek yıkıcı bir nörodejeneratif hastalıktır (1).

Hastalık daha çok ileri yaşlarda görülen; tremor, rijidite, akinezi, postural reflekslerde kayıp, immobilité ve düşmelerle karakterize nörodejeneratif bir tabloyla karşımıza çıkar (2). Prevalans çalışmaları yıllık insidansını 16-19/100.000 ve sıklığını ise 65 yaş üstü popülasyonda %1-5 olarak belirtmektedir (3). PH'nın patofizyolojisindeki temel olay corpus striatum ve SN'deki dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği (LC) olarak adlandırılan sitoplazmik agregatların birikimidir (4).

Klinik olarak tanımlanmasından bu yana neredeyse iki yüzyıl kadar zaman geçmiş olmasına rağmen hastalığın etiyojisi halen net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Günümüze kadar PH ile ilgili elde edilen veriler, hastalığın oluşmasında tek bir nedenden çok multifaktöriyel bir etiyojiiyi işaret etmektedir. Belli çevresel faktörlere karşı genetik yatkınlığı olan bireylerde, maruz kalınan çevresel faktörlerin kliniği ortaya çıkardığı düşünülebilir. Yaşla birlikte hastalığın prevalansındaki artış, etiyojide sadece genetik ve çevresel faktörlerin değil aynı zamanda beyin yaşlanmasının da etkili olabileceğini düşündürmektedir (5,6).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstrasellüler matriks (ESM) bileşenlerini yıkıma uğratan 23 adetten fazla endoproteinazı içeren çinko (Zn) ve kalsiyum (Ca) bağımlı nötral endopeptidaz ailesidir. Makrofaj ve lenfositler başta olmak üzere birçok hücre grubu tarafından sentezlenirler. Kan-beyin bariyeri (KBB) yıkımı, lökosit infiltrasyonu, demyelinizasyon, aksonal hasar ve astrogliozise neden olurlar. MMP'lerin nörojenik inflamasyona KBB hasarı ile katkıda bulunduğu düşünülmektedir (7-9). MMP 'ler masif doku harabiyeti için önemli bir potansiyele sahip olup sentezlenme, salgılanma ve aktivasyonları sıkı bir şekilde düzenlenir (10). MMP'ler spesifik doku inhibitörleriyle (Tissue Inhibitors of Matrix

Metalloproteinases, TIMPs) inhibe olurlar. TIMP'ler, MMP'lere irreversibl ve non-kovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TIMP'ler; MMP enzim aktivitesini ve MMP / TIMP dengesini sıkı kontrol altında tutarlar (10, 11).

MMP'lerin rol oynadığı patolojik olaylar arasında kanser ve ateroskleroz başta olmak üzere artrit, nefrit, ülser, peridontal hastalık, multipl skleroz, serebrovasküler hastalık (SVH), Alzheimer hastalığı, PH ve amfizemi (11). MMP'lerin 17 üyesi yetişkin santral sinir sistemi (SSS)'de tespit edilmiş olup, bunların artışı birçok nörolojik hastalık ve travmayla ilişkilendirilmiştir (12). MMP'lerin SSS'de bazı faydalı aktiviteleri de vardır. Örneğin anjiogenezis, myelinogenezis, aksonal büyüme, haberleşme, onarım, inflamasyonun sonlandırılması, nöronal prekürsörlerin istenilen bölgeye migrasyonu gibi aktivitelerde de rol oynamaktadırlar (13). Bu amaçla yapılan çalışmalar SSS'de MMP / TIMP değişikliklerinin SSS hastalıklarının patogeneze katkıda bulunabileceği ihtimalini güçlendirmektedir (14).

Çalışmamızda MMP / TIMP değişiklikleri ile PH arasında, birçok SSS hastalığında olduğu gibi bir ilişkinin mümkün olabileceğini göstermeyi amaçladık. Böylece PH patofizyolojisi ve belki de tedavisine yönelik yeni seçenekler bulmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi

İlk kez 1817’de İngiliz hekim James Parkinson tarafından shaking palsy- (titrek felç) adıyla tanımlanan hastalık Marshall Hall tarafından 1841 yılında ‘‘Paralysis Agitans’’ olarak adlandırılmıştır (15). 1937’de bir Fransız hekim olan Jean Marie Charcot rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri tanımlamış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (16). Parkinson’un tıp tarihinde dönüm noktası olan yazısından ancak 100 yıl sonra hastalıkla ilişkili olarak SN’deki dopamin içeren hücrelerde kayıp olduğu anlaşılmıştır. İlk olarak, 1960 da Ehringer ve Hornykiewicz Parkinson hastalarının striatumunda dopamin eksikliğini bildirdiler (16, 17).

2.2. İnsidans, Epidemiyoloji ve Etiyoloji

PH, parkinsonizmli hastaların %80’ini oluşturur. PH, nörodejeneratif hastalıklar içinde Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen hastalıktır. Son yıllarda PH’nin etyopatogeneze ilişkin bilgiler özellikle genetik formlarının ve patojenik mutasyonlarının belirlenmesi ile artış gösterdi (18,19). Mevcut çalışmalar incelendiğinde insidans rakamları tüm yaş grupları için de 4,5/100.000 ile 9/100.000 arasında değişmektedir. PH insidansının en önemli belirteci yaştır. Yapılan tüm çalışmalarda PH 50 yaş altında oldukça nadir görülmektedir. PH insidansı çoğu toplumda erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksektir (18). PH’ya yaşam boyu yakalanma riski kadınlarda %1,3 ve erkeklerde %2 olarak bildirilmiştir (19).

PH genel olarak siyah ırkta daha az gözlenirken en sık beyaz ırkta görülmektedir. Coęrafi farklılıklar, çevresel nedenler (kuyu suyu, endüstriyel kimyasallar, herbisit ve pestisitler, ağır metaller) ve kırsal kesimde yaşamının da PH ile pozitif yönde ilişkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (20). Diyetin hastalık etyopatogenezindeki yerini belirlemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Bunların çoğu yetersiz antioksidan alımı üzerine kuruludur. Bu çalışmaların sonuçları birbirinden farklı olmakla beraber, Hollanda’da yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında E vitamini alımının daha düşük olduğu saptanmıştır (21). Bununla birlikte birçok prevelans

çalışmasında kafein ve sigara tüketimiyle PH gelişmesi ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir. Kafeinin adenosin reseptör antagonisti gibi, tütünün ise Monoaminooksidaz-B (MAO-B) enziminin düzeyini azaltarak etki ettiği sanılmaktadır (22). PH için risk faktörlerini demografik olarak, erkek cinsiyet, kafa travması, duygusal stres, ileri yaş, beyaz ırk, ailede PH öyküsünün olması, kişisel özellik (utangaçlık, risk almamak); çevresel olarak ise pestisitler, karbon monoksit, kuyu suyu içmek, kırsal kesimde yaşamak, endüstriyel ajanlara maruziyet, metaller (mangan, civa, demir) olarak sıralayabiliriz (22, 23).

2.3.Nöropatoloji

PH'nın temel nöropatolojik özelliği Substansiya nigra pars kompaktadaki (SNc) melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de LC olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak 'ubiquitin' denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı olarak tanımlanabilir (24,25). Lewy cisimcikleri ilk kez 1912 yılında Alman patolog Lewy tarafından tanımlanmıştır. Lewy cisimcikleri alfa sinüklein, ubiquitin, parkin, ısı şok proteinleri, hiperfosforile nörofilament proteinleri gibi yapıları içerebilirler (26,27). Lewy cisimciklerinin SN ile sınırlı olmadığı ve lokus sereleus, Meynert'in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus, olfaktor traktus, pedunkulopontin nukleus, rafe nukleus, parasempatik ve sempatik postganglionik nöronlar, serebral korteks, amigdala, medulla spinalis, vertebral sempatik ganglionlar, gastrointestinal traktus, kalp, adrenal bez gibi yapılarda da yer aldıkları gösterilmiştir (28). LC, PH'ya spesifik olmayıp multisistem atrofi, progressif supranükleer felç, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalitte de tespit edilmiştir (26).

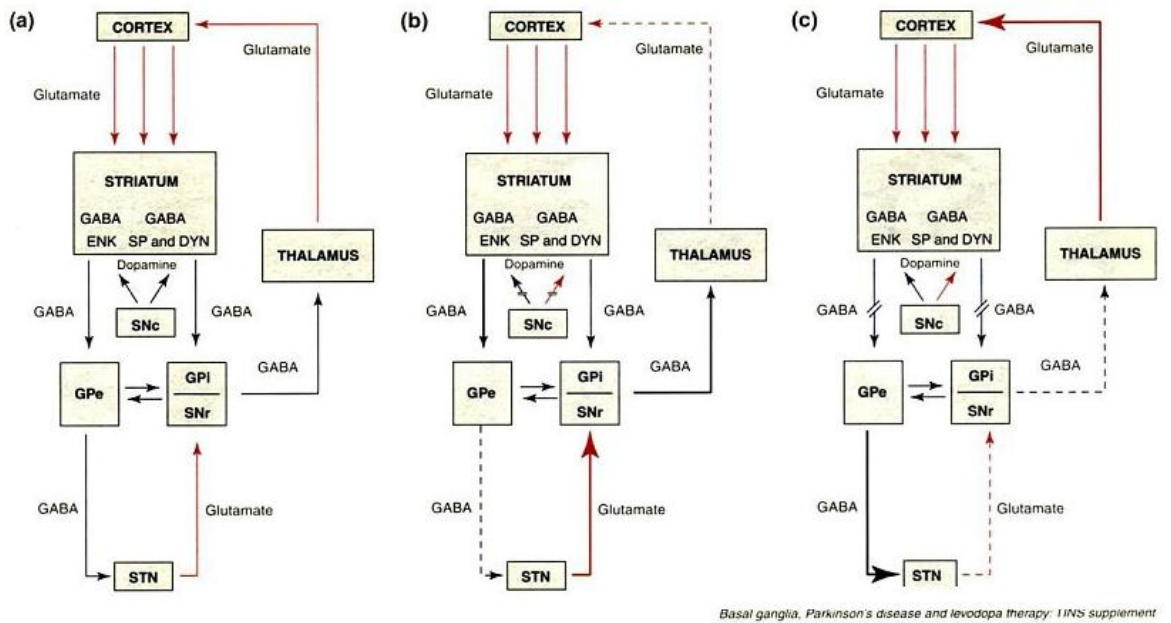
Son yıllardaki patolojik çalışmalar, LC birikiminin alt beyin sapında başladığını ve ilerleyerek beyin sapının yaygın olarak tutulmasından sonra mezensefalondaki SN'ye ulaştığını tanımlamıştır. Braak ve arkadaşları LC'nin dağılımını temel alan 6 evreli bir patolojik sınıflama öne sürmüşlerdir. Braak patolojik sınıflamasına göre LC, ilk olarak dorsal vagal nukleus ve olfaktor sistemde oluşur ve yavaş bir şekilde beyin sapı, diensefalon ve serebral kortekse doğru ilerler. Bu lezyonlar PH'nın nonmotor semptomlarından sorumludur (28,29).

2.4. Nöroanatomik Mekanizmalar

Bazal ganglionlar (BG); serebral korteks, talamus ve beyin sapı ile bağlantıları olan serebral hemisferin ventromedialinde yerleşmiş subkortikal nükleuslardır (30). En önemli olan BG yapıları kaudat nükleus, putamen, globus pallidus (eksternus ve internus), SN (pars kompakta ve pars retikularis) ve subtalamik nükleustur (31). BG'leri oluşturan bu yapılar arasında skeleto-motor, okulomotor, assosiyatif ve limbik devreler olarak adlandırılan birbirinden bağımsız, organize devreler bulunmaktadır. Her biri serebral korteksin farklı bölgelerinden bilgi alan bu devreler, BG'ler içerisindeki farklı bağlantı yollarını izledikten sonra talamus üzerinden tekrar girdi aldıkları kortikal bölgeye bilgi yollarlar (32).

BG'lerin giriş kapısını oluşturan kaudat çekirdek ve putamenden oluşan striatum ile çıkış kapısını oluşturan globus pallidus internus (Gpi) ve substansiya nigra pars retikularis (SNr) arasında direkt ve indirekt olmak üzere iki yol vardır (32). BG'lerin afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (FK) (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral FK) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lere giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nükleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'lerde işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları GPi ve SNr'dır. BG'lerin efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nükleusa gider. Direkt yol korteksin aktivitesini artırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG'ler içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani GPi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nükleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Direkt yol GABA Amino Bütirik Asid (GABA)'erjiktir (inhibe edici) ve nöropeptid olarak taşıkinin (Substans P/dinorfin) içerir. Hücre gövdelerinde esas olarak dopamin bir (D1) reseptörü vardır. Direkt yol SN ve globus pallidusun internal segmentini innerve eder. İndirekt yolda GABA üzerinden, nöropeptid olarak enkefalinleri (ENK) içerir. Hücre gövdelerinde dopamin iki (D2) reseptörlerini bulundurur. Globus pallidusun eksternal segmentini innerve eder. Dopamin D1 tipindeki reseptörlere

bağlandığında uyarıcı, D2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda artırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. PH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. BG'den talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. Bu da parkinsoniyen belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (33-35) (şekil-1).



Şekil 1. a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, b) SNc'deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması, c) Striatum GABAergic nöronlarının hasarı (35)

2.5. Klinik Özellikler

Hipokinetik hareket bozukluklarının prototipi ve en sık görüleni parkinsonizm tablosudur. Parkinsonizm, altı adet kardinal belirtinin değişik kombinasyonları ile tanımlanır. Bu bulgular; istirahat tremoru, akinezi / bradikinezi /hipokinezi, rijidite, postüral instabilite, motor donmalar ve vücutta fleksiyon postürüdür. Parkinsonizm tanısı için bu kardinal belirtilerden en az ikisi (birinin bradikinezi olması şartı ile) gerekir. Bu durumda tanı sadece klinik bulgulara bağlı olup, sendromu oluşturan tüm kardinal belirtilerin muayenede dikkatle tespiti gerekir (36). Bu bulgulara; monoton bir ses ile konuşma, sebore, yutma problemleri, ağızda

salya birikmesi, depresyon, anksiyete, pareteziler, kas-eklem ağrıları, cinsel fonksiyon bozuklukları, otonomik bozukluklar, palmomental refleks, emme refleksi, çene refleksinde artma, glabellar reflekste artma eklenebilir. PH’ de klinik bulgular gelişmeden önce, patolojik değişim yıllar önce başlayabilir. Hastalığın ana belirtileri oluşmadan çabuk yorulma, halsizlik, kişilik değişiklikleri, uyku problemleri, koku almada azalma gözlenebilir (37). Parkinsonizm nedenleri klasik olarak primer (PH), sekonder, Parkinson-artı sendromları ve heredodejeneratif hastalıklar şeklinde dört ana kategoride değerlendirilir (Tablo 1) (15).

Tablo 1. Parkinsonizm klasifikasyonu (15)

Primer Parkinsonizm	Sekonder Parkinsonizm	Parkinson artı sendromlar	Heredodejeneratif
-Parkinson Hastalığı -Juvenil Parkinson Hastalığı	-İnfeksiyöz -İlaçlar -Toksinler -Vasküler -Travma -Metabolik -Strüktürel	-Progresifsupranükleer paralizi (PSP) -Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon -Multisistem Atrofiler (MSA) -Guam’ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi -Parkinsonizm-primer demans kompleksi	-Huntington hastalığı -Wilson Hastalığı -Hallervorden- Spatz hastalığı -Familyal Olivopontoserebellar atrofi - Fahr Hastalığı -Seroid-lipofuksinoz -Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı -Otozomal dominant serebellar ataksiler

PH'de görülen klinik bulgular kardinal bulgular ve sekonder bulgular olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 2) (36).

Tablo 2. PH'de görülen klinik bulgular (36)

A. Kardinal Bulgular	B.Sekonder Bulgular	
*Rijidite *Akinezi / Bradikinezi *İstirahat tremoru *Postüral instabilite *Donma fenomeni *Fleksiyon Postürü	Sensoriyel *Kramplar *Ağrı/Paresteziler *Dizartri	Kognitif/Nöropsikiyatri *Anksiyete *Bradifireni *Uyku Bozukluğu *Depresyon *Demans
	Muskuloskelatal Sistem *Kompresyon Nöropatileri *Distoni *Kifoskolyoz	Kranial sinir /Fasial *Bulanık görüntü *Meyerson bulgusu *Disfaji *Maske yüz *Olfaktör disfonksiyon *Siyalore
	Otonomik Semptomlar *Konstipasyon *Ortostatik Hipotansiyon *Aşırı Terleme *Seksüel/ Üriner Disfonksiyon	

İlk semptom tipik olarak bir ekstremitede tek taraflı başlar. Hastalık ilerledikçe karşı ekstremitelerde de semptomlar ortaya çıkar. Hastaların büyük çoğunluğunda, hastalığın seyri boyunca ilk semptomun başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere, asimetrik tutulum korunur. Hastalığın seyri her hastada farklıdır. Çeşitli gözlemlere dayanarak tremorla başlayan PH, bradikinezi ile başlayanlara göre daha yavaş seyir gösterir. Benzer şekilde genç yaşlarda başlayan hastalık, ileri yaşlarda başlayanlara göre daha yavaş seyirlidir. Tablo 3'de hastalık semptomlarının zaman içindeki ilerlemesini yansıtan Değiştirilmiş Hoehn-Yahr PH Evrelendirme Ölçeği görülmektedir (27,36).

Tablo 3. Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesi (27)

Evre 0	Hastalık bulgusu yok
Evre 1	Tek taraflı belirtiler
Evre 1.5	Tek taraflı ve aksiyel tutulum
Evre 2	İki yanlı belirtiler, denge problemi yok
Evre 2.5	Bilateral tutulum, çekme testinde toparlanıyor
Evre 3	Dengede etkilenme. Hafif-orta iki yanlı tutulum, Fiziksel olarak bağımsız
Evre 4	Ağır özürllük, ancak halen yardımsız yürüyebilir ve ayakta durabilir
Evre 5	Yardım almazsa tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı

Değiştirilmiş Hoehn-Yahr Ölçeğindeki 1 ve 2. evreler PH'da erken evreler olarak kabul edilir. Bu evrelerdeki hastalar antiparkinson ilaçlardan yarar görürler, günlük işlerinde bağımsızdırlar. Bir çok hasta 2. evrede senelerce kalabilir. Hastalığın ilerlediği 3.evreye ulaşan hastalarda semptomların şiddetinin artmasının yanı sıra, postüral reflekslerin bozulması sonucunda da düşmeler başlar. Semptomların daha da ağırlaşmış olduğu 4. evredeki hastalar en basit işlerde dahi başkalarının yardımına ihtiyaç duyarlar. Terminal dönem olan 5. evrede ise tamamen yatağa bağımlı duruma gelirler, artık tamamen pasif ve apatiktirler. Hastaların kognitif durumları, günlük yaşam aktiviteleri ve motor semptomları PH için özel oluşturulmuş standart ölçekler (Ör: Birleşik PH Değerlendirme Ölçeği; (BPHDÖ) (EK-1) kullanılarak değerlendirilebilir (36,38-40).

2.5.1.Akinezi/Bradikinezi/Hipokinezi:

Çoğu kez birbirleriyle eş anlamda kullanılan, ancak anlam ve fizyolojik köken olarak farklı olan bu terimler genel olarak hareketin azlığını tanımlar. Akinezi hareketin kaybı veya fakirleşmesi anlamındadır. Tipik olarak otomatik yapılan göz kırpmaya, yutkunmaya gibi hareketlerin normal sayısında azalma şeklindedir. Bradikinezi ve hipokinezi terimleri ise sırasıyla hareketin hızının yavaşlamasını ve amplitüdünün azalmasını tanımlar, çoğu kez birlikte görülürler (39).

Bradikinezi kendini tüm vücut hareketlerinde yavaşlık ve beceri gerektiren ince hareketlerde bozuklukla gösterir. PH'de bazal ganglia disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur. Bu belirtiler yüz bölgesinde hipomimi (maske yüz), hipofoni, monoton ve kısık sesle konuşma (aprozodi), çenede açılma ve bazen spontan salya akması; göz kırpmada yavaşlık ve azalma şeklindedir. Gövdede bradikinezi anamnezde oturulan yerlerden kalkmada, yatakta dönmede zorluk gibi belirtiler, muayenede omuz kaldırmada yavaşlık ve azalma gibi bulgularla kendini gösterir. Ekstremitelerde ise tüm istemli kol ve bacak hareketlerinde, spontan mimiklerde azalma, yavaşlama, yazı yazmada küçülme (mikrografi), günlük aletleri kullanma gibi ince hareketlerde ve ayak hareketlerinde çoğunlukla yürümeye yansıyan yavaşlık-bozulma şeklinde görülür. Bradikinezi kendisini en iyi yürümede gösterir. Yürürken kolları sallamada azalma, adım uzunluğunun ve yüksekliğinin azalması, sürükleyerek küçük adımlarla yürüme gibi bulgularla muayenede tespit edilir. Bradikinezinin sebebi, globus pallidustaki inhibitör dopaminerjik uyarıların azalması sonucu talamusun ventrolateral nükleusundaki nöronların inhibisyonunda artış ve motor korteksteki nöronların stimulusundaki kayıptır (36).

PH'ında diğer motor belirtiler gibi mutlaka bir vücut yarısında, yani asimetrik olarak başlar ve hep asimetrik ilerler, buna karşın diğer parkinsonizm nedenlerinde sıklıkla simetrik bulunuşu ayırıcı tanıda yardımcıdır (41).

2.5.2.İstirahat Tremoru

Parkinsonizmin tanımlayıcı değerdeki diğer bir kardinal bulgusu aslında hiperkinetik bir fenomen olan istirahat tremorudur. Hastaların yaklaşık % 75-80'inde istirahat tremoru ortaya çıkar ve sıklıkla ilk semptomdur. Yaklaşık %20 hastada hastalığın hiçbir evresinde tremor görülmez (36).

Hemen her zaman ekstremitelerin distalinde belirgin olan 4-6 Hz frekansındaki bu tremor; dudaklar, çene ve dilde de istirahat pozisyonunda görülebilir. Başta çok nadirdir. Eğer izlenirse, varlığı daha çok esansiyel veya serebellar tremoru düşündürmelidir. En sık ve tipik formunda ellerde hap yapma şeklinde parmakların ritmik fleksiyon-ekstansiyon-opozisyon hareketleri ve / veya el bileğinin supinasyon-pronasyon hareketleri ile karakterizedir. Alt ekstremitelerde üst

ekstremitelere göre daha nadirdir. Bunların hepsi istirahatte belirgin olup, aksiyonla kaybolur. Diğer tüm tremorlarda olduğu gibi stres altında, heyecanla, mental aktivite ile ve başka bir vücut bölgesindeki hareket veya yürüme sırasında artar veya belirsizse ortaya çıkabilir (36, 38-40).

İstirahat tremoru PH için tipik olmakla beraber postüral formda da görülebilir. Bu durum muayenede istirahatteki tremorun postür oluşturmak üzere harekete başlandığında geçmesi ve postür oluşturduktan birkaç saniye sonra (bazen bu süre bir dakikaya kadar uzayabilir) tekrar ve aynı frekansta ortaya çıkmasıdır (re-emergent veya response tremor). Oysa, esansiyel tremorlu (ET) hastalarda kollar ileri uzatılınca postüral tremor gecikme olmadan hemen ortaya çıkar.

PH'ında istirahat ve postüral tremorlara ilave olarak hareket sırasında bazen hareketi etkileyebilecek derecede aksiyon tremoru da görülebilir. Bu özelliklerin varlığında ET'la ayırıcı tanı sorun oluşturabilir. Her iki hastalığa ait diğer tipik bulguların varlığıyla veya gerektiğinde tremor analiziyle tanı konabilir (Tablo 4) (36).

Tablo 4. ET ile PH tremoru ayırıcı tanı kriterleri (36)

Kriterler	PH	ET
Aile öyküsü	yok	+++
Baş ve ses tremoru	yok	+++
Alkole yanıt	yok	++
Başlangıç süresi	kısa	uzun
İstirahat tremoru	+++	+/-
L-dopaya duyarlılık	++	yok
Hareketle supresyon	var	yok
Bacak tremoru	+++	+/-
Tek taraflı tremor	+++	+

2.5.3.Rijidite

Agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kas tonusunun artmasıdır. Hastaların % 89-99’unda rijidite gelişir. Ekstremiteler kadar aksiyel kasları da etkileyen rijidite de bradikinezi ve tremor gibi unilateral başlar ve hastalık ilerledikçe karşı beden yarısında da saptanır. Muayenede pasif hareketlere karşı gelişmiş bir direnç olarak değerlendirilir. Genellikle hastaların el bileklerinde daha belirgin olarak hissedilir. Karşı ekstremitenin istemli bir hareketi sırasında mevcut olan rijiditenin şiddeti artar veya saptanmamış olan rijidite ortaya çıkarılabilir (senkinetik rijidite; Froment belirtisi). Çarkların işlemesine benzetilen dişli çark fenomeni, tremorun bulunduğu ekstremitelerde saptanır. Başlangıçta çoğu kez hastalar rijiditeyi hissetmezler. Hastalar rijiditeyi ekstremitelerde, boyunda, bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik veya kasılma şeklinde tanımlayabilir (26,30,36,42). Rijidite, ağrıyla ilişkili olabilir ve ağrılı omuz PH’nın en sık başlangıç belirtilerinden biridir. Bu durumda hastalara artrit, bursit veya rotator kaf yırtığı gibi yanlış tanımlar konulabilir (42). Çok sayıda Parkinson hastasında rijiditenin etkisiyle, sırtta öne doğru eğik postür gelişir. Önceleri hafif düzeyde olan antefleksiyon postürü, hastalık ilerledikçe kifoza dönüşür. Aksiyel kaslardaki rijidite daha seyrek olarak “kamptokormi” adı verilen belden ileri derecede öne eğikliğe neden olabilir. Kamptokormisi olan hastalar yatağa sırt üstü uzanabilirler, yani omurga deformitesi söz konusu değildir (42). Kimi hasta skolyoza bağlı olarak otururken bir yana doğru eğik durur. Postürdeki diğer bir özellik, bir veya her iki kolunu dirsekten ve bacaklarını dizlerden bükme eğilimidir. Bunların yanı sıra, hastalarda ulnar deviasyon, distal falangeal eklemlerde fleksiyon şeklinde el ve ayak deformiteleri sıktır (36).

2.5.4.Postüral İnstabilite

PH’da en fazla özürülük yapan ve tedavisi en güç olan semptomlardan biridir. Belirtilerin bilateral olduğu 2. hastalık evresinden, hastanın yatağa bağımlı hale geldiği 5. evreye geçiş basamaklarından özürülük açısından en önemli rolü oynar (15). Postüral reflekslerin kaybı parkinsonizmde yürümede donmalar ile beraber en sık düşme nedenidir. Klinikte çekme testi ile tespit edilir. Hastayı omuzlarından çekme ile normalde bir-iki adımda sağlanan dengenin daha çoklu

adımlamayla sağlanması veya hiç yapılamaması postüral instabilitenin derecesini belirler. PH'nın geç bulgusu olması nedeniyle, daha erken görüldüğü Parkinson-artı sendromları ve vasküler parkinsonizm gibi sekonder nedenlerden ayırıcı tanıda yardımcı olur. Postüral instabilite fleksiyon postürü ile birleştiğinde çekim merkezi vücudun önüne düştüğü için, özellikle yokuş aşağı yürümeye kendini gösteren öne doğru giderek hızlanmaya (festinasyon) neden olur. Bu da şiddetli olduğunda ve donmalar eşlik ediyorsa düşme riskini artırır (38).

2.5.5.Motor Donmalar

PH ve diğer parkinsonizm nedenlerine bağlı olarak ortaya çıkan motor donma aslında akinezinin bir formu olarak kabul edilebilir. Genelde yürüme ile ilgili olarak bacaklarda görülmekle beraber bazen üst ekstremitelerde veya konuşmada da olabilir. Klinikte sıklıkla yürüme başlangıcında, dönüşlerde, dar aralıklardan geçişlerde veya hedefe yaklaşma sırasında ortaya çıkar. Hasta genellikle bazı hilelerle bunun üstesinden gelmeyi öğrenir. Baston ucu veya zemindeki döşeme çizgileri gibi objelerin üzerinden atlayarak yürümek, komutla adımlamak, yerinde sallanmak şeklinde olan bu manevralar donma fenomenini çözmek amacıyla fizik tedavi yöntemi olarak da kullanılabilir. Motor donmalar PH seyrinde, özellikle ileri dönemde görülebilir. Buna karşın çok daha sıklıkla ve erken olarak atipik parkinsonizm tablolarında (vasküler parkinsonizm, parkinson-artı sendromları) görülür, bu zamansal özellik ayırıcı tanıda yardımcı olur. (38-40).

2.5.6.Diğer motor semptomlar

Yürüme bozukluğu: PH'de yürüme paterni hastalığın değişik evrelerinde farklı olduğu gibi, her hastada değişik derecede etkilenir. Tipik olarak, hastalar ufak adımlı, yavaş ve ayaklarını sürüyerek yürürler. İlk yıllarda, yürürken bir kolda assosiye hareketlerin azalması dışında yürüme hızı, adım mesafeleri ve dönüşler normaldir. Birçok hastada diğer semptomlar ilerlerken, yürüme paterni yıllarca bu şekilde kalabilir. Hastalık ilerledikçe, öne eğik postürdeki hastalarda ayakları sürüyerek hipokinetik yürüme gelişir ve adım mesafeleri kısalmıştır. Bu evredeki hastalar aynı anda iki işi yapamadıkları için yürürken konuşmaları

gerekince durmak zorunda kalabilirler. Dönüşler yavaşlamış, çok adımlı ve blok şeklindedir. Asosiy kol hareketleri ilk semptomun başladığı tarafta belirgin olmak üzere bilateral azalmıştır. İleri evredeki hastalarda değişik özellikte yürüme bozuklukları ortaya çıkar. Kimisi öne eğik halde ve küçük adımlarla kontrolsüz bir şekilde koşarcasına hızlanır ve bunun sonucunda öne doğru düşerek yaralanabilir. Donma durumunda (kilitlenme, motor bloklar) hasta düzgün biçimde yürürken aniden ayakları yere yapışmış gibi kalır. Özellikle yürüme başlangıcında veya kapı eşiği gibi dar mekanlarda ya da dönüşler sırasında donma olur. Donmalar ağır olduğu takdirde dengeyi bozarak düşmeye yol açabilir (36)

Konuşma bozukluğu: Genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Hastalarda hipofonik ve hipokinetik bir dizartri (dizartrofon), yani ses volümünün düşük olduğu monoton bir konuşma bozukluğu gelişir. Bazılarında kelimeler arasında alışılmış aralar yoktur ve kelimeler iç içe girermişçesine konuşma anlaşılmaz hale gelebilir. Daha ender görülen bir konuşma sorunu ise “palilali” olup, bu durumda belli bir hecenin kelimenin ortasında ya da sonunda birçok kez tekrar edilmesi söz konusudur (36).

Disfaji: Nadir ve genelde ileri evrelerde görülebilir. Muhtemelen yutma kaslarının bradikinezisine bağlı olduğu düşünülür. Hem yutma hızı hem çiğneme etkilendiği için yemekler boğazda birikebilir. Sonuçta aspirasyon pnömonisine yol açma riski taşınması bakımından önemlidir (36).

Distoni: Erken yaşlarda başlayanlarda, özellikle de genetik geçişli Parkinson sendromlarında distoni ilk semptom olabilir. En sık bir ayakta inversiyon, ayak veya el parmaklarında fleksiyon şeklindedir. Nadiren blefarospazm veya servikal distoni gözlenir. Ayrıca, levodopan yan etkilerinden birisinin distoni olması nedeniyle anamnez alırken tedavi ilişkisi sorgulanmalıdır (38).

Okülomotor işlev bozukluğu: PH’de göz küresi hareketleri Parkinson-artı sendromlara kıyasla genellikle korunmuştur. Ancak, zaman içinde hastaların çoğunda konjuge yukarı bakış sınırlı hale gelir. Vertikal aşağı bakış normal olup, sakkadik hareketlerde yavaşlama görülebilir. Yukarıda da belirtildiği üzere,

hastalarda göz kırpmaya sayısı azalır. Ek olarak, hastanın alınına çekiçle ardarda vurulduğu zaman, göz kırpmasının devam ettiği dikkati çeker, yani glabella refleksi pozitifdir (Myerson belirtisi) (39).

2.5.7.Motor dışı semptomlar

PH'da motor semptomlara ek olarak, çeşitli motor olmayan semptomlar da görülebilir. Bunlar başlıca duysal, otonom ve psikiyatrik özelliklerdedir. Bu sorunlar motor semptomlardan daha şiddetli olduğu takdirde, hastaların önde gelen yakınmalarını oluştururlar (43).

A) Duysal semptomlar

Ağrı ve parestezi : PH'nin en erken klinik belirtisi olabilen ağrı, ilk semptomun başladığı ekstremitelerde tanımlanabilir. Ağrılar hastalığın kendisine, rijidite, akinezi veya distoniye bağlı olabilir. PH'na bağlı ağrılar sıklıkla dopaminerjik ilaçlarla düzelir. Levodopa kullanan ve doz sonu kötüleşmesi gelişmiş olan hastalarda, kapalı dönemlerde ağır motor semptomların yanı sıra, vücutta çok şiddetli ağrılar olabilmektedir. Nitekim bu hastalarda levodopa verildiğinde diğer PH belirtilerinin düzelmesiyle birlikte ağrılar da ortadan kalkar. Parkinson hastalarında, motor defisitlerin şiddetiyle ilişkisiz olarak uyuşma, yanma veya karıncalanma hissi şeklinde pareteziler de tanımlanabilir. Hastalar el ve / veya ayaklarında üşüme hissinden yakınır, yaz-kış eldiven ve kalın çoraplar giyme gereksinimi duyarlar. Bu yakınmalar uygun dozlardaki PH ilaçları ile genellikle düzelir (36,43).

B) Otonom Semptomlar

Nörodejeneratif sürecin otonom sinir sistemini de etkilemesi sonucunda Parkinson hastalarında çeşitli otonom bozukluklar ortaya çıkabilir.

i) Ortostatik (postural) hipotansiyon : Bir çok Parkinson hastasında kan basıncı normaldir. Bununla birlikte, özellikle ileri evrelerde, nörodejeneratif süreç kalp ve kan damarlarının çalışmasını düzenleyen otonom sistemi de etkilediğinde, hastalar hızla ayağa kalktıklarında ortostatik hipotansiyon ortaya çıkar. Ayrıca dopaminerjik ilaçların da ortostatik hipotansiyona yol açabileceği unutulmamalıdır (43).

ii) Üriner inkontinans, noktüri : İleri evrelerde noktüri, pollaküri, acil inkontinans görülebilir. Ağır mesane işlev bozuklukları söz konusu olursa; erkekte prostat, kadında idrar yolu enfeksiyonu veya düşük mesane görülebilir (36,43).

iii) Siyalore : İleri evrelerde siktir. Tükürük bezlerinin çalışmasını düzenleyen parasempatik sinir sisteminin aşırı çalışmasına bağlıdır. Bu yakınma hastaya verdiği rahatsızlık hissinin yanı sıra, konuşmanın anlaşılabilirliğini de bozabilir (36,43).

iv) Aşırı terleme: Ter bezlerinin kontrolünün zayıflaması sonucu ortaya çıkar. Tedavinin yetersiz olduğu hastalarda daha sık ortaya çıkar (36,43).

C) Nöropsikiyatrik İşlev Bozuklukları

i) Depresyon : Hastaların %40-60'ında, hastalığın herhangi bir döneminde depresyon görülür. Motor semptomlara eklenen durgunluk, iştahsızlık veya uykusuzluk gibi belirtilerle şekillenen depresyon hastalarda yaşam kalitesini daha da düşürür. Sıklıkla anhedoni, insiyatif kaybı, anksiyete veya panik ataklarla birlikte. Bu durum bradikinezinin daha şiddetli olduğu izlenimi oluşturur (36).

ii) Psikoz : PH tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar özellikle yaşlı ve kognitif yıkımı olan hastalarda halüsinasyonlara yol açabilir. Halüsinasyonlar sıklıkla hareket eden insan veya hayvan grupları şeklinde görsel özelliktedir. Seyrek olarak işitsel veya

taktil özellikte de olabilir. Zamanla içgörü de kaybolur. Hezeyanlar daha çok paranoid özellikte olup, hasta yakınlarını da olumsuz etkiler. Psikotik semptomlara en sık dopamin agonistleri yol açabilmektedir (36).

iii) Demans : PH'nin erken evrelerinde mental durum sıklıkla normaldir. İleri dönemlerde özellikle ileri yaşlardaki hastaların %30-40'ında kognitif işlevlerde bozulma ortaya çıkar. Normal yaşlılarına göre PH'de iki-üç misli daha sık demans gelişir. Muayenede ve nöropsikolojik testlerde dikkat ve bellek bozuklukları, yönetsel işlevlerde bozulma, zihin karışıklığı, vizuospasial bozukluk, düşünmede ve soruları yanıtlamada yavaşlama (bradifreni) saptanır. PH demansı hiç bir zaman Alzheimer hastalığındaki kadar ağır düzeyde değildir (36).

iv) Uyku bozuklukları : Hastalarının bir çoğunda, özellikle ileri evrelerde uyku sorunları ortaya çıkar. Uykuya dalma güçlüğü ve / veya sık uyanma şeklindeki uykusuzluğun pek çok nedeni vardır. Hastaların bradikineziden dolayı yatakta dönmemeleri, şiddetli tremor, noktüri, huzursuz bacak sendromu, rapid eye movement (REM) uykusu davranış bozukluğu (RDB) veya depresyon varlığı uykularını bozabilir. Daha seyrek olarak da levodopa dozunun gece geç saatlerde alınması uykusuzluğa yol açabilir. Bunların dışında, bazı hastalarda kontrol edilemeyen tarzda sabaha kadar aynı işle stereotipik olarak uğraşma (punding) uykusuzluğun bir diğer nedenidir (43).

v) REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) : Bir çok PH hastasında, uykunun REM döneminde kaslarda atoni olmadığı için hastalar rüyalarını canlı yaşarlar. Sıklıkla kabus içerikli olan rüyaları sırasında, rüyanın içeriğiyle uyumlu olarak, yumruk veya tekme atma gibi hareketler yaparlar, bağırırlar veya konuşurlar. Bu durumda sıklıkla partnerlerine ve bazen de kendilerine zarar verebilirler. RDB erkek hastalarda daha sıktır. Eşlerden ve hastadan alınan anamnezle veya polisomnografik incelemeye tanı konulur (43).

vi) Dürtü kontrol bozukluğu (DKB) : Bu davranış bozuklukları libido artması ve ağırsif hiperseksüalite, kompülsif yemek yeme, kumar oynama ve gereğinden fazla para harcama şeklinde olup, sıklıkla dopamin disregölasyon sendromu (kompülsif ilaç kullanma) ve amaçsız stereotipik davranışlar (punding) ile birlikte rastlanır. Başta dopamin agonistleri olmak üzere, PH tedavisinde kullanılan ilaçlar, hastaların sosyal ve meslek yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen bu tür davranış bozukluklarına yol açabilir. DKB, özellikle genç yaşlardaki erkek hastalarda daha sık ortaya çıkar (36,43).

2. 6. Parkinson hastalığı tanısı ve ayırıcı tanısı

PH tanısı klinik özelliklere dayanarak konulur. Hastalığa özgü özel radyoligandlarla yapılan Positron Emisyon Tomografi (PET) ve Single Photon Emisyon Tomografi (SPECT) incelemelerinin verileri dışında radyolojik veya biyokimyasal bir belirleyici olmadığı için, tanıda ayrıntılı anamnez bilgisi ve muayene bulguları çok önemlidir. Hastalığın erken dönemlerinde olfaktor bulbusta LC ve α -sinüklein agregatları tespit edilmekte olup hiposmi PH'nın erken tanısında kullanılabilecek bir test olarak düşünölmektedir. Hiposmi tanıdan ortalama 4-6 yıl, konstipasyon 10 yıl, uyku bozukluğu ise 2-3 yıl önce gözlenebilecek bulgulardır. Bunların yanısıra kardiyak tutulum, ağrı ve mesane bozuklukları da hastalıktan yıllar önce tespit edilebilen premotor semptomlardır.(36).

Parkinsonizm semptomları sergileyen bir çok hastalığın PH ile karışabilmesi nedeniyle, idyopatik PH tanısı için 1992 yılında kliniko-patolojik verilere dayanarak oluşturulan “İngiltere Parkinson Hastalığı Derneğı Beyin Bankası klinik tanı kriterleri” günümüzde de kullanılmaktadır (Tablo-5). Bu kriterler, bradikineziye ek olarak, rijidite, istirahat tremoru veya postöral dengesizlikten en az birinin bulunması, hastalığın asimetrik başlaması ve levodopa yanıtının olması gibi birçok özelliğın bulunmasını öngörmektedir. Tablo 6’te PH tanısı için uyumlu olmayan özellikler kabaca özetlenmiştir (30,36,42).

PH tanısı düşünölen hastada tanıya yaklaşımnda:

İngiltere Parkinson Hastalığı Derneğı Beyin Bankası klinik tanı kriterlerini kullanmak, hastayı düzenli aralıklarla (3-6 ay) izlemek gerekir (36).

Tablo 5. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneğı Beyin Bankası klinik tanı kriterleri (30,42)

Adım 1: Parkinsoniyan sendrom tanısı Bradikinezi (istemli hareket başlatılmasında yavaşlık ve tekrarlayıcı aksiyonların hız ve amplitüdünde progresif azalma) ve aşağıdakilerden en az birisi: • Kas rijiditesi • 4 ila 6-Hz istirahat tremoru • Primer görsel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif disfonksiyondan kaynaklanmayan postural instabilite
Adım 2: Parkinson hastalığını dışlama kriterleri Parkinsoniyan özelliklerin adım adım progresyonu ile tekrarlanan inme geçmişı Tekrarlanmış kafa travması geçmişı Kesin ensefalit geçmişı Okülojirik krizler Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi Birden fazla etkilenmiş akraba olması Sürdürölen remisyon 3 yıldan sonra kesinlikle tek taraflı özellikler Supranökleer bakış paralizisi Serebellar işaretler Erken ciddi otonomik tutulum Hafıza, dil ve praksi rahatsızlıkları olan erken ağır demans Babinski işareti Bilgisayarlı tomografi taramasında serebral tümör veya komunikan hidrosefali mevcudiyeti Yüksek Levodopa dozlarına negatif yanıt (malabsorbsiyon dışlanabiliyorsa) 1-metil 4-fenil 1,2,3,6- tetrahidropiridin (MPTP) maruziyeti
Adım 3: Parkinson hastalığı için pozitif kriterler (Kesin Parkinson hastalığı tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir) Unilateral başlangıç İstirahat tremoru varlığı Progresif bozukluk En fazla başlangıç tarafını etkileyen kalıcı asimetri Levodopa'ya mükemmel yanıt (%70-%100) Levodopa'nın sebep olduğı ağır kore 5 yıl veya daha uzun süreli Levodopa yanıtı 10 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

Tablo 6. Parkinson hastalığı ile uyumsuz olan atipik bulgular (36)

- Akut başlangıç
- Hızlı seyir, kısa survey
- Erken dönemde düşmeler
- Erken dönemde ağır dizartri
- Levodopa yanıtı olmaması
- Supranükleer bakış felci
- Piramidal / serebellar bulgular
- Ağır otonom disfonksiyon
- Erken demans

2.7.Parkinson Hastalığının Tedavisi

PH tedavisinde birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğu için temel medikal yaklaşım dopamin yerine koyma tedavisidir. En güçlü dopaminerjik ilaç levodopadır. Sıklıkla bir periferik dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte verilir (44). Periferik dekarboksilaz inhibitörlerinden karbidopa ve benserazid dopayı potansiyalize ederler, aynı faydayı elde etmek için dopa dozunun 4 katı kadar azaltılmasına olanak sağlarlar. Ayrıca kusma merkezi olan area postrema'ya etkiyen periferik dopamin miktarını engelleyerek bulantı ve kusmayı da engellerler. Levodopa katekol-O-metil transferaz (KOMT) ile 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir. KOMT inhibitörlerinden entakapon ve tolkapon levodopanın tepe plazma seviyelerini değiştirmeden, plazma yarı ömrünü uzatır. Levodopanın etki süresini böylelikle uzatmış olurlar. PH tedavisinde levodopadan sonra kullanılan en güçlü ilaçlar dopa agonistleridir. Dopamin agonistleri arasında dopamin reseptör alt tiplerine afinitelerine göre farklılıklar vardır. Sadece pergolid D1 reseptör üzerine zayıf agonist aktiviteye sahiptir. Antiparkinson cevapta D2 reseptör aktivasyonu önemlidir. Bromokriptin, pergolid, pramipeksol ve ropinirolün D2 reseptörü yanında

D3 reseptör aktivasyonları da mevcuttur (44). Apomorfın suda çözünebilir, diskinetik ve kapalı dönemleri arasında dalgalanma gösteren hastalarda sabit bir cevap oluşturabilmek için subkutan şekilde uygulanabilen, en güçlü dopamin agonistidir. Levodopayla karşılaştıklarında tüm dopamin agonistlerinin diskinezi oluşturma potansiyelleri düşüktür (45). Levodopayla karşılaştırıldıklarında dopamine agonistlerinin uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği bacak ödemi gibi yan etkileri mevcuttur (46).

Antiparkinson ilaçlardan amantadin sinir uçlarından dopamin salınımını aktive eder, sinir uçlarına dopamin geri alımını bloke eder. Antimuskarinik etkileri vardır ve glutamat reseptörlerini bloke eder. Dopaminerjik etkilerinden dolayı PH'da kullanılan amantadinin livedo retikülaris, konfüzyon, vizüel halüsinasyon ve bacak ödemi gibi yan etkileri vardır (47).

Diğer bir ilaç grubu olan MAO-B inhibitörleri selejilin ve rasajilin hafif semptomatik etkileri olan geri dönüşümsüz, benzer kimyasal yapıları olan propargilamin bileşikleridir (48,49).

PH'nın motor olmayan belirtilerinden depresyon tedavisi için trisiklik antidepresan ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılmaktadır. PH'da ilaçların indüklediği psikozda klozapin ve ketiapin verilebilir. Aynı zamanda santral etkili kolinesteraz inhibitörleri de kullanılabilir. REM uyku davranış bozukluğunda klonezapam tedavisi etkilidir. Artmış uykululuk hali için modafinil verilebilir. Parkinson hastalarının en sık yakınmalarından olan konstipasyonda yüksek lifli diyet, standart laksatifler ve polietilen glikol denenebilir. Mesane sfinkterlerinin dissinerjisi zaman zaman sorun oluşturabilir ve periferik antimuskariniklerle düzelme sağlanabilir. Siyalore tedavisinde parotis bezine yapılan botulinum toksin uygulamaları bazı hastalarda faydalı olabilir (50).

2.8. Matriks Metalloproteinazlar

MMP'ler ilk olarak 1949'da depolimerize edici enzimler olarak tanımlanmıştır ve MMP'lerin konnektif stroma ve kan damarlarının oluşumuna katkıda bulunup tümör büyümesini kolaylaştırdıkları öne sürülmüştür. Bundan 13 yıl sonra ilk defa bir omurgalıda MMP'ler izole edilmiş ve kollajenazın kurbağa yavrusunun kuyruğunun

rezorbe oluşundan sorumlu olduğu ortaya konulmuştur. Sonraki 20 yılda çeşitli memeli MMP'leri kısmen saflaştırılabilmektedir. Seksenli yılların sonlarında moleküler biyolojideki gelişmeler ile yeni enzimler ve enzimlerin yapılarındaki benzerlikler ortaya konulmuştur. Günümüze kadar yapılan çalışmalar ile klasik MMP'leri ve yeni keşfedilen MMP enzim ailelerinin, kanser ve metastaz, kalp yetmezliği ve serebral iskemide belirgin rollerinin olduğu ortaya konulmuştur (51,52).

Ekstraselüler matriks (ESM) hücrelerarası boşluklarda özel bir ortam oluşturan dinamik, interaktif bir oluşumdur . 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 (7). ESM yapısında proteoglikanlar, kollajen fibrilleri ve multiadhezif matriks glikoproteinleri olmak üzere 3 temel protein bulunur. Viskoz yapıda olan proteoglikanlar hücrelere yastık görevi yapar. Kollajen fibrilleri hücreye esneklik ve güç kazandırır. Multiadhezif matriks glikoproteinleri ise proteoglikanlar ve kollajenin hücre yüzeyine bağlanmasını sağlar. ESM'ye bağlanma sonucunda sinyal oluşmazsa hücreler apoptozise uğrar. Bunun yanı sıra, matriks çok sayıda büyüme faktörünü bağlayarak hücrelerden gelen sinyalleri tutar ya da hücrelere gönderir. Bu şekilde indirekt sinyalleme yollarını aktive ya da inhibe eder. Tüm bu özellikler ESM'nin sadece çevresindeki hücrelere şekil veren bir yapı olmayıp yaşama, üreme ve ölüm gibi kritik hücresel fonksiyonları etkileyen sinyaller gönderen dinamik, aktif bir ortam olduğunu göstermektedir. Hücre-matriks etkileşimleri ESM bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu olan proteolitik enzimler tarafından düzenlenir. Bu enzimler ESM yapısının bileşimini ve bütünlüğünü düzenleyerek matriks molekülleri tarafından oluşturulan sinyallerin kontrolü, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünde de temel rol oynar. Bu enzim sistemlerinin içinde MMP'ler önemli bir grubu oluşturmaktadır (51). MMP'ler ESM bileşenlerini yıkıma uğratan Zn^{++} ve Ca^{++} 'a bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinirler (7,51). Türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitelium hücreleri, mezanşimal hücreler, nötrofiller, trofoblastlar, osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipi tarafından salınırlar (7,11,51).

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile onların spesifik endojen doku inhibitörleri (TIMP'ler) arasında sürekli bir denge söz konusudur. MMP'ler ve TIMP'ler normal dokularda düşük düzeyde eksprese edilirler ve birçok biyolojik süreçte rol oynarlar. Bunlar arasında yara iyileşmesi, anjiyogenez, inflamasyon, apoptozis, immün cevap gelişimi, organ morfogenezi, sinir hücre gelişimi sayılabilir (7). MMP ekspresyonu, çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda gelişen doku yeniden modellenmesi sırasında artar. Bu sırada MMP'lerin üretimi TIMP'lerin üretimini aşabilir. Böylece MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge bozulur. Dengenin MMP aktivitesi yönüne kayması matriksin kontrolsüz olarak yıkılmasına ve patofizyolojik olayların oluşumuna zemin hazırlar. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, MMP'lerin birçok hastalıkta rol oynadığı saptanmıştır. MMP'lerin; inme, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve migren gibi SSS hastalıkları ile ilişkili oldukları görülmüştür (53).

MMP'lerin temel olarak üç ana yapısal bölümleri vardır (Şekil – 2) (54):

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



Şekil 2 . Matriks metalloproteinazların genel yapısı (54)

2.8.1.Matriks metalloproteinaz sınıflandırılması

Bugüne kadar insanlarda 24 MMP aile üyesi tanımlanmıştır. MMP'lar substrat özelliğine, bölge organizasyonuna ve dizi homolojisine göre, kollajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler, matrilizinler, membran tipi MMP'ler (MT-MMP) ve diğer MMP tipleri olmak üzere 6 gruba ayrılırlar (55,56).

i) Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13 ve MMP-18)

Kollajenazlar, kollajenaz-1 (MMP-1), kollajenaz-2 (MMP-8, nötrofil kollajenaz) ve kollajenaz-13'ü (MMP-13) içerir. Xenopus'ta (Kurbağa türü) 4. tip kollajenaz (MMP-18) bulunmasına karşın insandaki homologu tespit edilememiştir. Bu proteazlar, major fibriller kollajenleri (tip I, II, III) keserler (56).

ii) Jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9)

Jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), denatüre kollajen ve jelatini etkili şekilde parçalar. MMP-2 (Jelatinaz A) kollajen tip IV, tip V, tip VII ve tip X'u, elastini, fibronektini, laminini ve çeşitli kemokinleri indirger ve pro MMP-1 ve pro MMP-9'u aktive eder (56). MMP-2'nin kardiyovasküler hastalıklardan ateroskleroz, anevrizma ve miyokard enfarktüsünde rol oynadığı iddia edilmiştir (57,58). MMP-9; kollajen tip IV, tip V, ve tip XI'i, tip I kollajenin N- telopeptitlerini, kartilaj bağlantı proteinini ve elastini etkili bir şekilde yıkar (59). MMP-9, interlökin 1- β (IL1- β) ve Transforming Growth Faktör- β (TGF- β) gibi sitokinleri aktifler ve plazminojeni anjiostatine çevirir (60,61). MMP-9, inflamatuvar nörolojik hastalık gelişiminde de rolü olduğu tespit edilmiştir (62).

iii) Stromelizinler (MMP-3 ve MMP-10)

Stromelizin 1 (MMP-3) ve 2 (MMP-10), proteoglikanlar, fibronektin, nidojen, laminin, jelatin, kollajen (tip IV, tip IX ve tip X), tenaskin, vitronektin ve dekorini yıkabilir. Stromelizinlerin her ikisi de pro MMP-9 ve prokollajenazı aktifleyebilir (56,63). MMP-3'ün stromal hücrelerde, MMP-10'un ise karsinomalar ve doku iyileşmesinde de rolü olduğu tespit edilmiş (64,65).

iv) Matrilizinler (MMP-7 ve MMP-26)

Tipik olarak karboksi domainleri yoktur. Endometaz olarak da adlandırılırlar. Bir çok ekstraselüler matriks molekülü dışında bir kısım hücre yüzey proteinlerinin proçesinde de rol oynarlar (56,63).

v) Membran Tipi MMP'ler (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 ve MMP-25)

Membran tipi MMP (MT-MMP)'ler migrasyon, differansiasyon, apoptozis, proliferasyon gibi çeşitli fonksiyonları düzenleyen, hücre etrafındaki proteolizisin esas molekülleridir. MT-MMP grupları, dört transmembran enzimi (MMP-14, MMP-15, MMP-16 ve MMP-24) ve GPI (Glikozilfosfatidilinozitol) bağlayıcı proteazlardan (MMP-17 ve MMP-25) oluşmaktadır (56).

vi) Diğer MMP'ler (MMP-11, MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23 ve MMP-28)

Yukarıdaki sınıflandırma içinde yer almayan 7 MMP'yi içerir. MMP-12 asıl olarak makrofajlar içinde bulunur. Elastinin yanı sıra bir çok proteini parçalayabilir. MMP-19 karaciğerde kromozomal Deoksiribonükleik asit (DNA) klonlamasında ve romatoid artritli hastalarda T-hücre kaynaklı otoantijen olarak tespit edilmiştir. MMP-20 primer olarak yeni oluşmuş dış enemasında bulunmaktadır ve mutasyonunda yetersiz enema formasyonuna neden olan genetik bir hastalık, amelogenin imperfacta oluşur. MMP-23 üreme dokusunda bulunur. MMP-28 esas olarak keratinositlerde ekspresse edilir, hemostaz ve yara iyileşmesinde rol alır (56).

Tablo 7. Matriks metalloproteinaz ailesi (66, 67)

MATRİKS METALLOPROTEİNAZ AİLESİ					
Grup	Numara	Diğer Adları	Temel Substrat	EC Terminoloji	Lökosit veya Beyin Hücresinden Salgılanma
Kollajenazlar	MMP-1 MMP-8 MMP-13 MMP-18	İnterstisyel / fibroblast kollojenaz Nötrofil kollojenaz/ kollojenaz-2 kollojenaz-3 kollojenaz-4	İnterstisyel(=fibrillar)kollojenaz, (Tip I, II, III, VI, X) ?	EC 3.4.24.7 EC 3.4.24.34 - -	✓ ✓ ? -
Jelatinazlar	MMP-2 MMP-9	72 kDa-jelatinase/ jelatinase A 92 kDa-jelatinase / jelatinase B	Basiller membran (monfibrillar) kollojenaz (tip IV, V) FN	EC 3.4.24.24 EC 3.4.24.35	✓ ✓
Stromelisinler	MMP-3 MMP-10 MMP-11	Stromelysin-1 / transin Stromelysin-2 / transin-2 Stromelysin-3	FN, LN, çeşitli kollojenazlar Other MMPs (?) α-1-Protease inhibitör	EC 3.4.24.17 EC 3.4.24.22 -	✓ ? ?
Membran tipi MMP'ler (MT- MMP'ler)	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17 MMP-24 MMP-25	MT1-MMP MT2-MMP MT3-MMP MT4-MMP MT5-MMP MT6-MMP, leukolysin	Pro-MMP2 Pro-MMP2 Pro-MMP2 Pro-MMP2 Pro-MMP2 ?	- - - - - -	✓ ✓ ? ? ? ✓
Matrilisin 1	MMP-7 MMP-26	Matrilysin/pump Matrilysin-2	FN, LN, vitronectin Collagen IV, FN, FG, pro-MMP-9	EC 3.4.24.33 -	✓ ?
Diğerleri	MMP-12 MMP-19 MMP-20 MMP-23 ¹ MMP-27 MMP-28	Metalloelastase/makrofaj elastaz (Initially called MMP-18 [8]) Enamelysin Femalysin - Epilysin	Elastin kollojen IV, LN, LG, TC, FN Amelogenin ? kollojen I, jelatin, kasein kasein	EC 3.4.21.65 - - - - -	✓ ? - ? ? ?
FN:Fibronektin LN:Laminin FG:Fibrinojen NG:Nidojen TC:Temasin C					

2.8.2.Matriks Metalloproteinazların Yapısı

MMP'lerin primer yapısı incelendiğinde bu proteinlerin birkaç farklı bölge içerdiği görülmüştür (68).

-Pre-domain Bölgesi: İlk bölge; molekülü sekresyon için hedefleyen ancak daha sonra uzaklaştırılan ve latent enzimde bulunmayan sinyal dizisidir. 80-90 aminoasit içeren aminoterminal propeptiddir.

- Pro-domain Bölgesi: Enzim aktive olduğunda çıkarılır. Pro-domain yapısında bulunan sistein rezidülerinin enzimin latent formunun korunmasında rol oynadığı

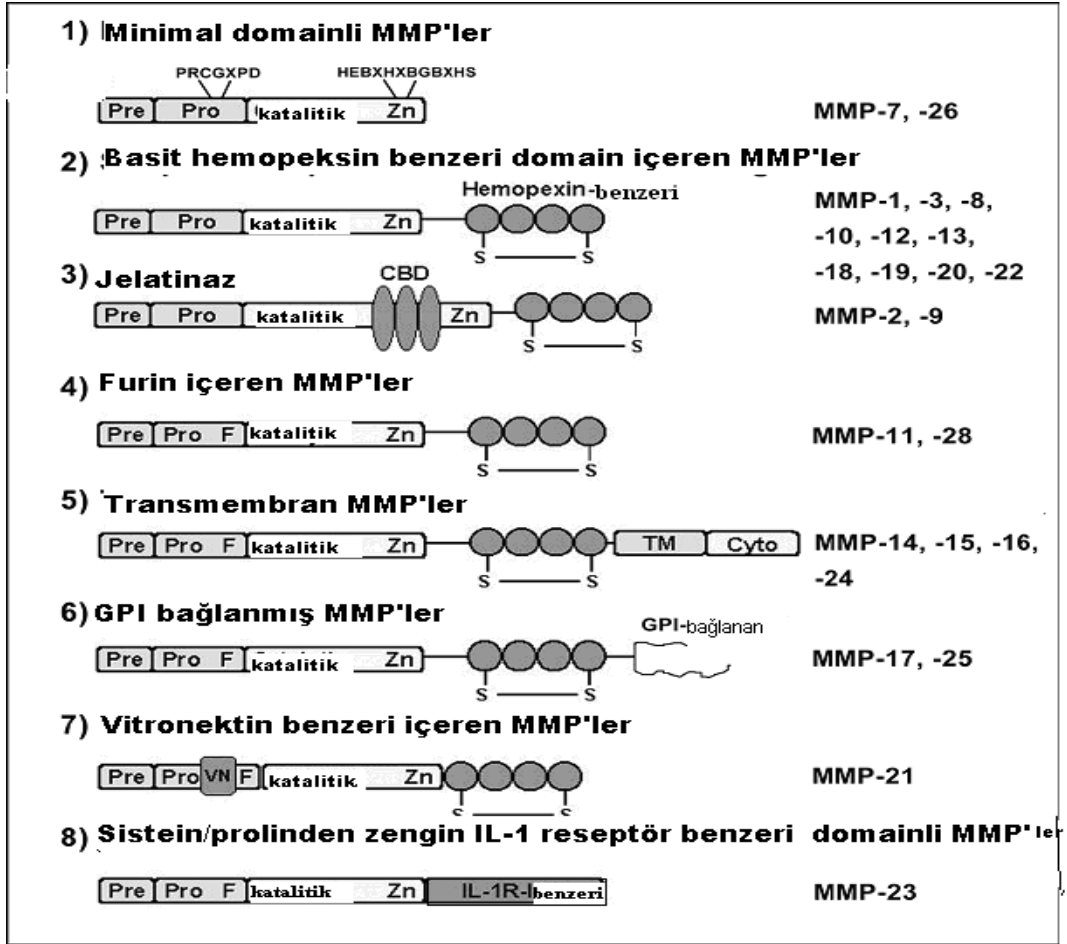
düşünülmektedir. Bu bölgenin çıkarılması, inaktif proenzimin aktif forma dönüşmesini sağlar.

- **Katalitik Bölge:** Histidin rezidüleri içeren, bakteriyel metalloproteinazlardan termolizine analog olan ve fonksiyonel stabilitenin korunması için gerekli olan Zn iyonunu içeren bölgedir. 170 kadar aminoasit içerir.

- **Prolinden zengin bölge (menteşe bölgesi):** Katalitik bölge ve son bölge arasında yer alır.

- **Hemopeksin benzeri bölge:** Son kısımda “hem” bağlayan molekülere dizin benzerliği nedeniyle, hemopeksin olarak adlandırılan bölge yer alır. Bu bölge N ve C terminal kısımlarını bağlayan disülfid bağı içerir ve katalitik bölgeye 5-10 aminoasitlik prolinden zengin bir bölge ile bağlanır. Matrilizin (MMP-7) dışında tüm metalloproteinazlarda bulunur. Bu bölgenin fonksiyonu bilinmemekle birlikte substrat spesifitesini sağlama ya da plazminojen aktivatör ürokinaz sistemine benzer olma özelliği ile, hücre yüzey reseptör alanını tanıma fonksiyonu gösterdiği ileri sürülmüştür. Yüzey kısmına bağlanma ve TIMP ile etkileşime girmede fonksiyonel rolü vardır (68).

Bu genel yapının dışında; Jelatinaz A ve B; katalitik bölgelerinde fibronektinin kollajen bağlayan bölgesi ile ilişkili olan, sisteinden zengin jelatin bağlayan bir ekstra alan içerirler. MT-MMP bir transmembran kısım, stromelisin 3 ise furin benzeri bir kısım içerirler (7, 68). Jelatinaz B ve MT- MMP'nin tümü; tip V kollajenin α zincirine benzer bir kısım içerirler (şekil 3) (68,69).



Şekil 3. MMP enzimlerinin moleküler yapısı: Pre= sinyal zinciri; Pro= propeptit sistein içeren bölümü; Zn= çinko bağlı tarafı; CBD= kollajen/jelatin bağlı domain; F= furin içeren bölüm; TM= transmembran domain; Cyto= sitoplazmik domain; Vn= vitronektin benzeri eklenen; IL-1R-benzeri= interlökin-1 reseptör benzeri domain. (69)

2.8.3 Matriks Metalloproteinaz Aktivitesinin Düzenlenmesi

Latent zimojenler; MT-MMP'ler aracılığıyla, diğer proteazların etkisiyle veya önceden aktive olmuş MMP'lerin diğerlerini aktive etmesiyle aktiflenebilirler. MMP'lerin proteolitik aktiviteleri üç basamakta düzenlenir. Bunlar transkripsiyon, pro-enzimin aktivasyonu ve enzim aktivitesinin inhibisyonudur. (Şekil 4) (7)

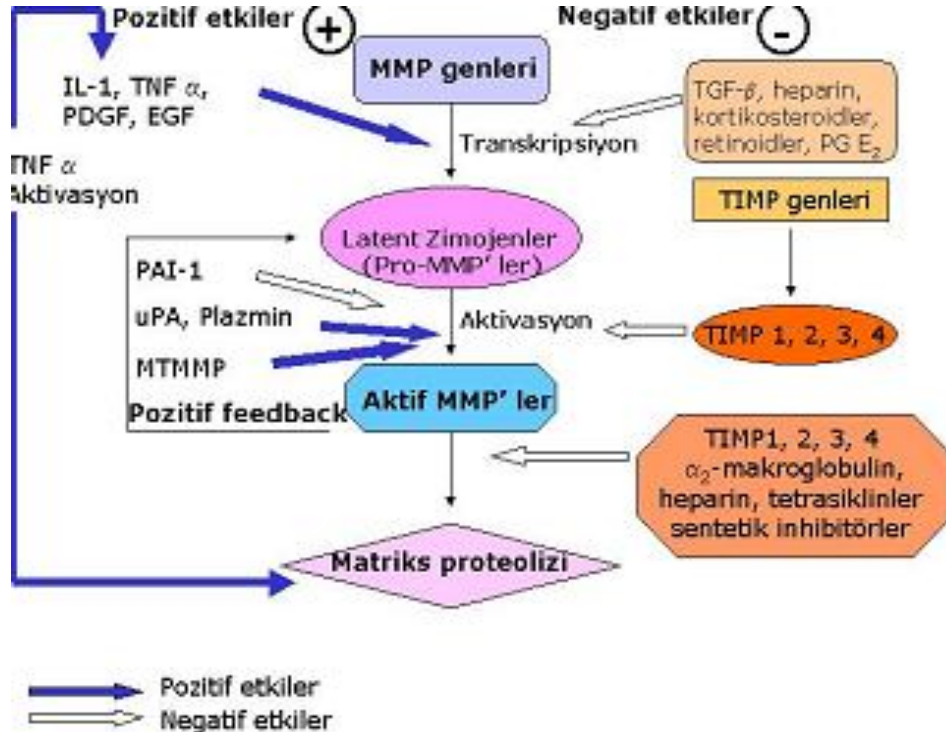
i) Transkripsiyonel Düzenleme

MMP gen ekspresyonu tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinlerle, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok büyüme faktörü ve hormonlar ile stimüle edilir (Şekil 4). TGF- β , heparin, kortikosteroidler, retinoidler, Prostaglandin E2 (PGE2) ve diğer eikozanoidler ise MMP gen transkripsiyonunu inhibe ederler (7,70,71).

ii) Proenzimin Aktivasyonu Aşamasında Düzenleme

MMP'ler sentezlendikten sonra inaktif proenzim (zimojen) olarak salıverilirler. Pro-domain yapısında bulunan sistein rezidülerinin enzimin latent formunun korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölgenin çıkarılması, inaktif proenzimin aktif forma dönüşmesini sağlar. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörü plazmindir. Çeşitli hücrelerde (endotel hücresi, monosit-makrofaj, düz kas hücresi) eksprese edilen ürokinaz tip plazminojen aktivatörü'nün (uPA) aktif formunun plazminojeni plazmine dönüştürdüğü ve oluşan plazminin pro-MMP'leri aktive ettiği kabul edilmektedir (Şekil5) (7). uPA aracılığı ile oluşan aktivasyon kaskadı ile pıhtılaşma kaskadı arasında benzerlikler vardır. uPA aracılı aktivasyon kaskadında bir MMP'nin aktivasyonu, diğer bir MMP'nin aktivasyonuna yol açar, aktiflenen enzim bir diğer MMP'yi aktive edecek şekilde bir döngü oluşturur (Şekil5) (7). Bu şekilde plazmin pro- formdaki MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'u aktif formuna dönüştürür. Daha sonra MMP-3 pro-MMP-1'i MMP-1'e dönüştürür, MMP-1 de pro-MMP-9'u aktif formuna dönüştürebilir. MT-MMP'ler de diğer MMP'lerin özellikle MMP-2'nin aktivatörüdürler. Oluşturdukları proteolitik aktivasyon plazminojen / plazmin aktivatör sistemine benzer şekilde hücre yüzeyinde gerçekleşir (72-74).

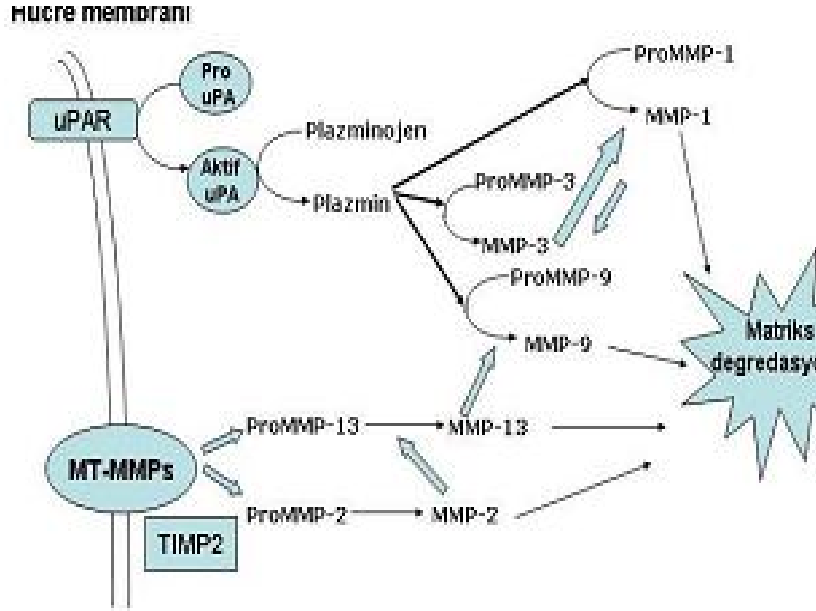
MMP-2 ve MMP-9 aktive olmuş doku makrofajları tarafından üretilen serbest radikal etkisiyle ESM içinde kendiliğinden aktive olabilir (7).



Şekil 4. MMP enzim aktivitesinin düzenlenmesi (74)

iii) MMP enzim aktivitesinin inhibisyonu

MMP aktivitesinin kontrolünde spesifik doku inhibitörleri olan TIMP'ler anahtar rol oynarlar. Bunun dışında α_2 -makroglobulin, heparin, tetrasiklinler ve sentetik inhibitörler de aktif MMP inhibitörleri arasında yer alırlar. TIMP'ler bağ dokusu metabolizmasının düzenlenmesinde temel proteinlerden biridir. MMP'lere irreversibl ve non-kovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TIMP'ler; MMP enzim aktivitesini ve MMP / TIMP dengesini kontrol altında tutarlar. İnsanlarda TIMP-1, 2, 3 ve 4 olmak üzere dört TIMP türü tanımlanmıştır (72). TIMP'ler de MMP'ler gibi vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kan hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve makrofajlar tarafından sentez edilirler. TIMP'ler MMP aktivitesini inhibe etme yönünden benzerlik gösterirler. Matriksteki lokalizasyonları ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi yönünden aralarında farklar vardır. Ayrıca değişik MMP türlerine göre de özgüllük gösterirler. Örneğin; Jelatinaz A (MMP-2) tercihen TIMP-2 ile Jelatinaz B (MMP-9) ise TIMP-1 ile inhibe edilirler.

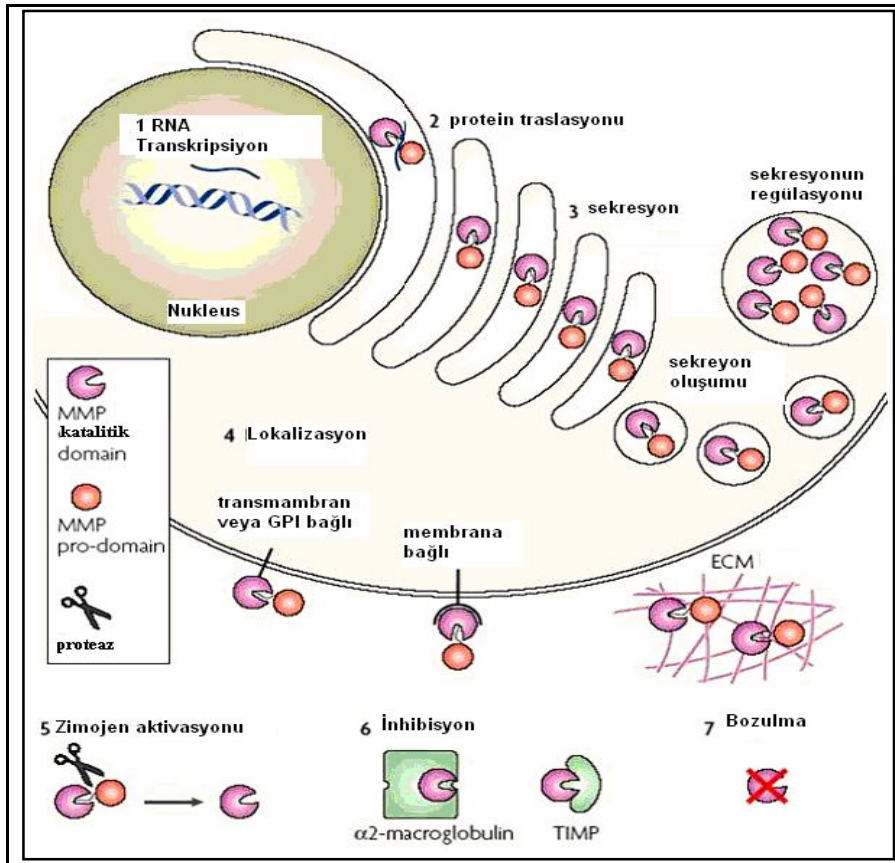


Şekil 5. MMP'lar için hücre yüzeyi ile ilişkili aktivasyon kaskadı (7)

2.8.4. Metalloproteinazların Regülasyonu

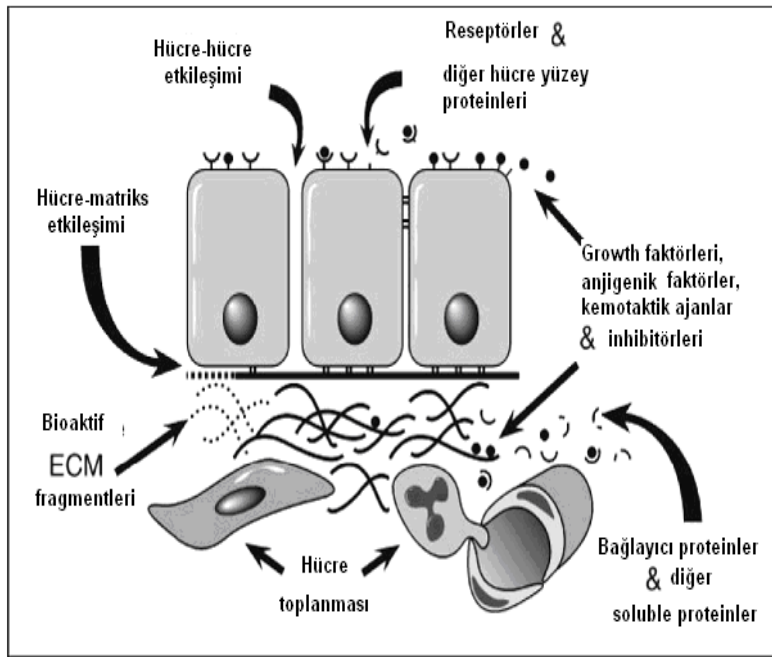
MMP gen ekspresyonunun pozitif regülasyonu transkripsiyonel aktivasyon düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Bu genlerinin yapıları tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte haberci RNA'larının (mRNA) growth faktör, sitokinler, tümör promoterleri, onkojen ürünleri gibi çeşitli ajanlarla indüklenebildiği gösterilmiştir (12). 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. 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 edilebilir (12-13). MMP aktivatörleri molekülde Zn ile etkileşimi bozar ve sonuçta Zn serbestleşir, molekülde bir konformasyonel değişikliğe neden olur. Plazmin endojen bir MMP aktivatörüdür ve plazminojenden oluşur. Bu kaskat hücre membranında yer alır. Plazmin hem prokollajenaz hem de prostromelysini aktif forma çevirir ve aktive stromelysin proteolitik yıkımla interstisyel kollajenazı aktive eder, böylelikle kollajenaz

aktivitesinde 5-8 katlık bir artışa neden olur. MMP ve plazminojen aktivatörlerinin etkilerinin birlikte düzenlenmesi aralarında bir iş birliğine neden olur ve ESM'nin tamamen parçalanması ile sonuçlanır. Bu aktivitenin regülasyonunda; Katepsin B, G, elastaz, tripsin benzeri proteazlar, hormonlar, sitokinler, protoonkojenler, steroidler ve büyüme faktörleri gibi endojen faktörler rol oynar (13). Bu ajanları direkt etkileyen maddeler eklendiğinde, bunlar ESM'yi parçalayan enzim ve inhibitörlerinin miktarlarını düzenleyerek hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini düzenlerler. Bunun yanında bu regülasyonda MMP inhibitörlerinin rolü de unutulmamalıdır. ESM substratları üzerinde MMP'nin aktivitesi enzimlere ve enzim inhibitörleri arasındaki dengeye bağlıdır.



Şekil 6. MMP'lerin regülasyonu; MMP'ler hücre içinde RNA transkripsiyonu (1) protein translasyonu (2), ayrıca sekresyonları ile (3), ve de onların subselüler ve ekstraselüler lokalizasyonları değiştirilerek kontrol edilebilirler (4). Zimojen aktivasyonu denetlenebilir (5). Ekstraselüler alanda, inhibitörleri olan TIMP'ler veya α 2-macroglobulin (6) ile ve proteaz denatürasyonu (7) ile aktiviteleri regüle edilir (73).

MMP'ler ESM fragmanlarını (örn; kollojen) serbestleştirebilirler. Hücre-matriks etkileşimini bozabilirler, growth faktörlerini (örn; TGF beta) ve growth faktör bağlayıcı proteinlerini (örn; insülin benzeri growth faktör bağlayıcı protein) ESM'de serbestleştirebilirler. Ayrıca, hücre-hücre adezyon proteinleri (örn; E-cadherin) ve hücre yüzey reseptörleri (örn; fibroblast growth faktör reseptör-1 (FGFR-1)) MMP'lerin substratlarıdır. Böylelikle hücre mikro çevresini regüle edebilirler. (Şekil 7) (69).



Şekil 7. MMP'lerin hücreler arası sinyalleri yönetme mekanizması

2.8.5 Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri (TIMP)

MMP aktivitesini inhibe eden başlıca endojen maddeler 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 yanı sıra bazı spesifik MMP'lerin doku inhibitörleri de tanımlanmıştır. İnsanlarda TIMP'ler; 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere tanımlanmış dört gruba ayrılır (Tablo 8) (7,71,72). Bunların içinde en geniş dağılım gösteren TIMP-1'dir ve tüm aktif MMP'leri reversibl nonkovalan bağlar oluşturarak inhibe eder (75).

TIMP'ler arasında yaklaşık olarak %41-52 oranında sekans benzerliği bulunur. Bunların ortak özellikleri 12 tane korunmuş sistein rezidüsüne sahip olmaları ve metalloproteinazlar ile nonkovalent kompleksler oluşturarak onları inhibe etmeleridir (76).

İnvivo koşullarda, MMP aktivasyonu ve regülasyonunda TIMP'ler önemli rol oynar. TIMP'lerin aktivitesi TGF- β , IL-1 β , IL-6, retinoik asit, onkostatın, forbol esterleri, sitokinler, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli ajanlarla arttırılabilir. Konkonovalin A ve deksametazon tedavisi sonrasında ise TIMP'lerin aktivitesi inhibe olur. Tümör nekroz faktörün TIMP aktivitesinin regülasyonundaki rolü tartışılmalıdır. Bifonksiyonel rolü olabileceği üzerine yorumlar vardır. TNF- α 'nın düşük konsantrasyonları TIMP-1 üretimini artırırken, yüksek konsantrasyonları TIMP-1 üretimini baskılanmaktadır (76).

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 MMP'lerin aktif formuna yüksek afinite ile nonkovalant bağlarla, bire bir oranında, irreversibl olarak bağlanır. Bu oranda küçük bir değişiklik olduğunda sonuç MMP aktivitesi lehinedir. Ek olarak gelatinaz B'nin proformuna bağlanabilir ve MMP-9 ile ilişkili olarak salgılanır (76, 77).

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 MMP'lere 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- β ile inhibisyon sağlanmadığı düşünülmektedir (76, 77).

TIMP-3: ESM'den transforme olmuş hücrelerin ayrılmasını kolaylaştıran ve morfolojik değişiklikleri başlatan non glikolize MMP inhibisyonu sağlayan bir proteindir. Diğer inhibitörlere benzer özellik gösterir (76).

TIMP-4: Non glikolize MMP inhibisyonu sağlayan bir proteindir. Diğer inhibitörlere benzer özellik gösterir (76).

TIMP'ler çeşitli fizyolojik süreçlerde de rol oynarlar. TIMP'ler ile MMP'ler arasında invivo bir denge söz konusudur. Çeşitli nedenlerle oluşan dengesizlik çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklara neden olmaktadır. Ayrıca endojen inhibitörlerden olan TIMP'nin tümör invazyonu ve metastazında baskılayıcı rol oynadığına ilişkin giderek artan kanıtlar gösterilmiştir (77,78).

Tablo8. Metalloproteinazların doğal inhibitörleri (72, 79)

TIMP-1	Pro MMP 9 ve çeşitli active MMP leri inhibe eder
TIMP-2	Pro MMP 2 ve active MMP 2 yi inhibe eder
TIMP-3,TIMP-4	Bütün MMP ler anjiogenezisi inhibe eder.Apoptozis?

Son yıllarda peptid ve non-peptid yapıda sentetik MMP inhibitörleri de üretilmiştir. Bu inhibitörler en çok kanser tedavisinde olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, artrit, psöriyazis, periodontal hastalık ve makula dejenerasyonu gibi farklı hastalıkların tedavisinde denenmiştir (80-82). Bugüne kadar en ileri düzey klinik çalışmalar, korneal ülserasyon, malign plevral effüzyon ve çeşitli solid tümörler ile olanlardır (81-84). Sentetik MMP inhibitörlerinden çoğunun etkinliklerinin yetersiz olması veya istenmeyen etkileri nedeniyle klinik denemelerine son verilmiştir (81). İkinci kuşak MMP inhibitörleri olarak adlandırılan sentetik inhibitörlerin klinik denemeleri ise halen devam etmektedir (Tablo 9) (81) .

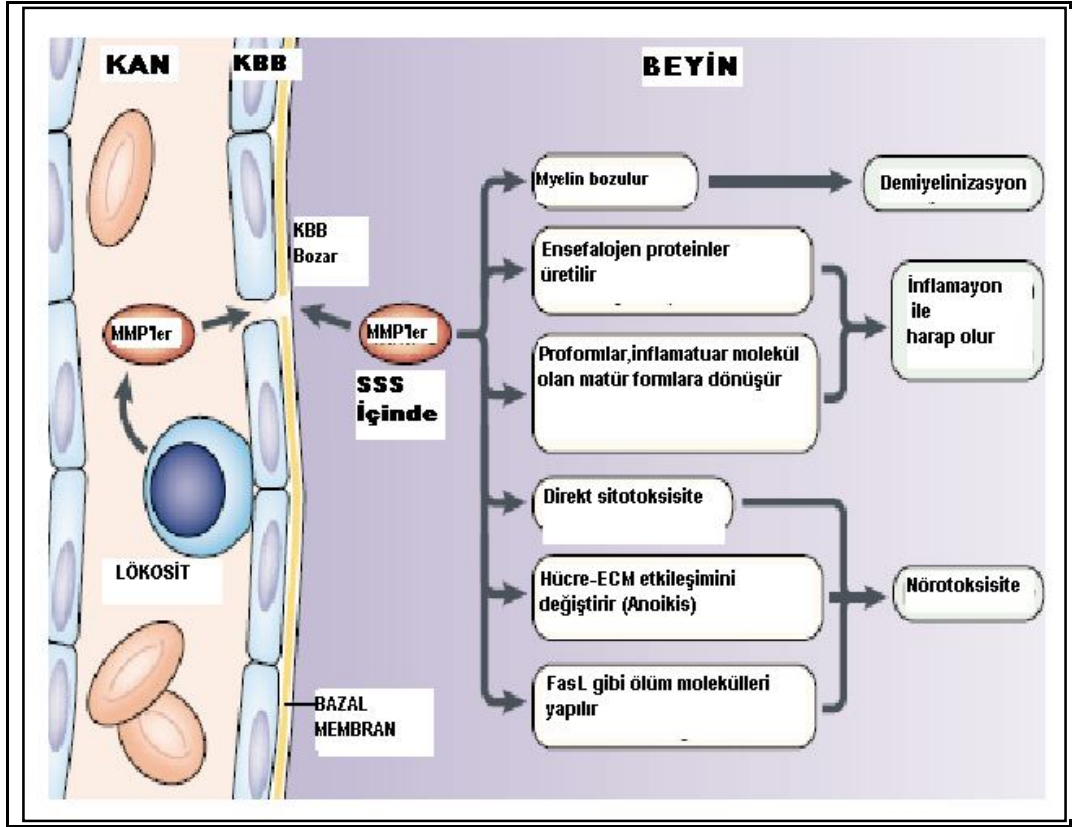
Tablo 9. Klinik denemeleri süren 2. kuşak sentetik MMP inhibitörleri (81)

Sentetik inhibitör	Tedavi alanı	Faz	Firma	Mekanizma
Periostal	Ateroskleroz Periodontit	Başlangıç	Collagenex	MMP-1 inh.
Ncovastat	Kanser/Psöriazis	Faz. III	Aetema Lab	Kollajenaz. jelatinaz/ inh. VKGF reseptör-2 antagonisti
IX-rmostat	Akne	Faz. II	Collagenex	Kollajenaz inh.
CPA-926	Artrit	Faz. II	Kuivha Chemical Sankyo	MMP inh
Dpc333	Artrit	Faz. II		MMP ve TNF konvertaz inhibitörleri
S-33M	Kanser	Faz. II	Shionogi	Jelatinaz ve MMP-14 inhibitörleri
Rebimastat	Kanser	Faz. II	Celtech Bristol Myers Squibb	Jelatinaz inhibitörleri
CMT-3	Kanser	Faz. II	Collagenex NIH	Kollajenaz inh.
CP-471358	Kanser	Faz. I	Pfizer	MMP-2 inhibitörleri
ONO-4817	Kalp yetmezliği ve artrit	Faz. I	Ono	MMP-8 ve MMP-13 inhibitörleri

2.8.6. SSS ve Metalloproteinazlar

Yetişkin SSS’de, çoğu MMP’ler tespit edilemeyecek kadar düşük düzeylerde sentezlenir. Ancak bunların bazı istisnaları vardır. Örneğin; RNase Protection Assay yöntemiyle fare beyinde MMP-11 ve 14’ün yüksek düzeyde sentezlendiği tespit edilmiştir (85). Benzer olarak sensitif bir yöntem olan Polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) tekniğiyle MMP-2, 3, 7, 9 ve 13’ün normal fare kordunda bulunduğu tesbit edilmiş (86). Ancak, bununla birlikte MMP’lerin birçoğu SSS’de bulunmaktadır. Bunların artışı birçok nörolojik hastalık ve travmayla ilişkilendirilmiştir. MMP’lerin 17 üyesi normalde yetişkin SSS’de eksprese edilir (12).

MMP’ler SSS’de birçok mekanizma ile ilişkilendirilmiştir (Şekil-8) (13).



Şekil 8. MMP'lerin etki mekanizmaları (13)

MMP'lerin SSS parankimindeki aktiviteleri henüz tamamen açıklanamamıştır. Ancak T hücrelerinin ve diğer lökositlerin MMP'leri serebral kapillerde KBB penetrasyonu için kullandıkları gösterilmiştir. (87).

MMP'ler inaktif prekürsörleri aktif formlarına çevirerek inflamatuvar cevaba yol açmaktadırlar. TNF-alfa, Tümör Nekrozis Faktör α Converting Enzim (TACE) ile aktif formda proinflamatuvardır. Böylece MMP'ler SSS hücrelerinde toksisiteye yol açarlar (88). Diğer bir mekanizma MMP'ler SSS'de direkt nörotoksositeye yol açmalarıdır. Vos ve ark. yapmış oldukları çalışmada MMP-1 ve MMP-2'nin in vitro koşullarda astrositleri aktive ederek spinal kord için toksik etkiye yol açtıklarını yayınlamışlardır (89).

Alternatif bir mekanizma olarak "Anoikise" (Latince evsizlik demek) ile, MMP'ler bir çeşit apoptozis olan hücrenin bağımsız ölümüne yol açmaktadırlar (90).

KBB'nin bozulması ile sonuçlanan etkilere sahip birçok faktör vardır. Birçok çalışma da plasminojen / plasmin sisteminin ve MMP'lerin etkisini vurgulamaktadır.

ProMMP'ler aktivasyonun proteolitik proçesin gerçekteşmesinde mekanizmaları iyi anlaşılmamış fakat oldukça kritik bir basamaktır. Hücre kültürlerinde mikroglialar proMMP'leri aktive etmek üzere perisit, endotel hücreleri ve astrositler ile ilişki içine girer. ProMMP'lerin aktivasyonu için mikroglialar gereklidir. İskemik olaylarda TNF-alfa, IL-1 β gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı MMP'lerin üretimini arttırır. Plasminojen / plasmin sistemi TIMP-2'nin varlığında pro-MMP'nin aktivasyonunu sağlayarak bu üretime katkıda bulunur. MMP-2'nin plasmin tarafından aktive edilebilmesi plasminojen / plasmin sisteminin MMP'ler ile ilişkiye girdiği basamaktır. İnflamatuvar süreç şiddetlendikçe MMP-3 ve MMP-9 genleri indüklenir ve MMP'lerin latant formları oluşur.

KBB'nin bozulmasının mekanizması; İskemiye sekonder sitokin (TNF ve IL-1) ekspresyonu gerçekteşir. Perisitlerdeki 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 bazal laminasına saldırır (91). Pro-enflamatuvar MMP'ler, kapiller bazal laminaya saldırır, KBB'yi bozar ve ölümlerine neden olurlar. Ayrıca nöronların etrafındaki matriksin yapısını da değıştirirler. MMP'lerin, dokuya zarar verici etkilerine ilave olarak, doku iyileşmesini artırabilecek şekilde büyüme faktörlerinin aktivitesini düzenledikleri de yakın zamanda keşfedilmiştir (91).

TIMP'ler, MMP'ler yoluyla proteolizi azaltır, ancak hücreye zarar verici etkileri de mevcuttur. TIMP-3, hücre yüzeyinden ölüm reseptörlerinin atılmasıyla müdahale ederek apoptozu yaygınlaştırır. MMP ve TIMP'lerin çok yönlü etkilerinden dolayı, MMP'lere inhibitörlerle tedavinin uzun süreleri kapsayan dönemlerde birden çok model üzerinde incelenmesi gerekecektir (91). Bu yüzden SSS'de MMP'lerin salınımı; lökosit toplanması, KBB sızıntısı, miyelin harabiyetine aracılık edebilir ve immünolojik peptitler üreterek ve proinflatuar sitokin salınımı yoluyla immünoinflamatuvar cevabı süreklileştirebilir. Bununla birlikte MMP'lerin SSS'de faydalı aktiviteleri de vardır (Tablo 10) (13).

Tablo 10. SSS’de Matriks Metalloproteinazlar (13)

SSS’de Matriks Metalloproteinazlar
Faydalı Aktiviteleri • Anjiogenezis • Miyelinogenezis • Hücrelerin yaşamlarını sürdürmeleri • Aksonal büyüme • Haberleşme • Onarım • Hücrelerin başkalaşması • Nöronal prekürsörlerin istenilen bölgeye migrasyonu • İnflamasyonun sonlandırılması
Zararlı Aktiviteleri • Tümörogenezis • Kan beyin bariyerinin bozulması • İnflamasyon • Demiyelinizasyon • Nöron ölümü • Glioma, inme, Nörodejeneratif hastalıklar

MMP’ler, sinir sistemi içerisindeki normal ve patolojik fonksiyonlarla anılmaktadır. Örneğin; MMP’ler, hücre migrasyonu, miyelinizasyonun düzenlenmesi ve olası nöronal gelişimde önemli roller üstlenirler. MMP’ler, pek çok SSS patolojisine eşlik eden nöroenflamatuvar süreçlerde çoğalma ve düzenlemede kritik öneme sahiptir. Örnek olarak, belli bazı MMP’ler myelini indirgeyebilir, amiloid prekürsör proteini ayırabilir ve viral nörotoksisiteyi artırabilir. Sonuç olarak MMP’lerin birçok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde doğrudan rolü olduğu

gösterilmiştir. Özellikle MMP-9 nöroinflamatuvar hastalığı olanlarda daha yüksek bulunmuştur (92-96). MMP ekspresyon seviyeleri, bir yetişkin beyinde genel olarak oldukça düşüktür ya da tespit edilemez. Bununla birlikte, pek çok MMP çeşitli uyarıcılara tepki olarak artabilir. Nöronlar, astrositler, oligodendrositler, mikrogliya 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 (97-99).

Bütün MMP üyeleri çeşitli kanser türleriyle ilişkilidir. Malign beyin tümörlerinin invazyonuna birkaç MMP 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'lerin; inme, viral enfeksiyonlar, Alzheimer hastalığı, inflamatuvar myopatiler, amiotrofik lateral sklerozisin fizyopatolojisinde katkıları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (100-109). Son kanıtlar nörodejeneratif hastalıklardaki (örneğin ALS, PH, Serebral İskemi) nöronal ölüme özellikle janus kinaz sinyal dönüştürücü (JNKs) ile mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK) yollarının katkıda bulunabileceği yönündedir. Bu kinazlar oksidatif stres, eksitoksisite ve inflamatuvar sitokinler gibi farklı sinyal kaskatları ile aktive edilebilirler. Bu kinazların aktivasyonunun MMP regülasyonunda da rolü olduğu düşünülmektedir (110).

Çeşitli MMP ve TIMP'lerin ekspresyonu, serebral endotelial hücreler, astrositler, mikroglialar, oligodendrositler ve nöronlar dahil olmak üzere kültürde bir dizi nöral hücrede bildirilmiştir ve fokal serebral iskemi sonrasında bazısının enflamatuvar araçları taklit eden çeşitli pro-enflamatuvar uyarıcılar niteliğinde görev yaptıkları ortaya konmuştur (69,111-120).

Hücre kültür çalışmalarında; kültürdeki astrositler yapısal şekilde pro-MMP-2 ve enflamatuvar uyarıcılara tepki olarak pro-MMP-9 üretirken, bu MMP'lerin aktivasyonu için gerekli olan başlıca bileşenler sadece ilave nöral hücre tipleri ile sağlanabilmiştir (121). Glioma hücrelerinin invaziv özelliklerini MMP-2'nin çift yönlü indüksiyonuna ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör-plazmin kaskadına bağlı bir mekanizma yoluyla kolaylaştırmak için astrositleri kullandıkları ortaya

konmuştur (122). Benzer etkileşimler, lokal MMP-9 aktivasyonun ortaya çıkarmak için reaktif astrositler ve mikrogliya arasında olabilir (121).

Lorenzl ve arkadaşları Parkinson hastalarında ve aynı yaş aralığındaki kontrol gruplarında postmortem beyin dokusunda MMP -2, MMP -9, TIMP -1, TIMP -2 düzeylerine bakarak elde ettikleri verilerle MMP / TIMP değişikliklerinin hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği olasılığı göstermişlerdir (123).

Dzwonek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada elde ettikleri veriler 20'den fazla MMP ve dört adet endojen doku inhibitörlerinin (TIMP) proteolizi kontrol etmek için birlikte hareket ettikleri ve bu enzim sisteminin nöronal plastisite için önemli bir fizyolojik rol oynadığı sonucuna varmışlardır (124).

Rosenberg'in yapmış olduğu bir çalışmada MMP'ler ve endojen inhibitörleri; kan - beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirip, beyaz cevher hasarına katkıda bulunabileceği, MMP'lerin Alzheimer hastalığında amiloid oluşumunu ve Parkinson hastalığındaki gibi dopaminerjik nöron ölümüne neden olabilecekleri, sonuçta MMP'lerin nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadıkları ve MMP inhibitörlerinin kullanımı ile nörolojik hastalıklar için potansiyel yeni tedavi stratejilerinin elde edilebileceği düşünülmüştür (125).

Rosell ve arkadaşları 2006'da postmortem 6 iskemik ve 8 hemorajik stroklu hastaların ölümünden sonra ilk 6 saat içerisinde farklı bölgelerden taze beyin dokusu olarak MMP'lerin aktivite, salınım ve lokalizasyonlarını değerlendirdiler. Sonuçlar hematoma çevresindeki ödem ve iskemik beyin hasarına MMP-9'un katkıda bulunduğunu destekledi. İskemik ve hemorajik stroktan sonra insan beyin dokusunda MMP-9 aktivitesinin insitu olarak daha yüksek olduğu gösterildi (126).

Seong-Ryong Lee ve arkadaşları tarafından 2004 'te farelerde geçici fokal iskemiden sonra gecikmiş nöronal hasarda MMP'lerin rolü araştırıldı. Geniş spektrumlu metalloproteinaz inhibitörü (BB-94) ile tedavi edilmiş fareler geçici global iskemiden sonra hipokampal gelatinaz aktivitesinde azalma gösterdi. Bu bulgular MMP-9'un geçici serebral iskemiden sonra hipokampusta upregüle olduğunu ve metalloproteinaz enzim aktivitesinin baskılanması nöronal ölümü azalttığını göstermiştir. Bu çalışma, MMP-9'un global serebral iskemiden sonra

hipokampusda gecikmiş nöronal hasarın patogeneğinde potansiyel yıkıcı bir role sahip olduğunu gösterdi (127).

Sung Tae Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir deneysel çalışmada dopaminerjik nöronların ölümünde MMP-3'ün rolü gösterilmiş ve sinir-koruyucu tedavi için bir aday olarak hücresele hedef MMP-3 düşünölmüştür (128).

Dong-Hee Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu parkinson hastalarının postmortem beyin dokusu incelemesinde MMP-3 düzeyinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış olduğu izlenmiş ve MMP-3'ün dopaminerjik hücrelerde stres koşullarını indüklediği ve bu hücrelerde apoptozise katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (129).

Bu veriler MMP / TIMP değışikliklerinin hastalığın patogeneğine katkıda bulunabileceği ihtimalini düşündürmektedir (14,123). Biz de bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda MMP'ler ve onların endojen inhibitörleri ile PH arasındaki ilişkiyi ve PH üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (22.10.2012/142). Araştırma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 13-TF-64 no ile desteklenmektedir.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde PH tanısıyla takip edilen ve polikliniğe başvuran hastalar arasında PH tanı kriterlerine uyanlar alındı. Çalışmaya alınan PH olan ve yeni tanı konan hastaların tanıları tekrar doğrulandı. Çalışmaya alınan Parkinson hastaları, Değiştirilmiş Hoehn-Yahr Evrelemesine göre evrelendirildi (Tablo3). Parkinson hastaları değerlendirilirken İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri kullanıldı (Tablo 5). Çalışmaya alınan Parkinson hastalarının motor muayeneleri Birleşik Parkinson hastalığının değerlendirme ölçeğine göre (UPDRS) yapıldı (Ek 1).

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: Daha önce PH tanısı almış veya yeni tanı PH hastası olmak.

Hastaları çalışmadan dışlama kriterleri: Böbrek yetmezliği, hepatik yetmezlik, kronik sistemik hastalığı olanlar, enfeksiyöz hastalığı olanlar, sekonder parkinsonizm öyküsü olan hastalar ve kanser hastaları çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yapılan İncelemeler ve Çalışma Prensipleri

Bu çalışma, Ocak-Eylül 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında yapılmıştır.

Mevcut kriterlere uyan 45 Parkinson hastası çalışmaya alındı. Katılımcıların 29' u erkek, 16'sı kadındı. Tüm katılımcıların anamnezi alındı hastalara PH'nın başlangıç yaşı, hastalık süresi, günlük levodopa dozu, diğer antiparkinson ilaçlar ve dozları, ek hastalık varlığı ve diğer ilaç kullanımı, ailede PH öyküsü sorgulandı. Hastaların genel fizik muayene ile nörolojik muayeneleri yapıldı.

Çalışmaya alınan katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Kontrol grubu yaş ve cins olarak uyumlu, sağlıklı 21 erkek, 20 kadın olmak üzere toplam 41 kişiden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda, çalışmadan dışlama kriterleri açısından tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri yapıldı. Sonuçlar normal sınırlar içerisindeydi.

Hastalardan sabah saatlerinde venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Ependorf tüplerine ayrıştırılan serum örnekleri tetkik edilinceye kadar derin dondurucuda -70 santigrad derecede muhafaza edildi. Serum MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeyleri, ELISA yöntemiyle elde edilebilir kitler (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. , No:39 Yile road, Cat. No: Sırasıyla CK-E 11119, CK-E 11118, CK-E 11105, CK-E 11338 ve CK-E 10330) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre ölçüldü. Ölçümler hastanemizin biyokimya laboratuvarınca gerçekleştirildi.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Normal MMP ve TIMP düzeyleri için One-Way ANOVA testi kullanıldı. Her iki grubun birbiriyle olan karşılaştırması için Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanıldı. Hastalık süresi ile MMP düzeyi arasındaki ilişki için Spearman's Rho Korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm veriler değerlendirilirken SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows 16.0) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 16 kadın (%35,6), 29 erkek (%64,4) olmak üzere toplam 45 Parkinsonlu hasta ile 20 kadın (%48,8), 21 erkekten (%51,2) oluşan 41 kişilik sağlıklı kontrol grubu alındı (Tablo 11). Hasta grubunun yaş ortalaması $61,60 \pm 12,487$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $63,07 \pm 13,212$ yıldır. İki grup arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,275$) ($p>0,05$)

Hastalığın başlangıç yaşı $56,674 \pm 13,249$; Hastalığın süresi ise $5,40 \pm 5,306$ yıl olarak saptandı

Tablo 11.Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

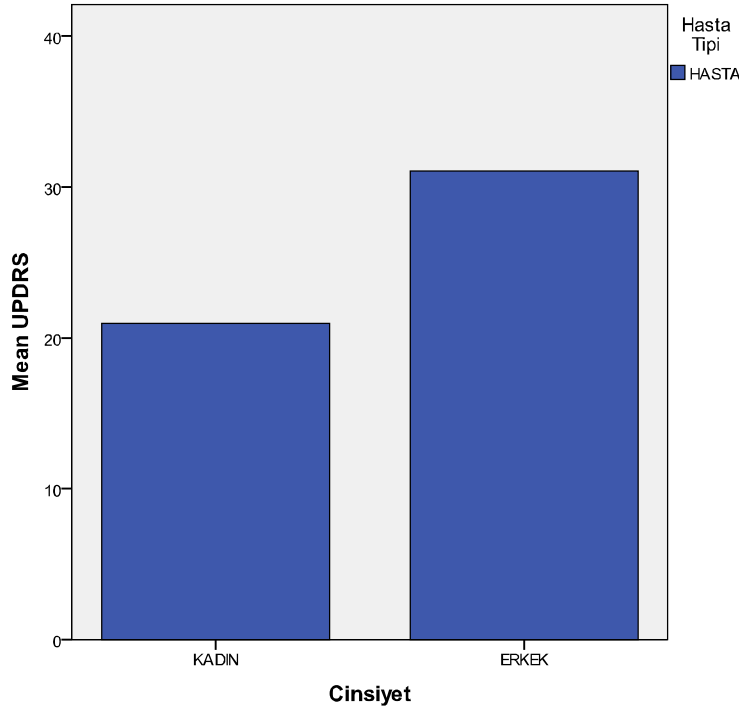
Özellikler	Parkinson hastası (n=45)	Kontrol grup (n=41)
Cinsiyet: Erkek/Kadın	29 (64,4%) / 16 (35,6%)	21 (51,2 %) / 20 (48,8 %)
Yaş	$61,60 \pm 12,487$	$63,07 \pm 13,212$
Hastalığın başlangıç yaşı	$56,674 \pm 13,249$	–
Hastalığın süresi	$5,40 \pm 5,306$	–
Motor Muayene Puanı	$27,470 \pm 14,158$	–

Hastalığın evrelendirilmesi Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre yapıldı (Tablo 12).

Tablo 12 . Hastaların Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılımı

Evre	Hasta Sayısı	Oran (%)
Evre 0	0	0
Evre 1	12	26,7
Evre 1,5	5	11,1
Evre 2	2	4,4
Evre 2,5	7	15,6
Evre 3	6	13,3
Evre 4	4	8,9
Evre 5	9	20
Total	45	100

Hastaların UPDRS skorları $27,470 \pm 14,158$; Cinsiyetlerine göre ise kadınlarda $20,94 \pm 11,49$, erkeklerde $31,07 \pm 14,36$ olarak saptandı. (ortalama $\pm$ Standart sapma) ($p=0,02$) (Şekil 9)



Şekil: 9. Hastaların cinsiyetlerine göre UPDRS skorları

Olguların ölçülen MMP-2 düzeyi ($p=0,72$) hastalarda ($382,68 \pm 175,17$) kontrollerle ($447,73 \pm 153,46$) karşılaştırıldığında daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Olguların ölçülen MMP-3 düzeyi ($p=0,018$) hastalarda ($1,22 \pm 1,04$) kontrollerle ($1,87 \pm 1,42$) karşılaştırıldığında daha düşük saptandı.. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 13).

Olguların ölçülen MMP-9 düzeyi ($p=0,167$) hastalarda ($1292,79 \pm 802,43$) kontrollerle ($1640,00 \pm 1445,05$) karşılaştırıldığında daha düşük saptandı.. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Olguların ölçülen TIMP-1 düzeyi ($p=0,01$) hastalarda ($355,83 \pm 187,47$) kontrollerle ($521,29 \pm 245,35$) karşılaştırıldığında daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 13).

Olguların ölçülen TIMP-2 düzeyi ($p=0,00$) hastalarda ($32,74 \pm 15,83$) kontrollerle ($50,72 \pm 17,72$) karşılaştırıldığında daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,01$) (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların ELISA ile ölçülen ortalama MMP ve TIMP değerleri (ng/ml)

	MMP-2	MMP-3	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Parkinson	382,68 $\pm$ 175,17	1,22 $\pm$ 1,04	1292,79 $\pm$ 802,43	355,83 $\pm$ 187,47	32,74 $\pm$ 15,83
Kontrol	447,73 $\pm$ 153,46	1,87 $\pm$ 1,42	1640,00 $\pm$ 1445,05	521,29 $\pm$ 245,35	50,72 $\pm$ 17,72
p-değeri	0 ,72	0,018	0 ,167	0 ,01	0 ,00

Olguların ölçülen MMP-2 / TIMP-2 düzeyi ($p=0,032$) Parkinson hastalarında ($15,01 \pm 16,15$) kontrollerle ($9,42 \pm 3,31$) karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 14).

Olguların ölçülen MMP-9 / TIMP-1 düzeyi ($p=0,914$) Parkinson hastalarında ($4,46 \pm 4,05$) kontrollerle ($4,34 \pm 5,81$) karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Olguların ölçülen MMP-3 / TIMP-1 düzeyi ($p=0,242$) Parkinson hastalarında ($0,003 \pm 0,001$) kontrollerle ($0,005 \pm 0,010$) karşılaştırıldığında daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Olguların ölçülen MMP-3 / TIMP-2 düzeyi ($p=0,256$) Parkinson hastalarında ($0,04\pm0,06$) kontrollerle ($0,03 \pm 0,01$) karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Olguların hesaplanan MMP / TIMP oranları (ng/ml)

	MMP2/TIMP2	MMP9/TIMP1	MMP3/TIMP1	MMP3/TIMP2
Parkinson	15,01 $\pm$ 16,15	4,46 $\pm$ 4,05	0,003 $\pm$ 0 ,001	0 ,04 $\pm$ 0,06
Kontrol	9,42 $\pm$ 3,31	4,34 $\pm$ 5,81	0,005 $\pm$ 0 ,010	0 ,03 $\pm$ 0 ,01
p- değeri	0 ,032	0,914	0 ,242	0 ,256

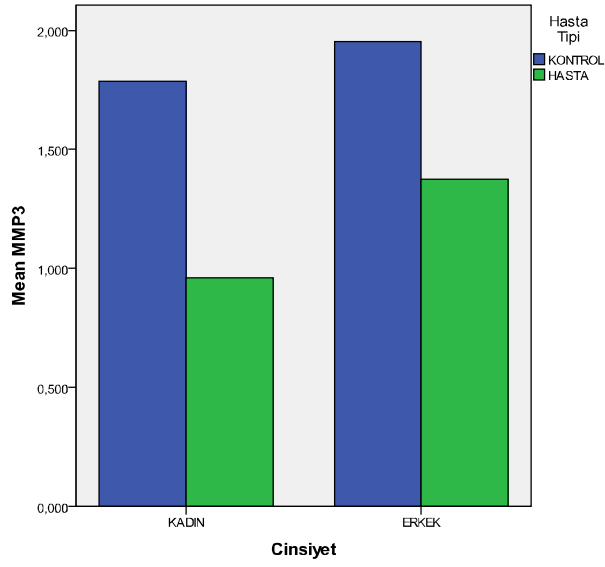
MMP-3 düzeyi; Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet yönünden karşılaştırıldı. Hasta kadınlarda ($0,959 \pm 0,508$) hasta erkeklere ($1,375 \pm 1,224$) oranla daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,035$). Kontrol grubunda da kadınlarda ($1,786 \pm 1,599$) erkeklere ($1,952 \pm 1,268$) göre daha düşük değerler saptandı ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 15) (Şekil 10).

MMP-3 düzeyi, genç (< 55) ve yaşlı (≥ 55) hastalarda kıyaslandı. Gençlerde ($1,478 \pm 1,634$) yaşlılara ($1,114 \pm 0,622$) kıyasla daha yüksek seviyelerde saptandı. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise yaşlılarda ($2,024 \pm 1,478$) gençlere ($1,454 \pm 1,229$) kıyasla daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 15).

MMP-3 düzeyi hastalık süresine göre kısa (< 4 yıl) ve uzun (≥ 4 yıl) süreli olarak değerlendirildi. Kısa süreli olanlarda ($1,265 \pm 1,225$) uzun süreli olanlara ($1,194 \pm 0,873$) kıyasla daha yüksek değerler saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 15).

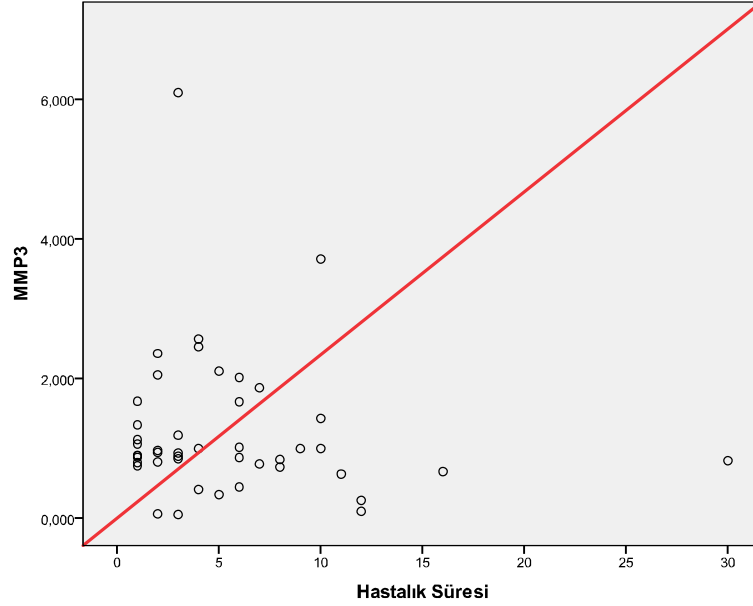
Tablo 15. MMP-3 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma) (ng/ml)

Özellikler	Parkinson (n=45)	Kontrol (n=40)
Cinsiyet		
Erkek	$1,375 \pm 1,224$ (n=29)	$1,952 \pm 1,268$ (n=21)
Kadın	$0,959 \pm 0,508$ (n=16)	$1,786 \pm 1,599$ (n=20)
p-değeri	0,035	0,715
Yaş		
< 55	$1,478 \pm 1,634$ (n=14)	$1,454 \pm 1,229$ (n=11)
≥ 55	$1,114 \pm 0,622$ (n=31)	$2,024 \pm 1,478$ (n=30)
p- değeri	0,283	0,725
Hastalık süresi		
< 4 yıl	$1,265 \pm 1,225$ (n=21)	—
≥ 4 yıl	$1,194 \pm 0,873$ (n=24)	—
p-değeri	0,987	—



Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre MMP-3 değerleri

Hastalık süresi ile MMP-3 düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi ($r < 0,24$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 11).



Şekil 11. Hastalık süresi ile MMP-3 arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient= -0,16)($p=0,29$)

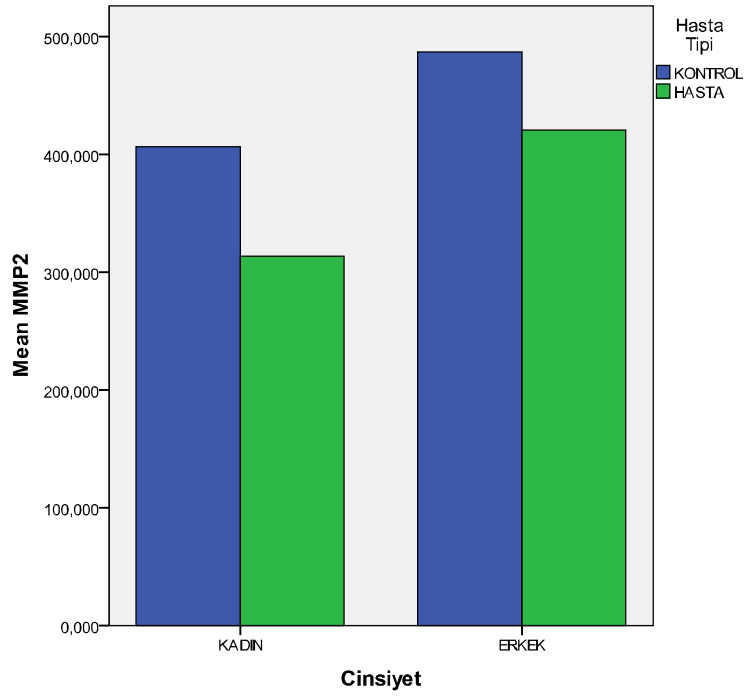
MMP-2 düzeyi; Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet yönünden karşılaştırıldı. Hasta kadınlarda ($313,772 \pm 105,096$) hasta erkeklerle ($420,707 \pm 195,180$) oranla daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,011$). Kontrol grubunda da kadınlarda ($406,313 \pm 152,036$) erkeklerle ($487,177 \pm 147,627$) göre daha düşük değerler saptandı ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 16) (Şekil 12).

MMP-2 düzeyi, genç (<55) ve yaşlı (≥ 55) hastalarda kıyaslandı. Yaşlılarda ($391,658 \pm 163,072$) gençlere ($362,818 \pm 204,648$) kıyasla daha yüksek seviyelerde saptandı. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda da yaşlılarda ($459,070 \pm 152,655$) gençlere ($416,809 \pm 158,703$) kıyasla daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 16).

MMP-2 düzeyi hastalık süresine göre kısa (< 4 yıl) ve uzun (≥ 4 yıl) süreli olarak değerlendirildi. Kısa süreli olanlarda ($385,579 \pm 167,593$) uzun süreli olanlara ($380,154 \pm 185,117$) kıyasla daha yüksek değerler saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 16).

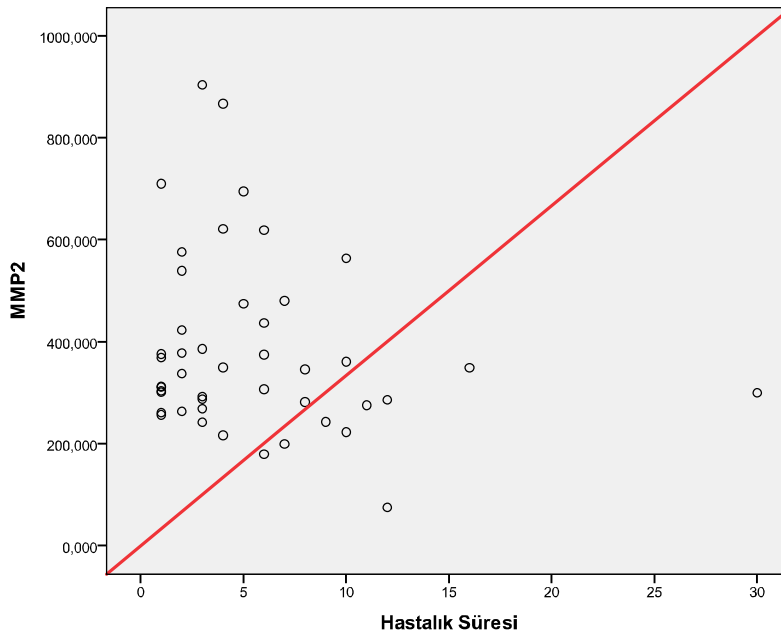
Tablo 16. MMP-2 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma) (ng/ml)

Özellikler	Parkinson (n=45)	Kontrol (n=40)
Cinsiyet		
Erkek	$420,707 \pm 195,180$ (n=29)	$487,177 \pm 147,627$ (n=21)
Kadın	$313,772 \pm 105,096$ (n=16)	$406,313 \pm 152,036$ (n=20)
p-değeri	0,011	0,723
Yaş		
< 55	$362,818 \pm 204,648$ (n=14)	$416,809 \pm 158,703$ (n=11)
≥ 55	$391,658 \pm 163,072$ (n=31)	$459,070 \pm 152,655$ (n=30)
p- değeri	0 ,462	0 ,124
Hastalık süresi		
< 4 yıl	$385,579 \pm 167,593$ (n=21)	—
≥ 4 yıl	$380,154 \pm 185,117$ (n=24)	—
p-değeri	0,447	—



Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre MMP-2 değerleri

Hastalık süresi ile MMP-2 düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi ($r<0,24$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 13).



Şekil 13. Hastalık süresi ile MMP-2 arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient= -0,16)($p=0,27$)

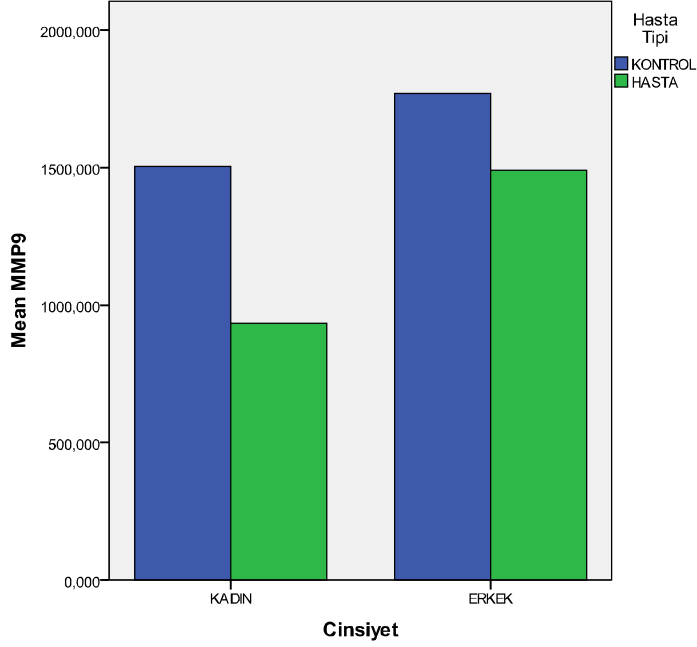
MMP-9 düzeyi; hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet yönünden karşılaştırıldı. Hasta kadınlarda ($934,102 \pm 539,571$) hasta erkeklere ($1490,694 \pm 861,281$) oranla daha düşük saptandı. Kontrol grubunda da kadınlarda ($1504,502 \pm 1885,660$) erkeklere ($1769,049 \pm 873,259$) göre daha düşük değerler saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$) (Tablo 17) (Şekil 14).

MMP-9 düzeyi, genç (< 55) ve yaşlı (≥ 55) hastalarda kıyaslandı. Gençlerde ($1387,202 \pm 1021,480$) yaşlılara ($1250,158 \pm 697,287$) kıyasla daha yüksek seviyelerde saptandı. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise yaşlılarda ($1663,148 \pm 1580,057$) gençlere ($1576,876 \pm 1051,969$) kıyasla daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 17).

MMP-9 düzeyi hastalık süresine göre kısa (< 4 yıl) ve uzun (≥ 4 yıl) süreli olarak değerlendirildi. Kısa süreli olanlarda ($1273,079 \pm 747,159$) uzun süreli olanlara ($1310,045 \pm 863,554$) kıyasla daha düşük değerler saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 17).

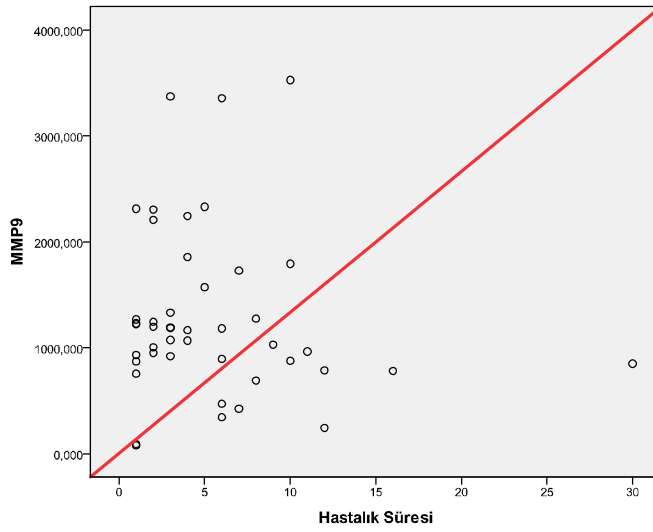
Tablo 17. MMP-9 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma) (ng/ml)

Özellikler	Parkinson (n=45)	Kontrol (n=40)
Cinsiyet		
Erkek	$1490,694 \pm 861,281$ (n=29)	$1769,049 \pm 873,259$ (n=21)
Kadın	$934,102 \pm 539,571$ (n=16)	$1504,502 \pm 1885,660$ (n=20)
p-değeri	0,059	0,374
Yaş		
< 55	$1387,202 \pm 1021,480$ (n=14)	$1576,876 \pm 1051,969$ (n=11)
≥ 55	$1250,158 \pm 697,287$ (n=31)	$1663,148 \pm 1580,057$ (n=30)
p- değeri	0,157	0,831
Hastalık süresi		
< 4 yıl	$1273,079 \pm 747,159$ (n=21)	—
≥ 4 yıl	$1310,045 \pm 863,554$ (n=24)	—
p-değeri	0,306	—



Şekil 14. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre MMP-9 değerleri

Hastalık süresi ile MMP-9 düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi ($r<0,24$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 15).



Şekil 15. Hastalık süresi ile MMP-9 arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient= -0,11)($p=0,43$)

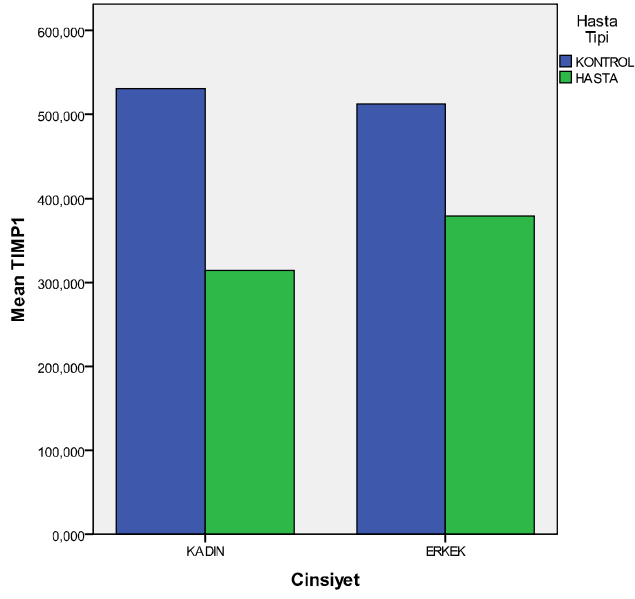
TIMP-1 düzeyi; hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet yönünden karşılaştırıldı. Hasta kadınlarda ($314,050 \pm 133,902$) hasta erkeklere ($378,888 \pm 209,944$) oranla daha düşük değerler saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrollerde ise kadınlarda ($530,845 \pm 282,635$) erkeklere ($512,206 \pm 210,545$) göre daha yüksek değerler saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 18) (Şekil 16).

TIMP-1 düzeyi, genç (< 55) ve yaşlı (≥ 55) hastalarda kıyaslandı. Gençlerde ($385,213 \pm 224,953$) yaşlılara ($342,567 \pm 170,397$) kıyasla daha yüksek seviyelerde saptandı. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise yaşlılarda ($540,530 \pm 237,260$) gençlere ($468,846 \pm 270,939$) kıyasla daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 18).

TIMP-1 düzeyi hastalık süresine göre kısa (< 4 yıl) ve uzun (≥ 4 yıl) süreli olarak değerlendirildi. Kısa süreli olanlarda ($353,657 \pm 179,238$) uzun süreli olanlara ($357,739 \pm 198,224$) kıyasla daha düşük değerler elde edildi. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 18).

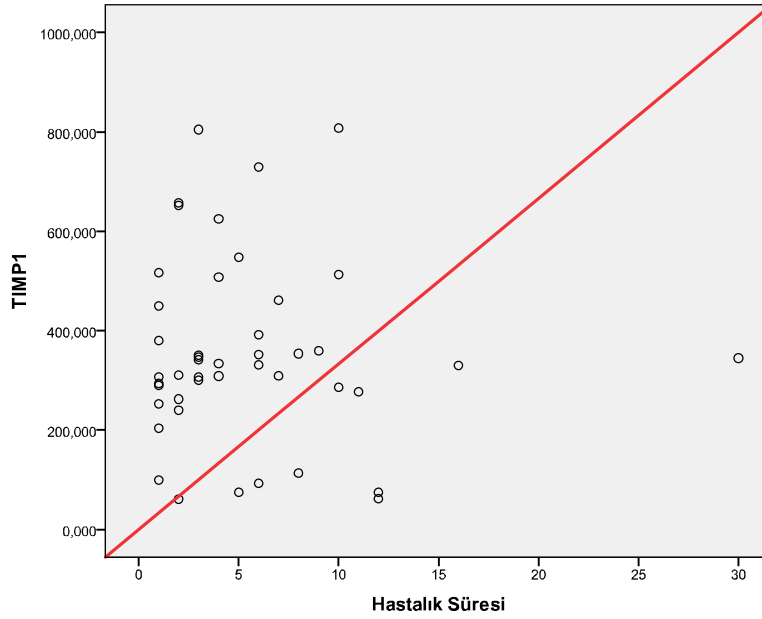
Tablo 18. TIMP-1 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma) (ng/ml)

Özellikler	Parkinson(n=45)	Kontrol(n=40)
Cinsiyet		
Erkek	$378,888 \pm 209,944$ (n=29)	$512,206 \pm 210,545$ (n=21)
Kadın	$314,050 \pm 133,902$ (n=16)	$530,845 \pm 282,635$ (n=20)
p-değeri	0,272	0,540
Yaş		
< 55	$385,213 \pm 224,953$ (n=14)	$468,846 \pm 270,939$ (n=11)
≥ 55	$342,567 \pm 170,397$ (n=31)	$540,530 \pm 237,260$ (n=30)
p değeri	0,253	0,492
Hastalık süresi		
< 4 yıl	$353,657 \pm 179,238$ (n=21)	—
≥ 4 yıl	$357,739 \pm 198,224$ (n=24)	—
p-değeri	0,676	—



Şekil 16. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre TIMP-1 değerleri

Hastalık süresi ile TIMP-1 düzeyi arasında zayıf bir korelasyon izlendi ($r < 0,24$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 17).



Şekil 17. Hastalık süresi ile TIMP-1 arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient=0,04) ($p=0,77$)

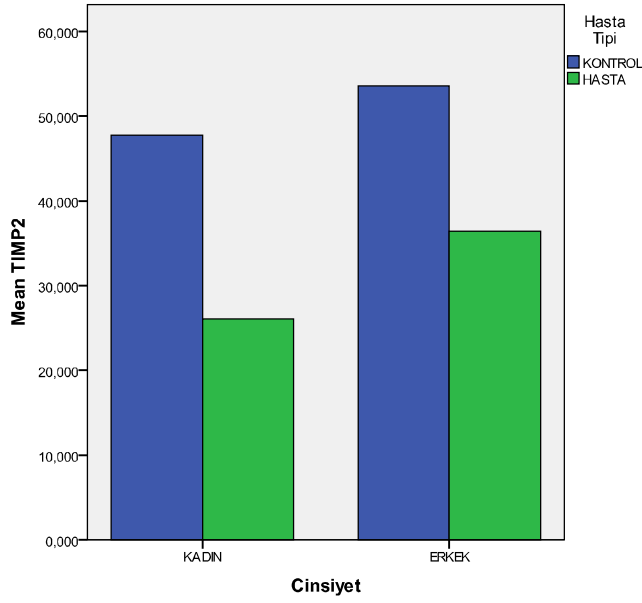
TIMP-2 düzeyi; hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet yönünden karşılaştırıldı. Hasta kadınlarda ($26,107 \pm 13,131$) hasta erkeklerle ($36,410 \pm 16,209$) oranla daha düşük saptandı. Kontrol grubunda da kadınlarda ($47,760 \pm 17,585$) erkeklerle ($53,551 \pm 17,809$) göre daha düşük değerler saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 19) (Şekil 18).

TIMP-2 düzeyi, genç (< 55) ve yaşlı (≥ 55) hastalarda kıyaslandı. Gençlerde ($38,597 \pm 21,243$) yaşlılara ($30,105 \pm 12,214$) kıyasla daha yüksek seviyelerde saptandı. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise yaşlılarda ($51,987 \pm 17,341$) gençlere ($47,288 \pm 19,141$) kıyasla daha yüksek saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 19).

TIMP-2 düzeyi, hastalık süresine göre kısa (< 4 yıl) ve uzun (≥ 4 yıl) süreli olarak değerlendirildi. Kısa süreli olanlarda ($31,676 \pm 18,621$) uzun süreli olanlara ($33,683 \pm 13,282$) kıyasla daha düşük değerler saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 19).

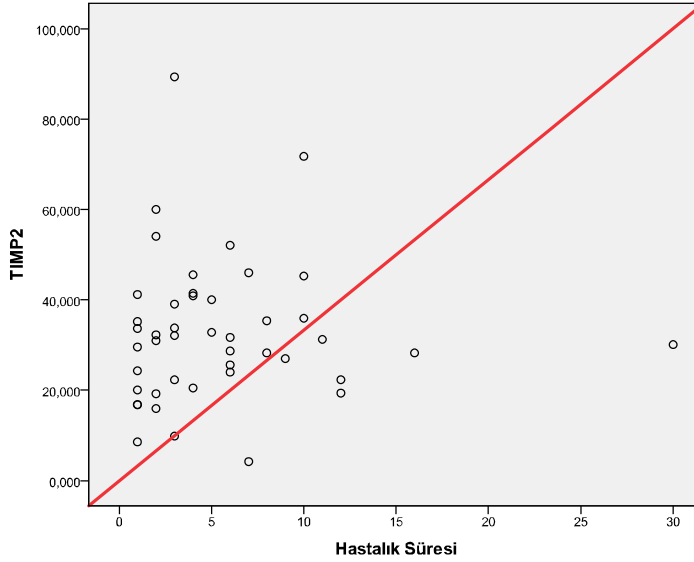
Tablo 19. TIMP-2 düzeyinin olgularda cinsiyet yaş ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma) (ng/ml)

Özellikler	Parkinson (n=45)	Kontrol (n=40)
Cinsiyet		
Erkek	$36,410 \pm 16,209$ (n=29)	$53,551 \pm 17,809$ (n=21)
Kadın	$26,107 \pm 13,131$ (n=16)	$47,760 \pm 17,585$ (n=20)
p-değeri	0,669	0,797
Yaş		
< 55	$38,597 \pm 21,243$ (n=14)	$47,288 \pm 19,141$ (n=11)
≥ 55	$30,105 \pm 12,214$ (n=31)	$51,987 \pm 17,341$ (n=30)
p- değeri	0,111	0,937
Hastalık süresi		
< 4 yıl	$31,676 \pm 18,621$ (n=21)	—
≥ 4 yıl	$33,683 \pm 13,282$ (n=24)	—
p-değeri	0,376	—



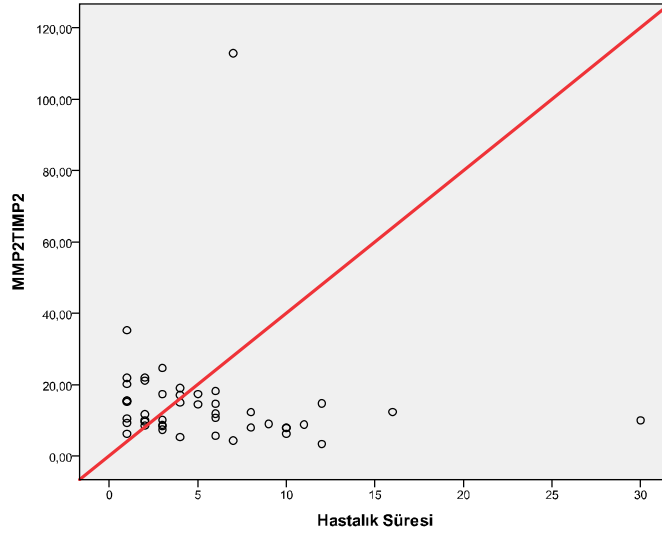
Şekil:18. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre TIMP-2 değerleri

Hastalık süresi ile TIMP-2 düzeyi arasında zayıf bir korelasyon izlendi ($r<0,24$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 19).



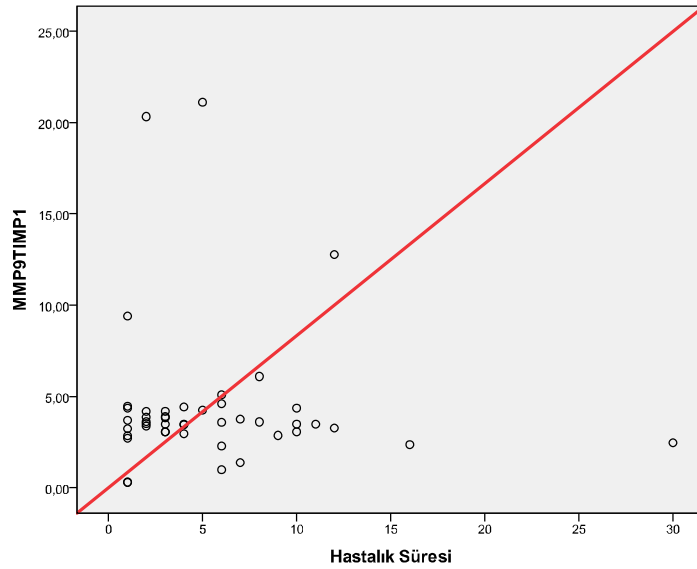
Şekil 19. Hastalık süresi ile TIMP-2 arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient=0,01)($p=0,42$)

Hastalık süresi ile MMP-2 / TIMP-2 düzeyi arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon izlendi ($r= 0,25-0,49$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 20).



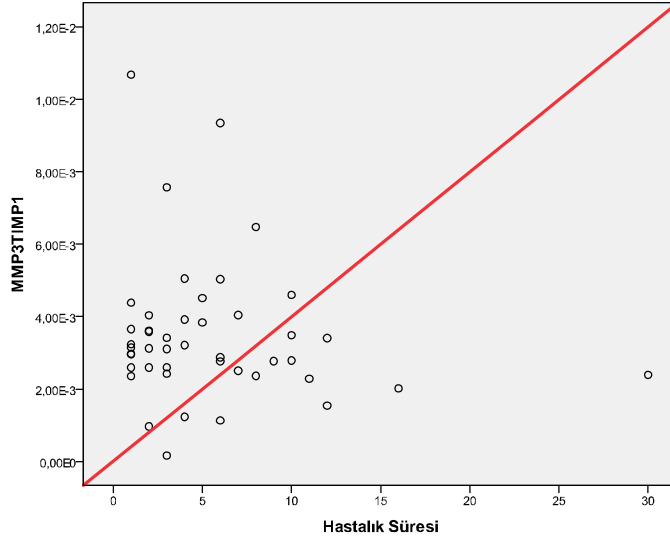
Şekil 20. Hastalık süresi ile MMP-2/TIMP-2 oranı arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient=-0,34)($p=0,02$)

Hastalık süresi ile MMP-9 / TIMP-1 düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi ($r<0,24$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 21).



Şekil 21. Hastalık süresi ile MMP-9 / TIMP-1 oranı arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient=-0,03)($p=0,81$)

Hastalık süresi ile MMP-3 / TIMP-1 düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi ($r < 0,24$). Fakat p değeri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 22).



Şekil 22. Hastalık süresi ile MMP-3/TIMP-1 oranı arasındaki korelasyon (Spearman correlation coefficient=-0,13)($p=0,37$)

5. TARTIŞMA

PH klinik olarak tanımlanmasından bu yana neredeyse iki yüzyıl kadar zaman geçmiş olmasına rağmen hastalığın etyolojisi halen net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Günümüze kadar PH ile ilgili elde edilen veriler, hastalığın oluşmasında tek bir nedenden çok multifaktöriyel bir etiyolojiyi işaret etmektedir (5-6).

MMP'lerin rol oynadığı patolojik olaylar arasında kanser ve ateroskleroz başta olmak üzere artrit, nefrit, ülser, peridontal hastalık, multipl skleroz, SVH, Alzheimer hastalığı, PH, amfizem ve kan-beyin bariyerinin yıkılmasını sayabiliriz (11).

MMP'lerin SSS'de bazı faydalı aktiviteleri de vardır. Örneğin anjiogenezis, myelinogenezis, aksonal büyüme, haberleşme, onarım, inflamasyonun sonlandırılması, nöronal öncülerin istenilen bölgeye göçü gibi aktivitelerde de rol oynamaktadırlar (13). Bu amaçla yapılan çalışmalar SSS'de de MMP / TIMP değişikliklerinin hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği ihtimalini güçlendirmektedir (14). SSS hastalıklarının hayvan modellerinde MMP inhibitörleri kullanılarak da birçok çalışma yapılmış ve sonuçlar umut vericidir (95,119-120). Tedavide amaç, süregelen nöronal hasarı en başından durdurmaktır. Endojen iyileşme çabalarında, özellikle de anjiyogenez, serebral kan akışının yeniden sağlanması ve nörojenik tepkinin düzenlenmesi süreçleri sırasında MMP'ler ve TIMP'ler büyük olasılıkla önemli roller üstlenmişlerdir (119-120). Asıl soru, yararlı etkilerinin zararlı olanlardan ayrılıp ayrılamayacağı ve MMP inhibitörlerinin enzimlerin hasar verici etkilerini bloke etmek için hedeflenip hedeflenemeyeceğidir (13).

Çalışmamızda inflamatuvar nörolojik hastalık gelişiminde rolü olduğu tespit edilen jelatinaz A (MMP-2) ve jelatinaz B (MMP-9) ile; prokollejenaz ve projelatinazları aktifleyebilen, aynı zamanda dopaminerjik nöronların ölümünde de rolü gösterilen ve bu amaçla sinir koruyucu tedavi açısından aday olarak düşünülen stromelizin-1 (MMP-3)'in serum düzeylerini; ayrıca jelatinaz A'ya özgünlük gösteren TIMP-2 ile tüm MMP'leri inhibe edebilen ve jelatinaz B'ye özgünlük

gösteren TIMP-1 serum düzeylerini, PH tanı kriterlerine uyan hastalarla, sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırdık (62,77,128).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce serum MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeylerini parkinson hastalarının serumlarında inceleyen hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Postmortem beyin dokusuyla ve ratlarla yapılan çalışmaları incelediğimizde, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olabilecek MMP'ler ve onların spesifik inhibitörleriyle çalışmayı tercih ettik. Elde ettiğimiz verileri birebir karşılaştırabileceğimiz çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız bu konuda öncü bir çalışma olarak kabul edilebilir.

Lorenzl ve arkadaşları Parkinson hastalarında ve aynı yaş aralığındaki kontrol gruplarında postmortem beyin dokusunda MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 düzeylerini zimografi kullanarak ölçmüşler (123). Yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 10 hasta ve 10 kontrol grubundan oluşan çalışmada motor korteks, hipokampus ve SN'den doku örnekleri incelenmiş. İncelenen tüm dokularda MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri düşük saptanmış. MMP-2 düzeyleri hastaların SN tabakasında anlamlı olarak düşük saptanmış. TIMP-1 düzeyi ise hastaların SN tabakasında anlamlı olarak yüksek, TIMP-2 düzeyi ise gruplar arasında değişmez olarak saptanmış. Sonuç olarak MMP / TIMP değişikliklerinin PH patogenezinde önemli rolü olabileceğini belirtmişler (123). Hasta serumlarında yapmış olduğumuz çalışmada, hastaların MMP-2 ve MMP-9 düzeylerini kontrollere kıyasla düşük elde ettik ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeylerini kontrollere göre anlamlı olarak düşük elde ettik. MMP-2 / TIMP-2 düzeyini kontrollere kıyasla anlamlı yüksek; MMP-9 / TIMP-1 düzeyini de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrollere kıyasla yüksek elde ettik. Çalışma materyal ve metodlarımızın farklı olsa da MMP / TIMP değişikliklerinin hastalığın patogenezinde önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız literatür araştırmaları sonucunda Parkinson hastalarının serumunda MMP düzeyini inceleyen tek çalışma Gupta ve arkadaşlarının yapmış oldukları, 40 parkinson hastası ile benzer yaş ve özelliklere sahip 40 sağlıklı kontrol grubunda serum MMP-1 düzeyleri ile olan çalışmadır (130). Gupta ve arkadaşları

parkinson hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı oranda düşük MMP-1 düzeyleri elde etmişler (130).

Çalışmamızda, hastaların serum MMP-3 değerini kontrollere kıyasla anlamlı oranda düşük elde ettik. Serum MMP-2 ve MMP-9 düzeylerini de kontrollere kıyasla hastalarda daha düşük elde ettik, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gupta ve arkadaşlarının yapmış olduğu aynı çalışmada kadın hastalarda, erkek hastalara oranla serum MMP-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük elde edilmiş (130).

Çalışmamızda serum MMP-3 düzeyleri kadın hastalarda, erkek hastalara oranla anlamlı olarak düşük elde edildi. Aynı şekilde serum MMP-2 düzeyleri de kadın hastalarda, erkek hastalara oranla anlamlı olarak düşük elde edildi. Ayrıca MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 değerleri de kadın hastalarda, erkek hastalara oranla düşük elde edildi ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar belki de kadınlardaki hormonal etkilere özellikle de östrojene bağlanabilir. Ancak bunu kanıtlamak için daha büyük çalışma gruplarında kadın katılımcıların östrojen düzeyleri ile postmenopozal dönemde olup olmadıkları ya da hormon replasman tedavisi alıp almadıkları gibi östrojen düzeylerini belirleyen durumların da iyi belirlenmesi gerekir. Elimizdeki verilerle MMP'lerdeki azalmanın, parkinson hastalarında kadın cinsiyetine eğilimi olduğu savunulabilir. Ancak nedenleri konusunda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gupta ve arkadaşları parkinson hastalarında MMP-1 düzeylerini, 55 yaş altı ve 55 yaş üstü iki grup arasında karşılaştırmış ancak anlamlı fark saptayamamışlar (130).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla 55 yaş altı ve 55 yaş üstü iki grup arasında MMP ve TIMP düzeyleri açısından anlamlı fark saptayamadık.

Gupta ve arkadaşları Parkinson hastalarında MMP-1 düzeyini hastalık süresine göre 3 yıl altı ve 3 yıl ile üstü olmak üzere iki grupta incelemişler.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptayamamışlar. Hastalık süresi ile MMP-1 arasında zayıf bir korelasyon saptamışlar (130).

Çalışmamızda Parkinson hastalarında MMP ve TIMP düzeylerini hastalık süresine göre 4 yıl altı ve 4 yıl ile üstü olmak üzere iki grupta inceledik ancak elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda hastalık süresi ile MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-9 / TIMP-1, MMP-3 / TIMP-1 arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon; hastalık süresi ile TIMP-1 ve TIMP-2 arasında pozitif ancak zayıf bir korelasyon izlendi. Hastalık süresi ile MMP-2 / TIMP-2 arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon izlendi. Elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). MMP / TIMP değişikliklerinin hastalık süresi ile korelasyonu açısından anlamlı ve kuvvetli korelasyonlar elde edemedik. Bu açıdan daha heterojen ve geniş hasta gruplarından oluşan çalışmalar yapılabilir.

Dong-Hee Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu parkinson hastalarının postmortem beyin dokusu incelemesinde; MMP-3 düzeyinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış olduğu ve SN'deki LC içerisinde alfa sinüklün ile birlikte lokalize olduğu saptanmış. Sonuçta MMP3'ün dopaminerjik hücrelerde stres koşullarını indüklediği ve bu hücrelerde apoptozise katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (129). Çalışmamızda MMP-3 düzeylerini hasta grubunda anlamlı olarak düşük elde ettik

Lorenzl ve arkadaşları zimografi kullanarak yaptıkları postmortem çalışmada 13 adet PSP ve aynı yaş aralığındaki 8 adet kontrol beyin dokusunda MMP-9, MMP-1, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeylerini incelemişler. Kontrol grubuyla kıyaslandığında MMP-9 düzeyi FK ve SN'de anlamlı olarak artmış; MMP-1, TIMP-1 ve TIMP-2 düzeylerini SN'de artmış ancak FK'de değişmemiş olarak elde etmişler (131). Çalışmamızda MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 değerlerini hasta grubunda kontrollere göre düşük seviyelerde elde ettik.

MMP değerlerinin kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla oldukça düşük düzeylerde olması kadınlardaki hormonal etkilere bağlanabilir. Ovarian steroidler,

endometriumdaki IL-1 alfa tarafından gerçekleştirilen MMP stimulasyonunu engellemiş olabilirler. Singer CF. ve ark. yapmış oldukları çalışmada; sistemik seks steroidlerinin konsantrasyonları yüksek olduğunda MMP-1 üretiminin baskılandığını, aksine menstural faz (östrojen ve progesteron konsantrasyonları düşük) esnasında ise MMP-1 üretim ve aktivitesinin yüksek olduğunu bildirmişler (132). Kadın olgularda elde edilen erkeklere göre düşük seviyeleri bu hormonal değişikliklerle açıklayabilmemiz için, daha büyük çalışma gruplarında kadın katılımcıların östrojen düzeyleri ile postmenopozal dönemde olup olmadıkları ya da hormon replasman tedavisi alıp almadıkları gibi östrojen düzeylerini belirleyen durumların da iyi belirlenmesi gerekir. MMP-2 ve MMP-3 düzeylerinin hasta grubundaki kadınlarda hasta erkeklere göre anlamlı düşük saptanması, düşük MMP düzeylerinin parkinson hastalarında kadın cinsiyetine eğilimi olduğunu düşündürebilir. Ancak neden-sonuç ilişkisi kurabilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bunlara rağmen MMP ve TIMP'lerin PH'deki rollerini anlayabilmek, MMP / TIMP değişikliklerinin hastalığın patogeneze katkısının olup olmadığını gösterebilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Yaptığımız çalışma öncü bir çalışma olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇLAR

1) PH popülasyonu 16'sı (%35,6) kadın, 29'u (%64,4) erkek olmak üzere 45 kişiden kontrol grubu ise 20'si (%48,8) kadın, 21'i (%51,2) erkek olmak üzere 41 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

2) Parkinsonlu hasta grubunda yaş ortalaması $61,60 \pm 12,48$ yıl, kontrol grubunda yaş ortalaması $63,07 \pm 13,21$ yıldır. Her iki grup arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

3) PH'larda hastalığın başlangıç yaşı $56,67 \pm 13,24$; Hastalığın süresi ise $5,40 \pm 5,30$ yıl olarak elde edildi.

4) Hastaların UPDRS skorları $27,47 \pm 14,15$; Cinsiyetlerine göre ise kadınlarda $20,94 \pm 11,49$, erkeklerde $31,07 \pm 14,36$ olarak saptandı. Erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek elde edildi.

5) MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 ortalama değerleri (ng/ml)

a) PH'larda kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük elde edildi. MMP-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı. MMP2 ve MMP-9 değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

b) Hasta kadınlarda hasta erkeklere oranla daha düşük değerler elde edildi. MMP-2 ve MMP-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı. MMP-9 değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

c) Kontrol grubunda kadınlarda erkeklere oranla daha düşük değerler elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

d) Genç (< 55 yaş) ve yaşlı (≥ 55 yaş) hastalar kıyaslandığında MMP-2 yaşlılarda gençlere oranla daha yüksek seviyelerde elde edildi. MMP-3 ve MMP-9 gençlerde yaşlılara oranla daha yüksek seviyelerde elde edildi. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

e) Kontrol grubunda yaşlılarda gençlere oranla daha yüksek seviyelerde elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

f) Hastalık süresine göre kısa (< 4 yıl) ve uzun (≥ 4 yıl) süreli olarak karşılaştırıldı. MMP-2 ve MMP-3 kısa süreli olanlarda uzun süreli olanlara oranla daha yüksek, MMP-9 ise uzun süreli olanlarda kısa süreli olanlara oranla daha yüksek seviyelerde elde edildi. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

g) Hastalık süresi ile MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi . İstatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

6) TIMP-1 ve TIMP-2 ortalama değerleri (ng/ml)

a) PH'larda kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı.

b) Hasta kadınlarda hasta erkeklere oranla daha düşük değerler elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

c) Kontrol grubunda TIMP-1 kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek, TIMP-2 kadınlarda erkeklere oranla daha düşük seviyelerde elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

d) Genç (< 55 yaş) ve yaşlı (≥ 55 yaş) hastalarda kıyaslandığında gençlerde yaşlılara oranla daha yüksek seviyelerde elde edildi. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

e) Kontrol grubunda yaşlılarda gençlere oranla daha yüksek seviyelerde elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

f) Hastalık süresine göre kısa (< 4 yıl) ve uzun (≥ 4 yıl) süreli olarak değerlendirildi. Kısa süreli olanlarda uzun süreli olanlara oranla daha düşük değerler elde edildi. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

g) Hastalık süresi ile TIMP-1 ve TIMP-2 düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu..

7) MMP-2 / TIMP-2 düzeyi PH'larda kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. MMP-9 / TIMP-1 , MMP-3 /

TIMP-2 düzeyi PH'larda kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. MMP-3 / TIMP-1 düzeyi PH'larda kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük elde edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

8) Hastalık süresi ile MMP-2 / TIMP-2 düzeyi arasında negatif yönde orta derecede, MMP-9 / TIMP-1 ve MMP-3 / TIMP-1 düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

7. KAYNAKLAR

- 1) Vitek JL. Parkinson's Disease. Edited by Meloni D, Current Therapy İn Neurologic Disease. Mosby. p.273, Philadelphia, 2002.
- 2) Fahn S. and Jankovic J. "Parkinsonism-plus syndromes and secondary parkinsonian disorders." Principles and practice of movement disorders.p.233, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2007.
- 3) Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. Nat Rev Genet;7(4):306-318, Florida, 2006
- 4) Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol.p. 259-272, Stanford, 1996.
- 5) Özkan S. Parkinson hastalığının etiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics; 1(4): 6-14, Eskişehir, 2008.
- 6) Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated invitro fibril formation by a mutant alfa-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. Nature Medicine. 1998;4: 1318-1320.
- 7) Reel B. Matrix Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. Türkiye Klinikleri J. Med. Sci, 2006;26(5): 527-537.
- 8) Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: Structures, evolution and diversification. FASEB J. 1998;12: 1075-1095.
- 9) Jacop MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. Biomed Pharmacother 2003;57: 195-202.
- 10) Docherty A, O'Connell J, Crabbe T, Angal S, Murphy G. The matrix metalloproteinases and their natural inhibitors: Prospects for treating degenerative tissue diseases. 1992; 10: 200-207.

- 11)** Davis SM, Rosen DM, Donan GA. Acute stroke management around the world. In Bogousslavsky J. (edit) Acute Stroke Treatment, Martin Dunitz. p:1-14, London 1997.
- 12)** Karkkainen I, Rybnikova E, Peltö-Huikko M, et al. Metalloprotease-disintegrin (ADAM) genes are widely and differentially expressed in the adult CNS. Mol. Cell. Neuroscience. 2000; 15: 547-560.
- 13)** Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. Nat. Rev. Neurosci. 2001;2: 502-511.
- 14)** Lain LC, Pagenstecher A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the nervous system: the good, the bad and the enigmatic. pp.285-287, Dept of Neuropharmacology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037, USA Dept of Neuropathology, University of Freiburg, Germany, 1999.
- 15)** Stanley F, Jankovic J. Hareket Bozuklukları. Editör: Akbostancı C.M. 1.Baskı, Veri Medikal Yayıncılık.p.121-122, Ankara, 2008.
- 16)** Özkayran T, Çetin S, Acar H, Meral H, Öztürk O, Aydemir T, et al. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Huzursuz Bacak Sendromunun Görülme Sıklığı ve Klinik Özellikleri. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der., 2006;9(1):33-37
- 17)** Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol. 1999 Jan;56(1): 33-39.
- 18)** Doğu O. Nöroloji Temel Kitabı birinci baskı. Editör Emre M. Güneş Tıp Kitabevleri. s:914, İstanbul, 2012.
- 19)** Marsden CD. Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1994;57: 672-681.
- 20)** Pienaar IS, Daniels WM, Gotz J. Neuroproteomics as a promising tool in Parkinson's disease research. J. Neural Transm. 2008; 115 (10): 1413-1430.

- 21)** De Rijk MC, Breteler MMB, den Breeijen JH. Dietary antioxidants and Parkinson disease: The Rotterdam Study. Arch Neurol. 1997;54: 762-765.
- 22)** Korell M, Taner CM. Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overwiev. In: Edabi M, Pfeiffer RF. editörs. Parkinson's Disease. New York: CRC Pres. 2005; 39-50.
- 23)** Brighina L, Frigerio R, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, et al. Alphasynuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case control study. Neurology. 2008;70 (16 Pt 2): 1461-1469.
- 24)** Yavlal F. Kamptokormili İdyopatik Parkinson Hastalarında Paraspinal Kas EMG ve Kantitatif MÜP Analizi Sonuçları. Okmeydanı EAH Nöroloji Kliniği. s.5, İstanbul 2006.
- 25)** Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51: 745-752.
- 26)** Türkiye Klinikleri, Parkinson Hastalığı Özel Sayısı, Cilt:1, Sayı:3, s:160, Aralık 2003.
- 27)** Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta J. Neurology and Clinical Practice. 5th ed. Butterworth – Heinemann / Elsevier. pp.2081-2122, Philedelphia, 2008.
- 28)** Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, Sato S, Nishioka K, Hatano T, et al. Parkinson's disease. Phil. Trans. R. Soc. B. 2008; 363: 2215-2227.
- 29)** Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Mov Disord. 2006 Dec; 21 (12): 2042-2051. Review.
- 30)** Parkinson Hastalığı., Editör: E. Murat, Güneş Kitabevi. S.27-28, İstanbul, 2009
- 31)** Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 6. Baskı, Bölüm 26, S: 334-342; Bölüm 46, s: 548-564, Philadelphia, 2001.

- 32)** İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Editörler: Öge AE, Baykan B. İ.Ü. Nöroloji. Bölüm 25, s: 417-420; Bölüm 32, s: 582-590, İstanbul, 2011.
- 33)** Zileli T, Baysal Aİ. Hacettepe Üniv. Yayınları B32 Nöroanatomî-Nörofizyoloji esasları. S.10-15, Ankara, 1989.
- 34)** Taner D. Fonksiyonel nöroanatomî. ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press. s.170-179, Ankara, 1998.
- 35)** Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. Trends Neurosci. 1990 Jul; 13(7): 254-258
- 36)** Elibol B, Özekmekçi S. Hareket Bozuklukları Tanı Ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği. s:12-14 / 42-58, İstanbul, 2011.
- 37)** Zarifoğlu M. Parkinson Hastalıkları. Editör: Oğul E. Klinik Nöroloji. Güneş Kitabevi. s: 66-72, Ankara, 2002.
- 38)** Hughes AJ, Shlomo YB, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. Neurology 1992; 42: 1142-1146.
- 39)** Jankovic J, Tolosa E. editors. Parkinson's Disease & Movement Disorders. Lippincott Williams&Wilkins.5th ed. p.103-105, Philadelphia, 2007.
- 40)** Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson 's disease. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement Disorders: Neurologic Principles & Practice. Chap: 14. McGraw-Hill. 2nd ed. p. 233-245, New York, 2004
- 41)** Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Andrew J Lees. Accuracy of clinical diagnosis Of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 181-184.
- 42)** Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. p. 368-376, Philadelphia, 2008

- 43)** Poewe W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. Chap: 6. Lippincott Williams&Wilkins. p. 67-76, Philadelphia, 2007
- 44)** Perachon S, Schwartz JC, Sokoloff P. Functional potencies of new antiparkinsonian drugs and recombinant human dopamine D-1, D-2 and D-3 receptors. *Eur J Pharmacol*. 1999;366: 293-300.
- 45)** Schrag AE, Brooks DJ, Brunt E. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol*. 1998 ; 21: 169-175.
- 46)** Rascol O, Brooks DJ, Koryzn AD, Deyn De PP, Clarke CE, Lang AE. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Eng J Med*. 2000;342: 1484-1491.
- 47)** Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ*.1995;311: 1602-1607.
- 48)** Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N. et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: A double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23: 324-330.
- 49)** Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, Oakes D, Shoulson I. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 66: 1427-1429.
- 50)** Racette BA, Good L, Sagitto S, Perlmutter JS. Botulinum toxin B reduces sialorrhea in parkinsonism. *Mov Disord*. 2003;18: 1059-1061.
- 51)** Murphy G, Reynolds J. Extracellular matrix degradation. (In *Connective Tissue and its Heritable Disorders molecular, genetic and medical aspects* 2. edition) Eds. P. Royce and B. Steinmann. Wiley-Liss p.287-316, New York, 1993.
- 52)** Tüzün Y, Güler MA, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji Cilt 1 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul* 2008.

- 53)** Mandal A, Mandal M, Das S, Chacrabarti T, Chacrabarti S. Clinical implications of matrix metalloproteinases Mol Cell Biochem 2003 Oct. 252 (1-2): 305-329.
- 54)** Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. Nat Rev Neurosci 2001;2: 502-11.
- 55)** John A, Tuszynski G, The role of Matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. Pathol Oncol Res 2001;7: 14-23.
- 56)** Lemaitre V, D'Armiento J, Matrix metalloproteinases in development and disease. Birth Defects Res. C Embryo Today 2006;78: 1-10.
- 57)** Goodall S, Crowther M, Hemingway DM, Bell PR, Thompson MM. Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. Circ Res. 2001;104: 304- 9.
- 58)** Spinale FG, Matrix Metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing Heart. Circ Res 2002; 90: 520-30.
- 59)** Visse R, Nagase H, Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. Circ Res 2003; 92: 827-39.
- 60)** Yu Q, Stamenkovic I, Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis. Genes Dev 1999; 14: 163-76.
- 61)** Patterson BC, Sang QXA, Angiostatin-converting enzyme activities of human matrilysin (MMP-7) and gelatinase B/Type IV collagenase (MMP-9). pp. 28823–28825, USA, 1997
- 62)** Dubois B, Masure S, Hurtenbach U, Paemen L, Heremans H, van den Oord J, et al. Resistance of young gelatinase B-deficient mice to experimental autoimmune encephalomyelitis and necrotizing tail lesions. J Clin Invest 1999; 104: 1507
- 63)** Mun-Bryce S, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease. J Cereb Blood Flow Metab. 1998; 18: 1163–1172.

- 64)** Lund LR, Romer J, Thomasset N, Solberg H, Pyke C, Bissell MJ, et al. Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: proteinase-independent and- dependent pathways. *Development* 1996; 122: 181-93.
- 65)** Krampert M, Bloch W, Sasaki T, Bugnon P, Rulicke T, Wolf E, et al. Activities of the matrix metalloproteinase stromelysin-2 (MMP-10) in matrix degradation and keratinocyte organization in wounded skin. *Mol Cell Biol* 2004; 15: 5242-54.
- 66)** David L, Raija L.P. L, Ludwig K, Stephen L. L. Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis, *Brain Research Reviews*. 2001; 36: 249–257.
- 67)** Parks WC. and Mecham RP. Matrix metalloproteinases. Academic Press, San Diego. 1998; 1–14.
- 68)** Apakkan Aksun S, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*. 2001; 21: 332-342.
- 69)** Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001; 17: 463-516.
- 70)** Kukacka J, Průša R, Kotaska K, Pelouch V. Matrix metalloproteinases and their function in myocardium. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005; 149 (2): 225-36.
- 71)** Nagase H, Suzuki K, Itoh Y, et al. Involvement of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPS) during matrix metalloproteinase activation. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Kansas Medical Center 66160, USA. 1996; 23-31.
- 72)** Lambert E, Dasse E, Haye B, Petitfrere E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49: 187-198.
- 73)** McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8: 221-233.

- 74) Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res.* 1995;77: 863-868.
- 75) Zucker S, Pei D, Cao J, Lopez-Otin C: Membrane type-matrix metalloproteinases (MTMMP). *Curr Top Dev Biol.* 2003;54: 1-74.
- 76) Brew K, Dinakarbandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: Evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1477: 267-283.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) Nagase H, Fields GB. Human matrix metalloproteinase specificity studies using collagen sequence-based synthetic peptides. *Biopolymers (Peptid science)* 1996; 40: 399-416.
- 80) Borkakoti N, Matrix metalloprotease inhibitors: design from structure. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 17-20.
- 81) Peterson JT. Matrix metalloproteinase inhibitor development and the remodeling of drug discovery. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 63-79.
- 82) 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: 2858-2864.
- 83) Loftus IM and Thompson MM, The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. *Vasc Med* 2002;7: 117-133.
- 84) Gearing AJH, Beckett P, Christodoulou M, Churchill M, Clements J, Davidson AH, et al. Processing of tumour necrosis factor alpha precursor by metalloproteinases. *Nature* 1994; 370:555–557.

- 85)** Vecil GG, Larsen PH, Corley SM, Herx LM, Besson A, Goodyer CG, et al. Interleukin-1 is a key regulator of matrix metalloproteinase-9 expression in human neurons in culture and following mouse brain trauma in vivo. *J. Neurosci. Res.* 2000; 61: 212–224.
- 86)** Clements JM, Cossins JA, Wells GMA, Corkill DJ, Helfrich K, Wood LM, et al. Matrix metalloproteinase expression during experimental autoimmune encephalomyelitis and effects of a combined matrix metalloproteinase and tumor necrosis factor- α inhibitor. *J. Neuroimmunol.* 1997; 74: 85–94.
- 87)** Shipley JM, Wesselschmidt RL, Kobayashi DK, Ley TJ, Shapiro SD, et al. Metalloelastase is required for macrophage-mediated proteolysis and matrix invasion in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996; 93: 3942–3946.
- 88)** Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor-necrosis factor- α from cells. *Nature* 1997; 385: 729–733.
- 89)** Vos CM, Sjulson L, Nath A, McArthur JC, Pardo CA, Rothstein J, et al. Cytotoxicity by matrix metalloprotease-1 in organotypic spinal cord and dissociated neuronal cultures. *Exp. Neurol.* 2000; 163: 324–330
- 90)** Giancotti FG & Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 285: 1028–1032.
- 91)** MacManus JP, Linnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perspective. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17 (8): 815-832.
- 92)** Chandler S, Coates R, Gearing A, Lury J, Wells G, Bone E. Matrix metalloproteinases degrade myelin basic-protein. *Neurosci Letts* 1995;201: 223-226.
- 93)** Ruoslahti E. Glycobiology. Brain extracellular matrix. 1996;6 (5): 489-492.
- 94)** Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2002;8: 586-599.

- 95)** Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998;29: 1020-1030.
- 96)** Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein GZ. Proteolytic cascade localization of 72 kDa type IV collagenase (MMP-2) in human malignant gliomas in vivo. *Clin Exp Metastasis*. 1996; 14 (1): 35-enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1996;16: 360-366.
- 97)** Conant K, McArthur JC, Griffin DE, Sjulson L, Wahl LM, Irani DN. Cerebrospinal fluid levels of MMP-2, 7, and 9 are elevated in association with human immunodeficiency virus dementia. *Ann. Neurol*. 1999;46: 391-398.
- 98)** Selkoe DJ. The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol*. 1998; 8: 447-453.
- 99)** Kieseier BC, Schneider C, Clements JM, Gearing AJH, Gold R, Toyka KV, et al. Expression of specific matrix metalloproteinases in inflammatory myopathies. *Brain* 2001;124: 341-351.
- 100)** Woessner JF J. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB (Fed. Am. Soc. Exp. Biol.) J*. 1991;5: 2145-2154.
- 101)** 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: 477-482.
- 102)** Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and 3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99: 2503-2509.
- 103)** Halpert I, Sires UI, Roby JD, Perigo SP, Wight TN, Shapiro SD, 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. USA*. 1996;93: 9748-9753.

- 104)** Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, Foster K, Hembry R, Murphy G, et al. Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991;88: 8154-8158.
- 105)** Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Atkinson E, Levesque E, Herman M, 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: 843-853.
- 106)** Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, Baes M, Lemaître V, Tipping P, et al. Urokinase generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat. Genet.* 1997;17: 439-444
- 107)** Rekhater MD, Hicks GW, Brammer DW, Hallak H, Kindt E, Chen J, et al. Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma: Local collagen loss as a prerequisite of plaque rupture. *Circ. Res.* 2000;86: 101-108.
- 108)** Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Crowther M, Jones L, Bell PRF, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke.* 2000;31 (1) : 40-47.
- 109)** Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loussin 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.
- 110)** Bendotti C, Tortarolo M, Borsello T. Targeting stress activated protein kinases, JNK and p38, as new therapeutic approach for neurodegenerative diseases. *Central Nervous System Agents in Med. Chem.* 2006;6 (2): 109–117.
- 111)** Asahi M, Asahi K, Jung JC, del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2000;20: 1681-1689.
- 112)** Asahi M, Wang X, Mori T, Sumii T, Jung JC, Moskowitz MA, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of bloodbrain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 2001;21: 7724-7732.

- 113)** Gasche Y, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Copin JC, Kawase M, Massengale J, et al. 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.* 1999;19: 1020-1028.
- 114)** Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1995;26: 2120-2126.
- 115)** Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 2001;32: 1759-1766.
- 116)** Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001;32: 2762-2767.
- 117)** Kuroiwa T, Ting P, Martinez H, Klatzo I. The biphasic opening of the blood-brain barrier to proteins following temporary middle cerebral artery occlusion. *Acta Neuropathol* 1985; 68: 122-129.
- 118)** 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.
- 119)** 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
- 120)** Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke* 1998;29: 2189-2195.
- 121)** Vaillant C, Bazes MD, Hutter A, Belin MF, Thomasset N. Spatiotemporal Expression Patterns of Metalloproteinases and Their Inhibitors in the Postnatal

Developing Rat Cerebellum. *The Journal of Neuroscience*. 1999;19(12): 4994–5004.

122) Hamann GF, Liebetrau M, Martens H, Burggraf D, Kloss CUA, Bultemeier G, 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.

123) Lorenzl S, Albers D.S, Narr S, Chirichigno J, Beal MF. Expression of MMP-2, MMP-9, and MMP-1 and Their Endogenous Counterregulators TIMP-1 and TIMP-2 in Postmortem Brain Tissue of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology*. 2002;178: 13–20.

124) Dzwonek J, Rylski M, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Letters* 2004; 567: 129–135.

125) Gary A. Rosenberg. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2009;8: 205–216.

126) Rosell A, Aznar AO, Sabin JA, Cadenas IF, Ribo M, Molina CA, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1399-1406.

127) Lee SR, Tsuji K, Lee S.R, Eng HL. Role of matrix metalloproteinases in delayed neuronal damage after transient global cerebral ischemia. *J. Neurosci.* 2004; 24: 671-678.

128) Kim ST, Kim EM, Choi JH et al. Metalloproteinase-3 contributes to vulnerability of the nigral dopaminergic neurons. *Neurochemistry International* 2010; 56: 161–167.

129) Choi DH, Kim YJ, Kim YG, Joh TH, Beal MF, Kim YS. Role of Matrix Metalloproteinase 3-mediated α -Synuclein Cleavage in Dopaminergic Cell Death. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 14168-14177.

130) Gupta V, Singh MK, Garg RK, Pant KK, Khattri S. Evaluation of peripheral matrix metalloproteinase-1 in Parkinson's disease: a case-control study. International Journal of Neuroscience, 2013; Early Online: 1–5.

131) Lorenzl S, Albers DS, Chirichigno JW, Augood SJ, Beal MF. Elevated levels of matrix metalloproteinases-9 and -1 and of tissue inhibitors of MMPs, TIMP-1 and TIMP-2 in postmortem brain tissue of progressive supranuclear palsy. Journal of the Neurological Sciences 2004;218: 39– 45.

132) Singer CF, Marbaix E, Kokorine I, Lemoine P, Donnez J, Eeckhout Y, et al. The matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression in the human endometrium is inversely regulated by interleukin-1 alpha and sex steroids. Ceska Gynekol 2000;65(4): 211–215.

8. EKLER

BPHDÖ: BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞIN DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ MOTOR MUAYENE

1. KONUŞMA:

0 Normal: Konuşma sorunu yok

1 Çok Hafif: Modülasyon, diksiyon veya volüm kaybı var ancak hala tüm kelimeler kolaylıkla anlaşılabilir

2 Hafif: Modülasyon, diksiyon veya volüm kaybı ile birlikte birkaç kelime anlaşılabilir durumdaysa da genel olarak cümlelerin izlenmesi güç değil

3 Orta: Konuşmanın anlaşılması zor, öyle ki cümlelerinin çoğu değilse de bazılarını anlamak güç oluyor.

4 Ağır: Konuşmanın çoğunu anlamak güç veya tümüyle anlaşılabilir durumda

2. YÜZ İFADESİ:

0 Normal: Normal yüz ifadesi

1 Çok Hafif: Sadece göz kırpma sıklığında, azalmayla yansıyan minimal maske yüz görünümü

2 Hafif: Göz kırpma sıklığındaki azalmaya ek olarak spontan gülümsemenin azalması fakat dudakların aralanmaması şeklinde ortaya çıkan ağız etrafındaki hareketlerin azalması ile sergilenen alt yüz yarısında maske görünümü

3 Orta: Ağız istirahat halindeyken bazen dudakların aralık kalmasıyla birlikte sergilenen maske yüz görünümü.

4 Ağır: Ağız istirahat halindeyken çoğu zaman dudakların aralık kalmasıyla birlikte sergilenen maske yüz görünümü

3. İSTİRAHAT TREMORU:

0 Normal: Tremor yok

1 Çok Hafif: Azami amplitüd <1 cm.

2 Hafif : Azami amplitüd > 1cm < 3cm

3 Orta: Azami amplitüd 3-10 cm arasında.

4 Ağır: Azami amplitüd > 10 cm

4. AKSİYON VE POSTURAL TREMOR:

0 Normal: Tremor yok.

1 Çok Hafif: Tremor var ancak amplitüd <1 cm'den daha az.

2 Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm ama 3 cm'nin de altında

3 Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm ama 10 cm'nin de altında.

4 Ağır: Tremor amplitüdü en az 10 cm.

5. RİJİDİTE:

0 Normal: Rijidite yok

1 Çok Hafif: Sadece aksiyon manevralarıyla tespit edilen rijidite

2 Hafif: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor fakat tam hareket aralığı kolaylıkla sağlanıyor.

3 Orta: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor ve tam hareket aralığı için efor gerekmekte.

4 Ağır: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor ve tam hareket aralığı saptanamıyor.

6. PARMAK VURMA:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) düzenli ritmin bir iki kesintiyle veya vurma tereddütleriyle bozulması;
- b) çok hafif yavaşlama;
- c) on vuruşun sonuna doğru amplitüd azalması.

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) vurma sırasında 3-5 kesinti;
- b) hafif yavaşlama;
- c) on vuruşun ortasında amplitüd azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) vurma sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama (donma);
- b) orta derecede yavaşlama
- c) amplitüdün 1. vuruşun ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlüğüle yerine getirilir veya hiç getirelemez.

7. EL HAREKETLERİ:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) düzenli ritmin bir iki kesintiye veya tereddütle bozulması
- b) çok hafif yavaşlama
- c) amplitüdün görevin sonuna doğru azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 3-5 kesinti
- b) hafif yavaşlama
- c) amplitüdün görevin ortalarında azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama (donma)
- b) orta derecede yavaşlama;
- c) amplitüdün bir açma –kapamanın ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlüğüle yerine getirilir veya hiç getirelemez.

8. ALTERNAN HAREKETLER:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri: a) düzenli ritmin bir iki kesintiye veya tereddütle bozulması; b) çok hafif yavaşlama; c) amplitüdün görevin sonuna doğru

azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri

- a) hareket sırasında 3-5 kesinti;
- b) hafif yavaşlama;
- c) amplitüdün görevin ortalarında azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 5 kesintiden fazla ve süregiden hareket boyunca en az bir duraklama (donma);
- b) orta derecede yavaşlama;
- c) amplitüdün 1. açma –kapamanın ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlükle yerine getirilir veya hiç getirilemez.

9. TOPUK VURMA:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) düzenli ritmin bir iki kesintiyle veya vurma tereddütleriyle bozulması;
- b) çok hafif yavaşlama;
- c) on vuruşun sonuna doğru amplitüd azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) vurma sırasında 3-5 kesinti;
- b) hafif yavaşlama;
- c) on vuruşun ortasında amplitüd azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) vurma sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama(donma);
- b) hafif yavaşlama;
- c) on vuruşun ardından düşmeye başlaması

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlükle yerine getirilir veya hiç getirilemez.

10. SANDALYEDEN KALKMA:

0 Normal: Problem yok. Hızlıca tereddütsüz ayağa kalkabiliyor.

1 Çok Hafif: Normalden daha yavaş kalkıyor veya kalkmak için birden fazla denemeye veya sandalyede ilerleyerek kalkmaya ihtiyaç duyuyor. Sandalyenin kollarını kullanmaya gerek duymaz

2 Hafif: Sandalye kollarından destek alarak zorlanmadan kalkar.

3 Orta: Kollardan destek almak ihtiyacıdaysa da geriye doğru düşme eğilimindedir; veya koltuk kollarından destek alarak birden fazla deneme yapmak zorunda kalır, ancak yardımsız kalkar

4 Ağır: Yardımsız kalkamaz.

11. POSTÜR:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Tam dik değil, fakat postür ileri yaşlılar için normal kabul edilebilir.

2 Hafif: Belirgin fleksiyon, skolyoz veya bir tarafa eğilme gözleniyor fakat hasta uyarıldığında postürünü normal postüre düzeltebiliyor.

3 Orta: Uyarıldığında istemli olarak düzeltilemeyen kamburlaşmış postür, skolyoz veya bir tarafa eğilme.

4 Ağır: Postürde aşırı bozukluğa neden olan fleksiyon, skolyoz veya eğilme.

12. YÜRÜYÜŞ:

0 Normal: Sorun yok.

1 Çok Hafif: Çok hafif yürüme bozukluğuyla birlikte bağımsız yürüyüş.

2 Hafif: Belirgin yürüme bozukluğu ile bağımsız yürüyüş

3 Orta: Güvenli yürüme için yardımcı bir gereç gerekmektedir.

4 Ağır: Yürüyemez veya başka bir kişinin yardımıyla yürüyebilir.

13. POSTURAL DENGİ:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Üç beş adım geri gider ancak yardımsız düzelir

2 Hafif: Beş adımdan fazla geri gider ancak yardımsız düzelir.

3 Orta: Ayakta güvenle durur ama postural yanıt yoktur; muayene eden tutmadığı takdirde düşer.

4 Ağır: Çok dengesizdir, dengesini kendiliğinden kaybetmeye eğilimlidir veya omuzlarına hafif bir dokunuşta bile düşer.

14. VÜCUT BRADİKİNEZİSİ: (Yavaşlık, kol sallamada azalma)

0 Normal: Yoktur.

1 Çok Hafif: Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık. Olasılıkla amplitüd azalması var.

2 Hafif: Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve amplitüdün kısmen düşüklüğü

3 Orta: Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması

4 Ağır: Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması