

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**EPİLEPSİ HASTALARINDA PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ ENZİM
DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF STRES**

Dr. Bireylül DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Deniz TUNCEL

KAHRAMANMARAŞ – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yanında çalışmaktan onur duyduğum, her konuda göstermiş olduğu katkı ve hoşgörölü yaklaşımından dolayı çok değerli hocam Doç.Dr.Mustafa Gökçe'ye, bilimsel yaklaşımları ile daima yol gösteren ve her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, yardımlarını, desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyerek tezimin hazırlanmasında büyük desteği olan çok değerli hocam Doç.Dr.Deniz Tuncel'e,

Ayrıca tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Fatma İnanç Tolun'a, tez çalışmamda istatistiksel analizlerde yardımcı olan Doç. Dr. Hasan Çetin Ekerbiçer'e ve Doç.Dr.Ali Çetinkaya 'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve her konuda beni destekleyen eşim Özer Demir'e ve biricik kızım Göksu'ya

SONSUZ TESEKKÜR EDERİM.

ÖZET

Amaç ve Zemin: Epilepsi uzun süreli, hatta bazen ömür boyu tedavi gerektiren, sık karşılaşılan kronik bir bozukluktur. Uzun süren antiepileptik ilaç (AED) tedavisi ateroskleroz riskinde artışa neden olabilir. Antiepileptik ilaç tedavisi lipid metabolizmasını bozabilir, bu da ateroskleroz için risk faktörleri olarak kabul edilen hiperkolesterolemi ve dislipidemi ile sonuçlanabilir. Epileptik hastalardaki ateroskleroz ile ilişkili vasküler hastalıkların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Paraoksonaz (PON1) antioksidan özellikleri olan, HDL ilişkili bir esterazdır ve ateroskleroz gelişim riskini azaltabilir. Arilesteraz (ARE) ise, PON1' deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada biz PON1 ve ARE aktivitesinin epilepsi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza semptomatik olmayan 21'i primer jeneralize ve 20'si parsiyel epilepsi olmak üzere 41 epilepsi hastası alındı. Anamnezinde epilepsisi olmayan vasküler risk faktörlerine göre eşleştirilen 40 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı. Her iki grupta serumda PON1, ARE aktivitesi ve lipid düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Gruplar arasında PON1/ARE aktiviteleri ve lipid düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Hastalarımızın nöbet sıklığı, son geçirilen nöbet zamanı, hastalığın süresi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar ile lipid düzeyleri, PON1 ve ARE aktivitesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Epilepsi ve antiepileptik ilaç kullanımı ile ateroskleroz için risk faktörleri olan; PON1, ARE ve lipid düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Epilepsi, antiepileptik tedavi ve ateroskleroz oluşumu arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Epilepsi hastalarında kardiyovasküler hastalıklar sık görülmekte olup, ateroskleroz oluşumu ve progresyonu yönünden hastanın yakın takip edilmesi gerekmektedir. Bu konuda etiyolojiye yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Paraoksonaz, Arilesteraz, Ateroskleroz, HDL

ABSTRACT

Aim and Background: Epilepsy is a common chronic neurological disorder that requires long-term or sometimes lifetime therapy. Long-term antiepileptic drug (AED) therapy has been associated with an increase in risk of atherosclerosis. AEDs can disturb lipid metabolism with resultant hypercholesterolemia and dyslipidemia, common recognized risks for atherosclerosis. The etiology of atherosclerosis-related vascular diseases in epileptic patients has not been fully clarified.

Paraoxonase (PON1), is an HDL-associated esterase which has antioxidant properties and can reduce the risk of atherosclerosis development. Arylesterase (ARE) is considered as the main protein indicator which is not affected by changes in PON1. In this study, we aimed to investigate PON1 activity and ARE activity relationship with epilepsy.

Material and method: We evaluated and compared the PON1, ARE activity and HDL levels in 21 generalized epileptic patients, 20 partial epileptic patients and 40 epilepsy-free age, sex and vascular risk factors matched volunteers. Moreover, the relationship between PON1 activity and other biochemical parameters were also investigated.

Results: Statistical analyses revealed that PON1/ARE activities and HDL-LDL levels were not different between groups. In this study; there was no statistical relationship between frequency of seizures, the last seizure time, duration of epilepsy, antiepileptic drugs and LDL, HDL, PON1 and ARE activities.

Conclusion: In our study, there was no relationship between epilepsy/AED and PON1, ARE and lipid profile, which are risk factors for atherosclerosis. The influence of AED therapy on the development of atherosclerosis has been the subject of controversy. Because; cardiovascular diseases are more frequent in epileptic patients, epileptic patients using antiepileptic drugs must be followed closely for development and progression of atherosclerosis. So we believe that, more studies must be done for the etiology.

Key Words: Epilepsy, Paraoxonase, Arylesterase, Atherosclerosis, HDL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi	2
2.2.Epidemiyoloji	2
2.3.Etyoloji	3
2.4.Fizyopatoloji	4
2.5.Epilepsinin Sınıflandırılması	5
2.5.1.Parsiyel Epilepsi	9
2.5.1.1.Basit Parsiyel Nöbetler	9
2.5.1.2.Kompleks Parsiyel Nöbetler	10
2.5.1.3.Sekonder Jeneralize Nöbetlere Dönüşen Parsiyel Nöbetler	11
2.5.2.Jeneralize Nöbetler	11
2.5.3.Bazı Epileptik Sendromlar	12
2.5.3.1.Temporal Lob Epilepsisi	12
2.5.3.2.Frontal Lob Nöbetleri	13
2.5.3.3.Parietal Lob Nöbetleri	13
2.5.3.4.Oksipital Lob Nöbetleri	13
2.5.3.5.Juvenil Myoklonik Nöbetler	13
2.6.Epilepsi Tedavisi	14
2.7.Paraoksonaz	21
2.7.1.PON Genleri ve Proteinleri	22
2.7.2.Kimyasal Yapısı	23
2.7.3.Sentezi ve Salgılanması	23
2.7.4.Fonksiyonları, Katalizlediği Reaksiyonlar ve Substratları	25
2.7.4.1.Hidrolitik Aktivite; Organofosfatlara Karşı Koruma	25
2.7.4.2. Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite; LDL Oksidasyonunun Önlenmesi	26
2.7.4.3.Homosistein tiyolaktonun (HcyT) detoksifikasyonu	28
2.7.5. PON1 Enziminin Regülasyonu	29
2.8. Ateroskleroz	29
2.8.1. Tanım	29
2.8.2. Aterosklerozun Patogenezi	30
2.8.3.Ateroskleroz Risk Faktörleri	30
2.8.4. Aterogenezde Temel Basamaklar	31
2.8.4.1. Endotel Disfonksiyonu	31
2.8.4.2. LDL'nin Oksidasyonu	33
2.8.4.3. Köpük Hücre Oluşumu	33

2.8.4.4. Lipid Çekirdeği'nin (Lipid Core) Oluşumu	34
2.8.4.5. Fibröz Başlık (Fibrous Cap) Oluşumu	35
2.8.4.6. İmmün Mekanizmalar	36
2.8.4.7. Plak Vaskülarizasyonu	36
2.8.5. HDL'nin LDL Oksidasyonuna Etkisi ve Aterosklerozdaki Rolü	36
2.9.Oksidatif Stres ve Epilepsi	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1.Olgu Seçimi	40
3.2.Örneklerin Toplanması ve Saklanması	40
3.3.Biyokimyasal Analizler	40
3.3.1.Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçüm Metodu	41
3.3.2.Arilesteraz Aktivitesinin Ölçüm Metodu	42
3.4.İstatistiksel Analizler	42
4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7.KAYNAKLAR	52
8.ŞEKİLLER DİZİNİ	58
9.TABLolar DİZİNİ	59
10.EKLER DİZİNİ	60

KISALTMALAR

AEİ	:Antiepileptik İlaçlar
APO AI	:Apolipoprotein A1
ARE	:Ariesteraz
AST	:Aspartat Transaminaz
ATS	:Ateroskleroz
Ca	:Kalsiyum
CBZ	:Karbamazepin
Cl	:Klor
CRP	:C-reaktif protein
Cu	:Bakır
EDTA	:Etilen diamin tetra asetik asit
EEG	:Elektroensefalogram
GABA	:Gama aminobutirik asit
H	:Helix
HcyT	:Homosistein tiyolakton
HDL	:Yüksek yoğunluktaki lipoprotein (High density lipoprotein)
ILAE	:Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
K	:Potasyum
LDL	:Düşük yoğunluktaki lipoprotein (Low density lipoprotein)
LEV	:Levetirasetam
LTG	:Lamotrijin
mmLDL	:Minimal modifiye LDL
Na	:Sodyum
NO	:Nitrik Oksit
OXC	:Okskarbazepin
PAI	:Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDD	:Paroksizmal depolarizasyon değişimi
PON	:Paraoksonaz
SSS	:Santral Sinir Sistemi
VPA	:Valproik asit

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi oldukça sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Sıklıkla genç yaşta başlamakta ve uzun süreli bazen de yaşam boyu tedavi gerektirebilmektedir. Epileptik nöbetlere ve spesifik epileptik sendromlara göre uygun dozlarda kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ), nöbetlerin önlenmesinde önemlidir. AEİ'nin kullanımının yan etkileri farklılıklar göstermektedir. Erken yan etkilerinin yanı sıra, uzun süreli kullanımlarda davranışsal, endokrinolojik, hematolojik, hafıza ve konuşma ile ilgili yan etkiler görülebilmektedir(1). Epileptik hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölümler topluma göre sık olmakla birlikte bu durumun nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (2).

Ateroskleroz (ATS), gelişmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir. Serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hastalıklara yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu kadar önemli olan aterosklerotik lezyonların erken saptanmasına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır (3). Serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ile ATS arasında bir ilişki vardır ve antiepileptik ilaçların da serum lipid seviyesini değişik yönlerden etkileyebileceği gösterilmiştir (4,5).

Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynadığı bilinmekle birlikte, epilepsideki rolü halen anlaşılamamıştır (6).

Paraoksonaz (PON1) karaciğerde sentezlenip seruma salgılanan yüksek yoğunluktaki lipoproteine (HDL) bağlı kalsiyum (Ca) bağımlı bir esteraz olup antiaterojenik ve antioksidan özelliği olan bir enzim olması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, sepsis, Alzheimer ve Parkinson gibi pek çok hastalığın gelişmesine karşı koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir. Arilesteraz (ARE) ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir(7,8).

Çalışmamızda primer jeneralize ve parsiyel epilepsili hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun paraoksonaz ve arilesteraz aktivite düzeyleri karşılaştırılarak epilepsi ile ATS ve oksidatif stres arasında ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsinin tanımı ve tarihçesi

Konvulziyon, beyin hücrelerindeki anormal elektriksel aktivite sonucu istem dışı motor, duyu, otonomik, psikolojik fenomen veya bunların bileşkeleri şeklinde ortaya çıkan ve sıklıkla bilinç değişikliğinin eşlik ettiği klinik tablodur. Epilepsi ise kendiliğinden tekrarlayan konvulzif veya nonkonvulzif nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi bir tanı olmayıp ayrıntılı araştırmayı ve tedavi planını gerektiren santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun bir semptomudur (9).

Epilepsi sözcük olarak eski Yunanca'da 'yakalamak', 'kavramak' anlamlarına gelen 'epilambanein' eyleminden türetilmiştir. Epilepsi ilk çağlardan beri bilinmektedir ve M.Ö. 460 yılında doğan Hipokrat epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak ilk kez tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan "On the sacred disease" (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiyi "mal caduque" adını vermiştir (10).

Epilepsinin ilk bilimsel tanımını 1874'de Jackson yapmıştır. Epilepsiyi "beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları" olarak tanımlamıştır (10).

Epileptolojide, XX. yüzyıl başlarında H. Berger 'in elektroensefalografiyi (EEG) bulup 1929 yılında klinik uygulamaya koymasıyla büyük bir atılım yapılmıştır. Meritt ve Putnam tarafından 1937 yılında fenitoinin bulunması ve yine aynı yıllarda W. Penfield ile H. Jasper'in invazif nörofizyoloji çalışmalarıyla hızlı bir gelişme çizgisi yakalanmıştır (10).

Son yüzyılda epilepsi kavramı; pek çok klinisyenin gözlemlerinin birikimi, nörofizyoloji, görüntüleme ve genetik ilerlemelerin de katkısıyla oluşturulmuştur.

2.2. Epidemiyoloji

Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın etnik fark, cinsiyet ayırımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermiştir. Epilepsi insidans ve prevalans değerleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (11).

Endüstrileşmiş ülkelerde insidans değerleri 20–70/100.000 arasında değişmekteyken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 64–122/100.000 kadar yüksek olabilmektedir. Epilepsi prevalansının gelişmiş ülkeler için 6/1000 olduğu, WHO (World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü) protokolü ile yapılan

çalışmalarda gelişmekte olan ÷lkelerde bu oranın 18,5/1000 olduğu hesap edilmiştir (11).

Aktif epilepsi prevalansı, son beş yıl içinde nöbet geçiren veya antikonv÷lzan ilaç alan kişiler için kullanılmaktadır. Bu oran gelişmiş ÷lkelerde 4-10/10 000 iken, gelişmekte olan ÷lkelerde 57/10 000'ye ulaşır. alışmalar herhangi bir pop÷lasyondaki insanların %1,5 ile %5'inin herhangi bir zamanda nöbet geçireceğini öngörmektedir (12).

Fokal, jeneralize ve sınıflandırılmayan epilepsiler olmak ÷zere ÷ ana kategoride incelendiğinde fokal epilepsilerin daha sık olduğu ve yaşın nöbetlerin dağılımında önemli bir değişken olduğu gr÷lmüşt÷r. Rochester Minnesota'da yapılan çalışmada, hayatın ilk yıllarında yaşa özel epilepsi insidansı y÷ksek iken çocukluk çağında bu oranın azaldığı tespit edilmiştir. Yetişkinlik döneminde ise insidans d÷ř÷k ve sabit d÷zeylerde kalırken, 55 yaş sonrası epilepsi insidansında ciddi bir artış tespit edilmiştir . İlk dekatta jeneralize epilepsiler daha sık iken insidans yaşla birlikte azalmaktadır.Fokal epilepsiler ise ileri yaşlara kadar sabit bir insidansa sahipken 65 yaşından sonra dramatik bir artış sergilemektedir (11).

2.3. Etyoloji

Epilepsiler etyolojik olarak idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak sınıflandırılır. İdiyopatik epilepsilerde altta yatan herhangi bir beyin lezyonu yoktur ve kompleks genetik bozukluk, nadiren de tek gen bozuklukları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Semptomatik epilepsilerde ise altta yatan bir beyin lezyonu mevcuttur. Kriptojenik tipte ise hastanın semptomatik olduğu bilinmekte fakat mevcut tanısai yöntemler ile altta yatan bozukluk gösterilememektedir (9).

End÷strileşmiş ÷lkelerdeki çalışmaların çoğunda spesifik etyoloji olguların %60-70'inde tanımlanmaktadır. Ancak gelişmekte olan ÷lkelerde risk faktörleri daha y÷ksek oranlarda olmasına karşın, semptomatik epilepsi oranları %40 veya daha az olarak bildirilmektedir. ÷lkelerin gelişmişlik d÷zeylerine göre etyolojik farklılıklar, özellikle SSS enfeksiyonları ve serebrovask÷ler olaylarda gözlenmektedir. Avrupa'da gerçekleştirilen saha insidans çalışma sonuçlarına göz atıldığında etyolojilerin serebrovask÷ler olaylar, travma ve neoplazilerde yoğunlaştığı gr÷l÷r. Gelişmekte

olan ülkelerde ise doğum hasarı, kafa travması, çocuklukta geçirilen serebral enfeksiyonların sıklığı vb. nedenlere bağlı olarak görülebilir (11).

Epileptik nöbetler korteksi etkileyen herhangi bir lezyondan, metabolik nedenlerden, travma, enfeksiyon, toksik ve vasküler nedenlerden karşımıza çıkabilir. Etiyolojide yaş önemlidir, örneğin idiyopatik ve genetik nedenlere bağlı nöbetler sıklıkla çocukluk çağında görülürken, yaşlılık döneminde en sık serebrovasküler hastalıklara bağlı olarak nöbet gelişmektedir (13).

Vakaların çoğu sporadik olup ailesel özellik nadiren gözlenmektedir. Aynı tek gen mutasyonları farklı epilepsi tiplerine neden olurken, aynı epilepsi türleri de farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılıklar fenotipik özellikleri belirleyen modifiye edici genler, polimorfizmler ve çevresel etmenler neticesinde oluşabilmektedir (14).

2.4. Fizyopatoloji

Epilepsi anormal nöronal deşarjlarla kendini gösteren paroksizmal bir hastalıktır. Epilepsiye yol açan çok sayıda neden olmakla birlikte, temel bozukluk nöron ağının anormal senkronize deşarjıdır (15).

Nörotransmitterler nöronlar arasında iletiyi sağlayan kimyasal maddelerdir. Presinaptik uçtan salgılanırlar ve postsinaptik uçta inhibisyon ya da eksitasyona yol açabilirler. Eksitasyona yol açtıklarında postsinaptik zarın sodyuma (Na) geçirgenliğini arttırırlar ve bunun sonucunda hücre içi voltaj farkı oluşarak impulsun diğer nörona iletimini sağlarlar. Nöronlarda eksitasyon, membranın Na ve Ca'a, inhibisyon ise klor (Cl) ve potasyuma (K) geçirgenliğinin artmasına bağlıdır (16).

Glutamat, aspartat ve asetilkolin eksitatör nörotransmitterlerdir. Glutamat glutaminden ve glukozdan sentezlenmektedir. Bazı nörotransmitterler ise Cl iyonlarına geçirgenliği arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Glisin, gama aminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir (16).

Deneyisel epilepsi modellerinde epileptik nöronun en belirleyici özelliği membran depolarizasyonudur. İnteriktal deşarj sırasında somaya yakın olan hücre membranında yüksek voltajlı ve uzun süreli depolarizasyon olur, bu da kendini diken aktivitesi patlamaları şeklinde gösterir. Uzun süreli depolarizasyon somadan uzağa

doğru nöronun aksonu boyunca iletilen bir seri aksiyon potansiyelinin oluşmasına yol açar. Bu büyük depolarizasyon, paroksizmal depolarizasyon değişimi (PDD) olarak adlandırılır. Epileptik bir alan, anormal bir şekilde senkronize deşarj yapan çok sayıda anormal nörondan oluşur. PDD bir grup nörondaki intrensek membran anormallikleri veya bir grup nörona gelen aşırı miktarda eksitatör uyarı sonucu oluşur. Epileptik odakta PDD'den sonra hiperpolarizasyon giderek azalır. Nöbet sırasında epileptik nöronlarda uzun süreli depolarizasyon oluşur. İnteriktal dönemden iktal döneme kadar olan dönemde meydana gelen olaylar yeterince anlaşılamamakla birlikte birçok olası mekanizma mevcuttur. Bunlar nöronal membranlarda veya eksitatör ya da inhibitör nörotransmitterde bozuklukları içerir. Sinaptik inhibisyonda azalma, sinaptik eksitasyonda artış, K veya Ca ya da ekstrasellüler iyon konsantrasyonundaki değişiklikler uzun süreli depolarizasyonu tetikler. Bu akım değişiklikleri nöbetlerin oluşmasından sorumludur (15).

Nöbeti durduran mekanizmalar yeterince anlaşılamamıştır. Nöbetlerin sona ermesi nöron veya nöronal ağda inhibitör döngülerin aktivasyonu ile hücre dışı K'daki azalma gibi ekstrasellüler ortam değişiklikleri ile veya hücre içi Ca'un eliminasyonu ile olabilir. Deneysel hayvan modellerinde antikonvülzan etki gösteren norepinefrin ve adenozin gibi endojen ajanların da eksitasyonu azalttıkları ve nöbetlerin sonlanmasında etkili oldukları kanıtlanmıştır (15).

2.5. Epilepsinin Sınıflandırılması

İlk kez 1964 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epilepsi nöbetleri sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE, International League Against Epilepsy) tarafından 1969 yılında bir sınıflandırma yapılmış ve 1981 yılında hazırlanan sınıflandırma yeniden düzenlenerek kullanılmaya başlanmıştır (9).

Bu sınıflandırmaya göre, nöbetler parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde gruplandırılmıştır (Tablo 1)(9).

Parsiyel nöbet; korteksin fokal bir bölgesinden köken alan ve bilinç kaybına neden olmayan (basit parsiyel) veya bilinç kaybına neden olan (kompleks parsiyel) nöbetlere denir (9).

Jeneralize nöbet; başlangıçtan itibaren iki taraflı kortikal bölgeyi yaygın ve simetrik tutan nöbetlere denir (10).

ILAE 1989 yılında epilepsi ve epilepsi sendromlarının uluslararası sınıflamasını önermiştir. Bu sınıflama epilepsinin temel belirtisi olan nöbetler dışında nöbet tipi, etyolojisi, anatomisi, başlangıcı, kolaylaştırıcı etkenler, günlük ritmi ve prognozu gibi unsurları da içermektedir (Tablo 2) (17).

İdiyopatik epilepsi; genetik olduğu öngörülen, yapısal bir beyin lezyonu veya nörolojik bulgu ve belirti olmaksızın ortaya çıkan epilepsilere denir.

Semptomatik epilepsi; epileptik nöbetlere bir ya da daha çok yapısal beyin lezyonunun yol açtığı bir sendromdur.

Kriptojenik epilepsi; semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilerdir (9).

Tablo 1: ILAE tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması,1981 (9)

I. PARSİYEL NÖBETLERİN SINIFLAMASI	II. JENERALİZE NÖBETLERİN SINIFLAMASI (KONVÜLZİF VEYA NON-KONVÜLZİF)
<p>A. Basit Parsiyel Nöbetler (bilinç kaybı yok)</p> <p>1. Minör belirtilerle giden</p> <p>a) İlerleme olmayan motor nöbetler</p> <p>b) İlerleyen motor nöbetler (jacksonien)</p> <p>c) Versif</p> <p>d) Postural</p> <p>e) Fonatuar (vokalizasyon ya da konuşmanın durması)</p> <p>2. Somatosensoryel ya da özel duyuusal belirtilerle giden (basit halüsinasyonlar; iğnelenme, ışık çakmaları, vızıltı v.b)</p> <p>a) Somatosensoryel</p> <p>b) Görsel</p> <p>c) İşitsel</p> <p>d) Koku</p> <p>e) Tat</p> <p>f) Vertijenöz</p> <p>3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)</p> <p>4. Psikik belirtilerle giden (yüksek serebral fonksiyonların bozulması) bu belirtiler bilinç bozulmaksızın nadir görülürler ve çok daha sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak deneyimlenirler</p> <p>a) Disfazik</p> <p>b) Dismnezik (deja vu, jamais vu)</p> <p>c) Bilişsel (zaman duyusunun bozulması, rüya durumu)</p> <p>d) Affektif (korku, kızgınlık v.b.)</p> <p>e) İllüzyonlar (makropsi v.b.)</p> <p>f) Yapılanmış halüsinasyonlar (müzik, görüntü v.b.)</p> <p>B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (bilinç kaybı ile birlikte; bazen basit parsiyel bulgularla başlayabilir)</p> <p>1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması</p> <p>a) Basit parsiyel özellikleri (A.1-4.) takiben bilinç kaybı</p> <p>b) Otomatizmalarla birlikte</p> <p>2. Başlangıçta bilinç kaybının olması</p> <p>a) Sadece bilinç kaybının varlığı</p> <p>b) Otomatizmalarla birlikte</p> <p>C. Sekonder jeneralize nöbetlere (jeneralize tonik-klonik, tonik/ klonik) dönüşen parsiyel nöbetler</p> <p>1. Basit parsiyel nöbetlerin (A) jeneralize nöbetlere dönüşmesi</p> <p>2. Kompleks parsiyel nöbetlerin (B) jeneralize nöbetlere dönüşmesi</p> <p>3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi</p>	<p>A. Absans Nöbetleri</p> <p>1. Tipik Absans Nöbetleri</p> <p>a) Sadece bilinç kaybı ile</p> <p>b) Hafif klonik bileşenle birlikte</p> <p>c) Atonik bileşenle birlikte</p> <p>d) Tonik bileşenle birlikte</p> <p>e) Otomatizmalarla birlikte</p> <p>f) Otonomik bileşenle birlikte</p> <p>2. Atipik Absans Nöbetleri (Aşağıdaki tiplerle birlikte olabilir)</p> <p>a) Tonüs değişiklikleri A.1'den daha belirgindir</p> <p>b) Başlangıcı ve bitişi ani değildir</p> <p>B. Myoklonik Nöbetler</p> <p>Myoklonik atımlar (tekli ya da çoklu)</p> <p>C. Klonik Nöbetler</p> <p>D. Tonik Nöbetler</p> <p>E. Tonik- klonik Nöbetler</p> <p>F. Atonik (astatik) Nöbetler (Yukarıdaki nöbet tipleri ile birlikte de görülebilir)</p> <p>III. SINIFLANDIRILAMAYAN EPİLEPTİK NÖBETLER (YETERSİZ KLİNİK BİLGİ)</p>

Tablo 2: ILAE tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması, 1989 (17)

<p>I. LOKALİZASYONA BAĞLI (FOKAL, PARSİYEL) EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR</p> <p>1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç) Sentrot temporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi Primer okuma epilepsisi</p> <p>1.2. Semptomatik Temporal lob epilepsisi Frontal lob epilepsisi Parietal lob epilepsisi Oksipital lob epilepsisi Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası (Kojewnikow's sendromu) Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar</p> <p>1.3. Kriptojenik</p>	<p>2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre) West sendromu (infantil spazmlar, Biltz-Nick-Salaam Kraempfe) Lennox-Gastaut sendromu Myoklonik astatik nöbetli epilepsi Myoklonik absanslı epilepsi</p> <p>2.3. Semptomatik</p> <p>2.3.1. Nonspesifik etyoloji Erken myoklonik ensefalopati Erken infantil epileptik ensefalopati (suppression-burst ile niteli) Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler</p> <p>2.3.2. Spesifik sendromlar</p>
<p>II. JENERALİZE EPİLEPSİLER VE SENDROMLAR</p> <p>2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç- yaş sırasına göre sıralanmış) İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları Süt çocukluğunun iyi huylu myoklonik epilepsisi Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi) Juvenil absans epilepsisi Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal) Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler</p>	<p>III.FOKAL VEYA JENERALİZE OLDUKLARI BELİRLENEMEYEN EPİLEPSİLER</p> <p>3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler Yenidoğan konvülsiyonları Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi Edinsel epileptik afazi (Landau- Kleffner sendromu) Diğer belirlenemeyen epilepsiler</p> <p>3.2. Jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği belirlenemeyen epilepsiler</p>
	<p>IV. ÖZEL SENDROMLAR</p> <p>4.1. Duruma bağlı nöbetler Febril konvülsiyonlar İzole nöbet veya izole status epileptikus Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler</p>

2.5.1. Parsiyel Epilepsi

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Lokalizasyona bağılı epilepsilerin semptomatik grubunda epileptojenik lezyon bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyopatik grupta her iki hemisferin benzer bölgeleri tutulmuş olabilir.

Parsiyel nöbetler, bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç kaybı olduğu zaman kompleks olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilmekte ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir (18).

2.5.1.1. Basit Parsiyel Nöbetler

Tüm epilepsi hastalarının % 60'ında parsiyel, % 10-21'inde ise basit parsiyel nöbetler vardır. Hastalarda bilinç kaybı olmadan lokalize motor ve duyuşal semptomlar vardır.

1. Motor semptomlarla birlikte olan basit parsiyel nöbetler: Kortekste motor kortikal alanda temsil edilen bölgeye bağılı olarak nöbet semptomları ortaya çıkar. Fokal motor nöbet başladığı yerde kalabilir veya komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut alanlarını etkileyerek Jaksonian nöbetlere neden olabilir. Basit motor nöbetler, karşı hemisferin presantral veya postsantral girusundan veya suplementar motor alandan başlayan deşarjların yayılması ile oluşur. Basit motor nöbetler klonik, tonik, versif veya fonatuar olabilir. Bazen nöbet geçirilen bölgede, nöbet sonrası geçici paralizi oluşabilir. Todd Paralizi olarak adlandırılan bu tablo, 48 saate kadar uzayabilen, nöbetin izlendiği vücut bölgesinde görülen fonksiyonel motor defisitlerdir.

2. Somatosensoriyel veya özel duyuşal semptomlu nöbetler: Uyuşma, karıncalanma, körlük, vızıltı, ışık çakmaları, iğnelenme, hoşça gitmeyen kokular, baş dönmesi ve batma hissi şeklinde tanımlanır. Sıklıkla derin duyu ve uzaysal algılama bozukluklarına da rastlanır.

3. Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler: Bu tip nöbetlerde, solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, epigastrik duyuşlar, karın

ağrısı, kusma, geğirme, çarpıntı, göğüs ağrısı ve inkontinans görülür. Deşarjlar sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik bölgelerinden kaynaklanır. Otonomik bulgu ve belirtiler tek başına basit parsiyel nöbet oluşturabildiği gibi, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerin ilk komponenti de olabilir.

4. Psişik belirtilerle seyreden nöbetler: Sıklıkla kompleks parsiyel nöbetler olarak izlenirler. Disfazik (konuşmanın durması veya afazik konuşma bozuklukları), dimnezik (zamanın algılanmasında değişkenlik, rüya hali), kognitif (algılama bozuklukları), affektif (aşırı zevk, korku, sebepsiz öfke patlamaları), illuzyonlar (algılamada objeler deforme görülür, uzaklıkta değişimler, bedenin yanlış algılanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Psişik nöbetler sıklıkla diğer nöbet tiplerinin gelişimi sırasında da izlenebilir.

2.5.1.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler

Bilinç kaybı veya bilinç değişikliği ile seyreden bütün parsiyel nöbetleri içerir. Çocukluk yaş grubundaki nöbet tiplerinin % 20-40'ını oluştururlar. Bilateral limbik, unilateral temporal yapılara yayılan neokorteks lezyonları, orbital ve meziyal frontal, limbik korteks, inferior oksipital korteks alanlarından kaynaklanırlar. Nöbetler iki tipte görülür. Birinci tipte, 0.5-5 dakika süreli basit otomatik davranışlar, uzun süren auradan sonra donuk bakış, hareketsizlik ve bunu takip eden otomatizmalardan oluşurken, ikinci tipte ise genellikle bir dakikadan kısa süren duraksama ve otomatizmanın olmadığı, yarı amaçlı motor aktiviteler şeklinde görülür.

Otomatizma: Nöbet sırasında veya sonrasında, bilincin bozulduğu sırada görülen ve sıklıkla amnezinin eşlik ettiği istem dışı motor hareketlerdir. Semptomatolojik açıdan en sık görülen tipi orolimentar (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma) otomatizmalardır. Gestural (elbise ile oynama, giyinme, soyunma), ambulatuvar (aniden ayağa kalkarak yürüme veya konuşma), verbal (sürekli bazı kelimelerin söylenmesi) şeklinde olabilir. Otomatizmalar kompleks parsiyel nöbetlere özgü olmayıp jeneralize nöbetlerde de görülebilir.

2.5.1.3. Sekonder Jeneralize Nöbetlere Dönüşen Parsiyel Nöbetler

Tonik-klonik nöbetlerde başlangıçta belli kasların tonusunda artış (tonik faz) ve bunu izleyen dönemde ekstremitelerde bilateral simetrik kasılmalar (klonik faz) oluşur. En sık semptomatik fokal epilepsilerin bir parçası olarak görülür. Nöbetler

kaynaklandığı odağa uygun düşen fokal nöbet fenomeni bulgu ve belirtileri ile başlar, sırasıyla tonik ve ardından klonik faz gelişir. Kan basıncı artışı, sfinkter tonusunda artma, kızarıklık, siyanoz, piloereksiyon, terleme, salivasyon ve bronş sekresyonunda artış şeklinde otonomik fenomenler preiktal fazda başlayıp, klonik faz sonunda aniden sonlanır ve toplam süresi 5–10 dakika olan nöbetlerdir (18).

2.5.2. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. Tüm nöbetlerin % 24'ünü oluşturur.

İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha düzensiz, klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır.

A- Absans nöbetler: Nöbetlerin özelliği devam eden aktivitenin kesilmesi, hastanın etrafını farketmeyerek, sorulara cevap vermeyerek sabit bakmasıdır. Nöbet ani başlayıp ani bittiği için aura veya postiktal konfüzyon yaşanmaz. Bir gün içinde çok sayıda nöbet görülebilir. Nöbet sırasında EEG'de bilateral 3 cys/sn'lik "burst"ler şeklinde diken dalga deşarjları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulgular eşlik edebilir.

Absanslar tipik veya atipik olabilirler. Tipik absanslar 10-20 saniye kadar sürer, bilinç kaybı tamdır, nöbetler aniden başlar ve biter. Gün içinde çok sayıda nöbet izlenebilir. Hiperventilasyon nöbetleri provake eder ve fotosensitivite vardır. Atipik absanslar, tipik olanlardan daha uzun sürer, postural tonus değişiklikleri daha siktir, bilinç kaybı tam olmaz, başlangıç ve bitişi daha az belirgindir, otomatizmalar belirgin, otonomik fenomen siktir. Genellikle semptomatik epilepsilerde görülür ve nörolojik anormallik eşlik eder.

B- Myoklonik nöbetler: İstemsiz, hızlı, ani başlayan aritmik hareketlerdir. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında, simetrik veya asimetrik olabilir, tüm vücudu veya vücut parçalarını etkileyebilir ve en sık boyun, kol ve omuzda görülür.

C- Jeneralize tonik-klonik nöbetler: Jeneralize tonik-klonik nöbetler en çok bilinen ve en ağır nöbet şeklidir. Ani ortaya çıkan bilinç kaybı ile yaygın tonik kasılma ve takiben tonik-klonik hareketler ile karakterizedir. En sık prodromal belirtiler kişilik değişikliği, uyku bozukluğu, sinirlilik, huzursuzluktur.

D- Tonik nöbetler: Nadir olarak görülen nöbetlerdir. Çocukluk çağında daha sık olmak üzere her yaşta görülebilir. Yaygın olarak kas tonusunun arttığı ve klonik hareketlerin izlenmediği ve postiktal konfüzyon olan nöbetler olarak tarif edilir.

E- Klonik nöbetler: Jeneralize nöbetlerde tonik dönem olmadan tekrarlayan klonik hareketler olabilir. Bu tür nöbetlerin postiktal dönemleri kısadır.

F- Atonik nöbetler: Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süren bilinç kaybı ve kas tonusunda azalma ile karakterize olup, hastanın aniden yere düşmesine neden olur. Ani düşmeler özellikle yüz ve kafa yaralanmalarına neden olur (18).

2.5.3. Bazı Epileptik Sendromlar

2.5.3.1. Temporal Lob Epilepsisi

Daha çok çocukluk ve genç erişkinlik çağında başlayan basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerden oluşabilir. Otonomik ya da psişik semptomlarla veya ikisi birlikte, koku alma ve işitsel illüzyon veya halüsinasyon gibi belli duyuşal fenomenler gözlense de en yaygın duyuş giderek artan epigastrik rahatsızlık hissidir. En sık görülen formu meziyal temporal nöbetlerdir. EEG'de anterior temporal bölgede belirgin unilateral veya bilateral diken aktivitesi gözlenir. Hastaların çoğunda aile öyküsü ve febril konvulziyon öyküsü mevcuttur (19).

2.5.3.2. Frontal Lob Nöbetleri

Frontal lob epilepsileri basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetler ya da tüm bunların kombinasyonları olarak görülür. Frontal lob epilepsileri; kısa süreli olup, kompleks parsiyel nöbetten sonra postiktal konfüzyonun olmaması veya minimal olması, hızla sekonder jeneralize forma dönebilme, tonik ve postural belirgin motor bulgular, başlangıçta kompleks gestural otomatizmalar, nöbet sırasında sıklıkla düşme ve sık status epileptikus atakları gibi özellikler sergiler (19).

2.5.3.3. Pariyetal Lob Nöbetleri

Genellikle basit parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Nöbetlerin çoğu basit parsiyel olarak kalır ve duyuşal olaylar gözlenir. Nöbetler en çok anterior pariyetal tiptedir ve postsantral girusu tutar, komşu yapıların da ilerleyici olarak tutulmasıyla Jaksonian nöbete ilerler (19).

2.5.3.4. Oksipital Lob Nöbetleri

Karakteristik özelliğı pozitif ve negatif görsel fenomenlerdir. Parlak ve renkli ışıklar olarak tanımlanan halüsinasyonlar pozitif fenomenler, amaroş, skotomlar ve hemianopsi ise negatif fenomenlerdir. Tonik ve klonik göz deviasyonu, baş deviasyonu, göz kırpması ve nistagmoid göz hareketleri ortaya çıkabilir (19).

2.5.3.5. Juvenil Myoklonik Nöbetler

Tipik başlangıç yaşı 12–18 (8–30 yaş arası) olan myoklonik ve tonik-klonik nöbetler sendromudur. Karakteristik belirtisi uykudan uyandıktan kısa süre sonra omuz ve kollarda oluşan ani, hafif-orta şiddette sışramalardır. Bilinç kaybı gözlenmez. Hastaların yaklaşık yarısında aile öyküsü pozitifdir, zeka normal sınırlardadır. Nörolojik inceleme ve görüntüleme çalışmaları normaldir (19).

2.6.Epilepsi Tedavisi

Epilepsi uzun süreli tedavi gerektiren bir durumdur. Epilepsi tedavi seçenekleri medikal tedavi, cerrahi tedavi ve ketojenik diyet tedavisidir.

Antiepileptikler, artmış nöronal eksitabilitenin kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlardır. İlaç tedavisinde hedef, vücuda zarar vermeden nöbet gelişimini engellemektir.

Antiepileptik ilaç tedavisine geçirilen kaçınıcı konvulziyondan sonra başlanması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da, genel kanı ilk konvulziyondan sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. İlk geçirilen konvulziyondan sonra ikinci konvulziyonun geçirilme olasılığı ile ilgili yapılmış çalışmaların meta analizinde, Berg ve Shinnar bu ihtimali ortalama %40 olarak bulmuşlardır. Birinci konvulziyondan sonraki konvulziyonun %75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde oluştuğu bildirilmiştir. Semptomatik etyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG'de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvulziyon için risk faktörleri olarak saptanmıştır (20).

Tekrarlayan nöbetler, hastaların bireysel ve toplumsal yaşamlarında ağır kesintilere yol açar ve kontrole alınmamış epilepsisi olan çocukların ve gençlerin hem fizik güvenlikleri hem de tümüyle yaşam kaliteleri kesinlikle tehlikeyle karşı karşıyadır. Epilepsili hasta gruplarında ölüm, özellikle de ani ölüm insidansı, genel nüfusta görülenden daha yüksektir (21).

Primer epilepsilerin nedeni tam anlaşılamadığından, tedavi nedeni ortadan kaldırmak değil, nöbetleri önlemeye yöneliktir.

Antiepileptik ilaçlar hücresele seviyede 3 farklı mekanizma ile etki gösterirler:(21)

- 1- Voltaj bağımlı iyon kanalları üzerinden (Na, K, Cl, Ca).
- 2- Gama aminobutirik asid (GABA) aracılı inhibitör nörotransmitterleri arttırarak.
- 3- Eksitatör (özellikle glutamat) uyarıları azaltarak .

İlaç seçiminde; nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın var olup olmadığı, ilacın kullanım şekli, sosyo-ekonomik koşullar ve ilacın yan etkileri göz önüne alınmalıdır. İdeal bir antikonvulzan; birçok nöbet türünde etkili olmalı, emilimi ve dağılımı hızlı olmalı, eliminasyon yarılanma zamanı uzun olmalı, etkilerine karşı tolerans gelişmemeli, diğer antiepileptiklerle ilaç etkileşimine girmemeli, günde 1 ya da 2 dozda kullanılabilir, yan etkisi ve teratojenik etkileri olmamalı, anne sütüne geçmemeli ve fiyatı ucuz olmalıdır (21).

İlk keşfedilen antiepileptik fenobarbitaldir. Bunu takiben fenitoin, karbamazepin (CBZ), etosüksimid, valproik asit (VPA) ve benzodiazepinler bulunmuştur. Bu ilaçlar uzun yıllardır ilk basamak olarak ve en sık kullanılan antiepileptiklerdir. Son 10 yılda

vigabatrin, topiramet, gabapentin, felbemat, lamotrijin (LTG), tiagabin, zonisamid, pregabalin, okskarbazepin (OXC) ve levetirasetam (LEV) gibi yeni antiepileptikler bulunmuştur (21).

Fenitoin

Nöronların voltaj bağımlı Na kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke ederek etkisini gösterir. Membran stabilizasyonunu sağlar. Plazma proteinlerine %75-95 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü; 8-40 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 200-400 mg'dır. Terapotik kan düzeyi; 10-20 Zg/ml'dir. İlaç etkileşimleri yaygındır. En sık yan etkileri; ciltte döküntü, hirsütizm, gingival hiperplazi, polinöropati, lökopeni ve teratojenitedir. Doza bağımlı olarak; nistagmus, somnolans, yorgunluk, dizartri, ataksi ve ensefalopati görülebilir.

Primidon

Etkisini; hızlı nöronal inhibisyon, presinaptik GABA reseptör aktivasyonu, inhibitör postsinaptik GABA reseptörleri üzerinden gösterir. Plazma proteinlerine %20 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü; 10-25 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 750-1000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi; 3-8 Zg/ml'dir. Oral kontraseptif ve oral antikoagülan ilaçlarla etkileşimi vardır. En sık yan etkileri; konsantrasyon eksikliği, cilt döküntüsü, cinsel disfonksiyon ve teratojenitedir. Doza bağımlı olarak; somnolans, ataksi, görme bulanıklığı ve baş dönmesi görülebilir.

Okskarbazepin

CBZ'nin keto-analoğu olan okskarbazepin etkisini; nöronların voltaj bağımlı Na ve Ca kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke ederek gösterir. Membran stabilizasyonunu sağlar. Plazma proteinlerine %60 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü; 8-10 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu; 900-3600 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri ve yan etkileri CBZ'den daha azdır. Ciltte döküntü, hiponatremi görülebilir. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak; baş dönmesi, diplopi, ataksi, baş ağrısı ve yorgunluk görülebilir.

Vigabatrin

GABA'nın yapısal analogu olup etkisini GABA transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe ederek gösterir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü 5-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 2000-4000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Psikoz, görme alanı defektleri ve renal toksisitesi gibi önemli yan etkileri vardır. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, davranış değişiklikleri, ajitasyon ve depresyon görülebilir.

Lamotrijin

Etkisini nöronların voltaj bağımlı Na kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke ederek gösterir. Glutamat ve aspartatın patolojik salınımını inhibe ettiği de ileri sürülmüştür. Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü 6-30 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 200-300 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. CBZ gibi enzim indükleyen ilaçlar lamotrijinin kan düzeyini düşürür, VPA ise artırır. Önemli yan etkisi ciltte görülen döküntülerdir (%5-10 ve genellikle çocuklarda). Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak diplopi, somnolans, insomnia, ataksi, baş ağrısı görülebilir.

Topiramet

Voltaj bağımlı Na kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke eder, GABA geçişini arttırarak inhibitör etkisini arttırır, glutamat salınımını azaltır. Plazma proteinlerine çok az oranda (%10-15) bağlanır. Az oranda karaciğerde metabolize olur, büyük oranda (%70) böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü; 12-24 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 200-400 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Yan etkileri minimaldir .Kilo kaybı, nefrolitiazis, psikiyatrik semptomlar görülebilir. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak baş ağrısı, baş dönmesi, kognitif etkilenme, parestezi, yorgunluk, tremor, ataksi görülebilir.

Levetirasetam

Çoklu etkiye sahip olduğu ileri sürülmekle beraber etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Antiepileptojenik ve nöroprotektif etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Voltaj bağımlı Ca ve K kanallarının tekrarlayıcı uyarılmalarını bloke eder, GABA geçişini artırarak inhibitör etkisini artırır, glutamat salınımını azaltır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü 6-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 1000-3000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Yan etkileri minimaldir; baş dönmesi, yorgunluk, uyku hali, görme bulanıklığı, davranış değişiklikleri, sinirlilik görülebilir. Teratojenite riski bilinmemektedir.

Gabapentin

GABA'nın yapısal analogu olup etkisini GABA sentezini artırma yoluyla GABA seviyesini yükselterek gösterir. Plazma proteinlerine çok az oranda (%5-10) bağlanır. Böbrekten metabolize olmadan atılır. Yarılanma ömrü 5-8 saat arasındadır. Günlük uygulama dozu 2000-4000 mg'dır. Terapotik kan düzeyi belirlenmemiştir. İlaç etkileşimleri minimal düzeydedir. Kilo alımı ve diplopi gibi yan etkileri olabilir. Teratojenite riski bilinmemektedir. Doza bağımlı olarak baş dönmesi, bulantı, yorgunluk, sersemlik, ataksi, myoklonus görülebilir.

Karbamazepin

1962'de klinik pratiğe girmiş bir ilaçtır. Parsiyel, tonik-klonik ve tonik nöbetlerde ilk sırada seçilecek ilaçlardandır. Tonik-klonik nöbetlerde ve parsiyel nöbetlerde etkisi fenitoin ve fenobarbitale eşdeğer veya daha üstündür, ayrıca yan etkileri de daha azdır. Yetişkinde günlük doz 400-1800 mg arasında değişir, ancak bazen 2400 mg'a kadar dozlara gereksinim olabilir. Sedatif yan etkileri minimize etmek için doz titrasyonu önerilir. Karbamazepin monoterapisinin fenitoinle kombinasyonundan daha iyi olduğu kabul edilmektedir. Oral yolla uygulandıktan sonra yavaş emilir. Lipofilik olduğundan SSS'e çabuk ulaşır. Karaciğerde ilaçların metabolize edilmesini sağlayan sistemlerin aktivitesini artırdığından kronik kullanma sonucu yarılanma ömrü azalır.

Etkili bir ilk basamak tedavidir. Etki mekanizmasının, voltaj duyarlı Na kanallarının blokajı aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Bu, nöronal membranların

stabilizasyonu ve nöronların repetitif olarak ateşlenmesinin inhibisyonuyla sonuçlanmaktadır. Proteinlere %75 oranında bağlanır. Karaciğerde sitokrom P 450 sistemi aracılığıyla büyük ölçüde metabolize edilir ve yarılanma ömrü 12-17 saattir. CBZ kendi metabolizmasını indükler ve bu otoindüksiyon tedavinin ilk 20-30 gününde ortaya çıkar. CBZ ayrıca diğer AEI' ların metabolizma oranını arttırabilir. Benzodiazepinlerin, felbamat, lamotrijin, valproat ve etosuksimidin düzeyini azaltır. CBZ ayrıca oral kontraseptif, siklosporin, teofilin ve warfarin düzeylerini azaltır. Fenobarbital, fenitoin, felbamat, primidon ve etosuksimid gibi antiepileptik ilaçlar CBZ düzeyini düşürür. Eritromisin, simetidin, propoksifen, izoniazid ve verapamil CBZ düzeyini arttırır. Erişkinlerde CBZ günde iki kez 200 mg olarak başlanır, haftalık intervallerle günde 200 mg olarak arttırılıp tipik tedavi dozu olan 800-1200 mg/gün dozuna ulaşıldığında, üç bölünmüş dozda olacak şekilde devam edilebilir. Uzun salınımlı formları günde iki kez şeklinde verilebilir.

CBZ'nin doz ilişkili yan etkileri vertigo, ataksi, diplopi ve sersemliktir. Sinir sistemi ile ilişkili diğer yan etkileri ise baş ağrısı, parestezi, okulomotor bozukluklar, konfüzyon, psikoz ve tik, epileptik olmayan miyoklonus ve distonik reaksiyonlar gibi anormal istemsiz hareketlerdir. CBZ kullanan hastaların yaklaşık %4'ünde eritematöz ve pruritik raş, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu gibi dermatolojik reaksiyonlar gelişmektedir. Aplastik anemi ve agranulositoz gibi ciddi kan diskrazileri görülebilir. Nadir olarak trombositopeni, lökopeni, hepatit, sarılık ve kolanjit görülebilir. Dermatit, eozinofili, lenfadenopati ve splenomegaliyle karakterize ciddi hipersensitivite reaksiyonu bildirilmiştir. CBZ tedavisine bağlı olarak, antidiüretik hormon benzeri etkiyle hiponatremi görülebilir ve bu durum mental durum değişiklikleri ve nöbetlere yol açabilir. Ayrıca vitamin D'nin metabolizma oranını arttırarak risk altındaki popülasyonda osteomalazi oluşumunu kolaylaştırır. Atrioventriküler blok ve aritmi gibi kardiyak etkileri olabilir. Bazı vakalarda kilo artışı görülmektedir. Bazı vakalarda ilaçla indüklenmiş porfiri ve sistemik lupus eritematozusla ilişki saptanmıştır.

Valproik Asit

Kimyaca sodyum dipropilasetattır. Kimyasal yapısı bakımından SSS'nin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'ya benzemekte, yüksek dozda verildiğinde deney hayvanlarında beyinde GABA transaminaz enzimini inhibe ederek GABA

yıkımını azaltmakta, nöronal glial alınımını da inhibe etmekte ve GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmaktadır. İnsanda tedavi dozlarında beyinde GABA düzeyi üzerindeki etkisinin oluşması şüphelidir. Eksitator nörotransmitter olan aspartat miktarını azaltması ve inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını arttırması da diğer etki mekanizmalarıdır.

Nöron membranındaki K kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir. Voltaj bağımlı Na kanallarını bloke ederek Ca bağımlı K kanallarını aktifleştirmektedir. Valproik asitin biyoyararlanımı %80'den fazla olup, ağızdan alınan bir dozdan sonra iyi emilmektedir. Kandaki doruk seviyeler iki saat içinde gözlenmektedir. Uygun dozlarda kullanıldığında plazma yarılanma ömrü yedi-on saat olup, yüksek dozlarda kullanıldığında ise 30 saate kadar çıkabilmektedir. Gastrointestinal sistemden hızla absorbe edilmekte ve plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanmaktadır. West Sendromu, Lennox-Gastaut Sendromu, absans epilepsi, kompleks parsiyel epilepsi, myoklonik epilepsi, komplike febril konvulziyon, myoklonik astatik epilepsi ve jeneralize tonik klonik epilepsilerin tedavisinde kullanılmaktadır .

Bazı hastalarda 25-30 mg/kg/gün dozları yeterli olabilirken, dirençli vakalarda 60 mg/kg/gün veya daha fazla dozlara gereksinim duyulabilmektedir. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal bulgulardır. Trombositopeni ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğinden kanama zamanını uzatabilmekte, hiperfaji ve seyrek olarak da saç dökülmesi yapabilmektedir. Hepatotoksik etkisi olup nadir de olsa fatal hepatit yapabilmekte ve bu yan etki doza bağlı olmadan kişiye özel olarak da gelişebilmekte, nadiren de Reye sendromu benzeri klinik tablo oluşturabilmektedir. En büyük risk iki yaşın altında ve birden çok ilaç alan hastalardadır. Başlangıçta aspartat aminotransferaz (AST) değerleri yükselmemiş olabilmekle birlikte sonradan anormal olabilmektedir. İlaça başlarken karaciğer fonksiyonunun dikkatli takip edilmesi önerilir; eğer ilaç kesilirse bazı olgularda hepatotoksisite reversibl olabilmektedir. Karaciğerde koenzim A' yı bağlayarak yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe eder; buna bağlı olarak ketoasidoz oluşturabilir, ayrıca serum karnitin düzeyini de düşürebilir. Bu etkinin VPA ensefalopatisine katkısı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca karaciğerde üre sentezini inhibe ederek, yatkınlığı olan kimselerde hiperamonyemi ve buna bağlı olarak ensefalopati yapabilmektedir. Teratojenik bir ilaç olup nöral tüp defekti gelişimi riskini arttırmaktadır . VPA'in etkili ve popüler bir antiepileptik ilaç olduğu ve kullanılması

sırasında yalnızca çok az sayıda hastada ciddi toksik etkiler olduğu bilinmektedir. VPA'in yağ asidi metabolizmasıyla yarıştığı bazı deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Kullanımı oldukça yaygın olan valproik asidin nöroendokrin sistem üzerine etkileri gösterilmiştir. Vainionpaa ve arkadaşları, çalışmalarında 20 yaşından önce valproik asit kullanan hastalarda hiperandrojenizm, polikistik over sendromu ve insülin büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 düşüklüğü geliştiğini göstermişlerdir. Ayrıca hiperinsülinizm, obezite, leptin yüksekliği diğer yan etkilerdir. Bunun yanında obezite ile birlikte HDL kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini de arttırmaktadır .

Diğer Antiepileptik İlaçlar

Benzodiazepinler birçok nöbet tipinin tedavisinde etkilidirler, ancak yan etkileri ve antiepileptik etkilerine karşı tolerans gelişmesi nedeni ile kronik kullanımları sınırlıdır. Etkilerini GABA üzerinden gösterirler ve nöronal inhibisyonu güçlendirirler. En sık görülen yan etkileri sedasyon, sersemlik ve kognitif bozulmadır .

Etosuksimid absans nöbetlerin tedavisinde etkilidir. Kalsiyum T kanallarının düzenlenmesi yoluyla etkisini gösterir. Yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk, ataksi, diplopi ve baş ağrısı vardır.

Fenobarbital genellikle neonatal nöbetlerin kontrol altına alınmasında kullanılır. Her yaşta hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerin tedavisinde etkilidir. GABA üzerinden inhibitör nörotransmisyonu potansiyalize ederek etki gösterir. Ayrıca glutamatın etkilerini azaltarak eksitator nörotransmisyonu azaltır. Yan etkileri sersemlik, konuşma bozukluğu, nistagmus, solunum depresyonu, koma ve hipotansiyondur.

Pregabalin, sekonder jeneralize olsun veya olmasın parsiyel nöbetlerin tedavisinde endikedir. Voltaj bağımlı Ca kanallarına bağlanır, depolarizasyona yanıt olarak Ca'un hücre içine girişini azaltır ve bu yolla glutamatın salınımını inhibe eder. Önemli yan etkileri somnolans, ataksi, kilo alımı, bulanık görme, diplopi ve tremordur.

Tiagabin, parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde endikedir. Büyük oranda GABA' yı sinaptik aralıktan nöronlara ve glial hücrelere taşıyan GABA transporter-1' i inhibe ederek serebral GABA konsantrasyonlarını artırmak yoluyla etki gösterir.

Kelime bulma güçlüğü, ensefalopati, non-konvulziv status epileptikus ve depresyon önemli yan etkileridir.

Zonisamid, tüm refrakter parsiyel ve jeneralize epilepsilerde, Lennox- Gastaut Sendromu'nda, West Sendromu'nda ve progresif miyoklonik epilepside endikedir. Voltaj bağımlı Na kanallarını bloke eder, voltaj bağımlı T tipi Ca kanallarını inaktive eder, GABA reseptörüne dopaminerjik ve serotoninerjik nörotransmisyonu kolaylaştırır. Böbrek taşı oluşumu, azalmış konsantrasyon ve irritabilite gibi yan etkileri vardır.

Bunlardan başka Asetazolamid, Adrenokortikotropik hormon, Felbamat, Pirasetam, Rufinamid gibi bileşikler de çeşitli nöbet tiplerinde kullanılmaktadır (22,23).

2.7.PARAOKSONAZ

Paraoksonaz enzimi karaciğerden sentezlenen HDL-kolesterol ile ilişkili Ca bağımlı bir serum esteraz ve 354 aminoasitli bir proteindir (24).

Paraoksonaz, ilk olarak 1953 yılında Aldridge tarafından *p*-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak tespit edilmiştir (25). Aldridge tavşan plazmasında çok yüksek PON1 seviyeleri bulunduğunu ve paraoksonaz saflaştırmada kullanışlı olduğunu kanıtlamıştır. Aldridge'in takip eden yayınlarında serum A-esteraz paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksona yüksek derecede seçicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır (25,26).

1985'lere kadar paraoksonazın nörotoksik olan organofosfatlar üzerine etkisi incelenmiş, saflaştırılması yapılmış ve detoksifikasyondaki rolü araştırılmıştır. 1985 yılında Mackness ve ark.(27) ilk olarak HDL ayırımı için santrifüj rotorunu geliştirirken, HDL-kolesterol ayırımı esnasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine rastlamışlardır. 1988 yılında Mackness ve ark.(28), PON1' in HDL üzerinde Apoprotein (Apo) A1'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini ve 1991 yılında düşük yoğunluktaki lipoprotein (LDL) üzerindeki lipoperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır. Sonraki yıllarda, farklı kardiyovasküler hastalıklarda enzim aktiviteleri incelenmiş, lipoproteinlerle ve lipid peroksidasyonu ile ilişkisi araştırılmış ve enzimin aminoasit dizisi belirlenmiştir (29).

Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılansa da, yapılan çalışmalar sonucu insan serumunda tek gen ürünü enzimin hem ARE hem de PON1 aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (30). PON1 ve ARE aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenilasetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (31).

2.7.1. PON Genleri ve Proteinleri

PON geninin, insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunda, q21.3 bölgesinde yerleştikleri bildirilmektedir. Üç PON proteininin aminoasit dizileri arasında yaklaşık % 53 oranında homoloji bulunmaktadır ve dokulardaki ekspresyonları ve dağılımları birbirinden farklılık göstermektedir. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz etmedikleri öne sürülmüştür (32). PON1'e ait mRNA'nın karaciğer yanı sıra böbrek, kalp, beyin, ince bağırsak ve akciğer dokularında da bulunduğu gösterilmiş ve PON1' in, bu dokuların hepsinde endotelial tabakada lokalize olduğu, immünohistokimyasal yöntemlerle tayin edilmiştir. Hemen hemen tüm dokularda görülen ve PON1 mRNA'ya göre, dokular arasında daha geniş bir dağılım gösteren PON2 geninin protein ürünleri henüz bilinmemektedir. Son yıllarda tavşan karaciğeri ve serumundan saflaştırılan ve bir laktonaz olduğu tanımlanan PON3 gen ürününün, en çok plazmada, HDL yapısında bulunduğu bildirilmektedir (24).

2.7.2. Kimyasal Yapısı

Paraoksonaz 43-45 kDa ağırlığında, 354 aminoasit içeren ve glikoprotein yapısında olan, kalsiyum bağımlı bir esterazdır. Her molekül toplam ağırlığın %15,8'ini oluşturan üç karbonhidrat zinciri içerir. İzoelektrik noktası 5.1'dir. Aminoasit

içeriği yüksek miktarda bulunan lösin dışında bir özellik göstermez. Yapısında bulunan üç sistein aminoasidinden 284. pozisyonundaki serbest iken, diğer ikisi (Cys 42-353) arasında disülfid bağı bulunur. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır. Serbest sistein, substrat tanınması ve bağlanması için gereklidir. 284. pozisyonundaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemiştir. Enzim aktivitesi sülfhidril bileşikleri ile inhibe olurken bu inhibisyon sistein ile geri döner (24).

Üç boyutlu yapıda β -tabakaların merkezinde 7,4 Å aralıklı iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup yapıdan uzaklaştırılması, tersinmez denatürasyona neden olmaktadır. Diğer ise katalitik etkinlikte rol alan kalsiyumdur. Kalsiyum, direkt katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak etkisini göstermektedir. Ayrıca paraoksonun "P=O" bağı polarize ederek fosforun nükleofilik saldırıya yatkınlığını sağlar ve böylece dietilfosfatın aktif alandan ayrılmasını kolaylaştırır. Ca iyonunun aktivitede oynadığı önemli rolden dolayı enzim aktivitesinin ölçümünde serum ya da etilen diamin tetraasetik asitsiz (EDTA) plazma kullanılır. EDTA bir kalsiyum bağlayıcı olduğundan, varlığı PON1'i inhibe etmektedir (30,32).

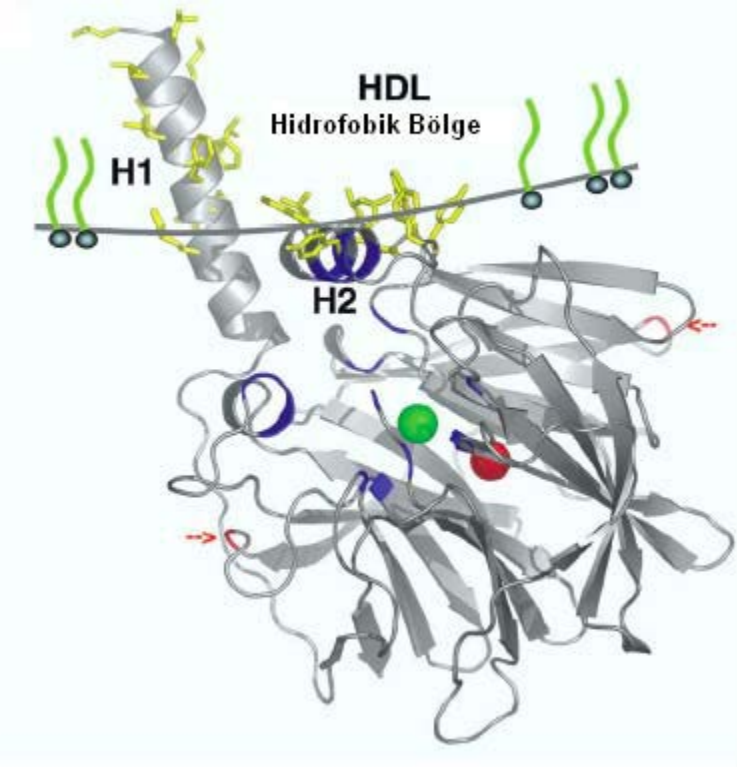
Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik terminal N-terminal bölgesi aracılığı ile HDL-kolesterole kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apo AI ve Apo J (klusterin) proteinleri de içerdiğinden, Apo AI ve Apo J' nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (24).

2.7.3. Sentezi ve Salgılanması

PON1 karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma salınır. PON1'in salınım mekanizması çok önemlidir çünkü enzimin salınımını etkileyen faktörler enzimin serum düzeylerini etkilemektedir. Deakin ve ark.'nın (33) CHO (Chinese Hamster Ovary) hücrelerini kullanarak PON1 salınımını incelediği hücre kültürü çalışmalarında lipoproteinlerin yokluğunda çok az PON1'in salındığı gözlemlenmiştir. Fosfolipid misellerinin ve HDL'nin salınımını stimüle etmesine rağmen LDL'nin ve lipidsiz Apo AI'nin salınımda hiçbir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar, PON1'in dolaşıma salınabilmesi için uygun bir akseptöre ihtiyacı olduğunu ve

HDL'nin en etkili fizyolojik akseptör olduğunu göstermektedir. HDL yaklaşık 10 nm çapında, bileşiminde öncelikle membran bileşenleri (fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri), Apo A1 ve amfipatik helikslerin yer aldığı bir partiküldür. HDL'ye bağlı olan enzimlerden üç boyutlu yapısı ilk aydınlatılan PON1 enzimidir (34).

PON1, N-terminal hidrofobik sinyal dizisine sahiptir. PON1 salınımindan önce bu bölgenin çıkarılmasıyla oluşturulan mutant-PON1'in HDL'ye bağlanamadığı gösterilmiştir. Bu da, PON1'in HDL'ye hidrofobik N-terminal sinyal dizisi ile bağlandığını göstermektedir. N-terminalin tamamı membranı geçen heliks yapıdadır (Şekil 1). N-terminal yapının 19-18 kalıntısı hidrofilik heliks yapıdadır ve heliks1 (H1) olarak adlandırılmaktadır. Heliks H2'de H1 gibi amfipatik yapıdadır. H1 ve H2 yapılarının birbirine yakın hidrofobik kısımları bir araya gelerek potansiyel membrana bağlanma yüzeyi oluştururlar. Hepatositlerin zarlarındaki fosfolipid çift tabakasında bulunan PON1 hidrofobik N-terminal sinyal dizisi ile HDL'deki fosfolipidlere bağlanır. Kan dolaşımı ile HDL periferdeki arterlere ulaşır ve burada PON1 endoteldeki fosfolipidlere taşınır. İnterstisyumda PON1 antioksidan olarak görev yapar (34).



Şekil 1. PON1'in HDL'ye bağlanması. H1 ve H2 helikslerinin HDL ile etkileşimi (34).

2.7.4. Fonksiyonları, Katalizlediği Reaksiyonlar ve Substratları

2.7.4.1. Hidrolitik Aktivite; Organofosfatlara Karşı Koruma

PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu, organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz etme yeteneğidir. Organofosfor pestisitleri (örneğin paratyon), tarımda toksik olmayan tiyosülfür bileşikleri türevleri olarak kullanılır. İn vivo olarak sitokrom p-450 bağımlı mikrozomal monooksijenazlar ile, oksidatif desülfirasyon tepkimesiyle, oldukça toksik oksijen analoglarına (okson) aktive olurlar (oksidatif desülfirasyon).

PON1 paratyonun oksidatif desülfirasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar . Bu süreç daha çok tiyonlar ve oksonları detoksifiye edebilen enzimlerin (glutatyon-S transferaz, monooksijenaz, PON1) yer aldığı karaciğerde olur ve hepatik organofosfat metabolizması detoksifikasyon yönündedir. Memelilerde hepatik detoksifikasyondan kaçan herhangi bir okson organofosfat etki alanına ulaşmadan önce kanda serum PON1 ile hidroliz edilebilir. Bazı organofosfatların (örneğin primifosmetilokson), serum PON1 ile hidrolizi hızlıdır, aslında beyine hiç aktif organofosfat ulaşmayacağı tahmin edilebilir. İnsan serum PON1 enzimi paratyon, diazion ve kloropirifos gibi çok sayıda insektisin toksik okson metabolitlerini ve soman, sarin ve tabun gibi organofosfat sinir ajanlarını hidroliz edebilmektedir. İnsan sağlığı açısından organofosfatlı bileşikler terörizm tehdidi kadar bir çevresel risk oluşturur. PON1 enziminin çok yönlü bir araştırma konusu olmasının en önemli nedenlerinden biri budur (8).

PON1, Paraokson, diazoxon, sarin ve soman gibi organofosfatları hidrolize etmesinin yanında fenilasetat gibi arilesterleri de hidroliz edebilmektedir. PON1'in paraoksonaz aktivitesi, substrat olarak paraokson kullanıldığında ölçülen aktivite olup, PON1'in arilesteraz aktivitesi ise fenilasetatın substrat olarak kullanılması ile ölçülen aktivitedir (8). Paraoksonaz enzimi geniş bir substrat özgüllüğü gösterirken, fizyolojik substratı tam olarak belirlenmemiştir. Ancak arilesteraz, organofosfat ve laktonaz aktivitelerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu aktivitelerin tümünün tek bir aktif merkezde mi yoksa birden fazla aktif merkezde mi gerçekleştiği ve substrat seçiciliğinin nasıl belirlendiği de henüz tespit edilmemiştir.

PON1 bazı lakton ve siklik karbonatları içeren ilaçları ve ilaç ön maddelerini de hidroliz edebilmektedir. Örneğin, siklik karbonat olan prulifloksasini aktif kinolon

antibiyotiği NM394'e hidroliz eder. Yine diüretik bir ilaç olan spiranolakton ve 3-hidroksimetilglutaril-KoA redüktaz inhibitörleri olan mevastatin, lovastatin ve simvastatin bu enzim tarafından hidrolizlenir. Önceleri yapılan çalışmalarda bu hidroksimetil glutaril-KoA redüktaz inhibitörlerinin hidroliz edilmesi, söz konusu enzimin statinaz aktivitesi olarak tanımlanmıştır. Ayrıca PON1 glukokortikoid δ-laktonların istenmeyen sistemik etkilerinin metabolize edilmesinde rol oynamaktadır (8).

2.7.4.2. Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite; LDL Oksidasyonunun Önlenmesi

PON1'in ikinci biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü olduğu düşünülmektedir. PON1 enzimi eksik olan fareler diyet ile indüklenen ateroskleroza duyarlı hale gelir. Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte bulunmasının HDL'nin antiaterojenik etkilerine önemli katkısı vardır. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, Trombosit Aktive edici Faktör Asetil Hidrolaz] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL-kolesterolü bakır (Cu) iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (29,35).

Serum PON1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresinde LDL fosfolipidlerini oksidasyona karşı korumada önemli olduğu ilk olarak 1991 yılında Mackness ve ark.(29) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, HDL'nin bakırla inkübe edilen LDL'de lipid peroksit oluşumunu %90 oranında inhibe ettiğini; HDL'den saflaştırılan PON1'in tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin düzeylerini ve lipoperoksit oluşumunu önlediğini göstermişlerdir.

Paraoksonaz, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvarı hücrelerince üretilen majör toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in okside LDL'deki kolesterol linoleat

hidroperoksitlerini ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır (32).

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehid birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (36).

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler araştırmalarla desteklenmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olay, paraoksonazın serbest sülfhidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki sonucunda meydana gelebilir. LDL'deki okside kolesterol arasidonat veya okside arasidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284 bölgesindeki bulunan serbest sülfhidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir. Oksidatif sistemdeki Cu⁺¹/Cu⁺² iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hidrojen peroksitin PON1' in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir (37).

Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez (37).

Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterolün ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimini yavaşlatmaktadır (36,37).

2.7.4.3.Homosistein tiyolaktunun (HcyT) detoksifikasyonu

PON1'in doğal substratlarından biri de homosistein tiyolaktondur. Yükselmiş homosistein düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Ancak bu aminoasidin ateroskleroz gelişimini nasıl artırdığının mekanizması henüz bilinmemektedir. Son on yılda gerçekleştirilen çalışmalar homosisteinin aterosklerozu

artırıcı etkisinin HcyT tarafından gerçekleştiriliyor olabileceğini düşündürmektedir. Homosistein protein yapısına girmeyen bir aminoasittir. Protein sentezi sırasında çeşitli aminoasit t-RNA sentetazlar yanlılıkla homosisteini aktive eder. Aminoasit t-RNA sentetazlara bağlı homosistein adenilat oluşur. Yanlılıkla aktiflenen homosistein t-RNA'ya transfer edilemez ve protein sentezine girmez. Homosistein adenilat molekül içi bir düzenleme ile homosistein tiyolaktone dönüşür . HcyT çok reaktiftir ve proteinlerin lizin kalıntılarının serbest amino gruplarını açılır. Bu işleme protein-N-homosisteinilasyonu denmektedir. Homosisteinlenme ek tiyol gruplarının katılımı ile sonuçlanır ki bu durum proteinlerin fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik etkinliklerini etkileyebilir. Özellikle LDL'nin apo B100 proteininin homosisteinlenmesinin, LDL'yi oksitlenmeye daha duyarlı hale getirdiği ve makrofajlar tarafından alınımını artırdığı gösterilmiştir (38). Son yıllarda yapılan çalışmalarda PON1'in homosistein tiyolaktoneaz aktivitesi ile HcyT'nu homosisteine hidroliz ettiği gösterilmiştir (39,40). Buradan PON1'in bağımsız iki antiaterosklerotik etkisinin olduğunu söyleyebiliriz: birincisi LDL'de okside olmuş lipidleri ortadan kaldırmak ve LDL'nin oksidasyonunu önlemek, ikincisi HcyT'nin detoksifikasyonu gerçekleştirmek.

2.7.5. PON1 Enziminin Regülasyonu

Serum PON1 aktivitesi, yenidoğan ve prematüre infantlarda erişkin düzeyin yarısı kadardır. Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır, ancak yapılan çalışmaların çoğunda ileri yaşta PON1 aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (41). Serumdaki PON düzeyi ve aktivitesi bireyler arasında çok değişkendir. Bunun bir nedeni PON geninin kodlama ve promotor bölgelerinde çok sayıda polimorfizm göstermesidir. Bir diğer faktör ise beslenme şeklidir. Proaterojenik diyetin PON1 aktivite ve derişiminde önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmış, flavonoid antioksidanların enzim aktivitesini %20 arttırdığı gösterilmiştir. Düzenli alkol alımının PON1 derişimi ve aktivitesini artırdığı saptanmıştır (42). Sigara içiminin PON1 derişimi ve aktivitesini azalttığı saptanmıştır. Sigara içenlerden düzenli egzersiz yapan ve alkol kullananların PON1 aktivitelerinin sigara içmeyenlere benzer olduğu, bu aktivitelerin sigaranın PON1 üzerine olan etkisini ortadan kaldırmış olabileceği düşünülmüştür. Serum PON1 düzeyleri ayrıca akut faz reaktanları, gebelik ve Apo A1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir. Lipid düşürücü statin ve fibrat grubu ilaçlarla yapılan in vitro (hücre kültüründe) ve in vivo çalışmalarda ise çelişkili

sonuçlar elde edilmiş, bir kısmında PON1 sentezi ve aktivitesi artarken diğerlerinde azaldığı gözlenmiştir (41,42).

2.8. ATEROSKLEROZ

2.8.1. Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikimine karşı karmaşık bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır . Aynı kişide bile farklı arter segmentlerinin ateroskleroza yatkınlığı farklıdır. ATS daha çok aort, iliofemoral, koroner, karotis ve daha az oranda intrakranial arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır (43).

2.8.2. Aterosklerozun Patogenezi

Normal insan intiması endotel hücreleri ile örtülü olup; düz kas hücreleri, izole makrofajlar, nadiren mast hücreleri ve ekstrasellüler matriks içermektedir. Ekstrasellüler matriks hacmin %60'ını oluşturur ve proteoglikanlar, kollojen, elastin, fibronektin, laminin ve plazma proteinleri gibi bileşenlerden oluşmaktadır (44). Normalde intimada plazma protein konsantrasyonu ile doğru, moleköl ağırlığı ile ters orantılı olacak şekilde tüm plazma proteinleri ve LDL bulunmaktadır (43).

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak doğumdan itibaren belli bölgelerde özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere tııkayıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bunlar zamanla çevresel faktörlerin etkisi ile ilerlemektedir. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve mekanik güçlere yanıt olarak gelişmektedir. Aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için adaptif kalınlaşma iyi bir zemin oluşturmaktadır (44).

2.8.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde cinsiyet, aile öyküsü, sigara, dislipidemi, diabet, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite, stres, homosistein, fibrinojen, lipoprotein(a), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi birçok risk faktörü mevcuttur. Ateroskleroz için ileri sürülen major ve minör risk faktörleri tablo 3'te sunulmuştur (45).

Tablo 3. Ateroskleroz için risk faktörleri (45)	
Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri
Hiperlipidemi	Hematolojik faktörler (lökosit sayısı, fibrinojen, Faktör 7, PAI-1, CRP)
Hipertansiyon	Hiperhomosisteinemi
Diabetes mellitus	Obezite/insülin direnci
Sigara	Lipoprotein (a)
Yaş	Hipertrigliseridemi
Erkek cinsiyet	Fiziksel aktivite azlığı
Aile öyküsü	

PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitörü-1 , CRP: C-reaktif protein

2.8.4. Aterogenezde Temel Basamaklar

2.8.4.1. Endotel Disfonksiyonu

Normal endotelin aterogenezi engelleyen özellikleri vardır. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogeneziindeki ilk temel basamağı oluşturur. Deneysel modellerde ve insanlarda, plak oluşumunda gözlenen ilk olay, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotelyum üzerinde lökosit adhezyon moleküllerinin görülmesidir (46).

Türbülant kan akımı, okside LDL-kolesterol, kronik klamidyaya, sitomegalovirüs ya da helikobakter enfeksiyonları, hiperhomosisteinemi, sigara, diyabetteki ileri glikozillenme ürünleri gibi çeşitli toksik, mekanik, immünolojik veya enfeksiyöz tetik faktörler endotel hasarına neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Normal koşulların tersine disfonksiyonel endotel koruyucu özelliklerini yitirir ve vazoaaktif madde yapımı vazokonstriksiyon lehine artar. Ayrıca lipid geçirgenliği artar, endotel

yüzeyinde sunulan adhezyon molekülleri yoluyla inflamatuvar hücrelerin ve trombositlerin tutunmasına ve intimaya inflamatuvar hücre geçişine izin verir, vasküler düz kas hücrelerinde çoğalmayı uyarıcı faktörler salgılar (47).

Endotelde sentezlenen endotelin ve anjiotensin II vazokonstriksiyon etkisine sahip moleküllerdir. Bunlar düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ederek aterosklerotik plak oluşumunda rol alırlar. Aterosklerotik plağın karakteristik hücre bileşenleri olan aktive makrofajlar ve düz kas hücreleri önemli miktarda endotelin üretmektedirler (48).

Endotelyum çok önemli antiinflamatuvar ve antikoagülan özellikleri nedeniyle damar sağlığının korunmasında merkezi bir rol oynar. Bu özelliklerin birçoğu nitrik oksit (NO) molekülü ile kontrol edilir. Bu molekül, 1980'lerde keşfedilmiştir (49). NO, endotel hücreleri tarafından endotelial nitrik oksit sentaz enziminin kontrolü altında arjininden sentez edilir ve vazodilatasyon etkisi dışında bir dizi antiaterojen özelliğe sahiptir. Birincisi, endotel hücreleri üzerinde trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olarak etki eder. İkincisi, süreçte etkili olan genlerin ekspresyonunu ortadan kaldırarak intima içine inflamatuvar hücre toplanmasını azaltabilir. NO'nun arteriyel intimaya lipid girişini azaltabileceğini gösteren bazı bulgular da vardır (50,51). Ayrıca NO vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılamakta ve LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunu engellemektedir (48).

Aterosklerozun saptanabilen en erken belirtisi, farmakolojik veya hemodinamik uyarılara karşı yanıt olarak NO'nun biyoyararlılığının azalmasıdır. Bunun iki nedeni vardır. Endotelial hücre disfonksiyonuna bağlı olarak NO üretimi azalmış olabilir veya NO yıkımı artmış olabilir (52).

Diyabetes mellitusu olan hastalarda, primer olarak NO üretimine bağlı bir şekilde endotelial fonksiyon bozulur. Ancak, NO yıkımının kolaylaşmasına yol açan artmış oksidatif stresin de bir faktör olabileceğini gösteren bulgular vardır. Hipertansiyon ve sigara gibi aterosklerozun diğer risk faktörleri, azalmış NO biyoyararlılığı ile ilişkilidir. Sigara içenlerde, endotelial bozukluğun oksijen kaynaklı serbest radikallerle NO yıkımının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (51).

Akım hızı ve akım tipi hücre morfolojisi üzerinde direkt bir etkiye sahip olabilir. Laminar akım bölgelerinde, endotelial hücrelerin şekli elipsoid olma eğilimindedir. Bu durum, türbülans akımın, poligonal şekilli hücrelere doğru bir şekil

değişikliğini uyardığı damar dallanma noktalarındaki ve kavislerdeki durumunun tersidir. Böyle hücrelerde, LDL kolesterole karşı permeabilite artmıştır ve lezyon oluşumu uyarılabilir (50).

2.8.4.2. LDL'nin Oksidasyonu

Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki LDL'ler subendotelial matrikse girerek oksitlenir. Bu oksitlenmede, lipoprotein yapısındaki apo E proteini çok az değişikliğe uğradığından, oluşan lipoprotein partiküllere de çok az değiştirilmiş LDL (minimally modified LDL; mmLDL) adı verilir.

Okside LDL'nin aterogenezdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir: (46)

1. "Çöpçü" reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosite edilir.
2. Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki gösterir.
3. Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.
4. Endotel adhezyon moleküllerinin üretimini uyararak monosit ve T- lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır.
5. Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.
6. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır.
7. İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler (46).

Lipoprotein oksidasyonu aterosklerozun gelişiminin erken evrelerinde anahtar rol oynamaktadır. İn vivo LDL-kolesterolün oksidasyonu enzimatik ve nonenzimatik mekanizmalarla gerçekleşmektedir ve okside LDL çeşitli aterojenik özelliklere sahiptir. LDL oksidasyonu in vivo pH gibi lokal çevre faktörlerinden de etkilenmektedir. LDL yapısı da antioksidan ve yağ asidi oranı ve partikül büyüklüğü gibi özellikler açısından önemlidir (53).

2.8.4.3. Köpük Hücre Oluşumu

LDL molekülünün ilk modifikasyonu endotel hücrelerinde olur; mmLDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen

türevleri ve malondialdehitin etkisiyle tekrar okside edilir. Malondialdehit, Apo B proteininin lizin halkasını değiştirerek lipoprotein molekülünü, makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlerce daha kolay tanınabilecek yönde şekillendirir. Böylelikle makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri biçiminde depo eder. Hücrenin kolesterol yüklenmesi, “çöpçü” reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur.

Makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrozis faktör- α ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagulan faktörler salgılar. Düz kas hücrelerinin üzerinde de çöpçü reseptörler vardır. Bu hücreler de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluştururlar. Erken evredeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir. Ancak hücre dışı aralıkta da elektron mikroskopuyla görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur (46,54).

2.8.4.4. Lipid Çekirdeğinin (Lipid Core) Oluşumu

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır; dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması, ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve düz kas hücrelerinin yaşam süresi bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ve dolaşımdaki monositlerin de sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Bu yüzden plaktaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasını engelleyen faktörün hücre ölümü olduğu fikri mantıklı görünmektedir. Nitekim ilerlemiş aterosklerozda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir.

Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerin de etkisi olmakla beraber, asıl mekanizma apoptozisdir. Lipid aterosklerotik çekirdek avasküler, hiposellüler, lapa gibi yumuşak ve kollajen desteğinden yoksundur. Aktif plakta lipid çekirdek çevresinde metalloproteinaz üreten makrofaj kümeleri vardır. Metalloproteinazlar bağ dokusunun yıkımından sorumludur. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleriyle dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğinin üzerinde henüz fibrötik bir tabaka yoktur (46,55).

2.8.4.5. Fibröz Başlık (Fibrous Cap) Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üzeri fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Fibröz başlıkta, inflamatuvar hücreler de vardır ve özellikle T hücreleri, mast hücreleri ve makrofajların toplanma eğilimi olduğu “omuz” bölgelerinde yoğunlaşmıştır (50). Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu, büyüme faktörlerinin uyarısıyla gerçekleşir. Bu faktörler, aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini sentezlemesini de uyarırlar. Tümör nekrozis faktör- α da güçlü bir bağ dokusu sentezi uyarıcısı olmasına rağmen, bugüne dek bulunan en güçlü düz kas hücresi proliferasyonu inhibitörüdür (46).

Mikroskobik olarak, fibröz plaktaki değişikliklerin çoğu intimal tabakada meydana gelir. Bazı lezyonlarda, hücre yıkıntılarının nekrotik çekirdeği, köpük hücreleri ve kolesterol kristalleri görülür. Bazılarında konnektif matriks içinde düz kas hücrelerinden ibaret fibröz bir başlık bulunur. Fibröz plak içindeki köpük hücrelerinin çoğu düz kas orijinlidir (56).

Fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu artık bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işlemleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır.

Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona “fibroaterom” adı verilir. Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki

miktarı, plağın zedelenebilirliğini, bir başka deyişle, komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkidir. Şöyle ki, fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır (46).

Vasküler düz kas hücreleri, damarları tamir etmek ve lezyonun lipidden zengin çekirdeğinde fibröz şapka oluşturmak için gerekli olan glikozaminoglikanlar, elastin ve kollajen izoformları 1 ve 3 gibi matris proteinlerini büyük miktarlarda üretirler.

Fibröz şapka, yüksek düzeyde trombojenik olan lipidden zengin plak çekirdeğini dolaşan trombositlerden ve pıhtılaşma kaskadının proteinlerinden ayırır ve aterosklerotik lezyona yapısal stabilite kazandırır. Düz kas hücreleri bu şapkayı oluşturabilecek tek hücre olduğu için, plak stabilitesini korumak ve aterosklerozun potansiyel olarak fatal trombotik sonuçlarını engellemek açısından temel bir rol oynar (57).

2.8.4.6. İmmün Mekanizmalar

Aterosklerozun prelezyonel ve yağlı çizgiler gibi erken lezyonel aşamalarında T hücrelerin bulunması fonksiyonel olarak aktif olduklarının göstergesidir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, aterosklerotik plakların tüm gelişme aşamalarında CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin varlığı saptanmıştır. Geç dönem plak lezyonlarında CD4+ hücreler baskındır. Bu hücrelerin görevi olasılıkla interferon- γ salgılayarak düz kas hücre proliferasyonunu düzenlemektir (46,58).

B-hücrelerinin neointimal oluşumları engelleyen mekanizması tam olarak belli değildir. Bazı araştırmacılar bu protektif etkinin IgM aracılı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Okside LDL'ye karşı üretilen antikörlerin neointimal hiperplaziyi engelleyebileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır (59).

2.8.4.7. Plak Vaskülarizasyonu

Normal media damarsız bir yapıdır. Ancak intimal kalınlaşma olduğunda, adventisya tabakasından vasa vasorum orijinli lezyonun tabanına doğru yönelen yeni

damarlar oluşur. Yeni mikrodamarlar fragil ve geçirgendir. Bu damarlarda yoğun biçimde adhezyon moleküllerinin salınımı olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda plazma proteinlerinin, eritrositlerin ve inflamatuvar hücrelerin lokal ekstrasvazasyonu görülür. Büyük olasılıkla monositlerin lezyona girdikleri bir başka yol da yeni gelişen bu damarlardır (46,55).

Neoanjiyogenetik alanlarda T-lenfositlerin var olması bu hücrelerin plak içi vasa vasorumların gelişim ve olgunlaşmasında önemli rol oynadığının kuvvetli kanıtıdır. Aktive T hücreler anjiogenezi sağlayan faktörlerin, özellikle vasküler endotelial büyüme faktörünün kaynağıdır. Ayrıca T-lenfositler makrofajların kümeleşmesini sağlar. Makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri de anjiogenezi uyarmaktadır (60).

2.8.5. HDL'nin LDL Oksidasyonuna Etkisi ve Aterosklerozdaki Rolü

Navab ve ark. (54,55) çalışmalarına göre, LDL'nin içerdiği biyolojik aktif lipidler 3 basamakta oluşmaktadır. Birinci basamakta, LDL'nin linoleik ve araşidonik asit metabolitleri ve hidroperoksitler ile etkileşmesi gerçekleşmektedir. İkinci basamak, kısmen oksitlenmiş LDL'nin subendotelial aralığa geçmesi ve ilaveten arter duvar hücrelerinde oluşan reaktif oksijen ürünleri ile kaplanmasıdır. Üçüncü aşama LDL fosfolipidlerinin nonenzimatik oksidasyonu sonucunda, monositlerin bağlanması, kemotaksisi ve makrofajlara dönüşmesini başlatan spesifik okside fosfolipidlerin oluşumunu kapsar. Normal HDL ve major proteini Apo AI, mm-LDL oluşmasının bu üç basamağını da engellemektedir. İn vitro LDL'nin Apo AI ile inkübasyonu, LDL'yi oksidasyona karşı dirençli hale getirmektedir ve kemotaktik aktivitesinin kısıtlanmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda Apo AI, LDL'yi in vivo oksidasyona karşı korumaktadır.

Paraoksonaz, HDL-bağımlı enzim olup, lipid peroksidlerinin, kolesterol linoleat hidroperoksidlerini ve hidrojen peroksidlerini hidrolize ederek LDL oksidasyonunu engellemektedir. Paraoksonaz HDL'yi de oksidasyona karşı dirençli hale getirmekte olup revers kolesterol transportunun devamlılığını sağlamaktadır. mm-LDL paraoksonazın ekspresyonunu inhibe eder (63).

Düşük HDL kolesterol düzeyleri lipoprotein oksidasyonu ve endotel disfonksiyonu ile bağlantılıdır. Vitamin E'nin en potent antioksidan formu olan α - tokoferol, lipoprotein yapısında bulunmaktadır; damar hücrelerine girişi

aterosklerozun erken evrelerinde endotel disfonksiyonunu önlemektedir. Plazma fosfolipid transfer proteini, HDL'den endotelial hücrelere α -tokoferol'ün aktarılmasını sağlar. Bu transferin endotel hasarının önlenmesinde iki yararlı rolü vardır: membrana bağlı fosfolipidler için antioksidan etkisi ve vasküler endotel hücrelerin normal gevşeme fonksiyonunun korunmasıdır (63).

Son zamanlarda HDL'nin revers kolesterol transportundaki önemli görevi vurgulanmaktadır. İn vitro deneyler, genetik ve populasyon çalışmaları, hayvan çalışmalarında HDL kolesterol düzeylerinin revers kolesterol transportunun antiaterojenik etkilerini yansıtmadığını ortaya koymuştur. HDL metabolizmasının ve revers kolesterol transportunun önemli belirleyicilerinden biri okside LDL tarafından inaktive edilen paraoksonazdır. Böylelikle, LDL oksidasyonunun önlenmesi revers kolesterol transportunda ve aterosklerotik plak regresyonunda HDL'nin aktif rolünün diğer yararlı parçasıdır (63).

2.9.OKSİDATİF STRES VE EPİLEPSİ

Nöronal hasar tekrarlayan nöbetlerin bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Halen net veriler bulunmamakla birlikte nöronal ölümün hem tekrarlayan nöbetler sonucu ortaya çıktığı hem de nöronal ölümün tekrarlayan nöbetlere neden olduğu düşünülmektedir. Nöbetlerin hücre ölümüne neden olduğu şeklindeki veriler özellikle status epileptikus sonrası aşırı derecede glutamat reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkan hipokampal sklerozdur. Hipokampal sklerozun nöbetlere neden olduğunu düşündüren neden ise hasarlı bölgenin çıkartılmasından sonra nöbetlerin durmasıdır. Çocukluk çağında komplike febril nöbetler ve status epileptikus sonrasında muhtemel nöronal ölüme bağlı temporal lob nöbetleri ortaya çıkabilmektedir. Nöbetler aynı zamanda nörotrofik faktörleri kodlayan genleri aktive etmekte ve uzun dönemde hipereksitabiliteye yol açan yapısal değişikliklere neden olmaktadır (64). Tekrarlayan nöbetler epilepsi oluşumuna yol açacak moleküler olayları tetiklediğinden, nöronal ölüme ve nöbet tekrarına yol açan biyokimyasal anormalliklerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Oksidatif stres, oksidan hasarın antioksidan defans mekanizmalarının kapasitesini aştığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresin birçok akut ve kronik hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri inme, spinal kord hasarı, Parkinson, Alzheimer, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz gibi birçok nörolojik hastalığın patolojisinde yer alsa da, bu ürünlerin epilepsideki rolü halen anlaşılamamıştır (6). Çoklu doymamış yağ asit miktarının fazlalığı, yüksek aerobik enerji döngüsü, yüksek demir miktarı gibi nedenlerden ötürü beyin oksidatif hasara çok açık bir organdır. Aynı zamanda beyinde onarıcı mekanizmalar diğer organlara göre daha azdır. Hücresel süperoksitin ana üretim merkezi olan mitokondriler de beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunmaktadır. Beyinde süperoksit ayrıca katekolaminlerin otooksidasyonu ve sitoplazmik ksantin oksidaz gibi enzimlerin reaksiyonları sonucunda da oluşabilmektedir (65). Süperoksit oluşumunu takiben hızla bu molekül hidrojen peroksite çevrilmekte ve oksidatif hasarın derecesi artmaktadır. Nöronal hasara yol açan sitotoksik mekanizmalar hücre makromoleküllerine direkt saldırı şeklinde olmaktadır.

Epileptik nöbetlerin nöronal ölüm etiolojisinde rol aldığını düşündüren kanıtlar deneysel çalışmalardan gelmektedir. Deneysel nöbetler hücresel makromoleküllerin oksidasyonunu artırmakta, süperoksit dismutaz mimetikleri, melatonin ve vitamin C gibi antioksidanlar bu hasarı azaltmaktadır (66). Epileptik nöbetlere bağlı beyin hasarı serbest radikal oluşumunu azalttığı bilinen kalori kısıtlaması ile azalmaktadır (67).

Oksidatif hasarın değerlendirilmesinde oksidatif ürünlerin ölçümü bu molekülün ortamdaki hemen uzaklaştırılması ve belli vücut bölümlerinde yerleşmiş olmaları nedeni ile zordur. Mitokondriyal ve sitozolik akonitaz enziminin merkezinde bulunan demir-sülfür bağları bu enzimi özellikle süperoksit molekülünün hedefi haline getirmektedir (68).

Ortamda fazla miktarda süperoksit radikali bulunduğunda akonitaz enzimi inaktive olmaktadır. Mitokondriyal süperoksit dismutaz bakımından homozigot olarak yoksun farelerde süperoksit radikali hasarına bağlı olarak mitokondriyal akonitaz enzimi aktivitesi çok düşük bulunmuştur (69). Yine başka bir hayvan çalışmasında kainik asit ile oluşturulmuş nöbetlerde hipokampusta yine mitokondriyal akonitaz aktivitesinde azalma saptanmıştır (70). Mitokondriyal akonitaz enziminde en fazla azalmanın olduğu bölgede nöronal ölüm diğer bölgelere göre artmış olarak

bulunmuştur (71). Başka bir deneysel çalışmada ise aşırı derecede süperoksit dismutaz üreten farelerde kainik asit ile oluşturulan nöbetler sonucunda mitokondriyal akonitaz enziminde inaktivasyonun ve nöronal ölümün azaldığı saptanmıştır (72). Bütün bu bulgular süperoksit radikalının nöbetlere bağlı nöronal ölümün patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir.

Nöbetler sonrasında lipid peroksidasyonun gerçekleştiğini gösteren veriler tiobarbitürik asit reaktif ürünlerinin ve F2-isoprostanların ölçümü ile elde edilmektedir (73). F2- isoprostanlar, yeni tanımlanmış prostoglandin F2 benzeri ürünler olup, in vivo olarak araşidonik asitin serbest radikaller ve non-siklooksijenazlar ile peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır (74). Deneysel olarak oluşturulmuş nöbetlerde hipokampusun CA3 ve dentat girus bölgesinde F2-isoprostanların artmış olarak bulunması nöbetlere duyarlı bu bölgelerde oksidatif lipid hasarının meydana geldiğini düşündürmektedir (75).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nöroloji polikliniğine başvuran semptomatik olmayan 21'i primer jeneralize ve 20'si parsiyel epilepsi olmak üzere 41 epilepsi hastası alındı. Anamnezinde epilepsisi olmayan 40 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı.

Epilepsi hastaları nöbet öyküsü ve EEG bulgularına göre jeneralize ve parsiyel epilepsi olmak üzere iki gruba ayrıldı.Hastaların yaş, cinsiyet, nöbet sıklığı, son geçirilen nöbet tarihi, kullanılan antiepileptik ilaçlar, aterosklerotik risk faktörleri (Diabetes Mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, koroner arter hastalığı gibi) kaydedildi. Kontrol grubundaki bireyler de benzer vasküler risk faktörlerine göre (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, sigara) hasta grupları ile eşleştirildi.

3.2.Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hastalardan sabah 08.30-09.30 arasında, açlıkta 6-8 ml. venöz kan düz biyokimya tüpüne alınıp, pıhtılaşması tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum kısmı porsiyonlara ayrılıp eppendorf tüpleri içinde -70°C'deki derin dondurucuya konularak çalışma zamanına kadar saklandı.

3.3.Biyokimyasal Analizler

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi spektrofotometrik yöntemle "Rel Assay Diagnostics" marka kit kullanılarak manuel olarak ölçüldü.

3.3.1.Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçüm Metodu

Paraoksonaz enziminin katalizlediği reaksiyon aşağıda görüldüğü gibidir.
Aril dialkil fosfat + H₂O › Dialkil fosfat + aril alkol

Örnekteki paraoksonaz enzimi reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder. Açığa çıkan ürünün absorbans artışı, absorbans spektrumuna uygun dalga boyunda kinetik olarak izlendi. Nonenzimatik hidroliz değeri, örnek değerinden

çıkarılarak enzimatik aktiviteye ait net değerler hesaplandı. Sonuçlar dakikada bir mikromolar substratın hidrolizine eşit olan Ünite/Litre cinsinden ifade edildi.

Örnek volümü 50 µL Reagent 1 volümü 1000 µL (Reagent 1: Tampon ve aktivatör)

Reagent 2 volümü 50 µL (Reagent 2: Substrat ve koruyucu)

Dalga boyu 412 nm veya buna en yakın uygun dalga boyu

Okuma noktası Kinetik (rate-up) ölçüm

Manuel çalışma Shimadzu UV.1601 spektrofotometre cihazında gerçekleştirildi. Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm' deki dakikalık absorbans oluşumu kaydedildi. Molar absorpsiyon katsayısı 17000 (.) alınarak aktivite için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk olarak aşağıdaki değerler ile hesaplandı.

A: Absorbans

A/dk: Dakikalık absorbans artışı

T.V: Deney tüpündeki toplam sıvı miktarı

106: Sonuçları µmol /dk/L = U/L'ye çevirme katsayısıdır.

Ekstinsiyon katsayısı: Reaksiyon sonunda okunan maddenin molar absorbtivite katsayısı olup sabit bir değerdir.

Işık yolu: Okuma küvetinin çapı (cm cinsinden)

N.V: Reaksiyona katılan numune hacmi.

3.3.2.Arilesteraz Aktivitesinin Ölçüm Metodu:

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için substrat olarak paraokson yerine fenilasetat kullanıldı. Örnekteki PON 1 enzimi reaksiyon ortamındaki fenilasetat substratını fenole ve asetik asite dönüştürür. Açığa çıkan fenol'ün spektrofotometrede 270 nm dalga boyundaki dakikalık absorbans oluşumu takip edildi.

Bu çalışmada numune 20 kat saf su ile dilüe edilerek çalışıldı. Bu dilüe edilen örnekten 25 mikrolitre alınıp üzerine 750 mikrolitre birinci ayıraç eklendi. Bu karışıma 25 mikrolitre substrat çözeltisi eklenip, absorbans artışı 60 saniye boyunca Shimadzu UV.1601 spektrofotometresinde kinetik modda izlendi.

Arilesteraz aktivitesinin manuel ölçümü.

Örnek volümü 25 µL (saf su ile 20 kat seyreltilmiş)

Reagent 1 volümü 750 µL (Reagent 1: Tampon, stabilizatör ve koruyucu)

Reagent 2 volümü 25 µL (Reagent 2: Substrat, stabilizatör ve koruyucu)

Dalga boyu 270 nm

Okuma noktası Kinetik (rate-up) ölçüm

Sonuçlar yine paraoksonazdaki enzim aktivitesi formülüne göre hesaplandı ve kU/L olarak değerlendirildi. Molar absorpsiyon katsayısı 1310 (.) alınarak arilesteraz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlandı.

”Epilepsi hastalarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim düzeyleri ve oksidatif stres” başlıklı bu çalışma KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 04.03.2010 tarih, 2010/2 oturum no ve 15 nolu kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

3.4.İstatistiksel Analizler:

Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows SPSS 9.05 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken Ki-kare, Kruskal-Wallis testi, , ANOVA (Post hoc, Tukey test), Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nöroloji polikliniğine başvuran semptomatik olmayan 21'i primer jeneralize ve 20'si parsiyel epilepsi olmak üzere 41 epilepsi hastası çalışmaya alındı. Anamnezinde epilepsisi olmayan vasküler risk faktörlerine göre eşleştirilen 40 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya katıldı.

Hasta grubunun 16'sı erkek (primer jeneralize epilepsi grubunda 6, parsiyel epilepsi grubunda 10) ve 25'i kadın (primer jeneralize grubunda 15, parsiyel epilepsi grubunda 10) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 29,3 yıl (jeneralize epilepsi grubunda 24,7 yıl ve parsiyel epilepsi grubunda 34 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 29,5 yıl idi. İstatistiksel analiz sonucuna göre; hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Jeneralize epilepsi ve parsiyel epilepsi grupları ile kontrol grubunun yaşları ve cinsiyetleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık süresi, primer jeneralize epilepsi grubunda ortalama 13,1 (3–45) yıl ve parsiyel epilepsi grubunda ortalama 12,2 (3 ay–48,0) yıldır ve her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Primer jeneralize epilepsi hastalarının antiepileptik ilaç olarak 13'ü(% 61,9) VPA, 1'i(%4,8) LEV, 1'i(%4,8) fenitoin monoterapisi kullanırken, politerapi alanlardan 1'i(%4,8) VPA ve LEV, 5'i(%23,8) ise VPA ve CBZ kullanmaktaydı. Parsiyel epilepsi hastalarının ise 2'i(%10) VPA, 11'i(%55) CBZ, 3'ü(%15) OXC kullanırken, politerapi alan 1 hasta (%5) VPA ve CBZ, 1 hasta (%5) CBZ ve LEV , 1 hasta (%5) CBZ, LEV ve LTG, 1 hasta (%5) OXC ve fenitoin kullanmaktaydı.

Hasta grubunda nöbet sıklığı yılda ortalama 15,6 kez (1-48) idi. Hastaların geçirdikleri son nöbet zamanı ortalama çalışmaya alınmadan 317 gün (1-1800 gün) önce idi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Çalışmaya alınan olgu grubunun demografik özellikleri

Özellikler	Jeneralize Epilepsi	Parsiyel Epilepsi	Kontrol
*Yaş median (min-max)(yıl)	24,7 (16–50)	34,3 (17–55)	29,5 (16-54)
*Cinsiyet n (%)			
Erkek	6 (%28,6)	10 (50)	20 (%50)
Kadın	15 (%71,4)	10 (50)	20 (%50)
*Hastalık süresi median (min-max) yıl	13,1 (3 ay–45 yıl)	12,2 (3 ay–48 yıl)	

* $p > 0,05$

Jeneralize epilepsi grubunda 10, parsiyel epilepsi grubunda 11 olmak üzere 21 hastanın EEG'si normal, jeneralize epilepsi grubunda 11 ve parsiyel epilepsi grubunda 9 olmak üzere 20 hastanın EEG'si anormal idi .

Jeneralize ve parsiyel epilepsi gruplarının EEG sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo-5' te görülmektedir.

Tablo 5:Jeneralize ve parsiyel epilepsi gruplarının EEG sonuçlarının değerlendirilmesi

Epilepsi türü		EEG	
		Normal	Bozuk
jeneraliz	N	10	11
e	(%)	(47,6%)	(52,4%)
epilepsi			
	N	11	9
parsiyel	(%)	(55,0%)	(45,0%)
epilepsi			
Total	N	21	20
	(%)	(51,2%)	(48,8%)

EEG: Elektroensefalogram

Tablo 6'da paraoksonaz ve arilesteraz düzeylerinin hasta grubu, jeneralize epilepsi ve parsiyel epilepsi grubu ile kontrol grubunda saptanan ortalama değerler ile en düşük ve en yüksek değerler gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışma gruplarının paraoksonaz ve arilesteraz değerleri

Çalışılan değerler	N	Ortalama (min-max)(U/L)
*Paraoksonaz		
Epilepsi grubu	41	176 (57-328)
Jeneralize epilepsi	21	181 (60-387)
Parsiyel epilepsi	20	171 (57-328)
Kontrol grubu	40	191 (63-489)
*Arilesteraz		
Epilepsi grubu	41	387 (249-529)
Jeneralize epilepsi	21	388 (249-529)
Parsiyel epilepsi	20	386 (268-517)
Kontrol grubu	40	396 (217-1184)

**p>0,05*

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Jeneralize epilepsi, parsiyel epilepsi ve kontrol grupları arasında da paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PON1 ve ARE düzeyleri kontrol grubunun PON1 ve ARE düzeylerinden daha düşük saptandı.

Hastaların nöbet sıklığı, son geçirilen nöbet zamanı, hastalığın süresi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar ile PON1 ve ARE düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 7’de HDL ve LDL düzeylerinin hasta grubu, jeneralize epilepsi ve parsiyel epilepsi grubu ile kontrol grubunda saptanan ortalama değerler ile en düşük ve en yüksek değerler gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışma gruplarının HDL ve LDL değerleri

Çalışılan değerler	N	Ortalama (min-max)(mg/dL)
*HDL		
Epilepsi grubu	41	46 (25-78)
Jeneralize epilepsi	21	47 (36-76)
Parsiyel epilepsi	20	45 (25-78)
Kontrol grubu	40	47 (27-103)
*LDL		
Epilepsi grubu	41	105 (46-272)
Jeneralize epilepsi	21	107 (58-272)
Parsiyel epilepsi	20	103 (46-218)
Kontrol grubu	40	92 (50-153)

***p>0,05 HDL:yüksek yoğunluktaki lipoprotein, LDL:düşük yoğunluktaki lipoprotein**

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında HDL ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Jeneralize epilepsi, parsiyel epilepsi ve kontrol grupları arasında da HDL ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Hastaların nöbet sıklığı, son geçirilen nöbet zamanı, hastalığın süresi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar ile HDL ve LDL düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

HDL ve LDL düzeyleri ile PON1 ve ARE düzeyleri arasında hasta grubunda ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda hasta grubundaki tüm bireyler antiepileptik ilaç kullanıyordu.Hastaların nöbet sıklığı, son geçirilen nöbet zamanı, hastalığın süresi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar ile HDL, LDL, PON1 ve ARE aktiviteleri arasında ilişki saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Epilepsi sık görülen önemli kronik nörolojik hastalıklardan biridir ve uzun süreli, bazen yaşam boyu tedavi gerektirebilmektedir. Epileptik hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölümler topluma göre sık olmakla birlikte nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (2).

Ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenidir. Serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hastalıklara yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Son yıllarda ateroskleroz patogenezinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler üzerindeki çalışmalar, araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir (3). Aterosklerozun sebebi, epidemiyolojisi, patogenezi ve mümkün olduğunca erken teşhis ve tedavisi üzerinde yıllardır yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

Paraoksonaz karaciğerde sentezlenip seruma salgılanan yüksek yoğunluktaki lipoproteine bağlı kalsiyum bağımlı bir esteraz olup antiaterojenik ve antioksidan özelliği olan bir enzim olması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, sepsis, Alzheimer ve Parkinson gibi pek çok hastalığın gelişmesine karşı koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir (7,8).

Oksidatif stresin birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı bilinmekle birlikte, epilepsideki rolü halen anlaşılamamıştır. Antiepileptiklerin ve epilepsinin antioksidan enzim düzeylerini azalttıkları ve lipid peroksidasyonunu arttırdıkları birçok çalışmada gösterilmiştir (6).

Paraoksonaz enzim aktivitesinin diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, KAH gibi pek çok hastalıkta düştüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir . Sigaranın da paraoksonaz aktivitesini düşürdüğü bildirilmiştir (41,42). Bu yüzden biz çalışmamızda PON1 ve ARE aktivitelerinin epilepsi ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmak için kontrol grubu olarak epilepsisi olmayan, fakat vasküler risk faktörleri açısından epilepsi hastaları ile benzer özellikleri taşıyan bireyleri aldık.

Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 29,3 yıl (jeneralize epilepsi grubunda 24,7 yıl ve parsiyel epilepsi grubunda 34 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 29,5 yıl idi.

Hasta grubu ve kontrol grubu ile jeneralize ve parsiyel epilepsi grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri farklı araştırmacılar tarafından kontrol grubunda farklı bulunmuştur. Mackness ve ark. (29) paraoksonaz aktivitesini 119,4 U/L Ayub ve ark. (76) 221,50 U/L, Juretic ve ark.(77) 251 U/L, Karakaya ve ark.(78) 321,29 U/L olarak bulmuşlardır. Bulunan normal değerlerin farklı oluşunun nedenleri; enzim aktivitesinin tayini için kullanılan metodun, enzim aktivitesi hesaplanırken kullanılan ekstinksiyon katsayısının, kontrol grubunun yaşlarının, kontrol grubu seçimi için kullanılan kriterlerin ve popülasyonların farklı olması gibi nedenler olabilir (79). Biz alışmamızda; paraoksonaz aktivitesini kontrol grubunda 191,2 U/L, arilesteraz aktivitesini 396,2 kU/L olarak bulduk.

Karikas ve ark.(80) yaptıkları çalışmada 32 epilepsili ocuk hasta grubu ile 30 sağlıklı ocuk kontrol grubunu incelemişlerdir. Çalışmada kanda PON1 ve ARE aktivitesi, lipid parametreleri , karaciğer fonksiyon testleri değerleri, total oksidan ve total antioksidan aktivite ölçümü yapılmıştır. Valproik asit tedavisi başlamadan önce ve tedavi başladıktan 3 ay sonra bakılan değerleri birbiri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sağlıklı ocuklar ile nöbeti olan çocukların tedavi öncesi bakılan biyokimyasal parametrelerinde fark bulunmamıştır. Lipit ve lipoproteinlerin değerini LDL de dahil olmak üzere (HDL ve Apo A-1 hariç) hem tedavi öncesi hem de kontrol grubu değerlerine göre yüksek bulmuşlardır. PON1 ve ARE enzim aktiviteleri hasta çocuklarda tedavi sonrasında düşük saptanmıştır. Bu çalışmada tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı total oksidan aktivite seviyelerinde yükselme, aynı zamanda total antioksidan aktivite düzeylerinde düşüklük bulunmuştur. Serbest radikallerin zararlı etkileri eğer antioksidanlarla nötralize edilmezlerse hücrede oksidatif strese neden olur. Karikas ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan düşük total antioksidan ve yüksek total oksidan aktivite düzeyi, artmış lipid peroksidasyonu hücre apoptozisini aktive eden faktörler arasındadır. Apoptotik proçes komplet ve aktif bir hepatosit destruksiyonu ile karakterizedir. Ek olarak çok yakın tarihli bir çalışmada VPA tedavisi ile birlikte yüksek serum 8-hidroksi2-deoksiguanozin düzeylerinin serbest radikal oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir. Bu da karaciğer hücrelerinde oksidatif hasarı göstermektedir (80).

Epilepsi hastalarında, serum lipoprotein anormallikleri de bulunmuştur ve bunun da aterosklerotik damar hastalıklarının oluşumunda önemli bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Bu anormallikler LDL konsantrasyonlarında yükselme, HDL ve ApoA-1 konsantrasyonlarında düşüklüktür. Dahası hastaların PON1 ve ARE aktiviteleri valproik asit tedavisinden önceki ve sonraki HDL ve ApoA1 düzeyleri ile

güçlü şekilde ilişki saptanmıştır. Kontrol grubu ve hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında; antiaterojenik enzim aktiviteleri ile total antioksidan aktivite düzeyi arasında pozitif ve sıkı bir ilişki, karaciğer fonksiyon testleri düzeyleri ve total oksidan aktivite düzeyleri arasında ise negatif ilişki bulunmuştur. Serum PON1 ve ARE aktivitelerindeki azalma HDL veya Apo A1'in sentez ya da sekresyonundaki değişikliğin sonucu olabilir. Bu değişikliklerin PON1 ve ARE salgılayamayan hasarlı karaciğer hücrelerinden kaynaklanabileceği deneysel olarak siroz oluşturulmuş ratlarda gösterilmiştir. Bu düşünce kronik hepatitli hastalarda karaciğer enzimleri ile PON1 ve PON1/ARE arasındaki negatif korelasyon ile desteklenmektedir. Karikas ve ark'da çalışmalarında bunu desteklemişlerdir. PON1 ve HDL-C'nin protektif rolleri vardır. Bu çalışmada valproik asit tedavisi ile ilişkili olarak istatistiksel olarak anlamlı total oksidan aktivite düzeyinde artış bulunmuştur. Bu da valproik asit tedavisinin erken döneminde oksidatif strese neden olduğu, HDL ve ApoA1 seviyelerinde düşüklüğe neden olarak erken aterosklerotik hastalık için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (80). Bizim çalışmamızda tüm hastalar antiepileptik ilaç kullanıyordu. Biz valproik asit kullananlar ile kullanmayan hastalar arasında serum paraoksonaz ve ARE aktivitesi açısından anlamlı bir fark saptamadık. Nitekim; Yıldız ve ark(81), en az 6 ay süre valproik asit, karbamazepin ve her iki ilacı birlikte kullanan toplam 59 hasta ve 23 kontrol grubunun alındığı çalışmada LDL, Apo-A1, homosistein, folik asit, vitamin B12, paraoksonaz-1 aktivitesi, total antioksidan kapasite, malondialdehit ve NO düzeylerine bakmışlar ve antiepileptik ilaç tedavisi alan epileptik hasta grubu ile kontrol grubu arasında önemli bir farklılık görülmediğini bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımız da bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında LDL, HDL, PON1 ve ARE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak hasta grubunun PON1 ve ARE düzeyleri kontrol grubunun PON1 ve ARE düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük saptanmıştır.

Varoğlu ve ark.'nın(82) 32'sinin VPA, 17'sinin CBZ, 8'inin LEV ve 11'inin politerapi aldığı 61 kişilik hasta grubu ve 30 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında antiepileptik tedavi alan hasta grubunda kontrol grubuna göre serum PON1 ve ARE aktiviteleri anlamlı olarak düşük, okside LDL ve 8 hidroksiguanin düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Monoterapi alan hastalarda serum antioksidan aktivitesi düşük, oksidan aktivitesi yüksek bulunmuştur. Politerapi ile monoterapinin karşılaştırılmasında sadece VPA-LEV kombinasyonunun yüksek 8 hidroksiguanin ile

ilişkili olduğu görülmüştür. Oksidatif stresin hastalığın ve antiepileptik ilaç tedavisinin süresi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır. Serum ARE aktivitesi, 8 hidroksiguanin ve okside LDL arasında negatif korelasyon, epilepsinin süresi ile 8 hidroksiguanin arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Antiepileptik tedaviden 2 ay sonra oksidatif hasarın geliştiği saptanmıştır. Epilepsinin ve antiepileptik tedavinin süresi dışında hastaların karakteristik özellikleri ile oksidatif hasar arasında ilişki bulunmamıştır (82).

Tan ve ark.(83) yaptıkları çalışmada antiepileptik ilaç tedavisi alan epilepsi hastalarının karotid arter intima media kalınlığının belirgin olarak arttığını ve bunun da erkeklerde daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Antiepileptik ilaç kullanımının süresi arttıkça aterosklerozun hızlanma eğiliminin arttığını saptamışlardır (83).

Hamed ve ark.(84) 195 epilepsi hastası ve 195 kontrol grubu ile erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada, karotid arter intima media kalınlığına ve çeşitli vasküler risk faktörlerine bakarak uzun dönem antiepileptik tedavi alan epilepsi hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Epilepsili hasta grubunda karotid arter intima media kalınlığında anlamlı derecede artış tespit etmişlerdir. Aterosklerotik süreçte yaş, cinsiyet ve oksidatif stres gibi bağımsız risk faktörlerinin etkilerinin yanında antiepileptik kullanım süresinin ATS'un hızlanması ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Schwaninger M ve ark.'nın(85) erişkin hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada; uzun süreli karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asit tedavileri alan 51 epileptik hastada serum lipoprotein (a) ve HDL seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu bulmuşlar, serum LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır.

Çalışmamızda hastaların nöbet sıklığı, son geçirilen nöbet zamanı, hastalığın süresi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar ile LDL, HDL, PON1 ve ARE aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Antiepileptik ilaç tedavisinin ve epilepsinin kendisinin ateroskleroz oluşumu üzerine etkisi halen tartışmalıdır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1.Sonuçlar

1.Bu çalışmada epilepsi hastalığı ile HDL, LDL, paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.Ancak hasta grubunun PON1 ve ARE düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sağlıklı kontrol grubunun PON1 ve ARE düzeylerine göre daha düşük saptanmıştır.

2. Epilepsinin tipi ile HDL, LDL, paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

3.Hastaların nöbet sıklığı ile HDL, LDL, paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

4.Son geçirilen nöbet zamanı ile HDL, LDL, paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

5.Hastalığın süresi ile HDL, LDL, paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

6.Kullanılan antiepileptik ilaçlar ile HDL, LDL, paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

7.HDL ve LDL düzeyleri ile , paraoksonaz ve arilesteraz düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

6.2.Öneriler

Çalışmamızda epilepsi ve AEİ kullanımı ile ateroskleroz ve oksidatif stres belirteçlerinden olan PON1 ve ARE arasında ilişki saptanmamıştır.Ancak antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında ateroskleroz ve oksidatif stres parametrelerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yani antiepileptik ilaç tedavisinin ve epilepsinin kendisinin ateroskleroz oluşumu üzerine etkisi halen tartışmalıdır.Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olup epilepsi hastaları ateroskleroz oluşumu ve progresyonu yönünden yakın takip edilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Menkes JH, Sarnat HB. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB. Child Neurology (6th Ed). Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins. 2000:919-1026.
2. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. J Clin Neurophysiol. 1991;8:216-222.
3. NIH Consensus Conference. Triglyceride , HDL and coronary heart disease. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, HDL and Coronary Heart Disease. JAMA 1993;269:505-510.
4. Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein(a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. Epilepsy Res. 2006;70:211-217.
5. Tümer L, Serdaroğlu A, Hasanoğlu A, et al. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. Acta Pediatr. 2002;91:923-926.
6. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic Drug Therapy in Children: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Pediatric Neurology Principles & Practise (3th ed). Philadelphia. Mosby Elsevier. 2006:1105-1130.
7. Teiber JF, Draganov DI, La Du Bert. Lactonase and lactonizing activities human serum paraoxonase(PON1) and rabbit serum PON. Biochem Pharmacol. 2003;66:887-896.
8. Dragonov DI, La Du NB. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2004;369:78-88.
9. Engel J JR. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001;42:796-803.
10. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel tıp kitapçevleri.1.Baskı. 2008:3-11.
11. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. İbrahim Bora (Eds). Epilepsi. İstanbul. Nobel tıp kitapçevleri. 1.Baskı. 2008:65-73.
12. Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel. Neurology in Clinical Practice (5th Ed). Butterworth & Heinemann. 2008:1909-1945.
13. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia.1993;34:453-468.
14. Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group. Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. Epilepsia.1993; 34:819-826.
15. Komşuoğlu SŞ (çeviri). Epilepsi: Tanımlar ve arka plan. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes (Eds), Sezer Ş. Komşuoğlu (çeviri eds). Epilepsi El Kitabı.Güneş tıp kitapçevleri. 3.Baskı.2007:1-21.

16. Kayaalp O. Antiepileptikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt II'de. Feryal Matbaacılık. Ankara 1994:2027–2052.
17. Canan Aykut Bingöl. Epilepsi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu. 2007:27-30.
18. International league against epilepsy commission on classification and terminology: Proposal for revised clinical and elektroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
19. Alemdar M (çeviri). Nöbet tipleri. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes (Eds), Sezer Ş. Komşuoğlu (çeviri eds). *Epilepsi El Kitabı. Güneş tıp kitapçevleri.3.Baskı*. 2007:21-43.
20. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965-972.
21. Rogawski M. A. Principles of antiepileptic drug action. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.) *Antiepileptic Drugs (5th ed.)*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2002:1-22.
22. Bilen Ş, Ak F, Antiepileptik ilaç tedavisi, *Türkiye Klinikleri Nöroloji*. 2004;2:143-148.
23. Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment (2th Ed)*. London. Blackwell Publishing. 2005:114-199.
24. Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2004;26:75-80.
25. Aldridge WN. "Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination". *Biochem J*. 1953;53:110-117.
26. Aldridge WN. "Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera". *Biochem J*. 1953;53:117-124.
27. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, et al. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985;82:675-677.
28. Mackness MI, Walker CH. Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. *Biochem J*. 1988; 250:539-545.
29. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991; 286:152-4.
30. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmac*. 1998;31:329–336.
31. Çelik M, Gülcü F, Ozan G ve ark. Organik solventler ile çalışan işçilerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2005;30:194-199.
32. Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E ve ark. Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: paraoksonaz. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005;36:147-151.

33. Deakin S, Leviev I, Gomaschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem.* 2002; 277:4301–4308.
34. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol.* 2004;11:412–419.
35. Rousselot DB, Therond P, Beaudeau JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:939-49.
36. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CI. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998;101:1581-90.
37. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med.* 1999; 26:892-904.
38. Beltowski J. Protein homocysteinylation: A new mechanism of atherogenesis? *Postepy Hig Med Dosw.* 2005;59:392-404.
39. Billecke S, Dragonov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN. Human serum paraoxonases isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Met Dis.* 2000;28:1335-1342.
40. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine Thiolactone hydrolase. *J Biol Chem.* 2000;275:3957-62.
41. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Conolly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1996;7:69-76.
42. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci.* 2004; 107:435-47.
43. Strydom HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1992;85:391-405.
44. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89:2462-2478.

45. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89:1333-1445.
46. Sentürk T, Güllülü S. Aterosklerozun patogenezi. (Eds. Cordan J, Yesilbursa D, Baran I). *Kardiyoloji*. Bursa. 2005:247-250.
47. Başarıcı D, Süleymanlar G. Ateroskleroz Patogenezi. Editör Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitabevi. 1.Baskı. 2009:17-26.
48. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27-32.
49. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-6.
50. Weissberg PL, Rudd JHF. Aterosklerotik biyoloji ve hastalık epidemiyolojisi. (Ed. Topol EJ). *Textbook of Cardiovascular Medicine*(3th Ed).Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins. 2005:3-11.
51. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:274-277.
52. Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol*. 2000;190:244-54.
53. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions*. 2001;29:358-362.
54. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al. Oxidized LDL and malondialdehydemodified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation*. 1998;98:1487-1494.
55. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:7-12.
56. Gök H. Ateroskleroz. *Klinik kardiyoloji*. Nobel TıpKitapevleri LTD. STD. 2002:201-214.
57. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995; 91:284-450.
58. de Boer OJ, Becker AE, van der Wal AC. T lymphocytes in atherogenesis-functional aspects and antigenic repertoire. *Cardiovasc Res*. 2003;60:78-86.
59. Hansson GK. The B cell: a good guy in vascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:523-524.
60. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2054-61.
61. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res*. 2000;41: 1481-1494.

62. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res.* 2000;41:1495-1508.
63. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB Journal.* 2001;15:2073-84.
64. Olney JW. "Inciting excitotoxic cytotoxicity among central neurons", In: Schwarcz, R. and Ben-Ari, Y. Eds. *Adv Exp Med and Biol.* Plenum Press. New York. 1986:632–645.
65. Fridovich I. Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase". *J Biol Chem.* 1970;245:4053–4057.
66. Rong Y, Doctrow SR, Tocco G, Baudry M. Euk-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1999;96:9897–9902.
67. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults". *Ann Neurol.* 1999;45:8–15.
68. Gardner PR, Raineri I, Epstein LB, White CW. Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cell. *J Biol Chem.* 1995;270:13399– 13405.
69. Melov S, Coskun P, Patel M, Tuinstra R, Cottrell B, Jun B, Huang T, Dizdaroglu M. et al. Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice". *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1999; 96:845–851.
70. Liang LP, Ho YS, Patel M. Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage". *Neuroscience.* 2000;101:563–570.
71. Patel M, Liang L.P, Roberts LJ. Enhanced hippocampal F₂-isoprostane formation following kainate-induced seizures". *J Neurochem.* 2001;79: 1065–1070.
72. Bruce AJ, Baudry M. Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate-induced seizures. *Free Radic. Biol Med.* 1995;18:993–1002.
73. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A Series of prostaglandin F₂-like compound are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1990; 87:9383–9387.
74. Lan J, Henshall DC, Simon RP, Chen J. Formation of base modification 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and DNA fragmentation following seizures induced by systemic kainic acid in the rat. *J Neurochem.* 2000;74:302–309.
75. Shigenaga MK, Park JW, Cundy KC, Gimeno CJ, Ames BN. In vivo DNA damage: measurement of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection". *Meth Enzymol.* 1990;186:521–530.

76. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:330-335.
77. Juretic D, Tadjanovic M, Rekić B, et al. Serum Paraoxonase Activities in Hemodialyzed Uremic Patients: Cohort Study. *Croat Med J.* 2001;42:146-150.
78. Karakaya A, Suzen S, Sardas S, et al. Analysis of the serum paraoxonase/arylesterase polymorphism in a Turkish population. *Pharmacogenetics.* 1991;1:58-61.
79. Selek S. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı teshisi konulan hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein enzimleri olan paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin ve lipid oksidabilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi. Şanlıurfa. 2006.
80. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, et al. Early effects of sodium valproate monotherapy on serum paraoxonase/arylesterase activities. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:31-35.
81. Yildiz M, Simsek G, Uzun H, et al. Assessment of low-density lipoprotein (LDL) oxidation, paraoxonase activity and arterial distensibility in epileptic children who treated by antiepileptic drugs. *Cardiol Young.* 2010;20:547-54.
82. Varoglu AO, Yildirim A, Aygul R, Gundogdu OL, et al. Effects of valproate, carbamazepine, and levetiracetam on the antioxidant and oxidant systems in epileptic patients and their clinical importance. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:155-7.
83. Tan TY, Lu CH, Chuang HY, et al. Long term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia.* 2009;50:1579-1586.
84. Hamed SA, Nabeshima T: The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins. *J Pharmacol Sci.* 2005;98:340–353.
85. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA, Walter-Sack I. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia.* 1999;40:345–350.

8.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PON1'in HDL'ye bağlanması. H1 ve H2 helikslerinin HDL ile etkileşimi Sayfa
24

9.TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. ILAE tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması,1981	7
Tablo 2 . ILAE tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların Sınıflandırılması, 1989	8
Tablo 3. Ateroskleroz için risk faktörleri	30
Tablo 4: Çalışmaya alınan olgu grubunun demografik özellikleri	44
Tablo 5: Jeneralize ve parsiyel epilepsi gruplarının EEG sonuçlarının değerlendirilmesi	44
Tablo 6: Çalışma gruplarının paraoksonaz ve arilesteraz değerleri	45
Tablo 7: Çalışma gruplarının HDL ve LDL değerleri	46

10.EKLER DİZİNİ

EK-1. KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Kararı

Sayfa
61

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Akademik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	"Epilepsi Hastalarında Paraoksanaz ve Arilesteraz Enzim Düzeyleri ve Oksidatif Stres"
	Başvuru Tarihi	25/02/2010
	Protokol No	39

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili
	Başvuru Formu	Türkçe
	Literatür	2 Adet
	Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2010/2 Karar No: 15 Tarih:04.03.2010
	Fakültemiz öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Deniz TUNCEL'in sorumluluğunda yapılması planlanan "Epilepsi Hastalarında Paraoksanaz ve Arilesteraz Enzim Düzeyleri ve Oksidatif Stres" isimli araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, uluslararası evrensel etik ilkelere aykırılık saptanmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

KOMİSYON BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Helsinki Bildirgesi (2008 Ekim, Seul)
---------------	---

ÜYELER						
Ünvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr. M. Fatih KARAASLAN Başkan	Psikiyatri	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr. Yakup GÜMÜŞALAN Üye	Anatomi	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Bülent KANTARÇEKEN Üye	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Sezai ŞAŞMAZ Üye	Dermatoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Biyokimya	K.S.Ü. Tıp Fak.	K	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	ARAŞTIRMACI
Doç.Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Doç.Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Patoloji	K.S.Ü. Tıp Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Pelin EVLİYA Üye	Eczacı	K.S.Ü. Tıp Fak.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
ŞERH(VARSA)						

*Araştırma ile ilişki
** Toplantıya Katılım

Araştırma Projesi No: 2010/3-7D