

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ŞİZOFREN HASTALARINDA PARAOKSONAZ-1
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Mehmet TAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şahbettin SELEK

ŞANLIURFA

2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ŞİZOFREN HASTALARINDA PARAOKSONAZ-1
AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Mehmet TAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şahbettin SELEK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fonu Saymanlığı tarafından 12107 nolu proje numarası ile desteklenmiştir

ŞANLIURFA

2013

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Mehmet TAŞ'ın hazırladığı "Şizofren Hastalarında PON-1 Aktivitesinin Araştırılması" konulu çalışma, 17.05.2013 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Biyokimya Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nurten AKSOY

Harran Üniversitesi

BAŞKAN

Doç. Dr. Şahabettin SELEK (Danışman)

Harran Üniversitesi

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Feridun AKKAFA

Harran Üniversitesi

ÜYE

ONAY

17/05/2013

Prof. Dr. Nurten AKSOY

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	VI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Şizofreni Nedir.....	3
2.1.1. Şizofreni Tarihçe.....	4
2.1.2. Şizofreni İçin Tanı Ölçütleri.....	5
2.1.3. Şizofreni Alt Tipleri.....	6
2.1.4. Şizofreni Epidemiyolojisi.....	8
2.1.5. Şizofreni Etiyoloji.....	9
2.1.6.. Nörokimyasal Değişiklikler.....	10
3. PARAOKSONAZ /ARİLESTERAZ(PON1)	13
3.1. Tarihçe.....	13
3.2. PON Gen Ailesi	14
3.3. PON1'in Yapısı.....	15
3.3.1.PON1 – 192 Gen Polimorfizmi.....	16
3.4. PON1 Hücrelerde Salınımı.....	17
3.5. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu.....	18
3.6. PON 1' in Kimyasal Özellikleri ve Aktif Merkezi.....	20
3.7. Paraoksonaz Aktivitesini Etkileyen Faktörler.....	24
3.8. PON 1-Lipoprotein İlişkisi.....	24
3.8.1. Plazma Lipoproteinleri.....	24
3.8.2. PON1 ve HDL İlişkisi.....	26
3.9.PON1 ve Ateroskleroz Arasındaki İlişki	28
3.10.PON1 192 Gen Polimorfizmi ve Diğer Hastalıklar	29
3.11. PON1 ve Oksidatif Stres.....	30
3.12. PON 1'in Antioksidan Özellikleri.....	32
4.MATERYAL VE METOD.....	35
4.1. Hasta Seçimi.....	35

4.2. Kullanılan Cihaz ve Aletler.....	35
4.3. Total Antioksidan Seviye (TAS)	36
4.4. Total Oksidant Seviye (TOS)	36
4.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	36
4.6. Seruloplazmin (Ferooksidaz) Düzeyi Ölçümü.....	37
4.7. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	37
4.8. Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü.....	37
4.9. Lipid Parametrelerin Ölçümü.....	37
4.10. Total Tiyol Ölçümü.....	38
4.11. Lipit Hidroperoksit Düzeyi Ölçümü.....	38
4.12. İstatistiksel Analiz.....	38
5. BULGULAR	39
5.1. Araştırma Bulguları.....	39
6. TARTIŞMA.....	45
7. SONUÇ.....	50
8. KAYNAKLAR.....	51

ÖZET

Şizofreni; düşünceyi, algıyı, duyguyu, hareketi ve davranışı etkileyen, değişken belirtilerle seyreden bir hastalıktır. Şizofreni düşünce sürecini etkileyen tipik duygusal tepkileri ile karakterize ruhsal bir hastalıktır. Ortak belirtileri işitsel halisünasyonlar, garip sanrılar, paranoid, düzensiz konuşma veya düşünmedir. Buna önemli sosyal veya mesleki işlev bozukluğu takip eder. Belirtilerin başlangıcı genellikle % 0,3-0,7 yaşam boyu yaygınlıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Şizofreni tüm dünyada büyük oranda kişisel ve ekonomik sorunlara yol açan en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Şizofreni hastalarında nörotransmitterlerin aracılık ettiği haberleşmede bir bozukluk olduğu varsayılmaktadır. Şizofreni’de nörogelişimsel probleme genetik, çevresel ve sosyal faktörler de katkıda bulunur. Bu durum hastalığın kesin tedavisini güçleştiren en önemli etkenlerden biridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, şizofren ve inme durumlarında da sağlıklı kişilere göre PON1 aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yine yapılan bir çok araştırmada PON1 enzim aktivite düşüklüğü olan kişilerde Ateroskleroz geliştiği ve özellikle koroner arterlerde meydana geldiği tespit edilmiştir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL’nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır. Şizofrenide oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde rol aldığına ilişkin artan kanıtlar vardır. Bu çalışmada; Sağlıklı insan ve şizofren hastalarında Paraoksanase-1 seviyesi ile lipit profili, Toplam Oksidan Statü (TOS) ve Toplam Antioksidan Statü (TAS) arasındaki korelasyon incelenerek, Şizofren hastalarının ateroskleroza yatkınlığı incelendi.

Anahtar Sözcükler: Paraoksanaz, Oksidatif stres, Şizofren, HDL, TAS, TOS, Ateroskleroz

ABSTRACT

Schizophrenia is a disease with variable symptoms that affect movement thought, perception, emotion, and behavior. Schizophrenia is a mental disorder characterized by a breakdown of thought processes and by a deficit of typical emotional responses. Common symptoms include auditory hallucinations, paranoid or bizarre delusions, or disorganized speech and thinking, and it is accompanied by significant social or occupational dysfunction. The onset of symptoms typically occurs in young adulthood, with a global lifetime prevalence of about 0.3–0.7%. Schizophrenia is one of the most important public health problems in a large proportion of the world that leads to personal and economic problems. In patients with schizophrenia are assumed to be mediated by neurotransmitters is a communication disorder. Schizophrenia is a neurodevelopmental problem that genetic, environmental, and social factors also contribute. This is one of the most important factors that complicate the treatment of certain diseases. Recent studies, in cases of schizophrenia and stroke have been shown to lower PON1 activity compared to healthy subjects. PON1 enzyme activity impairment in people with a lot of the research, and in particular to develop atherosclerosis in the coronary arteries has been found to occur. PON1 and anti-atherogenic characteristics of HDL is connected with the relationship between atherosclerosis. There are increasing clues related to the fact that oxidative stress has a role in physiopathology of schizophrenia. In this study, healthy people and patients by schizophrenia examining the correlation between Paraoxanase-1 level and lipid profile, total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) with, schizophrenia patients were predisposed to atherosclerosis

Key Words: Paraoxanase, Oxidative stres, Schizophrenia, HDL, TAS, TOS, Atherosclerosis

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince benden hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, beni bu çalışmaya teşvik edip yönlendiren değerli danışman hocam Doç. Dr. Şahabettin SELEK'e teşekkür ederim. Eğitimim süresince her türlü desteklerini esirgemeyen, ilgi ve anlayış ile eğitimimde katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY'a teşekkür ederim. Bu tez ile ilgili desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İ. Fatih KARABABA'ya teşekkür ederim. Ayrıca benimle tecrübe ve birikimini paylaşan, benden yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN'a da teşekkür ederim. Bu tezin yapılmasında maddi destek veren Harran Üniversitesi Bilimsel Akademik Kurulu kurumuna teşekkür ederim. Bütün eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. PON1 geninin polimorfik bölgeleri	15
Şekil 2. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı	16
Şekil 3. Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi	18
Şekil 4. PON1 substratları ve değişik enzim aktiviteleri. a) paraoksonazın hidrolizi (72), b) aromatik esterlerin (fenilasetat) hidrolizi, c) sinir gazlarının hidrolizi, d) lakton hidrolizi ve hidroksi asitlerin laktonizasyonu(67).....	22
Şekil 5. PON1 salınımı, HDL ile bağlanması ve lipid peroksidasyon alanına taşınması.	27
Şekil 6. Oksidasyon evreleri ve yakalayıcı reseptörler ile etkileşim.....	29
Şekil 7. Serbest oksijen radikallerinin etkilediği hücresel yapılar.....	30
Şekil 8. Oksidatif stress altında plazma LDL ve monositlerin arterial duvarda birikmesi ve monositlerin makrofajlara farklılaşması. LDL'nin ekstraselüler matrix proteoglikanlara bağlanıp daha sonra makrofajlardaki scavenger reseptörleri tarafından içeri alınıp Foam cell denilen köpük hücre oluşturması ve PON1'in etkisi.....	34
Şekil 9 . Hasta ve düzeyleri arasındaki HDL düzeyleri arasındaki fark dağılım ve standart sapmaları	42
Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarının Arilesteraz enzim aktivitesi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları.....	42
Şekil 11 . Hasta ve kontrol gruplarının Total tiyol arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları.....	43
Şekil 12 . Hasta ve kontrol gruplarının lökositlerinde Total Oksidatif Stres kapasitesi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları.....	43
Şekil 13. Hasta ve kontrol gruplarının Paraoksanaz enzim kapasitesi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları.....	44

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri.....	39
Tablo 2. Hasta ve Kontrol gruplarının Lipid profili.....	40
Tablo 3. Hasta ve Kontrol grupları arasındaki oksidatif stres parametereleri.....	41

KISALTMALAR DİZİNİ

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
PON1	: Paraoksonaz/Arilesteraz
DM	: Diabetes Mellitus
Ox-LDL	: Oksitlenmiş Düşük Dansiteli Lipoprotein
Apo E	: Apolipoprotein E
Apo A	: Apolipoprotein A
Apo B	: Apolipoprotein B
PON1/HDL	: Paraoksonazın HDL'ye oranı
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
DNA	: Deoksiribonukleik asit
RNA	: Ribonukleik asit
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
O ₂	: Singlet oksijen
EDTA	: Etilendaimin tetraasetik asit
TNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
RFLP	: Restriction fragment length polymorphism (restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmleri)
MM-LDL	: Minimal modifiye LDL
SR-B1	: Scavenger Reseptör-1
PAF-AH	: Trombosit aktive edici faktör- asetil hidrolaz
mRNA	: Messenger (Mesajcı) RNA
tRNA	: Translation (taşıyıcı) RNA
rRNA	: Ribozomal RNA
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total oksidan seviye
UV	: Ultraviyole
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz

M	: Metiyonin
L	: Losin
Arg	: Arginin
Q	: Glutamin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
NMDA	: N Metil D Asetik asit
KH	: Karbon Hidrat
Ca	: Kalsiyum
Co	: Cobalt
Mn	: Mangan
Mg	: Magnezyum
CE	: Kolesterol Esterleri
C	: Kolesterol
SMC	: Düz Kas Hücreleri

1. GİRİŞ

Şizofreni kompleks multifaktöriyel bir psikiyatrik bozukluktur. Toplumda yaklaşık olarak %1 sıklıkla görülen, nörogelişimsel bozuklukla ilişkili önemli bir beyin hastalığıdır. Nörogelişimsel bozukluk beyin “algı”, “bilişsel işlevler”, “düşünce” ve “duygulanım” gibi neredeyse tüm fonksiyonlarında sorun yaratarak karmaşık bir tablo ortaya çıkarır. Şizofrenide nörogelişimsel probleme genetik, çevresel ve sosyal faktörler de katkıda bulunur (5).

Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz, hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip bir enzimdir. Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbirleriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır. İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle HDL üzerine lokalizedir (127,128,129).

PON1 geninin kodlama bölgesi iki polimorfik bölge içerir; pozisyon 55’de lösin (L) ve metiyonin (M) (55 L>M) transizyonu ve pozisyon 192’de glutamin (Q) ve arginin (R) (192 Q>R) transizyonu. Kodlama bölgesindeki bu polimorfizme ilaveten, özellikle pozisyon 107/108’de olduğu gibi promotor bölgede önemli değişiklikler olduğu da rapor edilmiştir (130). L/M 55 ve Q/R 192; polimorfizmleri PON 1 enziminin paraoksonaz aktivitesi ve antioksidatif fonksiyonunda değişikliklere neden olurlar.

Yapılan bir çok araştırmada PON1 enzim aktivite düşüklüğü olan kişilerde Ateroskleroz geliştiği ve özellikle koroner arterlerde meydana geldiği tespit edilmiştir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL’nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır (131,132).

Şizofren hastalarda PON1 enzim aktivitesinin azalmasının komplikasyonlarının gelişmesi arasında önemli ilişkilerin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Biz bu çalışmada 45 kontrol hastasında (24 erkek/21 kadın) ve 33 şizofren hastasında (18 kadın/15 erkek,) PON 1 aktivitesinin ölçümü ve bu ölçüm sonuçlarının Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Toplam Antioksidan Seviye (TAS) sistemleri ile ilişkisini ayrıca şizofren hastalarının Ateroskleroza yatkın olup olmadığının değerlendirilmesini hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni Nedir?

Şizofreni; kişinin düşüncesini, hareketlerini, duygularını ifade şeklini, gerçeği algılamasını çarpıtan ve kişinin diğerleriyle ilişkilerini bozan ciddi bir beyinsel rahatsızlıktır. Şizofreni hastaları çoğunlukla toplumda, işte, okulda ve ilişkilerde problem yaşarlar. Şizofreni hayat boyu süren bir hastalıktır, doğru tedaviyle kontrol altına alınabilir. Şizofreni; kronik, yaygın, yeti yitimine yol açan, dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen ve derinden yıkıcı psikopatolojik etkileri olan bir ruhsal bozukluktur (1,2).

Şizofreni; kişinin olağan alışlagelmiş düşünme ve algılama biçimlerine yabancılaşmasıdır. Şizofreni; genel işlevselliğinin azalması ile karakterize bir ruhsal bozukluktur. Bu hastalık alevlenme ve yatışma dönemleri ile seyreder. Şizofreni; Toplumdan soyutlanarak, kendi iç dünyasına kapanmasıdır. Şizofreni hastası yaşadığı gerçeklikten uzaklaşarak kendine özgü bir dünya yaratır. Gerçeği değerlendirmesi bozulur. Olayları eskisi gibi muhakeme edemez, soyut kavramları algılamakta ve yorumlamakta güçlük yaşar. Çevresinde olup bitenleri değerlendirme biçimi, olaylara bakışı, diğer insanlarla ilişkisi hastalığın etkisi ile tekrar şekillenir (3).

Şizofrenisi olan kişi zaman zaman psikotik dönemler yaşar. Şizofreni hastası olmadık sesler duyabilir, kimsenin görmediği görüntüler görebilir, takip edildiğini, kendisine ve ailesine zarar verileceğine inanarak yoğun korku yaşayabilir. Ancak yaşamının büyük kısmında gerçeği değerlendirmesi normal ya da normale yakındır. Belirtilerin görünümü kişiden kişiye ve zaman içerisinde değişiklik göstermekle birlikte sıklıkla ömür boyu sürebilir ve önemli derecede yeti yitimine sebep olur. Sıklıkla 20'li yaşlarda başlayan şizofreni, kişileri hayatlarının en işlevsel döneminde yakalar ve pek çok vakada alevlenmeler ve düzelmelerle giden uzunlamasına bir seyir izler.

Şizofreni geçen yüzyıldan beri akıl sağlığı hekimliğini uğraştırırsa da, bugün bile çeşitli yönleri tam açıklanabilmiş değildir.

Şizofreni ne değildir?

- a) Şizofreni irade zayıflığından kaynaklanmaz!
- b) Şizofreni kişilik bölünmesi değildir!
- c) Şizofreni çoğul kişilik değildir!
- d) Şizofreni anne babanın hatalı tutumundan kaynaklanmaz!
- e) Şizofreni bulaşıcı bir hastalık değildir!

2.1.1. Şizofreni Tarihçe

Tarihte şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinler M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır (3). 18. yüzyıla gelinceye kadar akıl hastaları toplum içinde şeytani varlıklar olarak değerlendirilmiş, hatta bu nedenlerle cesitli iskencelere maruz kalmışlardır. 18. yüzyılda şizofreni araştırılmaya ve tedavi edilmeye değer tıbbi bir durum olarak ortaya çıkmıştır.

19. yüzyılda, çeşitli psikotik bozukluklar delilik olarak nitelenmiş (1) ve bu bozuklukları kınama ve eleştirme yönünde eğilim gelişmiştir. Bilimsel anlamda şizofreniyi ilk olarak Morel tanımlamıştır. 14 yaşında entellektüel fonksiyonları hızla yıkılmış olan bir erkek çocukta hastalığı ayrıntılı olarak incelemiş ve 1860 yılında "Dementia Praecox (erken bunama)" terimini ilk kullanan olmuştur. 1863'de Karl Ludwig Kahlbaum "Paraphrenia Hebetica" terimini kullanmış, katatoni semptomlarını tanımlamış. Edwald Hecker 1871'de "Hebefreni"(4), Kahlbaum ise 1874'te "Katatoni"nin tanımını yapmıştır. 1896 yılında tanınmış Alman psikiyatrist Kraepelin bu klinik tabloyu "Dementia Praecox (erken bunama)" olarak adlandırmış, bu hastalığın kişide bilinç, afekt (duygulanım) ve irade alanında tam bir yıkıma neden olacak şekilde kronik seyirli olduğunu bildirmiştir.

İsviçreli Eugen Bleuler, 1911'de yayınladığı "Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu" adlı kitabında, Kraepelin'in söylediği gibi hastalığın erken yaşlarda başlamasının

ve demans benzeri kötüleşmenin zorunlu olmadığını göstererek ürkütücü "erken bunama" teriminin terk edilmesini sağlamıştır.

Bleuler kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) dikkat çekmiş ve bu hastalık için Yunanca'da zihin bölünmesi, yarılması anlamına gelen "schizophrenia (şizofreni)" adını önermiştir (4,6). Bleuler'den sonra şizofreninin klinik tanısına önemli katkılarda bulunan Alman psikiyatr Kurt Schneider, 1930'larda Şizofrenide "Birinci Sıra Semptomlar" olarak kabul edilen "Schneiderian Semptomları" tanımlamıştır. Günümüzde Amerikan psikiyatri birliğinin "DSM" ve dünya sağlık örgütünün "ICD" sınıflandırmalarında da bu belirtilere önem verilmektedir (4,7).

2.1.2. Şizofreni İçin Tanı Ölçütleri

Günümüzde şizofreni tanısı için kullanılan DSM-IV; Bleuler, Kraepelin ve Schneiderian yaklaşımların bir sentezini temel almıştır.

DSM-IV

A. Karakteristik Semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

1. Hezeyanlar (sanrılar)
2. Hallusinasyonlar (varsanılar)
3. Dezorganize konuşma örn. (Çağrışımlarda dağınıklık (sık sık konu dışı sapmalar gösterme)
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar; yani affektif donukluk, aloji ya da avolisyon.

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da hallusinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir

B. Toplumsal/Mesleki İşlev Bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri

geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır

(başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süre ile kalıcı olur. Bu altı aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamaludur; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. Acayip inanışlar, olaşan dışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve Psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda Majör Depresif, Manik ya da Mikst Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde Kullanımının/genel Tıbbi Durumun Dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla Olan İlişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir. (DSM-IV-TR 2007)

2.1.3. Şizofreni Alt Tipleri

Şizofreninin alt tipleri değerlendirme sırasında önde gelen semptomlara göre tanımlanır. Alt tiplerin prognozları ve tedaviye verdikleri yanıt farklılık göstermekle

birlikte en iyi prognoz Paranoid Tip, en kötü prognoz ise Dezorganize Tip de izlenir. DSM IV tanı sistemi şizofreniyi daha çok klinik bulguları göz önünde bulundurarak bes alttıpe ayırmaktadır:

Paranoid Tip: Aşağıdaki ölçütlerin karşılandığı şizofreni tipidir:

1. Bir veya daha fazla hezeyan ya da sık isitsel hallüsinasyonun olması:
2. Şunlardan hiçbirinin belirgin olarak görülmemesi: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, sığ ya da uygunsuz affektir.

Dezorganize Tip: Aşağıdaki ölçütlerin karşılandığı şizofreni tipidir: Aşağıdakilerden hepsi belirgin olarak görülmelidir:

- a) Dezorganize konuşma
- b) Dezorganize davranış
- c) Sığ ya da uygunsuz duygulanım.

Katatonik Tip: Klinik görüntünün aşağıdaki ölçütlerden en az ikisi tarafından baskın olarak oluşturulduğu şizofreni tipidir:

1. Katalepsi (balmumu esnekliği de dahil olmak üzere) ya da stuporla izlenen motor hareketsizlik,
2. Aşırı motor aktivite (dış uyaranla etkilenmeyen ve belirgin olarak amaçsız olan motor aktivite artışı)
3. Aşırı negativizm (tüm komutlara karşı kayıtsız biçimde direnç gösterme ya da onu hareket ettirmeye yönelik tüm girişimlere karşı, kişideki katı postürün korunması) ya da konuşmama (mutizm) durumu
4. Postür alma (istemli olarak uygunsuz ya da acayip postür, stereotipik hareketler, belirgin manyerizm ya da grimas) ile görülen, istemli hareketlerde acayıplıklar
5. Ekolali ya da ekopraksi

Ayrısmamış Tip: A ölçütlerini karşılayan belirtilerin gözlemlendiği, ancak bu belirtilerin paranoid, dezorganize ya da katatonik tip ölçütlerini karşılamadığı şizofreni tipidir.

Rezidüel Tip: Aşağıdaki ölçütlerin karşılandığı şizofreni tipidir:

- a) Belirgin hezeyan, hallüsinasyon, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ve katatonik davranış bulunmamalıdır.
- b) Negatif belirtiler veya iki ya da daha fazla A ölçütünü karşılayan belirtilerin (garip inanışlar, alışılmadık algı deneyimleri vb.) hafif şekillerde bulunması ile süregenlik göstermelidir (8).

2.1.4. Şizofreni Epidemiyoloji

Şizofreni oldukça fazla bireysel ve ekonomik bedelleri olan ciddi halk sağlığı problemlerinden biridir. İnsidans ve prevalans ülkeler ve çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte yaşam boyu prevalansı % 0.5-1.5 civarındadır (4,9,10). Herhangi bir yılda tüm popülasyonun %0.025-0.05'i Şizofreni tedavisi görmektedir (36). Bir yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı (insidans) ise şizofreni için binde 0.11-0.7 arasında değişmektedir (6). Şizofreni sıklıkla 45 yaşın altında başlar(3). Geç başlayan olgular ilerleyici ve yıkıcı seyir göstermemekle erken başlayan olgulardan ayrılır (37). Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere oranla ortalama 5 yıllık bir gecikme süresi göstermektedir. Otuzlu yaşların ortalarına kadar erkeklerde daha sık gözlenirken, 40 yaşından sonra kadın erkek oranı kadınların lehine yükselmektedir (9, 11). Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında ise erkeklerde %1.02, kadınlarda %1.05 oranında izlenmektedir (4,12).

Çalışmalar şizofreni hastalarının kış ve ilkbaharın başında, nadiren ilkbaharın sonunda ve yazın doğduklarını göstermektedir. Şizofreni toplumda daha alt sınıflarda ve evlenmemişlerde daha yaygındır (37). Evlenmemiş şizofreni hastalarının premorbid işlevinin daha bozuk olduğu, psikozun daha erken yaşta başladığı ve hastalığın daha kötü bir gidiş gösterdiği izlenmektedir (4,10,13,14).

Sosyoekonomik durum yönünden prevelanslar karşılaştırıldığında; sosyoekonomik durumu düşük olanlarda beş kat fazla görüldüğü belirtilmektedir (4,9). Özkıyım şizofreni hastalarında sık görülen bir ölüm sebebidir. Şizofrenlerin % 50' si yaşamlarında bir kez özkıyım girişiminde bulunurlar % 10- 15 'i özkıyım sonucu ölür. Kadın ve erkek hastalar

arasında özkıyım açısından fark yoktur. Özkıyım açısından genç yaş, hastalık öncesi yüksek öğrenim, depresyon risk faktörleridir (36). Şizofreni hastalarının dörtte üçünden fazlası sigara içmektedir ve maddeye bağlı bozuklukların komorbiditesi siktir. Şizofreni hastaların % 30-50' si alkol kötüye kullanımı veya bağımlılık ölçütlerini karşılamaktadır. Depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltmak için madde kullanımı yaygındır ve komorbid madde kullanımı kötü prognoz göstergesidir (36).

2.1.5. Şizofreni Etiyoloji

Şizofreniye neden olan etiyolojik faktörler tam olarak bilinmemekle beraber kanıtlar genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları, erken çocukluk yaşantılarının önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Şizofreni oluşumunda suçlanan çevresel faktörler arasında kış aylarında doğum, hamilelik sırasında influenxa enfeksiyonuna maruz kalma, hamilelik ve doğum komplikasyonları, Rh uyumsuzluğu yer almaktadır (36).

Gerek merkezi sinir sistemini tutan enfeksiyonlarda psikotik belirtilerin izlenebilmesi, gerekse şizofreni hastalarının annelerinde hamilelik döneminde izlenen enfeksiyonların sıklığı, şizofreni etyolojisinde viral enfeksiyonlar başta olmak üzere intrauterin enfeksiyonların rolünü gündeme getirmiştir (4,17).

Bazı çalışmalarda geç kış ya da bahar aylarında doğanlarda % 5-8 oranında daha fazla şizofreni hastalığı bildirilmiştir (4,18,19). Özellikle kadınlardaki şizofreni oluşumuyla gestasyon dönemi geç kış ya da bahar aylarında olanlarda daha sık izlenen ve özellikle de hamileliğin 2. trimestrinde gecirilen herpes virus enfeksiyonları arasında ilişki kuran çalışmalar ön planda gelmektedir. Bu konuda herpes simplex virusleri (herpes simplex virusleri tip 1 ve tip 6, sitomegalovirus, varisella-zoster virus, epstein barr virus gibi), enfluenxa A ve B, Borna disease virus, mumps ve retro virus enfeksiyonları ile difteri, zona, pnomoni, polio, nadiren rubella gibi enfeksiyonların etkilerinden söz edilmektedir (4,17,19,20,21).

Merkezi sinir sisteminde harabiyet yapabilen viruslerin hücre içine girip, genetik yapıları da etkileyebildikleri ileri sürülmektedir (4,23). Bu arada herpes enfeksiyonlarının şizofreni oluşumundaki etkisini doğrulamayan çalışmalara da rastlanmaktadır (4,24). Kanama(33), diyabet, preeklampsi, Rh uyumsuzluğu gibi hamilelik komplikasyonları, (34) Düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, küçük kafa çevresi gibi anormal fetal gelişim, (35) Asfiksi, acil sezeryan, uterus anomalisi gibi doğum komplikasyonları saptanmıştır (36). Şizofrenide etkilenmiş olduğu düşünülen serebral korteks, limbik sistem ve bazal ganglionlar hipoksiye duyarlı beyin bölgeleridir. Erken çocukluk dönemindeki olumsuz yaşantılar ve aile içi etkileşim, anne ve bebek arasında yeterli iletişim kurulamaması gibi faktörler de ileri sürülmüştür. Düşük ekonomik koşullar ya da sosyal ortamlarda yaşayanlarda şizofreni riskinin daha fazla olduğu yönünde yapılan çalışmalarda bunu doğrulayan veriler elde edilmistir (4,25). Ayrıca stres düzeyi yüksek ve çocuklarından aşırı beklentileri olan üst sosyal sınıftan ebeveynlerin, çocuğu etkileyip hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (26).

Hastalığın ailevi yüklülüğü konusundaki çalışmalarda; Hasta bir akraba ile paylaşılan gen oranında şizofreni riskinin de artış gösterdiği ortaya koyulmaktadır. Genetik çalışmalar şizofreni gelişim riskinin en sık monozigot ikizlerde, bunu takiben anne ve babanın her ikisinin de şizofreni hastası olduğu çocuklarda, daha sonra dizigot ikizlerde ve birinci derecede akrabalarında bulunanlarda artış gösterdiğini bildirmektedir (4,6,9). Eş hastalanma oranı dizigot ikizlerde % 10-15, monozigot ikizlerde % 40- 60 oranındadır. Evlat edinme çalışmalarında elde edilen bulgular şizofreni tanısı almış evlatlıkların biyolojik akrabalarında şizofrenik bozuklukların kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunduğudur (37). Şizofrenlerin birinci derecede akrabalarında şizofreni gelişme oranı normal kişilerin akrabalarına göre 5 kat daha yüksektir. Hem anne hem babanın şizofren olduğu durumda, çocuklarda şizofreni gelişme oranı % 40'dır (6).

2.1.6. Norokimyasal Değişiklikler:

Şizofrenide dopaminerjik etkinlikte artış olduğunu iddia eden “dopamin varsayımı” şizofreni fizyopatolojisini açıklamaya çalışan en popüler varsayımlardan birisidir. Bu varsayım, dopamin sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla ilgili gözlemlere dayanmaktadır.

Pek çok kanıt şizofreniden sorumlu olaylar zincirinde dopaminerjik aktivasyon artışının rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak negatif ve bilişsel belirtilerin, dopaminerjik aktiviteyi azaltan antipsikotiklere yeterince yanıt vermemesi, hatta kimi zaman negatif belirtilerin şiddetlenmesine yol açması; bu varsayımı yetersiz hale getirmekte ve şizofrenide dopaminerjik aktivite artışında başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları negatif belirtilerin ve bilissel islev bozukluklarının prefrontal korteks işlevlerinde azalmayla ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Dopamin varsayımına göre; mezensefalondan limbik sisteme uzanan dopaminerjik yollardaki aktivite artışı pozitif psikotik belirtilere, mezensefalondan prefrontal kortekse uzanan dopaminerjik yollardaki aktivite eksikliği ise negatif belirtiler ve bilissel bozukluğa neden olmaktadır.(30) Nörogelişimsel yaklaşıma uygun olan bir görüşe göre; prefrontal kortekste dopaminerjik yetersizliği kompanse etmek üzere, işlevsel olarak ve yaygın bir şekilde limbik alanlarda dopaminerjik aktivite artmakta ve bu durum pozitif belirtilere neden olmaktadır (4,31).

Günümüzde geliştirilen ilaçların yalnız dopaminerjik sisteme değil diğer norotransmitter sistemlerine de etkisi olduğu görülmekte, dolayısıyla; şizofrenide Serotonin, Glutamat, Gama amino butirik asit, Kolesistokinin, Asetilkolin gibi diğer nöromodulatorlerin de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Nörotansmitter sistemleri aralarında karşılıklı etkileşimler vardır.

Serotonin; merkezi sinir sisteminde basit bir diyet aminoasidi olan triptofandan sentezlenen bir nörotansmitterdir. Dopamin ile güçlü bir etkileşimi vardır ve dopamini inhibe eden düzenekleri ayarlamaktadır. Dopaminerjik nörotansmisyondaki bozukluklar araştırılırken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda şizofrenide glutamaterjik disfonksiyon ve özellikle NMDA reseptör aracılı nöroiletim üzerinde durulmaktadır.

Glutamat, merkezi sinir sisteminin başlıca eksitator nörotansmitteridir. Diğer bir eksitator esansiyel aminoasit olan Aspartat ile nörogelisim ve nörotoksisitede rol oynar. Glutamatın, dopamin ve diğer nörotansmisyon yolları ile bağlantıları nedeniyle, şizofreni oluşumundaki olası rolü üzerinde durulmaktadır.

Glutamat sinir sistemi gelişimi sırasında aksonların hedeflerine yönelmelerinde ve gerek genetik, gerek sinaptik, gerekse yapısal düzeylerdeki nöronal plastisitenin oluşumunda rol almaktadır. Şizofrenide beyin belirli bölgelerinde glutamaterjik nöronal iletim anomalileri olabileceği, NMDA reseptör düzeyinin düşmesi ve reseptör aktivitesinin azalması sonucu ortaya çıkan “azalmış glutamaterjik aktivite” ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. NMDA reseptörlerinin olası rolü daha fazla vurgulanmakla beraber AMPA ve kainat reseptörlerinin ekspresyonlarından da söz edilmektedir (4,32). Şizofreni hastalarında (özellikle paranoid tipte) BOS norepinefrin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bazı hastalarda klozapinin çok etkili olması noradrenerjik sistemdeki güçlü etkisine bağlanmıştır (Brieir ve ark. 1994).

GABA ise merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir. GABA nöronlarının dopaminerjik ve glutaminerjik nöronlar üzerine potent inhibitör etkisi olduğundan, prefrontal korteksteki GABA'daki değişikliklerin şizofrenide rolü olabileceği düşünülmektedir.

Bu veriler ışığında sonuç olarak, şizofreninin risk faktörlerinin incelenmesinde en az dört ana elemanın birbiriyle bütünleştirilmesi gerekir:

- a) Bir hastalığın ekspresyonuna genetik yatkınlık
- b) Bireyin yaşam olayları, stres etkenleri
- c) Bireyin kişiliği, basa çıkma becerileri ve çevresinin ona sunduğu sosyal destek
- d) Birey ve genomu üzerine etkili olan, virüsler, toksinler ve çeşitli hastalıklar dahil olmak üzere diğer çevresel etkenler (6,30).

3. PARAOKSONAZ /ARİLESTERAZ(PON 1)

Paraoksonaz (PON) hem arilesteraz, hem de paraoksonaz (arildialkil fosfataz; E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti olan paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum esterazdır (38,39). Enzim, paration dışında diizopropil florofosfat gibi organik fosforlu insektisitlerle aynı kimyasal gruptan olan sarin, tabun gibi sinir gazlarının, çeşitli karbamatların, birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir. İnsan serum paraoksonazı(PON1), 43kDA molekül ağırlığında 354 aminoasitlik bir protein olup, fiziksel olarak HDL ile bağlantılıdır. PON1 hücre membranının dış yüzeyinde bulunur ve lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçer (40).

Paraoksonaz; Arilesteraz ve Diyazoksonaz aktivitelere sahiptir (43). PON'un başlıca iki fonksiyonu bulunmaktadır: Birincisi bir pestisit olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ikincisi lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumak (44). PON1 lipid peroksidlerin yanı sıra hidrojen peroksid üzerine de etkilidir ve bu nedenle peroksidaz benzeri aktiviteye de sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lipopolisakkarit inaktivasyonu yoluyla bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlar. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği de belirtilmektedir (45,46).

3.1. Tarihçe

1946'da Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir (47). Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir (48,49). 1961'de Uriel tarafından insan serumunda yapılan bir çalışmada ilk kez HDL ile PON ilişkisi gösterilmiştir (50). Mackness ve ark.'ın yaptıkları çalışmalar ile, 1985'te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu (51), 1988'de, PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini (52) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki

lipidperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır (53). İmmunoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki apolipoprotein AI ve klusterin (apolipoprotein J) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir(Mackness ve ark. 1996) (54). Bu bulguların sonucunda araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar ile PON1 arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelmişlerdir.

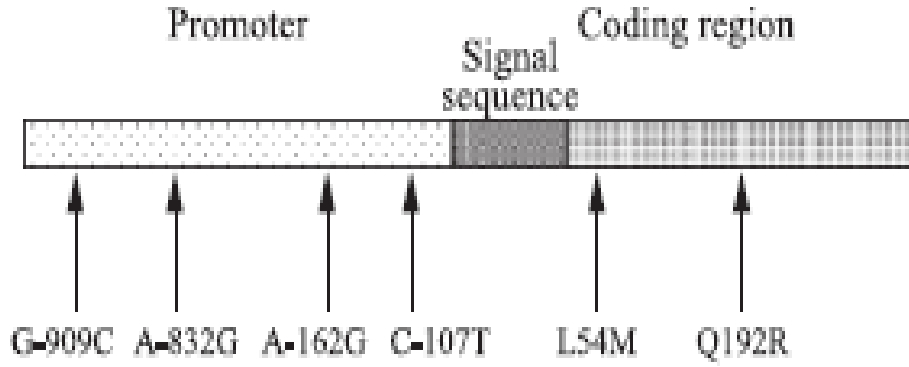
3.2. Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir. PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır(55). PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (47).

Her üç gen 7. kromozomun q21 ve q22. bantları üzerinde yerleşmiş olup aminoasit düzeyinde % 65 oranında benzerlik gösterirler (57). PON 1 geni; kodlayan bölgesi 9 ekzondan oluşmakta ve bazı polimorfizmler göstermektedir. Polimorfizmlerin spesifik bir formu tek nükleotid polimorfizmidir (TNP) ve genin kodlayan bölgesinde 2 adet TNP görülür. Lösin/Metiyonin değişimi 55. konumda (L/M 55) ve Glutamin/ Arjinin değişimi 192. konumda (Q/R 192) görülmektedir (Şekil 1). Bu iki polimorfizm restriksiyon endonükleazlar ile kolayca tespit edilebilmekte (56) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmleri (restriction fragment length polymorphisms- RFLPs) olarak adlandırılmaktadır. Bu ayırımı göre oluşan PON 1' in allelik formları izozim veya allozim olarak adlandırılırlar.

Her iki polimorfizm çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Üzerinde en çok çalışılan polimorfizmler bunlardır. Çünkü bu iki alloenzimin çeşitli substratlara karşı affiniteleri ve katalitik aktiviteleri farklılık göstermektedir. Paraokson, PON1-192R

tarafından altı kat daha hızlı hidroliz edilir. PON1 -192Q ise sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görülmez. Tek bir aminoasitteki değişimin enzim aktivitesini bu kadar fazla etkilemesi enzimin yapısına bağlanmıştır. 192. pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerindedir. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini de etkiler. PON1-192Q alloenzimi daha koruyucudur (58, 59). M/L55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteoliza daha dayanıklıdır. Bu da yüksek serum aktivitesine sahip olmalarını açıklayabilir (60).



Şekil 1. PON1 geninin polimorfik bölgeleri

3.3. PON 1'in Yapısı

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (Şekil 2). PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin sıkılık yapıda olmasına neden olmaktadır (40,42) (Şekil 2).

Paraoksonazın 192. konumunda R bulunduran izoziminin Q bulunduran izozimine göre paraoksone karşı daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (57). Yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak düşük aktiviteli QQ allozim taşıma oranının % 40, yüksek aktiviteli RR allozim taşıma oranının %10 ve bu allozimlerin arasında bir aktivite gösteren QR heterozigot allozimi taşıma oranının ise % 50 civarında olduğu görülmüştür (56). 192 R izoformu paraoksonu, 192 Q izoformu ise diazokson, soman ve sarin gibi kimyasal zehirleri hidrolize eder. PON1 geninin ikinci ekzonik polimorfizmi 55 (L/M) pozisyonunda meydana gelir. Bu polimorfizm 192 polimorfizme göre PON1 aktivitesini daha az etkiler. PON1 gen polimorfizmleri, enzimin koruyucu fonksiyonunu engelleyerek koroner arter hastalığı riskini artırır (44).

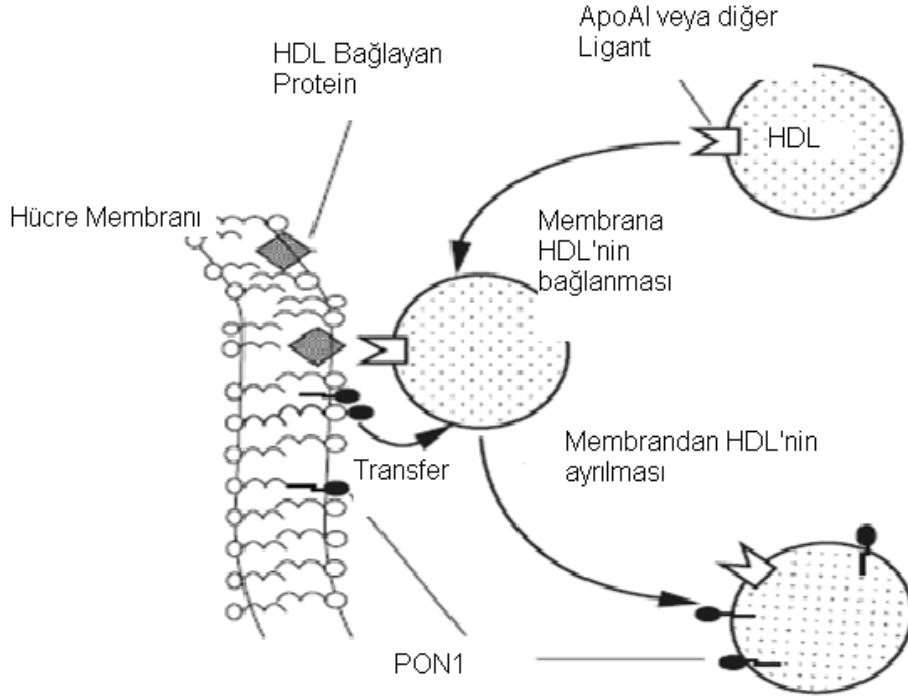
3.4. PON 1'in Hücrelerden Salınımı

PON1 sekresyonunun mekanizması önemlidir. Çünkü çeşitli faktörler bu mekanizmayı değiştirerek serum düzeyinin belirlenmesini sağlar. Lipoproteinlerin yokluğunda az miktarda PON1 salgılır. Hücrelerden salgılan PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL salgısı uyarırken, LDL ve ApoA1 etki göstermez(55).

PON1 HDL ile fosfolipidlerden ayrılabilir. Membrana bağlı PON1 fenilasetata etki gösterir. HDL'nin belirmesiyle bu etki ortadan kaybolur. Bu da HDL'nin PON1'i hücre membranından ayırabildiğini gösterir. HDL ile indüklenmiş PON1 salınımı konsantrasyona bağlıdır. Aynı zamanda reseptöre de bağlıdır. HDL en uygun alıcı olmasına rağmen fosfolipid kompleks tek başına hücrelerden PON1 salınımını uyarma kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sadece fosfolipid içeren lipid kompleks salınım için yeterli değildir. Bu da PON1 salgılanması için niye LDL'nin yetersiz olduğunu açıklamayı sağlayabilir(55).

PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşık lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir . HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'nin hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar.

SR-B1, yüksek afinite ile HDL 'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir (Şekil 3) (55).



Şekil 3. Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi

3.5. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir (43).

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır.

Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır. HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz eder (44).

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 aldehit 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. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar (123).

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir (123).

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 de düşünülmektedir. Ayrıca bir çalışmada H_2O_2 'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir. Son zamanlarda MMLDL'nin, ApoJ/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir

başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez (123).

Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipidleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin Cu^{2+} iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak TBARS oluşumu üzerine etkisi yoktur. Paraoksonaz ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS üretimini inhibe etmektedir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler.

Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL-K yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (123).

3.6. PON 1' in Kimyasal Özellikleri ve Aktif Merkezi

Paraoksonaz ismi bir insektisid olan paratyonun metaboliti olan paraoksonu hidrolize etme kapasitesinden gelmektedir. PON 1 izoelektrik noktası 5.1'dir (65). Enzimin iki yapısal izoformunun bulunduğu düşünülmektedir ve bu izoformlarda paraoksonazın iki oksidasyon bölgesi bulunmaktadır. Bir izoformda bütün sisteinler serbest iken diğerinde tek disülfid bağı bulunmaktadır.

Disülfid bağının olduğu izoformda 284. konumdaki sisteinin serbest bulunması bu aminoasidin enzimin aktif merkezinde rol aldığı kanısını uyandırmaktadır (66). Bu yapısal izoformlar genetik izoformları belirleyen nokta mutasyonlarla açıklanamamaktadır.

PON 1; OP 'lara ilave olarak fenilasetat gibi aromatik esterleri (Şekil 4b) sarin, tabun, soman gibi sinir sistemini etkileyen savaş gazlarını (Şekil 4c) ve laktonları da hidroliz etmektedir (Şekil 4d) (67). Saflaştırılmış insan PON1 enziminin paraoksonu hidrolizi çalışmalarında PON 1'in paraoksona bağlanmasından sonra önce p-nitrofenol ve dietilfosfat ayrılmaktadır. Ca^{++} iyonlarının bu mekanizmada iki önemli fonksiyonu bulunmaktadır. Birincisi Ca^{++} iyonları aktif bölgenin korunması için gereklidir. Bu şekilde hem katalitik reaksiyonda rol alır hemde aktif bölgenin uygun konformasyonda kalmasını sağlar. İkinci olarak da Ca^{++} iyonları aktif bölgeden dietilfosfatın ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu etkiyi paraoksonun yapısındaki P=O çift bağını polarize ederek fosforu nükleofilik etkiye duyarlı hale getirmesi şeklinde gerçekleştirdiği düşünülmektedir (68). Paraoksonazın etkisinin Ca^{++} iyonlarına bağımlı olması bu enzimi Co^{++} , Mn^{++} ve Mg^{++} a gerek duyan diğer A grubu esterazlardan ayıran önemli bir özelliktir. Bu özelliğinden dolayı enzim aktivitesinin ölçülmesinde serum veya kullanılacaksa EDTA içermeyen plazma kullanılmalıdır (69). Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini gösteren insan PON 1 enzimi aynı genin ürünüdür ve bu aktivitelerinin yarışmalı olması aynı aktif merkezin özelliklerinin paylaşıldığını göstermektedir (70).

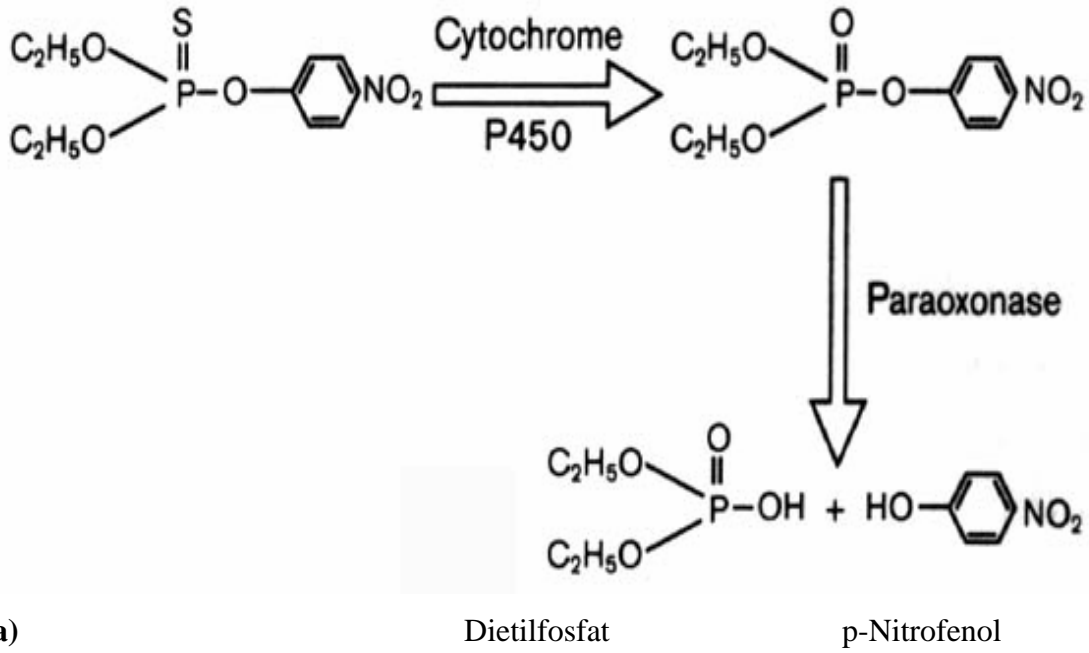
Yukarıda bahsedilen paraoksonazın bu etkilerinin yanında paraoksonazın in vivo şartlarda başka diğer substratları olabileceği de belirtilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar PON 1 enziminin aslında bir laktonaz olduğunu göstermektedir. Paraoksonazların fizyolojik substratı tam olarak henüz tanımlanamamış olmakla beraber son zamanlarda yapılan araştırmalar gıdalarla alınan laktonların veya 5-hidroksiekasotetraenoik asid lakton gibi yağ asidi peroksidasyon ürünlerinin olabileceğini göstermiştir (Şekil 4d) (71).

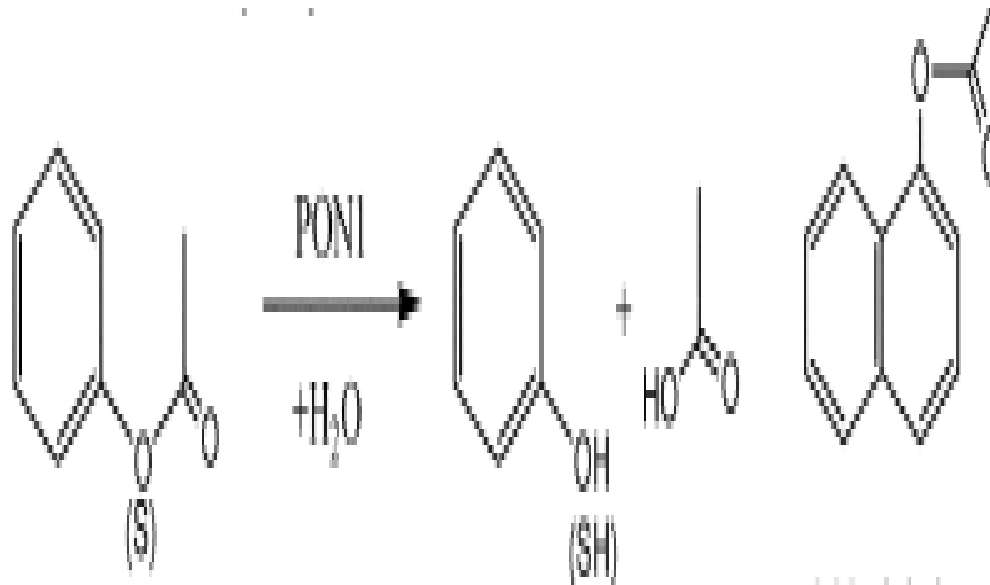
Bir enzimin aktif merkezi, enzimin substrata bağlanmasını sağlayan özel bölgedir. Enzimin aktif merkezini oluşturan amino asitler proteinin primer yapısında birbirine uzak konumda olmalarına rağmen tersiyer yapıda aktif merkezi oluşturmak için birbirlerine yakın konumlarda yer alırlar(71).

PON 1 enziminin kristal yapısının incelenmesinde ve nokta mutasyonlar ile yapılan çalışmalarda iki Ca^{++} molekülü ile birlikte bir çok amino asidin katalitik aktif merkezde rol alabileceğini göstermektedir. Bu Ca^{++} moleküllerinden birisinin enzimin yapısal değerinin ise katalitik etki gösterdiği bildirilmiştir. Amino asitlerden ise His¹¹⁵, His¹³⁴, His²⁸⁵, ve His¹⁸⁴, Asp¹⁸³, Asp²⁶⁹ ve Glu⁵³,ün bu merkezde rol alabileceği düşünülmektedir. Asp²⁶⁹ ve Glu⁵³ amino asitlerinin katalitik Ca^{++} molekülünün bağlanmasında görev aldıkları tahmin edilmektedir. Yukarıda bahsedilen amino asitlerin yerlerine başka amino asitler kullanılarak yapılan nokta mutasyon analizlerinde enzimin katalitik etkisi için en önemli amino asitlerin His¹¹⁵ ve His¹³⁴ olduğu bildirilmiştir (71).

Paratiyon

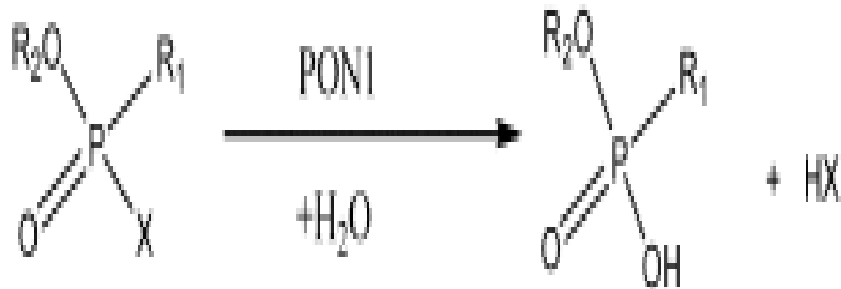
paraokson





b) (Tiyo)Fenil asetat

2-Naftil asetat

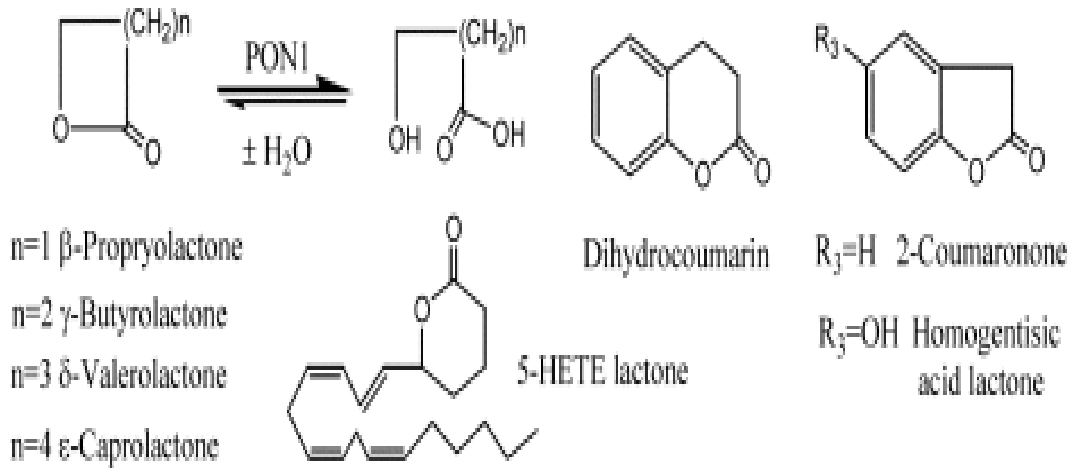


R1=N(CH3)2 R2=CH2CH3 X=CN Etil N-dimetilfosforoamidosiyanid (Tabun)

R1=CH3 R3=CH(CH3)2 X=F İzopropil metilfosfonofloridat (Sarin)

R1=CH3 R2=CH(CH3)C(CH3)3 X=F Pinakolil metilfosfonofloridat (Soman)

c)



d)

Şekil 4. PON1 substratları ve değişik enzim aktiviteleri. a) paraoksonazın hidrolizi (72), b) aromatik esterlerin (fenilasetat) hidrolizi, c) sinir gazlarının hidrolizi, d) lakton hidrolizi ve hidroksi asitlerin laktonizasyonu (67).

3.7. Paraoksonaz Aktivitesini Etkileyen Faktörler

İnsan serum PON1 aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı değişim göstermez (73). Bununla birlikte diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik serum PON1 düzeylerini ve aktivitelerini etkiler (74,75). Yapılan çalışmalarda DM, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda bazı hasta gruplarında PON1 aktivitesi düşük bulunmuştur (76,77).

3.8. PON 1-Lipoprotein İlişkisi

3.8.1. Plazma Lipoproteinleri

Lipidler tanım olarak suda çözünmeyen yapılar olması dolayısı ile kanda taşınmaları kendi başlarına mümkün değildir. Lipoproteinlerin genel işlevi, suda çözünmeyen lipidlerin lipid ve protein kompleksi şeklinde kanda taşınmalarını sağlamaktır. Lipidler; trigliserid, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipidleri içerir.

Lipoproteinlerin apolipoprotein denilen protein kısımları yaklaşık on farklı proteinden oluşur ve harflerle "A", "B", "C" vb. adlandırılırlar. Lipoproteinler ayrıca yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K) ilaçlar (probukol, siklosporin vb.), bazı virüsler ve bazı antioksidan enzimler (paraoksonaz, trombosit kökenli aktive edici faktör hidrolaz-PAF-AH) gibi birçok maddeyi taşırlar (78).

Lipoproteinlerden LDL ye bakacak olursak LDL, plazmada başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir; total plazma kolesterolünün yaklaşık % 70'i LDL'dedir. LDL yaklaşık % 75 lipid ve % 25 proteinden oluşur. LDL'ler, trigliserid içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteinler olup temel apolipoproteinleri apoB-100'dür. LDL'ler, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde bulunan spesifik yüzey reseptörleri, apoB-100'ü tanıyarak LDL'lerin hücre içine alınmalarını sağlarlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde LDL'ler yıkılarak kolesterol ve türevlerine dönüşürler. LDL'lerin yıkılmasıyla meydana gelen kolesterol ve kolesterol türevleri çeşitli metabolik etkiler gösterir. Kanda aşırı miktarda LDL bulunması durumunda LDL'ler, süperoksit ve H₂O₂ gibi etkenler vasıtasıyla oksitlenir. Oksitlenmiş LDL'ler retikuloendotelial sistem makrofajları tarafından reseptör aracısız olarak yutulur ve köpük hücre oluşumu meydana gelir (78).

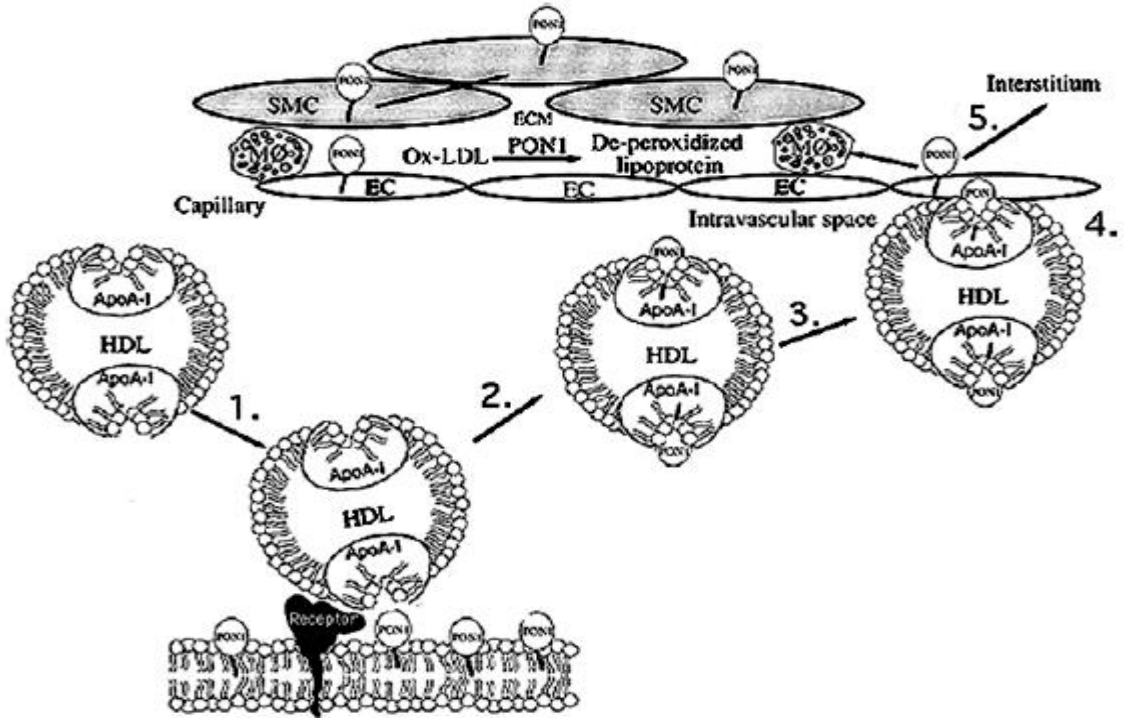
HDL ise Karaciğerde ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenen bir önemli lipoprotein sınıfıdır. HDL2 ve HDL3 olmak üzere başlıca iki gruba ayrılabilir. HDL'ler, ağırlıkça %55 oranında protein (apoA-I, apoA-II, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD, apoE apolipoproteinleri), %2 oranında serbest kolesterol, %15 oranında kolesterol esteri, %24 oranında fosfolipid, %4 oranında trigliserid içerirler. Yeni sentezlenen HDL, diskoid şekillidir; apoA-I, apoA-II, lesitin ve serbest kolesterol içerir ve dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini alır. Ayrıca yeni sentezlenen HDL' nin yüzeyindeki lesitin: kolesterol açıl transferaz (LCAT) da serbest kolesterol ile lesitinden, kolesterol esteri ve lizolesitin oluşturur ve yapısındaki kolesterol esterlerinin artmasıyla küre şeklinde olgun HDL'ye dönüşür. İlk oluşan olgun HDL, HDL3 olarak bilinir. Daha sonra kolesterol esterlerinin artması ve apoE katılmasıyla HDL2 ve daha ileri aşamada HDL1(HDLC) oluşur.

Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen HDL, karaciğere dđnđnce kolesterolđnđ karaciğerde bırakır. HDL'nin kolesterolđ đzellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu 'antiaterojenik etki' oluşturur (78).

3.8.2. HDL-PON 1 İlişkisi

HDL, PON 1 için bir taşıyıcı gđrevi gđrđr. Bu lipoprotein grubu aynı zamanda enzimin fonksiyonu için đnemli olan hidrofobik ortamı da sağlar. Buna karşılık PON 1'de HDL'yi oksidasyondan korur (79). HDL, PON1 için serum vektđrđdđr. Serum konsantrasyonunun đnemli bir gđstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonu da dđřmektedir.

Genel olarak proteinlerde gđrđlen amino ucunda bulunan sinyal dizininin ayrılması olayı PON 1 proteininde meydana gelmez ve enzim buradaki transmembran domaini sayesinde HDL' ye bağlanır (80). Bu bđlgesi bulunmayan mutant PON 1'in HDL'ye bağlanamadığı gđrđlmüřtđr (81). Enzimin HDL'ye bağlanan bđlgesi triptofan ve tripsin aminoasitlerince zengindir (80). Đnceleri PON 1'in sadece HDL2'ye bağlandığı dđřđnđlđrdđ ancak daha sonraki ęalıřmalar HDL3'lerinde yđksek yoğunluklarda PON 1 taşıdıkları belirlenmiştir (82). HDL yapısında bulunan proteinlerin ayrıştırılıp saflaştırılması yolu ile insan PON 1 enziminin HDL'nin apoA-I ve apoJ (clusterin) fraksiyonları ile birlikte bulunduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda apoA-II içeren HDL'lerin de PON1 taşıdıkları tespit edilmiştir (80).



Şekil 5. Hepatosit plazma mebranı PON 1 salınımı; HDL ile bağlanması ve lipid peroksidasyon alanına taşınması. 1-HDL geçici olarak reseptör aracılığı ile hepatosite bağlanır.2-Hidrofobik amino ucuyla hücre membranına bağlı olan PON 1, HDL'ye transfer olur ve apoA-I tarafından stabilize edilir. 3- PON 1 HDL ile birlikte damar içine geçer. 4- PON 1 diffüzyon yoluyla plazma membranlarındaki fosfolipidlere geçer.5- Bundan sonra interstisyuma, LDL birikimi ve oksidatif hasarın olduğu bölgeye gider ve koruyucu etkisini gösterir. EC: endotel hücresi, SMC: düz kas hücresi, MØ: makrofaj, ECM: ekstraselüler matriks, Ox-LDL: okside LDL (80).

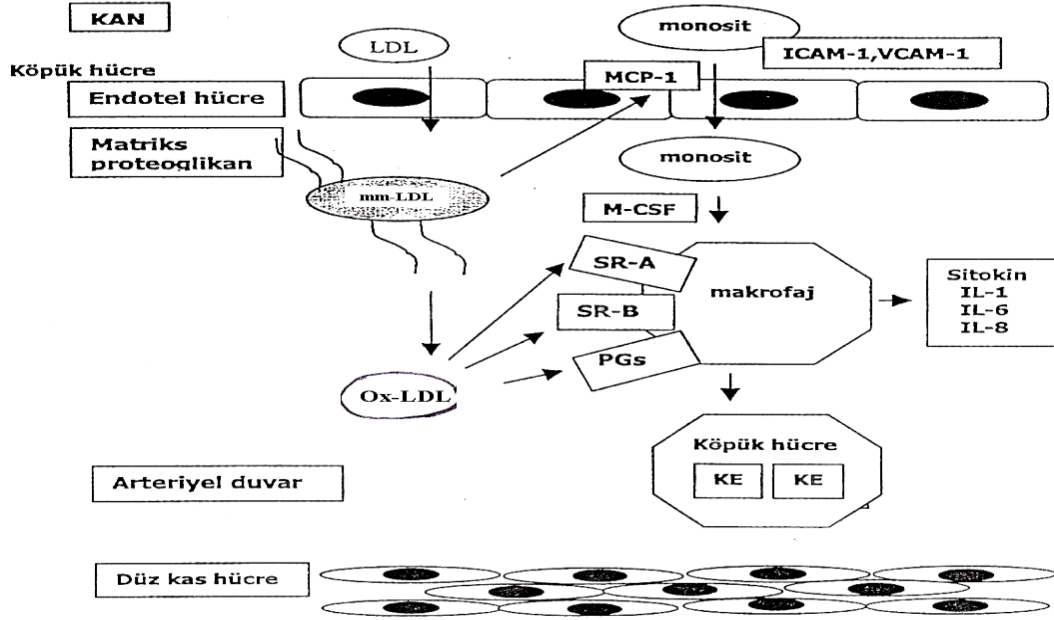
3.9. PON1 ve Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Myokard hücrelerinin beslenmesini sağlayan koroner arterlerin direk veya dolaylı olarak etkileyen nedenler sonucu ortaya çıkan kardiyovasküler sistem hastalıklarına koroner arter hastalığı denir. Kalbi besleyen koroner arterler çıkan aortun dalları olan sol ana koroner arter ile sağ koroner arterdir. Sol ana koroner arterde sol ön inen dal ve sirkumfleks dal olmak üzere iki dala ayrılır. Koroner arterler musküler arter yapısında olup çapları genellikle 0,5-10 mm arasındadır. KAH tüm ölüm nedenleri arasında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ön sırada gelmektedir. KAH görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. KAH'larının en önemli nedenlerinin başında %99 gibi oranda ateroskleroz gelmektedir. Bu nedenle koroner arter hastalıklarının yerine aterosklerotik kalp hastalıkları, iskemik kalp hastalıkları gibi terimlerde kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar genellikle, HDL'nin üzerinde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonaz'ın, okside olmuş lipidlerin metabolizması ve aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL'nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır (44). Biyolojik olarak aktif olan LDL'yi hidrolizleyen PON1, lipid peroksit oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağlı çizgi (fatty streak) oluşumunu önlemede koruyucu rol üstlenir.

HDL bağımlı PON1, LDL'yi oksidasyona karşı korurken, makrofajları da oksidatif stresten korur (83). Aslında serum PON1 HDL'ye bağlı olduğu için başlıca görevi; HDL'yi oksidatif stresten korumaktır. PON enzimi olmayan ratlarda ateroskleroz riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (84). Ayrıca PON1'in aterosklerotik lezyonlardaki lipid peroksitlerini de hidrolize ettiği saptanmıştır (85). Bunlarla birlikte miyokard enfarktüsü geçirenlerde (86) ve familial hiperkolesterolemisi olanlarda (87) serum PON1 düzeyinin düşük saptanması, araştırmaların PON1 ve ateroskleroz üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Dolayısıyla da PON1 192 gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar en çok ateroskerozu olan hasta gruplarında yapılmıştır. Koroner arter hastalığı ve PON1 192 gen polimorfizminin incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen, sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda BB genotipinin koroner arter hastalığında daha yüksek bir sıklıkta mevcut olduğu gösterilmiştir.

Bu da PON1 192 gen polimorfizminin aterosklerozda bir risk faktörü olabileceği varsayımına yol açmıştır (88,89). Bununla birlikte, PON1 192 gen polimorfizminin koroner arter hastalığında majör risk faktörü olmadığını belirten çalışmalar da fazla sayıdadır (90-91).



Şekil 6. Oksidasyon evreleri ve yakalayıcı reseptörler ile etkileşim (78)

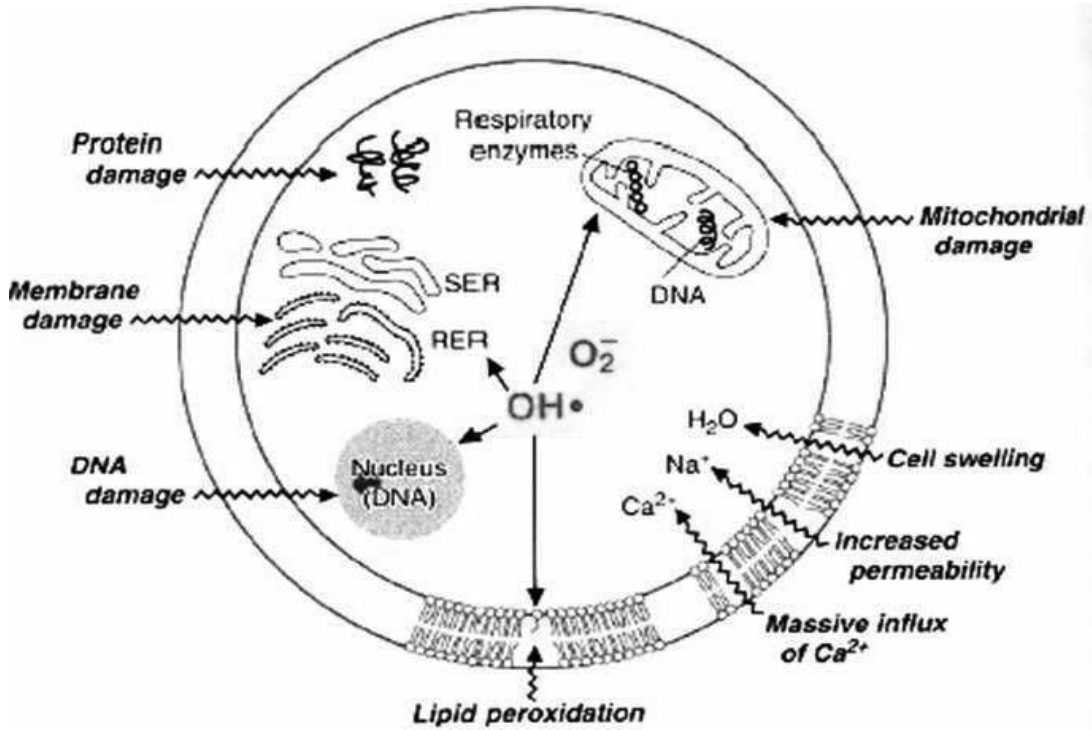
3.10. PON1 192 Gen Polimorfizmi ve Diğer Hastalıklar

Literatürde, etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış çok sayıda hastalık ile PON1 192 gen polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Türkiye’de 2008 yılında şizofren hastalar ile yapılan bir çalışmada, B alleli taşımanın ya da BB genotipine sahip olmanın şizofreni gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır (92). PON1 192 gen polimorfizmi ile kanser türleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Beyin tümörlü hastalar ile Türkiye’den yapılan bir çalışmada da, gliom ve menenjiomlu hastalar ile kontrol grubu arasında genotipler ve allel frekansları açısından bir farka rastlanmamıştır (93). AA genotipi artmış akciğer kanser riski ile ilişkilendirilirken (94), meme kanseri, kolorektal kanser ve beyin tümörleri ile PON1 192 gen polimorfizmi arasında bir ilişki gösterilememiştir (95,96,97).

3.11. PON1 ve Oksidatif Stres

20. yuzyılın basında depolanan yağların bozulma sebepleri araştırılırken serbest radikal adı verilen bileşiklerin varlığı saptanmıştır. Serbest radikaller, dış yorungelerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren ve bağımsız olarak bulunabilen kimyasal türlerdir (98). En dış yorungede eslenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir (99). Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler.

Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar. İnsan vücudundaki bütün hücelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan girerler (100). Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller, eslenmemiş elektronlarını eslemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar (101). Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyisi sırasında olduğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de meydana gelebilmektedirler. Organizmada oluşan radikallerin büyük çoğunluğu oksijen türü serbest radikallerdir (102).



Sekil 7. Serbest oksijen radikallerinin etkilediği hucresel yapılar

Serbest radikaller bazı çevre kirliliği yapan maddelere maruz kalınması, normal metabolizmanın yan ürünü olarak ve radyasyon sonucu oluşurlar. Bunlar oldukça reaktif özellikte olduklarından hücre organellerine zarar verebilirler ve birçok hastalıkta rol oynayabilirler (103). Dejeneratif hastalıkların çoğunun serbest radikal reaksiyonları kaynaklı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu hastalıklar arasında ateroskleroz, kanser, enflamatuar eklem hastalığı, astım, diyabet ve dejeneratif göz hastalığı sayılabilir (104).

Reaktivitelerine bağlı olarak, serbest radikaller tüm hücrel komponentlerde defalarca reaksiyona girer ve hücre için çok toksiktir. Tüm hücrel komponentler doymamış bağlar ve tiyol grupları seviyesinde serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girebilir (105).

PON1'in, LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (118). PON1'in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir . Aviram ve ark. yaptığı bir çalışmada sistein 284'de mutasyon olan PON1'in LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermişlerdir (111). HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediği gösterilmiştir. Bu etki PON1'in lipoprotein aracılı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağına hidroliz edebildiği gösterilmiştir (106).

Paraoksonazın fosfotidil kolinleri hidroliz etme kapasitesi, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir (124). LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (125). Yapılan çalışmalarda Paraoksonaz düzeyi ile oksidatif stres arasında karşılıklı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (126).

3.12. PON 1'in Antioksidan Özellikleri

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinir.

Antioksidanlar etki etme tiplerine göre 4 sınıfa ayrılabilirler:

1) Yok edici antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirme yoluyla yaparlar. Antioksidan enzimler, trakeobronsiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Baskılayıcı antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikalleriyle etkilesip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya aktif olmayan şekle dönüştürme şeklinde gösterirler. Vitaminler, flavanoidler ve mannitol bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Zincir kırıcı antioksidanlar: Etkilerini serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyerek yaparlar. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Tamir etkisine sahip antioksidanlar: Etkilerini serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onararak gösterirler.

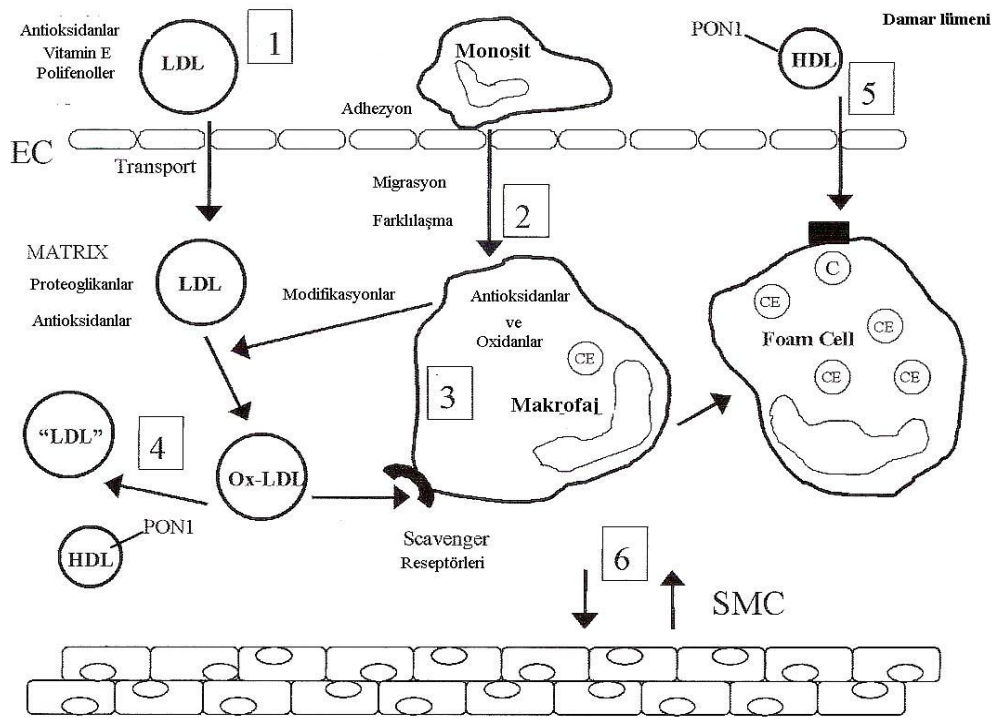
Genel olarak bakıldığında antioksidanlar endojen ve eksojen olabilirler. Plazma lipoproteinlerinin yapısında bulunan fosfolipidlerin oksidasyonu sonucu enzimatik hidroliz ile inaktive olabilen hidroperoksidler, izoprostanlar ve aldehidler gibi birçok ürün oluşur (109). Lipid oksidasyonundaki artışın oksidatif stresin artması veya endojen antioksidanların eksilmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. HDL'nin yapısında bulunan proteinlerin ayrıştırılıp saflaştırılması yolu ile insan PON 1 enziminin HDL'nin apolipoprotein A-I (apoA-I) ve apoJ(clusterin) fraksiyonları ile birlikte bulunduğu bildirilmiştir (107). İn vitro koşullarda saflaştırılmış PON 1 ve HDL bağlı PON 1'in ikisinin de LDL oksidasyonunu inhibe etmesi bu enzimin in vivo şartlarda LDL oksidasyonuna karşı etkin bir antioksidan olduğunu düşündürmektedir.

PON 1' in LDL'yi Cu^{++} iyonunun veya hücrel serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir (108). Ayrıca PON 1, LDL-fosfolipidlerin Sn-2 konumundaki okside olmuş araşidonik asit türevlerini metabolize edebilme yeteneğine sahiptir. Yine PON 1'in HDL ilişkili trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH) ile birlikte çalışarak lipid peroksidlerini hidroliz ettiği ve bu işlemde PAF-AH'ın ikincil savunma elemanı olarak görev alarak PON 1'in etkisinden kurtulmuş olan peroksidleri hidrolize ettiği varsayılmaktadır (109).

Bu enzimlerin her ikisi birden veya muhtemelen PON 1 tek başına HDL'nin antioksidan rolünün devamından sorumludur. Zira transgenik farelerle yapılan çalışmalarda PON 1 geninden yoksun fakat normal PAF-AH geni taşıyan farelerin LDL oksidasyonunda etkisiz kaldığı gösterilmiştir (110). PON1'in antioksidatif etkisinin hangi mekanizma ile oluştuğu net olmamakla beraber bazı hipotezler ileri sürülmektedir. Proteinin 284. konumundaki serbest sistein amino asitinin PON 1'in antioksidan kapasitesinde önemli bir rolü olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur. Aviram ve arkadaşları (111) PON 1' in bu amino asitinden yoksun gen ile transfeksiyona tabi tuttıkları hücrelerin süpernatantlarının LDL oksidasyonunu engelleyemediklerini buna karşın normal PON 1 ile transfekte ettikleri hücrelerin süpernatantlarının LDL oksidasyonunu engellediğini göstererek bu iddiayı güçlendirici veriler sağlamışlardır. Genelde serbest sistein içeren proteinlerin sülfhidril gruplarının metal şelatörleri ve serbest radikal yok edici olarak görev yapmaları bu hipotezi daha da güçlendirmektedir.

Buna karşın PON 1 proteinin kristal yapısının incelenmesi bu sisteinin içe doğru gömülü olduğu ve böyle bir görevi yapamayacağı şeklinde karşı görüşler de mevcuttur. Harel ve arkadaşları (112) 284. sisteinden yoksun mutant PON 1 proteinlerinin ekspresyonunun düşük olması ve stabil olmamasından yola çıkarak bu sistein molekülünün proteinin yapısal korunmasında ve stabilizasyonundan sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür. Rosenblat ve arkadaşları (113) PON 1 enziminin LDL, HDL, makrofaj ve aterosklerotik lezyonlardaki okside lipidleri modüle etmek suretiyle antioksidan etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

Makrofajlarda kolesterol birikimi ve köpük hücre oluşumu ateroskleroz için iki ön şarttır ve PON 1'in çeşitli mekanizmalar ile makrofajlarda kolesterol birikimini engellediği gösterilmiştir (114). Bu mekanizmalar arasında okside LDL'lerin hücreye alınımının engellenmesi, makrofajların kolesterol biyosentezinin inhibisyonu ve makrofajlardan kolesterol atılımının artışı sayılabilir (115). Rosenblat ve arkadaşları (113) bu PON 1'in antioksidan etkilerinin enzimin lipolaktonaz aktivitesinden kaynaklandığını ve nokta mutasyon analizleri ile bu etkilerin oluşmasında enzimin yapısında bulunan iki histidin aminoasidinin (H¹¹⁵ ve H¹³⁴) anahtar rol oynadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar bu iki amino asidin yerine mutant olarak oluşturdukları proteinde glutamin yerleştirildiğinde enzimin yapısında ve HDL 'ye bağlanmasında değişme olmamasına rağmen enzimin LDL oksidasyonunu önleme yeteneğinin kaybolduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 8. Oksidatif stress altında plazma LDL ve monositlerin arterial duvarda birikmesi bununla monositlerin makrofajlara farklılaşması. LDL'nin ekstraselüler matrix proteoglikanlara bağlanıp daha sonra makrofajlardaki scavenger reseptörleri tarafından içeri alınıp Foam cell denilen köpük hücre oluşturması ve PON1'in etkisi (CE: Kolesterol esterleri, C: Kolesterol, SMC:Düz kas hücreleri).

4. MATERYAL ve METOD

4.1. Hasta seçimi

Çalışmaya Şubat 2012 - Nisan 2013 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde şizofreni tanısı konulan hastalar arasından istenen özelliklere uygun 33 hasta ve 45 kontrol olmak üzere 78 kişi alındı. Çalışma grubuna alınan kişilerden bilgilendirilmiş olur formu ve ayrıca üniversitemizden etik kurul kararı alınarak bu çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubuna böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, malignite, anemi dislipidemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi sistemik hastalığı bulunan olgular alınmadı. Sağlıklı ve herhangi bir ilaç kullanmayan kişilerden kontrol grubu oluşturuldu. Hastalardan alınan kan örnekleri 3500 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Daha sonra bu örnekler çalışma zamanına kadar -20 °C de saklandı. Plazma paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi, total peroksit, lipid hidroperoksit, HDL, LDL, COL, TG ve VLDL ölçüldü. Ayrıca LDL seperasyonu yapılarak maksimum lipid oksitlenebilirlik kapasitesi, toplam oksitlenebilirlik kapasite ve lag faz araştırıldı.

4.2. Kullanılan cihaz ve aletler:

Otoanalizör (Abbott Aeroset)

Cobas İntegra 800 Otoanalizör (Roche)

Santrifüj (Universal 30 RF)

Vorteks (DCA-VF-2)

Otomatik pipetler (Gilson)

Visible spektrofotometre (Jenway 6800 UV/VİS)

Hassas terazi (Sartorius)

Su banyosu (Nüve BM 402)

Derin dondurucu (-80 °C) (Uğur)

pH metre (Hanna)

4.3. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (127). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

4.4. Total Oksidant Seviye (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (128)

4.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (129). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10}}$$

4.6. Seruloplazmin (Ferooksidaz) Düzeyi Ölçümü

Seruloplazminin ferooksidaz enzim aktivitesi erel metoduna göre ölçüldü [130]. Bu metod ferroz demir iyonunun ferik demir iyonuna oksidasyonunu içermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edilir.

4.7. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

HDL-Kolesterole bağı lipofilik, hidrofobik yapıli antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli p-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nm de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (131).

4.8. Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdüğü enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (132). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

4.9. Lipid Parametrelerin Ölçümü

Örneklerin (Serum/Plazma) içerdüğü, Trigliserit, Kolesterol, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol seviyesi Roche marka COBAS İNTEGRA 800 otoanalizör cihazında yine Roche marka kitlerle kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Trigliserit, Kolesterol, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol seviyeleri mg/dL olarak ifade edildi.

4.10. Total Tiyol Ölçümü

Örneklerin (Serum/Plazma) içerdiği total Tiyol düzeyi Hu ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Elman metoduna göre ölçülmüştür (133,134). Testin çalışma prensibinde de belirtildiği gibi serum/plazma örneklerin modifiye reaktifle karıştırılarak 412 nm 'de spektrofotometrik olarak ölçülür. Sonuçlar mmol/L olarak ifade edilir.

4.11. Lipit Hidroperoksit Düzeyi Ölçümü

Lipit hidroperoksit (LOOH) ölçümü, modifiye FOX2 Assay yöntemiyle gerçekleştirildi (135). Bu yöntemde lipid hidroperoksitler, reaksiyon ortamındaki ferröz iyonu ferrik iyonla oksitlerler. Ortamdaki ferik iyon kromojeni xylenol orange, ferik iyonla renkli mega kompleks molekül oluşturur ve oluşan bu renkli molekülün absorbansı 560 nm'de end point modda ölçülür. Kalibratör olarak konsantrasyonu bilinen taze hazırlanmış t-butylhydroperoxide standardı kullanılır.

4.12. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows SPSS 11.0 ve MedCalc 7.2 software programı kullanılarak yapıldı. İki grup arasında farklılıklar independent t test ve parametreler arası ilişki pearson korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Kantitatif değerler ortalama \pm standart sapma ($X \pm SS$) olarak belirtildi. Kontrol ve hasta grubundaki fenotipik dağılım ki-kare testleri ile belirlendi. One-way analysis of variance (ANOVA) testi fenotip grup ile damar tutulum sayısı grubundaki biyokimyasal parametrelerin analizinde kullanıldı. MedCalc programı kullanılarak grupların maksimum oksitlenebilirlik kapasite, Area Under Curve (AUC) hesaplanarak toplam lipid oksitlenebilirlik kapasiteleri ve lag fazlarının uzunluğu tespit edildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $P < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

5.1. Araştırma Bulguları

Cinsiyet, yaş grubu dağılımları karşılaştırıldığında şizofren hastaları ve kontrol gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 1) .($p=0,961$) ($p=0,804$)

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

Parametreler	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=45)	<i>P</i>
Cinsiyet (E/K)	15/18	24/21	0,961
Yaş (Yıl)	37,45 ± 12.53	36,36 ± 18.12	0,804

Şizofren hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubuna ait lipit profillerine ait ortalama ve standart sapma değerleri tablo 2’de verilmiştir. Şizofren hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında LDL istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p=0,043$) ve HDL düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.020$). TG, COL, VLDL düzeyleri ise anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,168$) ($p=0,181$) ($p=0,906$)

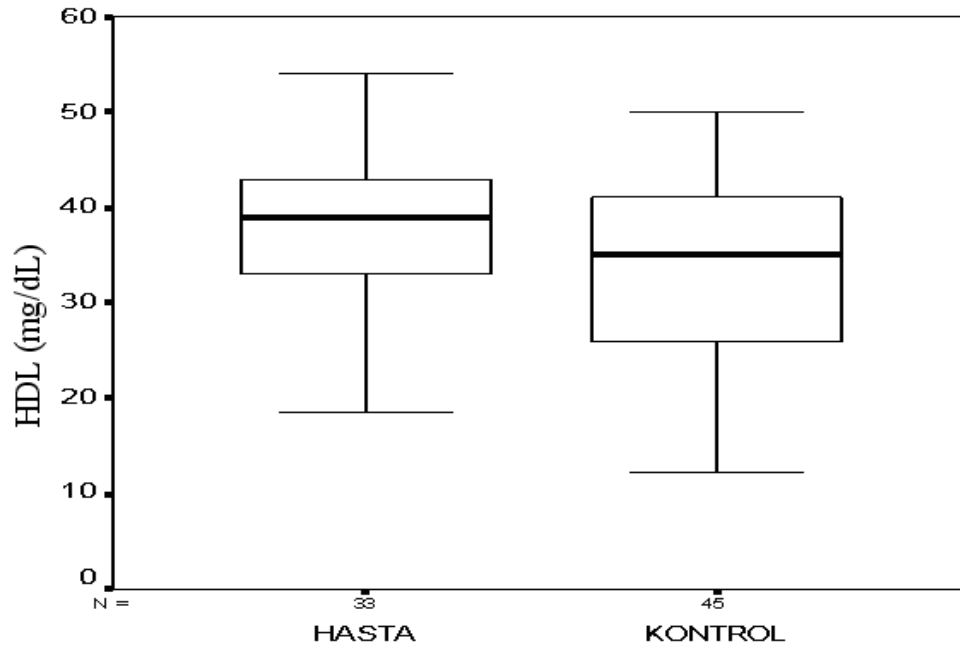
Tablo 2. Hasta ve Kontrol gruplarının Lipid profili

Parametreler	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=45)	<i>P</i>
Trigliserit (mg/dL)	181,31± 70,34	171,35± 81,36	0,168
Kolesterol (mg/dL)	189,03± 38,39	173,53±56,010	0,181
HDL (mg/dL)	38,36 ± 8,11	33,19 ± 10,39	0,020
LDL (mg/dL)	110,84 ± 33,45	92,03 ± 44,45	0,043
VLDL (mg/dL)	40,51 ± 23,27	39,66 ± 36,47	0,906

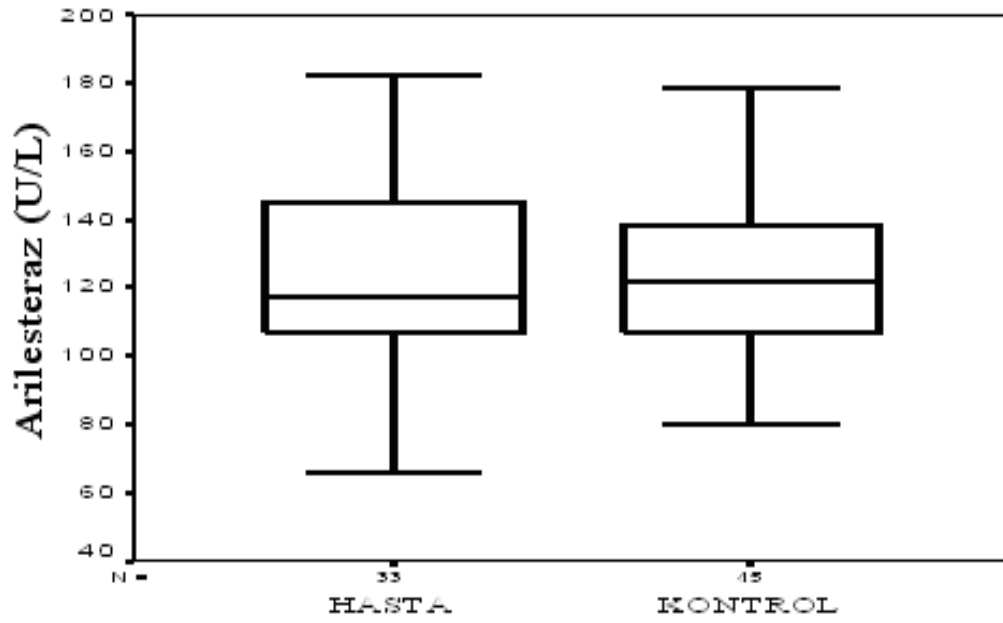
Şizofren hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubuna ait oksidatif parametreleri olan, TOS, LOOH, ve OSI düzeyleri ile hastaların antioksidan parametreleri olan paraoksonaz, arilesteraz enzim aktiviteleri, TAS ve toplam thiol düzeyleri ortalama ve standart sapma değerleri tablo 3’de verilmiştir. İstatistiksel olarak oksidatif parametreleri olan, TOS, LOOH, ve OSI düzeyleri anlamlı bulundu. ($p=0,004$) ($p= 0,015$) ($0,005$) buna karşın antioksidan parametreler olan paraoksonaz, arilesteraz enzim aktiviteleri ve TAS düzeyleri anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,583$) ($p=0,465$) ($p=0,447$) Toplam tiyol düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=<0.001$).

Tablo 3. Hasta ve Kontrol grupları arasındaki oksidatif stres parametereleri

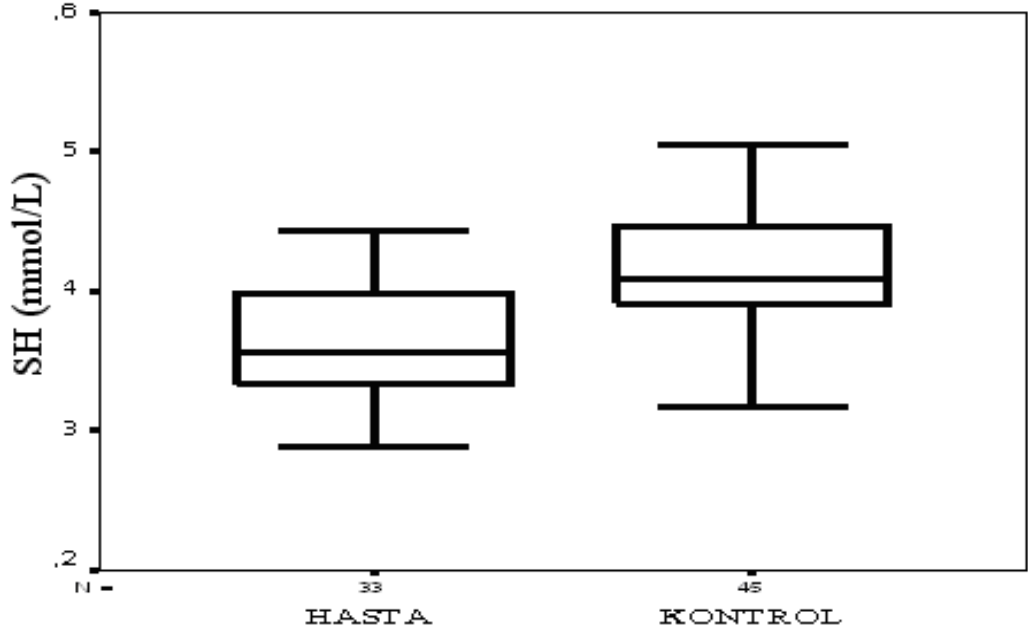
Parametreler	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=45)	P
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. /L)	32,55 \pm 12,86	25,18 \pm 8,93	0,004
TAS (mmol trolox Equiv. /L)	0,87 \pm 0,15	0,84 \pm 0,17	0,447
OSİ (Arbitrary Units)	3,83 \pm 1,60	3,01 \pm 0,85	0,005
LOOH ($\mu\text{mol/L}$)	12,85 \pm 3,92	10,95 \pm 2,52	0,015
SH (T. Thiol) (mmol/L)	0,36 \pm 0,04	0,40 \pm 0,05	<0,001
Seruloplazmin (U/L)	743,19 \pm 108,54	776,80 \pm 126,88	0,218
Paraoksanaz (U/L)	115,53 \pm 75,14	166,25 \pm 83,96	0,583
Arilesteraz (kU/L)	124,03 \pm 27,84	119,67 \pm 25,31	0,465



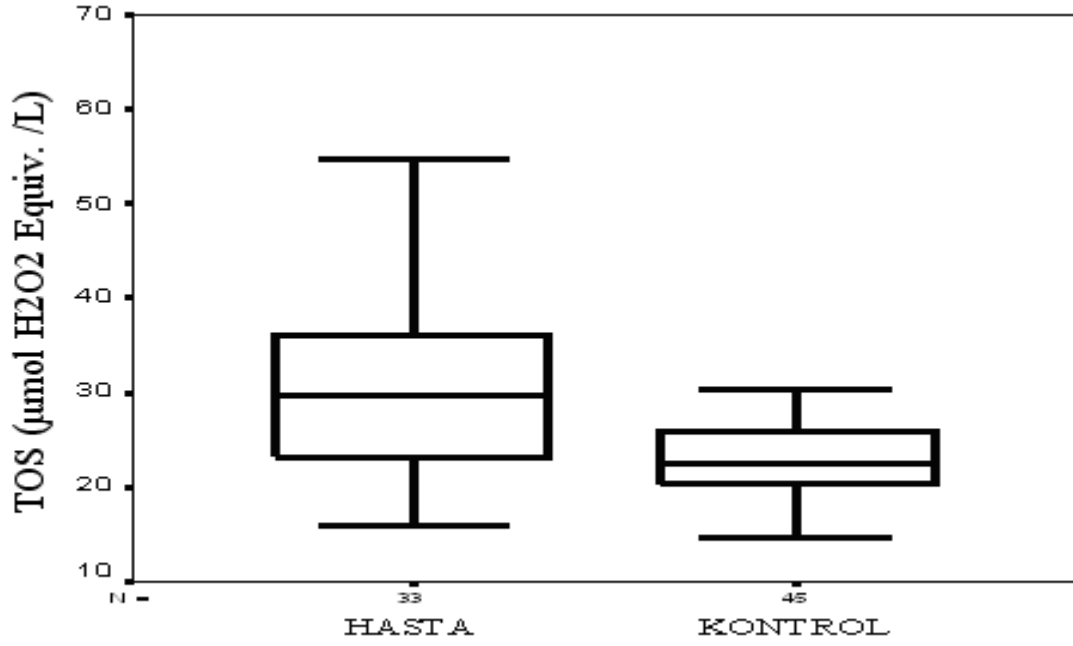
Şekil 9. Hasta ve düzeyleri arasındaki HDL düzeyleri arasındaki fark dağılım ve standart sapmaları



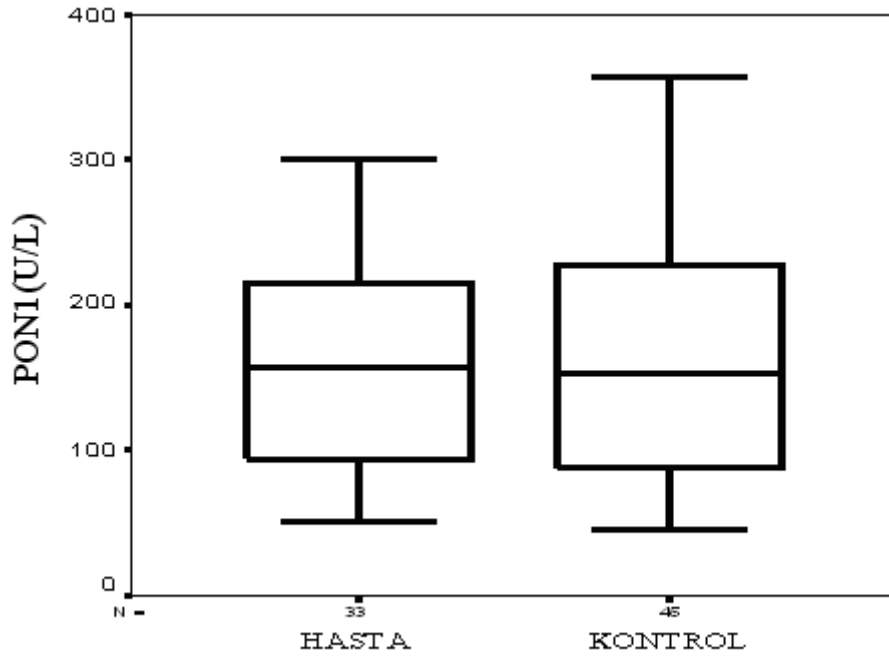
Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarının Arilesteraz enzim aktivitesi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının Total tiyl arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının Total Oksidatif Stres kapasitesi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 13. Hasta ve kontrol gruplarının Paraoksanaz enzim kapasitesi arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

6.TARTIŞMA

Şizofreni kronik özellikleri olan, beceri kaybına yol açan, dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen bir hastalıktır. Kişinin kendisini, çevresini, ailesini etkilemektedir. Genellikle ergenlik döneminin sonlarında ya da genç erişkinlik döneminde görülen, çeşitli derecelerde ve biçimlerde duygu, düşünce ve davranış bozuklukları, gerçeklerden uzaklaşma ile karakterize bir psikotik bozukluktur. Türkiye'de şizofreniyle ilgili çalışmalar azdır (138).

Karaciğerde sentezlenerek dolaşıma salınan PON 1 enzimi, özellikle aterogenezde major rol oynadığı kabul edilen lipid peroksitlerin oksidasyonunu önlediğinden dolayı antioksidan savunma sistemi içinde yer almaktadır. Bununla birlikte, PON 1 gen polimorfizminin koroner arter hastalığında majör risk faktörü olmadığını belirten çalışmalar da fazla sayıdadır. Bu çalışmalardan birinde Cascorbi ve ark., PON 1 polimorfizminin KAH için risk faktörü olmadığı sonucuna varmıştır (Pharmacogenetics 1999;9: 755-761). Şizofren hastalarda PON 1 enzim aktivitesinin azalmasının komplikasyonlarının gelişmesi arasında önemli ilişkilerin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Sarandol A ve ark ile Kim NS ve ark. 2007' de yaptıkları çalışmayla Şizofren hastalarında PON 1 seviyesini düşük bulmuşlardır.

Şizofreni ve ateroskleroz ile ilgili yapılan bir çok çalışmada şizofren hastalarında anlamlı derecede HDL yüksekliği tespit edilmiş ve bu nedenledir ki şizofren hastalarının normal topluma nazaran daha az sıklıkla koroner arter hastalıklarına yakalandığını ileri sürmüşlerdir (123). Bu sebeple bizlerde HDL'nin önemli enzimleri olan ve aynı zamanda anti-aterosklerotik etkileri olan paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerini araştırmayı hedef edindik.

Hakan demirci ve arkadaşları 40 yaş üstü şizofren hastalarının HDL seviyelerini kontrol grubuna oranla yüksek ve anlamlı bulmuşlardı (123). Bu çalışma bizim bulduğumuz HDL seviyelerini destekler tarzda idi ($p<0.020$).

Ancak bizim hastalarımız ve kontrollerimiz arasındaki paraoxonaz ve arilesteraz aktiviteleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark yoktu. Aynı zamanda hasta grubumuzda LDL düzeyi Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.043$).

Ateroskleroz organizmadaki oksidatif stres zemininde geliştiği için ve oksidatif stres PON 1 aktivitesini ciddi anlamda etkilediği için bizler aynı zamanda oksidatif stres parametrelerini de araştırdık. Yapılan bazı çalışmalarda Oksidatif stres, şizofreninin ana nedeni değilse de şizofreni patogenezinde büyük bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür (139). Oksidatif stresin değişik mekanizmalarıyla şizofrenide yer aldığı kabul edilmektedir (139). Yapılan birçok klinik çalışmada daha önce de belirtildiği gibi şizofreni hastalarının kan, eritrosit, beyin dokusu, BOS gibi biyolojik materyallerinde bir taraftan oksidatif stresin arttığı bulunurken diğer taraftan antioksidan savunma sisteminin azaldığı bulunmuştur (148). Oksidan/antioksidan sistemlerdeki bu düzensizlikler yalnız basına düşünüldüklerinde herhangi bir anlamı olmayabilir ama merkezi sinir sisteminde sebep olacakları ikincil değişiklikler bazı psikiyatrik semptomların ortaya çıkmasını izah edebilir.

Vırit ve arkadaşları (151) şizofreni hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında TOS seviyesinde anlamlı farklılık tespit etmemiştir. Pazvantoglu ve arkadaşları (152) şizofreni hastalarında serum total peroksit seviyelerinde (TPEROX) kontrollere göre anlamlı bir değişiklik tespit etmemiştir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla TOS düzeyi yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,004$). Psikiyatrik bozukluklarda ve özellikle şizofrenide oksidanların arttığına dair pek çok veri bulunmaktadır. (141,149,137,161,162) Şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın aynı yöntemle araştırıldığı bir çalışmada TOS düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (141). Şizofrenide oksidatif stres ile ilgili 35 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde şizofreni hastalarında SOD aktivitesinin dezorganize şizofrenide azaldığı, GSG-Px ve CAT aktivitelerinin ise şizofreni hastalarında değişiklik göstermediği tespit edilmiş (146).

Othmen ve arkadaşları (142) şizofrenik hastalar ve onların etkilenmemiş kardeşlerinde SOD ve CAT aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuştur. GSH-Px aktivitesi ise şizofrenik hastalarda kontrollerden anlamlı olarak düşükken, şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yao ve arkadaşları (155) GSH-Px aktivitesinin kronik şizofreni hastaları ile normal kontroller arasında anlamlı farklı olmadığını göstermiştir. Matsuzawa ve arkadaşları (156) şizofreni hastalarının posterior medial frontal korteksindeki GSH seviyelerinin kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir. Kuloğlu ve arkadaşları (157) şizofreni ve İUB hastalarında SOD aktivitesini kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Kunz ve arkadaşları (158) şizofreni hastalarında SOD aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ve SOD aktivitesindeki artışının oksidatif strese kompanse edici bir cevap olarak olabileceğini ifade etmiştir. Sarandöl ve arkadaşları (150) şizofreni hastalarında tedavi öncesi RBC-SOD aktivitesini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuş ve tedavi sonrası SOD değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir. Zhang ve arkadaşları (159) şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası SOD aktivitesini inceledikleri çalışmada, iki haftadır tedavi görmeyen şizofreni hastalarında SOD aktivitesini anlamlı olarak yüksek bulmuştur.

Akyol ve arkadaşları (140) şizofreni hastalarında nitrik oksit (NO), ksantin oksidaz (XO) ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan plazma tiobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) seviyelerini sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Değişik çalışmalarda şizofreni hastalarının eritrositlerde (142, 143), plazmasında (144, 145), yüksek lipid peroksidasyon ürünleri tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşları (146) kronik şizofreni hastalarının plazmasında MDA seviyelerini yüksek olarak bulmuş. Şizofreni hastalarında MDA seviyelerinin araştırıldığı 17 çalışma ile 761 şizofreni hastası ve 451 kontrolün verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde sonuç olarak şizofreni hastalarında MDA seviyelerindeki güçlü artışın varlığı doğrulanmıştır (147). Sarandöl ve arkadaşları (150) şizofreni hastalarında tedavi öncesi plazma MDA ve beyin hasarının göstergesi olan serum S100B düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuş ve tedavi sonrası bu değerlerde anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir. Othmen ve arkadaşları (142) şizofreni hastalarında plazma TBARS düzeyini, bu hastaların etkilenmemiş yakınlarından yüksek bulmuştur.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla OSİ değeri yüksek olarak bulunmuştur.($p<0,005$). Literatürde şizofrenide oksidan metabolizmayı inceleyen çalışmalar içerisinde OSİ düzeyi az miktarda çalışmada araştırılmıştır ve bu çalışmaların genelinde OSİ düzeyi bizim çalışmamızla uyumlu olarak şizofreni hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın incelendiği bir çalışmada OSİ şizofreni hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (141). Vırit ve arkadaşları (151) şizofreni hastalarında OSİ değerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Uma Devi ve arkadaşları (160) total peroksitlerin (TP) total antioksidan kapasiteye (TAS) oranı olarak hesapladıkları OSİ değerini şizofreni hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Pazvantoğlu ve arkadaşları (152) OSİ ile şizofreni başlangıç yaşı arasında anlamlı negatif korelasyon ve PANSS negatif skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir.

TAK düzeyleri, kontrol ile şizofreni grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,447$). Literatürde şizofreni hastalarında antioksidan düzeyleri genel olarak düşük olarak tespit edilmiş olsa da antioksidan düzeylerinin değişmediğini veya arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bununla birlikte yapılan birçok çalışmada antioksidan kapasite düzeyleri diğer bazı parametreler ile de değerlendirilmiştir. Dadheech ve arkadaşları (153) şizofreni hastalarında SOD(süper oksit dismutaz) ve GSH-Px(glutatyon peroksidaz) düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. Reddy ve arkadaşları (154) ilk atak şizofreni hastalarında yaptığı bir çalışmada major plazma antioksidanı albumin, ürik asid ve bilirubin düzeylerinin şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Bazı tersine verilerin de olmasına rağmen yapılan çalışmaların büyük bir kısmı şizofreni hastalarında antioksidan savunma sistemi seviyelerindeki düşüklüğü göstermiştir. Değişik ölçme teknikleri, farklı materyallerde çalışma, antipsikotik tedaviye maruziyet, hasta örneklerini hastalığın değişik dönemlerinde alma, hastalığın etiyojisindeki farklılıklar, farklı etnik orijin, farklı yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları gibi birçok faktör birbirine zıt bazı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir (139).

Çalışmamızda gruplar arasında toplam antioksidan düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bulmamıza karşın SH (toplam tiyol) düzeyini hasta grubuna oranla yüksek düzeyde anlamlı bulduk ($p<0,001$). Total tiyol antioksidan düzeyinin düşük olması bu hastaların oksidatif stres altında olduğunu ancak bu stresin paraoksonaz enzimini etkilemediğini tespit ettik.

7. SONUÇ

Şizofren hastalarında kontrol grubuna nazaran HDL yüksekliğinin tespit edilmesi sonucuna bakarak normal toplum ile kıyaslandığında daha az sıklıkla hastaların ateroskleroza yakalandığını söyleyemeyiz. Çünkü HDL'nin enzimleri olan paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Aynı zamanda bu hastalarda anlamlı derecede LDL yüksekliğini tespit etmemiz bir risk olduğu anlamına gelmemektedir. Çünkü ateroskleroz için LDL'nin risk sınırı olan 130 mg/dl'yi geçmemektedir. Çalışmamızda ayrıca şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla TOS düzeyini yüksek buna karşın SH düzeyini çok düşük bulduk. Bu hastaların oksidatif stres altında olduğunu gösterir. Oksidatif stresin şizofreni ve komplikasyonlarının oluşumunda oynadığı rol göz önüne alınırsa tedavi için farklı yaklaşımlar geliştirilebilir. Bizim çalışmamız ve diğer birçok çalışmada da gösterilen oksidan artışının, hastalığın fizyopatolojisinde önemli bir yere sahip olabileceğinden dolayı, oksidatif metabolizmanın hastalık seyri boyunca nasıl değiştiği ve hastaların kliniğine nasıl yansıdığı, uygulanan tedavilerle meydana gelebilecek değişiklikler daha ayrıntılı çalışmalarla araştırılmalıdır. Oksidatif stres yüksekliğinin değerlendirilmesi hastalığın takip ve tedavi hedefleri açısından önemli bir yere sahip olabilir. Antioksidan tedavi de oksidatif stresi azaltmaktadır. Bu yüzden antioksidan tedavi pek çok hastalık için potansiyel tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Kaplan-Sadok İf Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ceviri Editorleri Ayd.n H, Bozkurt A, Gunes Kitabevi, 2007, Sekizinci Bask.; Cilt 2: 1329-1512
2. Ozturk O, Ruh Sa.l... ve Bozukluklar., Hekimler Yay.n Birli.i Ankara, Nobel T.p Kitapevleri 7. Bas.m 1997; 175-419
3. Koro.lu E, Gulec C, Psikiyatri Temel Kitab.. .kinci bask. Hekimler Yay.n Birli.i Ankara 2007; 184-205
4. Is.k E, Guncel Sizofreni, Format Matbaac.l.k Ankara, 1. bask. 2006; 18-223
5. Stefan M, Travis M, Murray MR. An Atlas of Schizophrenia, New York, USA 2002
6. Ceylan ME, Cetin M., Arast.rma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Sizofreni- 1 1. Cilt, 3. Bask. 2005; 83-613
7. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. A Lange Medical Book, Current Psikiyatri Tan. ve Tedavi, Gunes Kitabevi LTD. ST.. Ankara.2003; 260-278
8. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, 4. Baskı (DSM IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, (1994) Çeviri Editörü Köroğlu E., Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1998; 337-363
9. Isık E, Taner E, Isık U, Güncel Klinik Psikiyatri, Ankara. 2008; 81-115
10. Robbins LN, Reiger DA. Psychiatric disorders in America. New York: The free pres;1991
11. Nasrallah HA ve Smeltzer DJ, The patient with schizophrenia Handbooks for health care. 2003; 23-25
12. Hefner H Gender differences in Schizophrenia. Psychoendocrinology. 2003; 28, Suppl;17-54
13. Riecher-Rössler A, fatkenheuer B, Löffler W ve ark. Is age of onsetsin schizophrenia influenced by marial status? Social psychiatry and psychiatric epidemiology 1992; 122-12
14. Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors fort he schizophrenia syndrome. Archives of General Psychiatry 1992; 49:37-46
15. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW ve ark. Schizophrenia after prenatal famine; further evidence. Archives of General Psychiatry. 1996; 53:25-31
16. McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from southern hemisphere. Schizophrenia Research 1999; 35:237-242

17. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157:438-443
18. Torrey EF, Miller JI, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder; A review of the literature. *Schizophrenia Research* 1997; 28:1-38
19. Conejero – Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. Herpes viruses and toxoplasma gondii in orbital frontal cortex of psychiatric patients. *Schizophrenia Research* 2003; 60:65-59
20. Hart DJ, Heath RG, Sautter FJ ve ark. Antiretroviral antibodies; implications for schizophrenia, schizophrenic disorders and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 1999; 45:704- 714
21. Suvisaari JM, Haukka JK, Lonnqvist JK. Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings; evidence for the procreational habits hypothesis. *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158:519-525
22. Yung A, Philips L, McGorry PD Treating schizophrenia in the prodromal phase, Taylor and Francis Group, England.2004; 101-102
23. Andreassen NC(2001) Cesur Yeni Beyin (Turkce ceviri; Doğan YB), Okuyan us yayınları, İstanbul, 2003; 257-259
24. Mortensen PB, Ped ersen CB, Westergaard T ve ark. Effect of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*.1999; 340: 603-608
25. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of dose-response relation ship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*, 2001; 58: 1039-1046
26. Makikiro T, Isohanni M, Moring J ve ark. Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class? *Schizophrenia Research* 1997; 23:245-252
27. Malmberg A, Levis G, David A, Allebeck P. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia, *British Journal of Psychiatry*. 1998; 172:308
28. Jablensky The epidemiologicalhorizon In;Hirrsch Sr, Weinberger D *Schizophrenia*.2. edition Blackwell Science LTD.2003; 215 72
29. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, Mc Carley RW. Review of MRI findings in Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001; 49-52
30. Stahl SM Temel Psikofarmakoloji Norobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamalar Yelkovan Yayıncılık (2003) 365-459
31. Herz MI, Marder SR (2002) *Schizophrenia; Comprehensive treatment and management*. Lipincott Williams and Wilkins, ISA, 9-21
32. Laurelle M, Kegels LS, Abi- Dargham A. Glutamate, dopamine and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003; 1003:138-158

33. Aker T, Sungur M. şizofrenide Bireysel Bilişsel ve Davranışçı Tedavi Yöntemleri
34. Aker T, Üstünsoy S, Kuğu N, Yazıcı A: Psikotik bozuklu_u olan hastalarda tedaviye uyum ve ilaç tedavisine uyumsuzluğu değerlendirme ölçeği, 36. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Poster Bildirisi Uygulama Kitabı. İstanbul. 2000
35. Akvardar Y, Tümüklü M, Alptekin K. şizofreni ve Madde Kullanımı. Bağımlılık Dergisi.2003; 4:118-122
36. Buchanan RW, Carpenter WT. 12.1 şizofreni Kavramı. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Türkçesi). Aydın H, Bozkurt A (Ed). Güne Kitabevi. 2007; 1329-1345
37. Kültür S ve Mete L. _izofreni. Psikiyatri Temel Kitabı. Güleç C&Köro_lu E (Ed). Ankara. 1997;1:321-355
38. Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simean-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. Clin Sci 2001; 42: 146-150.
39. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. J Toxicol and Environ Health. 1993; 40: 337-346.
40. Öztürk H. Diabetes Mellitus.da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul. 2008
41. Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of multigene family. Genomics 1996; 33: 498-509.
42. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1996; 7: 69-76.
43. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? Med Clin (Barc) 2003;121:537-48.
44. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkei W, Durrington PN. The effect of the human serum paraoxonase and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. FEBS Letters 1998; 423: 57-60.
45. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in highdensity lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type1 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2957-62.
46. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C ve ark. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. J Clin Endocrinol Metab 2005;90: 1728-33.

47. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946;164:271-89.
48. Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl pnitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953;53:11 7-24.
49. Aldridge WN. Serum esterases. Two types of esterase (A and B) hydrolysing pnitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953;53:11 0-7
50. Uriel, A. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. *Am instit Pasteur*. 1961;101-104
51. Mackness M.I., Halam S.D.. The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*. 1985; 82: 675-677
52. Mackness M.I. Walker C.H. : Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. *Biochem J*. 1988; 250. 539-545
53. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286:152-4.
54. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet*.1994; 344: 1383-1389
55. Deakin S., James R. W., Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science*. 2004; 107: 435-447
56. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet*. 1999;73-76.
57. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*.1996;498-507.
58. Jay W. Heinecke1 and Aldons J. Lusis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? *Am. J. Hum. Genet*.1998; 62:20–24
- 59 Schmidt H., Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotidb atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1998;29:2043–2048.
60. Serrato M, Marian AJ. A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995;96:3005-3008
61. Başkol G., Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi *Erciyes Tıp Dergisi* 26. 2004; 75-80,

62. Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2004; 11, 412–419
63. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Petenyi M, Flugel M, Burgis H, Dietzel B, Metzner H, Nirschl H, Renner O. On the specificity of human serum paraoxonase. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.*1973;337-340.
64. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. The alloenzymes of paraoxonase determine the effectiveness of high-density lipoprotein in protecting low density lipoprotein against lipid-peroxidation. *Lancet* 1997;349(9055):851-2.
65. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos.* 1991;100-106.
66. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;7187-7191.
67. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*2004; 369:78-88.
68. Vitarius JA, O'Shaughnessy JA, Sultatos LG. The effects of phenobarbital pretreatment on the metabolism and toxicity of paraoxon in the mouse. *Pharmacol Toxicol.* 1995;16-22.
69. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, Standiford TJ. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact.*1999; 119-120:379-388.
70. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;1617-1624.
71. Khersonsky O, Tawfik DS. The histidine 115-histidine 134 dyad mediates the lactonase activity of mammalian serum paraoxonases. *J Biol Chem.*2006;7649-7656.
72. Mueller RF, Hornung S, Furlong CE, Anderson J, Giblett ER, Motulsky AG. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical, and linkage studies. *Am J Hum Genet.*1983;393-408.
73. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol* 1983;62: 235-241.
74. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31:329-336.
75. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002; 3:49-55.

76. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:330-335.
77. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86:193-199.
78. Değer O, Örem A. Lipidlerin taşınması ve depolanması. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (editörler). *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002;328-345.
79. Blatter Garin MC, Moren X, James RW. Paraoxonase-1 and serum concentrations of HDL-cholesterol and apoA-I. *J Lipid Res*. 2006;515-520.
80. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)*. 2004;435-44
81. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids : apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;2214-2225.
82. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin Chem*. 2004;2309-2315.
83. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(6):774-84.
84. Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*. 1998;394:284-287.
85. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2000;101:2510-2517.
86. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem*. 1986;32:671-673.
87. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 1991;86:193-199.
88. Imai Y, Morita H, Kurihara H, Sugiyama T, Kato N, Ebihara A, et al. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis*. 2000;149:435-442.
89. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101:2252-2257. 51

90. Gardemann A, Philipp M, Hess K, Katz N, Tillmanns H, Haberbosch W. The paraoxonase Leu-Met54 and Gln-Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2000;152:421-431.
91. Turban S, Fuentes F, Ferlic L, Brugada R, Gotto AM, Ballantyne CM, et al. A prospective Study of Paraoxonase Gene Q/R192 Polymorphism and Severity, Progression and Regression of Coronary Atherosclerosis, Plasma Lipid Levels, Clinical Events and Response to Fluvastatin. *Atherosclerosis*. 2001;154:633-640.
92. Kucukali CI, Aydin M, Ozkok E, Orhan N, Cakir U, Kilic G, et al. Paraoxonase-1 55/192 genotypes in schizophrenic patients and their relatives in Turkish population. *Psychiatr Genet*. 2008;18:289-294.
93. Kafadar AM, Ergen A, Zeybek U, Agachan B, Kuday C, Isbir T. Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell Biochem Funct*. 2006;24:455-460.
94. Lee CH, Lee KY, Choe KH, Hong YC, Kim YD, Kang JW, et al. Effects of oxidative DNA damage induced by polycyclic aromatic hydrocarbons and genetic polymorphism of the paraoxonase-1 (PON1) gene on lung cancer. *J. Prev Med Public Health*. 2005;38(3):345-350.
95. Chen J, Chan W, Wallenstein S, Berkowitz G, Wetmur JG. Haplotype-phenotype relationships of paraoxonase-1. *Cancer Epi Biomark Pre*. 2005;14(3):731-734.
96. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(7):489-501.
97. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med*. 2003;81(12):766-779.
98. Cheesman, K.H., Slater, T.F: An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulltin*. 1993; 49(3): 481-493.
99. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *J Annals int med*. 1987; 107: 526 – 45.
100. Akyol O. Sizofrenide oksidatif stres, *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5:15-25
101. Reiter, R.J. Oxidative process and antioxidative defence mechanism in the aging brain. *The FASEB Journal*. 1995; 9:526-533
102. Cadenas E. Mechanism of antioxidant action, NATO Advanced Course On Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants Pathological and Physiological Significance. Antalya, Turkey. 1997; 6
103. Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract*. 1995; 19-25.
104. Florence TM The role of free radicals in disease. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1995; 3-7.

105. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Rad Biol Med.*1994; 235 -248.
106. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997; 99:2005– 2019.
107. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions.*Clin Chem.*2004;2309-2315.
108. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis.* 1993;129-135.
109. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1995;2882-2891.
110. Castellani LW, Navab M, Van Lenten BJ, Hedrick CC, Hama SY, Goto AM, Fogelman AM, Lusis AJ. Overexpression of apolipoprotein AII in transgenic mice converts high density lipoproteins to proinflammatory particles.*J Clin Invest.* 1997;464-474.
111. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;1617-1624.
112. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R, Dvir H, Ravelli RB, McCarthy A, Toker L, Silman I, Sussman JL, Tawfik DS. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol.* 2004;412-419.
113. Rosenblat M, Gaidukov L, Khersonsky O, Vaya J, Oren R, Tawfik DS, Aviram M. The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1- mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux. *J Biol Chem.* 2006;7657-7665.
114. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med.* 2004;1304-1316.
115. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;461-467.
116. Furlong C E, Li W F, Brophy VH, Jarvik G P, Richter R J, Shih D M, Lusis A L, Costa L G: The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology* 2000; 21:581-587

117. Furlong CE, Richter RJ, Seidel S L, Motulsky AG. Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet* 1998; 43:230-238
118. Mackness M I, Arrol S, Durrington P N, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991; 286: 152-154
119. Zarev S, Bonnefont-Rousselot D, Jedidi I, Cosson C, Couturier M, Legrand A, Beaudeau J L, Theronda P. Extent of copper LDL oxidation depends on oxidation time and copper/LDL ratio: chemical characterization. *Arc of Bioch and Biophys* 2003
120. Winther MPJ, Hofker MH. Scavenging new insights into atherogenesis. *J Clin Invest* 2000; 105:1039-1044
121. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38:1103-1111
122. Arab K, Steghens J.P. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Analytical Biochemistry* 2004; 325:158–163
123. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:50-56
124. Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 275:17527–17535
125. Berliner JA, Navab M et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488–96.
126. Aviram M, Rosenblat M et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999;26:892–904.
127. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 2004; 277–285
128. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 38(12):1103-11, (2005).
129. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O.. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res.* 2005;49-54. Epub 2005
130. Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998;2313–9.
131. Eckerson HW, Wyte CM, La D, et al. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1126-1138.
132. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.*1992; 30:391–5

133. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82:70–7.
134. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med.* 1993;257– 62.
135. Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Anal Biochem.* 2004; 325:158-63.
136. Tomas M, Latorre G, Senti M, Marrugat J. The antioxidant function of high density lipoproteins: A new paradigm in atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2004;557-569.
137. Derin D, Yazıcı A, Erkoc S. Sizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni.* 2001; 11: 174- 1782.
138. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001; 15: 284-310
139. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2011;301-312.
140. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas HA. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;995-1005.
141. Günes M. Sizofreni Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi. Sanliurfa: Harran 7 niversitesi.* 2009; 47-58.
142. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 155- 159.
143. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2001; 66-73.
- 144.. Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE, Mahadik JS. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry.* 1998; 674-679.
145. Mc Creadie RG, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. *Br J Psychiatry.* 1995; 167:610-617.
146. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 2006; 81:291-300.
- 147..Grignon S, Chianetta JM. Assessment of malondialdehyde levels in schizophrenia: a meta-analysis and some methodological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31:365-369.

148. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:995-1005
149. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H ve ark. Is the arginine- nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2003; 47: 61- 65.
150. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altin A, Demirci M, Sarandol E. Oxidativeantioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31:1164-1169.
151. Virit O, Altindag A, Yumru M, Dalkilic A, Savas HA, Selek S, Erel O, Herken H. A defect in the antioxidant defense system in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2009; 60:87-93.
152. Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, Sengul C, Karabekiroglu K, Dilbaz N, Erel O. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 63:693-700.
153. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2008; 50:16-20.
154. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003; 62:205-212.
155. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:1512-1515.
156. Matsuzawa D et al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One* 2008; 3:1944.
157. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct*. 2002; 20:171-175.
158. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Cereser KM, Gomes FA, Belmontede- Abreu PS, Berk M, Kapczinski F. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32:1677-1681.
159. Zhang XY et al. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 204:177-184.
160. Uma Devi P, Devipriya D, Murugan S, Selvi S, Suja S, Chinnaswamy P. Evaluation of plazam total antioxidant response and total peroxides in different symptoms Of schizophrenia patients. *International Journal fo Biological Chemistry*. 2008; 2:26- 34.

161.Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. J Psych Research. 2002; 36: 309–315.

162. Derin D, Yazıcı A, Erkoc S. Sizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni. 2001; 11: 174–182.