



BİR İYON KANALI HASTALIĞI: PERİYODİK PARALİZİ

▼ **Doç. Dr. Mehmet Ali Akalın**

İÜ, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı



Bu sayımızda *Dr. Mehmet Yaman ve ark.* tarafından sunulan **Yirmi Yıldır Konversiyon Bozukluğu Tanısıyla Takip Edilen Hipokalemik Periyodik Paralizi** isimli yazıda periyodik paralizi hastalığı ele alınmıştır. Epizodik bir hastalık olan periyodik paralizi çok uzun zamandır bilinmesine rağmen kas membranındaki sodyum kanallarının disfonksiyonu sonucu geliştiği son on yıl içinde anlaşılmıştır. Yeni deyimle bir iyon kanalı hastalığıdır. Hastanın serumundaki potasyum düzeyi değişiklikleri hastalığın sebebi değil, sodyum kanallarındaki bozukluğun bir sonucudur. Nöromüsküler hastalıklar ilk tanımlanan iyon kanalı hastalıklarındandır.^{1, 2} Son on yılda giderek daha fazla sayıda hastalığın dâhil edildiği kanal hastalıkları (kanalopati) hastalık sınıflandırmalarını da değiştirecek gibi görünmektedir. Çizgili kas, nöromüsküler bileşke, kalp, böbrek, epitelyum dokusu ve beyin hastalıklarının bazılarının iyon kanallarındaki aksama sonucu oluşu değişik sistemlere ait bu hastalıkları ortak bir etyolojiye yönlendirmektedir.

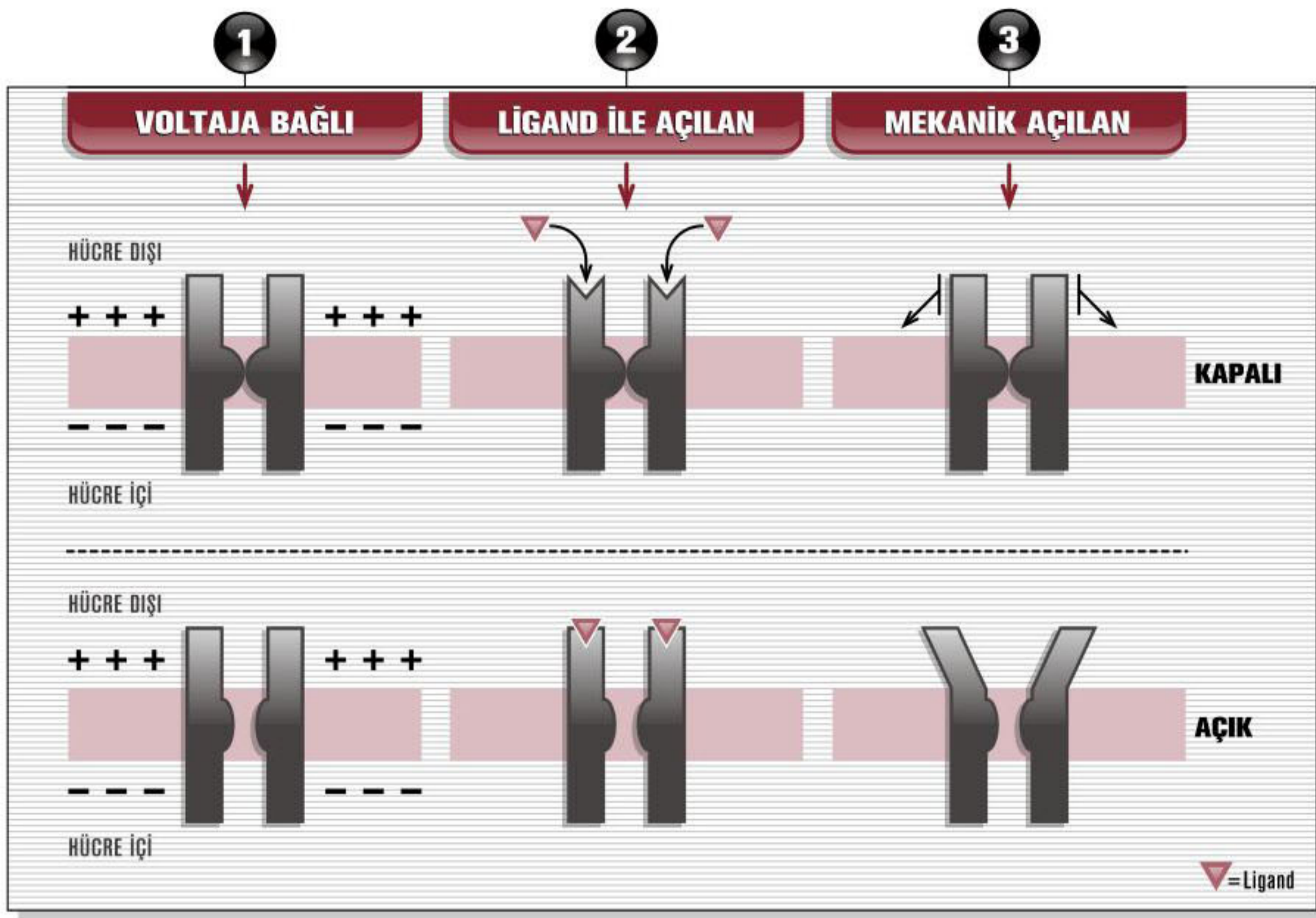
İyon kanalları hücre membranında yer alan **makro moleküler proteinlerdir**. Üç önemli özellikleri vardır;

1. Hücre içi ile hücre dışı arasında iyon geçişini düzenleyerek membran potansiyelinde hızlı bir değişikliğe yol açıp hücre haberleşmesini sağlarlar.
2. Her tip, kendine özgü iyonların geçişine izin verir.
3. Spesifik elektriksel, kimyasal veya mekanik sinyallerle açılır veya kapanırlar (Şekil).^{1, 3} Membran depolarizasyonu sonucu açılan kanallara voltaja bağlı kanallar denir. Geçirgen oldukları iyonların isimleri ile (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++}) anılırlar: Voltaja bağlı kalsiyum kanalı gibi. Nörotransmitterin bağlanması ile açılan kanallar ise liganda bağlı kanallardır ve asetilkolin, GABA, glutamat, glisin gibi nörotransmitterlerin subünitlerine bağlanmasıyla açılırlar. İyon kanallarının önemli bir bölümünü bu iki tip kanal oluşturur. Ayrıca gerilme, basınç gibi mekanik sinyallere, siklik nükleotidlere ve ikincil habercilere duyarlı iyon kanalları da vardır.^{1, 3}

Kanal hastalıklarının oluşması genetik, otoimmün, toksik, iyatrojenik kaynaklı olabilir.

Her kanalın ortasında iyon geçişinin olduğu bir gözenek vardır. Gözenegin etrafında subünitler yer alır. Her subüniti bir gen kodlar. Subünitleri oluşturan proteinlerdeki aminoasit diziliminin değişmesi kanalın geçirgenliğini etkileyeceğinden iyon alışverişinde bozukluk olacak ve hücre haberleşmesi aksayacaktır. İyon kanallarının çok çeşitli olması ve değişik dokulardaki farklı ekspresyonları çok geniş bir hastalıklar topluluğu oluşmasına neden olur. Aynı gendeki değişik mutasyonların farklı fenotipte hastalık oluşturmalarına **fenotipik heterojenite** denir. Voltaja bağlı sodyum kanalı genindeki farklı mutasyonlar sonucu hiperkalemik periyodik paralizi, hipokalemik periyodik paralizi, konjenital paramiyotoni veya potasyum artışı miyoklonisi gibi hastalıklar görülebilir. Farklı gen mutasyonlarının da aynı tip hastalığa yol açması da söz konusu olabilir. **Genotipik heterojenite** olarak adlandırılan bu duruma bir örnek hipokalemik periyodik paralizidir.^{4, 5}

Otoimmün miyastenia gravis hastalığında antikörlerin asetilkolin reseptörlerini bloke etmesi sonucu ligandın (asetilkolin) kanala bağlanması engellenir. Uyarıyı alamayan kanal açılmaz, iyon geçişi olmaz, kas membranında depolarizasyon ve repolarizasyon gerçekleşmeyeceği için kas kasılamaz ve bilinen kas güçsüzlüğü ortaya çıkar. →



Kullanılan bazı ilaçların etkisi kanallardaki iyon akımını etkileyerek olur. Bunun yanı sıra bazı ilaçların da iyon kanalları üzerine etkileri ilaç yan etkilerine neden olur.

Aritmi (uzun QT sendromu) ve periyodik paralizi gibi bazı kanal hastalıkları ataklar halinde seyrederken bazıları da kas hastalıkları, kistik fibroz gibi progresif ağır hastalıklardır. Periyodik paralizi, bazı epilepsi türleri, uzun QT sendromu, psödohipoaldosteronizm, epizodik ataksi, familyal hemiplejik migren, malign hipertermi, polikistik böbrek hastalığı, epizodik ataksi, benign familyal neonatal konvülsiyonlar, hiperinsülinemik hipoglisemi, Thomsen miyotonisi,

retinitis pigmentoza, kistik fibrozis, hiperekpleksia, konjenital miyastenik sendrom bugüne kadar belirlenmiş bazı kanal hastalıklarıdır.⁶

İyon kanallarındaki moleküllerin çok çeşitli olması, kanal bozukluğu ile oluşabilecek olası hastalık sayısını da arttırmaktadır. Gerek iyonun yapısı ve fonksiyonuna dönük, gerekse ilgili proteinlerle yeni teknikler kullanılarak yapılan araştırmalar kanal fonksiyonunun ve hastalıklarının daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır. Bu sayede gelecekte daha çok kanal hastalığı tanımlanacak, bazı hastalıkların fizyopatolojisi daha iyi anlaşılacak uygun tedavilerin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

REFERANSLAR

- 1 Robert A. Lenz, Louis J. Ptáček. Channelopathies: Episodic and electrical disorders of the nervous system. Online. Neurology in Clinical Practice online. 70: (1847-1850) <http://www.nicp.com/> [1 Kasım 2005]
- 2 Graves TD, Hanna MG. Neurological channelopathies. Postgrad Med J 2005; 81: 20-32.
- 3 Siegelbaum SA, Koester J. Ion Channels. Principles of Neural Science 4/e. Ed. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Mc Graw Hill com. International edition 2000 (105-123)
- 4 Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. J Clin Invest 2005; 115: 2000-2009
- 5 Kole PL, Bhosale S, Bhusari S, Kundu S, Kaushal S, Gunashekhran, Nagappa AN. Channelopathies: Better understanding of diseases. Thursday, April 10, 2003. <http://www.pharmabiz.com/article/detnews.asp?articleid=15142§ionid=46> [1 Kasım 2005]

- 6 Overview table of known channelopathies. Department of Applied Physiology, University of Ulm, 2005. http://physiologie.uni-ulm.de/channelopathies/pdf/overview_tabelle_channelopathies.pdf [1 Kasım 2005]