PRESBİAKUZİ VE SERBEST RADİKALLER

PRESBYCUSIS AND FREE RADICALS

Dr. Namık DELİBAŞ(*), Dr. Harun DOĞRU(**), Dr. Fehmi DÖNER(**), Dr. Orhan GEDİKLİ(**), Dr. Veysel TAHAN(*)

ÖZET: *Serbest radikaller birçok fizyolojik ve patolojik reaksiyon esnasında üretilen eşleşmemiş bir elektrona sahip reaktif moleküllerdir. Serbest radikallere bağlı toksite, aşırı üretim sonucu defans mekanizmasının yetersiz katması veya koruyucu mekanizmalardaki bir bozukluğa bağlı olarak üretici ve. koruyucu sistemler arasındaki dengenin bozulduğu durumlarda görülür. Serbest radikal hasarı özellikle yaşlılıkla ilgili hastalıklarda önemli rol oynayabilir. Biz bu çalışmada Presbiakuzili hastalarda serbest radikal aktivitesini araştırdık.* ***Bu*** *amaçla hasta grubunda eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ve serum ferritin, demir, bakır, çinko, ürik asit ve albumin düzeylerini ölçerek kontrol grubuyla karşılaştırdık. Sonuç olarak* ***SDO*** *ve demir değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulundu. Presbiakuzi gelişiminde serbest radikal hasarının rolü olabileceği kanaatine varıldı.*

Anahtar Sözcükler: *Presbiakuzi, serbest radikaller*

SUMMARY: *Free radicals are reactive molecules with an unpaired electron and they are produced through a variety of physiologic and pathologic processes. Toxicity associated with free radicals occurs under unbalanced conditions, either by excessive production of free radicals which overwhelms the defense or when the protective mechanisms are impaired. Free radical damages are considered to play an important role in diseases associated with aging. In this study, we investigated free radical activity in patients with presbycusis. For this purpose, erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity and blood levels of ferritin, iron, copper, zinc, urate and albumin were determined and compared to control group. it was found that SOD and iron values in two groups were significantly different. Our findings suggest that free radicals are involved in the pathogenesis of presbycusis.*

Key Words: *Presbycusis, free radicals*

GİRİŞ

Serbest radikal bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu bulunan bir müleküldir. Serbest radikalerden, mitokondri, endoplazmik retikulum veya diğer hücre elemanları antioksidan enzimlerle korunurlar (6). Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz serbest radikalerin toksik seviyeye ulaşmasına engel olurlar (10). SOD-süperoksit anyonunun dismutasyonu reaksiyonunu katalize eder.

$$2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

Fe, Cu, Zn gibi transisyon metalleri varlığında oluşan Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikaleri üretilebilir (2).

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + HO^{\cdot} + OH^-$$

Süperoksit radikali varlığında, transisyon metalleri Haber Weiss reaksiyonu katalizörleri olarak davranabilirler. Bu reaksiyonda da hidroksil radikaleri üretilir.

$$O_2^{\cdot -} + Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}\ O_2$$

$$Fe^{2+} + H^2O^2 \rightarrow Fe^{3+}\ OH^{\cdot} + OH^-$$

$$O_2^{\cdot -} + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH^{\cdot} + OH^-$$

Serbest radikaler vücutta birçok moleküle saldırır. Proteinler, membran lipidleri, nükleik asitler ve ekstrasellüler destek matriksi büyük risk altındadır (1). Membran kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek, lipid peroksitler oluşur. Lipid peroksidasyonu otokatalil olabilir ve tüm membran boyunca yayılabilir. Önlenmezse hücre ölümüne gidebilir (16). Serbest radikallerin başlattığı peroksidasyonun yaşlanmayla ilgili membran hasarında etkili olduğu ileri sürülmüştür. (9)

Yaşlılıkla serbest radikal hasarı artışı üzerinde durulmuştur. Yaşla SOD, Glutatyon transferaz ve Glutatyon redüktaz aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir (2). Bir yaşlılık hastalığı olan Alzheimer hastalığında da serbest radikal üretimi artışı ve antioksidan sistemlerin zayıfladığı gösterilmiştir (4, 8).

Biz bu çalışmamızda bir yaşlılık hastalığı olan Presbiakuzi'de serbest radikal aktivitesini araştırdık. Bu maksatla Presbiakuzi edilen hastalarda eritrosit SOD aktivitesi ve serum ferritin, demir, bakır, çinko ile intioksidan etkileri olan ürik asit ve albumin düzeylerini ölçerek kontrol grubu ile karşılaştırdık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma SDÜ Tıp Fakültesi KBB Polikliniğine başvuran ve Presbiakuzi tanısı konan 27 hasta ile, 28 kişilik kontrol grubu üzerinde yapıldı. Çalışmaya alınan bütün olgulara, KBB Anabilin Dalı odyoloji laboratuvarı pürton odiyometrisi ile işitme testleri, impedansmetre ile akustik refleks eşikleri ve timpanogramlar yapıldı. ISO-1985 standardına göre 25 dB normal işitme eşiği için sınır kabul edildi. Supraliminier testlerden Tone Decay testi yapıldı.

* SDÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, ISPARTA
** SDÜ Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları ABD, ISPARTA

Kooperasyon sağlanamayan, başka bir sebebe bağlı işitme kaybı olan, sistemik hastalığı (Diabetes mellitus, aterosklerotik hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar gibi) olanlar ve vitamin-mineral türü ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu herhangi bir KBB patolojisi ve sistemik hastalığı bulunmayan normal kişilerden oluşturuldu. Hiçbir olguda demir eksikliği anemisi yoktu.

Biyokimyasal çalışmalar için venöz kan örnekleri, kullanılmamış kapaklı polistren tüplere alındı. Bir miktar kan SOD çalışması için heparinli tüplere aktarıldı. Eser element ölçümleri için serumlar, kullanılmamış kapaklı tüplere aktarıldı. Tüpler derin dondurucuda - 20 °C'de saklanarak gruplar halinde çalışıldı.

SOD aktivitesi ölçümleri Randox Labratories Ltd'nin ransod kitiyle (Çat no: SD 125) çalışıldı. Demir , bakır ve çinko ölçümleri bir atomik absorbsiyon cihazında, serumlar %1'lik nitrik asitle sulandırılarak çalışıldı. Herbir parametre için standart solüsyonlarla kalibrasyon grafiği çizilerek, numune değerler grafikten bulundu. Ferritin ölçümleri, "Enzyme linked fluorescent assay" yöntemiyle bir analizörde çalışıldı. Albumin ve ürik asit düzeyleri ölçümü otoanalizörde çalışıldı.

İstatistiksel analiz için Student's t testi, korelasyon ve rgresyon analiz testleri uygulandı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve işitme eşiği ortalama Tablo l'de sunulmuştur. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Hasta grubunda 13 kadın 14 erkek, kontrol grubunda 14 kadın 14 erkek vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması 66.07 + 10.9 yıl (50-85 yıl arasında), kontrol grubunun yaş ortalaması 68.2 ± 9.6 yıl (52-88) idi.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun yaşlarının karşılaştırılması.

	Yaş (yıl) ort±SD	İşitme eşiği ortalamaları (dB) ort ± SD			
		Sağ HY	Sağ KY	Sol HY	Sol KY
Presbiakuzi n: 27	66.0 ± 10.9	34.2 ± 9.8	28.3 ± 8.5	33.8 7.6	28.6 ± 9.3
Kontrol n: 28	68.2 ± 9.6	16.2 ± 3.2	12.1 ± 4.6	15.8 ± 6.1	11.9 ± 4.3
	p> 0.05	p< 0.05	p< 0.05	p< 0.05	p< 0.05

HY: Hava yolu, KY: Kemik yolu

SOD aktivitesi, hasta grubunda kontrol grubuna göre

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

	Ürik asit ort±sem %mg	Albumin ort±sem %	SOD ort±sem U/gHb	Zn ort±sem µg/dL	Cu ort±sem µg/dL	Fe ort±sem µg/dL	Ferritin ort±sem g/mL
Presibiakuzi	5.07±0.27	4.9±0.17	2268±153	59±3.02	78.6±2.29	103±5.8	117±94
Kontrol n:28	4.98±0.28	4.73±0.17	3070±144	55.9±2.14	78.6±2.63	90.3±5.45	92.5±23
	t:0.242 ad	t:0.86 ad	t:3.801 p<0.01	t:0.873 ad	t:0.003 ad	t:1.68 p<0.05	t:0.83 ad

sem: Standart error of mean

ad: Anlamlı değil.

Albumin, ürik asit, çinko, bakır ve ferritin düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2).

Ölçülen parametrelerin karşılaştırılamasında SOD aktivitesiyle Fe düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu (r: -0.577, p: 0.001, F: 12.528.) görüldü. Tablo 3'de hasta grubuna ait korelasyon katsayıları matriksi gösterilmiştir.

Tablo 3: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler arası korelasyon katsayıları matriksi.

	yaş	ürik asit	albumin	SOD	Zn	Cu	Fe	Ferritin
yaş	1.000							
ürik asit	2.281	1.000						
albumin	0.405	0.734	1.000					
SOD	0.103	0.87	0.415	1.000				
Zn	– 0.255	– 0.444	– 0.409	– 0.607	1.000			
Cu	– 0.220	– 0.137	– 0.097	0.185	0.053	1.000		
Fe	0.094	0.107	– 0.053	– 0.577	0.392	– 0.153	1.000	
Ferritin	0.121	0.117	0.129	0.131	– 0.311	– 0.385	0.100	1.000

Hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark gösteren parametreler, cinsiyete göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında, iki grrk bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4: Biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	SOD (U/gHB) ort ± sem	Fe (µg/ dL) ort ± sem
Erkek n:27	2569 ±177	103 ± 6.04
Kadın n: 28	2779 ± 156	90 ± 5.29
	t: 0.885 p: ad	t: 1.560 p: ad

ad: anlamlı değil

TARTIŞMA VE SONUÇ

Presbiakuzi yaşlılıkta ortaya çıkan ilerleyici, çift taraflı, simetrik, sensorinöral işitme kaybıdır. Sebebi kesin bilinmemekle birlikte, uç organ atrofisi, nöral dejenerasyon, stria vaskülarisde aterosklerotik değişikliklere bağlanmıştır. Serbest radikallerin gerek nöron harabiyetine gerekse aterosklerotik değişimlere yol açtığına dair birçok çalışma vardır (l, 6, 7, 12, 17). Oksidatif hasara karşı defans sistemlerinde yaşa bağlı olarak zayıflama olduğu ileri sürülmüştür. (4, 5, 13, 14, 15, 17); yaşla SOD aktivitesinin negatif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (2). Diğer çalışmalar ve bizim çalışmamız, Presblakuzinin patogenezinde serbest radikal hasarı ve oksidatif hasara karşı defans sistemlerindeki zayıflamanın rol aldığını düşündüren bulgular vermektedir.

Bu çalışmada, Presbiakuzi'li grupta SOD ve demir düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulundu. Aynı zamanda aralarında negatif bir korelasyon vardı. SOD süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve rnoleküler aksijene dismıutasyonunu katalize ettiğinden, SOD süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalize ettiğinden, SOD aktivitesinin azaldığı durumlarda süperoksit anyonu düzeyi artar. Süperoksit anyonu indirgeyici bir ajan olarak etki ederek, depo proteini olan ferritinden demir mobilize edebilir (16). Bizim çalışmamızda Presbiakuzi grubunda SOD aktivitesinin düşük çıkması ve demir düzeylerinin yüksek bulunması süperoksit anyonu artışıyla, ferritinden demir salımına yol açabileceğini düşündürdü. Böylece süperoksit anyonu, katalitik demiri artırarak, lipid peroksidasyonu ve Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları için demiri hazır hale getirmiş olur. Buda bir yandan Fenton reaksiyonu ile hidroksil radikali üretimine yol açarken, diğer taraftan lipid peroksidasyonu yoluyla hasarlara sebep olabilecektir, Lipid peroksidasyonunun membran lipidlerine etkisiyle membran fonksiyon ve yapısı bozulur. Süperoksit anyonu lipid hidroperoksitlerle reaksiyona girerek, yeni radikal reaksiyonları başlatılabilir. Demir gibi bir transisyon metali olan bakırda hidroksil radikali üreten reaksiyonlarda önemlidir. Ancak Cu düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Ürik asit ve albumin antioksidan kabul edilirler. Serbest radikal toplayıcısıdırlar, Fe ve Cu bağlayabilirler. Bizim çalışmamızda ürik asit ve albumin düzeyleri hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık göstermedi. Benzer şekilde demir depolayan ferritin ve SOD'nin yapısına giren ve antioksidan etki gösteren Zn düzeylerinde de iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Özetleyecek olursak; Presbiakuzili hastalarda SOD aktivitesinin düşmesi süperoksit radikali düzeylerini artıracak, ayrıca mobilize edilen demirle birlikte süperoksit anyonu daha toksik olan hidroksil radikali üretimine yol açacak ve bu şekilde denge serbest radikal üretimi artışı yönüne kayacaktır. Yine demir, lipid peroksidasyon reaksiyonlarında rol aldığından serbest radikal toksitesine katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları, Presbiakuzi'de serbest radikal hasarının, hastalığın herhangi bir aşamasında rol alabileceğini düşündürmektedir.

Yazışma Adresi: Dr. Namık DELİBAŞ
SDÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD ISPARTA

KAYNAKLAR

1. BAST A, GORIS RJA. Oxidative stress. Biochemistry and human disease. Pharbm Weekbl. 1989; 11 (6): 199-206.
2. CEBALLOS PI, TRIVIER JM, NICOLE A, et al. Age correlated modifications of copper-zine sıiperoxide dismutase and glutathione-relatid enzyme activities in human erythrocy-tes. Clin Chem. 1992; 38 (I): 66-70.
3. ELSTNER EF. Oxygen radicals- Bıochemical basis for their efficacy. Klin Wochenschr. 1991; 69: 949-56.
4. FRIEDL1CH AL, BUTCHER LL. Involvement of free oxygen radicals in beta-amyloidosis: an hypothesis. Neurobiology of Aging. 1994; 15(4): 443-55.
5. GREENSTOCK CL. Radiation and aging: free radical damage, biological response and possible antioxidant intervention. Medical Hyptoheses. 1993; 41(5): 473-82.
6. GROAT H. Reactive oxygen species in tissue injury. Hepato-Gastroenterology. 1994; 41 (4): 328-32.
7. HALLIVVELL B. Free radicals and antioxidants: a personal view. Nutrition Reviews. 1994; 52 (8): 253-65.
8. HIGAMI Y, SHIMOKOWA I, OKIMOTO T, et al. Vulnerability to oxygen radicals is more important than impaired repair in hepatocytic deoxyrbonucleic acid damage in aging. Lab Invest. 1994; 71(5): 650-6.
9. JESBERGER JA. Oxygen radicals and brain dysfunction. Intern J Neuroscience. 1991; 57: 1-17.
10. KEHRER JP, LUND LG. Cellıılar reducing equivalents and oxidative stress. Free Rad Biol Med. 1994; 17(1): 65-75.
11. LOHR JB. Oxygen radicals and neuropsychiatrics illness. Arch Gen Psychiatry. I991;48: 1097-1106.

12. MORÜOKA H, HIROTSUNE N, WANI T etal. Histochemical demonstration of free radicals in ischemic brain edema and protective effects of human recombinant superoxide dismutase on isvchemic neııronal damage. Acta Neurochirurgica. 1994; 6ü: 307-9.

13. NOHL H. Involvement of free radicals in aging: a eosequence or cause of senescence. British Medical Bulletiı. 1993; 49(3): 653-67.

14. OHIA SE, BAGCHI M, STOHS SJ. Age-related oxidative damage in Long-Evans rat retina. Research Communications in Molecular Pathology & Pharmacology. 1994; 85(1): 21-33.

15. PACIFICI RE, DAVIES KJ. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free radical theory of aging revisited. Gerontology. 1991; 37 (1-3): 166- 80.

16. SATISH KS, NASEEM HA, SIGI L. The effect of oxidants on biomebranes and cellular metabolism. Mol Cell Biochem. 1989;91:149-57.

17. WARD J. Free radicals, antioksidants and preventive geriatrics. AııstraliaııFamüyPhysıcian. 1994; 23(7): 1297-301.