

Bilişsel Değişiklikler ile Serbest Radikal ve Oksidatif Savunma Mekanizmaları Arasındaki İlişki

Hasan HERKEN*, A. Muhtar TİFTİK**, Nazmiye KAYA***, Seyfullah HALILOĞLU****, Cemalettin DAĞLAR*****, Yavuz GEDERET*****

ÖZET

Bu çalışmada bilişsel bozulma ile lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) serbest radikaller ve oksidatif savunma düzenekleri arası ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Huzurevinde yaşayan toplam 43 yaşlı (56-97 yaş) üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, olguların bilişsel fonksiyonları mini mental durum muayenesi (mini mental state examination=MMSE), Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (Hamilton depression rating scale=HDRS) ve kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Brief psychiatric rating scale=BPRS) ile yapıldı. Psikiyatrik görüşme sonucu DSM IV'e göre tanı konuldu. Olgular DSM IV kriterlerine göre demans tanısı almayan ve MMSE puanları 24 ve daha yukarı olanlar hafif bilişsel bozukluk (grup 1, n=20), demans tanısı alan MMSE puanları 23 ve daha düşük olanlar da ağır bilişsel bozukluk (grup 2, n=23) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta GSH-Px, SOD, GSH, MDA, Vitamin A, Vitamin C, Fe, TDBK (Total demir bağlama kapasitesi), Cu ve Zn düzeyleri ölçüldü. Ölçülen antioksidan enzimlerden GSH-Px düzeylerinde gruplar arası bir farklılığa rastlanmazken 2. grubun (ağır bilişsel bozukluk) SOD düzeyi istatistiksel açıdan önemli oranda ($p<0.001$) düşük bulundu. SOD düzeyine benzer şekilde 2. grubun GSH düzeyi de 1. gruptan anlamlı düşüklük gösterdi ($p<0.001$). Serbest radikallerden MDA düzeyleri arasında yapılan değerlendirmede 2. grubun MDA düzeyinin ise 1. gruptan $p<0.001$ oranında anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Plazma vitamin C ve TDBK düzeyleri yönünde yapılan değerlendirmede her iki grup arasında $p=0.05$ düzeyinde bir ilişki tespit edilebilirken, Vitamin A, Fe, Cu ve Zn düzeyleri yönünden istatistiksel açıdan bir ilişki saptanmadı. Ağır bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda SOD (Superoksit dismutaz) ve GSH düzeylerindeki önemli düşüklük ve MDA seviyelerinde de önemli artış tespit edilmiş olması, serbest radikal ve antioksidan savunma sisteminin yaşlılıktaki değişik patolojik bozukluklarla ilişkili olabileceği ve özellikle nörolojik-psikotik bozuklukların ortaya çıkışında anahtar rol oynayabileceği kanaatine varıldı. Sigara ve alkol kullanımı da serbest radikal oluşumunu hızlandırması yönüyle bu tabloyu daha da kötüleştirilebileceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Serbest radikaller, antioksidan savunma sistemi, bilişsel bozulma

Düşünen Adam; 1999, 12 (4): 16-22

SUMMARY

In this study we aimed to examine the relationship between the product of lipid peroxidation which was called MDA (malondialdehyde) and free radicals and oxidative defence mechanisms in cognitive disorders. This study was performed on 43 old people (aged 56-97 years) living in the elderly care units and cognitive functions of the cases were measured by MMSE (mini mental state examination), HDRS (Hamilton depression rating scale) and BPRS (Brief psychiatric rating scale). Psychiatric interview was carried out with the cases, and the diagnoses were decided according to the DSM IV. All the cases were clasified in to two groups, as mild cognitive disorder group which was having 24 or higher MMSE points and not meeting dementia criteria (group 1, n=20) and the

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

severe cognitive disorder group having 23 or lower MMSE points and meeting dementia criteria (group 2, n=23). Blood samples were collected from both of the groups, and in these samples the GSH-Px, SOD, GSH, MDA, vitamin A, vitamin C, Fe, TIBC, Fe, Cu and Zn levels were measured. While there was no statistically significant difference at the GSH-Px levels between the two groups, the SOD and GSH levels of the group 2 were found significantly lower ($p<0.001$). The MDA levels of group 2 were also determined significantly higher compared to group 1 ($p<0.001$). There was no relation determined between both groups related to vitamin A, Fe, Cu and Zn levels, while a statistical relation was found between the groups related to vitamin C and TIBC at the level of $p<0.05$. On the account of low SOD (Superokside dismutase) and GSH and high MDA levels determined in old people having severe cognitive disorder, it was concluded that free radicals and antioxidant defans system may be related to different pathological disorders in elderly and also may play a key role in especially neurological-psychotic disorders. It was thought that smoking cigarette and using alcohol may contribute to the occurrence of this situation by raising free radical levels.

Key words: Free radicals, antioxidant defans system, cognitive disorders

GİRİŞ

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya fazla sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan güçlü reaktif metabolitlerdir, fizyolojik metabolizmada sentezlenemedikleri gibi eksojen olarak da alınabilirler. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi moleküller serbest radikallere örnek olarak verilebilirler (1,2).

Enerji metabolizmasında ürün olarak şekillenebilenleri gibi fagositozu takiben bakterisid amaçlı olarak da sentezlenebilirler. Elektron transport zincirinde moleküler oksijene tek elektron transferiyle oluşan süperoksit anyonu, süperoksit dismutaz (SOD) katalizörlüğünde hidrojen perokside, bu da katalaz ve selenoenzim olan Glutasyon peroksidad (GSH-Px) katalizörlüğünde suya redüklenerek detoksifiye edilir (3).

Yetersiz beslenme, stres, sigara vb. durumlarda serbest radikal üretiminde, antioksidan savunma sistemini aşan bir üretim artışı neticesinde veya antioksidan sistemdeki aktivite azalması nedeniyle serbest radikallerin zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlar. Serbest radikallerin hücre membran yapı ve fonksiyonlarındaki bozukluklardan başlamak üzere kanser oluşumuna kadar uzanan bir dizi patolojik bozuklukların ve hastalıkların ortaya çıkışında rol aldıkları yapılan birçok çalışmayla bugün için bilinmektedir (4-9).

Serbest radikallerin, membran fosfolipidleri, proteinler, DNA ve karbonhidratlar gibi birçok basit ve kompleks molekül üzerinde gösterdikleri etkiyle (1,2), yapı ve fonksiyonlarında değişimlere neden olduğu ve buna bağlı olarak da başta beyin dokusu olmak üzere birçok doku ve hücrelerde fonksiyon kayıp ve bozukluklarının oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir (1,4,8).

Serbest radikallerin zararlı etkisine karşı organizmadaki koruyucu sisteme antioksidan savunma sistemi adı verilir. Endojen-eksojen, enzimatik-enzimatik olmayan şekilde değişik sınıflandırmalara tabi tutulabilen antioksidan sistem sağlıklı şartlarda serbest radikal üretimine denge halinde bulunur. Stres, yaşlılık, beslenme bozukluğu, sigara gibi birçok faktörün etkisi altında serbest radikal üretimindeki artış ve/veya antioksidan sistem aktivitesindeki azalma sonucu zararlı etkiler ortaya çıkar (4,6,9).

Superoksit anyonunun detoksifikasyonunu katalize eden süperoksit dismutaz (SOD), hidrojen peroksidin suya redüklenmesini katalize eden katalaz ve selenoenzim olan glutasyon peroksidad enzimlerini enzimatik sisteme, A, C ve E gibi vitaminler ve glutasyon (GSH) gibi tripeptidler ve nonenzimatik antioksidan sisteme örnek olarak verilebilir (1,2,8).

Yaşlılık, dengesiz beslenme, stres gibi faktörler değişik yollarla organizmanın serbest radikallerin etkisine maruz kalmasını yükseltebilir. Yaşlı insanlarda en sık görülen mental bozukluklar depresyon, kognitif bozukluklar ve psikotik belirtilerdir (10,11). Yaşlanmada mitokondri metabolizması üzerine bir değerlendirmede üretilen süperoksit anyonunca gerçekleşen moleküler dejenerasyonla Parkinson ve Alzheimer hastalığı arasında ilişkiyi dile getirmiştir.

Serbest radikal etkisiyle nöron aktivitesi, gelişimi ve sinyal iletiminde fonksiyon kayıpları ve hücre ölümleri şekillenmesi sinir sisteminde belirgin şekilde kendini gösterir (8). Bu bilgiler serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi ile depresif ve psikotik belirtiler arasında önemli bir ilişki olabileceği ihtimalini de düşündürmektedir (3,4,12). Bu nedenle yapılan çalışmada bilişsel bozulma ile serbest radikaller ve oksidatif savunma düzenekleri arası ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Konya Huzurevi'nde yaşayan, yaşları 56-97 arasında değişen toplam 43 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için hasta, hasta yakınları ve huzurevi yetkililerinden izin alındı. Olguların dosya kayıtları değerlendirildi, huzurevi doktoru ve sağlık personelinin gerekli bilgileri alındı. Psikiyatrik görüşme sonucu DSM IV kriterlerine göre tanı konuldu (13).

Yapılan değerlendirmede vitamin-mineral türü ilaç kullananlar, sorulara yanıt veremeyecek kadar bilişsel bozukluğu olanlar, mental retardasyon ile şizofreni ve diğer psikoz tanısı konanlar, antipsikotik ve antidepresan ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Olguların bilişsel fonksiyonları mini mental durum muayenesi (mini mental state examination-MMSE) (14) Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (Hamilton depression rating scale=HDRS) (15) ve kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Brief psychiatric rating scale=BPRS) (16) ile yapıldı. HDRS ve BPRS ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak amacıyla kullanıldı.

Olgular DSM IV kriterlerine göre demans tanısı almayan MMSE puanları 24 ve daha yukarı olanlar hafif bilişsel bozukluk (grup 1), demans tanısı alan ve MMSE puanları 23 ve daha düşük olanlar da ağır bilişsel bozukluk (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı (4,17).

Bu kriterlere göre 1. grup, yaşları 56-97 arasında değişen 14 erkek ve 6 kadın olmak üzere toplam 20 kişi, 2. grup ise yaşları 65-97 arasında değişen 10 erkek ve 13 kadın olmak üzere toplam 23 kişiden oluştu.

Kan alımı ve analizler;

Gruplandırmayı takiben bütün bireylerden heparinize enjektörlerle sabah açlık kanları birer kez alınarak laboratuara ulaştırıldı. Alınan kan örneklerinden eritrosit GSH-Px ve SOD düzeyleri Randox (Randox laboratories Ltd, UK) test kitleri kullanılarak teknikon otoanalizde ölçüldü.

Eritrosit GSH düzeyleri Burtis'in (18) metoduna göre, plazma MDA düzeyleri de Ohkawa'nın (19) bildirdiği metoda göre spektrofotometrik olarak belirlendi. Plazma vitamin C düzeyleri Haag'nin (20) bildirdiği dinitrofenolnifenilhidrazin metoduyla spektrofotometrik olarak vitamin A düzeyleri ise Miller ve ark. (21,22) metoduna göre yüksek performans likit kromatografik olarak ölçüldü.

Plazma Cu ve Zn düzeyleri anatomik absorpsiyon spektrofotometresinde, Fe ve TDBK düzeyleri Nitroso-PSAP metoduna göre kolorimetrik olarak ölçüldü. Elde edilen verilerin varyans, korelasyon, Student-t testi ve regresyon analizleri minitab paket programıyla yapıldı.

BULGULAR

Ölçülen parametrelerde gruplar arası farklılık, cinsiyet, sigara ve alkolün etkisinin sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. Yaş ile ölçülen parametreler arası ilişkiler Tablo 2'de, parametreler arası korelasyonlar ise Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur.

Tablo 1'de incelenen özelliklerden SOD, GSH ve MDA düzeylerinin 2. grupta istatistiksel açıdan $p < 0.001$ düzeyinde önemli oranda düşük kaldığı tespit edilmiştir. Vit C ve TDBK düzeyleri ise önemli bir değişkenlik göstermiştir ($p = 0.05$).

Cinsiyet farklılığının incelenen parametrelerden sadece Fe ve TDBK üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. Sigara ve alkolün etkisi incelendiğinde ise antioksidan sistem ve serbest radikal düzeyleri üzerine olumsuz etki ettiği tespit edilmiştir.

İncelenen parametrelere yaşın etkisinin değerlendirildiği Tablo 2'de sadece vitamin A düzeylerinin yaşla direkt bir bağlantısı tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 1. Hafif (1. grup) ve ağır (2. grup) bilişsel yetersizliği olan yaşlılarda ölçülen parametrelerin ortalama değerleri, varyans analizi ve T testi sonuçları

Gruplar	n	GSH-Px (U/gHb)	SOD (U/gHb)	GSH (mM)	MDA (µmol/ml)	Vit-C (mg/dl)	Vit-A (µg/dl)	Fe (µg/dl)	TDBK (µg/dl)	Cu (µmol/dl)	Zn (µg/dl)
1. grup	20	247.88±61.63	3083.3±1100.9	1.75±0.48	6.20±1.04	0.84±24.2	85.2±24.2	16.0±6.4	213.1±67.8	8.3±4.3	20.3±5.5
2. grup	23	242.45±49.18	1390.3±425.5	0.76±0.37	8.09±1.60	81.5±26.8	81.5±26.8	15.5±7.4	258.1±77.1	8.3±4.4	19.9±5.1
T		0.32	6.82***	7.67***	4.50***	0.47	0.47	0.06	2.01	0.01	0.25
Cinsiyet											
Kadın	19	249.58±64.14	2120.9±1354.9	1.13±0.77	7.42±1.71	79.3±23.8	79.3±23.8	13.6±7.6	270.8±87.1	8.3±4.5	21.7±4.4
Erkek	24	241.34±47.05	2222.7±1032.5	1.29±0.55	7.05±1.63	86.4±26.7	86.4±26.7	17.5±5.9	210.5±53.3	8.3±4.3	18.7±5.6
T		0.49	0.28	0.75	0.72	0.91	0.91	1.94#	2.81**	0.00	1.90
Sigara											
İçmeyen	20	256.67±62.07	2188.1±1414.1	1.13±0.76	7.46±1.58	81.5±27.2	81.5±27.2	13.5±7.1	253.2±89.8	8.4±4.1	21.6±4.3
İçen	12	223.99±40.85	1684.9±771.6	1.05±0.57	7.53±2.05	87.3±25.4	87.3±25.4	18.9±6.2	224.8±63.1	9.4±4.8	17.4±3.4
Bırakan	11	246.62±51.08	2696.4±851.6	1.57±0.38	6.41±1.09	82.1±23.7	82.1±23.7	16.6±6.3	221.6	7.0±4.3	20.0±7.2
F		1.37	2.27	2.29	1.81	0.28	0.20	2.62	0.84	0.90	2.40
Alkol											
İçmeyen	33	245.37±57.22	2175.7±1160.4	1.23±0.67	7.15±1.64b	84.3±26.0	84.3±26.0	14.7±6.2	245.3±79.1	8.3±4.4	20.2±4.3
İçen	2	244.05±11.67	1057.1±311.6	0.76±0.07	10.3±0.2a	67.5±3.2	67.5±3.2	67.5±3.2	258.0±11.3	10.2±4.4	15.0±1.1
Bırakan	8	243.59±54.45	2466.1±1271.2	1.28±0.68	6.68±1.04b	83.0±26.7	83.0±26.7	19.8±5.9	198.5±59.1	8.0±4.6	20.6±8.3
F		0.00	1.17	0.52	4.72*	0.40	0.40	0.40	1.34	0.21	0.99

*p<0.5, **p<0.01, ***p<0.001, #p=0.05.

Tablo 2. Yaştaki bir birim değişime karşı ölçülen parametrelerdeki değişim oranları (regresyon analizi)

		F	P
GSH-Px	+0.443±0.97	0.21	0.653
SOD	+18.9±20.78	0.83	0.368
GSH	+0.004±0.012	0.10	0.754
GSH-Hb	-0.00±0.001	0.00	0.998
MDA	+0.009±0.0296	0.10	0.755
Vit-C	-0.009±0.005	2.94	0.094
Vit-A	+1.01±0.43	5.54*	0.023
Fe	+0.042±0.123	0.12	0.735
TDBK	-1.75±1.325	1.74	0.194
Cu	+0.144±0.0742	3.76	0.059
Zn	+0.160±0.091	3.10	0.086

*p<0.05

Tablo 3 ve 4'de 1. ve 2. grupta ölçülen parametrelerin korelasyon testleri özetlenmiş olup, her iki grupta da GSH düzeylerinin antioksidan enzimlerle po-

Tablo 3. Birinci grupta ölçülen parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

	SOD	GSH	MDA	Vit-C	Vit-A	Fe	TDBK	Cu	Zn
GSH-Px	0.830**	0.752**	-0.213	0.125	0.105	-0.440**	0.071	-0.064	0.382
SOD		0.712**	-0.177	0.263	0.043	-0.530**	0.094	-0.131	0.287
GSH			-0.164	0.301	-0.191	-0.292	0.058	-0.041	0.216
MDA				0.025	-0.289	0.072	-0.171	0.656**	0.057
Vit-C					-0.342	0.013	0.212	0.083	-0.133
Vit-A						-0.148	0.057	*0.03	0.107
Fe							-0.498	0.072	0.038
TDBK								0.133	-0.361
Cu									0.079

*p<0.05, **p<0.01.

zitif yönde önemli korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir (p<0.01). Bunların haricinde 1. grupta bakır ile MDA düzeyleri arasında (p<0.01), 2. grupta da Zn ile Fe arasında p<0.05 düzeyinde önemli korelasyon tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Hafif bilişsel bozukluğa sahip 1. grup ile ağır bilişsel bozukluğu bulunan 2. grubun GSH-Px düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmazken 2. grubun SOD düzeyinin 1. gruptan önemli oranda (p<0.001) düşük bulunması (Tablo 1), Delibaş ve ark. (4) kognitif durum yetersizliğiyle ilgili yaptıkları çalışmada SOD aktivite düzeyi ile sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Alzheimer hastalığında SOD aktivitesinde önemli oranda düşmeler olduğu hak-

Tablo 4. İkinci grupta ölçülen parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

	SOD	GSH	MDA	Vit-C	Vit-A	Fe	TDBK	Cu	Zn
GSH-Px	0.153	0.468**	0.222	-0.142	-0.402	-0.206	0.154	0.457*	-0.092
SOD		0.612**	-0.190	-0.214	-0.002	-0.520	0.355	0.132	0.182
GSH			-0.155	-0.055	-0.270	-0.297	0.212	0.214	-0.134
MDA				0.135	0.087	-0.234	0.295	0.386	0.130
Vit-C					0.069	-0.158	0.374	-0.104	0.136
Vit-A						0.067	-0.132	-0.086	0.331
Fe							-0.836	0.302	0.410*
TDBK								0.141	0.328
Cu									0.234

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

kındaki bir araştırma sonucu da SOD ile ilgili bulgumuzla örtüşmektedir (23).

Demans, epilepsi ve Parkinson gibi hastalıklarda SOD aktivitesinin düşük bulunması araştırmacıları (24) antioksidan savunma sistemindeki dengesizliklere bağlı bu tip hastalıkların gelişebileceği yorumuna götürmüş olup, bu yorum elde ettiğimiz bulgulara göre ağır bilişsel yetersizlik gelişimine de ışık tutabilecek niteliktedir. Ihara ve ark. (25) SOD aktivitesi azlığında oksidatif stresin beyin dokusu dejenerasyonunda önemli bir yer tutabileceğini bildirmişlerdir.

Her iki antioksidan enzimden birinin (SOD) düzeyindeki önemli farklılığa karşın diğerinin (GSH-Px) düzeylerinin her iki grupta benzer kalmasını izahı yapılamamıştır. GSH-Px enzim aktivitesinin selenyumla ilişkilidir ve aralarında iyi bir korelasyon vardır. Araştırmada selenyum düzeylerinin incelenmemiş olması da ileri yorumlamalara izin vermemektedir.

SOD'a benzer şekilde 2. grubun GSH düzeyi 1. gruptan istatistiksel açıdan önemli oranda ($p < 0.001$) düşük, MDA düzeyi de ($p < 0.001$) düzeyinde yüksek olarak bulunması 2. grupta antioksidan sistemde azalma ve serbest radikallerin düzeyinde de artışın göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Oksidatif strese bağlı membran lipid bariyerlerinde dejenerasyonların şekillenmesi ve yaşlılık dahil birçok patolojik bozukluk serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemiyle ilgilidir (3,11,26,27). İki arasındaki dengenin kaybolmasından (serbest radikal üretimindeki artış ve/veya antioksidan sistem düzeyinde azalma) kaynaklanan diğer bozukluklar

yanısıra, nöronlarda dejenerasyon ve nekrotik hücre ölümleri (26,28), beyin dokusuyla ilişkili birçok patolojik bozukluğun temelinde yer alır. Birçok araştırmacı (25-31) benzer şekilde serbest radikallerle Alzheimer, demans, Parkinson gibi hastalıklar arasında ilişki kurmuşlardır.

Mahadik ve Mukharjee (8) de şizofreninin patofizyolojisinde ve bilişsel bozulmalarında serbest radikallere dikkat çekmektedir. Knollema ve ark. (32), GSH-redüktaz üzerinde yaptıkları immünolojik çalışmalarda bu enzimin beyinin farklı bölgelerinde farklı konsantrasyonlarda yoğunlaştığını, dolayısıyla serbest radikal etkisine beyin dokusunun farklı bölgelerinin değişik tepkiler verebileceğini bildirmişlerdir.

İkinci grupta SOD ve GSH düzeylerinin önemli oranda düşük ve MDA düzeyinin de $P < 0.001$ düzeyinde yüksek olması (Tablo 1) yukarıda bahsedilen bütün sonuçlarla benzerlik göstermiştir. Bu durum ağır bilişsel bozukluk ile antioksidan savunma sistemi düzeyindeki düşüklük ve/veya serbest radikal düzeyindeki artış arasındaki ilişkinin de göstergesi olarak değerlendirilebilir. Elde edilen sonuçlar araştırmacıların yaşlılarda depresyon, kognitif ve psikotik bozuklukların en sık görülen mental bozukluklar olduğu (10,33) ve bu tip hastalıklarla antioksidan sistem ve serbest radikaller arasında ilişkiler olduğu sonuçlarıyla da benzerlik göstermiştir (3,12).

Nonenzimatik savunma sistemine GSH'a ilaveten A, E ve C gibi vitaminlerde örnek olarak gösterilir (1,2). Çalışmada 2. grubun plazma vitamin A ve C düzeyleri 1. gruptan önemsiz düzeyde düşük kaldığı, bu düşüklüğün vitamin C için yapılan istatistiksel hesaplamada $p = 0.05$ düzeyinde olduğu tespit edil-

miştir. Bu durum vitamin A ve C'nin ağır bilişsel bozukluklarda SOD ve GSH kadar üst düzeyde ilişkiye sahip olmadığını göstermekle beraber, yaşlılıkta nonenzimatik antioksidan sistemin önemini de düşündürmektedir.

Fe, TDBK, Cu ve Zn düzeylerinin incelemesinde 2. grupta Fe ve Zn ortalama düzeylerinin önemsiz oranda düşük kaldığı, Cu düzeylerinin değişmediği, TDBK ortalamasının ise $p=0.05$ düzeyinde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Snaedal ve ark. (23) yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığında plazma Cu düzeylerinde önemli bir değişikliğin olmadığı sonucu bulgularımızla benzerlik göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada (4) ağır bilişsel bozuklukta plazma Fe düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu bilgisiyle sonuçlarımız uyumlu değilken, aynı araştırmacıların Cu ve Zn yönünden gruplar arasında fark bulamadıkları bilgisi ile sonuçlarımızla uyumludur.

Cuajungco ve Lees (34), çinkonun önemli depo bölgesinin beyin dokusu, özellikle snaptik veziküller olduğunu, beyinde çinko metabolizmasının bir seri transport proteinlerce regüle edildiğini ve çinkonun nörotransmitter reseptörleriyle ilişkili olduğunu bildirmişler, patolojik durumlarda çinkonun ekstrasellüler düzeyinin toksik seviyeye ulaşabileceğini, nöronal ölümler de dahil olmak üzere oksidatif streslerde çinko düzeyindeki değişikliklerin nörolojik hastalıklarla bağlantılı olabileceğini de ifade etmişlerdir.

Sunulan çalışmada plazma çinko düzeyleri arasında gruplararası bir farklılık bulunamamış olmakla beraber, sigara ve alkol alanlar ile erkeklerde diğerlerinden daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç araştırmacıların bildirdiği hastalıklarla çinko arasındaki ilişkiyi izah etmeye yetersizdir. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede Fe ve TDBK düzeyleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilmiştir (Tablo 1).

Sigara ve alkol üzerine yapılan incelemede, MDA düzeyi alkol grubunda istatistiksel açıdan önemli oranda ($p<0.05$), sigara grubunun ise önemsiz oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Ancak, alkol kullananların sayısı azlığı elde edilen rakamın güvenilirliğini de düşürmektedir. İstatistiksel açıdan

önemli olmamakla birlikte sigara içenlerde enzimatik antioksidan sistem (GSH-Px, SOD) ve nonenzimatik sistem (GSH) düzeyleri içmeyenlerden daha düşük, lipid peroksidasyon son ürünü (MDA) ise daha yüksek bulunmuştur. Jane ve ark. (6) sigara içimine ara verildiğinde GSH düzeylerinde yükselmeler olduğunu bildirmiş olması, çalışmadaki istatistiksel açıdan önemsiz görünmekle beraber sigara içenlerdeki düşük GSH düzeylerini izah etmektedir.

Alkol kullananlarda da SOD, GSH ve MDA yönünde benzer ilişkiler vardır. Bu durum istatistiksel açıdan önemli olmamakla birlikte yaşlılıkta sigara ve alkolün nörolojik-psikotik bozuklukların sıklığını artıran serbest radikallerin etkisine bir faktör olabileceği söylenebilir.

Thoma ve ark. (35,36) Cu, Zn-SOD ve Mn-SOD üzerine yaptıkları çalışmada alkol bağımlılarında özellikle Mn-SOD düzeylerinin istatistiksel açıdan önemli oranda ve kontrollerden yaklaşık 2 misli yüksek bulunduğunu, diğer SOD enzim düzeyleri arasında ise farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Cu, Zn-SOD enzim düzeyleri arasında fark olmaması ise bu enzim üretiminin genellikle sabit olmasından da kaynaklanabilir. Thoma ve ark. (36) kronik alkol kullananlarda oksidatif stresin yükseldiğini de bildirmiş olup bu durum sunulan çalışmadaki MDA düzeyindeki artışla benzerlik göstermektedir.

Yaşın incelenen parametrelere etkisinin incelendiği regresyon analizi sonuçlarına göre, yaştaki bir birim değişikliğe karşı bu parametrelerdeki değişim oranları (+ ve -) Tablo 2'de sunulmuştur. Tablo 2 incelendiğinde bütün değişikliklerden sadece plazma vitamin A düzeylerindeki pozitif değişikliğin istatistiksel açıdan düzeyinde anlamlılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Lestienne (11) yaşlanmada mitokondri metabolizması üzerine bir değerlendirmede üretilen superoksit anyonunca gerçekleşen moleküler dejenerasyonla Parkinson ve Alzheimer hastalığı arasında ilişkiyi dile getirmiştir.

Her iki grupta ölçülen parametrelerarası korelasyonlar Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur. 1. grupta GSH-Px, SOD ve GSH arasında $p<0.01$ düzeyinde pozitif ko-

relasyon, 2. grupta da SOD hariç diğer ikisi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, 2. grupta antioksidan savunma sisteminin (SOD ve GSH) önemli oranda düşük olması, serbest radikal aktivitesinin bir sonucu olarak MDA düzeyinin ise istatistiksel açıdan önemli oranda yüksek bulunması, ağır bilişsel bozukluğun bir nedeni olarak yorumlanabilir. Sigara ve alkol da serbest radikal oluşumunu hızlandırması yönüyle bu etkiye katkıda bulunabilir.

Kısaca, elde edilen bulgulara göre yaşlılarda, serbest radikal düzeylerindeki artış ve antioksidan savunma sisteminde zayıflamanın değişik patolojik bozuklukların ortaya çıkışını sağlayabileceği ve özellikle nörolojik-psikotik bozuklukların ortaya çıkışında anahar rol oynayabileceği söylenebilir.

Çalışmanın sadece yaşlılar üzerinde sürdürülmüş olması, yaşla ilgili gelişen değişikliklerin yorumlanmasını güçleştirmiştir. Ancak, benzer bir çalışmanın değişik yaş gruplarında sürdürülerek buradan bir sonuca varılması öneri olarak söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosya Yayınları, Konya, s.3-24, 1995.
2. Nizamlioğlu M, Tiftik MA: Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin vitamin E ve selenyum ile ilişkisi. Türk Vet Hek Derg 1:10-13, 1992.
3. Mason RP, Walter MF, Mason PE: Effect of oxidative stress on membran structure small angle X-ray diffraction analyses. Free Radic Biol Med 3:419-25, 1997.
4. Delibaş N, Özcankaya R, Özgüner MF ve ark: Bilişsel durum değişiklikleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. Türk Psikiyatri Derg 1:46-52, 1996.
5. Gürbilek M, Aksoy NH, Akkuş İ ve ark: Diabetiklerde eritrosit içi superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ile plazma E vitamininin araştırılması. SÜ Tıp Fak Derg 10:311-16, 1994.
6. Jane JD, Opara EC, Rosa JE, et al: Quitting smoking raises whole blood glutathione. Physiol Behav 5:1379-81, 1996.
7. Kaleli S, Ay M, Çağlayan O ve ark: Sigara içen ve içmeyen sağlıklı kişilerde eritrosit serum lipid peroksidi hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin araştırılması. SDÜ Tıp Fak Derg 3:63-65, 1996.
8. Mahadik SP, Mukherjee S: Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia. Schizophr Res 1:1-17, 1996.
9. Uzun K, Özer F, Çağlayan O ve ark: Malign plevral efüzyonlarda malondialdehid (MDA) düzeyinin tanusal değeri, solunum hastalıkları. 3:429-39, 1997.
10. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of psychiatry. 7th edition, Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland 1994; p.336-73.
11. Lestienne P: Do mitochondria play a role in aging? CR Seances Soc BiolFil 191:579-92, 1997.
12. Suo Z, Fang C, Crawford F, et al: Superoxide free radical and intracellular calcium mediate A beta (1-42) induced endothelial toxicity. Brain Res 762:144-52, 1997.
13. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders. IV. baskı, Washington, The Ame-

rican Psychiatric Association, 1994.

14. Folstein MI, Folstein Ce, Mc Houg PR, et al: "Mini mental state" a practice method for grading the kognitif state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189-98, 1975.
15. Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23:56-62, 1960.
16. Overall JE, Gorham DR: The Brief psychiatric rating scale. Psychol Reports 10:799-812, 1962.
17. Köroğlu E: Psikiyatrik öykü alma kılavuzu. Güleç C, Köroğlu E (eds). Temel psikiyatri. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, Cilt I, s.61, 1997.
18. Burtis CA, Ashwood ER: Clinical chemistry, second edition. WB Saunders Comp, London 1994; p.1990-91.
19. Ohkawa H, Ohishi N, Yogi K: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem J 113:315-24, 1979.
20. Haag W: Zur methodik und praktischen bedeutung der vitamin C bestimmung beim rind in vergangenheit und gegenwart. Inaugural dissertation justus iebig Universitat Giessen (Doktora Tezi), 1985.
21. Miller KW, Lorr NA, Yang CS: Simultaneous determination of plasma retinol, alfa-tocopherol, Lycopene, alfa-caroten and beta-carotene by high performance liquid chromatography. Analytical Biochemistry 138:340-45, 1984.
22. Miller KW, Yang CS: An isocratic high performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, alfa-tocopherol, and various carotenoids. Analytical Biochemistry 145:21-26, 1985.
23. De Deyn PP, Hiramatsu M, Borggreve F, et al: Superoxide dismutase activity in cerebrospinal fluid of patients with dementia and some other neurological disorders. Alzheimer's Dis Assoc Dis 12:26-32, 1998.
24. De Deyn PP, Hiramatsu M, Borggreve F, et al: Superoxide dismutase activity in cerebrospinal fluid of patients with dementia and some other neurological disorders. Alzheimer's Dis Assoc Dis 12:26-32, 1998.
25. Ihara Y, Hayabara T, Sasaki K, et al: Free radicals and superoxide dismutase in blood of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. J Neurol Sci 153:76-81, 1997.
26. Behl C, Holsboer F: Oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease and antioxidant neuroprotection. Fortschr Neurol Psychiatr 66:113-121, 1998.
27. Bermejo VT, Hidalgo Correas FJ: Antioxidants: the therapy of the future. Nutr Hosp 12:108-120, 1998.
28. Lai CT, Yu PH: Dopamine and L-beta-3,4-dihydroxyphenylalanine hydrochloride (L-dopa)-induced cytotoxicity towards catecholaminergic neuroblastome SH-SY5Y cells. Effects of oxidative stress and antioxidative factors. Biochem Pharmacol 53:363-72, 1997.
29. Paris D, Parker TA, Town T, et al: Role of peoxynitrite in the vasoactive and cytotoxic effects of Alzheimer's beta-amiloid 1-40 peptide. Exp Neurol 152:116-22, 1998.
30. Skoog I: The relationship between blood pressure and dementia: a review. Biomed Pharmacother 51:367-75, 1997.
31. Van Landeghem GF, Sikstrom C, Beckman LE, et al: Transferrin C2 metal binding and Alzheimer's disease. Neuroreport 26:177-79, 1998.
32. Knollema S, Hom HW, Schirmer H, et al: Immunolocalization of glutathione reductase in murine brain. J Comp Neurol 373:157-72, 1996.
33. Aşkın R, Altan A, Kaya N ve ark: Yaşlılarda uyku bozuklukları. Türkiye Tıp Derg 1:47-51, 1994.
34. Cuajungco MP, Lees GJ: Zinc metabolism in the brain: relevance to human neurodegenerative disorders. Neurobiol Dis 4:137-69, 1997.
35. Thome J, Nara K, Foley P, et al: Time course of manganese superoxide dismutase concentrations in serum of alcohol-dependent patients during abstinence. Drug Alcohol Depend 44:151-55, 1997.
36. Thome J, Foley P, Gsell W, et al: Increased concentrations of manganese superoxide dismutase in serum of alcohol-dependent patients. Alcohol 32:65-69, 1997.