



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAŞLANMA İLE KOENZİM Q₁₀ VE ANTİOKSİDANLARIN
İLİŞKİSİ**

Müslüm AKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

“Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
T.F.10.14 nolu proje ile desteklenmiştir.”

Gaziantep

2011



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAŞLANMA İLE KOENZİM Q₁₀ VE ANTİOKSİDANLARIN
İLİŞKİSİ**

Müslüm AKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

“Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
T.F.10.14 nolu proje ile desteklenmiştir.”

Gaziantep

2011

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YAŞLANMA İLE KOENZİM Q₁₀ VE ANTİOKSİDANLARIN
İLİŞKİSİ

Müslüm AKAN

Tez Savunma Tarihi : 3/KASIM/2011
Sağlık Bilimleri Enstitü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu çalışmanın bir "Yüksek Lisans" derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

Prof. Dr. Cahit BAĞCI

Doç. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI

EK : 3

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

03.11.2011

Müslüm AKAN

Önsöz

Çalışmamızda, vücuttaki kimyasal reaksiyonlara enerji sağlanmasında önemli rol oynayan elektron taşıma zincirinin esansiyel bir kofaktörü, mikrozom, mitokondri gibi çeşitli organelleri ve hücreleri çevreleyen lipid membranlarının bileşeni, lipofilik bir antioksidan olan koenzim Q₁₀'nun ve diğer antioksidanların düzeyini inceleyerek yaşlanma üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, sağlıklı bireylerde yaşlanma ile birlikte koenzim Q₁₀'nun ve diğer antioksidanların düzeyini belirleyerek, yaş ile bu bileşikler arasındaki ilişki amaçlanmaktadır.

Tez çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından, TF. 10.14. numaralı proje ile desteklenmiştir.

Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarda bana destek olan sayın hocam Doç. Dr. İclal Geyikli ÇİMENCI'ye teşekkür ederim.

Biyokimya anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU ve diğer hocalarım Prof. Dr. Ayşe Binnur ERBAĞCI, Doç. Dr. Seyithan TAYSI, Doç. Dr. Ş. Nur AKSOY ve Yrd. Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK KANBUR'a teşekkür ederim.

Çalışmayı destekleyen Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Emine NAMIDURU'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Biyokimya anabilim dalı asistanlarına ve personeline teşekkür ederim.

Öğrencilik eğitimim boyunca her konuda destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili anneme ve değerli kardeşlerime minnet duygularıyla şükranlarımı sunarım.

Müslüm AKAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yaşlanma	3
2.1.1. Yaşlanmanın Tanımı	3
2.1.2. Yaşlanma Teorileri	3
2.1.2.1. İç Etkenler (Gelişimsel – Kalıtsal)	4
2.1.2.1.1. Hücre Ölümü Teorisi	4
2.1.2.1.2. Hücresel Yaşlılık (Senescence) Teorisi	4
2.1.2.1.3. İmmunolojik Teori	5
2.1.2.1.4. Uzun Yaşam (Longevity) Genleri Teorisi	5
2.1.2.1.5. Nöroendokrin Teori	5
2.1.2.1.6. İvmelenmiş Yaşlılık Sendromları Teorisi	5
2.1.2.2. Dış Etkenler (Stokastik)	6
2.1.2.2.1. Ölümcül Hata (Error – Catastrophe) Teorisi	6

2.1.2.2.2. Somatik Mutasyon ve DNA Tamir Teorileri	6
2.1.2.2.3. Proteinlerin Değişikliğe Uğraması Teorisi	6
2.1.2.2.4. Serbest Radikal (Oksidatif Stres) Teorisi	7
2.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	7
2.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı ve Genel Özellikleri	7
2.2.2. Serbest Radikallerin Oluşumu	8
2.2.3. Biyolojik Sistemlerde Serbest Radikaller	9
2.2.3.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)	9
2.2.3.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	9
2.2.3.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	10
2.2.3.4. Singlet Oksijen (1O_2)	10
2.2.3.5. Peroksil ve Alkoksil Radikalleri ($ROO^{\cdot}$, $RO^{\cdot}$)	11
2.2.3.6. Nitrik Oksit ($NO^{\cdot}$)	11
2.2.4. Serbest Radikallerin Etkileri	12
2.2.4.1. DNA ve Nükleik Asitler Üzerine Etkileri	12
2.2.4.2. Proteinler Üzerine Etkileri	12
2.2.4.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	12
2.2.4.4. Lipitler Üzerine Etkileri	13
2.2.5. Serbest Radikallere Karşı Savunma Mekanizmaları	14
2.2.5.1. Antioksidan Etki Tipleri	15
2.2.5.2. Eksojen Antioksidanlar	15
2.2.5.2.1. Gıda bulunan eksojen antioksidanlar	15
2.2.5.2.2. İlaç olan eksojen antioksidanlar	15

2.2.5.2.3. Vitamin olan eksojen antioksidanlar	16
2.2.5.3. Doğal (Endojen) Antioksidanlar	16
2.2.5.3.1. Enzim yapısında olan endojen antioksidanlar	16
2.2.5.3.2. Enzim yapısında olmayan endojen antioksidanlar	16
2.2.6. Oksidatif Stres ve Yaşlanma	17
2.3. Total Antioksidan Kapasitesi (TAS)	18
2.3.1. TAS ve Yaşlanma	18
2.4. Paraoksonaz / Arilesteraz (PON1) Enzimleri	19
2.4.1. Paraoksonaz / Arilesteraz Tarihçesi ve Adlandırılması	20
2.4.2. PON1 Enziminin Biyokimyasal Yapısı ve Aktivitesi	21
2.4.3. PON1 Enziminin HDL'ye Bağlanması	22
2.4.4. PON1 Enziminin Fonksiyonu	22
2.4.5. PON1 ve Yaşlanma	23
2.5. Koenzim Q ₁₀ (Ubiquinon)	23
2.5.1. Koenzim Q ₁₀ 'un Tarihçesi ve Adlandırılması	24
2.5.2. Koenzim Q ₁₀ 'un Kimyasal Yapısı	24
2.5.3. Koenzim Q ₁₀ 'un Biyosentezi	26
2.5.4. Koenzim Q ₁₀ 'un Fonksiyonları	27
2.5.4.1. Koenzim Q ₁₀ 'un Elektron Transport Zincirindeki (ETZ) Fonksiyonu	28
2.5.4.2. Koenzim Q ₁₀ 'un Antioksidan Fonksiyonu	29
2.5.5. Koenzim Q ₁₀ ve Yaşlanma	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Gereçler	31

3.2. Yöntemler	32
3.2.1. Plazma Koenzim Q ₁₀ Ölçümü	32
3.2.2. Serum Paraoksonaz / Arilesteraz Ölçümü	35
3.2.3. Serum Total Antioksidan Ölçümü	35
3.2.4. Serum Malondialdehit Ölçümü	36
3.2.5. Diğer Biyokimyasal Ölçümler	36
3.3. Etik Kurul İzni	37
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	47
7. ÖZGEÇMİŞ	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

µg : Mikrogram

µmol : Mikromol

·OH : Hidroksil Radikali

¹O₂ : Singlet Oksijen

CoQ₁₀ : Koenzim Q₁₀

CV : Varyasyon katsayısı

E.C. : Enzim kodu

EDTA : Etilen diamin tetraasetik asit

ETZ : Elektron taşıma zinciri

GSH : Redükte glutatyon

H₂O₂ : Hidrojen Peroksit

Hgb : Hemoglobin

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HO₂· : Perhidroksi Radikali

HPLC : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

L : Litre

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

MDA : Malondialdehit

mg : Miligram

mL : Mililitre

nmol : Nanomol

NO· : Nitrik Oksit

O₂• : Süperoksit Radikali

PON1 : Paraoksanaz – 1

pp : Pirofosfat (Difosfat)

ROO• , RO• : Peroksil ve Alkoksil Radikalleri

ROS : Serbest oksijen radikalleri

SDS : Sodyum dodesil sülfat

SPSS : Statistical package for social sciences

TAS : Total antioksidan kapasite

TBA : Tiyoarbitürik asit

U : Enzim Ünitesi

Vb. : Ve benzeri

VKİ : Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil – 1 : Lipid peroksidasyon reaksiyonları

Şekil – 2 : Paraoksanazın paraoksanı hidrolizi

Şekil – 3 : Paraoksanazın Fenil asetatı hidrolizi

Şekil – 4 : Koenzim Q₁₀'nun Kimyasal yapısı

Şekil – 5 : Kinon halkası üç farklı redoks durumunu yansıtır

Şekil – 6 : Koenzim Q₁₀ (Ubiquinone) sentez yolu

Şekil – 7 : İzoprenoidlerin sentez yolu

Şekil – 8 : Elektron taşıma sistemi

Şekil – 9 : Koenzim Q₁₀ ölçümüne ait standart kromatogram örneği (µg/mL)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Biyokimyasal parametrelerin laboratuvar referans aralıkları

Tablo 2. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri

Tablo 3. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Tablo 4. Plazma Koenzim Q₁₀, serum paraoksanaz, arilesteraz, MDA ve TAS'ın yaş gruplarına göre laboratuvar bulguları

Tablo 5. Plazma Koenzim Q₁₀, serum paraoksanaz, arilesteraz, MDA ve TAS'ın cinsiyetlere göre laboratuvar bulguları

Tablo 6. X ve Y özellikleri arasındaki korelasyon katsayıları(r) ve Olasılık düzeyleri(P)

Tablo 7. Plazma Koenzim Q₁₀, serum paraoksanaz, arilesteraz, MDA ve TAS'ın kadın ve erkek cinsiyetlerine göre laboratuvar bulguları

ÖZET

YAŞLANMA İLE KOENZİM Q₁₀ VE ANTİOKSİDANLARIN İLİŞKİSİ

AKAN Müslüm

Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

Kasım-2011, 53 Sayfa

Bu çalışmada, vücuttaki kimyasal reaksiyonlara enerji sağlanmasında önemli rol oynayan ve aynı zamanda lipofilik yapıda güçlü bir antioksidan olan koenzim Q₁₀ ve diğer antioksidanların yaşlanma ile birlikte değişimleri incelendi. Çalışmaya Gaziantep'te ikamet eden 20 – 70 yaş arasındaki 160 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma; 20-30 yaş grubu 50 kişi, 31-50 yaş grubu 75 kişi ve 51-70 yaş grubu 35 kişi olarak 3 grup üzerinde gerçekleştirildi. Gruplar obez olmayan, hiçbir fiziksel yakınması bulunmayan kişiler arasından seçildi. Ayrıca bireylerin sağlıklı olup olmadıklarını araştırmak amacıyla rutin biyokimyasal parametreleri ölçüldü. Alınan kanlardan hazırlanan serum örneklerinde malondialdehit ve total antioksidan düzeyleri, paraoksanaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri, plazma örneğinde ise koenzim Q₁₀ düzeyi ölçüldü. Malondialdehit düzeyi Tiyoarbitürik asit metodu ile, Total antioksidan düzeyi, paraoksanaz ve arilesteraz spektrofotometrik yöntemle, koenzim Q₁₀ ise HPLC yöntemi ile ölçüldü. Çalışmamızda, yaş ile koenzim Q₁₀ arasında bir korelasyon olduğu tespit edildi (P=0,000). Yaşlanma ile koenzim Q₁₀'nun arttığı görüldü. Malondialdehit ile koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesteraz arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde doğrusal bir ilişki bulundu (P=0,011, P=0,000). Yani malondialdehit arttıkça koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesterazın azaldığı tespit edildi. 31-50 ve 51-70 yaş grubundaki bireylerin total antioksidan düzeylerinin, 20-30 yaş grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edildi (P<0.05). Sağlıklı bireylerde antioksidan sistem yaşa rağmen iyi çalışıp vücudu oksidan bileşiklerden uzaklaştırmaya çalışırken hastalık anında antioksidan bileşiklerin düzeyi oksidan bileşiklerin yükselmesini önleyememekte. Yaşın ilerlemesi tek başına hastalık değildir ancak bir hastalık eşliğinde yaşlılık kişinin yaşlanma sürecini hızlandırmaktadır. Bu nedenledir ki toplumda aynı yaş grubunda olan iki farklı bireyin biri çok genç ve sağlıklı görünürken bir diğeri yaşından daha ileri yaşta görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Yaşlanma, Koenzim Q₁₀, Paraoksanaz, Arilesteraz, Total Antioksidan Düzeyi, Malondialdehit

ABSTRACT

RELATION OF AGING WITH COENZYME Q₁₀ AND ANTIOXIDANTS

AKAN Müslüm

Master Thesis, Department of Biochemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ

November-2011, 53 Pages

In this study, research of changing with aging of other antioxidants and Coenzyme Q₁₀ which has a strong antioxidant with lipophilic structure and also has an important role in providing energy to chemical reactions in the body was aimed. Research included 160 men and women who have age from 20 to 70 years old and also live in Gaziantep area. Research was done by dividing age groups to 3 groups: 50 people to 20-30, 75 people to 31-50 and 35 people to 51-70 ages. Groups are chosen from among persons who non-obese and do not have any physical complaints. In addition, people in research were checked by looking at their routine biochemical parameters in case to investigate that they are healthy or not. In taken serum samples malondialdehyde, total antioxidant level, paraoxonase and arylesterase was measured, however in plasma sample coenzyme Q₁₀ was measured. The level of malondialdehyde by thiobarbituric acid method, total antioxidant levels, paraoxonase and arylesterase with spectrophotometric method and coenzyme Q₁₀ by the HPLC method were measured. A correlation was found between age and coenzyme Q₁₀ in our study (P=0.000). Coenzyme Q₁₀ was increased with aging. Statistically significant and negative linear relationship was found between coenzyme Q₁₀, paraoxonase, arylesterase and malondialdehyde (P=0.011, P=0.000). In other words, when malondialdehyde increased, coenzyme Q₁₀, paraoxonase and arylesterase were decreased. People in 31 – 50 and 51 – 70 age groups have higher total antioxidant levels in compare to 20 – 30 age group (P<0.05). Despite the aging, the antioxidant system in healthy people works to protect the body from the oxidants. Level of antioxidant during illness in healthy people not prevent the rising of oxidant. Aging is not a disease. But a disease accelerates people aging process. Therefore, one of the two different people with the same age group, seemed too young and healthy, the other people seems older.

Key Words: Aging, Coenzyme Q₁₀, Paraoxonase, Arylesterase, Total Antioxidant Levels, Malondialdehyde

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücudumuzun molekül, hücre, doku, organ ve sistemlerinde zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve işlevsel değişikliklerin tümüne “Yaşlanma” diyoruz. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte başlıca genetik faktörler, travmalar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, iklim değişiklikleri, radyasyon ve en önemlisi stres’in yaşlanmaya yol açtığı düşünülmektedir (1,2,3,4,5).

Yaşlanma sürecinin nasıl gerçekleştiği, insanlık tarihi boyunca merak konusu olmuştur. Bundan dolayı bu konuya ilişkin bir çok teori öne sürülmüştür; bu teoriler arasında günümüzde en çok destek gören serbest radikal teorisi dir. Ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. En önemli serbest radikaller, süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) dir. Oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kayması sonucunda gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile biyomoleküllere zarar vermektedir. Serbest radikallerin, lipid, protein ve DNA üzerinde oluşturduğu hasar ve birikim sonucunda yaşlanmaya yol açtığı belirtilmektedir (5,6,7).

Son yıllarda doğa kirliliği, stres ve hazır gıdaların yaygın olarak tüketimi insan vücudunda serbest radikallerin oluşumunu arttırdığı düşünülmektedir. Serbest radikallere karşı antioksidanlar en etkili bileşiklerdir. Doğada çeşitli kaynaklarda bulunan antioksidanların vücutta antioksidatif savunma etkilerinin yanı sıra birçok fonksiyonu olduğu çeşitli araştırmalarla saptanmıştır (8).

Antioksidanlar vücut tarafından üretilmelerine rağmen, kandaki seviyelerinin yaşlanma, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle değiştiği söylenmektedir (8).

Koenzim Q₁₀, vücuttaki kimyasal reaksiyonlara enerji sağlanmasında önemli rol oynayan, elektron taşıma zincirinin esansiyel bir kofaktörü olmasının yanı sıra, mikrozom, mitokondri gibi çeşitli organelleri ve hücreleri çevreleyen lipid membranların bileşeni lipofilik bir antioksidandır. Vücuttaki metabolik olayların ve hücresel fonksiyonların devamlılığı için gerekli olan ATP’nin sentezinde de önemli bir role sahiptir (9,10).

Koenzim Q₁₀, güçlü bir antioksidan olarak hücre ve dokularda serbest radikal oluşumunu engelleyerek oksidatif stresi azaltır (9,10).

İnsan serumunda bulunan PON1 geninin ürünü olan paraoksonazın aynı zamanda arilesteraz aktivitesine de sahip olduğu saptanmıştır. PON1, LDL

lipoproteinlerini oksidatif hasara karşı koruyarak köpük oluşumunu engellemesinden dolayı antioksidan ve antiatherojenik işleve sahip olduğu bulunmuştur (11,12,13).

Bu çalışmada, sağlıklı bireylerde koenzim Q₁₀ ve antioksidan düzeylerinin kronolojik yaş ile nasıl değiştiğini gözlemleyerek, yaşlanma üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşlanma

Yaşlanma ayrıcalıksız her canlıda görülen, tüm işlevlerimizde azalmaya neden olan, süregelen ve evrensel bir süreçtir. Vücudumuzun molekül, hücre, doku, organ ve sistemlerinde zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve işlevsel değişikliklerin tümüne “Yaşlanma” diyoruz (1,2,3,4,5).

Gerçek “Biyolojik” yaşlanma değişik kişilerde farklı hızlarda olmaktadır. Çünkü hepimizin genetik özellikleri, yaşam tarzı, yaşamımız boyunca yakalandığımız hastalıklar, geçirdiğimiz kazalar, yaralanmalar ve hepimizin bedensel olarak bunlar ile başa çıkabilme yollarımız çok değişiklikler göstermektedir (5,8).

Normal yaşlanma sürecinde zamana bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler organ sistemlerinin rezervlerindeki azalma ile birleşince işlev kayıpları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle de vücudumuzun çeşitli streslere ve değişen koşullara uyumu azalmaktadır (8,14).

2.1.1. Yaşlanmanın Tanımı

Yaşlanma insanlarda her şeye rağmen asla durmayan, devam eden biyolojik bir süreçtir. Yaşlanma evrensel, ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür. Anne karnından başlayarak yaşamın sonlanmasına kadar devam eden; zamana bağlı olarak, hastalık söz konusu olmaksızın ortaya çıkan anatomik yapı ve fizyolojik işlev değişiklikleridir(8,15).

Yaşlanmanın temel prensip ve özelliklerini açıklamaya çalışan fizyolojik mekanizmalar genellikle teori seviyesindedir ve bunlardan hiçbiri yaşlanmanın mekanizmasını açıklamaya yeterli değildir (8,14).

2.1.2. Yaşlanma Teorileri

Yaşlanma teorilerinin öğrenim kolaylığını sağlamak için çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Bunlardan en bilinenleri İç etkenler (Gelişimsel-Kalıtsal) ve Dış etkenler (Stokastik) olmak üzere iki grupta incelenebilir.

2.1.2.1. İç Etkenler (Gelişimsel – Kalıtsal)

Yaşlanmanın kalıtsal olarak programlanmış gelişimsel mekanizmalarla kontrol edilen bölümünü oluşturur. Tek ve çift yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda önemli bilgiler elde edilmesine rağmen halen de pek çok bilgiye ihtiyaç olduğu söylenebilir (1,8,14).

2.1.2.1.1. Hücre Ölümü Teorisi

Bilinen iki temel hücre ölümü vardır: Nekrozis ve Apoptozis. Apoptozis genetik kontrollü bir hücre ölümü olmasına karşın Nekrozis inflamatuvar olayların sorumlu olduğu hücre ölümüdür. Apoptozis homeostazın devamı açısından gereklidir ve engellendiğinde, malign transformasyon artarken kontrolsüz olarak arttığında total fonksiyon kaybı gelişmektedir (1,8,14).

1994'teki Grasl ve James tarafından kalori kısıtlaması ve apoptozun ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, kalori kısıtlamasının T-lenfosit apoptozunu arttırdığı ve yaşam süresini uzattığı göstermişlerdir (1,8,14).

2.1.2.1.2. Hücresel Yaşlılık (Senescence) Teorisi

Hücresel yaşlanmanın ve senescence'nin açıklanmasında hücre kültürleri en önemli araştırma materyalleridir. Ancak, olayın çok kompleks olması buna her zaman olanak tanımamaktadır. Hayflick ve Moorhead “replikatif senescence” olarak tanınan bir hücre kültürü modeli geliştirdi. Bu modele göre yaşlanma sadece hücresel değil aynı zamanda organizmik bir mekanizmadır. Başka bir ifade ile tek bir hücre bazında değil ama fonksiyonlarda ortalama bir azalma olarak değerlendirmek gerekir (8,14).

Replikatif yaşlanmayı inceleyen Hayflick, normal insan fibroblastlarının kabaca 50 hücre bölünmesi sonunda, gelişme ve bölünme yeteneklerini yitirdiğini bulmuştur. Yaşlanmış hücreler metabolik olarak aktif kalırken daha fazla yeni hücreler meydana getirmiyor (2).

Hücresel senescence oldukça karışık ve tek bir mekanizmaya dayanmamaktadır. Bu nedenle daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (14).

2.1.2.1.3. İmmunolojik Teori

İmmunolojik teori iki ana esasa dayanır;

- a) Bağışıklık sisteminin fonksiyonel kapasitesi yaşla azalır. T-Hücrelerinde mitojene cevap ve enfeksiyöz hastalıklara direnç azalır.
- b) Otoimmün hastalıklar ve otoimmün fenomen yaşla artar.

Her iki teori de kuramsal olarak doğru olmasına karşın ikinci mekanizma halen tam olarak açıklanamamaktadır (1,4,14).

2.1.2.1.4. Uzun Yaşam (Longevity) Genleri Teorisi

Organizmada meydana gelen hasarlar birikime neden olurlar. Oluşan bu hasara karşı genetik kontrol mekanizmaları ile yanıt oluşturulmazsa yaşlılık gerçekleşir. Bu mekanizmada genetik kontrolü oluşturan genlere “Uzun Yaşam Genleri” ya da “Longevity Genleri” denilmektedir. Bu teoride hasar oluşturabilecek oluşumlardan en önemlisi metabolik olaylardır (1,4,8,14).

2.1.2.1.5. Nöroendokrin Teori

Bu teoriye göre yaşlanmanın sadece nöronal ve nöronlarla ilgili hormonal mekanizmalarda fonksiyonel azalmaya bağlı olarak geliştiği savunulur. Bu teorinin en önemli dayanağı hipotaloma – hipofizer aksın büyümenin düzenlenmesinde ve yaşlanmanın temel mekanizmalarında yer alıyor olmasıdır. Bilhassa kadınlarda üretkenlik sona erince bu aksın fonksiyonlarında hızla bir azalma olur. Bu teori hipofizektomi yapılmış farelerde de test edilmiş ve doğrulanmıştır. Diğer taraftan yaşam süreleri kısa olan farelerde beyin dopaminerjik iletinin azaldığı da gösterilmiştir. Bu konu ile yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen en önemli konu bulgulardan hangisinin patolojik, hangisinin yaşlılığa bağlı değişiklik olduğunun çözümlenememiş olmasıdır (14,15).

2.1.2.1.6. İvmelenmiş Yaşlılık Sendromları Teorisi

Bu teoride yaşlanmanın bütün fenotipik özelliklerini kısa bir sürede gösteren Werner sendromu, Down sendromu ve Hutchinson-Gilford sendromu gibi hastalıkların incelendiği bir model olmuştur (15).

2.1.2.2. Dış Etkenler (Stochastik)

Rastlantısal olarak canlı moleküllerde oluşan hataların toplamının yaşlılığı gelişimine neden olduğunu savunur. Oluşan bu hataların oluşturduğu hasarlar sonucu bir birikim meydana gelir ve bu fizyolojik aktiviteyi azaltır (8,15).

2.1.2.2.1. Ölümcül Hata (Error – Catastrophe) Teorisi

DNA veya diğer ara moleküllerin üretiminde yer alan protein sentezinde hata gelişimi esasına dayanır. Hatalı molekül sentezi normal protein esnasında da olur ve temizlenir. Buradaki sorun, değişikliğe uğramış proteinler yaşlanan hücrelerde gelişmiyor. Hatalı ya da değişikliğe uğramış bu proteinler yaşlı hücrelerde azalmış klirens bağli olarak birikir ve organizmanın ölümüne neden olur. Yaşlanma ile ilgili sayısız değişikliğe uğramış protein bildirilmesine rağmen yaşlılığa özgün bir protein bildirilmemiştir (4,8,14,15).

2.1.2.2.2. Somatik Mutasyon ve DNA Tamir Teorileri

Somatik mutasyon teorisine göre, yaşam süresinde gelişen kısalma yaşlanma olmadan glomeruloskleroz ve artmış kanser gelişimine bağli olarak gelişmiştir. Başka bir ifade ile bir dış etken organ seviyesinde farklılaşma yaratarak yaşam süresini etkiler. DNA tamiri ise somatik mutasyon teorisinin daha özel bir şeklidir. DNA tamir teorisi hücre kültürlerinde ultraviyole ile yaratılan DNA hasarının tamir edilebilirliği oranında yaşam süresinin belirlendiği esasına dayanır. Yapılan çalışmalar sonucunda yaşla DNA tamir yeteneğinin değişmediği gösterilmiştir (8,15).

2.1.2.2.3. Proteinlerin Değişikliğe Uğraması Teorisi

Proteinlerdeki yapısal değişikliklerin yanında enzimlerde meydana gelen değişiklikler gibi fonksiyonel değişiklikler de olabilir. Bu enzimlerin fonksiyonları azalırken, ısıya cevapları da değişir. “Protein Carboxyl Methyltransferase (PCMT)” spontan olarak gelişen atipik proteinlerin tamirinde rol oynayan en önemli enzimdir. Bu proteinin 290 °C’de üretiminin arttırılmasıyla hücre kültürlerinin ömrü önemli ölçüde uzatılmıştır. Yaşlanmayla bu enzimin hem fonksiyonlarında hem de ısıya olan duyarlılıklarında değişiklikler olmaktadır (8,15).

2.1.2.2.4. Serbest Radikal (Oksidatif Stres) Teorisi

Dr. Denham Harman, yaşlılığa bağlı değişikliklerin büyük çoğunluğunun elektron yükü bulunan molekül ve atomlardan kaynaklanan ve yüksek oranda reaktif olan serbest radikallere bağlı olduğu teorisini ortaya attı. Bu teoride hem iç etkenler hem de dış etkenler söz konusudur. Dr. Harman'ın serbest radikal teorisine göre normal yaşlanma, yaş ile birlikte aerobik metabolizma sırasında oluşan serbest radikallerin doku ve hücrelerde birikmesi sonucu oluşan hasarlar ve vücutta azalmış antioksidan kapasite nedeniyle olmaktadır (5,6,7,8,15).

O halde dengeli bir beslenme, radyasyondan uzak durma vb gibi olaylar serbest radikal oluşumunu minimumda tutarak yaşlanmayı hastalık söz konusu olmaksızın sağlayabilir (14).

Diğer teorilerden farklı olarak serbest radikal teorisi günümüz bilim adamlarınca daha çok destek görmüş ve pek çok çalışma yapılmıştır. Tokoferol, Askorbik asit, Kalori kısıtlaması, Diyetel Antioksidanlar ve Koenzim Q₁₀ gibi mekanizmaların yaşlanmayı yavaşlattığına inanılmaktadır (8,9,10).

2.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

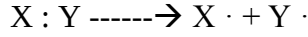
2.2.1. Serbest Radikallerin Tanımı ve Genel Özellikleri

Serbest radikaller dış atomik orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom veya bileşiklerdir. Radikal ve serbest radikal terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmakla beraber, radikal terimi, serbest radikalın su molekülleri tarafından tutulmuş bağlı formunu ifade etmek için kullanılmaktadır (8,16).

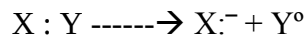
Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Ortaklanmamış elektron, genel olarak kimyasal sembollerinin üst kısmına yazılan bir nokta veya çizgiyle ile gösterilir. Örneğin, süperoksit radikali; O₂[·], hidroksil radikali; OH[·]. En basit serbest radikal sadece bir eşleşmemiş elektron içermesi nedeniyle hidrojen atomudur (16).

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler: (16)

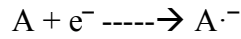
1. Kovalent bağı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalırlar. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelirler.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.



2.2.2. Serbest Radikallerin Oluşumu

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Oksijen, süperoksit, hidrojen peroksit ve geçiş metallerinin iyonları çeşitli reaksiyonları ile hidroksil radikali meydana gelir (16).

Aerobik organizmalarda oksijen kullanımının doğal sonucu olarak serbest oksijen radikalleri (ROS) meydana gelmektedir. Fakat organizmada oksijen radikalleri dışında karbon ve kükürt merkezli radikallerde oluşmaktadır (17,18).

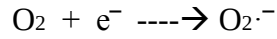
Vücutta doğal yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksiste ortaya çıkmaz. Ancak oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kayması sonucunda bir dizi patolojik olay ortaya çıkar. Organizmada, mitokondriyal elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, doğal uyararla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biyosentetik ve biyokimyasal yıkım olayları sonucunda serbest radikaller doğal olarak oluşmaktadır (8,19).

Canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için oksijene ihtiyaç duyarlar. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son ürün olan suya dönüşmektedir. Bu esnada hücre kendisi için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu sırada oksijenin yaklaşık % 1-3'ü tam olarak suya dönüşemez, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşur (17,18).

2.2.3. Biyolojik Sistemlerde Serbest Radikaller

2.2.3.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu kararsız bir yapı olan süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) meydana gelir (16,17,18).



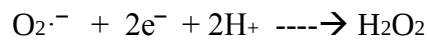
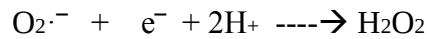
Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direk olarak fazla zarar vermez. Asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (16).

Asıl kaynağı endotel hücreler, lenfositler, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi normal hücresel reaksiyonlar sonrasında ortaya çıkan zayıf bir oksidandır (17,18).

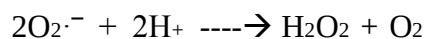
Süperoksit radikali ayrıca iskemi-reperfüzyonda aktive olan ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak da oluşturulur (20).

2.2.3.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksitin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü 2 hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti (H_2O_2) meydana getirir (16).

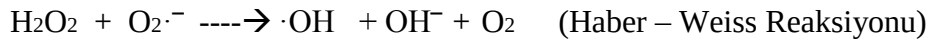
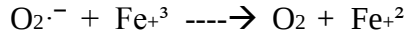


Biyolojik sistemlerde H_2O_2 'in asıl kaynağı oksijenin dismutasyonu ya da oksijenin doğrudan indirgenmesiyle oluşur (16,17,18).



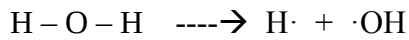
Hidrojen peroksit yağda çözünebilir özelliğinden dolayı membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır (16,17).

Hidrojen peroksit, eşleşmemiş elektron içermediğinden dolayı gerçek bir serbest radikal değildir fakat reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksit anyon radikali ile reaksiyona girerek, en reaktif ve son derece zarar verici olan hidroksil radikalini oluşturur (16,18).



2.2.3.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)

Hidroksil radikali ($\cdot OH$), hidrojen peroksitin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle (Fenton Reaksiyonu ile) meydana gelir. Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur (16,18).



Son derecede reaktif bir oksidan radikaldir. Yarılanma ömrü oldukça kısadır. Meydana geldiği yerde büyük hasara neden olur. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır (16,17).

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmesi sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilir. Hücre zarında lipid peroksidasyonunu başlatarak zarın yapısını bozar ve zarın geçirgenliğini artırarak hücrenin ölümüne yol açabilir (17,18).

2.2.3.4. Singlet Oksijen (1O_2)

1O_2 ortaklanmamış elektronu olmadığı için non-radikal reaktif oksijen molekülüdür. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur (16).

Poliansature yağ asitleri ile tepkimeye girerek yarı ömrü uzun olan peroksil radikalini meydana getirir ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (17).

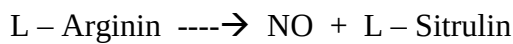
Karbon-Karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bunlar DNA, NADPH, karotenler, histidin, metionin, bilirubin ve kolesterol gibi bileşiklerdir. Ayrıca ışığa maruz kalan lens veya kloroplast gibi bir çok pigment sisteminde de singlet oksijen oluşur (17,18).

2.2.3.5. Peroksil ve Alkoksil Radikalleri ($ROO\cdot$, $RO\cdot$)

Plazma membranı üzerindeki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunda peroksil ve alkoksil radikalleri açığa çıkar. Bu radikaller, bir H^+ atomunu atarlar. Böylece organik hidroperoksidler ve alkol oluşur. Hidrojen atomunun atılması, bir başka lipid üzerinde karbonun oksijenle birleşmesi ve başka bir lipid peroksid oluşturmaya sonuclandır. Yeni oluşan lipid peroksid stabilize olmak için bir H^+ atomunu atar ve zincir reaksiyon süreklilik kazanır. Sonuçta, plazma membranının peroksidatif hasarı oluşur (16,21,22).

2.2.3.6. Nitrik Oksit ($NO\cdot$)

Serbest bir radikal olan ve diğer serbest radikallerle reaksiyona girebilme eğiliminde olan nitrik oksit, Nitrik oksit sentetaz adlı bir enzim ile endotelde bir amino asit olan L – arginin'in terminal guanidin grubunun oksitlenmesi ile oluşmaktadır (8,17).



Nitrik oksit (NO) oluşuktan sonra: Methemoglobin ile nitrite (NO_2^-) ve nitrate (NO_3^-) dönüştürülerek inaktive olur; süperoksit anyonları (O_2^-) ile birleşerek peroksinitrite ($ONOO^-$) dönüşür. Peroksinitrit, hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) ve Tirozinle (Tyr) birleşerek nitrotirozini oluştururlar. $OH\cdot$ ve $ONOO^-$ radikal hasarına sebep olurlar (8).

2.2.4. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller vücut dışından gelebileceği gibi insan metabolizmasının doğal bir sonucu olarak da oluşabilmektedir. Dokularda meydana gelen serbest oksijen radikalleri vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. DNA, protein, karbonhidrat ve lipit gibi biyomoleküllere zarar vererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (16,17,18).

Serbest radikallerin hücre dışı etkileri hücreler arası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar. Özellikle eklem ve beyin omurilik sıvılarında antioksidan savunmanın yetersiz olması nedeniyle, bu bölgelerde serbest radikallere bağlı yıkımın daha fazla olduğu gözlenmektedir (19).

Serbest radikallerin bu etkileri aşağıdaki başlıklar halinde incelenebilir.

2.2.4.1. DNA ve Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

Hidroksil radikali, hücre membranını kolayca geçtiğinden dolayı DNA'nın ana yapı taşı olan pürin ve pirimidin bazlarına etki ederek hücrede lezyonlara, mutasyona ve ölüme yol açarlar. Bu yüzden DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilir önemli bir hedeftir (16,17,18).

2.2.4.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallerin etkilerine karşı doymamış yağ asitlerinden daha az hassastırlar ve ayrıca başlayan zarar verici zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Proteinlerin serbest radikallerin zararlı etkilerinden ne derece etkileneceği proteinlerin amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt (sülfür) içeren moleküllerin serbest radikaller ile reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (16,17,18).

2.2.4.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine etkileri monosakkaritlerin otooksidasyonu ile meydana gelmektedir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşur. Bunların diyabet ve sigara içimi

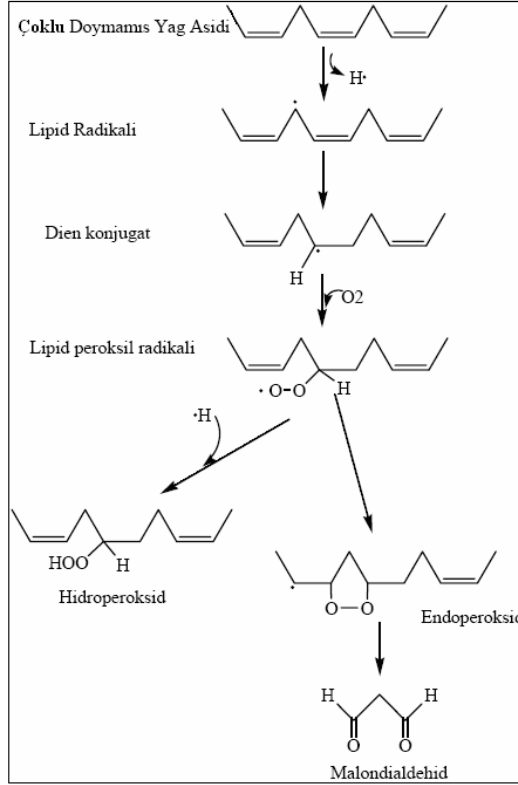
ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik işlemlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (16).

Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynadıkları düşünülmektedir (16).

2.2.4.4. Lipitler Üzerine Etkileri

Tüm büyük biyomoleküller gibi lipitlerde serbest radikallerden ciddi şekilde etkilenirler. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girdiğinden dolayı, lipitler diğer biyomoleküllere göre en hassas olanlardır. Poliansature yağ asitleri'nin oksidatif yıkımı, lipit peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Çünkü, kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (16,22).

Lipid peroksidasyonu, membran yapısında bulunan poliansature yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucunda yağ asidi lipid radikali özelliği kazanır. Oluşan lipid radikali oldukça dayanıksızdır ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle dien konjugatları (Bir alkenin iki çift bağı arasında bir tane tekli bağ varsa buna konjuge dien denir) ve daha sonra lipid radikalinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksil radikali meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle sonlanır. Bu ürünler MDA (Malondialdehit) ve 4-hidroksinonenal'dır (Şekil 1) (16,18).



Şekil – 1 : Lipid peroksidasyon reaksiyonları (18)

MDA lipid peroksidasyonun değerlendirilmesinde sıkça kullanılan bir parametredir. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir (18,19).

Ayrıca MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkilerinden dolayı, MDA mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir (16).

2.2.5. Serbest Radikallere Karşı Savunma Mekanizmaları

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar karbonhidratlar, proteinler, DNA ve lipitler gibi hedef biyomoleküllerin oksidan hasarını önler veya geciktirirler. Antioksidanlar, doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi serbest

radikalin meydana gelişinin önleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler (16,18).

2.2.5.1. Antioksidan Etki Tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler :

- Toplayıcı etki (Scavenging etki)
- Bastırıcı etki (Quencher etki)
- Onarıcı etki (Repair etki)
- Zincir kırıcı etki (Chain breaking etki)

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. ROS'lar ile etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. ROS'ları kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir (16).

2.2.5.2. Eksojen Antioksidanlar

2.2.5.2.1. Gıda bulunan eksojen antioksidanlar

- Butylated hydroxytoluene (BHT)
- Butylated hydroxyanisole (BHA)
- Sodyum benzoat
- Fe-süperoksit dismutaz

2.2.5.2.2. İlaç olan eksojen antioksidanlar

- Ksantin oksidaz inhibitörleri
- NADPH oksidaz inhibitörleri
- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri
- Sitokinler

2.2.5.2.3. Vitamin olan eksojen antioksidanlar

- α – Tokoferol (E vitamini)
- β – Karoten (A vitamini)
- Askorbik Asit (C Vitamini)

2.2.5.3. Doğal (Endojen) Antioksidanlar

2.2.5.3.1. Enzim yapısında olan endojen antioksidanlar

- Katalaz
- Hidroperoksidaz
- Glutasyon peroksidaz
- Glutasyon – S – transferaz
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Süperoksit dismutaz

2.2.5.3.2. Enzim yapısında olmayan endojen antioksidanlar

- Seruloplazmin
- Melatonin
- Glutasyon
- Ürat
- Hemoglobin
- Bilirubin
- Albumin
- Koenzim Q₁₀

2.2.6. Oksidatif Stres ve Yaşlanma

Sağlıklı aerobik organizmada, serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Vücutta oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerin zararlarından etkilenmemektedir. Eğer serbest radikallerin oluşum hızında bir artma ve ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. Ve bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Yani oksidatif stres özetle: hücrel antioksidan savunmanın serbest oksijen radikallerinin seviyesini toksik eşik altında tutmakta yetersiz kalması olarak tanımlanabilir (8,23,24).

İnsan vücudunda normal fizyolojik şartlar altında serbest radikaller ve hidrojen peroksit sabit bir hızla üretilir. Fakat bunların zararlı etkileri antioksidanlar tarafından yok edilir. Hafif oksidatif stres sonrası hasarlı moleküller tanınır, uzaklaştırılır ve yerine yenileri yapılır. Ancak şiddetli bir oksidatif stres durumunda hücre hasarlanması olur. Sonuç olarak oksidan stresle adaptasyon ya da hücre ölümü gerçekleşebilir (16,17).

Canlılarda görülen oldukça karmaşık, multifaktörlü ve evrensel bir süreç olan yaşlanma, organizmanın molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde, zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin bütünü olarak tanımlanabilir (8).

Yaşlanma insanlarda he şeye rağmen asla durmayan, devam eden biyolojik bir süreçtir. Yaşlanmayla beraber bireylerde meydana gelen biyolojik fonksiyonlarda gerileme ve hastalıklara karşı direncin azalması söz konusudur. Oluşan hasarların ilerleyen yaş ile beraber birikimi sonucunda oluşan dejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer, Parkinson, kalp hastalıkları ve diyabet başta gelmektedir. Yaşayan canlılar için serbest radikallerin yararlı ve zararlı etkileri hassas bir dengeyi oluşturur. Bu denge redoks düzenleyicisi adı verilen sistem tarafından düzenlenir. Redoks düzenleme sistemi oksidatif strese karşı canlıyı korur (8,15).

Serbest radikal teorisine göre yaşlanma, oksijenli solunum sırasında oluşan serbest radikallerin dokularda birikmesi sonucu oluşan hasarlar nedeniyle olmaktadır. Denham Harman'ın öne sürdüğü bu teori kapsamında serbest radikalleri Pandora'nın "Felaketler kutusuna" benzeterek, biyolojik oksidasyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin ömür boyunca tesadüfi ve birikimsel hücre hasarı oluşturarak, doku ve

organ yaşlanmasına yol açtığını bildirmiş, radikallerin büyük çaplı hücresel hasar, mutagenез, kanser ve yaşlanmanın dejeneratif sürecinden sorumlu olabileceği görüşünü ne sürmüştür (1,7,15).

2.3. Total Antioksidan Kapasitesi (TAS)

Vücut, endojen veya eksojen kaynaklar ile oluşan serbest radikaller ve bunların oluşturduğu oksidatif strese karşı kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Oluşan oksidan durumlara karşı indirgenme ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü plazma, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını gerçekleştirmektedir (22,23).

Total antioksidan kapasitesi plazmadaki antioksidan moleküllerin toplamından gelmektedir. Kanda bilirubin, GSH, flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidanların yanında, albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşurmaktadır (22).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içerisindedirler. Bu etkileşimlerinden dolayı bileşenlerin tek başına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu etkileşime örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir (16,22,23).

Total antioksidan seviyenin ölçülmesi, antioksidan parametrelerin tek tek ölçümünden daha faydalı olabileceği öngörülmüştür.

2.3.1. TAS ve Yaşlanma

İnflamasyonlar, aldığımız besin maddeleri, normal metabolizma, radyasyon, kimyasal maddeler, sigara, alkol ve ilaçlar gibi bir uyarının etkisiyle vücutta serbest radikaller meydana gelmektedir. Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine zarar vererek kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanma gibi yüzlerce soruna yol açar. Bu konularla ilgili yapılan yüzlerce çalışmada, birçok hastalığın ve özellikle yaşlanmanın temelinde ve/veya kötüleşmesinde, asıl nedenin serbest radikallerin (Oksidanlar) artışı ve vücuttaki Total antioksidan seviyesinin (TAS) azalmasının rol oynadığı saptanmıştır (8,16).

Yapılan pek çok çalışma, vücudun savunma gücünün yani antioksidanların ilerleyen yaş ile birlikte tek bir neden olmamakla birlikte azaldığını ve bunun aynı

yaştaki bireyler arasında farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Yalnız yaşlanma ile azalan antioksidan kapasitenin bilinmeyen hastalıklardan dolayı mı olduğu ya da kendiliğinden süregelen ve yaşlanmanın doğal bir sonucu mu olduğu halen tam olarak açıklanamamıştır (8,15,16).

2.4. Paraoksonaz / Arilesteraz (PON1) Enzimleri

Paraoksanaz, 43 – 45 kDA molekül ağırlığında 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç ayrı aktiviteye sahip bir serum esterazdır. Bunlar, paraoksanaz (PON1), arilesteraz ve diaksonazdır. İnsan serum PON1 enzimi karaciğerden sentez edilen HDL ile ilişkili, kalsiyuma (Ca) bağımlı ve aynı zamanda antioksidan fonksiyona sahip A-esterazlar (Organofosfatları hidrolize eden) grubundan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda PON1 enziminin HDL-kolesterol'ün apo-A1 ve apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Paraoksanaz gen ailesi, insanlarda 7. Kromozomun q21.2 – q22.1 arasındaki bölgede bulunmaktadır. Paraoksanaz gen ailesi; PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyeden oluşmaktadır. Bu enzimler, aminoasit seviyeleri bakımından % 60 – 65, nükleotid seviyeleri bakımından % 70 benzerlik gösterirler (12,17,25,26,27).

İnsan PON1 ve PON3 birincil olarak karaciğerden sentez edilerek plazmaya verilir, PON2 ise plazmada bulunmaz, çeşitli doku ve hücrelerde (Kalp, böbrek, plasenta, mide, testis, atardamar makrofaj hücreleri) bulunmaktadır. PON2, hücreleri oksidatif stresten korur ve hücrel antioksidan olarak görev yapar ve Rosenblat ve arkadaşlarının saflaştırılmış rekombinant PON2'nin LDL oksidasyonunu engellediğini yayınlamışlardır (27).

Paraoksanaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılansa da, yapılan çalışmalar insan serumunda tek genin ürünü olan paraoksanaz enzimi hem arilesteraz hemde paraoksanaz aktivitesine sahiptir. PON1'den bahsederken aslında PON1'in paraoksanaz ve arilesteraz aktivitesinden bahsedeceğiz (17).

2.4.1. Paraoksonaz / Arilesteraz Tarihçesi ve Adlandırılması

İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerin bir enzim tarafından hidroliz edildiğini bildirdi. Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p – nitrofenol asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak tespit etmiştir. Ayrıca, Aldridge esterazları da iki gruba ayırmıştır. Substratları hidrolize katalitik olanlar A-esterazlar ve substratların hidrolize olmasını inhibe eden B-esterazlar. Paraoksonaz A-esterazdır. Daha sonra 1961 yılında Uriel de insan serumunda elektroforezden sonra HDL ile ilişkisini saptamış, Mackness ve arkadaşları 1985'te paraoksonazın HDL üzerinde bulunduğunu belirtmişlerdir. Sonrasında 1988'te PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiği ve 1991'de de LDL üzerindeki lipidperoksit birikimini azalttığı bulunmuştur. Sonraki çalışmalarda PON'un HDL yapısındaki apolipoprotein A-I ve apolipoprotein – J (Klusterin) ile ilişki olduğu ve bunun total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu bilgilerden sonra araştırmacılar PON1'in hastalıklarla olan ilişkilerini araştırmaya yönelmişlerdir (27,28).

Paraoksonaz enzimi, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti olan paraoksanı hidroliz etmesinden dolayı paraoksonaz adını almıştır. (Makale-3) Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Uluslararası Nomenklatür Komitesi “International Union of Biochemistry and Molecular Biology” enzim isimlendirmesinde paraoksonaz'ı iki numaraya (EC 3.1.1.2 ve EC 3.1.8.1) sahiptir. 1990'dan sonra, paraoksonazın arilesterazdan farklı olarak yalnız fenolik esterleri değil, fosforik ve fosfofinik asit esterlerini de hidroliz ettiği anlaşılmış ve EC 3.1.8.1 ile tanımlanmıştır (26).

EC 3 = Hidrolaz

EC 3.1 = Ester bağları üzerine etki eden hidrolaz

EC 3.1.1 = Karboksilik ester hidrolaz

EC 3.1.1.2 = Arilesteraz

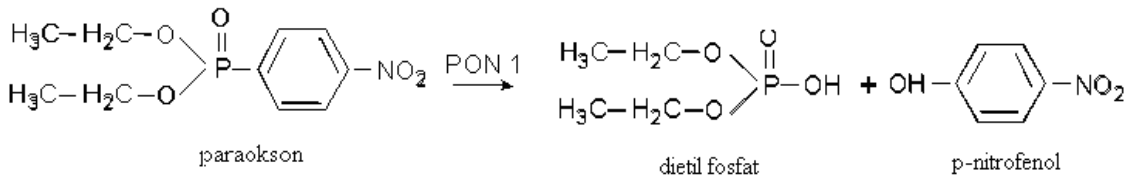
EC 3.1.8 = Fosforik triester hidrolaz

EC 3.1.8.1 = Arildialkilfosfataz'ı göstermektedir (29).

2.4.2. PON1 Enziminin Biyokimyasal Yapısı ve Aktivitesi

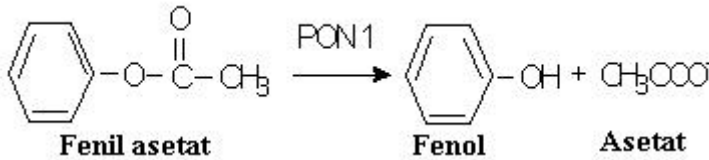
PON1 enzimi 43-45 kDa molekül ağırlığında, 354 aminoasite sahip karaciğerden sentezlenen kalsiyum'a bağımlı HDL ile ilişkili glikoprotein yapılı bir ester hidrolaz enzimidir. Kalsiyum (Ca), enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Ayrıca, aktif bölgeden dietil – fosfatın uzaklaştırılması ve bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar. PON1'in HDL ile etkileşimi için gerekli olan ve yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (11,17,22,29,30,31).

PON1 enzimi, organofosfat bileşiklerinden parationun (parathion) aktif metaboliti olan, organizmaya zararlı olup pestisit olarak kullanılan ve enzime adını veren paraoksan'ı (O,O-dietil-Op-nitrofenol fosfat) hidroliz ederek aktivitesini gösterir. Paraoksanın yıkılması sonucu paraoksana oranla daha az zararlı p-nitro fenol ve di-etil hidroksi fosfat bileşiklerini oluştur (Şekil 2) (17,22,29,31).



Şekil – 2 : Paraoksanzın paraoksanı hidrolizi (11,19).

PON1'in hidrolitik aktivitesi ile açığa çıkan p-nitrofenol veya fenolün konsantrasyonu üzerinden, PON1 aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edilebilmektedir. Ayrıca, aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, arilesteraz aktivitesinin tayininde de sıklıkla kullanılmaktadır (Şekil 3) (11,22).



Şekil – 3 : Paraoksanzın Fenil asetatı hidrolizi (11,19).

EDTA varlığında, plazma ve karaciğer dokusu PON1 aktivitesinin inhibe olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle ölçüm için heparinli plazmada veya tercihen serumda bakılması daha uygun olacaktır (22,29).

2.4.3. PON1 Enziminin HDL'ye Bağlanması

HDL yaklaşık 10 nm çapında kompleks bir yapıdır. Bileşiminde membran bileşenleri (fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri), apolipoprotein A-I ve aromatik heliksler yer alır. PON1 enzimi karaciğerde sentezlendikten sonra kana salınır, orada spesifik olarak HDL'ye bağlanır. Burada PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla lipoproteinlere bağlanır. Ayrıca, PON1'i bağlayan HDL'nin alt birimleri olan apo A-I ve apo-J proteinlerinin de bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ve hatta PON1 ile apo A-I'in sıkı ilişkisinden dolayı PON1'i saflaştırmak oldukça güçtür (19,22,26,27).

2.4.4. PON1 Enziminin Fonksiyonu

PON1'in başlıca iki fonksiyonu bulunmaktadır. Bir pestisid olan paraokson gibi organofosfat bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ve lipit peroksitlerini hidrolize ederek HDL ve LDL'yi oksidasyondan korumaktır. Bu rolün açıklanmasında çeşitli bazı mekanizmalar önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin (PON1, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz [PAF-AH]) oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğu savunulmaktadır. HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL'deki aktif lipitleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterir (31,32).

PON1, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterol'ün ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimini azaltmaktadır (17,19,22).

Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipit peroksidasyonuna uğramaktadır. PON1 lipit peroksitlerin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti % 25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (17).

2.4.5. PON1 ve Yaşlanma

Herkes eşit oranda yaşlanmaz. Çünkü herkes aynı genetiğe sahip değildir. Üstelik bütün insanlar birbirinden farklı beslenir ve farklı bir yaşam sürerler. Tek yumurta ikizlerinin farklı coğrafik koşullarda yaşamaları halinde birbirlerinden farklı oranlarda yaşlanmaya uğradıkları bilinmektedir (1,2,5,33).

Yaşlanmış bir vücudu rahatlıkla genç olanından ayırt etmek mümkündür. Fakat vücudun organları, dokuları ve hücreleri hakkında böyle bir şey söylemek mümkün değildir. İnsanların yaşlanması ile birlikte işlevlerde etkinlik yönünden azalmalar olduğu da bir gerçektir. Yalnız burada önemli olan bu işlevlerde oluşan etkinlik azalmalarının kişinin yaşlanması sonucu mu ortaya çıktığını ya da herhangi bir hastalık ve çevresel koşullar sonucu mu ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir (8,14,16,33).

Vücutta bulunan paraoksanaz (PON1) enziminin herhangi bir hastalığa sahip genç ve yaşlı bireylerde azaldığı pek çok çalışma tarafından doğrulanmıştır. Aynı şekilde kronolojik yaş ile birlikte sağlıklı kişilerde azalıp azalmadığını gösteren çok fazla çalışma olmadığı ve yapılan bir çok çalışmada ise çalışmaya alınan bireylerin ne derece sağlıklı olup olmadığı tam olarak bilinmediği için kesin bir sonuçta yoktur (25,27,28,29).

2.5. Koenzim Q₁₀ (Ubiquinon)

Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) doğada yaygın olarak bulunması nedeniyle İngilizce Ubiquitous: her yerde anlamına gelen ubiquinon olarakda adlandırılır. Yapı olarak vitamin K'ya benzer ancak vücutta hemen hemen bütün dokularda sentezlenebildiği içinde vitamin olarak adlandırılmaz. CoQ₁₀ 10 adet izopren ünitesi içeren 50 karbonlu bir 1,4-benzokinondur (23,34,36).

CoQ₁₀ mitokondriyal elektron transport zincirinin önemli bir bileşeni, NADH dehidrojenaz ve süksinat dehidrojenaz ile sitokrom sistemleri arasında bulunan lipofilik bir elektron taşıyıcısıdır (18,37).

CoQ₁₀; vücutta bir çok hücrenin membranında doymamış lipid zincirlerine bağlı şekilde durarak membrandaki lipid peroksidasyonu engelleyerek serbest radikal çöpçülüğü görevini yapar. Hücre membranlarındaki CoQ₁₀'nun büyük bir kısmı

CoQ₁₀'nun redükte formu olan Ubikinol (CoQH₂) şeklindedir ve çok etkili bir antioksidandır (23,38).

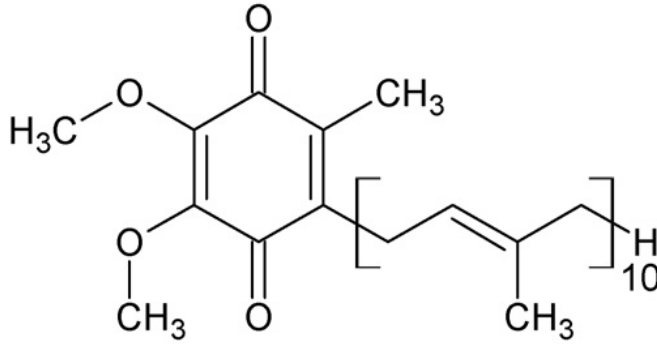
2.5.1. Koenzim Q₁₀'un Tarihçesi ve Adlandırılması

CoQ₁₀ 1957 yılında Winconsin'de Dr. Frederick Crane tarafından sığır kalbinin mitokondrisinden ilk defa izole edildi. Aynı yıl da İngiltere'de Profesör Morton rat ciğerinde Vitamin K ile benzer yapıda olan CoQ₁₀ bulunduğunu açıkladı ve İngilizce Ubiquitous: her yerde anlamına gelen "Ubiquinon" adını verdi. Ardından 1958 yılında Profesör Karl Folkers ve yardımcısı Merck ilk defa fermentasyonla sentezledikleri CoQ₁₀'nun kimyasal yapısını buldular. Daha sonra Ubiquinonlar üzerine çalışmalar yapılmış ve 1960'lı yılların ortalarında Japonya'da Profesör Yamamura ilk kez bir insan hastalığında, Konjestif kalp yetmezliğinde CoQ₇'yi kullandı. 1966'da ise Mellors ve Tappel CoQ₆'nın antioksidan etkisini gösterdiler. 1972'ye gelindiğinde Gian Paolo ve Profesör Karl Folkers bu sefer CoQ₁₀'nun insan kalp hastalığındaki etkisini yayınladılar. 1970'li yılların ortalarında da bilim adamları Japon teknolojisinin gelişmesiyle birlikte saf CoQ₁₀'u klinik çalışmalarda kullanmak üzere elde ettiler. 1978'de Peter Mitchell CoQ₁₀'nun biyolojik enerji transferindeki rolünü kanıtlamasıyla Nobel ödülünü aldı. Bu süreçten sonra CoQ₁₀ üzerine çalışmalara hız verildi ve hastalıklarla ilişkileri araştırılmaya başlandı (23,39,40).

Koenzim Q₁₀'nun yani Ubiquinon'un adlandırılmasında, Prof. Morton'un her yerde anlamına gelen Ubiquitous ile başlar. İsminde bulunan Q harfi bir kinon halkası içerdiğini, 6,7,8,9,10 rakamları ise isoprenoid yan zincirinde kaç adet prenil ünitesi içerdiğine bağlı olarak adlandırılır (18,35,41).

2.5.2. Koenzim Q₁₀'un Kimyasal Yapısı

Koenzim Q₁₀; kimyasal formülü, 2,3 – dimetoksi – 5 – metil – 6 – proprenil – 1,4 – benzokinon'dur. Her biri 5 karbon taşıyan 10 izopren ünitesi içeren (veya toplamda 50 karbon olan) poliizopren zinciri içermektedir (Şekil 4) (42).

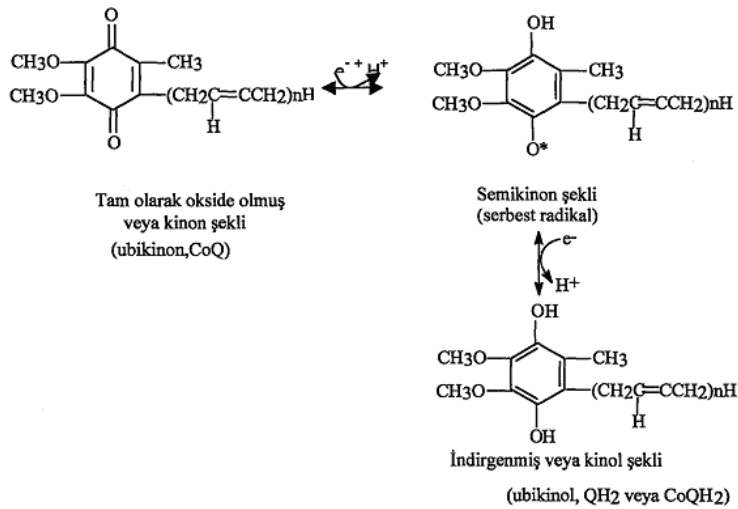


Şekil – 4 : Koenzim Q₁₀'nun Kimyasal yapısı (42).

İnsanda Ubikinon'lar, bir kinon halkası ve izoprenoid yan zincirinden oluşan, lipofilik ve vitamin benzeri bileşiklerdir. Yapısındaki kinon grubu CoQ'ya elektron taşıyıcısı görevini kazandırır, yüksek hidrofobik özelliğe sahip izopren yan zinciri ise CoQ'ya hücrelerin lipitten zengin bölgelerini kuşatmasında yardımcı olur (23).

Kinon halkası ise üç farklı redox durumunu yansıtır. (Şekil 5) Elektronlar ve protonların taşınması Quinol'un Quinone'e redüksiyonu (indirgenmesi) sırasında sağlanır (18,35,43).

1. Ubikinon (Q) : Tam okside form
2. Ubisemikinon (QH[•]) : Yarı redükte form
3. Ubikinol (QH₂) : Tam redükte form



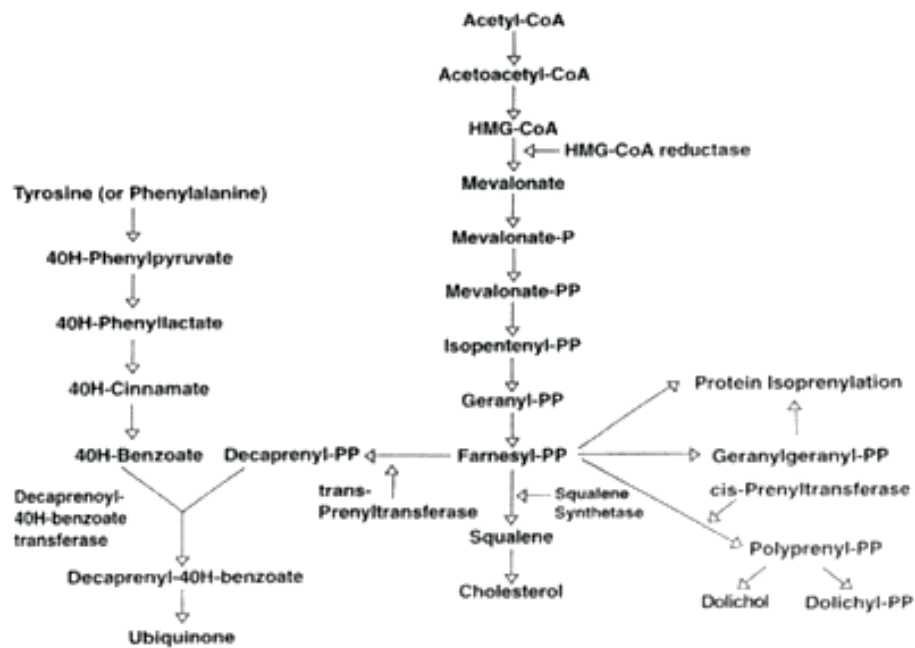
Şekil – 5 : Kinon halkası üç farklı redoks durumunu yansıtır (23).

2.5.3. Koenzim Q₁₀'un Biyosentezi

İnsanda vücutta Koenzim Q₁₀ hem indirgenmiş Ubikinol (CoQ₁₀H₂) hem de okside Ubikinon (CoQ₁₀) şeklinde bulunur. Plazmada dolaşan CoQ₁₀'nun % 95'i indirgenmiş Ubikinol olarak taşınır. Hücre düzeyinde CoQ₁₀'un % 50'si mitokondri içi zarındadır. Ayrıca, yüksek oksidatif stres altındaki dokularda (Örn;beyin,akciğer gibi) okside halde, diğer dokularda ise daha çok redükte halde bulunur (34).

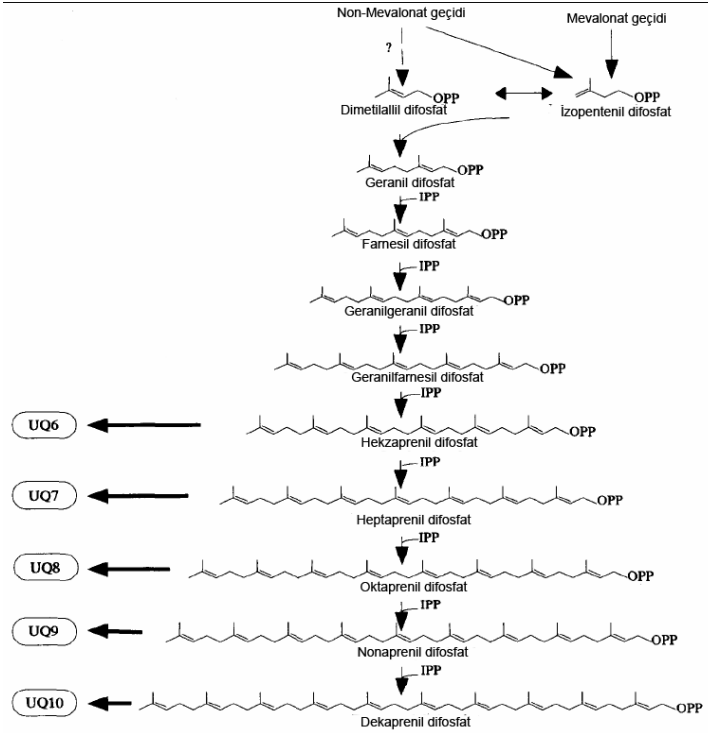
CoQ₁₀ sentezi endoplazmik retikulum'dan başlar ve golgi'de tamamlanır. En çok mitokondride bulunur (44).

CoQ₁₀'nun biyosentez yolu; *Escherichia coli* ve *Saccharomyces cerevisiae* mutantlarının genetik analizleri sonucunda ortaya çıkarılmıştır. CoQ₁₀ sentezi, iki metabolik yolun birleşmesi sonucu oluşur. Birinci yol kinon halkasının oluşumu için Trozin ve Fenilalanin amino asitlerinin birkaç basamak sonra 4-hidroksi benzoat'a dönüşmesi. İkinci yol ise proprenil yan zincirinin oluşması için Asetil CoA'dan mevalonat yolu olarak ta adlandırılan yolun sonunda Farnezil pirofosfatın oluşması. Farnezil pirofosfattan da transpreniltransferaz enzimi ile dekaprenil pirofosfat oluşur. Daha sonra oluşan 4-hidroksi benzoat ile dekaprenil pirofosfat'ta birleşerek dekaprenil 4-OH benzoatı ve ardından birkaç basamak sonra Koenzim Q₁₀'u oluşturur (Şekil 6) (18,45).



Şekil – 6 : Koenzim Q₁₀ (Ubiquinone) sentez yolu (45,46).

Burada sentez yolunda Farnesil pirofosfat oluştuktan sonra 4-hidroksi benzoat ile izopren zincirini kaç kez tekrar etmesine bağı olarak oluşan ... pirofosfat'ın (Difosfat) (Şekil 7) birleşmesi ile Koenzim Q'nun 5 farklı tipi meydana gelebilir (23,46).



Şekil – 7 : İzoprenoidlerin sentez yolu (23).

2.5.4. Koenzim Q₁₀'un Fonksiyonları

1. Plazma membran redoks sistemi düzenleyicisi
2. Mitokondriyal UCP'nin (Uncoupling Protein) aktivasyonunu sağlaması
3. Mitokondriyal PTP (permeability transition pores)'ye etkisi
4. Lenfosit ve monositler üzerine etkisi
5. Endotelial fonksiyonu
6. Hücre sinyali ve gen ifadesine etkisi
7. Antioksidan fonksiyonu
8. Mitokondriyal Solunum zincirinde elektron taşıyıcısı fonksiyonu

Ayrıca, Vücutta Koenzim Q'nun redoks durumuna göre de fonksiyonu değişmektedir. Şöyle ki ;

Ubikinon (CoQ₁₀) ; Mitokondriyal transport zincirinde Kompleks I ve II'den Kompleks III'e elektron transferini sağlar.

Ubikinol (CoQH₂) ; Etkili bir intraselüler antioksidan olarak fonksiyon gösterir.

Ubisemikinon (CoQH•) ; Mitokondriyal solunum süresince süperoksit anyon radikallerinin oluşumunda rol alır (18).

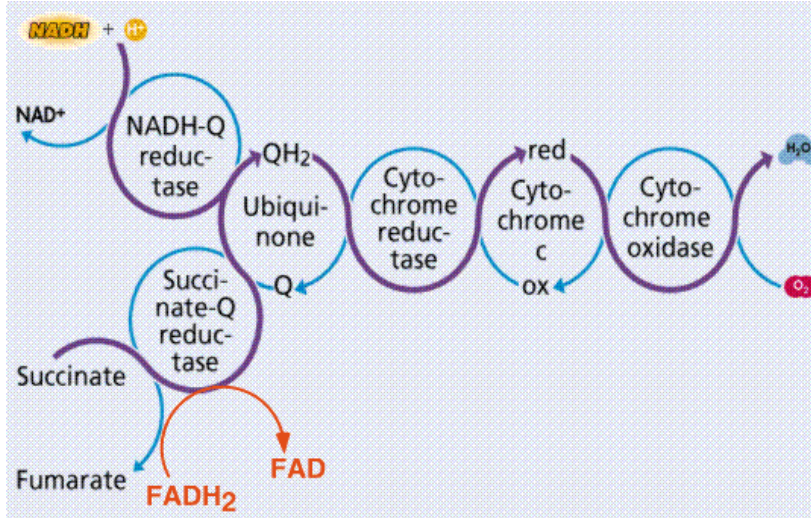
2.5.4.1. Koenzim Q₁₀'un Elektron Transport Zincirindeki (ETZ) Fonksiyonu

CoQ₁₀, esas olarak elektron transport zincirinde yükseltgenme – indirgenme tepkimelerinde görev alan bazı enzimler (Kompleks I, II ve III) için bir koenzimdir (23).

Mitokondriyal enzimler fosforilasyon yolunda yüksek enerjili fosfat, adenozin trifosfat (ATP) oluşması ve diğer hücresel fonksiyonlar için gereklidir. CoQ₁₀, mitokondride enerji üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. ATP üretiminin büyük bir bölümü CoQ₁₀'nun bulunduğu yerde, mitokondri iç membranında meydana gelir (35,46).

“CoQ₁₀ mitokondri içinde, aerobik koşullar altında yükseltgenmiş kinon (Ubikinon 10), anaerobik koşullarda ise indirgenmiş kinol (Ubikinol 10) şeklinde bulunur.” (23).

CoQ₁₀ elektron transport sisteminde ; NADH dehidrojenaz (Kompleks I-EC 1.6.5.3.) ve Süksinat dehidrojenaz (Kompleks II-EC 1.3.5.1.) Ubikinon'a elektronları aktarır. Kompleks III (EC 1.10.2.2.) elektronları Ubikinon'dan alarak Sitokrom c'ye taşır. Kompleks IV'te elektronları Sitokrom c'den O₂'ye taşıyarak zinciri sonlandırır (Şekil 8) (45).



Şekil – 8 : Elektron taşıma sistemi (46).

Koenzim Q₁₀, primer substratlardan oksidaz sisteme aldığı elektronları transfer ederken aynı zamanda mitokondriyal membrandan intermembraner aralığa protonları transfer eder. Bu transfer membranlar arasında proton gradiyenti ile sonuçlanır. Daha sonra da protonlar da mitokondrinin matriksine doğru hareket eder ve ATP oluşumunu (Enerji oluşumu) sağlar. Sonuç olarak CoQ₁₀ hücrelerin hayati fonksiyonları ve kas kontraksiyonu için gerekli ATP'nin üretilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (46,47).

2.5.4.2. Koenzim Q₁₀'un Antioksidan Fonksiyonu

Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelere zarar vermelerini önlerler. Bu özellikleriyle hücrelerin anormalleşmesine ve sonuç olarak tümör oluşturma risklerini azalttıkları için, daha sağlıklı ve yaşlılık etkilerinin minimum olduğu bir yaşam oluştururlar (46).

Koenzim Q₁₀; golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom gibi organellerin membranları dahil vücutta hemen hemen tüm hücrelerin membranlarında doymamış yağ asitleri zincirlerine yakın olarak bulunur. CoQ₁₀'nun büyük bir kısmı hücre ve organellerin membranlarında indirgenmiş formu Ubikinol (CoQH₂) olarak yerleşmiştir. Ubikinol burada antioksidan özelliği ile membranlarda oluşabilecek herhangi bir lipid peroksidasyonunu engeller. Hücre membranlarındaki CoQ₁₀'nun redükte formu olan Ubikinol (CoQH₂) çok etkili bir antioksidandır. İnsan plazmasında ise CoQ₁₀'nun % 80'ini oluşturur. Redükte halde tutulması 1.) NADH sitokrom-b5 redüktaz, 2.) NADH/NADPH oksidoredüktaz (DT diaforaz), 3.) NADPH CoQ redüktaz enzimleri ile olur. Endomembrandaki 1. ve 3. redüktaz enzimler özellikle, bir radikal ile reaksiyon

sonu oluşan herhangi bir semikinonun bir elektron ile tekrar redüklenmesi için önemlidir. DT diaforaz herhangi bir kinonu ara madde olmaksızın iki elektron transferi ile direk redükleyebilir (23,34,35,46,48,49).

Ubikinol ayrıca, α -Tokoferoksil radikalinden vitamin E'yi yeniden üretebilir. Burada Ubikinol'ün antioksidan etkisi α -Tokoferol'ün varlığına bağılı değildir. α -Tokoferol eksikliğinde CoQ₁₀ içeren submitokondriyal partiküllerin lipit peroksidasyonundan da korunduğı bildirilmiştir (35,50).

Başka bir çalışmada ise Ubikinol'ün membran proteinlerinin oksidasyonunu önlediğı bildirilmiştir (23).

Sonuç olarak CoQ₁₀'un redükte formu Ubikinol, vücutta sentezlenen ve yağda çözünen tek antioksidan olması, hemen hemen tüm membranlarda bulunması, miktar olarak diğeri antioksidanlardan fazla olması ve etkisinin daha güçlü olması nedeniyle diğeri antioksidanlardan daha önemli bir yer tutar (51,52,53).

2.5.5. Koenzim Q₁₀ ve Yaşlanma

Vücut, hücre ve dokulara zarar veren serbest oksijen radikallerini nötralize eden vitamin C, vitamin E ve β -karoten'i endojen olarak sentezleyemez. Bunları dışarıdan eksojen olarak alınmalıdır. Halbuki güçlü bir antioksidan olan Koenzim Q₁₀ organizma tarafından endojen olarak yapılarak serbest oksijen radikallerini nötralize eder (35,46,54,55).

Koenzim Q₁₀'nun yaşlanmayı yavaşlatıcı etkisi şöyle özetlenebilir :

Elektron transport sisteminde, hücrelerin hayati fonksiyonları ve kas kontraksiyonu için gerekli ATP oluşumunu (Enerji oluşumu) sağlayarak yaşlanmayı yavaşlatabilir (44,49,55).

Hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinin lipit peroksidasyonunu engellemesi ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir basamak olan LDL kolesterolün oksidasyonunu engellemesinden dolayı yaşlanmayı geciktirebilir. Bu antioksidan özelliğinden dolayı da serbest radikallerin yok edilmesinde önemli bir rol oynar (56,57,58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

2010 Haziran – 2011 Mayıs ayları arasında Gaziantep ilinde 20 – 70 yaş aralığında sağlıklı 160 kadın ve erkek çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılan bireyler şu şekilde sınıflandırıldı ;

1. grup ; 20 – 30 yaş arası 50 kişi (33 kadın, 17 erkek)

2. grup ; 31 – 50 yaş arası 75 kişi (21 kadın, 54 erkek)

3. grup ; 51 – 70 yaş arası 35 kişi (14 kadın, 21 erkek)

Bireyler seçilirken, kronik hastalığı bulunmayan ve ilaç kullanmayan, sağlıklı olma kriteri temel alındı. Bu kriterlere göre açlık kan şekeri, Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, kreatinin, ürik asit, total bilirubin, albumin ve hemoglobin (Hgb) düzeylerinin laboratuvar referans aralıkları içinde olması esas alındı.

Tablo 1. Biyokimyasal parametrelerin laboratuvar referans aralıkları

	Referans aralıkları
AKŞ (mg/dL)	70 – 109
Total Kolesterol (mg/dL)	110 – 200
HDL (mg/dL)	40 – 60
LDL (mg/dL)	57 – 129
Albumin (g/dL)	3.5 – 5.0
Ürik Asit (mg/dL)	3.5 – 7.2
Kreatinin (mg/dL)	0.72 – 1.25
Total Bilirubin (mg/dL)	0.2 – 1.2
Hgb (g/dL)	13.6 – 17.2

Ayrıca çalışmaya katılan bireylerin, son 3 ay içinde diş tedavisi almamış olması, sürekli ilaç kullanmayanının dışında son birkaç gün içinde ağrı kesici gibi ilaç dahi almamış olması, vejeteryan olmaması, Gaziantep il sınırları içinde ikamet ediyor olması, alkol kullanmıyor olması, kadın katılımcılar için hamile olmaması, menstrüal siklus döneminde olmaması ve menstrüal sikluslarının düzenli olması, son 3 yıl içinde sezeryan vb. ameliyat olmamış olması ve ayrıca daha önceden anjiyo, böbrek, vb. ağır ameliyatları hiç olmamış olması, herhangi fiziksel yakınmasının olmaması gibi kriterler esas alındı.

Dahil edilme kriterlerini ilk etapta sağlayıp ta daha sonra yapılan rutin biyokimyasal testlerinden herhangi birinin referans aralıkları dışında olması durumunda çalışmadan çıkarıldı.

Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası sabah aç karnına venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri antikoagülan madde içermeyen tüplere ve antikoagülan madde olarak EDTA içeren tüplere alındı. Tüpler 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı.

Örnekler ependorf tüpler içinde çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilerek çalışıldı.

Çalışmaya katılan bireylerin; boyları metre olarak, vücut ağırlıkları ise kilogram cinsinden ölçüldü. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg cinsinden) boyun karesine (m cinsinden) bölünmesiyle elde edildi.

$$VKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

Obezite ölçütü olarak, vücut kitle indeksi (VKİ); $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ise obez, $VKİ = 25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ ise şişman, $VKİ = 18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ normal, $VKİ < 18.5 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise zayıf kabul edildi.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Plazma Koenzim Q₁₀ Ölçümü

Plazma Koenzim Q₁₀ ölçümü, ticari kit kullanılarak HPLC cihazında kit prospektüsüne uygun şekilde yapıldı.

Koenzim Q₁₀ (Ubikinon)'un belirlenmesinde ilk basamak yüksek moleküllü maddelerin uzaklaştırılmasıdır. İnternal standart örnekteki çeşitliliği azaltır. Santrifüjden sonra ekstraksiyon solusyonlu süpernatant organik faza aktarılır. Organik çözücü buharlaştırılır ve örnek etanol ile karıştırılır ve HPLC sistemine enjekte edilir. Bir ters faz kolonu kullanılarak 15 dk'da, 30 °C'de izokratik pompa sistemi ile kolondan sürüklenen numune UV-detektörler tarafından kromatogramları kaydedilir. Ve örnek miktarı elde edilen piklerin alanları ve yüksekliklerinin internal standart metod ile hesaplanır.

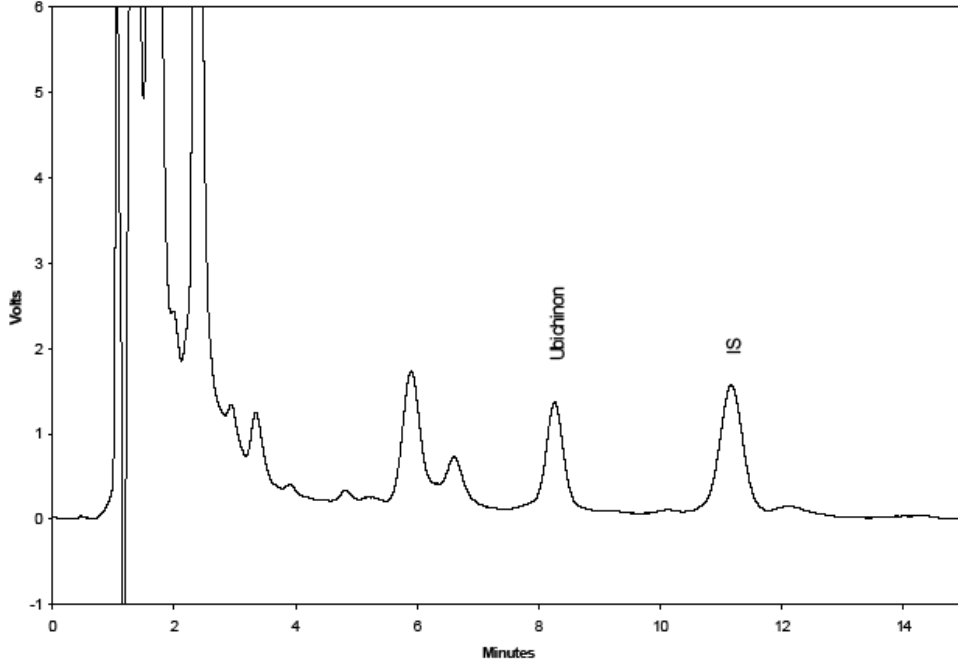
Çalışma Şeması :

Örnek hazırlama ; 200 µL numuneye 800 µL dilüsyon solüsyonu eklendi ve 10 saniye vorteks ile karıştırıldı. 1 mL internal standart ilave edilip tekrar 10 saniye vorteks yapıldı. Daha sonra 2 mL ekstraksiyon solüsyonu ilave edilerek 2 dakika vorteks ile karıştırıldı ve 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edildikten sonra üstte kalan süpernatant'tan 1.5 mL alınarak başka bir tüpe alındı. Ayrı bir tüpe alınan süpernatant evaporasyon ünitesi altında buharlaştırıldı. Bu işlemin ardından tüpe 150 µL ETHA (Ethanol p.A) eklendi ve bundan 50 µL alınarak HPLC sistemine enjekte edilerek ölçüm yapıldı.

Kromatografik Ayarlar ;

- Kolon Malzemesi ; Bischoff Prontosil AQ, 5 µm
- Kolon Boyutu ; 125 mm X 4 mm
- Akış Hızı ; 0,8 – 1,2 mL / dk
- UV-Algılama ; 275 nm
- Enjeksiyon Miktarı ; 100 µL
- Çalışma süresi ; 15 dk

Çalışmamızda elde ettiğimiz Koenzim Q₁₀ (Ubikinon) ölçümüne ait standart kromatogram örneği aşağıdaki şekilde verilmiştir.



Şekil – 9 : Koenzim Q₁₀ ölçümüne ait standart kromatogram örneği (µg/mL)

Hesaplama ;

$$\frac{\text{Örneğin pik alanı} \times \text{Standartın konsantrasyonu}}{\text{İnternal standartın pik alanı}} \times F = \text{Örnek Konsantrasyonu}$$

$$F = \frac{\text{Kalibratörün İnternal standart pik alanı}}{\text{Kalibratörün Analit pik alanı}}$$

Koenzim Q₁₀ ölçüm birimi µg/mL olarak ifade edildi.

Yöntemin Çalışma içi ve çalışmalar arası % CV değerleri sırasıyla ;

Çalışma içi CV : % 2.1 (0.52 µg/mL) [n=6] ve % 0.6 (1.23 µg/mL) [n=6]

Çalışmalar arası CV : % 6.0 (0.50 µg/mL) [n=6] ve % 6.2 (1.17 µg/mL) [n=6]

Saptanabilir en düşük Koenzim Q₁₀ konsantrasyonu 0.02 µg/mL'dir.

Tekrarlanabilirlik % 98.4'tür.

3.2.2. Serum Paraoksonaz / Arilesteraz Ölçümü

Paraoksanaz ve arilesteraz aktiviteleri ticari kitler kullanılarak otoanalizör cihazında ölçüldü.

Paraoksanaz aktivitesinin ölçüm metodu iki farklı sıralı reaktiften oluşur. Birinci reaktif tris buffer için uygun ve aynı zamanda PON1 enziminin kofaktörü olan kalsiyum iyonlarını içerir. İkinci reaktif ise yeni geliştirilen stabil substrat solüsyonu'dur. Örnek ile birinci reaktif karıştırılır ve substrat solüsyonu eklenir. Paraoksanaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu diethy p – nitrophenylphosphate'ın 37 °C'de ve 412 nm'deki absorbansı ölçülerek, paraoksanaz aktivitesi incelenmiştir. Oluşturulan p-nitrofenol miktarı pH 8.5'de ve 18.290 M – 1 cm – 1 molar absorbsiyon katsayısı kullanılarak hesaplandı. Paraoksanaz aktivitesi için ;

1 ünite = 1 mikromol p-nitrofenol/mL serum/dk olarak tanımlandı.

Paraoksanaz aktivitesi birimi U/L olarak ifade edildi.

Arilesteraz aktivitesinin ölçümünde substrat olarak fenil asetat kullanıldı. Enzimatik aktivitesi 1310 M – 1 cm – 1' de fenol üretiminin molar absorbsiyon katsayısı kullanılarak hesaplandı. Arilesteraz aktivitesi için ;

1 ünite = 1 mikromol fenol/mL serum/dk olarak tanımlandı.

Arilesteraz aktivitesi birimi U/L olarak ifade edildi.

3.2.3. Serum Total Antioksidan Ölçümü

Total antioksidan kapasitesi ölçümü Erel tarafından geliştirilen ticari kit kullanılarak otoanalizör cihazında ölçüldü.

Testin Çalışma Prensipleri ;

ABTS⁺ (2,2' – azinobis – 3 – ethylebenzothiazoline – 6 – sulfonate), radikalinin oluşturduğu mavi-yeşil rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile azalması esasına dayanmaktadır. ABTS, ABTS⁺ radikalini oluşturmak üzere bir peroksidaz olan metmiyoglobin (HX-Fe⁺) ve H₂O₂ ile inkübe edilir. Oluşan ferrilmiyoglobin ABTS ile ABTS⁺ radikalini oluşturmak üzere reaksiyona girer. ABTS⁺ radikali kısmen stabil, mavi-yeşil renktedir. İlave edilen numunedeki antioksidanların oranına göre renk

oluşumu inhibe edilir. Bu renk değişimi 600 nm'lik dalga boyunda ölçülür. TAS hesaplanmasında bir E vitamini analogu olan Trolox standart olarak kullanıldı. Birimi mmol trolox Eqv/L olarak ifade edildi.

3.2.4. Serum Malondialdehit Ölçümü

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA'nın ölçümü tiyobarbitürik asit metodu kullanılarak ölçüldü.

Test prensibi ; MDA, TBA ile reaksiyona girerek sıcak ve alkali ortamda, 532 nm'de maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan kompleksin absorbansından MDA miktarı hesaplanır.

Çalışma Şeması :

Reaksiyon Karışımının Hazırlanması ; 10 mL'lik bir deney tüpüne, 1.5 mL'lik pH'ı 3.5 % 20'lik Asetik asit, 1.5 mL'lik pH'ı 3.5 % 0.8'lik Tiyobarbitürik asit, 200 µL % 8.1'lik Sodyum dodesil sülfat (SDS), örnek veya standarttan 100 µL ve 700 µL distile su konulur. Bu reaksiyon karışımı aerobik şartlarda 95 °C'da, 60 dakika inkübe edilir. İnkübasyondan sonra tüpler hızlıca soğutulur ve 1 mL distile su ilave edilir. Ardından her tüpe 15/1 oranında hazırlanmış butanol/piridin çözeltisi ilave edilir. Bu karışım 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek tüpün üst kısmında süpernatant alınarak 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçüm yapılır.

MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki ekstinksiyon katsayısından ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) yararlanılarak nmol/mL cinsinden MDA değeri hesaplandı.

Standart hazırlanması; Stok standart (1.1.3.3. tetramethoksiopropan) 10 µL alınıp 100 mL'ye saf su ile tamamlanarak hazırlandı. Eğri çizimi standarttan saf su ile 40, 20, 10, 8, 5, 4 seyretlme yapılarak 15, 30, 60, 75, 121, 151 nmol/mL derişiminde çalışma standartları hazırlandı.

3.2.5. Diğer Biyokimyasal Ölçümler

Glukoz, Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, kreatinin, ürik asit, total bilirubin, albumin otoanalizör cihazında ölçüldü.

Hemoglobin ise tam kan sayımı cihazında ölçüldü.

3.3. Etik Kurul İzni

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurul'una sunulmuş 08.12.2009 tarih ve 46 nolu kararı ile Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Çalışmamızda gruplara ait sonuçlar (Ortalama değeri $\pm$ Standart hata = $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$) (Ortalama değeri $\pm$ Standart sapma = $\bar{X} \pm S$) verildi. $p < 0.05$ anlamlı, $p > 0.05$ anlamsız olarak kabul edildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS One-Way Anova ve Korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma 3 gruptan oluşturuldu. Katılımcılardan 20 – 30 yaş arasında olanlar Grup 1; 31 – 50 yaş arasında olanlar Grup 2 ve 51 – 70 yaş arasında olanlar Grup 3 olarak gruplandırıldı.

Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri (Açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, albumin, ürik asit, kreatinin, total bilirubin ve hemoglobin) tablo 2’de verilmiştir.

(Ortalama değeri $\pm$ Standart sapma = $\bar{X} \pm S$)

Tablo 2. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri

Parametreler	Yaş grubu			Kadın (n=68)	Erkek (n=92)
	20-30 (n=50)	31-50 (n=75)	51-70 (n=35)		
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$
AKŞ (mg/dL)	88.46 $\pm$ 7.98	89.20 $\pm$ 8.42	93.34 $\pm$ 9.09	90.04 $\pm$ 8.02	89.73 $\pm$ 9.03
Total Kolesterol (mg/dL)	155.52 $\pm$ 23.61	153.29 $\pm$ 19.78	163.91 $\pm$ 19.76	160.61 $\pm$ 23.75	153.13 $\pm$ 19.29
HDL (mg/dL)	49.80 $\pm$ 8.55	45.29 $\pm$ 5.32	44.74 $\pm$ 6.36	49.86 $\pm$ 7.81	44.15 $\pm$ 5.18
LDL (mg/dL)	91.10 $\pm$ 19.44	99.35 $\pm$ 18.74	106.60 $\pm$ 18.17	96.55 $\pm$ 20.16	99.68 $\pm$ 19.11
Albumin (g/dL)	4.55 $\pm$ 0.31	4.39 $\pm$ 0.26	4.24 $\pm$ 0.25	4.38 $\pm$ 0.28	4.42 $\pm$ 0.31
Ürik Asit (mg/dL)	4.44 $\pm$ 1.05	4.48 $\pm$ 0.82	4.33 $\pm$ 0.62	4.06 $\pm$ 0.66	4.70 $\pm$ 0.89
Kreatinin (mg/dL)	0.76 $\pm$ 0.14	0.80 $\pm$ 0.11	0.76 $\pm$ 0.09	0.70 $\pm$ 0.10	0.83 $\pm$ 0.10
Total Bilirubin (mg/dL)	0.48 $\pm$ 0.19	0.48 $\pm$ 0.15	0.50 $\pm$ 0.18	0.43 $\pm$ 0.15	0.51 $\pm$ 0.17
Hgb (g/dL)	14.29 $\pm$ 1.58	14.73 $\pm$ 1.18	14.47 $\pm$ 1.00	13.50 $\pm$ 0.85	15.29 $\pm$ 1.00

Çalışma grupların demografik özellikleri (Yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ),) tablo 3’te verilmiştir.

(Ortalama değeri $\pm$ Standart sapma = $\bar{X} \pm S$)

Tablo 3. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Özellik	Yaş grubu				
	20-30 (n=50)	31-50 (n=75)	51-70 (n=35)	Kadın (n=68)	Erkek (n=92)
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$
Yaş (yıl)	25.52 $\pm$ 3.09	37.84 $\pm$ 5.54	55.08 $\pm$ 4.82	35.94 $\pm$ 12.36	39.10 $\pm$ 10.94
Kilo (kg)	64.84 $\pm$ 11.83	82.70 $\pm$ 14.67	79.71 $\pm$ 10.27	66.79 $\pm$ 12.96	83.61 $\pm$ 12.45
Boy (m)	1.68 $\pm$ 0.067	1.71 $\pm$ 0.070	1.66 $\pm$ 0.091	1.63 $\pm$ 0.060	1.73 $\pm$ 0.052
VKİ [Ağırlık (kg) / boy (m ²)]	22.78 $\pm$ 3.22	28.21 $\pm$ 4.89	28.87 $\pm$ 2.93	25.21 $\pm$ 5.20	27.73 $\pm$ 4.21

Plazma Koenzim Q₁₀, serum paraoksanaz, arilesteraz, MDA ve TAS düzeylerinin sonuçları laboratuvar bulguları tablo 4 ve 5'te verilmiştir.

(Ortalama değeri $\pm$ Standart hata = $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Tablo 4. Plazma Koenzim Q₁₀, serum paraoksanaz, arilesteraz, MDA ve TAS'ın yaş gruplarına göre laboratuvar bulguları

Parametreler	Yaş grubu			Sig. (P)
	20-30 (n=50)	31-50 (n=75)	51-70 (n=35)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	
Koenzim Q ₁₀ (µg/mL)	0.80 $\pm$ 0.03Aa	0.96 $\pm$ 0.03Aa	1.10 $\pm$ 0.04Aa	0,000
Paraoksanaz (U/L)	236.30 $\pm$ 20.01	246.28 $\pm$ 16.77	305.34 $\pm$ 30.98	0,096
Arilesteraz (U/L)	337.70 $\pm$ 11.61	348.20 $\pm$ 6.72	359.14 $\pm$ 11.66	0,366
MDA (nmol/mL)	0.88 $\pm$ 0.02	0.87 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.03	0,409
TAS (mmol trolox Eqv/L)	1.67 $\pm$ 0.02Ba	1.79 $\pm$ 0.03Aa	1.77 $\pm$ 0.02Aa	0,012

Tablo 4'te 31-50 ve 51-70 yaş grubundaki bireylerin Koenzim Q₁₀ düzeyleri, 20-30 yaş grubundaki bireylere göre, 51-70 yaş grubundaki bireylerinde 31-50 yaş grubundaki bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (P<0.05). Ayrıca 31-50 ve 51-70 yaş grubundaki bireylerin TAS düzeylerinin, 20-30 yaş grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edildi (P<0.05). Paraoksanaz, arilesteraz ve MDA düzeyleri açısından ise yaş grupları arasında herhangi bir fark bulunamadı (P>0.05).

Tablo 5. Plazma Koenzim Q₁₀, serum paraoksanaz, arilesteraz, MDA ve TAS'ın cinsiyetlere göre laboratuvar bulguları

Parametreler	Cinsiyet		Sig. (P)
	Erkek (n=92)	Kadın (n=68)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	
Koenzim Q ₁₀ (µg/mL)	0.95 $\pm$ 0.03	0.92 $\pm$ 0.04	0,532
Paraoksanaz (U/L)	263.84 $\pm$ 15.57	245.57 $\pm$ 19.60	0,461
Arilesteraz (U/L)	350.83 $\pm$ 6.38	342.54 $\pm$ 9.48	0,453
MDA (nmol/mL)	0.87 $\pm$ 0.01	0.85 $\pm$ 0.02	0,438
TAS (mmol trolox Eqv/L)	1.85 $\pm$ 0.02	1.60 $\pm$ 0.02	0,000

Koenzim Q₁₀, paraoksanaz, arilesteraz ve MDA düzeyleri kadın ve erkek cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken (P>0.05) TAS düzeylerinin bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (P=0.000).

X (KoenzimQ₁₀, MDA, arilesteraz, paraoksanaz, TAS, yaş ve kilo) ve Y(MDA, KoenzimQ₁₀, Paraoksanaz, Arilesteraz ve TAS) özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Analiz sonuçları tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. X ve Y özellikleri arasındaki korelasyon katsayıları(r) ve Olasılık düzeyleri(P)

		Y									
		MDA		KoenzimQ ₁₀		Paraoksanaz		Arilesteraz		TAS	
		r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
	Koenzim Q ₁₀	-,201	0,011*	1	-	,117	0,142	,137	0,084	,089	,263
X	MDA	1	-	-,201	0,011*	-,532	0,000**	-,435	0,000**	0,003	,967
	Arilesteraz	-,435	0,000**	,137	0,084	,383	0,000**	1	-	,113	,154
	Paraoksanaz	-,532	0,000**	,117	0,142	1	-	,383	0,000**	,006	,941
	TAS	,003	,967	,089	,263	,006	,941	,113	,154	1	-
	Yaş	-,070	0,380	,377	0,000**	,075	,346	,079	0,323	,112	0,160
	Kilo	,051	0,522	,129	0,104	-,036	,653	,169	,032*	,440	0,000**

NOT: Tablolarda yıldızla (*) veya () işaretlenmiş özellikler arasındaki doğrusal ilişkiler istatistiksel olarak önemlidir. İlişkinin negatif ya da pozitif olmasını r_{xy} katsayısının negatif ya da pozitif olması belirler. (*) veya (**) işareti olmayan özellikler arasındaki doğrusal ilişkiler istatistiksel olarak önemli değildir. Diğer ilişkiler Yukarıdaki yorumlar dikkate alınarak yapılmalıdır. (*) işareti P değerinin <0.05 olduğunu, (**) işareti ise P değerinin <0.01’den küçük olduğunu ifade eder.**

Tablo 6 incelendiğinde MDA ile koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesteraz arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde doğrusal bir ilişkinin olduğu bulundu (P=0,011, P=0,000). Yani MDA arttıkça koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesterazın azaldığı tespit edildi. Paraoksanaz ve arilesteraz arasında ise anlamlı, pozitif yönde doğrusal bir ilişki tespit edildi (P=0,000). Yaş ile sadece koenzim Q₁₀ arasında bir ilişki tespit edildi (P=0,000). Yaş artarken koenzim Q₁₀’nun arttığı görüldü. Kilo yönünden ise arilesteraz ve TAS arasında bir ilişki olduğu tespit edildi (P=0,032, P=0,000).

Tablo 7. Plazma Koenzim Q₁₀, serum paraoksanaz, arilesteraz, MDA ve TAS'ın kadın ve erkek cinsiyetlerine göre laboratuvar bulguları

Parametreler	Cinsiyet	Yaş Grubu			Sig. (P)
		20 – 30	31 – 50	51 – 70	
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	
Koenzim Q ₁₀ (µg/mL)	Erkek	0.76 ± 0.06	1.13 ± 0.13	1.07 ± 0.04	0,127
	Kadın	0.82 ± 0.05	0.93 ± 0.07	1.14 ± 0.08	
Paraoksanaz (U/L)	Erkek	245.00 ± 35.56	252.90 ± 20.05	307.23 ± 33.97	0,405
	Kadın	231.81 ± 24.52	229.23 ± 30.92	302.50 ± 60.10	
Arilesteraz (U/L)	Erkek	359.76 ± 13.81	340.50 ± 7.97	370.19 ± 14.81	0,132
	Kadın	326.33 ± 15.87	368.00 ± 11.73	342.57 ± 18.65	
MDA (nmol/mL)	Erkek	0.88 ± 0.03	0.91 ± 0.02	0.79 ± 0.03	0,056
	Kadın	0.88 ± 0.03	0.78 ± 0.03	0.89 ± 0.06	
TAS (mmol trolox Eqv/L)	Erkek	1.87 ± 0.03	1.87 ± 0.03	1.80 ± 0.03	0,000
	Kadın	1.56 ± 0.02	1.72 ± 0.04	1.75 ± 0.01	

Tablo 7’de 20 – 30 yaş grubundaki kadınların TAS düzeyleri, 51 – 70 yaş grubundaki kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (P=0,01). Ayrıca, 20 – 30 yaş grubundaki erkeklerin TAS düzeyleri, 20 – 30 yaş grubundaki kadınların TAS düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi (P=0,000).

20 – 30 yaş grubundaki kadınların MDA düzeyleri ile 31 – 50 yaş grubundaki kadınların MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (P<0.05).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Canlıların yaşama süreleri birbirlerinden oldukça farklıdır. Memeliler arasında insanlar en uzun ömre sahip canlılardır. Yaşam süresini uzatmayı belirleyen faktörler ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve bu konu ile teoriler ileri sürülmüştür. Ancak, tek başına kabul edilmiş ve ispatlanmış hiçbir teori yoktur. Aksine yaşlanmayı iç ve dış birçok faktörün etkilediği sonucuna varılmıştır (2,3,16).

Yapılan çalışmalar, yaşlanmanın iki önemli biyolojik olayın uzun süreli oksidatif yan etkilerinin bir sonucu olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Bunlardan bir tanesi gelişme ve farklılaşma olayları, diğeri ise enerji üreten metabolik olaylardır. Dolayısı ile metabolizma hızı yavaşlatıldığında yaşlanmanın da yavaşlayacağına inanılmaktadır. Metabolizma hızlandığında oksijen tüketimi artmakta ve bunun sonucunda serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan radikaller de biyomoleküllere etki ederek yaşlanmayı hızlandırmaktadırlar (2,8,14,15,16).

Bu görüş son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu büyük ilgi toplamıştır. 1956 yılında Dr. Harman tarafından ortaya atılan bu teoriye göre “yaşlanma, normal hayat süresince meydana gelen serbest radikallerin sebep olduğu yıkımların sonucu olduğu düşünülmektedir”. Buna göre; metabolizması hızlı, fazla oksijen tüketen ve böylece serbest radikal üretimi fazla olan canlıların daha kısa ömürlü olması beklenmektedir (5,7,8,15,16).

Bu bulgulara rağmen serbest radikallerin yaşlanmanın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğunu söylemek zordur. Ancak, radikallerin en azından başlamış olan yaşlanma olayını hızlandırdıkları ve yaşlanma ile beraber ortaya çıkan bir çok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadıkları söylenebilir (7,15,16).

Yapılan çalışmalar antioksidanların hem serbest radikallerin zararsız hale getirilmesinde önemli rol oynamaları hem de vücutta enerji sentezinde rol alabilme fonksiyonlarına sahip olduklarını göstermiştir. Koenzim Q₁₀, oksidatif stresi azaltmada etkili, mitokondride elektron taşıma zincirinde ATP üretiminin önemli bir bileşeni ve aynı zamanda güçlü bir antioksidandır (18,23,28).

Koenzim Q₁₀ antioksidan özelliği ile hücre membranlarındaki lipid peroksidasyonu önleyerek hücre bütünlüğünün korunmasında rol alır (18,37,38).

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin sağlıklı olup olmadıklarını tespit etmek amacıyla yapılan rutin biyokimyasal analizler laboratuvar referans aralıkları içerisindeydi.

Çalışmamızda, yaş ile koenzim Q₁₀ arasında bir korelasyon olduğu tespit edildi (P=0,000). Yaş artarken koenzim Q₁₀'nun arttığı görüldü. 31-50 ve 51-70 yaş grubundaki bireylerin Koenzim Q₁₀ düzeyleri, 20-30 yaş grubundaki bireylere göre, 51-70 yaş grubundaki bireylerinde 31-50 yaş grubundaki bireylere göre anlamlı derecede yüksekti (P<0.05). Literatürde yeterli sayıda kronolojik yaş ile birlikte sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışma bulunamadı. Tekle ve arkadaşları (59) Avrupa'nın (İsveç, Polonya, Sırbistan I ve Sırbistan II) farklı coğrafik bölgelerinde sağlıklı kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, farklı bölgelerdeki kadınların koenzim Q₁₀ düzeyleri arasında bir farkın olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmaya aldığımız denekler sadece Gaziantep ilinden olduğu için herhangi bir farkın olduğunu söyleyemeyiz. Çalışma kronolojik yaş bakımından incelendiğinde İsveç, Polonya ve Sırbistan II'deki genç ve yaşlı kadınların koenzim Q₁₀ düzeyleri değişmezken Sırbistan I'deki yaşlı kadınların koenzim Q₁₀ düzeyleri genç kadınlara daha yüksekti. Bu bulgular da bizim çalışmamız ile uyushmaktadır. Ayrıca İsveç ve Polonya'dan alınan örneklerin koenzim Q₁₀ düzeyleri normal aralıklarda iken Sırbistan II'den alınan örneklerin düzeyleri oldukça düşük, Sırbistan I'den alınanların ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da farklı bölgelerde yaşayanların beslenme ve sahip oldukları çevresel etkenler gibi pek çok faktörün rol oynadığını göstermektedir. Bu açıdan Türkiye'nin farklı illerinde de çalışma yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Koenzim Q₁₀ cinsiyet farklarına göre incelendiğinde istatistiksel bir fark bulunamadı (P=0,532). Miles ve arkadaşları plazma koenzim Q₁₀ referans aralığını belirlemek üzere yaptıkları bir çalışmada plazma koenzim Q₁₀ düzeyi bakımından kadın ve erkek arasında önemli bir farkın olduğunu bildirmişlerdir (43).

MDA düzeyi açısından yaş grupları, kadın ve erkek cinsiyetleri arasında herhangi bir fark bulunamadı (P>0.05). Ancak kadın ve erkek ayrı ayrı yaş grubu oluşturduğumuzda, 20 – 30 yaş grubundaki kadınların MDA düzeyleri 31 – 50 yaş grubundaki kadınlara göre yüksek bulundu (P<0.05) (Tablo 7). Daha önce MDA ile ilgili yapılan çalışmalarda, MDA düzeyinin yaşlanma ile birlikte artış gösterdiği yani yaşlı insanlarda genç olanlara göre yüksek olduğu belirtilmiştir (64). Halbuki bizim çalışmamızda genç ve yaşlı yaş grupları arasında herhangi bir fark bulunamadı. Fakat

başka bir çalışmada ise yaşlanma ile MDA düzeyinin değişmediğini bildirerek bizim bulgularımızı desteklemektedir (65). Çalışmamızda ayrıca MDA ile koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesteraz arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde doğrusal bir ilişkinin olduğu bulundu ($P=0,011$, $P=0,000$). Yani MDA arttıkça koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesterazın azaldığı tespit edildi. Bu da, bulgularda tablo 4'e bakıldığında yaş gruplarında MDA'ya göre koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesterazın azaldığını veya yükseldiğini desteklemektedir. Literatürde hem sağlıklı bireyler hem de hasta grupları üzerinde yapılan çalışmaların kontrol gruplarının serum MDA ortalamaları çalışmamızdaki MDA sonuçları ile uyumaktadır. Bu da MDA'nın sağlıklı bireylerde belirli bir referans aralığı içinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan son ürünlerden MDA'nın düşük olması, koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesterazın yüksek olması da sağlıklı kişilerde muhtemeldir. Bunun da antioksidan kapasitenin yeterli olmasından dolayı vücutta doğal yollar ile de oluşabilen serbest radikallerin biyomoleküllere zarar vermeleri engellemiştir.

TAS yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 31-50 ve 51-70 yaş grubundaki bireylerin TAS düzeylerinin, 20-30 yaş grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Yapılan pek çok çalışma, vücudun savunma gücünün yani antioksidanların ilerleyen yaş ile birlikte tek bir neden olmamakla birlikte azaldığını ve bunun aynı yaştaki bireyler arasında da farklılıklar olduğunu göstermektedir (60,61,62,63). Fakat biz çalışmamızda TAS düzeyinin, genç bireylere göre yaşlı bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızda serum TAS düzeyinin 20 – 30 yaş grubuna göre 31 – 50 ve 51 – 70 yaş grubunda daha yüksek çıkması çalışmaya alınan bireylerin sağlıklı olmasından, bulundukları coğrafik bölge ve beslenme tarzı gibi pek çok faktörden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde TAS ile yapılan çalışmalara baktığımızda çalışmadaki hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum TAS düzeyinin farklı olduğu ve bunda kontrol grubunda yüksek, hasta grubunda düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca, yapılan çalışmaların kontrol grubunun serum TAS düzeyleri ile bizim çalışmamızın serum TAS düzeyleri arasında benzerlik vardır. Bunun da sağlıklı bireylerde TAS düzeyinin herhangi bir hastalık ile azaldığını düşündürmektedir.

Koenzim Q₁₀, paraoksanaz ve arilesteraz düzeyleri, kadın ve erkek cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken ($P>0.05$) TAS düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu tespit ettik ($P=0.000$). Yapmış olduğumuz literatür taramasında serum TAS düzeyinin kadın ve erkek arasında farklı seviyelerde olduğu ve bunun da boy, kilo, beslenme, yaşam tarzı, anatomik yapı, metabolizma, vücuttaki yağ dokusu gibi pek çok farkın oluşundan kaynaklandığı belirtilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da kilo ile TAS arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişkinin olduğunu tespit ettik ($P=0,000$). Yani kilo arttığında serum TAS miktarının arttığını tespit ettik.

Daha sonra yaş grupları kadın ve erkek olarak ayrı ayrı istatistiksel açıdan incelendiğinde; 20 – 30 yaş grubundaki kadınların TAS düzeyleri, 51 – 70 yaş grubundaki kadınların TAS düzeylerine göre düşük bulundu ($P=0.000$). 20 – 30 yaş grubundaki kadınların aynı gruptaki erkeklerin TAS düzeylerine göre ise düşük bulundu ($P=0.000$).

Bu çalışmada, sağlıklı bireylerdeki plazma koenzim Q₁₀, serum MDA, paraoksanaz, arilsteraz ve TAS düzeylerinin yaş ve cinsiyetler arasındaki değişimi gösterilmiş olup ve bu değişikliklerin olası nedenleri tartışılmıştır. Bu değişimlerin istatistiksel açıdan önemli olduğu görülmüştür. Ayrıca Gaziantep bölgesinde sağlıklı bireylerde referans aralık için bir fikir edinilmiş oldu. MDA ve TAS düzeyleri ise literatürde yapılmış çalışmalardaki kontrol gruplarının düzeyleri ile uyushmaktadır. Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalar ile LDL kolesterolün peroksidasyonunu engelleyen antioksidanlar olan paraoksanaz ve arilesteraz enzimlerinin yaş grupları ve cinsiyetler arasında herhangi bir değişiminin olmadığı görüldü. Bunlar ile ilgili literatürde referans aralıklarını gösteren çalışma olmadığı, ortalama düzeylerinin ise yapılan çalışmalardaki sağlıklı kontrol gruplarının ortalamaları ile karşılaştırıldığında benzer seviyelerde olduğu görüldü.

Sonuç olarak ;

Çalışmamız literatürde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yeterli denilebilecek sayıda kişi üzerinde gerçekleştirilmiş olup, özellikle çalışmaya alınan bireylerin seçiciliği ile bulgularımızın daha güvenilir olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmada Koenzim Q₁₀ düzeyi yaş ile artarken MDA düzeyinin azaldığı görüldü. Antioksidan bir bileşik olan koenzim Q₁₀'nun artışı lipid peroksidasyonu azaltıp MDA düzeyini düşürdüğü düşünülmektedir.

Sağlıklı bireylerde antioksidan bileşik olarak koenzim Q₁₀ ve TAS düzeyinin arttığının gözlenmesi peroksit grubu bileşiklerin ortamdan uzaklaştırılması için vücudun bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu nedenledir ki MDA düzeyi düşük bulundu. Bu da; sağlıklı kişilerde yaşlanma ile birlikte artan radikallerin ortamdan uzaklaştırılması için koenzim Q₁₀ ve TAS gibi antioksidanların yaştan ilerlemesi ile birlikte artmasını desteklemektedir.

Sağlıklı bireylerde antioksidan sistem yaşa rağmen iyi çalışıp vücudu oksidan bileşiklerden uzaklaştırmaya çalışırken hastalık anında antioksidan bileşiklerin düzeyi oksidan bileşiklerin yükselmesini önleyememekte ve oksidan bileşikler artmaktadır. Yaştan ilerlemesi tek başına hastalık değildir ancak bir hastalık eşliğinde yaşlılık kişinin yaşlanma sürecini hızlandırmaktadır. Bu nedenledir ki toplumda aynı yaş grubunda olan iki farklı bireyin biri çok genç ve sağlıklı görünürken bir diğeri yaştan daha ileri yaştan görünmektedir.

Bu sonuçlara göre; çalışmamız genç yaştan başlayarak kronolojik yaş artışıyla birlikte sağlıklı bireylerde MDA, TAS, paraoksanaz, arilesteraz ve koenzim Q₁₀ seviyelerinin araştırılması yönünden önemli olduğu kanısındayız. Bu konunun daha iyi anlaşılması açısından yeni çalışmalara katkı yapmasını ümit ediyoruz.

7. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Mardin'in Midyat ilçesinde doğdu. 2003'te Gaziantep Anadolu lisesinden mezun oldu. 2008 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyoloji bölümünden mezun oldu. Lisans eğitimi süresinde Erasmus Öğrenci değişim programı ile Litvanya'nın Vilnius Üniversitesinde eğitim gördü. 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim dalında yüksek lisansa başladı ve halen aynı bölümde devam etmektedir. Yabancı dili İngilizcedir.

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	GAZİANTEP KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI ARKA BİNA KAT:2 ŞAHİNBEY- GAZİANTEP
TELEFON	0 342 3606060-77704
FAKS	0 342 3601617
E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yaşlanma ile Koenzim Q10 ve Antioksidanların İlişkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	-			
	EUDRACT NUMARASI	-			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. İclal Geyikli Çimenci Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	-			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	-			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	-			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	-			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	GAZİANTEP KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☒		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☐			
BE/BY		☐			
DİĞER		x	Diğer ise belirtiniz:		
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA		☐	Belirtiniz:		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SIGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER	☐		

[Handwritten signatures and initials]

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 46	Tarih: 08.12.2009
	Doç.Dr.İclal Geyikli Çimenci sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E ☐	K x	E ☐	H x	E x	H ☐	
Doç.Dr.M.Cemil SAVAŞ Başkan Yardımcısı	Gastroenteroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. İç Hst.A.D. (Gstr.B.D.)	E x	K ☐	E ☐	H x	E x	H ☐	
Doç.Dr.Serdar UŞUMUZ Raportör	Diş Hekimliği	Gaziantep Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi	E x	K ☐	E ☐	H x	E x	H ☐	
Prof.Dr.Şahin AKSOY Üye	Deontoloji	Harran Üniv.Tıp Fak. Deontoloji A.D.	E x	K ☐	E ☐	H x	E ☐	H x	Katılmadı
Doç.Dr.Ercan SIVASLI/ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E x	K ☐	E ☐	H x	E ☐	H x	Katılmadı
Doç.Dr.Hüseyin KAYA Üye	Biyoistatistik	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x	K ☐	E ☐	H x	E ☐	H x	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY Üye	Biyokimya	Gaziantep Üniv.Tıp Fak. Biyokimya A.D.	E ☐	K x	E ☐	H x	E x	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ Üye	Fizyoloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Fizyoloji A.D.	E x	K ☐	E ☐	H x	E x	H ☐	
Ecz.Ahmet Sami BOŞNAK Üye	Eczacı	Gaziantep Üniv. Şahinbey Onkoloji Hastanesi	E x	K ☐	E ☐	H x	E x	H ☐	
Avukat Murat GÜNERİ Üye	Hukukçu	Serbest Avukat	E x	K ☐	E ☐	H x	E ☐	H x	Katılmadı
İnş.Müh. Baha Günhan GÜNGÖRDÜ Üye	İnşaat Mühendisi	Üye	E x	K ☐	E ☐	H x	E x	H ☐	

* : Araştırma ile ilişki ** : Toplantıda Bulunma

