

SAĞLIKLI KİŞİLERDE MALONDİALDEHİT VE KONJUGE DİEN İLE YAŞ İLİŞKİSİ

Sadık BÜYÜKBAŞ*
Ahmet GÜREL**
Efkan UZ***
Sait BODUR****

Amaç: Bu çalışma, malondialdehit (MDA) ve konjuge dien (CD) gibi lipid peroksidasyon (LPO) ürünlerinin yaş ile ilişkisini araştırmayı amaçlar.

Yöntem: Toplam 195 gönüllü, onarlı yaş gruplarına göre yedi gruba (19 yaş ve altı, 20-29 yaş, 30-39 yaş, 40-49 yaş, 50-59 yaş, 60-69 yaş, ve 70 ve üzeri yaş) ayrıldı. Gönüllülerin plazma örneklerinde MDA ve CD düzeyleri, tiobarbitürik asit (TBA) ve Buege yöntemleri ile saptandı.

Bulgular: MDA değerleri 50 yaşa kadar her on yaşta anlamlı artış göstermekte; ikinci önemli artışını ise 60-69 yaş grubunda göstermektedir ($P<0.05$). CD düzeylerinde ise tüm dekalarda bir önceki dekada göre anlamlı artış bulundu ($P<0.05$). MDA ve CD kendi aralarında ve yaş ile kuvvetli pozitif korelasyona sahipti. 70 yaş ve üzerinde MDA ve CD düzeylerinin yaş ile olan doğrusal ilişkisinin bozulması dikkat çekti.

Sonuç: Plazma MDA ve CD düzeyleri yaşla birlikte artmaktadır. Bu nedenle yaş ilerledikçe antioksidan savunmaya yardımcı olmak amacıyla günlük diyetle antioksidan eklenmesi ve kalori kısıtlaması yararlı olur.

Anahtar kelimeler: Malondialdehit, Konjuge Dien, Yaş

The Relation of Age With Malondialdehyde And Conjugated Diene In Healthy People

Objective: This study aims to research the relation between age and lipid peroxidation products (LPP) such as malondialdehyde (MDA) and conjugated diene (CD).

Method: Total of 195 volunteers were divided into seven groups of decades (19 years old or younger, 20-29 years old, 30-39 years old, 40-49 years old, 50-59 years old, 60-69 years old and 70 years old or older). MDA and CD levels of the plasma samples were determined by the methods of tiobarbituric acid (TBA) and Buege, respectively.

Findings: MDA values showed significant increases in each decade up to 50 years old and in the decade of 60-69 years old ($p<0.05$). Whereas CD levels showed a continuous and significant increase in each decade successively ($p<0.05$). There was a strong positive correlation between MDA and CD and between age and both MDA and CD. However, it is remarkable that this linear positive correlation was not seen in the group of 70 years old or more.

Results: Plasma MDA and CD levels increase with age. For this reason, as the age increases, it will be useful to add antioxidants to daily diet and to restrict calories taken in order to help antioxidant defense of the body.

Key words: Malondialdehyde, Conjugated Diene, Age,

* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, KONYA
** Diyarbakır Devlet Hastanesi Biyokimya
Laboratuvarı, DİYARBAKIR
*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, MALATYA
**** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı AD, KONYA

Yazışma adresi:
Doç. Dr. Sadık Büyükbaş,
Selçuk Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyokimya Anabilim
Dalı 42080- KONYA
Tel: 0332 3240264
e-mail: drsadik@yahoo.com

Aerobik canlıların yaşamı için zorunlu olan oksijenin %90'dan fazlası, memeli mitokondrisinde kullanılır.¹ İnsanda ana serbest radikal kaynağı moleküler oksijenin suya indirgendiği mitokondrial elektron transport zinciridir.^{2,3} Bu nedenle yaşamın her döneminde serbest radikaller tüm dokularda oluşabilmekte ve bu durumdan kaçınmak mümkün gözükmemektedir. Mitokondrial serbest radikal üretimi mitokondrial glutasyonu oksitlemekte ve mitokondrial DNA zedelenmektedir.^{4,5} Bu zedelenmede serbest radikaller membranlarda (özellikle mitokondrial ve lizozomal) lipit peroksidasyonuna neden olmaktadır.⁷ MDA ve CD önemli iki lipit peroksidasyon ürünüdür.

Ateroskleroz, katarakt, kanser ve Alzheimer gibi hastalıkların patogeneğinde olduğu gibi yaşlanmanın temelinde de serbest radikal reaksiyonlarının neden olduğu patolojilerin varlığı düşünülmektedir.³ Yaşlanmayı açıklayacak net bir mekanizma henüz ortaya konulamamıştır. Yaşlanmaya bağlı değişikliklerin major nedenlerinden biri olarak serbest radikallerin intrinsek bir faktör olarak düşünülmesi,³ yaşlanmayla ilgili serbest radikal teorisinin çıkış noktasıdır. Serbest radikal reaksiyonlarının zincir uzunluklarının azaltılması ve serbest radikal reaksiyon başlangıç hızının yavaşlatılması yaşlanma sürecini yavaşlatılabilir.^{3, 7, 8} Bu amaçla doğada bulunan beta karoten, vitamin C ve E yönünden zengin gıdaların tercih edilmesi ve günlük diyetel kalorisinin

kısıtlaması yararlıdır.

Bu çalışmada, lipit peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA) ve konjuge dien (CD) düzeylerinin kendi aralarında ve yaş ile ilişkisi araştırıldı.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, yaşları 15-83 arasında değişen, klinik ve laboratuvar bulgularıyla sağlıklı olduğu saptanan toplam 195 gönüllü kişide gerçekleştirildi. Çalışma kapsamındaki kişiler yedi grupta (19 yaş ve altı, 20-29 yaş, 30-39 yaş, 40-49 yaş, 50-59 yaş, 60-69 yaş, ve 70 ve üzeri yaş) değerlendirildi. Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben EDTA'lı tüplere alındı. Kan numuneleri 3000xg'de ve beş dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneklerinden MDA ve CD analizleri aynı gün gerçekleştirildi.

Plazma MDA düzeyi tiobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle⁹ ve CD düzeyi Buege yöntemiyle¹⁰ çalışıldı.

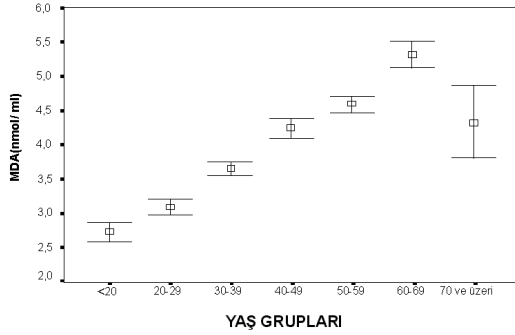
İstatistik analizler SPSS for Windows 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde özetlendi. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Ortalamaların gruplar arası karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve Tukey HSD testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05

Tablo 1. Yaş gruplarına göre MDA ve CD değerleri (Ortalama \pm Standart Sapma)

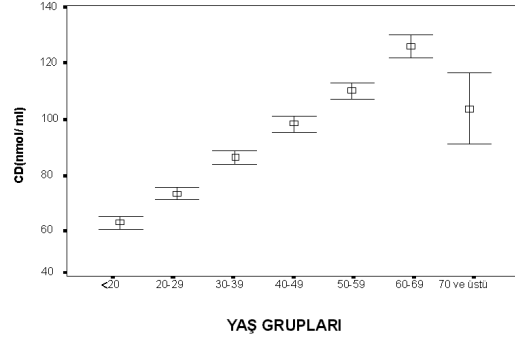
Yaş Grubu	n	MDA (nmol/ml)	CD (nmol/ml)
19 ve altı	18	2,721 \pm 0,288	62,429 \pm 4,478
20-29	42	3,092 \pm 0,339*	72,446 \pm 6,586*
30-39	34	3,636 \pm 0,287*	85,175 \pm 6,915*
40-49	27	4,231 \pm 0,341*	97,124 \pm 6,826*
50-59	29	4,568 \pm 0,296	109,018 \pm 7,004*
60-69	27	5,282 \pm 0,52*	124,324 \pm 9,583*
70 ve üzeri	18	4,279 \pm 1,091*	101,883 \pm 27,436*
Toplam	195	3,943 \pm 0,925	92,497 \pm 21,998

*Bir önceki gruba göre farklı (P<0.05 Tukey HSD'de)

Sağlıklı Kişilerde Malondialdehit Ve Konjuge Dien İle Yaş İlişkisi



Şekil 1. Yaş gruplarına göre MDA ortalamaları (nmol/ml) ve %95 güven sınırları.



Şekil 2. Yaş gruplarına göre CD ortalamaları (nmol/ml) ve %95 güven sınırları.

olarak alındı.

BULGULAR

Yaş gruplarına göre MDA ve CD düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırma Tablo 1'de; yaş gruplarına göre %95 güven sınırları ise Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

İlk altı dekatta (70 yaş ve üzeri hariç) MDA ve CD düzeylerinin her dekatta bir önceki yaş grubuna göre olan belirgin artışı ($p < 0.05$); MDA düzeyleri için 50-59 yaş grubunda söz konusu değildi. 70 yaş ve üzeri grupta ise belirgin düşme bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 1).

MDA düzeyleri için kritik sınır olan 4.0 nmol/ml değeri; 50-69 yaş grubundaki fertlerin tamamında, 30-39 yaş grubu fertlerin % 11.8'inde, 40-49 yaş grubu fertlerin % 70.4'ünde ve 70 yaş ve üzerindeki fertlerin ise %66.7'sinde saptandı. MDA ve CD düzeylerinin maksimal pik yaptığı dekat 60-69 yaş grubudur.

Plazma MDA ve CD değerlerinin her ikisi de yaş artışı ile pozitif korelasyona (sırasıyla $r = 0.776$, $p = 0.001$, $r = 0.795$, $p = 0.001$) sahipti. Fakat bu pozitif doğrusal ilişki 70 yaş ve üzerinde bozulmaktadır. Ayrıca MDA ve CD arasında da pozitif korelasyon bulundu ($r = 0.982$, $p = 0.001$).

MDA ve CD'nin plazma düzeylerinin yaşla birlikte artışı Şekil 1 ve 2'de gözlenmektedir. (sırası ile $r = 0.919$, $p < 0.001$ ve $r = 0.941$, $p < 0.001$).

TARTIŞMA

Lipit peroksidasyon ürünlerinin birikiminin, hücrelerde verim düşmesine ve daha erken yaşlanmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çeşitli lipit peroksidasyon ürünlerine yönelik çalışmalar devam etmekte ve bu ürünlerin yaşlanmayla ilişkisi güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada ilk altı dekatta MDA düzeylerinin giderek arttığı ve yaş ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bhagwat ve ark.,¹¹ Rondanelli ve ark.,¹² Coudray ve ark.,¹³ Sakamoto ve ark.,¹⁴ Sanderson ve ark.,¹⁵ ve Miquel ve ark.'nın¹⁶ yaptıkları çalışmaların sonuçları da bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte plazma lipit peroksidasyon ürünleriyle yaş arasında herhangi bir korelasyon tespit edilemeyen çalışmalar da vardır.^{17,18} Literatürde ayrıca ileri yaş gruplarında (70 yaş ve üzeri) lipit peroksidasyon ürünleriyle yaş arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalara da rastlanılmıştır.^{18,19}

Çalışmamız ayrıca diğer bir lipit peroksidasyon ürünü olan CD'nin, her dekatta bir önceki yaş grubuna göre belirgin artış gösterdiğini ve yaş ile pozitif korelasyona sahip olduğunu da göstermektedir. Krajcovicova ve ark.'nın²⁰ çalışma sonuçları da benzer bulgular içermektedir.

MDA düzeyleri için 4.0 nmol/ml değeri aşıldığında antioksidan savunma sistemi etkinliğini kaybetmeye başlamaktadır. Bu durum MDA ve CD düzeylerinin pik yaparak en yüksek değerlere ulaştığı 60-69 yaş grubunda

daha iyi görülmektedir. Reddy ve arkadaşlarının bulguları da¹⁸ bu yöndedir. 30-39 yaş grubundaki fertlerin %11.8'inde 4.0 nmol/ml MDA düzeyinin aşılması, 30 yaşından itibaren bu noktaya dikkatimizi çekmektedir. Antioksidan sisteme yardımcı olunması amacıyla, bu yaşlardan itibaren diyetel kalori kısıtlaması ve doğal antioksidanlar yönünden (beta karoten ve askorbik asit gibi) zengin sebze ve meyvelerin düzenli tüketimine öncelik verilmelidir. Bu tarz yaklaşımla elden geldiğince oksidan-antio-ksidan denge desteklenmiş olur.

Yaşlanma sürecindeki lipit peroksidasyon artışının, serbest radikal üretimindeki artıştan daha çok antioksidan savunma sistemi kapasitesindeki düşüştan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Süregelen çalışmalar ve literatür bilgileri de bu görüşü desteklemektedir. Yapılan çalışmalar eritrosit GSH-Px aktivitesiyle beraber plazma E vitamini ve ürik asit düzeylerinin gençlerde yaşlılardan daha yüksek olduğunu^{12,18} eritrosit katalaz aktivitesiyle yaş (14) ve vitamin C düzeyleriyle yaş (20) arasında negatif korelasyon olduğunu, SOD aktivitesinin gençlerde yaşlılardan %9 daha fazla olduğunu²¹ ve SOD'nin değişik ajanlarla indüksiyonunun yaşlılarda daha düşük olduğunu²² göstermektedir. Yaşla ilişkili olarak LDL-K'ün içerdiği vitamin E miktarı azalırken araşidonik asit miktarının artış gösterdiği²³ ve LDL-K'ün okside olma kapasitesinde artış olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuş- tur^{23,24} Ayrıca önemli bir oksidan temizleyicisi olan tiol düzeylerinin yaş artışıyla düşme gösterirken²⁵ oksidasyona duyarlı olan polian- satüre yağ asidi seviyesinin artış gösterdiği²⁶ tespit edilmiştir.

Sunulan çalışmamızda MDA ve CD arasında da pozitif korelasyon bulunması, diğer çalışmalarla²⁷⁻³⁰ uyumluluk göstermektedir. Lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunda öncelikli olarak CD oluşması ve daha sonraki kademelerde MDA oluşması nedeniyle bu paralellik pozitif korelasyon olarak yansımaktadır. Lipit peroksidasyon değerlendirilmesinde CD ölçümü ile MDA ölçümünün birlikte değerlendirilmesinin daha uygun olabileceğini düşünüyoruz.

70 yaş ve üzerinde MDA ve CD değerlerinin düşmesi dikkate değer olup Reddy¹⁸ ve Calls¹⁹ araştırma gruplarının sonuçlarıyla benzerdir. İştah ve fizik aktivite azalması nedeniyle 70 yaş ve üzerinde doğal olarak daha az diyetel kalori alınmaktadır. Gıda alımındaki azalmaya paralel olarak hücrel oksijen kullanımında azalma ve yaşlanma nedeniyle mitokondrial serbest radikal reaksiyonlarının yavaşlaması, muhtemelen bu düşüşe neden olmaktadır.

Sonuç olarak; MDA ve CD yaş artışına paralel artış göstermektedir. Bu nedenle özellikle 30 yaş ve üzerinde diyetel antioksidan eklenmesi ve kalori kısıtlaması; oksidan-antioksidan homeostazisinin korunmasına önemli destek sağlayabilir. Refah toplumlarında ileri yaşlardaki nüfusun giderek arttığı gerçeğinden hareketle özellikle 70 yaş ve üzerinde MDA ve CD düzeylerine yönelik çalışmalar sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; 275(3-6): 257-66.
2. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2): 1819-28.
3. Harman D. Aging and oxidative stress. *J Int Fed Clin Chem* 1998; 10(1): 24-7.
4. Lee HC, Wei YH. Mutation and oxidative damage of mitochondrial DNA and defective turnover of mitochondria in human aging. *J Formos Med Assoc* 1997; 96(10): 770-8.
5. Draper HH, Agarwal S, Nelson DE, et. al. Effects of peroxidative stress and age on the concentration of a deoxyguanosine-malondialdehyde adduct in rat DNA. *Lipids* 1995; 30(10): 959-61.
6. Rodriguez-Martinez MA, Izaguirre J, Ruiz-Torres A. Oxidative detoxification capacity with aging and after the intake of peroxidised oil years ago. *Horm Metab Res* 1991; 23: 46-7.
7. Harman D. Aging and disease. Extending the functional life span. *Ann NY Acad Sci* 1996; 786: 321-36.
8. Sohal RS, Ku HH, Agarwal S, et. al. Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse. *Mech Ageing Dev* 1994; 74(1-2): 121-33.
9. Hammouda A el-R, Khalil MM, Salem A. Lipid peroxidation products in pleural fluid for sepeparation of transudates and exudates. *Clin Chem* 1995; 41(9): 1314-5.
10. Buege JA, Aust ST. Microsomal lipid peroxidation. *Methods of Enzymology* 1985; 5: 302-10.
11. Bhagwat VR. Relationship of erythrocyte superoxide dismutase, serum lipid peroxides and age. *Indian J Med Sci* 1997; 51(2): 45-51.
12. Rondanelli M, Melzi d'Eril GV, Anesi A, et. al. Altered oxidative stress in healthy old subjects. *Aging* 1997; 9(3): 221-3.
13. Coudray C, Roussel AM, Arnaud J, et. al. Increase with age of serum lipid peroxides: implications for the prevention of atherosclerosis. *Mech Ageing Dev* 1998; 100(1): 17-24.
14. Sakamoto M, Nakano A, Kinjo Y, et. al. A cross-sectional study of lipid peroxide levels(plasma TBA levels) in a mass health examination. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1992; 39(7): 399-409.
15. Sanderson KJ, van-Rij AM, Wade CR, et. al. Lipid peroxidation of circulating low density lipoproteins with age, smoking and in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1995; 118(1): 45-51.
16. Miquel J, Ramirez-Bosca A, Soler A, et. al. Increase with age of serum lipid peroxides: implications for the prevention of atherosclerosis. *Mech Ageing Dev* 1998; 100(1): 17-24.
17. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, et. al. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43(7): 1209-14.

Sağlıklı Kişilerde Malondialdehit Ve Konjuge Dien İle Yaş İlişkisi

18. Reddy KK, Ramachandraiah T, Soorya KK, et. al. Serum lipid peroxides and antioxidant defense components of rural and urban populations and aging. *Age* 1993; 16: 9-14.
19. Cals MJ, Succari M, Meneguzzo E, et. al. Markers of oxidative stress in fit, health-conscious elderly people living in the Paris area. The Research Group on Ageing. *Nutrition* 1997; 13(4): 319-26.
20. Krajcovicova-Kudlackova M, Simoncic R, Babinska K, et. al. Levels of lipid peroxidation and antioxidants in vegetarians. *Eur J Epidemiol* 1995; 11(2): 207-11.
21. De la Torre MR, Casado A, Lopez-Fernandez ME. Superoxide dismutase activity in the Spanish population. *Experientia* 1990; 46(8): 854-6.
22. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924): 721-4.
23. Napoli C, Abete P, Corso G, et. al. Increased low-density lipoprotein peroxidation in elderly men. *Coron Artery Dis* 1997; 8(3-4): 129-36.
24. Siekmeier R, Wulfroth P, Wieland H, et. al. Low-density lipoprotein susceptibility to in vitro oxidation in healthy smokers and nonsmokers. *Clin Chem* 1996; 42(4): 524-30.
25. Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, et. al. Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med* 1993; 2(4): 205-8.
26. Schmuck A, Fuller CJ, Devaraj S, et. al. Effect of aging on susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation. *Clin Chem* 1995; 41(11): 1628-32.
27. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA, et. al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. *Atherosclerosis* 1993; 100(1): 13-8.
28. Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Vitamin E supplementation suppresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in blood of smokers and nonsmokers but plasma lipoprotein concentrations remain unchanged. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(3): 383-7.
29. Toivonen HJ, Ahotupa M. Free radical reaction products and antioxidant capacity in arterial plasma during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108(1): 140-7.
30. Parik T, Allikmets K, Teesalu R, et. al. Oxidative stress and hyperinsulinaemia in essential hypertension: different facets of increased risk. *J Hypertens* 1996; 14(3): 407-10.