

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN B12, FOLİK ASİT, TİROİD HORMONLARI ve
ANTIOKSİDAN/OKSİDAN SİSTEMİN YAŞLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Canan GÜLMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Onur ATAKİŞİ

HAZİRAN-2014

KARS

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN B12, FOLİK ASİT, TİROİD HORMONLARI ve
ANTIOKSİDAN/OKSİDAN SİSTEMİN YAŞLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Canan GÜLMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Onur ATAKİŞİ

HAZİRAN-2014

KARS

Bu tez çalışması 2012-FEF-49 numaralı proje ile KAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Canan GÜLMEZ'in Doç. Dr. Onur ATAKIŞI'nin danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "*Vitamin B12, Folik Asit, Tiroid Hormonları ve Antioksidan/Oksidan Sistemin Yaşla İlişkisinin Araştırılması*" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy *Birliği* ile kabul edilmiştir.

24/06/2014

Adı ve Soyadı

Başkan: Prof. Dr. Ayla ÖZCAN

Üye : Doç. Dr. Onur ATAKIŞI (Danışman)

Üye : Doç. Dr. Tunay KONTAŞ AŞKAR

İmza



Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../2014 gün ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç.Dr. Muzaffer ALKAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada vitamin B12, folik asit, serbest T3 ve T4, total oksidan kapasite ve total antioksidan kapasite düzeylerinin yaş ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Tez çalışmamda büyük emeği geçen, yoğun çalışmalarından zaman ayırarak bilgilerinden faydalanma fırsatı veren, değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Onur ATAKİŞİ' ye teşekkür ederim. Çalışmalarım esnasında ve tezin hazırlanması sürecinde yine katkılarını esirgemeyen Kimya Bölümü Biyokimya Bilim Dalı Doktora öğrencisi Kezban YILDIZ DALGINLI, Yüksek Lisans Öğrencilerinden Muhsin ŞENER, Yeşim AYDIN, Yonca YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet HARMANKAYA, Arş. Gör. Mustafa SERTÇELİK, Öğr. Gör. Çağatay ÖZBEY ve Öğr. Gör. Destan KALAÇAY, Büşra MERT ve Rüya KAYA' ya teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitimim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen GÜLMEZ ailesine ve değerli dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Kars-2014

Canan GÜLMEZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	IV
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
RESİMLER DİZİNİ.....	XI
ÇİZELGELER DİZİNİ	XII
GRAFİKLER DİZİNİ.....	XIII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 YAŞLANMA.....	3
2.1.1 Yaşlanma Teorileri	4
2.1.1.1 Somatik Mutasyon ve DNA Tamiri.....	5
2.1.1.2 Ölümcül Hata Teorisi.....	6
2.1.1.3 Proteinlerin Değişikliğe Uğraması Teorisi.....	6
2.1.1.4 Uzun Yaşam Genleri.....	7
2.1.1.5 Nöroendokrin Teori	8
2.1.1.6 İmmünolojik Teori.....	8
2.1.1.7 Hücrel Yaşlanma (Senescence).....	8
2.1.1.8 Hücre Ölümü	9
2.2 VİTAMİN B12.....	10
2.2.1 Vitamin B12 ve Yapısı	10
2.2.2 Vitamin B12'nin Metabolizması ve Fonksiyonları	11
2.2.3 Vitamin B12 Eksikliği	13
2.3 TİROİD BEZİ	15
2.3.1 Tiroid Bezi Hormonları (T3-T4) ve Biyosentezi	15
2.3.2 Tiroid Hormonların Metabolizmaları	16
2.4 FOLİK ASİT (Folasin, Pteroil Glutamik asit).....	19

2.4.1 Folik Asidin Emilimi, Metabolizması ve Fonsiyonları	19
2.4.2 Folik Asit Eksikliği.....	21
2.5 SERBEST RADİKALLER.....	23
2.5.1 Oksidatif Stres ve Yaşlanma	25
2.6 ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	27
3 MATERYAL ve METOT	29
3.1 Materyal.....	29
3.2 Metot	30
3.2.1 Kullanılan Aletler ve Malzemeler	30
3.2.2 Analizler İçin Kullanılan Kitler.....	30
3.2.3 Serum Vitamin B12, Folik Asit, Serbest T3 ve T4 Analizi	31
3.2.4 Total Antioksidan Kapasite Analizi	31
3.2.5 Total Oksidan Kapasite Analizi	33
4 BULGULAR	35
5 TARTIŞMA ve SONUÇ	42
6 KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ.....	59

ÖZET

Vitamin B12, Folik Asit, Tiroid Hormonları ve Antioksidan/Oksidan Sistemin Yaşla İlişkisinin Araştırılması

Yaşlanma, yapısal ve çevresel özelliklerden etkilenecek genellikle tüm işlevlerde azalmaya, hastalık gelişimine ve ölüme neden olan ve her canlıda görülen karmaşık bir süreçtir. Yaşlanmanın temel prensip ve özelliklerini açıklamaya çalışan biyolojik mekanizmalar genellikle teori seviyesindedir ve hiç biri yaşlanmayı açıklamak için tek başına yeterli değildir. Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmada vitamin B12, folik asit, serbest T3 ve T4, total oksidan kapasite (TOK) ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeylerinin yaş ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada materyal olarak canlı ağırlık ortalaması 198.0-293.2 g arasında değişen 6 aylık (Grup I), 12 aylık (Grup II), 18 aylık (Grup III), 24 aylık (Grup IV) ve 36 aylık (Grup V) Sprague Dawley cinsi 50 adet rat kullanıldı.

Çalışmada Grup I'de elde edilen folik asit düzeyleri diğer gruplarla mukayese edildiğinde istatistiksel olarak yüksek ($P<0,001$), Grup V'de elde edilen vitamin B12 düzeyleri ise diğer gruplarla mukayese edildiğinde düşük ($P<0,001$) olduğu saptandı. Grup II'de serbest T3 düzeylerinin ($P<0,005$), Grup I'de serbest T4 düzeylerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek ($P<0,01$) olduğu saptandı. Grup V'de elde edilen TAK düzeylerinin, Grup I ve II'ye göre istatistiksel olarak düşük ($P<0,05$) olduğu saptandı.

Sonuç olarak; yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan antioksidan/oksidan sistem bozukluğu, vitamin B12, folik asit ve tiroid hormonları düzeylerinde meydana gelen azalmaların organların disfonksiyonuna bağlı olarak geliştiği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Yaşlanma, Rat, Folik Asit, Vitamin B12, Serbest T3 ve T4, Antioksidan Sistem.

ABSTRACT

The Investigation of the Relationship of Vitamin B12, Folic Acid, Thyroid Hormone and Antioxidant / Oxidant System with Age

Aging which is a complex process seen in every living creature, affected by structural and environmental characteristics and generally causes to a reduction in all functions, and also the development of disease and death. The biological mechanisms trying to explain the basic principles and characteristics of aging are generally at the theory level and none of them is by itself enough to explain it. In this study conducted in the light of this information, it was aimed to investigate the relationship between vitamin B12, folic acid, free T3 and T4, TOK and TAK levels and age.

In the study, 50 Sprague Dawley kind rats were used as a material, of which live weight average is 198.0-293.2 g and ranging from 6 months (Group I) and 12 months (Group II), 18 months (Group III), 24 months (Group IV) and 36 months (Group V).

In the study, the folic acid levels obtained from group I was found to be statistically higher ($p < 0.001$) when compared to other groups, vitamin B12 levels obtained from Group V was detected low ($P < 0.001$) compared to other groups. The free T3 levels in Group II and the free T4 levels in group I was determined to be statistically higher ($P < 0,005$), ($P < 0.01$) compared to other groups. The total antioxidant capacity levels of Group V was detected to be statistically lower ($P < 0.05$) when compared with Group I and II.

As a result; it has been concluded that; the degeneration of antioxidative system, and decrease occurred in vitamin B12, folic acid and thyroid hormone levels may be due to the changes occurred in the function of organs with aging.

Keywords: Aging, Rat, Folic Acid, Vitamin B12, Free T3 and T4, Antioxidative System.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. Kısaltmalar

DNA	Deoksiribonükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
ATP	Adenozin Trifosfat
PCMT	Protein Karbonil Metil Transferaz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
IF	İntrinsik Faktör
CoA	Koenzim A
THF	Tetrahidrofolat
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
MMA	Metilmalonik Asit
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin
rT3	Dönüşümlü Triiyodotironin
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
GH	Büyüme Hormonu
TR α 1	Tiroid Hormon Reseptörü
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PABA	P-Amino Benzoik Asit
dTMP	Deoksitimidin Monofosfat
Hcy	Homosistein
MDA	Malondialdehit
ABTS	2,2'-Azino-bis (3-etilbenzoitazolin-6-sülfonat)
SOD	Süperoksit Dismutaz

GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
TBARS	Tiyobarbitürük Asit Reaktif Ürünleri
CAT	Katalaz

ŒEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Œekil 2.2.1 Vitamin B12'nin Kimyasal Yapısı	10
Œekil 2.3.1 Tiroid Hormonlarının Salgılanması	15
Œekil 2.4.1.1 Homosistein Metabolizması	21

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 3.2.5.1 Analizör (UniCel DxI 800, Beckman Coulter)	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.5.1 Oksidatif Hasarın Neden Olduğu Bazı Durumlar	25
Çizelge 5.2.2 Organ ve Dokularda Yaşla İlişkili Başlıca Hasarlar	27
Çizelge 2.6.1 Enzim Olan ve Enzim Olmayan Antioksidanlar	28
Çizelge 3.2.4.1 Total Antioksidan Kapasite Analizi	32
Çizelge 3.2.5.1 Total Oksidan Kapasite Analizi	34
Çizelge 4.1 Ratların Ağırlıklarının Ortalama Değişimi	35
Çizelge 4.2 Serum Vitamin B12, Folik Asit, Serbest T3 ve T4 TAK, TOK Sonuçları ve İstatistiksel Farklar ($X \pm S_x$)	41

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 4.1 Ortalama Rat Ağırlıkları	36
Grafik 4.2 Gruplarda Saptanan Vitamin B12 Düzeyleri	37
Grafik 4.3 Gruplarda Saptanan Folik Asit Düzeyleri	37
Grafik 4.4 Gruplarda Saptanan Serbet T3 Düzeyleri	38
Grafik 4.5 Gruplarda Saptanan Serbest T4 Düzeyleri	39
Grafik 4.6 Gruplarda Saptanan TAK Düzeyleri	39
Grafik 4.7 Gruplarda Saptanan TOK Düzeyleri	40

1 GİRİŞ

Yaşlanma, canlılardaki tüm yapılarda yapısal ve çevresel özelliklerden etkilenerek işlevlerde azalma ile kendini gösteren karmaşık bir süreçtir. Çok hücrelilerde yaşlanmanın yaşlanan hücrelerin birbirini etkilemesinin, hastalıklarla oluşan değişikliklerin ve çevresel faktörlerin sonucunda meydana geldiği kabul edilmektedir.

Antihemorajik vitamin olarak bilinen folik asidin koenzim formu tetrahidrofolattır ve folik asidin indirgenmesiyle meydana gelir. Dihidrofolat redüktazın başlıca metabolik fonksiyonu deoksitimidin monofosfatın metil grubunun biyosentezi sırasında teşekkül eden dihidrofolatın indirgenmesidir. Tetrahidrofolat türevinin kullanıldığı bu reaksiyon DNA biyosentezi ve dolayısıyla hücre bölünmesinde önemli bir safhadır. Yaşlılık döneminde düşük folik asit düzeyinin hastalıklar sonucu yetersiz beslenme, karaciğer fonksiyonlarının azalması, intestinal folat absorpsiyonunun yaş ile bozulması gibi nedenlerden kaynaklandığı bildirilmiştir.

Yapısında kobalt atomu bulunduran vitamin B12, DNA sentezi, homosisteinden metiyonin sentezi ve propiyonilin suksinil koenzim A'ya dönüştürülmesi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör ve koenzimdir. Metiyonin sentaz enzimi, metiyonin ve tetrahidrofolat oluşturmak üzere, homosistein metiltetrahidrofolattan metil grubu transferini katalizler. Vitamin B12, emilim ve taşınmasını kolaylaştıran intrinsik faktör, transkobalamin-II ve haptokorrinler gibi birçok bağlayıcı proteine sahiptir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, düşük kobalamin serum konsantrasyon prevalansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir.

Tiroid bezinin hormon üretimi ve salgılaması, hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormonların (TSH) kontrolü altında gerçekleşir. T3 ve T4 hormonları, tiroid hücrelerinin folikül içine salgıladığı proteolitik ve peptidaz enzimleri ile tiroglobülünden ayrılarak serbestleşirler ve sistemik dolaşıma geçerler. Kana geçen hormonlardan çoğu (%90) T4, az bir kısmı (%10) ise T3'tür. Tiroid hormonları hücrede oksidasyonun artmasında, mitokondrilerin ve her bir mitokondri içindeki oksidasyon yapan birimlerin sayısının artmasında rol oynamaktadırlar.

Serbest radikaller, dış orbitallerindeki ortaklanmamış elektronları sayesinde oldukça reaktiftirler. Hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklere etki ederler. Yaşla birlikte meydana gelen oksidatif hasar; apoptosis, bazı ileri yaş hastalıkları ve yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar. Hücreler serbest radikalleri detoksifiye eden antioksidan savunma sistemlerine sahip olmalarına rağmen antioksidan sistemler yaşla birlikte yetersiz kaldığı için oksidan moleküller birikerek, yaşlanmaya ve yaşlanma ile ilişkili hastalıklara yol açmaktadır.

Bu bilgilerden yola çıkılarak yapılan çalışmada vitamin B12, folik asit, serbest T3 ve T4, TOK ve TAK düzeylerinin yaş ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 YAŞLANMA

Yaşlanma, genellikle tüm organların işlevlerinde azalmaya, hastalık gelişimine ve ölüme neden olan, her canlıda görülen ilerleyen yaşla birlikte çeşitli çevresel değişikliklere karşı artan hassasiyet ve bu etkilerin zamanla birikiminin bir sonucudur [1,2].

Yaşlanma biyolojisi çalışmalarının 2500 yıl öncesine kadar giden uzun bir geçmişi vardır ve 20. yüzyılda araştırmalar yoğunlaşmıştır. İlk araştırmacılara göre yaşlanmanın, barsak bakterilerinden toksinlerin sürekli absorpsiyonunun bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür [3].

Biyolojik yaşlılığın tam karşılığını verebilecek kelime senescere'den (büyüme, to be old) gelen “*senescence*”dir. Latince olan bu kelime olgunlaşmadan ölüme kadar geçen bütün süreyi ifade eder. “*Yaşlılık Bilimi*” açısından ise sadece ölüme sona eren hücresel düzeydeki büyüme kapasitesinin ifadesidir. Yaşlanma ve yaşlılık kelimeleri farklı dönemlerde farklı anlamlar içerdiğinden dolayı yaşlılığın tanımını yapmak biyolojik olarak zordur. Ancak olgunluk sonrası anlaşılan genel olarak “*yaşlılık*” azalmış homeostazis ve artmış hassasiyet anlamına gelir. Gelişen bu süreçte bazı aşamalı doğal değişiklikler gelişir ki bunlar çocukluk-pubert-geç, erişkin ve orta-ileri yaşlar şeklindedir. Bunların dışında “*normal yaşlanma*” sıradan, herkeste görülen fizyolojik azalmayı (menapoz, kreatinin kliresinde azalma vs.) ve “*alışılmıő yaşlanma*” sıklıkla görülen patolojik olaylar bütünü (koroner damar hastalıkları) ifade eder [4].

Srehler, yaşlanma sürecini, birikerek devam etmeli, evrensel ve ilerleyici olmalı, ve sağlık için zararlı olmalı şeklinde dört kriter ile açıklamıştır [5].

Yaşlanmanın tüm evrelerinde hücreler ve hücreler arası dokuda yıpranma olayının meydana gelmesi bu konu ile ilgili ileri sürülen hipotezlerde ortak bir noktadır ve yıpranma düzeneği ile ilgili farklı varsayımlar mevcuttur. Yıpranma olayını araştırmacı grupların bir kısmı dış

etkenler üzerinde durarak kozmik ışıklardan ısı enerjisi flüktüasyonlarına; ağır su birikimine, hatta yerçekimi etkisine kadar çeşitli nedenlere bağlamışlardır. Başka bir araştırmacı grup doğal etkenlere dayanarak otointoksikasyon, oto- antikorlar ve somatik mutasyonlar üzerinde durmuşlardır. Bir diğer grup da morfogenetik olaylar üzerinde durarak doğal program yetersizliği ve diferansiyasyonun bir sonucu olarak açıklamışlardır [6].

Yaşlanma ile organizmanın normal fonksiyonunda meydana gelen değişimler hücrel protein oluşumundan başlayıp, hücrel makro özelliklerin konfigürasyonundaki değişime kadar devam eder. İç organ ya da sistemlerin fonksiyonlarında azalma veya belli dokulardaki hücrelerin fizikokimyasal çevrelerindeki değişimler hastalıkların oluşmasına sebep olabilir [7].

Çok hücrelilerde yaşlanmanın yaşlanan hücrelerin birbirini etkilemesinin, hastalıklarla oluşan değişikliklerin ve çevresel faktörlerin sonucunda meydana geldiği kabul edilir. Çok hücreli yaşamın ölümü, solunum merkezi hücreleri ya da kalp hücreleri gibi yaşamsal işlevlerle ilgili hücrelerin bir bütün olarak disfonksiyonu ya da ölümüyle ortaya çıkar [8].

2.1.1 Yaşlanma Teorileri

Yaşlanmanın temel prensip ve özelliklerini açıklamaya çalışan biyolojik mekanizmalar genellikle teori seviyesindedir ve hiç biri yaşlanmayı açıklamak için tek başına yeterli değildir. Bu teorilerle ilgili yapılan çeşitli sınıflandırmalar arasında en çok bilineni aşağıdaki sınıflandırmadır [9].

a) Dış Etkenler (Stochastik)

1. Somatik Mutasyon ve DNA Tamir Teorileri
2. Ölümcül Hata Teorisi
3. Proteinlerin Değişikliğe Uğraması Teorisi
4. Serbest Radikal (Oksidatif Stres)/Mitokondriyal DNA

b) İç Etkenler (Gelişimsel-Kalıtımsal)

1. Uzun Yaşam Genleri
2. İvmelenmiş Yaşlılık Sendromları
3. Nöroendokrin Teori
4. İmmunolojik Teori
5. Hücresel Yaşlılık Teorisi
6. Hücre Ölümü Teorisi [9].

2.1.1.1 Somatik Mutasyon ve DNA Tamiri

Somatik mutasyon teorisi mitokondrial DNA mutasyonlarını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir [2]. Medawar tarafından 1952 yılında ileri sürülen bu teoriye göre yaşlanma, müdahale edilmiş doğal seleksiyonun bir yan ürünüdür ve hücrede hayati önem taşıyan moleküllerde rastgele oluşan değişimlerin birikimi sonucunda oluşmaktadır. Doğal seleksiyonun yaşlanma sürecinde giderek azalmasına bağlı olarak somatik mutasyonlar birikmektedir [10]. Bu teorinin en önemli dayanağı radyasyonun mutasyona yol açması ve sonucunda hücresel fonksiyonlardaki azalmalara bağlı olarak ölümlerin gerçekleşmesidir [11].

DNA tamiri somatik mutasyon teorisinin daha özel bir şeklidir. Bu teoriye dayandırılan bir çalışmada, değişik türlerden elde edilen hücre kültürlerinde ultraviyole ile oluşturulan DNA hasarının tamir edilebilirliği doğrudan ortalama yaşam süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu konu ile ilgili yapılan sonraki çalışmalarda yeterli kanıt elde edilememesine rağmen yaşla DNA tamir yeteneğinin değişmediği fakat, ortalama tamir yeteneği ve tamir hızından çok “site-specific tamir” gibi DNA'nın özel bölgelerinin tamir yeteneğinde gelişen azalmanın daha önemli olduğu düşünülmektedir [12].

2.1.1.2 Ölümcül Hata Teorisi

Hata teorileri yaşayan organizmaya çeşitli seviyelerde ilerleyici zararlar veren çevresel etkileri (mitokondriyal DNA hasarı, oksijen radikallerinin birikimi) tanımlar [13].

Yaşlanan hücreler normal metabolizmalarının ürünü olan serbest radikaller, aldehitler ve lipofuksinler gibi molekülleri biriktirmektedir ve genelde geri dönüşümü olmayan bu atık moleküllerin reaktif bileşiklerle reaksiyonları organizmanın normal fonksiyonlarını bozmaktadır. Hücresel proteinlerde bozulma meydana geldiğinde protein kısmen ya da tamamen işlev görememekte ve sonuçta yıkılıp ortadan kaldırılmaktadır. Fakat birikimsel hasarlar yapısal, enzimatik veya kalıtsal maddenin sentez ve fonksiyonlarından sorumlu düzenleyici proteinlerden oluşmuşsa, oluşan bu hatalı proteinler yeni hatalı makromoleküllerin birikimine ve sonuçta hücrenin ölümüne yol açabilmektedir. Yaşlanma ile proteinlerde görülen değişikliklere bakıldığında, değişimin daha çok sentez sonrası oksidasyon ve glikolizasyon gibi modifikasyonlar ile ilişkili olduğu görülmektedir. Hatalı proteinlerin yaşlılarda birikimi bunların proteozomlar ile yıkımı ve yok edilmesindeki azalmadan kaynaklanabildiği düşünülmektedir [14].

2.1.1.3 Proteinlerin Değişikliğe Uğraması Teorisi

Proteinlerde doğrudan oksidasyon, metal-katalizörlü oksidasyon, lipid oksidasyonu ve glikolizasyon gibi olaylar sonucu karbon içerikleri artar [9]. Bir proteinin fonksiyonel yapı kazanması için gerekli olan ve enzimatik olarak gerçekleşen modifikasyonlardan farklı olarak, yaşlanmaya bağlı gerçekleşen post translasyonel protein modifikasyonları proteinlerin oksidanlar tarafından ya da oksidanların aktiflediği diğer moleküllerin (şekerler, yağlar gibi) protein yapılarına eklenmesi sonucunda gerçekleşmektedir [15].

Çok farklı “amino asitlere özgü” protein modifikasyonları olsa da, yaşlanma ile artan karbonillenme modifikasyonları yaşlanmada önemli bir role sahiptir [16]. Proteinlerin

enzimatik olmayan bir şekilde glikolizasyona uğratılması (Maillard reaksiyonu) serbest radikallerin reaktif hale getirdiği şekerlerin protein yapılarına eklenmesi, serbest radikaller tarafından aktiflenen biyomoleküllerin gerçekleştirdiği modifikasyonlara örnektir [17].

Spontan olarak gelişen atipik proteinlerin tamirinde görev yapan en önemli enzim “Protein Karbonil Metiltransferaz (PCMT)’dir. 290°C’de üretiminin arttırılması ile hücre kültürlerinin ömrü önemli ölçüde uzatılmış, yaşlanma ile bu enzimin hem fonksiyonlarında hem de ısıya olan duyarlılıklarında değişiklikler olmuştur. İleri derecede glikolizasyona uğramış protein moleküllerinin kendi aralarında çapraz bağlanmalar oluşturması ile hücre fonksiyon bozulmakta ve yaşlanma sürecine katkıda bulunmaktadır [18].

2.1.1.4 Uzun Yaşam Genleri

Bu teoriye göre organizmada meydana gelen hasara karşı genetik kontrol mekanizmaları ile yanıt oluşturulmadığı için yaşlılık gerçekleşmektedir. Bu mekanizmada genetik kontrolü oluşturan genlere “Longevity Genleri” ya da “Uzun Yaşam Genleri” denilmektedir ve hasar yaratabilecek oluşumlardan en önemlisi metabolik olaylardır [19].

Kaliforniya Üniversitesi’nden Michael R.Rose, yaptığı çalışmalarda bir takım genetik değişimler sonucunda her yaşta son derece güçlü, dışarıdan gelecek etkilere karşı dirençli, yaşlandıklarında bile çoğu normal sineklerin gençlerinden daha güçlü olan süper sinekleri üretmeyi başarmıştır. Bu çalışma ile kaza, savaş ve enfeksiyon dışında ölüme neden olabilecek yaşlanma süreçlerini kontrol altına almak ve böylece kanser, kalp hastalığı ve benzeri gibi ilerleyen yaşlarda görülen hastalıkların önlenmesi amaçlanmıştır [1].

2.1.1.5 Nöroendokrin Teori

Otonomik sinir sisteminde ve metabolizmadaki birçok değişiklikler beyin merkezlerindeki yavaşlama ile açıklanmaktadır ve hipofiz bezindeki değişikliklerin yaşlanmada rol oynadığı görüşü vardır [2]. Bu teorinin en önemli dayanağı hipotaloma-hipofizer aksın büyümenin düzenlenmesinde ve yaşlanmanın temel mekanizmalarında yer alıyor olmasıdır. Konuyla ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bulgulardan hangisinin patolojik hangisinin yaşlılıktan kaynaklı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır [20].

2.1.1.6 İmmünolojik Teori

Bu teoriye göre yaşla birlikte bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflama, yaşlanma ile birlikte görülen primer immün yanıt zayıflaması vücudu enfeksiyonlara duyarlı kılar ve düşük seviyede otoimmün ve inflamatuvar süreçlerde artışlar meydana gelir [2].

2.1.1.7 Hücresel Yaşlanma (Senescence)

Hücre replikasyonuna bağlı oluşan hücresel yaşlanma ile strese bağlı oluşan yaşlanma arasında fark vardır. Replikatif yaşlanma telomer kaybına bağlıdır. İmmortal hücrelerde telomerin uzunluğu sabit iken mortal hücrelerde hücre bölündükçe telomerin boyu kısalmır. Telomerin varlığı, kromozomal stabilite ve hücrenin mortalitesi arasında ilişki oluşturur [21].

Telomerazlar, telomerlerin kısaltmalarına karşı olan sistemler olup kromozomlardaki hasarın önlenmesine ve kesilen kısmın yenilenmesine yardımcı olurlar. Telomeraz aktivitesi ile hücrenin yaşam süresi teorik olarak uzayabilmekte ancak bu takdirde neoplazi gelişme riski artmaktadır. Desai ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi üzerine reaktif oksijen türlerinin etkili olduğu rapor edilmiştir [22]. Olovnikov ve ark. (1996) DNA replikasyonu sonucu tüm kromozomların

uçlarında fiziksel olarak bir eksilme meydana geldiğini ve hücrenin belli bir bölünme sayısından sonra lme gittiğini bildirmişlerdir [23].

2.1.1.8 Hücre lm

Nekroz ve apoptoz olmak üzere bilinen iki temel hücre ölümü vardır. Nekroz rastlantısal bir son iken apoptoz genetik kontrollü bir sonudur. Apoptoz homeostazın devamı için gereklidir ve engellenme durumunda, malign transformasyon artarken kontrolsüz olarak arttığında total fonksiyon kaybı meydana gelir. Programlanmış hücre ölümü ile apoptoz birbirinin yerine kullanılmasına rağmen aynı anlamda değildirler. Programlanmış hücre ölümü gelişimsel bir olayken apoptoz hücre ölüm modellerinden biridir. Apoptozda inflamatuvar olay önemli bir yer tutarken programlanmış hücre ölümünde buna gerek yoktur [24]. Yaşlanmada apoptozun rolüne ilişkin çelişkiler olmasına rağmen, yaşla birlikte apoptozun arttığı pek çok fizyolojik sistemde gösterilmiştir. Otofaji, hücrenin degradasyon için kendi komponentlerini tamamen lizozomlara bıraktığı bir süreçtir. Otofaji apoptozun inhibe edildiği bazı özel koşullarda hücre ölümünü gerçekleştirmek için bir ‘‘backup’’ mekanizma olarak çalışır [25].

Her hücre belli bir bölünme sayısına sahiptir ve yaşam süresi programlıdır. Hücre çoğalmasını kontrol eden genler tarafından bölünme sayısı belirlenmiştir. Maksimum bölünme sayısı Hayflic limit olarak adlandırılır [26].

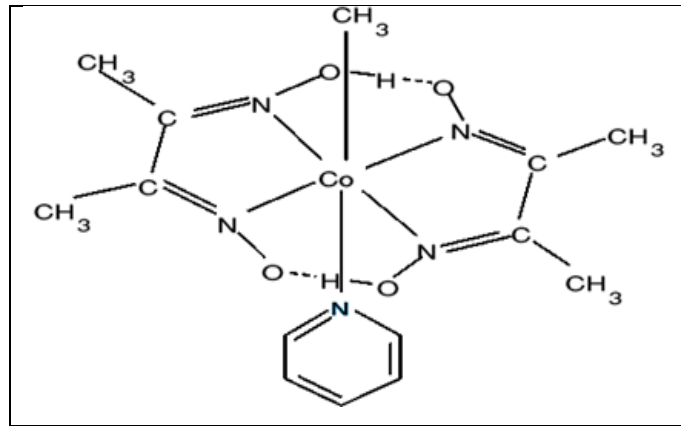
2.2 VİTAMİN B12

2.2.1 Vitamin B12 ve Yapısı

Yapısında kobalt iyonu bulunduran, 1355.42 dalton molekül ağırlığına sahip olan suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen vitamin B12, kırmızı renkli kompleks yapılı bir moleküldür [27].

1925 yılında çok şiddetli kansızlığa yakalanan hastaların karaciğer yiyerek tedavi olduğu fark edilmiş, 1930'da karaciğerdeki bu etkili maddenin, intrinsik faktör (IF) olduğu düşünülmüştür. 1948-1949 yıllarında yapılmış olan çalışmalarda sığır karaciğerinden kırmızı kristalize saf vitamin B12 elde edilmiş, 1955 yılında da vitamin B12'nin kristal yapısı X ışını kristallografisi kullanılarak aydınlatılmıştır [28].

B12 vitamini merkezde bulunan kobalt atomunu çevreleyen tetrapireol halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmuştur [29]. Kobalt, korrin halka sistemiyle yapıya bağlanır. Korrin halkası düzleminin altında bulunan yani kobalt atomunun α -ligandına 5,6-dimetilbenzimidazol ribozid bağlanır [30] ve imidazol halkası azotu ile kobaltın bir koordinasyonu sağlanmıştır. Bu yapı korrinoidlerin bir alt grubunu oluşturur ve kobalamin olarak tanımlanır [31].



Şekil 2.2.1 Vitamin B12'nin Kimyasal Yapısı [32]

Kobalaminler kobalta bağı olan farklı yan zincirleri ile birbirlerinden ayrılırlar. Metil (metilkobalamin), 5'deoksiadenozil (adenozilkobalamin), hidroksil (hidroksikobalamin), su (akuakobalamin) ve siyanid (siyanokobalamin) [33].

2.2.2 Vitamin B12'nin Metabolizması ve Fonksiyonları

Metabolize olan kobalamin, DNA sentezi, homosisteinden metionin sentezi ve propiyonilin süksinil koenzim A'(CoA)ya dönüştürülmesi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör ve koenzim olarak görev yapar [34].

Vitamin B12 vücutta iki önemli tepkimede koenzim olarak görev yapmaktadır. Homosisteinin metiyonin sentetaz enzimi tarafından metiyonine dönüştürülmesi tepkimesinde metilkobalamin ve metilmalonil-CoA'nın metilmalonil-CoA mutaz enzimi tarafından süksinil-CoA'ya dönüştürülmesi tepkimesinde de 5'-deoksiadenozil kobalamin koenzim olarak görev almaktadır [27].

Metiyonin sentaz ve L-metilmalonil KoA mutaz enzimlerinin kofaktörü olan vitamin B12, metiyonin sentaz enzimi, metiyonin ve tetrahidrofolat (THF) oluşturmak üzere, homosistein metiltetrahidrofolattan metil grubu transferini katalizler. Bu reaksiyonda kofaktör olarak metilkobalamine gereksinim vardır. Bu reaksiyonun metabolik yararları metiyonin depolarının korumasını, pürin, pirimidin ve noradrenalin sentezine katılmak üzere THF'in sağlanmasıdır. Vitamin B12 eksikliğinde folik asit rezervi N5-metiltetrahidrofolat halinde kalır, birinci derecede yararlı türevler oluşmaz. Buna metil folat tuzağı denir. L-metilmalonil KoA mutaz, L-metilmalonil KoA'yı süksinil CoA'ya bir izomerizasyon reaksiyonu ile dönüştürmek için adenzilkobalamine ihtiyaç duyar. Bu reaksiyon alifatik aminoasitler ve yağ asitlerinin metabolizması için önemlidir [35].

B12 vitamin eksikliği, folat eksikliğinde de olduğu gibi DNA içinde urasil birikimine ve yanlış yapılanmaya neden olmaktadır [36]. Sonuçta oluşan kromozom hasarının homosistein yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [37].

Plazmadaki kobalamin bileşiklerinde kobalt atomu +3 değerliğe sahip ve stabildir. Kobalaminler aktif koenzim haline gelmeden önce labil olan +2 veya +1 değerlik durumuna indirgenmelidir. İntraselüler bu değişimin konjenital defektleri homosisteinüri ve metilmalonik asidüri gibi durumlardır [38].

Kobalaminin predominant fizyolojik formu serumda metilkobalamin, sitozolde adenzilkobalamindir. Siyanokobalamin koyu kırmızı renkte iğne benzeri kristaller oluşturan stabil bir bileşik olup, serum kobalamin konsantrasyonunun ölçülmesinde referans bileşiktir. Daha az stabil olan serum kobalamin kantitasyon için bu bileşiğe dönüştürülür [33]. Siyanokobalamin ve hidroskobalamin ilaç olarak kullanılırlar. Hidroskobalaminin atılımı siyanokobalamine göre daha yavaştır. Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin dokularda aktif koenzim olarak fonksiyon yapmaktadır [27].

Vitamin B12, emilim ve taşınmasını kolaylaştıran IF, transkobalamin-II ve haptokorrinler gibi kobalamin bağlayıcı proteinlere sahiptir [39, 40]. Transkobalamin adı verilen ve I, II, III olarak alt grupları bulunan üç tane protein vardır. Gastrik sıvı dahil çoğu vücut sıvılarında bulunan transkobalamin I, yalancı artmış vitamin B12 düzeylerine neden olmaktadır. Transkobalamin II, plazmada bulunur ve vitamin B12'yi hücre membranlarındaki reseptörlere taşır [41].

Gıdalardaki proteine bağlı olan kobalaminler midede gastrik asit, pepsin ve proteazlar aracılığı ile serbestleşmektedir. Mide ve tükürük sekresyonunda mevcut R-bağlayıcı protein serbest kobalamin ve analoglarını bağlamaktadır. Proteine bağlı olmayan kobalamin ağızda dil altında emilmektedir. Kobalamin-R-bağlayıcı protein kompleksi duodenumun alkali ortamında pankreatik enzimler aracılığı ile R-bağlayıcı protein sindirime uğrattılır ve serbest kalan kobalamin gastrik glikoprotein olan IF' ye bağlanır. Vitamin B12-IF kompleksi endositoz ile hücre içine alınarak, kobalamin bazal membrandan portal kan dolaşımına geçmekte ve transkobalamin-II proteinine bağlanmaktadır [40].

İnsan vücudunda vitamin B12 depolarının günde yaklaşık %0.1-0.2'si tüketilmektedir. Vitamin B12 anne sütünde ortalama 0.42 µg/L bulunmaktadır [42].

2.2.3 Vitamin B12 Eksikliği

Vitamin B12 eksikliği nedenleri arasında nutrisyonel eksiklik ve malabsorbsiyon sendromları sayılabilir [39]. DNA, RNA ve protein biyosentezinde görev alan B12 vitamininin eksikliği, gastrik mukozal hücrelerin IF salgılamındaki bozukluk, B12 vitamininin ileumdan absorpsiyonundaki yetersizlikten dolayı meydana gelir [43].

Vitamin B12 eksikliği sıklıkla makrositik anemi ve bir grup nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir. Hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında vitamin B12 eksikliğinin rolü ancak günümüzde anlaşılabilmiştir [44]. Vücutta başta hematolojik ve nörolojik sistem olmak üzere çeşitli sistemlere etki eden vitamin B12 alınmadığında vitamin depoları iki yıl süre ile bu vitaminin eksikliğini telafi edebilirler [43]. İnsanlar ciddi malabsorpsiyon durumlarında bile 2-5 yıl yetebilecek kadar vitamin B12 depolayabilirler. Bu depoların boşalması ile birlikte B12 vitamininin eksikliği klinik görünüm kazanır. En önemli hematolojik bulgu megaloblastik anemidir. Aneminin patofizyolojik nedeni, vitamin B12 ve fonksiyonel folat eksikliğinin sebep olduğu pürin ve timidin biyosentezindeki bloğa bağlı olarak DNA yapımının durmasıdır [39].

Vitamin B12, monoaminlerin katabolizmasında anahtar rol oynar. Lerner ve ark. (2002) 52 yaşındaki bir hastada yaptıkları çalışmada, vitamin B12 eksikliğine bağlı sekonder deliriumlu akut demans vakası izlendiğini yayınlamışlardır. Kobalamin eksikliğinin diğer klinik bulguları gözlenmeyen hastada B12 ve folat tedavisi ile semptomların düzeldiği bildirilmiştir [45].

Kobalamin eksikliğinde folat tedavisi uygulandığında hematolojik anormallikler düzelse de nöropsikiyatrik bozukluklar ilerlemeye devam etmektedir. Malinow ve ark (1999)

tarafından yapılan bir çalışmada vitamin B12 veya folik asit tedavisinden 14 gün sonra homosistein düzeyinin normale döndüğü gösterilmiştir [46]. Yaşlılarda düşük serum kobalamin konsantrasyonu %7'den %16'ya değişir. Normal limiti 200 pg/ml'dir [47].

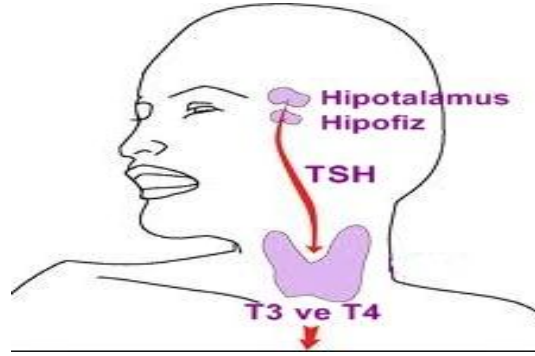
Kobalamin eksikliği yaşla ilişkili bir durumdur. Epidemiyolojik çalışmalar serum kobalamin düzeyinin yaşla birlikte düştüğünü göstermiştir [48]. Serum kobalamin konsantrasyon ölçümü, vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde önemli bir belirteç olmuştur. 100 pg/ml değerinin altındaki ölçümler vitamin B12 eksikliğini göstermekte oldukça özgül iken, 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde testin özgüllüğü düşüktür ancak yerini alabilecek evrensel olarak kabul edilmiş bir test yoktur [49]. Vitamin B12 eksikliğinin erken döneminde artan metilmalonik asit (MMA) ve homosistein seviyelerinin ölçülmesi vitamin B12 eksikliğinin taramasında daha hassas bir yöntemdir. Pernisiyöz aneminin belirlenmesi için kullanılan Schilling testi genellikle yerini parietal hücre ve IF antikorlarının serolojik tespitine bırakmıştır [44]. Gümürdülü ve ark. (2003) tarafından 310 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada yaşın vitamin B12 eksikliğine neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [50].

2.3 TİROİD BEZİ

Tiroid bezi, farinksin tabanından meydana gelerek tubuler bir kanal boyunca kadar uzanır ve ucu ikiye çatallaşır (tiroglossal kanal). Tiroglossal kanal, daha sonra kaybolur. Bu kanaldan oluşan tiroid bezi, larinksin sonu ve traheanın başlangıcının iki tarafında sağ ve sol lobuluslar halinde gelişir. Kan damarlarınca çok zengin olan tiroid bezinin iç salgı bezleri arasında özel bir yeri vardır. Bu bez fizyolojik şartlarda, tiroid bezi hormonu için bir depo görevi görmektedir [51].

2.3.1 Tiroid Bezi Hormonları (T3-T4) ve Biyosentezi

Tiroid bezinden salgılanan monoiyodotirozin ve diiyodo tirozin adlı iki hormon, organik iyotun önemli bir bölümünü taşıdıkları halde, hormon etkisi göstermezler. Tiroid bezi hormonlarından T3 (3,5,3'-triyodotronin) üç iyot taşıyan bir aminoasit, T4 (3,5,3'-5'-tetraiyodotronin) dört iyot taşıyan bir aminoasit yapısına sahiptir. Normal şartlar altında T3 sentezi, T4 sentezinin 1/3'ü kadar olsa da tirotoksikozis durumunda bu oran önemli ölçüde yükselir. T3, T4' den 5-10 defa daha etkindir. T4 etkisi yavaş yavaş başlar ve etki süresi uzundur, T3' ün etkisi ise hemen ortaya çıkar ve etki süresi kısadır [51].



Şekil 2.3.1 Tiroid Hormonlarının Salgılanması [52]

Tiroid bezinin hormon üretimi ve salgılaması; hipotalamustan salgılanan bir tripeptid olan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormonların (TSH) kontrolü altında gerçekleşir [53].

Tiroid bezi hücreleri iyon halindeki iyodu (iyodid) aktif transport yolu ile dolaşım kanalından hücre içine alırlar. Tiroid bezi hücreleri iyodidi akümüle ettiklerinden, bez içinde plazma veya serumdakinden daha çok iyodid bulunur. İyodid hücreye girince peroksidaz enzim sistemi tarafından oksitlenerek iyot ($2I^- \rightarrow I_2 + 2e^-$) haline dönüştürür. Oluşan iyot tirozin tarafından tutulur, mono ve diiyodotirozinler oluşur. İyodine edilmiş iki tirozin molekülünün oksidatif olarak birleştirilmesi ile T3 ve T4 oluşturulur. Sentezlenen T3 ve T4 hormonları salınmaya kadar tiroid hücreleri tarafından sentezlenen ve bir glukoprotein olan tiroglobuline bağlı bulunurlar. Salınacakları zaman, kolloid pinositozis yoluyla reabsorbsiyon lakunları içine alınırlar, peptit bağı lizozom enzimleri tarafından hidrolize edilir ve serbest kalan hormonlar (T3 ve T4) kılcal damarlara verilir. Her iki hormon, hem bezde hem kan plazmasında bulunurlar [51]. Serum normal değeri ortalama 7,5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T4'ün çok az bir kısmı (%0,03) serumda serbest olarak bulunur [54].

2.3.2 Tiroid Hormonların Metabolizmaları

T3 ve T4 hormonları, tiroid hücrelerinin folikül içine salgıladığı proteolitik ve peptidaz enzimleri ile tiroglobülünden ayrılarak serbestleşirler ve sistemik dolaşıma geçer [55]. Kana geçen hormonlardan çoğu (%90) T4, az bir kısmı (%10) ise T3'tür. Fakat gerek tiroid bezinde gerekse diğer doku hücrelerinde, enzimatik bir reaksiyonla T4'den bir iyot ayrılarak T3 oluşur. T4'ün metabolik yönden etkisiz olduğu, asıl hormon yaratan bileşiğin T3 olduğu kabul edilmektedir [51].

İyodun folikül hücresine alınması, ektrinsek ve intrinsek olmak üzere başlıca iki mekanizma ile kontrol edilir. Ektrinsek mekanizma; TSH aracılığı ile yapılan kontrol mekanizmasıdır. TSH iyot alımını stimule eder. İtrinsek mekanizma ise tiroid bezi içinde,

iyod miktarı azaldığında alım hızı artar; tiroid bezindeki iyot miktarı arttığında ise alım hızı azalmaktadır [54].

TRH, tirotroplardaki TRH reseptörüne bağlanarak TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nın sentezlenmesini sağlar. TRH'nın yarı ömrü çok kısadır ve sentezlenen TSH'nın salınması da TRH'nın kontrolü altındadır [56].

Tiroid hormonları hedef hücrelerdeki etkilerini reseptörler aracılığıyla gösterirler. Nükleus içine giren tiroid hormonu tarafından bu reseptörlerin aktivasyonu, bazı genlerin transkripsiyonunu hızlandırarak özel mRNA'lar aracılığı ile yapısal ve fonksiyonel bazı hücre proteinlerinin sentezini artırır [57]. Tiroid hormonu reseptörlerinin ikinci yerleşme yeri mitokondrilerin iç membranıdır. Buradaki reseptörler lipoprotein yapısındadır. Bu hormonlar bazı hücre türlerinde mitokondrilerin oksidatif metabolizmasını, oksijen tüketimini ve dolayısıyla oksidatif fosforilasyon olayını (ATP oluşumunu) arttırırlar. Hücrede oksidasyonun artmasında, mitokondrilerin sayısının artması ve her bir mitokondri içindeki oksidasyon yapan birimlerin sayısının artması rol oynar. Tiroid hormonlarının bazı organlarda (beyin, testis ve dalak gibi) oksidasyon ve oksijen tüketimine etkisi yoktur [58].

Tiroid Hormonlarının Etkileri:

Tiroid hormonlarının büyüme, gelişme ve total metabolizmanın uyarılması yönünde iki temel etkisi vardır.

1. Metabolizma hızını ve O₂ kullanma hızını arttırırlar. Vücutta ısı üretimi artar.
2. Protein sentezini artırır. Bu nedenle özgül enzimlerin sentezi de artar.
3. Karbonhidrat mekanizmasının hemen bütün evrelerini etkiler. Dokular tarafından glukoz kullanımı artar. Karbonhidrat olmayan bileşiklerden glukoz oluşumunu artırır.
4. Lipid metabolizmasındaki sentez, mobilizasyon ve parçalanma evrelerinin hepsini de etkiler.
5. Tiroid hormonları vücutta pek çok enzimin aktivitesini arttırırlar. Vitaminler de birçok enzim ve koenzimin yapısına girdikleri için vitaminlere olan ihtiyaç da artar [51].

Gelişim döneminde bir organizmada hipofiz daha çok büyüme, tiroid ise gelişme olgunlaşma için gereklidir. Tiroid hormonlarının büyümeye etkisi protein oluşumunun artmasına bağlı olarak gelişim çağında görülür. Bu dönemde büyüme, asıl büyüme hormonu (GH) etkisiyle gerçekleşmesine karşın tiroid hormonlarının yetersizliği halinde GH etkinliği azalır. GH etkisini gösterebilmesi için tiroid hormonları gereklidir. Söz konusu hormonların hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörünün oluşumunu artırdığı ve böylece GH'nın dokular üzerindeki etkisini güçlendirdiği bilinmektedir [53].

Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı çalışması bazal metabolik hızda artma, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma ile kendini gösterir. Hipotiroidizmde ise tam tersi olaylar oluşmaktadır [53]. Öz Gül ve ark. (2011) tarafından 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri 116 kişi (yaş değişimi:18-78) ile yapılan bir çalışmada, 65 yaş altı grupta hipotiroidi (subklinik) %16,67, hipertiroidi (subklinik ve aşikar) %37.88 oranında iken 65 yaş ve üzeri grupta hipotiroidi (subklinik) %4, hipertiroidi %46 (subklinik ve aşikar) oranında görülmüş fakat her iki grup arasında tiroid fonksiyonları açısından fark saptanmamıştır [59].

Tiroid hormon eksikliği daha az uygun lipid profili oluşturur fakat aşırı tiroid hormon hem pozitif (azalmış plazma, kolesterol seviyesi) hem de negatif (artmış kalp atım hızı) etkilerle ilişkilidir. Tiroid hormon reseptörü olan TR α 1 lipid metabolizması için önemlidir. TR α 1'in seçici düzenlemesi, kalbe yan etkileri olmadan dislipideminin tedavi edilmesinde potansiyel bir iyileştirici olarak düşünülmektedir [60].

Hiperlipidemi ile subklinik hipotiroidi arasında yakın ilişki mevcuttur. Çetin ve ark. (2006) tarafından subklinik hipotiroidili 51 hasta ile yapılan bir çalışmada levotiroksin tedavisi uygulanmış subklinik hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ölçümlerinde hiperlipidemi saptanmış, özellikle total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerinde belirgin bir yükselik görülmüştür. Levotiroksin tedavisi sonucu, hastaların hormon profillerinin yanında hiperlipideminin de düzeldiği kaydedilmiştir [61].

2.4 FOLİK ASİT (Folasin, Pteroil Glutamik asit)

Folik asit bir pterin halkasına p-amino benzoik asidin (PABA) eklenmesi ve daha fazla sayıda glutamik asidin konjuge edilmesi ile oluşur. İnsanlar PABA sentez edemezler veya ilk glutamik asidi yapıya ekleyemezler [62]. Folik asit, antihemorajik bir vitamin olarak bilinir ve antianemik etkisi dolayısı ile vitamin B12 ile yakinen ilişkilidir. Sarı kristaller halinde bulunan folik asit suda az, alkolde ise tamamen erir. 1930'lu yıllarda ıspanak, maya ve karaciğerde yüksek oranda bulunan folasin, büyüme faktörü olarak tanınmıştır [63].

Yeşil yapraklı bitkilerde bol miktarda bulunmasının yanı sıra taze sığır sütü, pişmiş karaciğer, muz ve konsantre portakal suyu gibi gıdalarda da bulunur. İlk olarak ıspanak yaprağından izole edilmiştir. Mikroorganizmada, bitki ve hayvanlarda oldukça yaygındır ve alınan besinlerde bol miktarda bulunmaktadır [63].

2.4.1 Folik Asidin Emilimi, Metabolizması ve Fonsiyonları

Folik asidin barsak mukoza hücreleri tarafından emilebilmesi için daha besinlerde iken monoglutamata hidrolize edilmesi gerekir. Monoglutamatlar, adsorbe edildikten sonra plazmaya taşınırlar ve poliglutamata haline çevrilip depo edilecekleri yerlere giderek metabolize edilirler. Karaciğerdeki folatlar kana karışmak için tekrar monoglutamata çevrilirler. Folatlar organizmadan idrar ve dışkı ile atılırlar [63].

Folat hücrenin sitozol ve mitokondrisinde bulunur. Folat reseptörü tarafından karaciğere alınan folatın % 33'ü THF, % 37'si 5 metil THF, % 23'ü 10 formil THF ve %7'si 5 formil THF şeklinde bulunur [64].

Folik asidin esas etkili olan şekli 5,6,7,8-tetrahidropteroilglutamik (5,6,7,8-tetrahidrofolikasit) asittir. Önce pteroilpoliglutamik asit konjugaz etkisiyle serbest hale

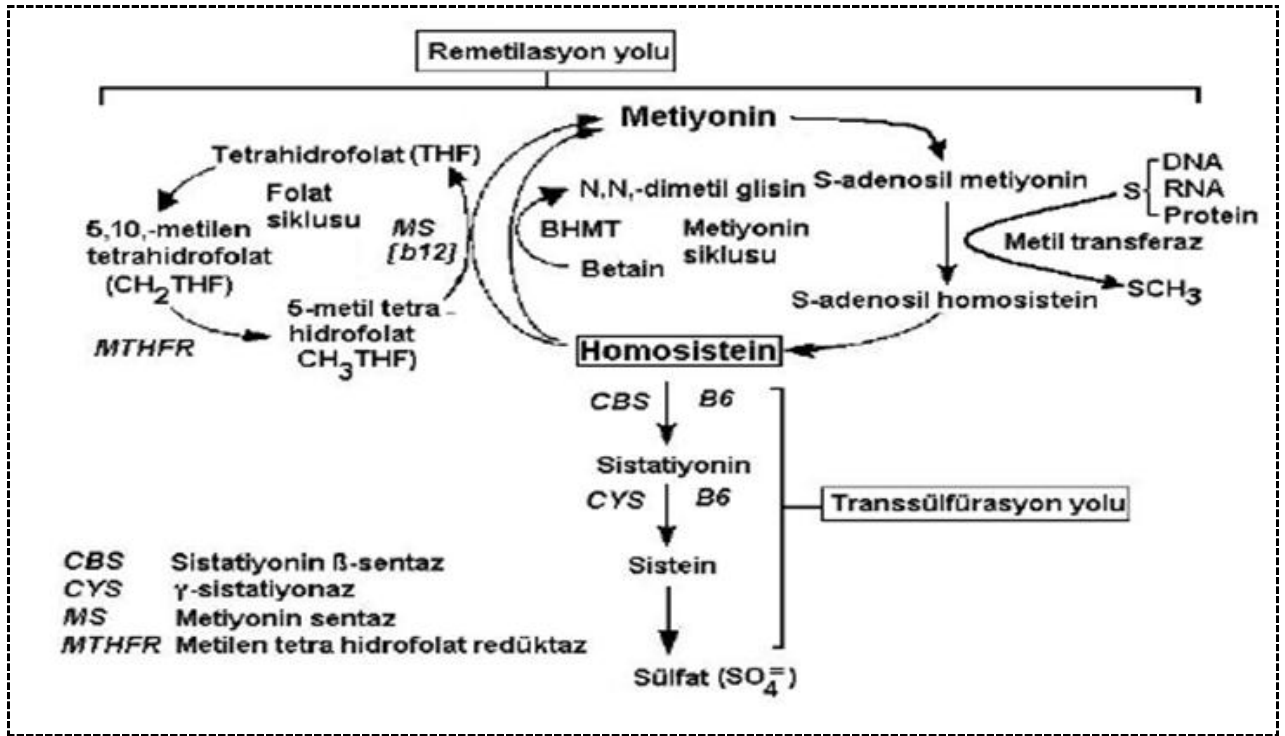
geçerek pteroilmonoglutamik asit, bu da redüktaz etkisi ile 7,8-dihidropteroilmonoglutamik asit üzerinden 5,6,7,8-tetrahidrofolik aside dönüşür [63].

Folik asidin koenzim formu olan tetrahidrofolat (THF), folik asidin indirgenmesiyle meydana gelir. Dihidrofolat redüktazın başlıca metabolik fonksiyonu deoksitimidin monofosfat'ın (dTMP) metil grubunun biyosentezi sırasında teşekkül eden dihidrofolatın indirgenmesidir. Tetrahidrofolat türevinin kullanıldığı bu reaksiyon DNA biyosentezi ve dolayısıyla hücre bölünmesinde önemli bir safhadır. THF, hidroksimetil (-CH₂OH), formil (-CHO), metil (-CH₃) gruplarının bir metabolitten diğerine transfer veya birbirine değişimini kapsayan birçok enzimatik reaksiyonda bu grupların ara taşıyıcısı olarak rol oynar. N⁵,N¹⁰-metilen tetrahidrofolat ve bunun türevleri, aminoasit, pürin ve pirimidin ara metabolizmasında yer alır [63].

THF, dihidrofolat redüktaz aracılığıyla folatın iki basamaklı olarak indirgenmesinden oluşur.

- a) Dihidrofolat redüktaz, bir folik asit analogu olan metotreksat tarafından yarışmalı olarak inhibe edilir.
- b) Sülfonilamid ve türevleri, p-amino benzoik asidin yapısal analogudurlar. Bu ilaçlar folik asit sentezini yarışmalı olarak inhibe ederler ve sonuçta DNA ve RNA replikasyonu için gerek duyulan kritik nükleotidlerin sentezi azalır. Memeli hücreleri folik asit sentezleyemediği için sülfonamidler insanlarda DNA ve RNA sentezini etkileyemezler [62].

THF, bir karbonlu birimlerin enzimatik aktivasyonunda, bunların oksidatif veya redüktif olarak birbirlerine dönüşümlerinde etkin bir maddedir. Pürin halkasının sentezinde, amino etanolün metilleşerek koline, yine homosisteinin metilleşerek metiyonine çevrilmesinde rolü vardır [51].



Şekil 2.4.1 Homosistein Metabolizması [65]

2.4.2 Folik Asit Eksikliği

Serumda 3 ng/ml folat düzeyi negatif folat dengesini göstermektedir. Normal serum folat düzeyi 5-20 ng/ml'dir [66]. Besinlerden yetersiz miktarlarda alımı sonucu gelişen eksiklik durumlarında folik asit kullanılır. Bu durum, folik aside olan gereksinimin artması (gebelik ve süt verme), ince barsaklardaki bir patoloji, alkolizm veya dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (methotreksat) gibi ilaçlarla tedavi nedeniyle emilimin yetersiz olması sonucu gelişebilir. Folik asit eksikliğinin ilk belirtisi, hücrelerin DNA sentezi ve bölünme yeteneğinin yok olmasına neden olan pürin ve timidin sentezinin azalması sonucu gelişen megaloblastik anemidir [62]. Folik asitten yetersiz beslenen insanlarda kanda hemoglobin düzeyi düşer ve kemik iliğinde megaloblastların morfolojik yapılarında değişiklik olur, lökosit ve trombosit oluşumu bozulur. Hayvanlarda mide-barsak mukozasında ülserleşme, kıl dökülmesi ve kanatlılarda dermatitis görülür [51].

Nöral tüpün fötal hayatın erken dönemlerindeki gelişimi kritik olarak folik asit varlığına bağlıdır. Çocuk doğurma çağındaki bütün kadınlar, spina bifida veya diğer nöral tüp kusurlu bir gebelik riskini azaltmak için günde 0.4 mg folik asit almalıdırlar. Diğer taraftan, folik asit alımı B12 vitamini eksikliği tanısını karıştırmaması için günde yaklaşık 1 mg'ı aşmamalıdır [62].

Folik asit ve vitamin B12 eksikliğinde homosistein düzeylerinin yükselmesi sonucunda vasküler patolojiler ve son yıllarda önemle üzerinde durulan doğumsal nörolojik bozukluklar (nöral tüp defekti) meydana gelmektedir [67]. Vitamin yetersizliği ve beslenme bozuklukları, homosistein metabolizmasında koenzim görevi yapan ve besinle alınan vitamin B12, vitamin B6 ve folat eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Normal kişilerde serum vitamin B12, folat, vitamin B6 konsantrasyonları ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki vardır [68].

Kronik böbrek yetmezliği, akut lenfoblastik lösemi, psoriasis, hipotiroidizm ve diyabet, vitamin yetersizliği ve beslenme bozukluklarına bağlı vitamin B12, folat, vitamin B6 eksikleri, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite gibi özelliklerin yanında, metotreksat (dihidrofolat redüktaz inhibitörü), fenitonin ve karbamezapin (folat antagonistleri), nitröz oksit (vitamin B12 antagonisti), 6-azouridin triasetat (vitamin B12 antagonisti) gibi ilaçlar homosistein konsantrasyonlarında artışa neden olan patolojik durumlardır [69].

Yaşlılık döneminde görülen serum folat düzeyindeki düşme daha çok diyetle bağlıdır. Mental hastalıklar sonucu yetersiz beslenme, karaciğer fonksiyonlarının azalması ve absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon parametrelerinin profilinin değişmesi folat düzeylerini etkilemektedir. Doktor tavsiyesi olmadan fazla ve kronik ilaç kullanımı yine folat düzeylerini negatif yönde etkilemektedir. Ayrıca gelir düzeylerinin kısıtlı olmasına dayalı sosyoekonomik durum da beslenmeye ve dolayısı ile folat durumuna etki etmektedir. Bunların yanı sıra intestinal folat absorpsiyonunun yaşlanma ile bozulduğu ve bu nedenle de folat düzeylerinin etkilendiği görüşü de yaygındır [66].

2.5 SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Her türden kimyasal ve biyokimyasal tepkimeler atomların dış orbitallerinde bulunan elektronlar sayesinde gerçekleşir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Serbest radikaller, hücrelerin lipid protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler [70].

Membran lipidleri oksidanların en önemli hedeflerindedir. Lipid peroksidasyonu sonucu membran bütünlüğünün bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bunlara bağlanan enzimler inaktive olurlar. Sitotoksik olarak bilinen malondialdehid (MDA), konjuge dienler gibi yan ürünler de oluşur. Lipid peroksidasyonu, yağların özellikle poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif oksijen bağımlı yıkımı olarak tarif edilir ve dallanan bir zincir reaksiyonudur [71].

Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Özellikle oluşan sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller immünglobulin G ve albumin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapısını bozarlar.

Serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksitate büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğal kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçip, hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açabilir.

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler meydana gelirler. Okzoaldehidler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki ile kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar [70].

Çizelge 2.5.1. Oksidatif Hasarın Neden Olduğu Bazı Durumlar [72]

Oksidatif hasarın neden olduğu bazı durumlar

- ✓ *Yaşlanma*
 - ✓ *Atheroskleroz*
 - ✓ *Kardiyo vasküler hastalıklar*
 - ✓ *Kanser*
 - ✓ *Nörodejeneratif hastalıklar*
 - ✓ *Katarakt*
 - ✓ *Artrit ve inflamatuvar hastalıklar*
 - ✓ *Diyabet*
 - ✓ *Şok, trauma, iskemi*
 - ✓ *Pankreatit*
 - ✓ *İnflamatuvar barsak hastalıkları ve kolit*
 - ✓ *Allerji*
 - ✓ *İnfeksiyonlar*
-

2.5.1 Oksidatif Stres ve Yaşlanma

Denham Harman, aerobik solunum sırasında oluşan serbest radikallerin rastlantısal ve birikimsel, hücre hasarı oluşturarak doku ve organ yaşlanmasına neden olduğunu ve radikallerin geniş çaplı hücresel hasar, mutagenез, kanser ve yaşlanmanın dejeneratif sürecinden sorumlu olabileceği görüşünü ileri sürmüştür [1].

Serbest radikal hasarları zamanla post-mitotik hücrelerde özellikle nöronlarda artışa, zaman içerisinde birçok nöronun fonksiyonunun azalmasına ve birçoğunun da apoptozuna neden olmaktadır. Bu değişimlerin zamanla organizmanın tüm metabolizmasının bozulmasına sebep olduğu ve bu bozulmaların da yaşlanmada görülen değişimlerin asıl sebebini oluşturabileceği düşünülmektedir [73].

Yaşla birlikte çizgili kas, kalp kası, diyafram ve beyinde progresif serbest oksijen radikali hasarı (mitokondriyal stres teorisi) gelişir [74]. Beyindeki nöronlar mitoz sonrası özellikteki hücreler olması ve antioksidan enzim aktivitelerinin düşük düzeyde olması nedeniyle oksidatif strese duyarlıdır. Beynin farklı anatomik loplarda, yaşlı gruplarda kontrol gruplarına göre oksidatif protein, lipit [75] ve DNA hasarında artış saptanmıştır [76].

Dokuların spontan otooksidasyona karşı olan dirençlerinin yaşla birlikte azaldığı ve doku antioksidan konsantrasyonu ile uzun yaş arasında negatif korelasyon olduğu, yaşlı dokuların normal dokulardan daha fazla peroksidasyona maruz kaldıkları ve antioksidanların bu duruma etki etmedikleri kaydedilmiştir [70].

Çizelge 5.2.2 Organ ve Dokularda Yaşla İlişkili Başlıca Hasarlar [77]

<i>Makromolekül</i>	<i>Hasar Örnekleri</i>
DNA (nükleer ve mitokondrial)	<i>Mutasyonlar, epimutasyonlar, baz modifikasyonları, dizilerin kopması ya da yer değiştirmeleri</i>
RNA	<i>Baz modifikasyonları, yanlış kodlama, yanlış ekleme</i>
Protein	<i>Aminoasit modifikasyonları, yanlış inkorporasyon, yanlış katlanma, agregasyon</i>
Karbonhidrat, lipidler ve moleküler konjugatlar	<i>İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), lipofuksin oluşumu, proteozom disfonksiyonu, agrezomların oluşması</i>

2.6 ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bulunan birçok savunma mekanizmaları “*antioksidan savunma sistemleri*” veya kısaca “*antioksidanlar*” olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi serbest radikallerin meydana gelişini önleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar [70].

Çizelge 2.6.1. Enzim Olan ve Enzim Olmayan Antioksidanlar

<i>Enzimler</i>	<i>Enzim Olmayanlar</i>
<ul style="list-style-type: none">● Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi● Süperoksid dismutaz (SOD)● Katalaz (CAT)● Glutasyon peroksidaz (GSH-P_X)● Glutasyon-S-transferaz (GSH-S-transferaz)● Hidroperoksidaz	<p><i>a) Lipid fazda bulunanlar</i></p> <ul style="list-style-type: none">● α-tokoferol(E-vitamini)● β-karoten <p><i>b) Sıvı fazda bulunanlar</i></p> <ul style="list-style-type: none">● askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, tranferrin, laktoferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, metiyonin, albumin, bilirubin, glutasyon.

Yaşla birlikte oksidatif hasarın birikimi; apoptozis, bazı ileri yaş hastalıkları ve yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar. Hücreler serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltan ya da yok eden antioksidan savunma sistemlerine sahip olmalarına rağmen antioksidan sistemler

yaşla birlikte yetersiz kaldığı için artan oksidatif hasarlar birikerek, yaşlanmaya ve hastalıklara yol açmaktadır [78].

Geyikli ve ark. (2013) yaşları 20-70 arasında değişen 160 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, sağlıklı bireylerde antioksidan sistem ileri yaşa rağmen yeterli düzeylerde ise vücudu oksidan bileşiklerden koruyabildiğini ancak hastalık anında antioksidanların oksidan bileşiklerin yükselmesini önleyemediğini saptamışlardır [79]. Güney ve ark. (2013) tarafından 3 (n=12) ve 24 (n=12) aylık 24 ratda yapılan çalışmada yaşlı ratların karaciğerindeki hidrojen peroksit düzeyinde artış olduğunu fakat melatonin tedavisinin, kalpteki H₂O₂ düzeylerini azalttığı kaydedilmiştir. Yaşlı ve genç gruplar arasında, kalp ve karaciğerdeki total antioksidan kapasite düzeylerinin istatistiksel olarak bir fark göstermediği bildirilmiştir [80].

Bu bilgiler ışında yapılan çalışmada vitamin B12, folik asit, serbest T3 ve T4, total oksidan kapasite ve total antioksidan kapasite düzeylerinin yaş ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3 MATERYAL ve METOT

3.1 Materyal

Bu çalışmada materyal olarak canlı ağırlık ortalaması 198.0-293.2 g arasında değişen ve 6, 12, 18, 24 ve 36 aylık, Sprague Dawley cinsi 50 adet rat kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (KAÜ-HADEK: 2012-44) çalışma izni alındı. Fırat Üniversitesi deney hayvanları ünitesinden 12 aylık 20 adet rat temin edilerek, farklı aylardaki deneme gruplarını oluşturmak üzere üreme ve yaşlanmaya bırakıldı. Yaklaşık 28 aylık bakım, beslenme ve üreme sürecinin ardından 6 aylık (Grup I), 12 aylık (Grup II), 18 aylık (Grup III), 24 aylık (Grup IV) ve 36 aylık (Grup V) deneme grupları oluşturuldu. Hayvanların ağırlıkları düzenli olarak tartıldı. Hayvanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda uygun kafesler içinde barındırılarak gerekli bakım ve temizlikleri düzenli olarak yapıldı. Çalışma süresince ratlara yem (Bayramoğlu-Erzurum) ve içme suları *ad libitum* olarak verildi.

Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmada kullanılan ratların kanları 6, 12, 18, 24 ve 36. aylarının sonunda eter anestezisi altında ratların kalplerinden kan alındı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Elde edilen örnekler analizin yapılacağı zamana kadar -20 °C 'de muhafaza edildi. Serum vitamin B12, folik asit, serbest T3 ve T4 düzeyleri analizörde cihazın kendi kiti (Beckman Coulter) ile, TAK ve TOK düzeyleri (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep-Türkiye) ticari kitlerle kolorimetrik olarak spektrofotometrede ölçüldü.

3.2 Metot

3.2.1 Kullanılan Aletler ve Malzemeler

1. Mikroplak Okuyucu (Biotek, Powerwave XS)
2. Beckman Coulter (UniCel DxI 800) Analizör
3. Santrifüj (Hettich, Mikro 200)
4. Etüv (Labart)
5. Vorteks (Velp Scientifica, Zx Classic)
6. Mikroplak Çalkalayıcı (Biosan, PSU-2T)
7. Distile Su Cihazı (GFL, Water Stills 2004)
8. Hassas Terazî (Denver Instrument, TP-214)
9. Manyetik Karıştırıcı (Wisestir, MSH-20A)
10. pH Metre (Orion 3 Star)
11. Otomatik Pipet (Eppendorf)
12. Stepper Pipet (Socorex)
13. Derin dondurucu (Profilo)

3.2.2 Analizler İçin Kullanılan Kitler

1. Total Antioksidan Kapasite: Rel Assay Diagnostics, Gaziantep-Türkiye
2. Total Oksidan Kapasite: Rel Assay Diagnostics, Gaziantep-Türkiye
3. Vitamin B12 (Beckman Coulter)
4. Folik Asit (Beckman Coulter)
5. Serbest T3 (Beckman Coulter)
6. Serbest T4 (Beckman Coulter)

3.2.3 Serum Vitamin B12, Folik Asit, Serbest T3 ve T4 Analizi

Serum folik asit, vitamin B12, serbest T3 ve T4 düzeyleri cihazın kendi ticari kitleri kullanılarak analizörde (UniCel DxI 800, Beckman Coulter) analiz edildi.



Resim 3.2.3.1 Analizör (UniCel DxI 800, Beckman Coulter).

3.2.4 Total Antioksidan Kapasite Analizi

Serum total antioksidan kapasite düzeyi ticari kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep-Türkiye) kullanılarak spektrofotometrede ölçüldü.

Prensip: Numunede bulunan antioksidan maddelerin mavi-yeşil renkteki ABTS [2,2'-Azino-bis(3-etilbenzoitazolin-6-sülfonat)] radikaliyle reaksiyona girerek bileşiğin renginde azalmaya ya da rengin kaybolmasına neden olması prensibine dayanan metotta standart olarak E vitamini analogu olan trolox kullanıldı.

Kullanılan Ayraç ve Standartlar

Ayraç	1:	Test tamponu
Ayraç	2:	Renklendirilmiş ABTS [2,2'-azino-bis (3-etil benzolin-6 sulfonik asit)] radikal çözültisi
Standart	1:	0,0 mmol Trolox Equiv./L) çözültisi
Standart	2:	1,0 mmol Trolox Equiv./L) çözültisi

Çizelge 3.2.4.1 Total Antioksidan Kapasite Analizi

	<i>Standart 1</i>	<i>Standart 2</i>	<i>Test</i>
<i>Ayraç 1</i>	175 µl	175 µl	175 µl
<i>Standart</i>	10 µl	10 µl	-
<i>Numune</i>	-	-	10 µl
✓ 660 nm'de ilk okuma			
<i>Ayraç 2</i>	25 µl	25 µl	25 µl
✓ 37 °C'de 5 dakika inkübasyon			
✓ 660 nm'de ikinci okuma			

Sonuçların Hesaplanması

$$\text{Sonuç} = [(\Delta\text{Abs Std1}) - (\Delta\text{Abs Örnekte})] / [(\Delta\text{Abs Std1}) - (\Delta\text{Abs Std2})]$$

$$\Delta \text{ Standart 1'in absorbanası} = (\text{Std 1'in ikinci absorbanası} - \text{Std 1'in ilk absorbanası})$$

$$\Delta \text{ Standart 2'nin absorbanası} = (\text{Std 2'in ikinci absorbanası} - \text{Std 2'in ilk absorbanası})$$

$$\Delta \text{ Örneğin absorbanası} = (\text{Örneğin ikinci absorbanası} - \text{Örneğin ilk absorbanası})$$

3.2.5 Total Oksidan Kapasite Analizi

Serum total oksidan kapasite düzeyi ticari kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep-Türkiye) kullanılarak spektroda ölçüldü.

Prensip: Numunede bulunan oksidan maddelerin, o-dianisidin dihidroklorürle renkli kompleks oluşturması temeline dayanan metotta standart olarak hidrojen peroksit kullanıldı.

Kullanılan Reaktif ve Standartlar

Ayraç	1:	Test tamponu (50 ml x1)
Ayraç	2:	Prokromojen solüsyonu (10 ml x 1)
Standart	1:	Kör solüsyonu (deiyonize su)
Standart	2:	Stabilize edilmiş standart stok solüsyonu (SSSS) (800 mM H ₂ O ₂ Equiv./L, 10 ml x1)

Teste başlamadan önce standart solüsyonunu hazırlamak için, SSSS 40000 kat sulandırıldı. Bu işlem için SSSS stok solüsyonundan 50 µl alınarak 10 ml deiyonize su içerisine katıldı ve vortekslendi (birinci basamak dilüsyonu). Daha sonra hazırlanan bu solüsyondan tekrar 50 µl alınarak 10 ml deiyonize suya katıldı ve vortekslendi (ikinci basamak dilüsyonu). Böylelikle final konsantrasyonu 20 mikromolar olan H₂O₂ standart solüsyonu hazırlanmış oldu.

Çizelge 3.2.5.1 Total Oksidan Kapasite Analizi

	<i>Standart 1</i>	<i>Standart 2</i>	<i>Test</i>
<i>Ayraç 1</i>	500 µl	500 µl	500 µl
<i>Standart</i>	75µl	75 µl	-
<i>Numune</i>	-	-	75 µl
✓ 530 nm'de ilk okuma			
<i>Ayraç 2</i>	25 µl	25 µl	25 µl
✓ 37 °C'de 5 dakika inkübasyon			
✓ 530 nm'de ikinci okuma			

Sonuçların Hesaplanması

Sonuç = $[(\Delta\text{Abs Örnek}) / (\Delta\text{Abs Std2})] \times 20$ (Std 2 değeri)

$\Delta\text{Abs Örnek}$ = Örneğin ikinci absorbansı – örneğin ilk absorbansı

$\Delta\text{Abs Std2}$ = Standart 2'nin ikinci absorbansı – standart 2'nin ilk absorbansı

Std 2 değeri = 20 µmol H₂O₂ Equiv./L

İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS Windows 16.0 paket programından yararlanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki ortalama değerler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve gruplar arası farklılıklar duncan testi ile belirlendi. Sonuçlar; ortalama (\pm) ve standart hata ($x \pm Sx$) olarak verildi.

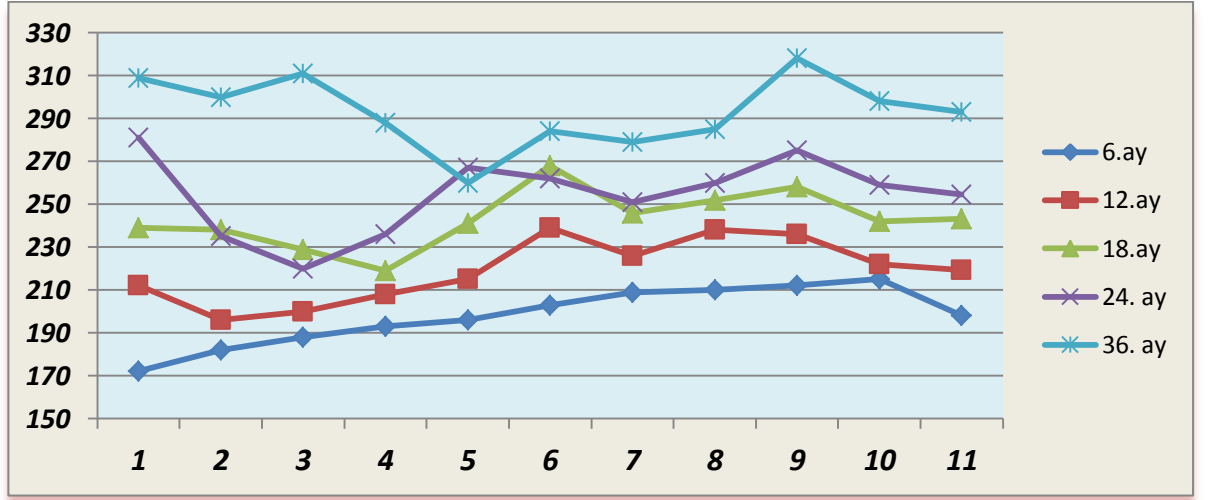
4 BULGULAR

Deney Süresince Hayvanlarda Gözlemlenen Değişimler

Çalışmaya 12 aylık 20 adet rat ile başlandı. Yaklaşık 28 aylık bakım, beslenme ve üreme süreci boyunca hayvanların ağırlıkları (Çizelge 4.1) ölçüldü ve kaydedildi. Ratların ağırlıklarında yaş ile birlikte artış görüldü.

Çizelge 4.1 Ortalama Rat Ağırlıkları

Rat No	Grup I (6 Aylık)	Grup II (12 Aylık)	Grup III (18 Aylık)	Grup IV (24 Aylık)	Grup V (36 Aylık)
1	172	212	239	281	309
2	182	196	238	235	300
3	188	200	229	220	311
4	193	208	219	236	288
5	196	215	241	267	260
6	203	239	268	262	284
7	209	226	246	251	279
8	210	238	252	260	285
9	212	236	258	275	318
10	215	222	242	259	298
Ortalama (g)	198	219.2	243.2	254.6	293,2

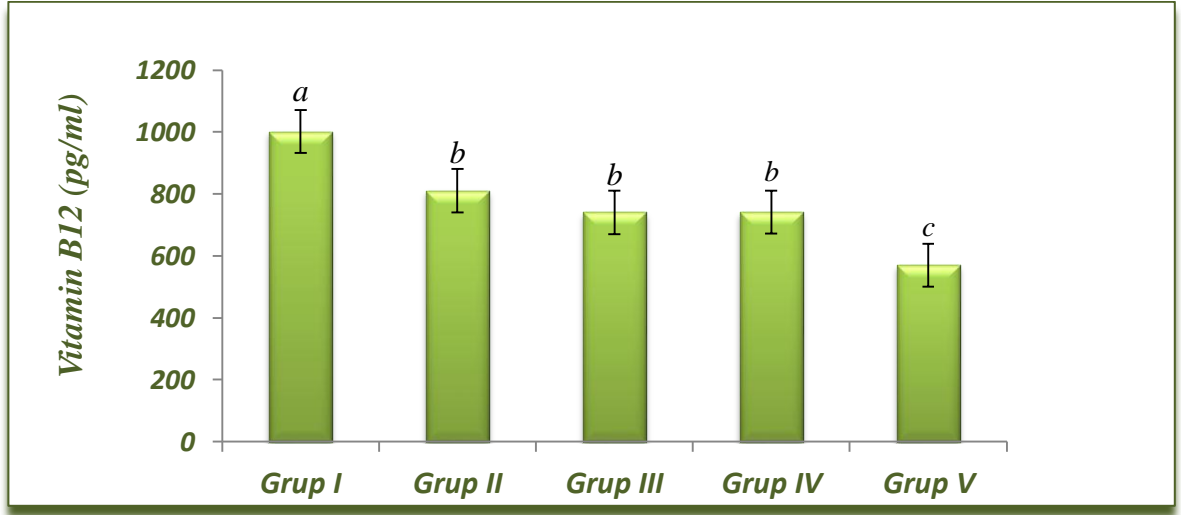


Grafik 4.1 Ratların Ortalama Ağırlıkları Değişimi

Biyokimyasal Parametreler

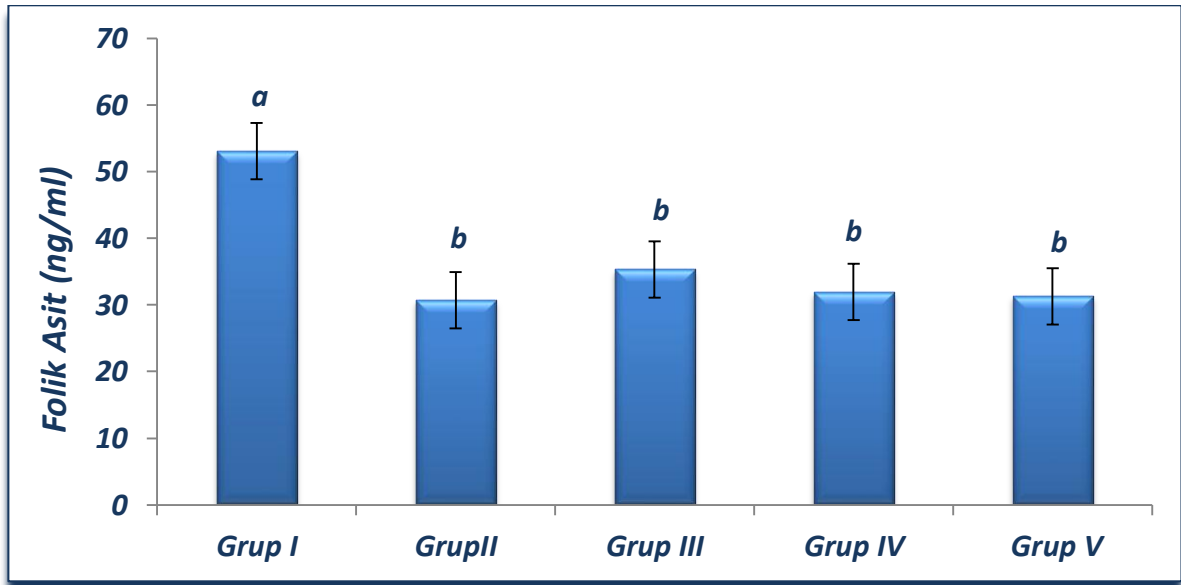
Çalışmadan elde edilen serum vitamin B12, folik asit, serbest T3 ve T4, TAK ve TOK düzeyleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farklar Çizelge 4.2’de gösterildi.

Vitamin B12 düzeyleri; Grup V’de elde edilen düzeylerin diğer gruplar ile mukayese edildiğinde istatistiksel olarak düşük ($P<0,001$), Grup I’de elde edilen düzeylerin ise istatistiksel olarak yüksek ($P<0,001$) olduğu saptandı. Grup II, III ve IV’de elde edilen düzeylerde istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (Grafik 4.2).



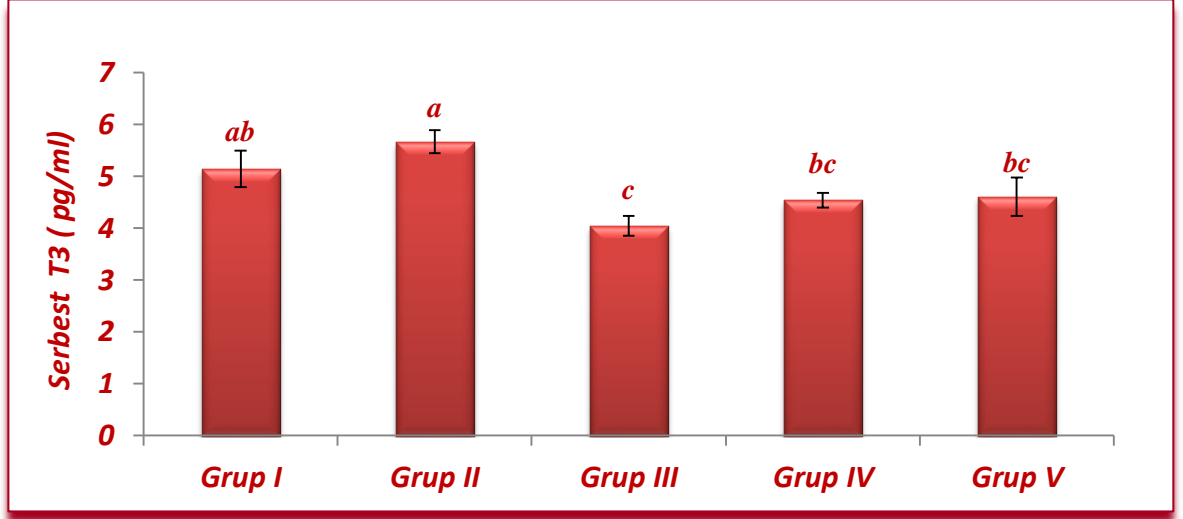
Grafik 4.2 Gruplarda Saptanan Vitamin B12 Değişimi

Folik asit düzeyleri; Grup I' de elde edilen düzeyler diğer gruplar ile mukayese edildiğinde istatistiksel olarak yüksek ($P < 0,001$) olduğu ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptandı (Grafik 4.3).



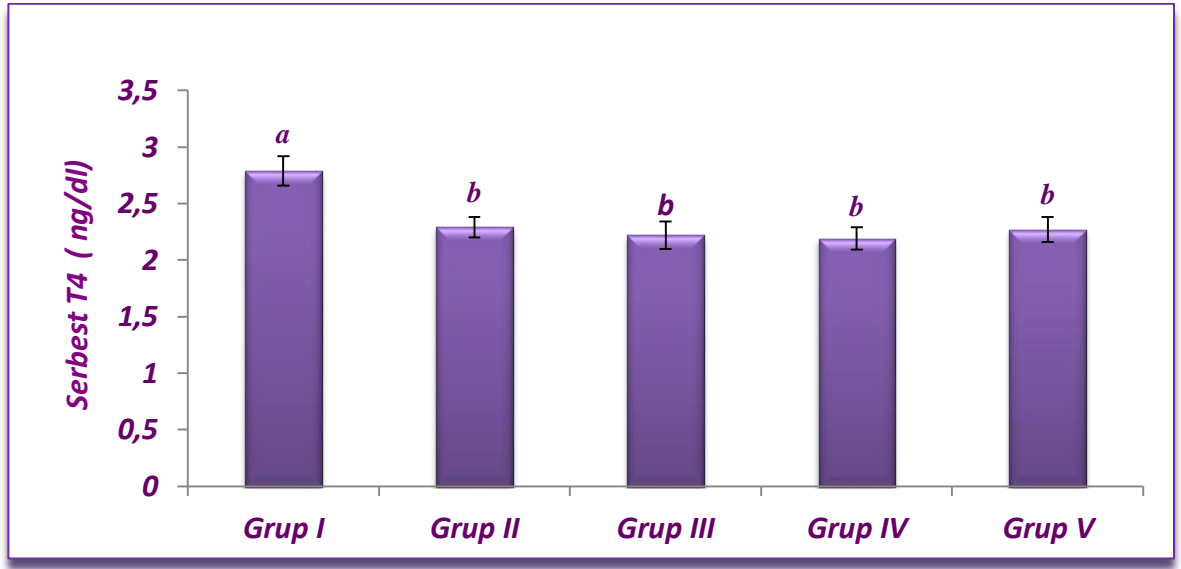
Grafik 4.3 Gruplarda Saptanan Folik Asit Değişimi

Serbest T3 düzeyleri; Grup II'de elde edilen düzeylerin diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek ($P<0,005$), Grup III'de elde edilen düzeylerin ise istatistiksel olarak düşük ($P<0,005$) olduğu saptandı. Grup IV ve Grup V'de elde edilen düzeylerde istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (Grafik 4.4).



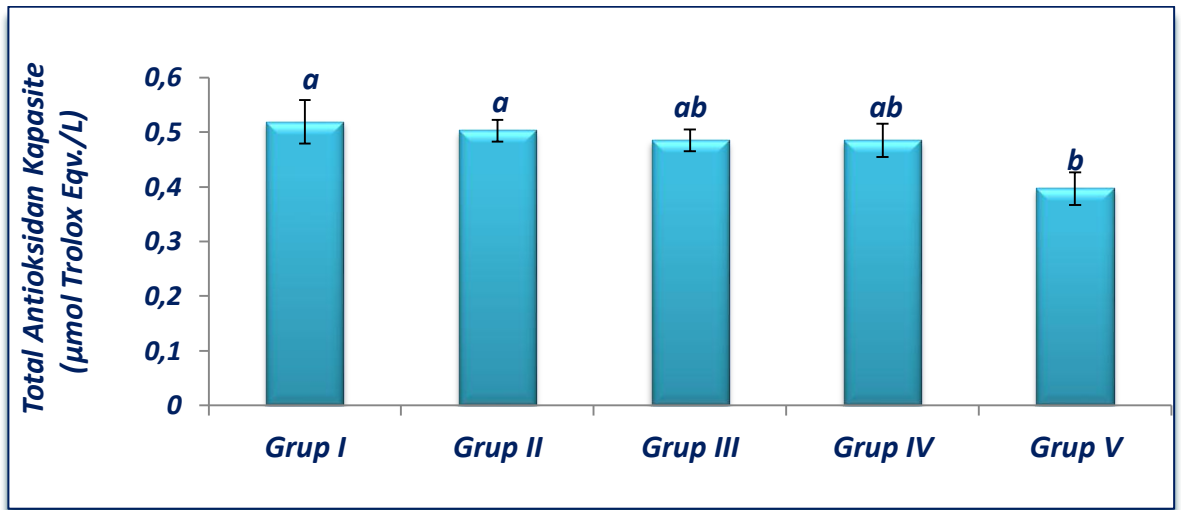
Grafik 4.4 Gruplarda Saptanan Serbet T3 Değişimi

Serbest T4 düzeyleri; Grup I'de elde edilen düzeylerin diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek ($P<0,01$) olduğu saptandı (Grafik 4.5).



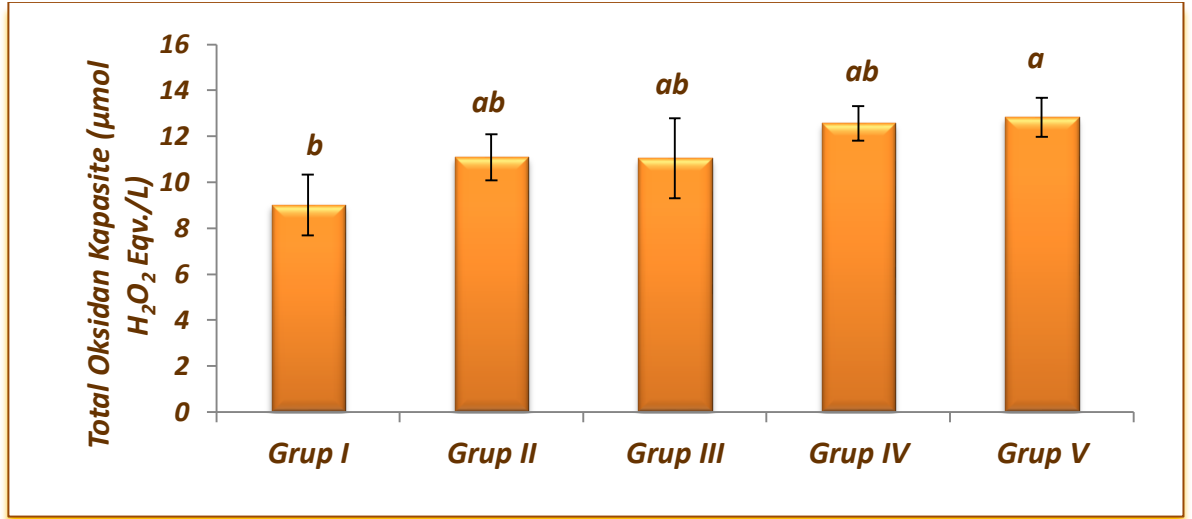
Grafik 4.5 Gruplarda Saptanan Serbest T4 Değişimi

Total antioksidan kapasite düzeyleri; Grup V’de elde edilen düzeyler Grup I ve Grup II’ye göre istatistiksel olarak düşük ($P < 0,05$) saptanırken, Grup III ve Grup IV’de elde edilen düzeylerde istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (Grafik 4.6).



Grafik 4.6 Gruplarda Saptanan TAK Değişimi

Total oksidan kapasite düzeyleri; Grup V'de elde edilen düzeyler, Grup I ile mukayese edildiğinde istatistiksel olarak yüksek ($p=0,127$) bulunurken, Grup II, III ve IV'de elde edilen düzeylerde istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (Grafik 4.7).



Grafik 4.7 Graplarda Saptanan TOK Değişimi

Çizelge 4.2 Serum Vitamin B12, Folik Asit, Serbest T3 ve T4, TAK ve TOK Sonuçları ve İstatistiksel Farklar (X±Sx).

Parametreler	Gruplar					P
	I. Grup (6 Aylık) (n=10)	II. Grup (12 Aylık) (n=10)	III. Grup (18 Aylık) (n=10)	IV. Grup (24 Aylık) (n=10)	V. Grup (36 Aylık) (n=10)	
Vitamin B12 (pg/ml)	1002,37±76,84 ^a	810,81±38,33 ^b	740,14±61,03 ^b	741,0±36,41 ^b	570,0±27,79 ^c	<0.001 (0,000)
Folik asit (ng/ml)	53,07±6,56 ^a	30,72±2,66 ^b	35,27±4,64 ^b	31,95±2,60 ^b	31,30±3,47 ^b	<0.001 (0,000)
FT3 (pg/ml)	5,14±0,35 ^{ab}	5,66±0,22 ^a	4,04±0,19 ^c	4,53±0,14 ^{b c}	4,60±0,37 ^{b c}	<0.005 (0,001)
FT4 (ng/dl)	2,79±0,13 ^a	2,29±0,10 ^b	2,22±0,12 ^b	2,19±0,10 ^b	2,27±0,11 ^b	<0.01 (0,005)
TAK (μmol Trolox Eqv./L)	0,519±0,04 ^a	0,503±0,02 ^a	0,485±0,02 ^{ab}	0,485±0,03 ^{ab}	0,397±0,03 ^b	<0.05 (0,018)
TOK (μmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	9,01±1,32 ^b	11,08±1,01 ^{ab}	11,04±1,75 ^{ab}	12,57±0,76 ^{ab}	12,84 ±0,85 ^a	0,127

5 TARTIŞMA ve SONUÇ

Yaşlanma, canlıları oluşturan tüm yapılarda, yapısal ve çevresel özelliklerden etkilenerek işlevlerde azalma ile kendini gösteren karmaşık bir süreç olarak tanımlanmıştır [81]. Başka bir ifade ile yaşlanma strese uyum cevabının bozulması, yaşla ilişkili hastalıkların ortaya çıkma riskinin artması, toplumda ölüm ihtimalinin veya yaşla ilişkili ölüm oranlarının artmasına yol açan bir süreçtir [82]. Hücreler arasındaki fiziksel ve kimyasal reaksiyonlar ile oluşan değişimler yaşlanmanın biyolojisine ilişkin kuramların temelini oluşturmaktadır. Yaşlanma ile ilgili 1990 yılında yapılmış kapsamlı bir derlemede 300'den fazla teorinin bulunduğu belirtilmiştir [83]. Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmada vitamin B12, folik asit, serbest T3 ve T4, total antioksidan kapasite ve total oksidan kapasite düzeylerinin yaşlanma ile nasıl etkilendiğini araştırmak amaçlanmıştır.

İlk olarak Denham Harman, yaşlılığa bağlı değişikliklerin çoğunluğunun serbest radikallere bağlı olabileceği şeklinde bir teori ileri sürmüştür. Aerobik solunum sırasında oluşan serbest radikallerin rastlantısal ve birikimsel hücre hasarı oluşturarak doku ve organ yaşlanmasına neden olduğu ve radikallerin geniş çaplı hücresel hasar, mutagenез, kanser ve yaşlanmanın dejeneratif sürecinde etkili olabileceği görüşü ileri sürülmüştür [1]. Süper oksid anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi moleküller organizmada meydana gelen reaktif oksijen türleridir. Serbest radikaller normal metabolizmanın bir sonucu olarak üretilirler. Serbest radikallerin düzeyleri ve aktiviteleri vitamin E, indirgenmiş glutatyon, askorbik asit gibi enzimatik olmayan savunma mekanizmaları ve süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimatik savunma mekanizmaları tarafından kontrol edilir [84].

Sivonova ve ark. (2007) tarafından 6, 15 ve 26 aylık ratlarda yapılan çalışmada ratların plazma ve kalpteki antioksidan kapasite düzeyinin yaşa bağlı olarak azaldığı, ayrıca lenfositlerdeki DNA hasarının ve lipid peroksidasyonunun arttığı ve total sülfidril grupları içeren bileşiklerin miktarında ise istatistiksel olarak önemli bir düşüş olduğu kaydedilmiştir [85].

Yapılan bir başka çalışmada (2013); 12 ve 24 aylık ratların karaciğer mitokondrilerinde yaş ilerledikçe süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde cinsiyete bağlı olarak bir değişiklik olmadığı, mitokondriyal peroksit üretiminin ise anlamlı şekilde arttığı rapor edilmiştir [86]. Kim ve ark. (2000) tarafından ratlarda yapılan çalışmada yaşlı ratların serum peroksit seviyesinde belirgin şekilde artış olduğu, antioksidan kapasitede önemli şekilde azalma olduğu ve serum redoks dengesinin yaşlanma boyunca oksidasyon lehine değiştiği saptanmıştır [87].

Hernanz ve ark. (2000) tarafından farklı yaş grubundaki sağlıklı 43 (72±7) yaşlı ve 27 (28±3) genç insanda yapılan bir çalışmada yaşlılarda plazma total GSH düzeyinin artmasına rağmen, eritrositlerdeki düzeyinin azaldığı kaydedilmiştir. Yaşlılarda gençlere göre plazma vitamin E düzeyinde azalma, plazma tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) düzeyinde ise artış olduğu saptanmıştır. Homosistein seviyesinde artış olmasına rağmen bu artışın gençlere kıyasla folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ile benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir [88].

Yapılan çalışmada saptanan TAK düzeylerinin ratlarda 18. aydan itibaren yaşlanma ile birlikte azaldığı, TOK düzeylerinin ise arttığı görüldü. Çalışmadan elde edilen bulgular oksidan ve antioksidan metabolizmanın değiştiğini gösteren diğer çalışmalar [80], [85], [87], [88] ile benzerlik göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular yaşla birlikte oksidatif stresin arttığını göstermesine rağmen, antioksidan savunma sistemi parametrelerinde ne tür değişimlerin olduğu ile ilgili değişik bulgular vardır. Bazı çalışmalarda [80], [86], [91] yaşla beraber antioksidan sistemde bir aktivite azalmasına rastlanmamış hatta enzimlerde yükselmelerin olduğu saptanmıştır.

Reaktif oksijen türleri; lipid, protein ve DNA gibi biyolojik makromoleküllerin oksidatif zararına neden olur. Reaktif aldehit metabolitleri olarak bilinen lipid peroksidasyonu, toksiteye ve hücre ölümüne yol açar [89]. Aydılek ve ark. (2006) 15 genç (5-10) ve 15 yaşlı (15-20) arap kısıraklarında yaptıkları bir çalışmada, yaşlı atlardaki plazma MDA seviyesinin gençlere göre önemli derecede yüksek, GSH seviyesinin düşük olduğu, GSH-Px ve CAT aktivitelerinin ise yüksek olduğu rapor edilmiştir [90]. Ayrıca Gorecka ve ark. (2002) atlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada atların yaşlarının antioksidan

sistem parametreleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığını kaydetmişlerdir [91]. Yapılan çalışmada oksidan kapasitenin artması ve antioksidan kapasitenin azalması hücrelerde lipid peroksidasyon ürünlerinin artmasından kaynaklanan bir durumun sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Tiroid hormonları gelişim, üreme ve büyüme gibi birkaç fizyolojik fonksiyonun yanında lipid ve karbonhidrat metabolizması ve oksijen tüketimini de içeren sayısız vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev yapar [92]. Tiroid hormonlarının birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkilerini hücre ve organlarda hücresel tepkimeleri hızlandırarak yaparlar. Bu hormonlar mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını arttırlar. Artmış mitokondriyal elektron transportu süperoksit oluşumunu artırır ve birçok ROT oluşumuna kaynak teşkil eder [93].

Yaş ile birlikte TSH azalmasına bağlı olarak, T3 ve T4 salınımında azalma, tiroid hastalıkları ve görülme sıklığında artış meydana gelir [94]. Serum T3 konsantrasyonunun yaşa bağlı azalma gösterdiği bilinmesine rağmen serum T4 konsantrasyonunun değişmediği bildirilmiştir [95].

Dambal ve ark. (2013) yeni doğan bebeklerden 80 yaş aralığına kadar (yaş grupları; 0-10, 11-20, 21-40, 41-60, 61-80) 175 erkek ve 350 kadında yaptıkları bir çalışmada yaş ile birlikte T3 ve T4 seviyelerinin azaldığını, TSH seviyesinin ise arttığını kaydetmişlerdir [96].

Suzuki ve ark. (2012) tarafından 1026 erkek ve 2538 kadın (orta yaş; 44, yaş aralığı; 15-92) ile yapılan bir çalışmada serbest tiroid hormonları ve TSH konsantrasyonu arasında ters logaritmik lineer bir ilişki olduğu rapor edilmiştir [97]. Yine yapılan başka bir çalışmada (2004) 73 ve 85 yaşın üzerindeki yaşlı insanlarda artan TSH ve/veya azalan serbest T3 düzeyleri daha düşük ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir [98].

Messarah ve ark. (2010) hipotiroidizm ve hipertiroidizm oluşturdukları ratlar ile yaptıkları bir çalışmada serum TAK seviyelerinin hipertiroidli ratlarda önemli derecede

yüksek olduğu kaydedilmiştir. Yüksek tiroksin alınımının yaşlı ratlarda serbest radikal metabolizması ile ilişkili MDA ve bazı enzimlerin aktivitelerini önemli şekilde değiştirebileceğini ileri sürmüşlerdir [99]. Adalı ve ark. (1999) hipertiroidili hastalarda yaptıkları çalışmada propiltiourasil, propranol ve E vitamininin komplike uygulamasının MDA düzeylerini azalttığını ve GSH, SOD, CAT ve GSH-Px'ın aktivitesini arttırdığını saptamışlardır [100].

Yapılan çalışmada serbest T3 düzeylerinin yaş ile birlikte azaldığı, serbest T4 düzeyi ise yaşlanma ile birlikte ratlarda 6. aydan sonra diğer yaş grupları arasında bir farklılık olmamakla beraber azaldığı saptandı. Yapılan çalışmada elde edilen bulgular tiroid hormon metabolizmasında yaş ile birlikte meydana gelen değişiklikler yönünden diğer çalışmalar ile [96], [97], [98] benzerlikler göstermektedir. Çalışmadan elde edilen bulgulardan farklı olarak sağlıklı yaşlılarda yapılan çalışmalarda yaşa bağlı olarak ters T3 düzeyindeki (rT3) artışa serum TSH ve serbest T3 düzeylerinde azalmanın eşlik ettiğini ve serum serbest T4 düzeyinde ise bir değişim olmadığını kaydeden çalışmalar da [101], [102] mevcuttur.

Organizmada metil grubu vericisi olan folik asit, fosfolipid, DNA, protein ve nörotransmitter sentezi ile ilgili birçok metilasyon reaksiyonu için gereklidir [103]. Tek karbonlu birimlerin metabolizmasında kofaktör görevi olan folat, homosisteinin S-adenozil metiyonin ve metiniyonine metilasyonunda görev yapar ve memelilerde en önemli metil grubu vericilerinden biridir. [104]. Metilasyon reaksiyonlarında önemli bir kofaktör olan vitamin B12 insanlar için hayati önem taşır ve birçok hücrenel süreçte rol oynar. En temel işlevi folik asit ile birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemek, hücre içinde folik asit kullanımını sağlamaktır. Hücrenel düzeyde vitamin B12 sadece metiyonin sentaz ve L-metil-malonil-koenzim A mutaz enzimlerinin kofaktörü olarak gereklidir. Metiyonin sentaz aktivitesindeki bozukluk plazma homosistein düzeylerinde artış, hücrenel metilasyon reaksiyonlarında bozulma ve indirekt olarak da hücrenel folatın tuzaklanması ile DNA sentezi inhibisyonuna neden olur [105]. Gerek vitamin B12 veya folat eksikliği ve gerekse metilentetrahidrofolat redüktaz enzim defekti gibi metabolik nedenlere bağlı

homosistein artışında oksidatif stres oluştuğu ve birçok sorun geliştiği bildirilmiştir [106].

Fenech ve ark. (1997) tarafından Avusturalyalı genç erişkin ve yaşlılarda yapılan çalışmada DNA hasarının bir bulgusu olan mikronükleus oluşumu ile serum homosistein düzeyi arasında pozitif, vitamin B12 düzeyi ile ise negatif korelasyon bulunurken, mikronükleus oluşumu ile folat arasında bir ilişki saptanmamıştır [107].

Özdem ve ark. (2006) 226 yaşlı (71.0 ± 7 yıl) ve 260 yaşlı olmayan (46.4 ± 11 yıl) kişide yaptıkları çalışmada yaş ile B12 vitamini arasında negatif ($r = -0.26$, $P < 0.0001$), homosistein düzeyleri arasında pozitif ($r = 0.32$, $P < 0.01$) bir korelasyon olduğunu saptamış ve yaşlılarda vitamin B12 ve folat düzeyleri yaşlı olmayanlara göre anlamlı derecede düşük, homosistein düzeyleri ise yüksek bulunmuştur [108]. Saka ve ark. (2008) tarafından 65 yaş üstü 140 kişide yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinin yaş ile birlikte arttığı kaydedilmiştir [109].

Papandreou ve ark. (2006) tarafından 6-9, 10-12, 13-15 yaş gruplarındaki 524 çocukta yapılan çalışmada, serum total homosistein seviyesinin yaşla birlikte önemli şekilde ($P < 0.001$) arttığı, serum folat seviyelerinin 6-9 ve 6-15 yaş grupları ve 10-12 ve 13-15 yaş grupları arasında [11.8 (4.66–20.00), 7.5 (0.99–20.00) ng/mL] önemli olduğu ($P < 0.001$) ve serum vitamin B12 seviyelerinin ise üç yaş grubu için de [1048 (117–2000), 805 (296–2000), 700 (214–2000) pg/mL] önemli şekilde ($P < 0.001$) farklı olduğu bildirilmiştir [110]. Akanji ve ark. (2012) tarafından 10-14 ve 14-19 yaş gruplarında ki gençlerde yapılan bir çalışmada serum folat ve vitamin B12 seviyelerinin yaşla birlikte önemli şekilde azaldığı, total homosistein seviyesinin ise arttığı kaydedilmiştir [111]. Delvin ve ark. (2000) çocuklarda yaptıkları bir başka çalışmada plazma homosistein konsantrasyonunun vitamin B12 ve folat ile negatif olarak, yaşla ise pozitif olarak ilişkili olduğunu ($P < 0,0001$) saptamışlardır [112].

Yapılan çalışmada elde edilen folik asit düzeylerinin ratlarda 6.aydan sonra diğer yaş grupları arasında bir fark olmaksızın yaşla birlikte önemli şekilde azaldığı saptandı. Benzer şekilde rat serumlarından elde edilen vitamin B12 düzeylerinde de yaşla birlikte

azalma olduğu saptandı. Çalışmadan elde edilen bulgular daha önce yapılan bazı çalışmalar ile [108-112] paralellikler gösterse de, yaşla vitamin B12 arasında bir ilişkinin izlenmediği [113] hatta yaşla birlikte vitamin B12 ve folat düzeylerinde artışların olduğu [88] kaydedilen çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmada vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin yaşla beraber azalması metiyonin sentaz tepkimesine ortak katılmalarının bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinde serum folat konsantrasyonları da etkilenmektedir. Yaşlılık döneminde düşük serum folatının görülmesi hastalıklar sonucu yetersiz beslenme, karaciğer fonksiyonlarının azalması, intestinal folat absorpsiyonunun yaş ile bozulması gibi nedenlerden kaynaklandığı bildirilmiştir [66].

Sonuç olarak; yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan antioksidan/oksidan sistem bozukluğu, vitamin B12, folik asit ve tiroid hormonları düzeylerinde meydana gelen azalmaların organların disfonksiyonuna bağlı olarak gelişmiş olabileceği kanısına varıldı.

6 KAYNAKLAR

1. **Harman, D.**, “Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry.” *J. Gerontol*, 11:198-300, 1956.
2. **Cutler, R.G.**, “Antioxidants and aging”, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53(1): 373S-379S, 1991.
3. **Cristofalo, V.J.**, “Overview of biological mechanism of aging.” *Annu. Rev. Geri.*, 10:1-22, 1990.
4. **Armandola, E.**, “Time and the biology of aging.” *Medscape General Med.*, 7(1):1-4, 2005.
5. **Srehler, B.L.**, “Cell and aging”, *Academic pres*, New York, 1977.
6. **Sukyasyan, A.**, “Yaşlanma olayı”, *Klinik Gelişim*, 6.2255-2258, 1993.
7. **Queen, B.L.**, Tollefsbol T.O., “Polyphenols and aging”, *Curr Aging Sci.*, 3: 34-42, 2010.
8. **Denham, H.**, “Free radical involvement in aging”, *Drug & Aging*, 3(1): 60-80, 1993.
9. **Nalbant, S.**, “Yaşlanmanın Biyolojisi”, *Tr Fizyoloji Tıp Rehab. Derg.*, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, 52(Özel Ek A):A12-A17, İstanbul, 2006.
10. **Vijg, J.**, “Somatic mutations and aging: a re-evaluation.”, *Mutat Res.*, 447: 117-35, 2000.
11. **Ljubuncic, P.**, Reznick, A.Z., “The evolutionary theories of aging revisited-a mini review”, *Gerontol*, 55:205-216, 2009.
12. **Orgel, L.E.**, “The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging”, *Proc Natl Acad Sci.*, 49:517-21, USA, 1963.

13. **Weinert, B.T.**, Timiras, P.S., “Physiology of aging invited review; theories of aging.”, *J Appl Physiol*, 1706-1716, 2003.
14. **Çakatay, U.**, “Protein redox-regulation mechanisms in aging.”, *Aging and Age-Related Disorders*, 1-24, 2010.
15. **Soskic, V.**, Groebe, K., Schrattenholz, A., “Nonenzymatic posttranslational protein modifications in ageing.”, *Exp Gerontol.*, 43(4), 247-57, 2008.
16. **Nyström, T.**, “Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence.” *EMBO J.*, 24(7), 1311-7, 2005.
17. **Grillo., M.A.**, Colombatto, S., “Advanced glycation end-products (AGEs): involvement in aging and in neurodegenerative diseases.” *Amino Acids*, 35(1), 29-36, 2008.
18. **Chavous, D.A.**, Jackson, F.R., O'Connor, C.M., “Extension of the *Drosophila* lifespan by overexpression of a protein repair methyltransferase.”, *Proc Natl Acad Sci.*, 98:14814-8, USA, 2001.
19. **Murakami, S.**, Johnson, T.E., “A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans*.”, *Genetics*, 143:1207-18, 1996.
20. **Mobbs, C.V.**, “Neuroendocrinology of aging”, “Handbook of the biology of aging.”, Academic Press, p. 234-82, San Diego (CA), 1996.
21. **Tosato, M.**, Zamboni, V., Ferrini, A., Cesari, M.C., “The aging process and potential interventions to extend life expectancy”, *Clin Inter Aging*, 401-412, 2007.
22. **Desai, N.**, Sabanegh, E., Kim, J.R., Agarwal, A., “Free radical theory of aging. Implication in male fertility.”, *Urol.*, 75: 14-19, 2010.
23. **Olovnikov, A.M.**, “Telomeres, telomerase and aging: Origin of the theory.” *Exp Gerontol*, 31: 443–448, 1996.

- 24. Grasl-Kraupp, B.,** Bursch, W., Ruttkay-Nedecky, B., Wagner, A., Lauer, B., Schulte-Hermann, R., “Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver.”, *Proc Natl Acad Sci*, 91:9995-9, USA, 1994.
- 25. Vicencio, J.M.,** Galluzzi, L., Tajeddine, N., Ortiz, C., Criollo, A., Tasdemir, E., Morselli, E., Ben Younes, A., Maiuri, M.C., Lavandro S., Kroemer, G., “Senescence, apoptosis or autophagy?”, *Gerontol*, 54:92–99, 2008.
- 26. Reddel, R.R.,** “The role of senescence and immortalization in carcinogenesis.” *Carcinogenesis*, **21**: 477-484, 2000.
- 27. Watkins, D.,** Whitehead, V.M., “Rosenblatt DS. Megaloblastic Anemia.”, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th edition, Philadelphia: W.B., 467-520, Saunders Co, 2009.
- 28. Leal, N.A.,** “B12 metabolisms in humans. Dissertation for doctora of philosophy”, University of Florida, 1-156, Florida, 2004.
- 29. Maralcan, M.,** Ellidokuz, E., “B12 vitamini Eksikliği”, *Güncel Gastroenterol*, 8/3: 199-204, 2004.
- 30. Bhavagan, N.V.,** “Vitamin metabolism” In: Bhavagan, N.V., Medical Biochemistry, 4th ed., Hartcourt Academic Press, 901-28, Florida, 2002.
- 31. Wintrobe, M.M.,** “Clinical Hematology”, Lea. & Febiger, Philadelphia, 8th ed., 137 141p, 587-590p, 1981.
- 32.** https://www.google.com.tr/search?q=vitamin+B12&hl=tr&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ei=9O2AU82ENor3oATVxoLQCQ&ved=0CAYQ_AUoAQ&biw=1366&bih=634#facrc=_&imgdii=_&imgrc=c_5uWe4V6jcYhM%253A%3BnUan3YU_jqO_M.
(Erişim tarihi: Mart 2014)
- 33. Davis, R.E.,** “Clinical chemistry of vitamin B12”, *Adv. Clin. Chem.*, 24:163-216, 1985.

- 34. Johnston, P.L.,** Carell, E.F., “Vitamin B12 and the macromolecular composition of *Euglena*. II. Recovery from unbalanced growth induced by Vitamin B12 deficiency.”, *J Cell Biol.*, 57:668-674, 1973.
- 35. Fairbanks, V.F.,** Klee, G., “Biochemical aspects of hematology” In: Burtis, C., Ashwood, E.R., Tietz textbook of clinical chemistry, Pennsylvania WB P:1974-2072, Saunders Co, 1994.
- 36. Wickramasinghe, S.N.,** Fida, S., “Bone marrow cells from B12 vitamini and folate deficient patients misincorporate uracil into DNA.”, *Blood*, 83: 1656-66, 1994.
- 37. Fenech, M.,** Aitken, C., Rinaldi, J., “Folate, B12 vitamini, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults.”, *Carcinogenesis*, 19: 1163-71, 1998.
- 38. Lee, G.R.,** Foerster, J., Lukens, J., et al., “Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes.”, Witrobe's clinical Hematolog, 10th edition: 941-64, 1994.
- 39. Snow, C.F.,** “Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency”, *Arch Intern Med.*, 159:1289-1298, 1999.
- 40. Monsen, A.L.B.,** Refsum, H., Markestad, T., Ueland, P.M., “Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence”, *Am J Clin Nutr.*, 78:7-21, 2003.
- 41. Wickramasinghe, S.N.,** Ratnayaka, I.D., “Limited value of serum holotranscobalamin II measurements in the differential diagnosis of macrocytosis.”, *J Clin Pathol.*, 49:755-758, 1994.
- 42. Adkins, Y.,** Lönnerdal, B., “Potential host-defense role of a human milk vitamin B-12 binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro”, *Am J Clin Nutr.*, 77:1234-1240, 2003.
- 43. Antony, A.C.,** “Megaloblastic anemias. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al (editors) Hematology: Basis Principles and Practice.” Phidelphia: Churchill-Livingstone, 446-485, 2000.

- 44. Oh, R.,** Brown, D.L., “Vitamin B12 deficiency”, *Am Fam Physician*, 67(5): 993-994, 2003.
- 45. Lerner, V.,** Kanevsky, M., “Acut dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report.”, *Int J Psychiatry Med.*, 32(2): 215-220, 2002.
- 46. Malinow, M.R.,** Bostom, A.G., Krauss, R.M., “Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee.”, *Circulation*, 99: 178- 82, 1999.
- 47. Lindenbaum, J.,** Rosenberg, I.H., Wilson, P.W., Stabler, S.P., Allen, R.H., “Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population.”, *Am J Clin Nutr.*, 60:2–11, 1994.
- 48. Clarke, R.,** Evans, J.G., Schneede, J., Nexo, E., Bates, C., Fletcher, A., et al., “Vitamin B12 and folate deficiency in later life.” *Age Ageing*, 33:34–41, 2004.
- 49. Carmel, R.,** Green, R., Rosenblatt, D.S., Watkins, D., “Update on cobalamin, folate, and homocysteine.”, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 62-81, 2003.
- 50. Gumurdulu Y,** Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata C, et al., “Predictors of vitamin B12 deficiency: age and Helicobacter pylori load of antral mucosa”, *Tr J Gastroenterol*, 14(1):44-9, Mart 2003.
- 51. Sözbilir, N.B.,** Bayşu, N., “Biyokimya”, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2008.
- 52.** https://www.google.com.tr/search?q=T3+ve+T4+hormonları&hl=tr&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ei=lfIAU6PsBo6u7AbUHA&ved=0CAYQ_AUoAQ&biw=1366&bih=634#facrc=_&imgdii=qc449HM21YY2iM%3A%3BdPL-YAxoewL8. (Erişim tarihi: Mart 2014)
- 53. Guyton & Hall,** “Tıbbi Fizyoloji”, Tiroidin Metabolik Hormonları, 10.Edisyon, s:858-868, 2001.
- 54. Bernard, A.,** Rousset, P., Dunn, J., “Thyroid hormone synthesis and secretion.”, *The Thyroid and Its Diseases*, 2004.

- 55. Cecil**, “Textbook of Internal Medicine”, 2.18 th. Edition, 1315-18, 1988.
- 56. Shupnğk, M.A.**, Greenspan, S.L., Ridgway, E.C., “Transcriptional regulation of thyrotropin sub unit genes by thyrotropin-releasing hormone and dopamine in pituitary cell culture.”, *J. Biol Chem.*, 261, 12675-77, 1986.
- 57. Latham, K.R.**, Ring, J.C., Baxter, J.D., “Solubilized nuclear ‘receptors’ for thyroid Hormones”, *J. Biol. Chem.*, 251(23), 7388-97, 1976.
- 58. Jolly, S.R.**, Kane, W.J., Bailie, M.B., Abrams, G.D., Lucchesi, B.R., “Canine myocardialreperfusion injury: its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase.”, *Cric Res.*, 54 (3), 277-85, 1984.
- 59. Öz Gül, Ö.**, Şahin, S., Cander, S., Gül, B., Ünal, O.K., Akçalı, Ü., Cangür, Ş., Alkış, N., Bayındır, A., Ersoy, C., İmamoğlu, Ş., “Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarda tiroid fonksiyonlarının yaş ile olan ilişkisinin incelenmesi”, *Uludağ Tıp Fak Derg.*, 37 (2) 67-70, 2011.
- 60. Pramfalk, C.**, Pedrelli, M.P., “Role of thyroid receptor β in lipid metabolism”, *Biochimi Biophy Acta.*, 1812:929–937, 2011.
- 61. Çetin, F.**, Ahabab, S., Ataoğlu, E., Gülaçtı, G., Yılmaz, F., Saler, T., Temiz, L.Ü., Yenigün, M., “Hipotiroidik hastalarda hormon replasman tedavisinin serum lipid düzeylerine etkisi”, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 2006.
- 62. Champe, P.C.**, Harvey, P.C., “Lippincott’s Illustrated reviews”, Nobel Tıp Kitapevleri, 2. Baskı, İstanbul, 1997.
- 63. Kalaycıoğlu, L.** Serpek, B., Nizamoğlu, M., Bozpınar, N., Tiftik, A.M., “Biyokimya”, Nobel Yayın Dağıtım, Konya, 1998.
- 64. Sareen, S.G.**, Jack, L.S., “The Water-soluble vitamins, folic acide”, James, L.G. eds., In: Advanced Nutrition And Human Metabolism, Fourth edition, 301-9, 2005.

- 65. Jacobsen, D.W.**, “Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease” *Clin Chem.*, 44:1833-43, 1998.
- 66. Bailey, L.B.**, “Folate status assessment” *J Nutr.*, 120:1508-11, 1990.
- 67. Ashfield-Watt, P.A.L.**, Moat, S.J., Doshi, S.N., McDowell, I.F.W., “Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. What is the link?” *Biomed Pharmacoter.*, 55:425-433, 2001.
- 68. Schmitz, C.**, Lindpainter, K., Verhoef, P., et al., “Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction.”, *Circulation*, 94: 1812-4, 1996.
- 69. Dikmen, M.**, “Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi”, *Turkiye Klinikleri J Med Sci.*, 24:645-652, 2004.
- 70. Akkuş, İ.**, “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Konya, 1995.
- 71. Young, S.G.**, “Parthasarathy S. Why are low density lipoproteins atherogenic?” *West J Med.*, 160(2): 153-64, Şubat 1994.
- 72. Atlı, T.**, “Yaşlanma ve antioksidanlar”, *Ankara Üniv Tıp Fak.*, Geriatri Bilim Dalı, Ankara.
- 73. Van Remmen, H.**, Richardson, A., “Oxidative damage to mitochondria and aging”, *Exp Gerontol.*, 36(7), 957-68, 2001
- 74. Zainal, T.A.**, Oberley, T.D., Allison, D.B., Szwedra, L.I., Weindruch, R., “Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle”, *FASEB J.*, 14:1825-36, 2000.
- 75. Çakatay, U.**, Telci, A., Kayali, R., Tekeli, F., Akçay, T., Sivas, A., “Relation of oxidative protein damage and nitrotyrosine levels in the aging rat brain.”, *Exp Gerontol*, 36: 221-9, 2001.

- 76. Cardozo-Pelaez, F.,** Song, S., Parthasarathy, A., Hazzi, C., Naidu, K., Sanchez-Ramos, J., “Oxidative DNA damage in the aging mouse brain.”, *Mov Disord.*, 14: 972–80, 1999.
- 77. Karasu, Ç.,** “Biyolojik yaşlanma teorileri: oksidatif stresin rolü”, *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 28:1-11, Ankara, 2008.
- 78. Şekeroğlu, Z.A.,** “Oksidatif mitokondrial hasar ve yaşlanmadaki önemi”, *Tr Bilimsel Derlemeler Derg.*, 2(2): 69-74, 2009.
- 79. Geyikli, İ.,** “Yaşlanma ile antioksidanların ilişkisi”, *Tr Biyokim Derg.*, 38 (1);18-24, 2013.
- 80. Güney, Ş.,** Cumaoglu, A., Öztürk, G., Akbulut, K.G., Karasu, Ç., “Comparison of melatonin effect on oxidant status and antioxidant capacity in liver and heart of young and aged rats.”, *Internal Gerontol.*, 7;45-49, 2013.
- 81. Bulut, Ü.,** Özçakar, N., “How are we aging?”, *Tr Family Physician*, Cilt: 3 Sayı: 1, 2012.
- 82. Karan M.A.,** Tufan, F., “Yaşlanma mekanizmaları”, *Ege Univ Tıp Fak Derg.*, 11-17, 2010.
- 83. Medvedev, Z.A.,** “An attempt at a rational classification of theories of aging.”, *Biol Rev.*, 65:375–398, 1990.
- 84. Subudhi, U.,** Das, K., Paital, B., Bhanja, S., Chainy, G.B.N., “Alleviation of enhanced oxidative stress and oxygen consumption of l-thyroxine induced hyperthyroid rat liver mitochondria by vitamin E and curcumin”, *Chemico-Biological Interactions*, 173;105–114, 2008.
- 85. Sıvonova, M.,** Tatarkova, Z., Ďuračková, Z., Dobrotal, D., Lehotský, J., Matáková, T., Kaplán, P., “Relationship between antioxidant potential and oxidative damage to lipids, protein and DNA in aged rats.”, *Physiol. Res.*, 56;757-764, 2007.

- 86. Ademoglu, E.,** Ozcan, K., Kucuk, S.T., Gurdol, F., “Age-related changes in the activity and expression of manganese superoxide dismutase, and mitochondrial oxidant generation in female and male rats”, *Tr Biyokim Derg.*, 38 (4) ; 445–450, 2013.
- 87. Kim, J.W.,** No, J.K., Ikeno Y., Yu, B.P., Choi, J.S., Yokozawa, T., Chung, H.Y., “Age-related changes in redox status of rat serum” *Arch Gerontol Geriat.*, 34: 9-17, 2002.
- 88. Hernanz, A.,** Fernández-Vivancos, E., Montiel, C., Vazquez, J.J., Arnalich, F., “Changes in the intracellular homocysteine and glutathione content associated with aging.”, *Life Sci.*, 67;1317-1324, 2000.
- 89. Das, K.,** Chainy, G.B.N., “Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone”, *Biochim Biophys Acta*, 1537;1-13, 2001.
- 90. Aydilek, N.,** Şimşek, H., “Yaşlanmanın kısıraklarda plazma oksidan ve antioksidan parametreler üzerine etkisi”, *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.*, 3(2) 73-77, 2006.
- 91. Gorecka, R.,** Sitarska, E., Klucinski, W., “Antioxidant parameters of horses according to age, sex, breed and environment.”, *Pol J Vet Sci.*, 5: 209-16, 2002.
- 92. Kundu, S.,** Pramanik, M., Roy, S., De, J., Biswas, A., Ray, A.K., “Maintenance of brain thyroid hormone level during peripheral hypothyroid condition in adult rat”, *Life Sciences*, 79:1450–1455, 2006.
- 93. Venditti, P.,** Balestrieri, M., Di Meo, S., De Leo, T., “Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues.”, *Endocrinol*, 155:151–157, 1997.
- 94. Naharcı, M.İ.,** Doruk, H., “Yaşlılarda tiroid hastalıkları”, *Klinik Gelişim*, 25: 66-70, 2012.
- 95. Mitroua, P.,** Raptisa, S.A., Dimitriadis G., “Thyroid disease in older people.”, *Maturitas*, 70:5– 9, 2011.

- 96. Dambal, A.A.,** Padaki, S., Herur, A., Kashinakunti, S.V., Manjula, R., Gurupadappa, K., “Thyroid status in relation to age and gender-A cross sectional study.”, *Health Sci*, 1-2, 2013.
- 97. Suzuki, S.,** Nishio, S., Takeda, T., Komatsu, M., “Gender-specific regulation of response to thyroid hormone in aging.”, *Thyroid Res.*, 5:1, 2012.
- 98. Gussekloo, J.,** Exel, E., J. M. de Craen, A., Meinders, A.E., Frölich, M., G. J. Westendorp, R., “Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age”, *JAMA*, 292:2591-259, 2004.
- 99. Messarah, M.,** Boumendjel, A., Chouabia, A., Klibet, F., Abdennour, C., Boulakoud, M.S., El Feki, A., “Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats.”, *Toxicol Pathol*, 62:301–310, 2010.
- 100. Adah, M.,** Inal Erden M., Akalin, A., Efe, B., “Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients.”, *Clin Biochem.*, 32(5): 363-7; 1999.
- 101. W. van den Beld, A.,** Visser, T.J., Richard, A., Feelders, Diederick, E.G., Steven, W.J.Lamberts., “Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men.”, *Clinical Endocrinol & Met.*, 90(12):6403–6409, 2005.
- 102. Surks, M.I.,** Boucai, L., “Age- and race-based serum thyrotropin reference limits.”, *J Clin Endocrinol Met.*, 95(2):496–502, 2010.
- 103. Stover, P.J.,** “One-Carbon Metabolism–Genome Interactions in Folate-Associated Pathologies.”, *J. Nutr.*, 139: 2402–2405, 2009.
- 104. Ganji, V.,** Kafai, M.R., “Trends in Serum Folate, RBC Folate, and Circulating Total Homocysteine Concentrations in the United States: Analysis of Data from National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–1994, 1999–2000, and 2001–2002”’, *J. Nutr.*, 136: 153–158, 2006.

- 105. Quadros, E.V.**, “Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism”, *Haematol*, 148:195–204, 2009.
- 106. Sucu, M.**, Karadede A.Z., Toprak, N., “Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları”, *Türk Kardiyol Dern. Arş.*, 29:181-190, 2001.
- 107. Fenech, M.F.**, Dreosti, I.E., Rinaldi, J.R., “Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men”, *Carcinogenesis*, 18, 7, 1329–1336, 1997.
- 108. Özdem, S.**, Gültekin, M., “Yaşlılarda serum B12 vitamini, folat ve plazma homosistein düzeyleri”, *Tr Geriatrics*, 9(2): 59-64, 2006.
- 109. Saka, B.**, Özkulluk, H., “İç Hastalıkları polikliniğine başvuran yaşlı hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirilmesi ve malnütrisyonun diğer geriatrik sendromlarla ilişkisi”, *Gülhane Tıp Dergisi*, 50:151-157, 2008.
- 110. Papandreou, D.**, Mavromichalis, I., “Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population”, *Clin Nutr.*, 25:797–802, 2006.
- 111. Akanji, A.O.**, Thalib, L., Al-Isa, A.N., “Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: Reference ranges and potential determinants.”, *Nutr, Met & Cardiovascular Diseases*, 22:900-906, 2012.
- 112. Delvin, E.E.**, Rozen, R., Merouani, A., Genest Jr, J., Lambert, M., “Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children”, *Am J Clin Nutr.*, 72:1469–73, 2000.
- 113. Ling Hao, L.**, Ma, J., Zhu, J., Stampfer, M.J., Tian, Y., Willett, W.C., Li, Z., “Vitamin B-12 Deficiency is prevalent in 35- to 64-year-old Chinese adults”, *J. Nutr.* 137:1278–1285, 2007.

ÖZGEÇMİŞ

18 Ekim 1990 tarihinde İstanbul Kadıköy’de doğdum. 1997 yılında Sancaktepe Osman Gazi İlköğretim Okulunda ilköğrenime başladım. 2004 yılında Çekmeköy Mehmetçik Lisesine başladım. 2008 yılında Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde eğitime başladım ve 2012 yılında mezun oldum. Aynı yıl Kafkas Üniversitesi Fen-Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım.