

Diyabet ve Senil Kataraktlı Lensler İle Normal İnsan Lenslerinde Bakır, Çinko ve Demir Seviyeleri

COPPER, ZINC AND IRON LEVELS IN DIABETIC AND SENILE CATARACTOUS AND NORMAL HUMAN LENSES

Turhan ALÇELİK*, Abdurrahim KOÇYİĞİT**, Özcan EREL**, Selçuk BULUT***, Şenel AVCİ**, Necmeddm AKTEPE**

* Dr.,Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Dr.,Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya ve Biyokimya AD, ŞANLIURFA

*** Dr.,SB Ankara Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Özet

Çalışmamız, bakır (Cu), çinko (Zn) ve demirin (Fe), katarakt oluşumu üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla 6 normal insan lensi ile 15 senil ve 12 diyabetik kataraktlı lens üzerinde gerçekleştirildi. Lens Cu, Zn ve Fe seviyeleri, grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile tayin edildi. Senil kataraktlı lenslerde kontrol grubuna göre Fe birikiminin yaklaşık 3, Cu'uu 6 ve Zu'uuu ise 1.5 kat arttığı saptandı. Diyabetik kataraktlı lenslerde normal lenslere göre Fe seviyesinin yaklaşık 5, Cu seviyesinin 6, Zn seviyesinin 1.5 kat arttığı görüldü. Diyabetik ve senil kataraktlı lensler karşılaştırıldığında, diyabet grubunda senil kataraktlı gruba göre Fe seviyelerindeki artış anlamlı bulunurken ($p<0.01$), Cu ve Zu seviyeleri arasında önemli bir fark saptanamadı. Diyabetik kataraktlı lenslerdeki elementler arasındaki ilişki araştırıldığında, Cu ile Zn arasında ($r=0.602$, $p<0.05$) ve Fe ile Zu miktarları arasında ($r=0.633$, $p<0.05$), senil kataraktlı lenslerde ise sadece Zu ile Fe seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0.917$, $p<0.001$). Elementlerin kataraktlı lenslerde aşırı birikinti ve katarakt oluşturma mekanizmalarının aydınlatılması konusunda daha detaylı çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Senil katarakt, Diyabetik katarakt, Normal insan lensi, Bakır, Çinko, Demir

T Klin Oftalmoloji 1998, 7:115-119

Dünyada yaklaşık 45 milyon insanı etkileyen ve ilk sıradaki önlenebilir körlük nedenlerinden olan katarakt kesin nedeni belli olmayan, multifaktöriyel etiyolojiye sahip bir hastalıktır (1-3). Yaşlanma, diyabet, çevresel stres faktörleri ve her türlü radyasyonun katarakta neden olabildiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (4).

Geliş Tarihi: 13.05.1997

Yazışma Adresi: Dr.Turhan ALÇELLİK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, ŞANLIURFA

T Klin .1 Ophthalmol 1998. 7

Summary

7« 6 normal, 15 senile and 12 diabetic cataractous human lenses, copper (Cu), zinc (Zn) and iron (Fe) levels were detected in the present study to determine whether they had any effect on cataractogenesis. Lenticular Cu, Zn and Fe contents were measured by graphite furnace atomic absorption spectrophotometer. In the senile cataractous lenses, Fe accumulation were approximately 3 times, Cu 6 times and Zn 1.5 times more than the normal lenses. In the diabetic cataractous lenses, Fe accumulation were approximately 5, Cu 6 and Zn 1.5 times higher than the normal lenses. Increase in Fe content was significant ($p<0.05$) while Cu and Zn was not in diabetic cataractous lenses when compared to the senile cataractous lenses. There were positive correlations between Cu and Zn ($r=0.602$, $p<0.05$), Fe and Zn ($r=0.633$, $p<0.05$) in diabetic cataractous, and between Zn and Fe levels in senile cataractous lenses ($r=0.917$, $p<0.001$). Further studies would be needed to describe why the elements precipitates so much in cataractous lenses and by which mechanisms they cause cataractogenesis.

Key Words: Senile cataract, Diabetic cataract, Normal human lenses. Copper, Zinc, Iron

T Klin J Ophthalmol 1998, 7:115-119

Yaşın artmasıyla, katarakta neden olan çeşitli faktörlere maruz kalma süresi artmakta ve lensin kendini koruma kapasitesinde azalma meydana gelmektedir. Senil kataraktlıların lenslerinde elektrolit ve su dengesinin bozulduğu, bunun sonucunda hücre hidrasyonunda artış, lens hücrelerinde şişme ve rüptürlerin meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca hücre membranında geçirgenliğin artmasının iyon ve küçük moleküllerin geçişini hızlandırdığı aktif transport mekanizmasının bunu kompanse edemediği gösterilmiştir (5).

Diyabette lense giren aşırı glukoz, glükolizin anahtar enzimi hekzokinazı doyurmakta, bu da lens glükolizasyonuna ve poliyol yolunun aktivasyonuna neden olmaktadır. Böylece lenste sorbitol/fruktoz oranı zamanla artmakta ve sorbitol birikimi olmaktadır. Hücreden kolayca geçemeyen sorbitol gibi poliyollerin birikimiyle ciddi ozmotik stres meydana gelmekte, su tutulumu artmakta ve hücrel bütünlük bozulmaktadır. Sekonder osmotik değişikliklerin de bu olaya katılmasıyla lens membranı bütün iyon ve moleküllere geçirgen hale gelmektedir (6,7).

Çeşitli sebeplere bağlı olarak, bazı toksik ve eser elementlerin lensteki konsantrasyon değişimlerinin, katarakt oluşumunda etkili olduğu uzun yıllardan beri iddia edilmektedir.

İnsanda normal fizyolojik fonksiyonun devamı için önemli bir element olan bakırın lensteki miktarıyla kataraktogenezis arasındaki ilişkisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış, Cu seviyelerindeki değişikliklerle senil katarakt oluşumu arasında doğrudan bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (8).

Lens saydamlığının devamında çinkonun özel bir rolü olup olmadığı hakkında pek fazla bir bilgi yoktur. Svanson ve arkadaşları senil katarakt lenslerinde Zn seviyelerini düşük bulurken (9), Ketola da Zn'den fakir diyetin katarakt oluşumunu hızlandırdığını bildirmiştir (10).

Bu çalışma, fizyolojik fonksiyonlar için önemli elementlerden olan bakır, çinko ve demirin, diyabet ve senil katarakt ile normal insan lenslerindeki konsantrasyonlarını tayin etmek ve element seviyeleri ile kataraktın tipi arasında bir ilişkinin olup olmadığını saptamak amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, yaş ortalamaları 56 ± 3.23 olan 15 senil ve yaş ortalamaları 46 ± 4.50 olan 12 diyabetik kataraktlı ile yaş ortalamaları 48 ± 3.60 olan 6 normal insan lensinde yapıldı. Lens Cu, Zn ve Fe konsantrasyonları grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi (GFAAS) ile tayin edildi.

Kataraktlı lens materyalleri, ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu yapılan senil ve diyabetli hastalardan, normal lensler ise kadavralardan ölümlerinden sonraki 10 saat içerisinde temin edildi. Kadavralardan elde edilen lensler vizüel olarak değerlendirildi ve saydam olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada kullanılan tüm cam ve plastik malzemeler %20'lik nitrik asit çözeltisinde 48 saat bekletildikten sonra ultra deiyonize sudan geçirilerek kurutuldu ve ağızlan parafilm ile kapatıldı.

Toplanan lens materyalleri, tüplere ayrı ayrı konularak deney aşamasına kadar -20°C 'de bekletildi. Çalışmadan önce lensler derin dondurucudan çıkartılarak nükleusları çıkartıldı, yaş ağırlıkları hassas terazi ile tartıldı. Sonra $+90^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat bekletilerek kurutuldu ve tekrar kuru ağırlıkları tartıldı. Lens materyalleri analiz için McGhan ve arkadaşlarının metoduna göre hazırlandı (11). Lens materyalleri 0.5 ml konsantre nitrik asit (%65) ihtiva eden cam tüplere konularak ağızları parafilm ile kapatıldı ve oda ısısında 18-20 saat bekletildi. Daha sonra süspansiyon 110°C 'de 2-3 dakika ısıtıldı. Soğumaya bırakılan materyal üzerine %30'luk H_2O , ilave edilip ısıtma işlemi tekrar edildi. Açık san renkteki solüsyon Varian Spectra AA.250 plus GTA 95 GFAAS ile analiz edildi. Cu, Zn ve Fe konsantrasyonları gram kuru ağırlık başına fig olarak hesaplandı.

Bütün kataraktlı lensler, 1/10'dan daha düşük görmesi olan hastalardan alınmış olup, bu kişilerin ayrıca kan element düzeylerine etki edecek bir hastalıklarının bulunmadığı, ameliyatlarından önce yapılan detaylı biyokimya tetkikleri ve dahiliye konsültasyonlarıyla anlaşmıştır.

İstatistiki analizler Windows altında çalışan (Ver. 6) SPSS paket istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile, korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar

Normal lenslerle senil ve diyabetli lenslerin Cu, Zn ve Fe seviyeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'den de görüldüğü gibi, senil kataraktlı lenslerde normal lenslere göre Fe birikiminin yaklaşık 3, Cu'm 6 ve Zn'nının ise 1.5 kat arttığı saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.01$). Yine Tablo 1'de görüldüğü gibi, diyabetik kataraktlı lenslerde normal lenslere göre Fe'in yaklaşık 5, Cu'm 6, Zn'nının 1.5 kat arttığı görülmüştür.

Tablo 2'den de görüldüğü gibi, diyabetik kataraktlarla senil kataraktlılar karşılaştırıldığında, diyabet grubunda senil kataraktlılara göre Fe seviyelerindeki artış istatistiki bakımdan anlamlı bulunurken ($p < 0.01$), Cu ve Zn seviyelerindeki fark önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Diyabetik kataraktlı lenslerdeki elementler arası ilişki araştırıldığında, Tablo 3'den de görüldüğü gibi, Cu ile Zn ve Fe ile Zn konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişkinin olduğu (sırasıyla $r = 0.602$ $p < 0.05$ ve $r = 0.633$ $p < 0.05$) gösterilmiştir. Senil kataraktlı lenslerde ise sadece Zn ile Fe seviyeleri arasında çok önemli pozitif ilişki ($r = 0.917$ $p < 0.001$) saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 1. Normal insan lensleriyle senil ve diyabetik kataraktlı lenslerdeki element seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol grubu (n=6) X+SD	Senil katarakt (n=15) X+SD	Diyabetik katarakt (n=12) X+SD
Demir ((ig/g)	2.55+0.83	7.37+5.10**	13.87+6.97***
Bakır (ug/g)	7.36+6.73	46.14+14.38***	49.38+57.86**
Çinko (pg/g)	18.31 12.43	24.74+5.97**	26.77+6.83***

* :p<0.05, ** :ixOMI, *** :p<0.001

Tablo 2. Senil ve diyabetik kataraktlı lenslerdeki element seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Senil katarakt (n=15) X+SD	Diyabetik katarakt (n=12) X+SD	p
Demir (Ug/g)	7.37-^5.10	13.87+6.97	*p<0.01
Bakır (ug/g)	46.14+14.38	49.38+57.86	p>0.05
Çinko (ug/g)	24.74+5.97	26.77+6.83	p>0.05

Tartışma

Diyabetik kataraktın etiyojisi genelde glukoz ve galaktozun aldoz redüktaz enzimi katalizörlüğünde poliyole çevrilmesi ve poliyolün lenste birikerek lens opasitesini artırması şeklinde açıklanır. Diğer bir açıklama ise lenste diyabetik kataraktın oluşumunu indükleyen, artan aktif oksijen ve lipid peroksitlere bağlı lens membranının hiperoksidasyonudur (12). Na-K ATP'ase enziminin lens içi sorbitol akümülayonına bağlı olarak inaktive olması sonucu lens membranındaki geçirgenlik artışının da katarakt oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir (7,13).

Yaşlanma ile birlikte kapsülün permeabilitesi, kimyasal kompozisyonu, yapısı, ağırlığı ve metabolik aktivitesi değişmekte, bazı elementlere olan geçirgenliği bozulmakta ve lens içindeki miktarı artmaktadır (13, 14, 15). Nitekim, kataraktlı lenslerde Cu miktarının yaşla birlikte arttığı, Cu miktarı ile yaş arasında doğrudan bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (16).

Katarakt oluşumundaki muhtemel ilişkisinden dolayı insan lensindeki Cu miktarı özellikle önemlidir. Cu, sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, karbonik anhidraz ve ürikaz gibi birçok enzimin aktivitesi için gereklidir (17). Halbuki matür katarakttaki seviyeleri oldukça yüksek bulunmuştur (18). Sholopak ve arkadaşları (19), kataraktta Cu miktarını 10 kat, Natlı ve arkadaşları (20) ise 4 kat yüksek bulmuşlardır. Vertebralılarda katarakt oluşumu ile Cu konsantrasyonu arasında ilişki bulamayan araştırmacılar da vardır (21). Biz, çalışmamızda lens Cu miktarını her iki katarakt grubunda yaklaşık 6 kat yüksek bulduk.

Tablo 3. Diyabetik kataraktlı insan lenslerinde elementler arası ilişki

Parametreler (n=12)	Cu	Fe
Fe	r=0.600 *p<0.05	
Zn	r=0.482 p>0.05	r=0.633 *p<0.05

Tablo 4. Senil kataraktlı insan lenslerinde elementler arası ilişki

Parametreler (n=15)	Cu	Fe
Fe	r=0.444 p>0.05	
Zn	r=0.482 p>0.05	r=0.917 *p<0.001

Kataraktlı lenslerde Cu'nun fazla bulunması ile, peroksit (O²⁻) radikallerinin oluşmasına neden olan Cu'nun redüksiyonunu takiben sülfidril grupları disülfidlere okside olabilir (22). Cu'nun yüksek konsantrasyonları hücre için toksik, beta ve gamma kristallerinin aköz humöre doğru sızmasıyla lens kapsülünün hasarına ve çözünmeyen proteinlere dönüşmesiyle kataraktogeneze neden olabilir (23).

Lens saydamlığının devamında Zn'nin muhtemel rolü hakkında henüz yeterli bir bilgi yoktur. Bununla birlikte lens proteinlerinin yapısının stabilizasyonu ve toksik serbest radikallerin dokulardan kaldırılması gibi

fonksiyonları nedeniyle saydamlığının devamında önemli bir element olduğu sanılmaktadır (24). Epitel doku olan lensler önemli miktarda Zn içermektedir. Lenslerde yüksek oranda prostetik grup olarak Zn ihtiva eden karbonik anhidraz enzimi de bulunmaktadır (25). Lui ve arkadaşları (26). streptozasin ile ratlarda oluşturdukları diyabet kataraktlarında lenste Zn miktarının önemli derecede arttığını saptamışlar ve Zn miktarındaki bu değişikliğin, katarakt oluşumuna doğrudan etkisinden ziyade metabolik fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Chen ve arkadaşları (27) semî kataraktlı lenslerde Fe ve Zn seviyelerini normal lenslere göre önemli derecede yüksek bulmuşlar fakat Cu seviyesi ile katarakt oluşumu arasında önemli bir ilişki saptayamamışlardır.

Çekiç ve arkadaşları da alloksan enjeksiyonu ile diabetik hale getirdikleri rat lenslerinde yaptıkları incelemede diabetik lenslerde kalsiyum, magnezyum ve demir değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir (15).

Lenste metallerin katalizlediği oksidasyon reaksiyonları oluşur ve yaşla birlikte katarakt formasyonunda lenste önemli değişiklikler yapabilir. Normalde bütün lenslerde non-enzimatik metallerin katalizlediği oksidatif sistemin bileşenleri vardır. Halbuki, askorbat glutatyon ve oksijen konsantrasyonları oldukça düşüktür (28). Cu ve Zn miktarlarının fazla bulunması oksidatif hasarın oluşmasında ve zamanla lens fonksiyonlarının bozulmasına ve kataraktogeneze neden olabilir. Araştırmacılar, ratlarda streptozasin ile oluşturdukları diyabetik kataraktlı lenslerde Fe ve Zn miktarlarının arttığını saptamışlar (15,26), Saito ve arkadaşları (12) da streptozasin ve galaktozla ratlarda oluşturdukları kataraktlı lenslerde lipid peroksit seviyelerini yüksek bulmuşlardır.

Biz her iki katarakt grubunda da lenslerde Cu, Fe ve Zn miktarlarını önemli oranda yüksek bulduk. Diyabetik grupta Fe seviyelerinin senil katarakt grubuna göre daha yüksek olması oksidan hasarın artmasına, dolayısıyla katarakt gelişiminin senil gruba göre daha hızlı olmasına bir neden olarak gösterilebilir.

Bu çalışmada senil ile diyabetik kataraktlı lenslerde biriken Cu, Zn ve Fe düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır.

Her iki katarakt tipinin oluşumunda elementlerin lenste aşırı birikimi ve katarakt oluşturma mekanizmaları konusunda daha detaylı epidemiyolojik çalışmaların yapılması, özellikle senil kataraktın olgunlaşması ile diyabet arasındaki muhtemel ilişkinin araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Somnier A. Cataracts as an epidemiologic problem. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 334-9.
2. Kalın HA, Leibovitz HM, Gatley JP. et al. The Fnuughsm oyc study, outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977; 106:17-32.
3. Kini MM. Prevalence of senile cataract, diabolic retinopathy, senile macular degeneration and open angle glaucoma in Framinham Eye study. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 28-33.
4. Göbson JM, Rosenthal AR, Lavery JA. A study of prevalence of eye disease in the elderly in an English Community. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104: 196-203.
5. Lucas VA, Duncan G, Davics P. Membrane permeability characteristics of perfused human senile cataractous lenses. *Exp Eye Res* 1986; 42:151-62.
6. Brownlee M, Viassara H, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications, *Ann Intern Med* 1984; 101:527-37.
7. Kinoshita JH. Mechanisms initiating cataract formation. *Invest Ophthalmol* 1974; 13: 713-24.
8. Song WL, Zhang XC. Trace element contents in the transparent lens and the senile cataract lens. *Chung-Han Yen Ko Tsa Chih* 1989; 25/4: 220-1.
9. Swanson AA, Truesdale AW. Elemental analysis in normal and cataractous human lens tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 45:1488-96.
10. Kctola HG. Influence dietary zinc on cataracts in rainbow trout. *J Nucl* 1979; 109: 965-9.
11. McGahan MC, Bito KZ. Determination of copper concentration in blood plasma and in ocular and cerebrospinal fluids using graphite furnace atomic absorption spectroscopy. *Anal Biochem* 1983; 135:186-92.
12. Saito H. Biochemical change in lens, aqueous humor and vitreous body and effects of aldose reductase inhibitor (TAT) on rats with experimental diabetes. *Nippon Ika Diagaku Zasshi* 1995; 62/4: 339-50.
13. Yeh LA, Rafford CE et al. Na-K-ATP'ase pinning activity is not directly linked to inyo-inositol levels after sorbinin treatment in lenses of diabetic rats. *Diabetes*. 1987; 36:1414-19.
14. Green H, Soloman SA. The effect of age upon lens metabolism. *Arch Ophthalmol* 1957; 58: 23-36,
15. Çekiç O, Bardak 3, Akyol Ö, Zilelioğlu G, Tolan Y. Diabetik rat lenslerinde kalsiyum, magnezyum, demir değerleri ve bunlara verapamil^ etkisi. T.O.D, XXVIII.Ulusal Kongresi Bülteni. Cilt 1: 156-8.
16. Balaji M, Sasikala K, Ravindran T. Copper levels in human mixed, nuclear brunescence and posterior subcapsular cataract. *B J Ophthalmol* 1992; 76: 668-9.
17. Ulmer DD. Disturbances in trace element metabolism. In: *Harrisons principles of internal medicine*, 11th ed. McGraw Hill. New York, 1983: 420-2.
18. Fong D, Etzel K, Lee P, Lam KW. Factors affecting ascorbate oxidation in aqueous humor. *Curr Eye Res* 1986; 9: 357-61.
19. Sholopak TV. Normal and pathological metabolism of trace elements in the lens. *Chem Abs* 1964; 60: 9755
20. Nath R, Srivastava SK, Singh K. Accumulation of copper and inhibition of laccase dehydrogenase activity in human senile cataractous lens. *Indian J Exp Biol* 1969; 7: 25-6.
21. Coe KS, McGahan MC, Cataractous lens. *Curr Eye Res* 1986; 5: 69-77.

22. Srivastava V K, Varshney N, Paiuly DC. Role of trace elements in senile cataract. *Acta Ophthalmol* 1992; 6: S39-41.
23. Anmsethi R, Nath N, Ahmed O, Sethi R. Comparative study of (trace elements levels in patients with mature senile cataracts. *Proc Symp Recent Bioeheni Cataracts* 1988; 77-85.
24. Benlley P, Chin B, Grubb B. Some observations on the zinc metabolism of the rabbit lens, *Exp Eye Res* 1984; 28: 497-507.
25. Cjalin MA, Nano HD, Hall T, Ocular zinc concentration. *Invest Ophthalmol* 1962; 1: 142-8.
26. Lui X, Zhang Y, Zhang S, Zhao Q, YVu L, Jiang J. Study on change in zinc concentration for diabetic cataractous lenses in rats by means of XFA. *Hua-Hsi i Ko Ta Hsuch Pan* 1990; 21/2: 134-6,
27. Chen CZ. Analysis of 7 element in the serum and lens of senile cataract patients. *Chung Huo Yen Ko Tsa Chih* 1992; 28/6: 355-7.
28. Garland D. Role of site-specific, metal-catalysed oxidation in lens aging and cataract: a hypothesis. *Exp Eye Res* 1990; 50/6: 677-82.