

## Serum copper and iron levels in idiopathic tinnitus

Abtahi H, Yazdkhasti F\*

Department of E.N.T, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I. R. Iran.

Received November 8, 2015; Accepted January 3, 2017

### Abstract:

**Background:** Tinnitus is a multi-factorial disorder. Many oxidative pathologies in different loci of auditory pathway can cause it. In this regard oxidative processes result in an imbalance in the trace elements in ear incorporated into the structure of enzymes responsible for antioxidant protection. Therefore, the present study is aimed to compare the concentration of iron (Fe) and copper (Cu) as the trace elements in the serum of patients with tinnitus and the healthy subjects.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted on patients with idiopathic tinnitus (n=55) and the healthy volunteers (n=47) referred to the ENT clinic of Alzahra hospital (Isfahan, Iran) during 2014-2015. Among the healthy participants 47 age- and sex-matched cases were selected based on convenient sampling. The concentration of Fe and Cu were measured by flame atomic absorption spectroscopy.

**Results:** There was a significant decrease in mean serum Cu level in patients with tinnitus ( $112.48 \pm 27.59$ ) compared to the control group ( $139.52 \pm 14.24$ ), ( $P < 0.001$ ). Moreover there were no statistically significant differences between the mean serum Fe in patients with tinnitus ( $95.68 \pm 35.97$ ) and control group ( $103.95 \pm 53/68$ ), ( $P = 0.38$ ).

**Conclusion:** In the present study, a relationship was seen between the serum Cu level and the occurrence of tinnitus. Given the notion that trace elements are among the antioxidant micronutrients, defining such a cause-and-effect relationship between trace elements and tinnitus may shed some light on the treatment of the disease, which requires more studies.

**Keywords:** Tinnitus, Copper, Iron

\* Corresponding Author.

**Email:** fayaz.fy@gmail.com

**Tel:** 0098 913 167 9045

**Fax:** 0098 314 583 7915

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2017; Vol. 21, No 2, Pages 157-161*

Please cite this article as: Abtahi H, Yazdkhasti F. Serum copper and iron levels in idiopathic tinnitus. *Feyz* 2017; 21(2): 157-61.

# بررسی سطح سرمی مس و آهن در افراد مبتلا به وزوز گوش ذهنی با علت ناشناخته

حمیدرضا ابطی<sup>۱</sup>، فرانک یزدخواستی<sup>۲\*</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** وزوز گوش یک بیماری چندعاملی است و آسیب‌های اکسیداتیو در نواحی متعددی از مسیر شنوایی می‌تواند منجر به بروز آن شود. هم‌چنین، استرس اکسیداتیو منجر به ایجاد عدم تعادل در غلظت عناصر کمیاب که نقش اساسی در ساختمان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان دارند، می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی عناصر کمیاب مس و آهن در افراد مبتلا به وزوز گوش و افراد غیر مبتلا می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تحلیلی مقطعی روی ۵۵ بیمار مبتلا به وزوز گوش ذهنی با علت ناشناخته مراجعه کننده به درمانگاه گوش و حلق و بینی بیمارستان الزهرا اصفهان طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ انجام گرفت. سپس، ۴۷ نفر از افراد غیرمبتلا که از لحاظ سن و جنس با گروه مبتلا تطبیق داشتند، به‌روش آسان از میان افراد داوطلب انتخاب شدند. نمونه‌های خون اخذ شده و سطح سرمی عناصر کمیاب مس و آهن در آن‌ها اندازه‌گیری شد.

**نتایج:** میانگین غلظت سرمی مس در افراد مبتلا به وزوز گوش ( $112/48 \pm 27/59$  میکروگرم در دسی‌لیتر) کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد ( $139/52 \pm 14/24$  میکروگرم در دسی‌لیتر) داشت ( $P < 0/001$ ); درحالی‌که سطح سرمی آهن در افراد مبتلا به وزوز گوش ( $95/68 \pm 35/97$  میکروگرم در دسی‌لیتر) در مقایسه با سطح سرمی آهن در گروه شاهد ( $103/95 \pm 53/68$  میکروگرم در دسی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/38$ ).

**نتیجه‌گیری:** بین سطح سرمی عنصر کمیاب مس و ابتلا به وزوز گوش ارتباط وجود دارد. با توجه به اینکه عناصر کمیاب جز مهم‌ترین ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدان می‌باشند تعیین دقیق رابطه علت و معلولی کمک شایانی به درمان وزوز گوش می‌نماید و لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه مشخص می‌شود.

**واژگان کلیدی:** وزوز گوش، مس، آهن

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و یکم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۶، صفحات ۱۶۱-۱۵۷

## مقدمه

وزوز گوش ذهنی به‌صورت درک صداهایی توصیف می‌شود که در یک یا هر دو گوش یا داخل سر انسان بدون محرک شنوایی خارجی ایجاد می‌شود [۱]. شیوع این پدیده ۱۷ درصد در جمعیت عمومی و ۳۳ درصد در بالغین با محدوده سنی ۴۰ تا ۸۰ سال تخمین زده می‌شود [۳،۲]. علی‌رغم پیشرفت قابل توجه در طب نوین، پاتوفیزیولوژی دقیق وزوز گوش همچنان ناشناخته باقی‌مانده است [۴]. طی تحقیقات اخیر مشخص شده است که اختلالات مربوط به سیستم شنوایی شامل کاهش شنوایی و وزوز گوش می‌تواند ناشی از درگیری مسیرهای بیوشیمیایی از ناحیه کورتکس مغز تا گوش داخلی به‌واسطه آسیب‌های اکسیداتیو باشند [۵].

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

<sup>۲</sup> متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## \* نشانی نویسنده مسئول:

اصفهان، خیابان چهارباغ بالا، خیابان حضرت یحیی، کوی بهار، پلاک ۸۸

تلفن: ۰۹۱۳۱۶۷۹۰۴۵ | دورنویس: ۰۳۱۴۵۸۳۷۹۱۵

پست الکترونیک: fayaz.fy@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۷ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۱۰/۱۴

اختلال در تعادل بین ایجاد رادیکال‌های آزاد و متابولیت‌های فعال اکسیژن (ROS) و سرعت پاک‌سازی آن‌ها به‌وسیله آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی به‌عنوان استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود [۶]. وزوز گوش یک بیماری چندعاملی است و آسیب‌های اکسیداتیو در نواحی متعددی از مسیر شنوایی می‌تواند منجر به ایجاد آن شود [۷]. نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهند که رادیکال‌های آزاد در مبتلایان به وزوز گوش افزایش قابل توجهی دارد [۸]. از طرفی روندهای استرس اکسیداتیو اکثراً در زمینه عدم تعادل در غلظت عناصر کمیاب که در ساختمان آنزیم‌های آنتی-اکسیدان به‌کار رفته‌اند، رخ می‌دهد [۹]. مس یک عنصر کمیاب ضروری در رژیم غذایی انسان است که جهت فعالیت آنزیم‌های بدن مورد نیاز می‌باشد. مس بخشی از متالوآنزیم‌های فراوانی از جمله سرولوپلاسمین (موثر در متابولیسم آهن)، سیتوکروم اکسیداز (موثر در متابولیسم سلولی) و سوپراکسید دیسموتاز (موثر در واکنش‌های آنتی‌اکسیدانی) می‌باشد. نقش اصلی ترکیبات بیو-لوژیک حاوی مس شرکت در فرآیندهای اکسید و احیا می‌باشد [۱۰]. آهن نیز عنصر ضروری برای متابولیسم سلولی، حیات سلولی و تنظیم رشد سلولی می‌باشد [۱۱]. توانایی آهن برای واکنش دادن

سطح سرمی عناصر کمیاب آهن و مس و وزوز گوش، ...

شد. پس از گذشت ۳۰ دقیقه از نمونه‌گیری و تشکیل لخته، نمونه‌ها با ۲۴۰۰ دور در دقیقه ساتریفیوژ شده و سرم آنها جدا شد. نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری عناصر کمیاب مس و آهن از دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی (Perkin - Elmer - Zeeman 5100 PC) و روش فلیم فتومتری استفاده شد [۱۰]. داده‌های حاصل در نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ وارد شده و با استفاده از آزمون t مقایسه شدند. نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد.

### نتایج

در این مطالعه ۵۵ نفر از افراد مبتلا به وزوز گوش ذهنی با علت ناشناخته و ۴۷ نفر از افراد غیرمبتلا که از لحاظ سن و جنس با گروه مبتلا تطبیق داشتند، شرکت نمودند. میانگین سن افراد مورد مطالعه در گروه مورد ۴۷/۳۴ سال و در گروه شاهد ۴۶/۰۶ سال بود. از بین بیماران ۵۳/۱ درصد افراد مونث و ۴۶/۹ درصد مذکر بودند. در گروه شاهد نیز ۵۴/۳ درصد افراد مونث و ۴۵/۷ درصد مذکر بودند. میانگین و انحراف استاندارد میزان مس و آهن در گروه‌های بیمار و سالم، به همراه نتایج آزمون t دو گروه مستقل جهت بررسی معنی‌داری تفاوت دو گروه در جدول شماره ۱ ارائه شده است. سطح سرمی مس در افراد مبتلا به وزوز گوش ( $112/48 \pm 27/59$  میکروگرم در دسی‌لیتر) در مقایسه با سطح سرمی این عنصر در افراد غیرمبتلا ( $139/52 \pm 14/24$  میکروگرم در دسی‌لیتر) اختلاف معنی‌دار داشت ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین، سطح سرمی آهن در افراد مبتلا به وزوز گوش ( $95/68 \pm 35/97$  میکروگرم در دسی‌لیتر) در مقایسه با سطح سرمی عنصر مذکور در افراد غیرمبتلا ( $103/95 \pm 53/68$  میکروگرم در دسی‌لیتر) تفاوت معنی‌دار نداشت ( $P = 0/38$ ). همان‌طور که در جدول شماره ۲ ملاحظه می‌گردد، بین نتایج مربوط به دو گروه زنان و مردان در هیچ‌یک از متغیرهای مس و آهن، تفاوت معنی‌داری ملاحظه نمی‌گردد.

با اکسیژن به‌علت فعالیت اکسیداسیون و احیاء بالقوه آن باعث شده تا در اعمال بیولوژیک متعددی در بدن نقش داشته باشد [۱۳، ۱۲]. بر این اساس در مطالعه حاضر برآن شدیم تا با بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی عناصر کمیاب مس و آهن در افراد مبتلا به وزوز گوش و افراد غیرمبتلا، ارتباط بین سطح سرمی عناصر کمیاب مذکور و وزوز گوش را بررسی نماییم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت تحلیلی، مقطعی انجام پذیرفت. بیماران مراجعه کننده به درمانگاه گوش و حلق و بینی بیمارستان الزهرا اصفهان طی سال‌های ۱۳۹۲-۱۳۹۳ با شکایت وزوز گوش انتخاب می‌شدند. بعد از معاینات اتوسکوپی، یک تاریخچه کامل از بیماران اخذ می‌شد و در فرم جمع‌آوری اطلاعات که به همین منظور تنظیم گردیده بود، ثبت می‌گردید. هم‌چنین، از تمام افراد آزمون تن خالص (PTA)، آستانه دریافت گفتار (SRT)، امتیاز بازشناسی گفتار (SDS) و تمپانومتري به‌عمل می‌آمد. سپس، افرادی که واجد شرایط جهت بررسی نبودند، شامل بیماران مبتلا به وزوز گوش عینی (Objective)، وزوز گوش ضربان‌دار، کاهش شنوایی هدایتی، بیماری‌های عصب شنوایی، بیماران با سابقه دریافت داروهای سمی برای گوش، سابقه تماس طولانی با صداهای بلند، سابقه ضربه به سر، سابقه بیماری‌های مزمن روانی، کبدی، کلیوی، ریوی، تیروئید، بیماران مبتلا به دیابت، هیپر-تانسیون، هیپرلیپیدمی، و آنمی مزمن و بیماران معتاد به مواد مخدر از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۵۵ نفر از بیماران مبتلا به وزوز گوش ذهنی با علت ناشناخته انتخاب شدند. گروه مقایسه پس از تطبیق با گروه مورد از نظر سن، جنس از میان افراد داوطلب به‌روش آسان انتخاب شدند. پس از تصویب پژوهش در کمیته اخلاقی، رضایت‌نامه کتبی از افراد مورد مطالعه گرفته شد. نمونه‌های خون به روش استاندارد نمونه‌گیری ویریدی و با سرنگ‌های یک‌بار مصرف پس از ۸ ساعت ناشتایی به‌میزان ۵ میلی‌لیتر جهت اندازه‌گیری عناصر کمیاب در لوله‌های یک‌بار مصرف جمع‌آوری

جدول شمار ۱- میانگین و انحراف استاندارد سطح سرمی مس و آهن (میکروگرم در دسی‌لیتر) در گروه‌های مطالعه

شاخص متغیر	میانگین	انحراف استاندارد	t	معنی‌داری
مس	بیمار	۱۱۲/۴۸	۲۷/۵۹	۰/۰۰
	سالم	۱۳۹/۵۲	۱۴/۲۴	
آهن	بیمار	۹۵/۶۸	۳۵/۹۷	۰/۳۸
	سالم	۱۰۳/۹۵	۵۳/۶۸	

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف استاندارد سطح سرمی مس و آهن (میکروگرم در دسی‌لیتر) بر حسب جنس در افراد مطالعه

شاخص متغیر	میانگین	انحراف استاندارد	t	معنی‌داری
مس	مردان ۱۲۳/۶۲	۲۴/۰۹	-۰/۶۸	۰/۴۹
	زنان ۱۲۷/۲۶	۲۷/۴۸		
آهن	مردان ۱۰۸/۵۳	۵۱/۴۵	۱/۷۴	۰/۰۸
	زنان ۹۲/۰۶	۳۸/۲۶		

## بحث

عملکرد آنزیم SOD شده و بنابراین منجر به مستعد شدن افراد در ابتلا به وزوز گوش گردد. از دیگر عناصر کمیاب مورد بررسی در مطالعه ما عنصر آهن است. مطالعات و تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که افزایش آهن منجر به عوارض زیر می‌گردد: تولید رادیکال‌های آزاد؛ کاهش مکانیسم‌های حفاظتی بدن در برابر استرس اکسیداتیو؛ مهار سیستم ایمنی؛ و مهار عملکرد مواد مغذی ضروری [۲۳، ۲۲]. اثرات اتوتوکسیستی آمینوگلیکوزیدها به واسطه ترکیب شدن آنها با آهن و تقویت اثر کاتالیزوری آهن روی اسیدهای چرب غیراشباع و تولید رادیکال‌های آزاد و به دنبال آن تخریب سلول‌های مویی نشان داده شده است [۲۵، ۲۴]. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سطح سرمی آهن در افراد مبتلا به وزوز گوش در مقایسه با افراد غیرمبتلا تفاوت معنی‌داری نداشته است. هم‌چنین، میانگین سطح سرمی آهن بین دو گروه زن و مرد تفاوت معنی‌داری نداشته است.

## نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت بین سطح سرمی عنصر کمیاب مس و ابتلا به وزوز گوش ارتباط وجود دارد. باتوجه به اینکه عناصر کمیاب جز مواد تغذیه‌ای می‌باشند، تعیین دقیق رابطه علت و معلولی کمک شایانی به درمان وزوز گوش می‌نماید. بدیهی است که تعیین دقیق رابطه علی و معلولی نیاز به مطالعات هم-گروهی و بررسی‌های آینده‌نگر دارد و باتوجه به شیوع و هزینه‌های اقتصادی و عوارض جسمی- روانی ناشی از وزوز گوش و اهمیت یافتن راه حلی مناسب جهت پیشگیری و درمان آن لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه مشخص می‌شود.

## تشکر و قدردانی

در خاتمه لازم می‌دانیم مراتب تقدیر و تشکر بی‌شائبه خود را از شرکت کنندگان در این تحقیق و کلیه کسانی که ما را یاری دادند، اعلام نماییم.

این مطالعه اولین مطالعه‌ای می‌باشد که سطح سرمی عناصر مس و آهن را در افراد مبتلا به وزوز گوش بررسی می‌کند و نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی مس در افراد مبتلا به وزوز گوش در مقایسه با افراد غیرمبتلا، کاهش معنی‌داری داشته است. در مطالعه Prohaska و همکاران ذکر شده است که کمبود مس در خرگوش‌ها می‌تواند منجر به کاهش شنوایی گردد [۱۴]. بررسی اختلالات بالینی در بیماری‌هایی که متابولیسم مس در آنها مختل است اطلاعات ارزشمندی در اختیار پژوهشگران قرار داده است؛ به‌طوری‌که در مطالعه Huppke و همکاران ارتباط بین کاهش سطح سرمی مس و اختلالات سندرومی شدید شامل هیپوپلازی مخچه و کاهش شنوایی ذکر شده است [۱۵]. در مطالعه دیگری که توسط Horvath و همکاران انجام شده بیماری که کاهش شنوایی حسی-عصبی و اختلالات دیگر داشت و سطح سرمی مس در او پایین بود، بعد از تجویز مکمل مس بهبودی نشان داده است [۱۶]. در مطالعه McFadden و همکاران نژادی از موش‌ها که در ابتدای زندگی کاهش شنوایی و کاهش سلول‌های شنوایی داشتند، بررسی شده و کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در حلزون این موش‌ها نشان داده شده است [۱۷]. SOD رادیکال سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن و O<sub>2</sub> تبدیل کرده و در نتیجه سلول را از آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل محافظت می‌کند [۱۸]. SOD یکی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد که به فراوانی در کوکلتا یافت می‌شود [۱۹]. فراوانی فعالیت‌های متابولیک و ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن در کوکلتا می‌تواند توجه‌کننده میزان بالای SOD در آن باشد. سلول‌های گانگلیون اسپیرال، سلول‌های مویی و سلول‌های استریا واسکولاریس به کمبود یا اختلال عملکرد SOD بسیار حساس می‌باشند و مستعد دژنراسیون می‌شوند [۲۰]. باتوجه به اینکه عملکرد آنزیم سوپراکسید دیسموتاز وابسته به مس می‌باشد [۲۱]، کاهش سطح سرمی مس می‌تواند منجر به اختلال

## References:

- [1] Kalcioglu MT, Bayindir T, Erdem T, Ozturan O. Objective evaluation of the effects of intravenous Lidocain on innitus. *Hear Res* 2005; 199(1-2): 81-8.
- [2] Jastreboff PJ, Gray WC, Mattox DE. Tinnitus and hyperacusis. In: Cummings CW, editor. *Otolaryngology head and necksurgery*. 3<sup>rd</sup> ed. St Louis: Mosby; 1998. p. 3198-222.
- [3] Meyerhoff WL, Cooper JC. Tinnitus. In: Paparella MM, editor. *Otolaryngology*. 3<sup>rd</sup> ed. London: WB Saunders; 1991. p. 1169-79.
- [4] Yetiser S, Tosun F, Satar B, Arsalan M, Akcam T, Ozkaptan Y. The role of zinc in management of tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29(4): 329-33.
- [5] Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 2006; 27(1): 1-19.
- [6] Knight JA. Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Ann Clin Lab Sci* 1998; 28(6): 331-46.
- [7] Attias J, Reshef I, Shemesh Z, Salomon G. Support for the central theory of tinnitus generation: a military epidemiological study. *Int J Audiol* 2002; 41(5): 301-7.
- [8] Neri S, Signorelli S, Pulvirenti D, Mauceri B, Cilio D, Bordonaro F, et al. Oxidative stress, nitric oxide, endothelial dysfunction and tinnitus. *Free Radic Res* 2006; 40(6): 615-8.
- [9] Hoekstra WG, Suttie JW, Ganther HG, Mentz W. *Trace Elements Metabolism in Animals*. Baltimore: University Park Press; 1974. p. 61. Vol 2.
- [10] Theophanides T, Anastassopoulou J. Copper and carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42(1): 57-64.
- [11] Prutki M, Poljak-Blazi M, Mihaljevic B, Orescanin V, Zarkovic N. Uptake of anti-anemic substance ferric-sorbitol-citrate by normal and malignant cells and its effects on expression of transferrin receptor 1 and ferritin. *Cancer Biother Radiopharm* 2006; 21(6): 636-44.
- [12] Turi JL, Yang F, Garrick MD, Piantadosi CA, Ghio AJ. The iron cycle and oxidative stress in the lung. *Free Radic Biol Med* 2004; 36(7): 850-7.
- [13] Ghio AJ, Kennedy TP, Whorton AR, Crumbliss AL, Hatch GE, Hoidal JR. Role of surface complexed iron in oxidant generation and lung inflammation induced by silicates. *Am J Physiol* 1992; 263(5 Pt 1): L511-8.
- [14] Prohaska JR, Hoffman RG. Auditory startle response is diminished in rats after recovery from perinatal copper deficiency. *J Nutr* 1996; 126(3): 618e27.
- [15] Huppke P, Brendel C, Kalscheuer V, Korenke GC, Marquardt I, Freisinger P, et al. Mutations in SLC33A1 cause a lethal autosomal-recessive disorder with congenital cataracts, hearing loss, and low serum copper and ceruloplasmin. *Am J Hum Genet* 2012; 90(1): 61e8.
- [16] Horvath R, Freisinger P, Rubio R, Merl T, Bax R, Mayr JA, et al. Congenital cataract, muscular hypotonia, developmental delay and sensorineural hearing loss associated with a defect in copper metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(4): 479e92.
- [17] McFadden SL, Ding D, Salvi R. Anatomical, metabolic and genetic aspects of age-related hearing loss in mice. *Audiology* 2001; 40(6): 313e21.
- [18] Scheffler IE. *Mitochondria*. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY; 1999. p. 235-8.
- [19] Staecker H, Zheng QY, Van De Water TR. Oxidative stress in aging in the C57B16/J mouse cochlea. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(6): 666-72.
- [20] Salvi RJ, Ding D, Wang J, Jiang HY. 2000. A review of the effects of selective inner hair cell lesions on distortion product otoacoustic emissions, cochlear function and auditory evoked potentials. *Noise Health* 2, 9-26.
- [21] Owen Jr CA. *Copper deficiency and toxicity*. 1 ed. Park Ridge, N.J: Noyes Publications; 1981.
- [22] Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med* 1996; 20(4): 553-66.
- [23] Weinberg ED. Roles of iron in neoplasia. Promotion, prevention, and therapy. *Biol Trace Elem Res* 1992; 34(2): 123-40.
- [24] Sha SH, Schacht J. Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(3-4): 341-7.
- [25] Lesniak W, Pecoraro VL, Schacht J. Ternary complexes of gentamicin with iron and lipid catalyze formation of reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol* 2005; 18(2): 357-64.