

## Yaşlanma Mekanizmaları

### Mechanisms of aging

Karan M A Tufan F

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul

#### Özet

Yaşlanma zamanla hücre ve dokularda ortaya çıkan hasarın sonucudur. Bu hasarlanma yaşamın erken zamanlarında başlayan ve ömür boyu devam eden bir süreçtir. Bu süreçler strese uyum cevabının bozulması, yaşla ilişkili hastalıkların ortaya çıkma riskinin artması, toplumda ölüm ihtimalinin veya yaşla ilişkili ölüm oranlarının artmasına yol açar. Reaktif oksijen ürünleri, doku ve hücre hasarına yol açan önemli maddelerdir ve aslında oksidatif fosforilasyon gibi kimyasal enerji üretimi esnasında oksijen kullanılması gibi, temel biokimyasal süreçlerin yan etkisidir. DNA tamiri ve birlikte yaşlanma hızı gibi, yaşam süresini belirleyen süreçlerin etkinliğini düzenleyen pek çok gen söz konusudur. Ayrıca, beslenme ve çevre sıcaklığı gibi, başka bazı etmenlerin de organizmada hasar oluşma hızı üzerinde önemli etkileri vardır.

**Anahtar kelimeler:** yaşlanma, reaktif oksijen ürünleri, genetik, beslenme.

#### Summary

*Aging is caused by gradual accumulation of damage in cells and tissues. Accumulation of damage begins early and continues progressively throughout the life. These processes result in loss of adaptive response to stress, in growing risk of age-related diseases, and in the increase in the probability of dying, or age-specific death rate in the population. Much of the damage results from reactive oxygen species; these molecules arise as a side-effect of essential biochemical processes, like the utilization of oxygen to generate chemical energy through oxidative phosphorylation. Multiple genes regulate the efficacy of "longevity-assurance" processes such as DNA repair that together influence the rate of aging. However, some other factors, such as nutrition and environmental temperature, can have important effects in modulating the rate of the accumulation of damage within the body.*

**Key words:** Aging, reactive oxygen species, genetic, nutrition.

#### Giriş

Yaşlanma, strese uyum cevabında azalmaya yol açan ve yaşla ilişkili hastalıkların riskinin arttığı, fonksiyonlarda ilerleyici ve yaygın bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Yaşlanan bireyin dışarıdan gelen uyarılara karşı homeostazı koruması giderek zorlaşır. Örneğin, yaşlı bireylerde glisemi değerleri gençlere benzerken, glukoz tolerans testi gibi suprafizyolojik bir uyarı karşısında hiperglisemi görülme oranı artmıştır.

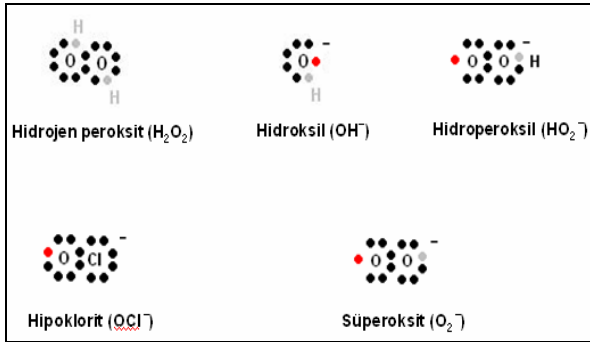
Yaş ilerledikçe nörodejeneratif bozukluklar gibi birçok hastalığın sıklığı artar. İmmün sistemdeki değişikliklerle hem otoimmün hastalıklara hem de infeksiyonlara yatkınlık ortaya çıkar. Kansere insidensinde belirgin bir artış gözlenir. Bu durum toplumda ölüm ihtimalinin artması ve yaşa özgün ölüm oranlarının yükselmesi ile sonuçlanır. Filogenetik bir terim olarak, yaşlılık oldukça yaygındır, fakat evrensel değildir. Tüm türlerde yaşa özgün mortalitede artış görülmez, bu zamanla ortaya çıkan eskime ve yıpranmanın yaşlanmanın önlenemez bir sonucu olmadığına işaret etmektedir. Diğer yandan pek çok türün, oldukça normal şartlar altında yaşlanma bulgularında artış gösterdiği bir gerçektir (1).

Yazışma Adresi: Mehmet Akif KARAN  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İSTANBUL

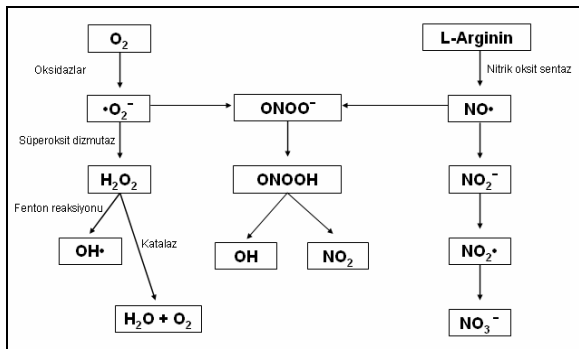
Yaşam boyunca pek çok süreç değişik düzeyde fizyolojik ve patolojik hasara yol açarak yaşlanmaya katkıda bulunur. Yaşlanma ile ilgili 1990 yılında yapılmış bir derlemede 300'den fazla teorinin bulunduğu belirtilmiştir (2). Bu konudaki bilgi birikimi her geçen gün artmaktadır. Hemen her yaşlanma modeli, yaşlanma ile ilgili tek bir mekanizmaya odaklansa da, yaşlanma oldukça karmaşık bir olay olduğundan tek bir mekanizma ile açıklanması mümkün gözükmemektedir. Bu derlemede yaşlanmayı açıklayan mekanizmaların bugün için en güncel ve kapsamlı olanlarından söz edilecektir.

### Oksidatif stres (serbest radikal teorileri)

Günümüzde en çok rağbet gören yaşlanma teorilerinden biridir. Oksidan maddeler olan reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) ve reaktif nitrojen ürünleri (RNÜ), birincil olarak mitokondrilerde üretilirler (Resim 1, Şekil 1). Bu oksidan maddeler hücrelerde oksidatif hasara neden olur. Oksidan maddeler, hem yaşlılıkla ilişkili dejeneratif hastalıkların (Alzheimer hastalığı ve ateroskleroz gibi) patogenezinde, hem de doku atrofisi gibi yaşlılık sürecinin sonucu olan durumlarda önemli rol oynarlar (3). Bununla birlikte ROÜ ve RNÜ, büyüme, apoptoz ve nörotransmisyonunda görevli sinyal molekülleri olarak da fizyolojik görevler üstlenmektedirler (4).



Resim 1. Bazı reaktif oksijen ürünleri.

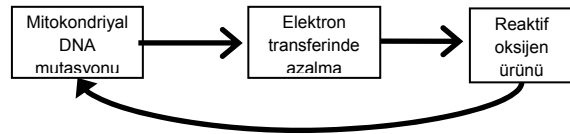


Şekil 1. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin oluşumu.

Yaşlanma ile birlikte oksidan maddelerin miktarı artar ve oluşturacakları hasarı engellemeye çalışan antioksidan sistemler yetersiz kalır (5). Yaşlılıktaki temel sorunun, hem faydalı hem de zararlı etkileri olan oksidan madde regülasyonunun yaşlanma ile birlikte bozulması olduğu düşünülmektedir (4). Sonuçta oksidatif değişiklikler daha çok proliferasyon kabiliyeti olmayan nöronlar ve kardiyak miyositlerde görülmektedir. Bunun nedeni bu hücrelerin oksidan hasarı hücre bölünmesi yoluyla azaltamamaları olabilir (6).

Oksidan maddelerin iki ana kaynağı vardır. Birincil kaynak olan mitokondrilerde elektron transport zincirinde ROÜ; nitrik oksit sentetaz reaksiyonu ile de RNÜ üretilir. Yaşlanma ile birlikte mitokondriyal makromoleküllerde oluşan oksidatif hasar nedeniyle disfonksiyonel mitokondriler birikir (4).

Yaşlanma ile ilişkili oksidatif streste en kritik hedeflerden biri de DNA'dır. Bir taraftan DNA bazları ROÜ tarafından modifiye edilirken, diğer taraftan DNA tamir enzimleri bu lezyonları tamir etmeye çalışırlar (7). Ancak tamir edilemeyen lezyonlar yaşla birlikte birikirler. Yaşlanma ile birlikte mitokondriyal DNA'da (mtDNA) görülen oksidasyon, nükleer DNA'dakine göre çok daha ön plandadır (5). Bunun ana nedenleri mtDNA'nın nükleer DNA gibi histonlar tarafından korunmaması ve oksidan maddelerin temel üretim yerinin mitokondri olmasıdır (4). Bu mtDNA'da mutasyonların daha sık oluşmasına yol açar. mtDNA respiratuar zincirin proteinlerini kodladığından, mtDNA mutasyonu sonucunda elektron transferinde azalma olduğunda ROÜ üretimi artar ve böylece kısır bir döngü oluşur (8, Şekil 2).



Şekil 2. Mitokondriyal DNA mutasyonu sonucunda oluşan kısır döngü.

Memelilerde mitokondriyal peroksit üretimi ile yaşam süresi arasında ters orantı olduğu tespit edilmiştir (9). Yaşlı farelerin fibroblastlarından mitokondri izole edilerek genç farelerin hücrelerine enjekte edildiğinde hızlı bir yaşlılık sürecinin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (10).

Mitokondrilerin oksidan madde üretimlerinin ölçülmesi teknik olarak oldukça zordur. Günümüzde bunun yerine oksidatif stresin biyolojik belirteçlerinin kullanılması tercih edilmektedir. Örneğin, yaşlılıkla ilişkili bazı hastalıkların patogeneğinde önemli olan lipid peroksidasyonu, ekspire edilen havadaki etan ve pentan gibi biyolojik belirteçlerle tayin edilebilir (11). Ayrıca mitokondriyal gen ürünlerinden biri olan 16S rRNA oksidatif strese karşı çok hassastır. Yaşlanma ile birlikte 16S rRNA ekspresyonu yaşam süresi ile doğru orantılı olarak azalır (5). Bu nedenle, 16S rRNA da hücrel yaşlanmanın biyolojik belirteçlerinden biri olarak kullanılabilir.

Mitokondri dışı oksidan madde kaynakları arasında fenton reaksiyonu, mikrozomal sitokrom p450 enzimleri, fagositoz yapan hücrelerin respiratuar saldırısı ve peroksizomal  $\beta$ -oksidasyon sayılabilir. Bu yollarla üretilen oksidan maddelerin yaşlılıkla ilgili bazı hastalık ve durumlarda özgül rolleri olabilir (4). Örneğin, ilaç metabolizmasında görevli olan sitokrom p450 enzimleri yaşlanma ile birlikte azalır. Bu da ilaç reaksiyonları ve toksisitelerinin yaşlılıkta daha sık görülmesinden sorumlu olabilir (12).

Literatürde oksidatif teorileri desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin anti-oksidan sistemin bazı bölümlerinin aktivitesinin artırıldığı bazı çalışmalarda yaşam süresinde uzama tespit edilememiştir (13). Ayrıca anti-oksidan uygulanan bazı çalışmalarda yaşlılıkla ilişkili hastalıklarda azalma sağlanamamıştır (14). Bununla birlikte, yaşlılıkta birçok oksidan ve anti-oksidan sistemde regülasyon bozukluğu söz konusu olduğu için bahsedilen çalışmalarda bu sistemlerin bir veya bir kaçına müdahale edilmiş olması yanlış yönlendirici sonuçlar vermiş olabilir (4).

## Genetik teoriler

### 1. Deneysel modellerde saptanan genler

Yaşlanma olgusunda genetik faktörlerin etkili olduğuna dair birçok kanıt vardır. *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) mayası, *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) kurtu ve *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*) meyve sineği yaşlanma genetiği çalışmalarda çok sık kullanılan organizmalardır ve bunlar üzerinde yapılan çalışmalarda yaşam süresinin genetik kontrolü ile ilgili birçok genetik mekanizma tespit edilmiştir (15). Yaşlanma ile ilgili genetik mekanizmaların birçoğunun taksonom boyunca memeliler dahil olmak üzere korunmuş olduğu görülmüştür. "Target of rapamycin (TOR)" sinyalinin yaşlanmayı hızlandırdığı, adenozin monofosfata bağımlı protein kinaz (AMPK) aktivasyonunun yaşlanmayı yavaşlattığı ve sirtuin

genlerinin yaşam süresini uzattığı, maya, kurt ve meyve sineğinde gösterilmişken memelilerde bu konularla ilgili yeterli veri yoktur. *S. cerevisiae* mayasında Ras2 geni kopyasında artışın, Ras1 geni mutasyonlarının, TOR sinyalinde azalmanın, AMPK sinyalinde artışın ve sir2 adlı sirtuin geninin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (15). *C. elegans* kurtunda TOR sinyalinde azalmanın, AMPK sinyalinde artışın ve SIR-2.1 adlı sirtuin geninin yaşam süresini uzattığı tespit edilmiştir. *D. melanogaster* meyve sineğinde TOR sinyalinde azalmanın, Krebs siklusunda önemli olan Indy genindeki ve G proteini ile ilişkili bir reseptörü kodlayan Methusaleh genindeki mutasyonların ve sir2 adlı sirtuin geninin uzun ömürle ilişkili oldukları belirlenmiştir. İnsülin sinyali ile ilgili genlerin inhibe edilmesinin ise, maya, kurt ve meyve sineğinde olduğu gibi memelilerde de uzun ömürle ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). *S. cerevisiae* mayasında insülin reseptörü olmadığı halde bu insülin reseptörünün etki yolunda daha aşağıda fonksiyon gösteren kinazlara sahiptir. *C. elegans* kurtunda "insulin-like" sinyal yolunda çalışan fosfatidil inozitol kinazı kodlayan AGE-1 genindeki mutasyonlar sonucunda ortalama ve maksimum ömürde belirgin bir uzama olduğu ve insülin/IGF-1 reseptörünü kodlayan DAF-2 geni açısından zayıf alellerin fertilitede azalma, strese dirençte artış ve yaşam süresinde uzama sağladığı ve yine aynı yolda önemli olan DAF-16 geni mutasyonunun da yaşam süresinde kısalmaya neden olduğu belirlenmiştir. *D. melanogaster* meyve sineğinde "insulin-like" reseptörünü kodlayan InR genindeki mutasyonun da benzer mekanizmalarla yaşam süresinde uzama sağladığı gösterilmiştir.

### 2. Apolipoprotein E alleli

Epidemiyolojik çalışmalarda, yüz yıldan fazla yaşayanların çocuklarında kardiyovasküler hastalıkların ve hipertansiyon, diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin daha seyrek görüldüğü; bunların genel popülasyona göre daha geç ortaya çıktığı ve hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (16). Yüz yaşını aşanlarda yapılan diğer epidemiyolojik çalışmalarda bu popülasyonda, apolipoprotein E  $\epsilon$ 2 allelinin daha sık olduğu, hem ateroskleroz hem de Alzheimer hastalığı ile ilişkili olan apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allelinin seyrek olduğu ve daha büyük HDL ve LDL kolesterol parçacıklarının bulunduğu tespit edilmiştir (17). Yüz yaşını aşanlarda yapılan genetik analizlerde, 4. kromozom üzerindeki mikrozomal transfer protein geni ve HDL ve LDL kolesterol parçacık büyüklüğü ile ilişkili olan kolesterol ester transfer proteini

geni gibi bazı genlerdeki polimorfizmin uzun ömürle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (17).

### 3. Erken yaşlanma sendromları

Yaşlanmanın genetik kontrolü ile ilgili kanıtlardan biri de DNA tamir mekanizmasındaki bozukluklar sonucu oluşan segmental erken yaşlanma (progeri) sendromlarıdır. WRN genindeki mutasyon sonucunda DNA helikaz ve DNA tamir mekanizmalarında bozukluk ile karakterize olan ve otozomal resesif kalıtım gösteren Werner sendromunda erken yaşta ateroskleroz, osteoporoz, katarakt, saçlarda beyazlaşma ve saç kaybı gibi yaşlanma bulguları görülmekte ve erken yaşta çeşitli kanserler ortaya çıkmaktadır (18). Bu sendromda tipik olarak otuz yaş civarında katarakta bağlı görme sorunları ortaya çıkar. Otuzlu yaşların ortalarında cilt atrofisine bağlı kronik bacak ülserleri, diabetes mellitus, osteoporoz ve hipogonadizm aşikar hale gelir ve beklenen ortalama ömür 50 yıl civarındadır. Bununla birlikte, bu hızlanmış yaşlılık sürecine beyinle ilgili değişiklikler eşlik etmez ve normal yaşlanmada osteoporoz vertebralarda daha belirgin iken, Werner sendromunda uzun kemiklerde daha belirgindir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda WRN geninin tümör baskılayıcı bir gen olduğu, inaktivasyonu sonucunda kromozomal instabilite geliştiği ve ayrıca 630 insan kanser örneği incelendiğinde bu genin epitelyal ve mezankimal tümör oluşumunda önemli olduğu tespit edilmiştir (19). Ayrıca tümör hücrelerine WRN geninin yeniden sunulması sonucunda tümör baskılayıcı özelliklerin ortaya çıktığı gözlenmiştir (19).

LMNA geni mutasyonu sonucunda lamin A üretiminde bozukluk ile karakterize olan Hutchinson-Gilford progeri sendromunda (HGPS) alopesi ve erken ateroskleroz görülür ve olgular genellikle 13 yaş civarında koroner ve serebrovasküler ateroskleroz nedeniyle kaybedilirler. Bu sendromda belirgin bir kanser yatkınlığı gözlenmez. Bunun nedeninin p53 yolunda "up-regulation" oluşması sonucunda hasarlı hücreleri daha az selektif olarak elimine etme pahasına kansere direnç gelişmesi olduğu düşünülmektedir (18). Bu gen mutasyonu sonucunda oluşan progerin adlı protein özellikle damar düz kas hücrelerinde birikmekte ve aterosklerozdaki hızlanmadan sorumlu görünmektedir (18). Birçok çalışmada progeri sendromlarındaki hücresel değişikliklerin normal yaşlanma sürecindeki benzediği gösterilmiştir (18). Benzer şekilde HGPS'li hastaların hücrelerinde bulunan progerin proteininin yaşlanma sürecinde de hücrelerde bulunduğu tespit edilmiştir (18). Progeri sendromları normal yaşlanmanın

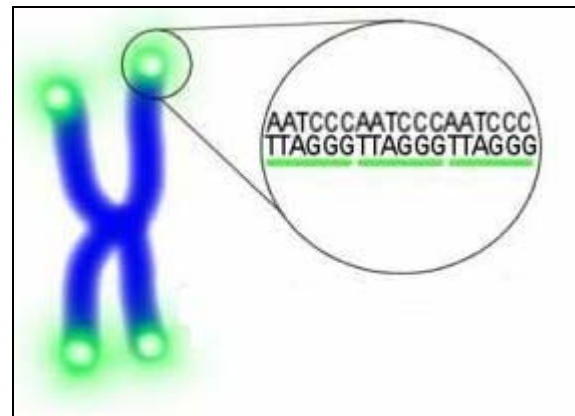
bazı yönlerine ışık tutmaktadırlar, ancak normal yaşlanmanın tüm özelliklerini içermezler.

### 4. Somatik mutasyon teorisi

Somatik mutasyon teorisinde, DNA hasarına hücresel cevap kapasitesinin, yaşlanma olayında önemli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. DNA hasarına cevap, DNA'da meydana gelen hasarların tespiti, tamiri ve apoptoz ile hücre siklusunun kontrolü aşamalarından oluşmaktadır (20).

### 5. Telomer-telomeraz

Kromozomların uç kısmını oluşturan ve özgül DNA dizi tekrarından oluşan telomerler kromozomal stabilitenin idamesinden sorumludur (Resim 2) (20,21). Her hücre bölünmesi sonucunda telomerler kısalır ve kritik bir kısalığa ulaştığında yaşlanma ile ilgili mekanizmalar tetiklenir. Normal hücrelerin belirli sayıda bölündükten sonra çoğalmalarının durması "Hayflick sınırı" olarak adlandırılır. Telomeraz, ters-transkriptaz özelliği olan ve telomer sentezleyerek onu koruyan bir enzimdir. Telomer uzunluğu hücreden hücreye farklılık gösterir ve spermatogonia ve kök hücrelerde telomer daha uzundur ve telomeraz aktivitesi daha belirgindir. Çoğu insan dokusunda telomeraz özelliği yokken, ölümsüz tümör hücrelerinin % 85'inde yüksek seviyede telomeraz ekspresyonu edilir. Bu nedenle telomeraz aktivitesi tümör oluşumunda önemlidir. Böylece, telomer erozyonu proliferatif kapasiteyi sınırlayarak normal yaşlanmayı tetiklerken, aynı zamanda tümör baskılayıcı bir mekanizma oluşturur (22). Periferik mononükleer hücrelerdeki telomer uzunluğunun ölçüldüğü epidemiyolojik çalışmalarda kısa telomerin ateroskleroz, vasküler demans ve Alzheimer hastalığı gibi yaşlılıkla ilişkili hastalıklarla bağlantısı gösterilmiştir (23).



Resim 2: İnsan telomeri: TTAGGG dizisinin binlerce tekrarından oluşur (21).

DNA hasar cevabı ile telomerler çeşitli mekanizmalarla etkileşime girerler. Örneğin, telomerin bir komponenti olan “sheltrin complex” birçok DNA hasar cevap proteini ile etkileşir (20). RNA içeriği olmayan telomerazlı farelerde telomer içeriği çok kısa ve disfonksiyondur. Bu farelerin DNA hasar cevaplarının bozuk olduğu iyonizan radyasyona olan duyarlılıkları ile gösterilmiştir (24). Benzer şekilde RNA içeriği olmayan telomerazları olan “dyskeratosis congenita” hastalarının da iyonizan radyasyona duyarlı olduğu gösterilmiştir (25). Güncel bir yayında, çoğu DNA hasar cevap genlerinde defekt sonucu erken yaşlanma görülen 23 fare modeli gözden geçirilmiş ve bu modellerin 16’sında telomer idamesinin değerlendirildiği tespit edilmiştir (20, 26). Bu analizde 16 modelin 14’ünde hem DNA hasar cevabında bozukluk olduğu hem de telomer idamesinin defektif olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca insan progeri sendromlarından 12’si incelendiğinde, bunların 10’unda telomer idamesinin değerlendirildiği ve 9’unda telomer disfonksiyonunun söz konusu olduğu saptanmıştır (20). Tüm bu veriler DNA hasarına cevabın bozukluğu ile telomer disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu desteklemektedir.

## 6. Epigenetik düzenleme

Epigenetik düzenleme, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunda oluşan değişiklikler olarak tanımlanabilir. Bu düzenlemeye örnek olarak X kromozomunun inaktivasyonu ve genetik “imprinting” verilebilir. Epigenetik düzenleme konusunda intrinsik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de önemli olduğu ve epigenetik değişikliklerin kalıtım yoluyla aktarılabilirdiği gösterilmiştir (27). Epigenetik düzenlemede DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu önemlidir (28). Tek yumurta ikizlerinde DNA metilasyonu ve histon asetilasyonunun incelendiği bir çalışmada yaşamın erken dönemlerinde ikizler arasında hemen hemen hiç epigenetik farklılık yokken, 28 yaşın üzerindeki ikizler arasında belirgin farklılıklar olduğu belirlenmiştir (29). Ayrıca aralarında daha fazla epigenetik farklılık olan ikizlerin yaşamlarının daha az kısmını birlikte geçirdikleri ve tıbbi hikayeleri arasında daha fazla fark bulunduğu tespit edilmiştir.

### Çevresel faktörler ve kalori kısıtlaması

Diyet ve ortam sıcaklığının yaşlanma konusunda önemli olduğuna dair birçok veri vardır. 1929 yılında *Drosophila* türünde yaşam süresinin ortam sıcaklığı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (30). Bununla birlikte ortam sıcaklığının azaltılması homeoterm organizmalarda vücut sıcaklığının sabit tutulabilmesi için ısı üretiminin artmasına ve böylece yaşam süresinin artması yerine

azalmasına yol açabilmektedir (30,31). Vücut sıcaklığı azaltıldığında metabolizma yavaşlamakta ve enerji tüketimi azalmaktadır. Metabolizma yavaşladığında, yaşlanmada önemli rolü olduğu düşünülen ROÜ üretimi de azalır (32). Malnütrisyonu neden olmayacak derecedeki kalori kısıtlamasının (“undernutrition without malnutrition”) yaşam süresini uzattığı maya, kurt, meyve sineği ve kemirgenlerde yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir (15). Kalori kısıtlaması sonucunda metabolizmada, hücresel düzeyde, genetik yapıda ve nöroendokrin sistemde birçok değişiklik olduğu gözlenmiştir (15,32,33). Bu değişikliklerden bazıları Tablo 1’de sıralanmıştır. Kalori kısıtlaması halinde vücut sıcaklığı da düşmektedir (34,35). Böylece, kalori kısıtlaması ile vücut sıcaklığı arasında yakın bir ilişki bulunduğu etkilerinin ayrı ayrı incelenmesi zordur (32). Bununla birlikte transgenik bir fare modelinde, kalori kısıtlaması uygulanmadığı halde, hipotalamik “merkezi termostat” düşürülerek vücut sıcaklığı uzun süreli olarak ortalama 0,5-0,6°C düşürülmüş ve bu şekilde medyan yaşam süresinde % 20 uzama olduğu bildirilmiştir (36).

**Tablo 1.** Kalori kısıtlaması sonucunda gözlenen değişikliklerden bazıları.

Glikoliz	↓
Mitokondriyal solunum hızı	↑
Oksidatif stres	↓
İnflamasyon	↓
DNA hasarı	↓
Kolesterol, yağ asidi ve trigliserit sentezi	↓
Glukoneojenez	↑
Glikojenoliz	↑
Protein ve yağ asidi katabolizması	↑
İnsülin sinyali	↓
İnsülin duyarlılığı	↑
Pitüiter büyüme hormonu salınımı	↓
Pitüiter gonadotropin salınımı	↓
Tiroid hormonu	↓
Adrenal kortikosteroid salınımı	↑

Erişkin dönemindeki obezite ile erken ölüm ve beklenen ömür üzerine etkisinin incelendiği prospektif bir çalışmada, “The Framingham Heart Study”ye katılmış

olan 3457 katılımcı 1948-1990 yılları arasında takip edilmiş ve sigara içmeyen 40 yaşındaki fazla kilolu (beden kitle indeksi [BKİ] = 25-30 kg/m<sup>2</sup>) kadın ve erkeklerin beklenen ömürlerinin normal kilolulara göre ortalama 3 yıl kısaldığı ve sigara içmeyen 40 yaşındaki obez (BKİ >30) kadın ve erkeklerin beklenen ömürlerinin normal kilolulara göre ortalama 6-7 yıl kısaldığı tespit edilmiştir (37). Bu çalışmada hipertansiyon ve diyabet açısından düzeltme yapıldığında bile obezite ile mortalite arasındaki ilişkinin korunduğu bildirilmiştir. Obezite nedeniyle beklenen ömürdeki kısalmanın incelendiği başka bir çalışmada 20-30 yaşındaki ciddi obezitenin

(BKİ ≥45) erkeklerde beklenen ömrü 13 yıl, kadınlarda ise 7 yıl kısalttığı saptanmıştır (38).

### Sonuç

Gün geçtikçe hem iç hem de dış faktörlerden etkilenen karmaşık bir olay olan yaşlanma ile ilgili bilgi birikimi artmaktadır. Muhtemelen burada bahsedilen mekanizmalarla birlikte henüz bilmediğimiz birçok mekanizma bir arada yaşlanma sürecini etkilemektedir.

### Kaynaklar

1. Kirkwood TBL, Tallis RC, Fillit HM. Evolution theory and the mechanisms of aging. eds. Geriatric Medicine and Gerontology. 6th edition. Spain: Churchill Livingstone. 2003: 31-35.
2. Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of aging. Biol Rev 1990; 65:375-398.
3. Martin GM. Genetics and the pathobiology of ageing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1997; 352:1773-1780.
4. Gilca M, Stoian I, Atanasiu V, Virgolici B. The oxidative hypothesis of senescence. J Postgrad Med 2007; 53:207-213.
5. Viña J, Borrás C, Miquel J. Theories of ageing. IUBMB Life 2007; 59:249-254.
6. Terman A. Garbage catastrophe theory of ageing: Imperfect removal of oxidative damage? Redox Rep 2001; 6:15-26.
7. Ames BN, Shigenaga M and Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:7915-7922.
8. Genova ML, Pich MM, Bernacchia A, et al. The mitochondrial production of reactive oxygen species in relation to aging and pathology. Ann N Y Acad Sci 2004; 1011:86-100.
9. Sohal RS and Sohal BH. Hydrogen peroxide release by mitochondria increases during aging. Mech Ageing Dev 1991; 57:187-202.
10. CorbisierP and Remacle J. Involvement of mitochondria in cell degeneration. Eur J Cell Biol 1990; 51:173-182.
11. Lippman RD. Rapid in vivo quantification and comparison of hydroperoxides and oxidized collagen in aging mice, rabbits and man. Exp Gerontol 1985; 20:1-5.
12. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. Biochem Pharmacol 1992; 44:275-283.
13. Bayne C, Mockett RJ, Orr WC, Sohal RS. Enhanced catabolism of mitochondrial superoxide/hydrogen peroxide and ageing in transgenic Drosophila. Biochem J 2005; 391:277-284.
14. Howes RM. The free radical fantasy: A panoply of paradoxes. Ann N Y Acad Sci 2006; 1067:22-26.
15. Bishop NA, Guarente L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. Nat Rev Genet. 2007; 8:835-844.
16. Adams ER, Nolan VG, Andersen SL, et al. Centenarian offspring: start healthier and stay healthier. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 2089-2092.
17. Perls TT. The different paths to 100. Am J Clin Nutr 2006; 83:484S-487S.
18. Ramírez CL, Cadiñanos J, Varela I, Freije JM, López-Otín C. Human progeroid syndromes, aging and cancer: new genetic and epigenetic insights into old questions. Cell Mol Life Sci 2007; 64:155-170.
19. Agrelo R, Cheng WH, Setien F, et al. Epigenetic inactivation of the premature aging Werner syndrome gene in human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103:8822-8827.

20. Slijepcevic P. DNA damage response, telomere maintenance and ageing in light of the integrative model. *Mech Ageing Dev* 2008; 129(1-2):11-16.
21. ABGNET- BLOG KOMUNITAS ABG: <http://abgnet.blogspot.com/2008/06/berbagai-teori-penuaan-dari-dr-c.html> (accessed on August 2009)
22. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mech Ageing Dev* 2008; 129:3-10.
23. Shay JW, Wright WE. Hallmarks of telomeres in ageing research. *J Pathol.* 2007; 211:114-23.
24. Goytisolo FA, Samper E, Martín-Caballero J, et al. Short telomeres result in organismal hypersensitivity to ionizing radiation in mammals. *J Exp Med* 2000; 192:1625-1636.
25. M'kacher R, Laithier V, Valent A, et al. Sensitivity to radiation and alkylating agent of peripheral lymphocytes and fibroblasts in a Hoyeraal-Hreidarsson syndrome patient. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20:651-656.
26. Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 2005; 120:497-512.
27. Feil R. Epigenetics, an emerging discipline with broad implications. *C R Biol* 2008; 331:837-843.
28. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res* 2006; 600:46-57.
29. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:10604-10609.
30. Alpatov WW and Pearl R. Experimental studies on the duration of life. XII. Influence of temperature during the larval period of adult life of *Drosophila melanogaster*. *Am Nat* 1929; 63:37-67.
31. Holloszy JO and Smith EK. Longevity of coldexposed rats: a reevaluation of the "rate-of-living theory". *J Appl Physiol* 1986; 61:1656-1660.
32. Conti B. Considerations on temperature, longevity and aging. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65:1626-1630.
33. Morgan TE, Wong AM, Finch CE. Anti-inflammatory mechanisms of dietary restriction in slowing aging processes. *Interdiscip Top Gerontol* 2007; 35:83-97.
34. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:361-369.
35. Weindruch RH, Kristie JA, Cheney KE et al. Influence of controlled dietary restriction on immunologic function and aging. *Fed Proc* 1979; 38:2007-2016.
36. Liu RK and Walford RL. The effect of lowered body temperature on lifespan and immune and non-immune processes. *Gerontologia* 1972; 18:363-388.
37. Conti B, Sanchez-Alavez M, Winsky-Sommerer R, et al. Transgenic mice with a reduced core body temperature have an increased life span. *Science* 2006; 314:825-828.
38. Peeters A, Barendregt J, Willekens F, et al. The Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:24-32.
39. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289:187-193.