

## Oksidatif Mitokondrial Hasar ve Yaşlanmadaki Önemi

Zülal ATLI ŞEKEROĞLU\* Vedat ŞEKEROĞLU  
Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ordu

\* Sorumlu Yazar  
e-posta: [zulalatli@hotmail.com](mailto:zulalatli@hotmail.com)

### ÖZET

Reaktif oksijen metabolitleri ya da serbest oksijen radikalleri tüm aerobik organizmalar tarafından mitokondrilerin normal metabolizmasının bir ürünü olarak oluşur ve makromoleküllere zarar verir. Hücrelerde bu radikallere karşı en çok mitokondriler savunmasızdır ve mitokondrial disfonksiyon sonucu ATP üretimi baskılanır. Son zamanlarda yaşla birlikte oksidatif hasarın birikiminin; apoptosis, bazı ileri yaş hastalıkları ve yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Aslında hücreler serbest radikalleri detoksifiye eden antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Fakat antioksidan sistemler yaşla birlikte yetersiz kaldığı için oksidatif hasarlar birikerek, yaşlanmaya ve hastalıklara yol açar. Yine de yaşlılığın tek nedeni sadece serbest oksijen radikallerine bağlanamaz. Çünkü yaşlanma muhtemelen çok yönlü karmaşık bir süreçtir.

**Anahtar Kelimeler:** Oksidatif stres, mitokondri, yaşlanma.

### Oxidative Mitochondrial Damages and Importance in Aging

#### Abstract

Reactive oxygen metabolites (ROMs) or free radicals are formed by mitochondria in all aerobic organisms as a product of normal metabolism in mitochondria and cause damage to macromolecules. Mitochondria are most vulnerable against these radicals in cells and ATP production decline as a result of mitochondrial dysfunction. It has recently been demonstrated that accumulation of oxidative damages with age has a significant role in apoptosis, some late-life diseases and aging process. Actually cells possess antioxidant defense mechanisms that detoxify free radicals. Because the defense mechanisms are inadequate during the aging process, oxidative damages are accumulated and cause diseases and aging. Anyway, sole cause of aging is not reduced to free oxygen radicals owing to the fact that aging is probably a multifactorial process.

**Key Words:** Oxidative stress, mitochondria, aging.

### GİRİŞ

Neden yaşıyoruz sorusu insanlığın uzun süredir kendine sorduğu ve yanıtını aradığı bir sorudur. Hazırladığımız derlemede, mitokondrilerde meydana gelen hasarların yaşlanma üzerine olan etkileri ele alınmıştır.

Yaşlanma, vücut fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir azalma ve bu arada yeniden şekillenme ile giden, doğumla ölüm arasında yerini almış karmaşık yaşam sürecinin doğal bir parçasıdır. Yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlar, vücut detoksifikasyonu eskisi gibi yapamaz, vücutta zararlı olan serbest radikallerde artış görülür, hücre yenilenmesi yavaşlar, hücre ölümü artar ve sonuçta yaşlanma süreci ilerler.

Tüm alanları incelenmekte olan yaşlanma süreci ile ilgili hala pek çok bilinmeyen ve araştırılması gereken konu vardır. Yaşlanmanın nedeni olarak pek çok faktör ve teori öne atılmıştır. Bu teorilerden biri olan oksidatif stres teorisinin ana prensibi, moleküler oksidatif hasarın geri dönüşümsüz ve ilerleyen artışından dolayı ortaya çıkan fonksiyonel kayıptır [1]. Yaşla birlikte oksidatif stres miktarındaki artış; serbest radikal oluşum miktarındaki artış, antioksidatif savunmalardaki azalma ve zarara uğramış

moleküllerin uzaklaştırılması veya tamirindeki azalmalara bağlıdır [2]. Yaşlanmanın mitokondrial teorisi ise serbest radikal hasarının mitokondrial DNA'da birikimi sonucu mitokondrilerin etkinliğinin düşmesi, hücre ölümü ve sonuçta yaşlanmaya yol açmasıyla ilgilidir [3, 4].

### SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE MİTOKONDRI İLİŞKİSİ

Yaşlanmanın bir sebebi olarak, moleküler oksidatif hasarların birikmesi gösterilmesinin nedeni, oksijenin potansiyel olarak toksik bir madde olmasıyla ilgilidir. Biyolojik sistemlerdeki serbest oksijen radikallerin veya reaktif olan oksijen metabolitlerinin (ROM) en yaygın kaynağı oksijendir [5]. Her ne kadar ömür uzunluğuna zarar verse de, aerobik canlılar hayatta kalabilmek için oksijeni kullanırlar. Serbest radikallerin üretildiği bir takım kaynaklar vardır ve bunların en önemlisi oksijenin suya kadar indirildiği mitokondrilerdir. Fakat bu sırada moleküler oksijen, süperoksit ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali (OH) ve nitrik oksit (NO) gibi aşırı derecede reaktif olan oksijen metabolitlerinin üretimine

neden olmaktadır. Ratlarda her gün bir hücreye yaklaşık 100.000 ROM saldırısı oluşabileceği belirtilmiştir [6].

Mitokondrilerde oluşan bu serbest radikaller karşılaştıkları herhangi bir molekülü okside etme eğilimindedirler. Serbest radikaller oluşur oluşmaz; proteinlere, lipitlere, karbohidratlara ve DNA'ya zarar vererek büyük oksidatif hasarlara neden olurlar ve sonuçta hücre ölümüne yol açarlar [2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Oksidatif stres, günlük yaşamda oksijenli solunumun kaçınılmaz sonuçlarındandır. Kemiriciler ve çeşitli organizmalarla yapılan çalışmalarda yaş artışıyla birlikte, mitokondri tarafından meydana getirilen ROM'larda, mitokondrial protein ve mitokondrial DNA'daki oksidatif hasarlarda artış olduğu saptanmıştır [7]. Perokside edici reaksiyonlara karşı hassas bölgelerden birisi de hücrel membranlardır. Yaşa bağlı olarak, oksidatif stresin seviyesindeki artış; membran lipitlerinin peroksidasyonu ve oksidasyona uğramış proteinlerin birikimindeki artışlara da yol açmaktadır. Serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek lipit peroksitleri oluşturduğu ve bunların hücre yırtılmalarına yol açarak membran akışkanlığının ve elastikiyetinin geri dönüşümsüz hasarına neden olduğu ortaya konulmuştur [16]. Serbest radikal aktivitesi enzimler ile okside ve çapraz bağlı proteinler için de gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin birçok hastalığın fizyolojisi ve patofizyolojisinde rol aldığını göstermektedir [17]. Kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit, kanser ve yaşlılıkta görülen pek çok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir [18, 19, 20, 21]. Sıçan ve güvercinlerin yaşam süreleri arasındaki farkın mitokondrilerdeki ROM üretimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [22]. Aynı şekilde, yaşa bağlı olarak mitokondrial DNA'daki hasarların artışı da elektron taşıma zincirinin elemanlarında anormalliklere yol açar. Bu birikimlerin sonucu olarak yaş arttıkça beyin, kalp ve iskelet kaslarında ATP üretiminin düştüğü ve buna bağlı olarak pek çok hastalığın ortaya çıktığı da gözlenmiştir [2].

### Oksidatif Stres ve Ömür Uzunluğunda Türler Arası ve Tür İçi Varyasyonlar

Aynı kronolojik yaşta bireylerde, yaşlanmaya bağlı fonksiyonel hasarın derecesi değişmekte ve böylece fizyolojik yaşları farklı olmaktadır [2]. Farklı türler arasındaki maksimum yaşam süresindeki varyasyonlar; çoğunlukla metabolik oranlar (oksijen-tüketim oran), metabolik potansiyel (yaşam süresince vücut ağırlığının gram başına tüketilen total enerji miktarı) ve oksidatif stresin seviyesindeki farklılıklarla ilgilidir. Farklı filogenetik grupların metabolik potansiyelleri de farklı olmaktadır. Örneğin; çift kanatlı sineklerde 25 kcal, primat olmayan memelilerde 200 kcal, insanlarda 800 kcal ve kuşlarda 1000-1500 kcal'dir. Yani harcanan enerji miktarı yaşam uzunluğunu etkilemektedir [23].

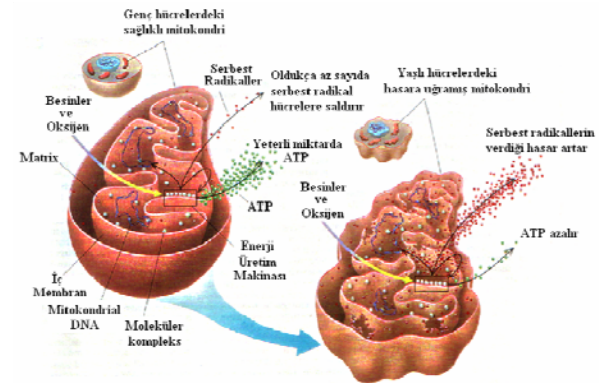
Primat olmayan bir grup memeli türü ile yapılan bir incelemede; kalp, böbrek ve karaciğerde mitokondrial  $H_2O_2$  ve  $O_2^-$  oluşum oranlarının, metabolik oranla doğru orantılı, türlerin maksimum yaşam süreleri ile ters orantılı olduğu saptanmıştır [1, 24]. Bazı türlerin metabolik oranları benzerdir, fakat metabolik potansiyel ve maksimum yaşam süreleri farklıdır. Maksimum yaşam süresi 8 yıl olan beyaz ayaklı fare (*Peromyscus leucopus*) ve maksimum yaşam süresi 4 yıl olan ev faresinde (*Mus musculus*) metabolik potansiyel ve maksimum yaşam süresinde yaklaşık iki kat farklılık olmasına rağmen metabolik oranları benzerdir. Kalp ve beyinde mitokondrial  $O_2$  ve  $H_2O_2$  oluşum oranı *Peromyscus*'da %40-80 daha düşük, katalaz ve glutathione

peroksidaz aktiviteleri *Mus*'dan yaklaşık iki kat fazladır. Ayrıca *Mus*'un beyinde protein karbonilasyonlarının toplanması %80 daha çoktur [2].

### YAŞLILIK ve HASTALIKLARDA MİTOKONDRIAL DNA HASARI

Mitokondrilerin ATP sentezleyen kısımları ve mitokondrial DNA'nın daha fazla oksidatif hasara uğradığı belirlenmiştir. Çünkü mitokondri komponentleri bu radikallerin oluşum bölgesindedir ve çekirdek zarı gibi DNA'sını koruyan bir kılıf yoktur. Bu nedenle oksidatif hasara karşı mitokondrial genom çok hassastır ve bu hasar yaşlanma sürecinde bu genomda bozulmalara yol açar [7]. Günümüzde yaklaşık 100 kadar oksidatif DNA baz hasarı tanımlanmıştır [25].

Yaşlanmanın mitokondrial teorisine göre, yaş ilerledikçe mitokondrilerin serbest radikallerle zarar görmesi ATP üretimine engel olur, serbest radikal oluşumunu artırır ve mitokondrial disfonksiyona yol açar (Şekil 1). Buna bağlı olarak doku ve organların etkinliği düşer ve homeostasi bozulur [7]. ROM'lardan kaynaklanan bu disfonksiyona bağlı olarak membran potansiyelinde ve ATP sentezinde azalma olmaktadır. Oksidatif hasara bağlı mutasyonel yük artarken, koruyucu ve onarıcı proteinlerin hasardan dolayı azalması, mitokondrilerin mutasyona yatkınlığını artırarak hücrel yaşlanmayı hızlandırmaktadır [22]. Enerji eksikliğinden en fazla etkilenen doku ve organlar; sinir sistemi, kalp ve iskelet kası, böbrekler ve hormon üreten dokulardır. Hücre, doku ve organların etkinliğinin düşmesi ise, yaşlanma ve dejeneratif yaşlılık hastalıklarını tetikleyebilir [3, 26].



Şekil 1. Serbest radikaller ve mitokondrideki zararları [4].

Aslında düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilmektedir. Ancak, DNA onarım enzimleri ve DNA polimeraz'ın oksidatif stres altında hasar görmesi, doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. DNA'daki oksidatif hasar yaşam ile bağdaşmayan yüksek düzeylere ulaştığında ise hücre ölümü gerçekleşmektedir [22].

Yaşa birlikte mitokondrial DNA' da oksidatif hasarların oluştuğu pek çok böcek ve memeli türlerinde gösterilmiştir [4]. Ayrıca yapılan pek çok çalışma ile oksidatif hasara bağlı olarak mitokondrial DNA'da meydana gelen mutasyonların bir takım hastalıklara yol açtığı veya hastalıklara katkıda bulunduğu da anlaşılmıştır. Elde edilen sonuçlar, ileri yaşlarda ortaya çıkan pek çok kronik ve dejeneratif hastalıklarda mitokondrial DNA'daki mutasyonların etkili olduğunu ve bu mutasyonların yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Mitokondrial DNA mutasyonlarından kaynaklanan bazı hastalıklar Çizelge 1'de gösterilmiştir. Memelilerde

postmitotik ve yüksek derecede aerobik dokuların; özellikle beyin, iskelet kasları, kalp kası, böbrek ve deri gibi dokuların mitokondrial DNA'daki mutasyonların yaşla birlikte daha fazla artış gösterdiği saptanmıştır [3, 13, 27].

Bilindiği gibi döllenme sonucu oluşan zigota mitokondrial genler kalıtımla yumurtadan yani anneden geçmektedir. Eğer döllenmiş yumurtanın mitokondrial DNA'larının bir kısmı mutasyon taşıyorsa, oluşan oğul hücrelerden birisi daha fazla mutant DNA'lar taşıyan mitokondrilere sahip olacaktır. Kalıtsal olarak aktarılan bu tip mutasyonların yanı sıra sonradan oluşan mutasyonlar da bulunmaktadır. Kalıtsal olarak geçen veya sonradan oluşan mitokondrial DNA mutasyonları önemli hastalıklara yol açmakta ve ileri yaş hastalıklarında önemli yer tutmaktadır. Özellikle sonradan oluşan somatik mutasyonların yaşla birlikte birikmesinin enerji üretimini daha çok baskıladığı belirtilmiştir. Bu tip somatik mutasyonlara sahip bireyler, normal bireylere göre daha erken yaşlılık semptomları göstermekte ve daha erken hastalanmaktadır [3]. Ayrıca somatik mitokondrial DNA mutasyonlarındaki birikim hızının, kısa ömürlü hayvanlarda uzun ömürlülerden daha yüksek olduğu saptanmıştır [27].

### Çizelge 1. Mitokondrial DNA hastalıkları [3].

HASTALIKLAR	ÖZELLİKLERİ
Alzheimer	Bellek kapasitesinde azalma
Diabetes mellitus	Çeşitli komplikasyonlara yol açan yüksek kan glukoz seviyeleri
Dystonia	Beynin bazal ganglionlarında dejenerasyonla birlikte kas hareketlerinde anormallite
KSS (Kearns-Sayre sendromu)	Kalp hastalığı, işitme kaybı, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, retina bozulma
Leigh's sendromu	Bazal ganglionlarda dejenerasyon, motor yeteneklerde kayıp, çocukluk döneminde öldürücü hastalık
LHON (Leber's Hereditary Optic Neuropathy)	Optik sinir hasarından kaynaklanan kalıcı veya geçici körlük
MELAS (Mitokondrial encephalomyopathy lacticacidosis-strokelike episodes)	Beyin dokusunun fonksiyonlarını yitirmesi, geçici bölgesel felç, bunama, kanda toksik düzeyde asit oluşumu
MERRF (Myoclonic epilepsy-düzensiz kırmızı fibriller)	İşitme kaybı, bunama
Mitokondrial Miyopati	Kaslarda zayıflık, güçsüzlük, kasta düzensiz kırmızı fibriller
NARP (Nörogenik kas zayıflığı, ataxia ve retinitis pigmentosa)	Kas gücü ve koordinasyon kaybı, retina ve bölgesel beyin dejenerasyonu
Pearson's sendromu	Çocuklukta kemik iliği eksikliği, kan hücrelerinin kaybı, pankreas yetmezliği

Bazı patolojik durumlardan kaynaklanan mitokondrial DNA'daki mutasyonlar RNA moleküllerini etkilemektedir. Buna bağlı olarak bazı mitokondrial proteinlerin sentezi bozulmakta ve ATP sentezi baskılanmaktadır. Bu nedenle protein sentez mutasyonu denilen mutasyonla doğan kişiler, sinir ve kas sistemi ile

ilgili pek çok hastalıkla karşı karşıya kalmaktadırlar [3].

Doğuştan kalıtsal olarak gelen veya daha sonradan somatik olarak ortaya çıkan bu tip mutasyonlar enerji üretimini doğrudan doğruya azaltmanın yanı sıra, solunum zincirinde elektronların akışını da etkileyerek serbest radikal oluşumunun artmasına ve daha fazla mitokondrial DNA mutasyonunun oluşmasına yol açmaktadır. Mitokondrial DNA mutasyonlarının uzun süreli birikimi, mitokondrial inhibisyon, bellek kaybı, işitme kaybı, görme ve dayanıklılığın azalması gibi yaşlanma belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [3].

Mitokondriyal oksidatif stres yaşlanma sırasında apoptozun intrinsik yolunun aktivasyonunda da anahtar rol oynamaktadır. Aslında apoptoz veya programlı hücre ölümü çok hücreli organizmalarda normal gelişme ve homeostasi için gerekli bir olaydır. Fakat mitokondriyal oksidasyon, hücreleri apoptoza özellikle yatkın hale getirmektedir [22, 28, 29]. Makromoleküllerde ortaya çıkan hasarlar hücrede geri dönüşümsüz bir şekilde yaşa bağlı olarak yığıldıklarında, mitotik hücreler replikasyondan kaçınmakta ve kalıcı bir şekilde hücre siklusunu durdurmakta ya da hücrede apoptoz tetiklenmektedir [8, 30]. Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda gereğinden fazla apoptoz olması, belirtilen durumları desteklemektedir. Ayrıca orta düzeylerdeki oksidatif DNA hasarlarının, maligniteye yol açma olasılığının da oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir [31]. Çünkü apoptozu indükleyen p53 tümör supresör proteininin eksikliği, kanserden dolayı mortalitenin artmasına ve yaşam süresinin kısılmasına yol açmaktadır [32].

### Destekleyici Bulgular

Kronik dejeneratif sinir ve kas hastalıklarına sahip ileri yaşlardaki insanların doku analizleri, bu durumların bazılarının oksidatif hasardan kaynaklanan mitokondrial DNA mutasyonlarının birikmesiyle oluşabileceği görüşünü desteklemektedir. Örneğin Huntingtons'lu, Kearns-Sayre ve Pearsons' sendromlu hastaların yüksek miktarda mitokondrial DNA kayıplarına sahip oldukları görülmüştür. Benzer şekilde Alzheimer hastalarının beyin dokularında mitokondrial DNA'da alışılmamış düzeyde somatik değişiklik oluşu, bu hastalığın mitokondrial DNA mutasyonları ile ilgili olabileceğini göstermiştir [3, 26].

Tip-II diyabetli bireylerde yapılan analizler, mitokondrial DNA'nın yeniden düzenlenmesi ve bazların yerlerinin değişmesine yol açan mutasyonların çoğu kez bu hastalığın ortaya çıkması ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bilim adamları diyabetli hastaların insülin salgılamak için gerekli enerjiden yoksun olabileceklerini ve bu durumun mitokondrial DNA ile ilgili olabileceğini düşünmektedir. Bunlara ilave olarak, uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır [3, 33, 34, 35].

Aterosklerozda da somatik DNA mutasyonunun önemli olduğu ve bu hastalarda kalp yetmezliğinin mitokondrial DNA mutasyonlarının birikimi ile hızlandığı bilinmektedir. Son çalışmalar, aterosklerozun başlangıç ve ilerleme safhalarında ROM'ların DNA hasarında rol oynadığını göstermektedir. Çünkü aterosklerotik lezyonlarda ve dokularda oksidatif DNA hasarlarının bulunduğu tespit edilmiştir [3, 36]. Bu hastalıkta arterlerin tıkanması, iskemi olarak bilinen oksijenin kalp kası ve kalbe kan akışının geçici olarak bloke olmasına yol açabilir. Bu durumda solunum zinciri çalışmaz. Kan akışı düzeldiğinde ve bu dokulara oksijen tekrar geldiğinde ise serbest oksijen

radikalleri oluşur. Bu tip oluşumların kalp kasında da mitokondrial DNA hasarlarına yol açabileceği düşünülmektedir [3].

### PROTEİN ve LİPİT OKSİDASYONU ve YAŞLANMA

Yaşlanma süreci boyunca insan ve hayvan dokularında proteinlerin oksidasyonunun önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir [10, 17, 37]. Bu tip oksidatif hasarın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Çünkü ROM'lar çok kısa ömürlüdür ve bunları canlı sistemlerde doğrudan belirlemek zordur [38]. Fakat hücre kültürü ve çeşitli hayvanlarla yapılan çalışmalarda oksidatif stresin proteinlerin oksidasyonuna yol açtığı belirlenmiştir [39]. Özellikle proteinlerin amino asit kalıntıları oksidatif saldırılara karşı yüksek derecede hassastırlar. Yaşlı bir hayvanda total hücre proteininin % 30-50'sini okside proteinler oluşturur. Bu durum yaşla birlikte birçok enzimin katalitik aktivitesindeki azalmanın en önemli nedenlerinden birisi olabilir [11, 40, 41].

ROM'lar proteinlerde karbonil oluşumuna yol açmaktadırlar. Yaşla birlikte karbonil oluşumu artmakta ve yaşa bağlı olarak kardiyovaskular ve nörodejenaratif hastalıkların oluşumuna yol açmaktadır [10, 37]. Benzer şekilde OH radikallerinin mutajenik ve karsinojenik etki gösterdiği de bilinmektedir [42]. Ayrıca lipit peroksidasyonun bazı oksidatif aşamaları ve ürünleri de proteinlerde karbonil oluşumuna yol açabilmektedir. Yaşla birlikte karbonil oluşumunun artması bazı dejeneratif yaşlılık hastalıklarının oluşumuna yol açmaktadır [10, 17].

Yaşlanma sürecinin en önemli özelliklerinden birisi de bu hasarlı protein yapılarının hücre içinde birikmesidir. Özellikle oksidasyona uğramış proteinlerin, fibroblastlarda, eritrositlerde ve beyin dokusunda birikimi yaşla birlikte artmaktadır. Oksidasyona uğramış proteinlerin, ileri yaşlarda daha sık görülen, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklarda, fazla miktarlarda biriktikleri de gösterilmiştir. Yaşla doğru orantılı olarak artan bu defektif proteinlerin birikimi, proteazomların yaşa bağlı degradasyonu sonucu, protein dönüşümünün azalmasından kaynaklanmaktadır [43, 44].

Orta yaşta insanların dermal fibroblastlarında bu tip karbonil bağlı protein miktarı çok düşük seviyelerde iken ortalama 60 yaşın üzerindeki insanlarda bu tip proteinler en az iki kat fazla oranda saptanmıştır. Son zamanlarda NO gibi radikallerin de proteinlerde oksidatif hasara ve bazı kardiyovasküler ve nörodejenaratif hastalıklara yol açtığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca Progeria ya da Werner's sendromlu hastaların fibroblastlarında aynı yaşta normal bireylerle karşılaştırıldığında, protein karbonillerinin çok fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Alzheimer ve Parkinson hastalarının nöronları ve beyin dokularının protein bağlı karbonil seviyelerinin oldukça yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir [10].

İlhan ve ark. [45] genç ve yaşlı bireylerde düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) ve eritrositlerinde endojen ve uyarmalı lipit peroksid düzeylerini ölçmüş ve yaşlı kişilerin plazmasında lipit peroksid ve protein karbonil düzeylerinin ve lenfositlerden elde edilen DNA'da oksidatif hasarın arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca, yaşlı kişilerde LDL ve eritrositlerde lipit peroksid düzeylerinin de arttığı saptamışlardır. Bu sonuçlara göre, yaşlı kişilerde oksidatif stresin arttığı açıkça görülmektedir.

### ANTIOKSİDANLAR

Hücreler serbest radikalleri detoksifiye eden antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler. Aerobik organizmalar bu savunma sistemleri tarafından oksidatif değişikliklere karşı korunmaktadırlar. Antioksidan

maddelere; E vitamini, C vitamini, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri ve C vitamini, E vitamini, sistein, ürik asit ve glutatyon gibi enzimatik olmayan serbest radikal temizleyicileri örnek olarak verilebilir. Fakat antioksidan sistemler %100 etkili olmadığı için ve yaşla birlikte antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kaldığı için oluşan hasarlar birikmekte ve yaşlanmaya yol açmaktadır [7, 10]. Yaşla birlikte, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengede bir düzensizlik oluşmaktadır. Çünkü yaşla birlikte antioksidanların miktarları önemli derecede azalır. Örneğin ratlarla yapılan çalışmalarda iskelet kasları ve karaciğer gibi dokularda C vitamini miktarının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir [10]. Oksidanların neden olduğu oksidatif stres, antioksidan savunmalar azaldığında veya oksidatif reaksiyonların antioksidan reaksiyonlardan daha fazla olduğunda açığa çıkar [46]. Yaşlanma sürecinde artan serbest radikal üretimi ile birlikte antioksidan savunma sistemindeki azalmanın, önemli etken faktörler oldukları kabul edilmektedir [11]. Yine de antioksidan enzimlerin bazı hayvan gruplarında yaşlanmayı geciktirdiğine dair bilgiler bulunmaktadır. Bazı antioksidanların değişik türlerde ömür uzunluğu üzerindeki etkileri Çizelge 2' de gösterilmiştir. Ayrıca bazı canlı gruplarıyla yapılan çalışmalar, antioksidan terapinin oksidatif stresin yol açtığı kanser ve bazı dejeneratif bozuklukları önleyerek yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Mitokondrial DNA hasarını önleyen antioksidan sistemin güçlenmesi ile farelerde yaşamın ortalama 5,5 ay uzaması büyük bir gelişme olarak görülmektedir [47].

**Çizelge 2.** Antioksidanların bazı türlerde ömür uzunluğuna etkisi [10].

Diyetteki Antioksidanlar	Ömür Uzunluğundaki Artış (%)		Türler
	Ortalama	Maximum	
Santoquin (0,5%)	18.0		Mice
Tocopherol-p-chloro-phenoxyacetate	13.0	13.0	Drosophila
d-Tocopherol	31.4	23.2	Nematod
Sulfhydryl	28.0		Rotifer
N-acetylleysteine		26.6	Drosophila
Catalase ve Superoxide Dismutase	33.0		Drosophila
Deprenyl	34.0		Rat

Antioksidanların oksidatif stresin yol açtığı hasarları önleyerek yaşam süresini uzatabileceğini destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Farklı periyotlarda fazla miktarda oksijene maruz bırakılan ev sineklerin mitokondrilerinde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşum oranının arttığı, DNA ve proteinlerinin oksidatif hasarın miktarında artış olduğu gözlenmiştir [1]. Değişik canlı türlerinde yapılan çalışmalarda, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretiminin artışına katkıda bulunan diğer bir mekanizmanın, farklı mitokondrial oksidoredüktazlar arasında oluşan yaşa bağlı dengesizlikler olduğu belirtilmiştir. Örneğin, yaşlanma sırasında Citokrom-c oksidaz aktivitesindeki azalma, solunum komponentlerinin oksitlenmesini artırarak O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumu artırır [48].

*Drosophila* ile yapılan çalışmalarda; serbest radikalleri uzaklaştıran Cu, Zn-süperoksit dismutaz ve katalazın eş zamanlı etkilerinin transgenik sineklerdeki etkisi araştırılmıştır. Diploid kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bu genlerin üç kopyasını taşıyan sineklerde; ortalama ve maksimum yaşam uzunluğunun 13 kat arttığı, yaşa bağlı olarak DNA ve proteinlerde oksidatif hasarın toplanma miktarının azaldığı ve mitokondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> oluşumunun azaldığı tespit edilmiştir. Böylece oksidatif stres ve hasardaki azalmanın, organellerde ve organizmik seviyede yaşa bağlı oluşan değişimleri geciktirdiği ve sineklerin yaşam süresini uzattığını görülmüştür [2].

14 memeli türünün karaciğer, beyin ve kalp dokularında yapılan çalışma sonucu, SOD aktivitesi ile maksimum yaşam süresi arasında önemli ilişkiler bulunmuştur. Bu sonuçlar uzun ömürlü türlerin metabolizma hızlarının yavaş, SOD enzimsel savunma sisteminin ise yüksek olduğunu göstermiştir [11, 49]. Aynı şekilde ortalama yaşam süresi uzun olan bir insan topluluğunda antioksidan savunma sistemleri (SOD, CAT ve GSH), ortalama yaşam süresi kısa olanlardan daha yüksek, serbest radikal reaksiyonlarının ürün düzeyleri ise daha düşüktür. Bu bulgular, yaşam esnasında yüksek antioksidan savunma sisteminin, fizyolojik hasarı ve yaşlanma olayını yavaşlatabileceği sonucunu doğrulamaktadır [38, 50].

## SONUÇ

Sonuç olarak; serbest radikallerin ortaya çıkardığı hasar biyomoleküllerde hasar meydana getiriyorsa, mitokondrilerde meydana gelen serbest radikallerin üretimini en aza indirmeye çalışarak yaşam muhafaza rezervimizi artırabilir ve önemli ölçüde yaşlanmayı ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların başlanmasını geciktirebiliriz. Serbest radikalleri etkisiz hale getiren antioksidanlar kullanılarak ve kalori sınırlaması yapılarak gerçekleştirilen hayvan deneyleri bu konuda önemli sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Serbest radikal oluşumu ve mitokondrial hasarlardan başka, yaşlanmayı etkileyen pek çok faktör ve olay bulunmaktadır. Fakat bunların her birinin tek başına yaşlanma sürecini doğrudan etkilediği fikri çok fazla kabul görmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pek çok bilim adamı, yaşlanma sürecinin organizmadaki pek çok olayın birlikte etki ederek ve bu etkilerin birikimi sonucu gerçekleştiğini ifade etmektedir. Çünkü vücuttaki bir organın, sistemin veya organelin zarar görmesi, organizmanın diğer bölümlerinde de hasara yol açmakta ve yaşlanma sürecinin hızlanmasına yol açabilmektedir. Bu konuyla ilgili olarak yapılacak yeni çalışmaların, net olarak açığa kavuşmamış bu konuyu ve soru işaretlerini yok edeceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

[1] Sohal RS, Orr WC., 1995. Is oxidative stress a causal factor in aging? Molecular aspects of aging (ed. Eser K, Martin GM), pp. 109-127. Wiley, New York.  
 [2] Sohal RS, Weindruch R., 1996. Oxidative Stress, caloric restriction and aging. *Science*, 273: 59-63.  
 [3] Wallace DC, 1997. Mitokondrial DNA in aging and disease. *Scientific American*, 277 (2): 40-47.  
 [4] Atlı Z, 2001. *Biyolojik Yaşlanma*. Doktora Semineri, 20 s. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.  
 [5] Halliwell B, Gutteridge JM., 1989. *Free radicals in biology and medicine*. Second ed, Oxford, Oxford University Pres.

[6] Richter C, 1994. Role of mitochondrial DNA modifications in degenerative diseases and aging. *Current Topics in Bioenergetics*, 17: 1-19.  
 [7] Weindruch R, 1996. Caloric restriction an aging. *Scientific American*, 274: 46-52.  
 [8] Lenaz G, 1998. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1366: 53-67.  
 [9] Beckman KB, Ames BN., 1999. Endogenous oxidative damage of mtDNA. *Mutat Res.*, 424: 51-58.  
 [10] Pollack M, Leeuwenburgh C., 1999. Molecular mechanisms of oxidative stress in aging: free radicals, aging, antioxidants and disease. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Part X, 30: 881-923.  
 [11] Wickens AP, 2001. Ageing and the free radical theory. *Respiration Physiology*, 128: 379-391.  
 [12] Heilbronn LK, Ravussin E., 2003. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78: 361-9.  
 [13] Sastre J, Pallardo FV, Vina J., 2003. The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 35 (1): 1-8.  
 [14] Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J., 2003. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*, 17: 1195-1214.  
 [15] Evans MD, Cooke MS., 2004. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*, 26: 533-542.  
 [16] Lippman RD, 1983. Lipid peroxidation and metabolism in aging. In: review of biological research in aging. Ed. Rothstein, M. New York, Alan R. Liss, 1: 315-342.  
 [17] Çatalgöl B, Grune T., 2008. Oxidized Proteins As A Biomarker Of Oxidative Stress In Aging And Diseases. *Türkiye Klinikleri, J. Med. Sci.*, 28: 141-145.  
 [18] Engin A, Altan N., 2000. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia*, 30 (2): 91-96.  
 [19] Özenirler S, Tuncer C, Ongun CÖ, Altan N, Kandilci U., 1994. Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases. *General Pharmacology*, 25 (7): 1349-51.  
 [20] Engin A, Bozkurt BS, Altan N, Memiş L, Bukan N., 2003. Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction. *World Journal of Surgery*, 27 (3): 253-5.  
 [21] Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V., 2004. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allantoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radical Research*, 38 (6): 623-628.  
 [22] Burçak G, Andican G., 2004. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma, *Cerrahpaşa J Med*, 35: 159-169.  
 [23] Sohal RS, 1993. The free radical hypothesis of aging: an appraisal of the current status. *Aging Clin. Exp. Res.*, 5: 3-17.  
 [24] Ku HH, Brunk UT, Sohal RS., 1993. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Radic. Biol. Med.*, 15 (6): 621-7.  
 [25] Dizdaroglu M, 1992. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutat. Res.*, 75: 331-342.  
 [26] Beal F, 2004. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*, 38: 357-366.  
 [27] Barja G., 2002. Endogenous oxidative stress: Relationship to aging, longevity and caloric restriction. *Ageing Res Rev.*, 1: 397-411.

- [28] Kanan K, Jain SK., 2000. Oxidative stres and apoptosis. *Pathophysiology*, 7: 153-163.
- [29] Pollack M, Leeuwenburgh C., 2001. Apoptosis and Aging: Role of the Mitochondria. *Journal of Gerontology: Biological Sciences*, The Gerontological Society of America, 56: 475-482.
- [30] Karasu Ç., 2008. Biyolojik Yaşlanma Teorileri: Oksidatif Stresin Rolü. *Türkiye Klinikleri, J. Med. Sci.*, 28 (6): 1-11.
- [31] Halliwell B, Aruoma OI., 1991. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*, 281: 9-19.
- [32] Ferbeyree G, Lowe SW., 2002. The price of tumor suppression? *Nature*, 15: 26-27.
- [33] Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, Akerblom HK, Sariola H, Andersson SM., 1992. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Science*, 50 (5): 335-339.
- [34] Bukan N, Sancak B, Yavuz Ö, Koca C, Tutkun F, Özçelikay TA, Altan N., 2003. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 40 (6): 447-450.
- [35] Altan N, Dinçel AS, Koca C., 2006. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31 (2): 51-56.
- [36] Martinet W, Knaapen MW, De Mayer GR, Herman AG, Kockx MM., 2001. Oxidative DNA damage and repair in experimental atherosclerosis are reversed by dietary lipid lowering. *Circ Res.*, 88: 733-739.
- [37] Berlett BS, Stadtman ER., 1997. Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stres. *The Journal of Biological Chemistry*, 272: 20313-20316.
- [38] Gürgöze SY, Şahin T, Durak MH., 2007. Memelilerde ortalama yaşam süresi ve yaşlanma sürecinde serbest radikallerin rolü. *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ.*, 33 (1): 43-49.
- [39] Schuessler H, Schilling K., 1984. Oxygen effect in radiolysis of proteins. Part 2. Bovine serum albumin. *Int. J. Radiat. Biol.*, 45: 267-281.
- [40] Chakravarti B, Chakravarti DN., 2006. Oxidative modification of proteins: Age-related changes. *Gerontology*, 53 (3): 128-139.
- [41] Stadtman ER, 2006. Protein oxidation and aging. *Free Radical Research*, 40 (12): 1250-1258.
- [42] Simic MG, 1994. DNA Markers of oxidative processes in vivo: Relevance to carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Carcinogenesis*, 54: 1918-1923.
- [43] Mishto M, Santoro A, Bellavista E, Bonafe M, Monti D, Franceschi C., 2003. Immunoproteasomes and immunosenescence. *Ageing Res Rev*, 2: 419-32.
- [44] Fraker PJ, Lill-Elghanian DA., 2004. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J Nutr Health Aging*, 8: 56-63.
- [45] İlhan E, Balkan J, Mutlu-Türkoğlu Ü, Öztezcan S, Kuru A, Aykaç-Toker G, Uysal M., 2003. DNA, proteinler ve lipitlerde oksidatif değişimler üzerine yaşlanmanın etkisi: lenfositler, eritrositler, plazma ve düşük dansiteli lipoproteinlerde incelemeler. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 66 (2): 85-88.
- [46] Buettner GR, 1993. The pecking order of free radicals and antioxidants: Lipid peroxidation,  $\alpha$ -tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys*, 300: 535-543.
- [47] Kara İ, Müdüroğlu A., 2008. Mitokondri Ve Yaşlanma, *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic Dermatology-Special Topics*, 1 (2): 5-8.
- [48] Sohal RS, 1993. Aging, cytochrome oxidase activity and hydrogen peroxide release by mitochondria. *Free Radical Biol. Med.*, 14: 583-588.
- [49] Tolmasoff JM, Ono T, Cutler RG., 1980. Superoxide dismutase: correlation with life span and specific metabolic rate in primate species. *Proceeding of the National Academy of Science*, 77: 2777-2781.
- [50] Sohal RS, 1987. The free radical theory of aging: A critique. In: review of biological research in aging. Ed. Rothstein, M. New York, Alan R. Liss, 3: 431-449.