

Yaşlanma Teorileri ve Tedavi Yaklaşımları

Aging Theories and Treatment Approaches

Dr. Esra Sağlam / T.C. Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. Emine Nur Özdamar / T.C. Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Yaşlanma kronolojik, psikolojik, toplumsal ve biyolojik yönleri olan kaçınılmaz bir süreçtir. Fizyolojik kapasitedeki ilerleyici azalma ve çevresel streslere cevap verme yeteneğinde azalma, hastalıklara karşı artmış duyarlılık ve hassasiyete yol açmaktadır. Sonuçta, tüm bu nedenlere bağlı olarak yaşlanmayla birlikte mortalite artmaktadır. Geçmişte birçok insan genç yaşta ölürken, 20. yüzyıldaki gelişmeler sonrasında insanlarda daha uzun yaşama fikri oluşmuş, 'anti-yaşlanma' daha ilgi çeken bir konu haline gelmiş ve yaşlanmanın nedenleri ortaya koymak, yaşlanmayı tedavi etmek ya da belirtilerini azaltmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu derlemede, yaşlanmanın mekanizmalarını açıklayan teoriler ve muhtemel tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yaşlanma, anti-yaşlanma, mortalite, teori

ABSTRACT

Aging is an inevitable process that have chronological, psychological, social and biological aspects. The progressive decrease in physiological capacity and the reduced ability to respond to environmental stresses lead to increased susceptibility and vulnerability to diseases. Consequently,

mortality due to all these causes increases with aging. While many people died at young ages in the past, after the developments in 20th century, people have developed the idea of 'living longer, 'antiaging' has become a subject of interest and various studies have been done to reveal the causes of aging, to treat aging or to reduce the symptoms of aging. In this review, theories explaining the mechanisms of aging and potential therapeutic approaches are discussed.

Key words: Aging, antiaging, mortality, theory

GİRİŞ

İnsanoğlu var olduğu günden günümüze kadar, hep genç kalmayı, uzun yaşamayı hatta ölümsüzlüğü arzulamıştır. Ölümsüzlük hala çok uzak bir rüya olsa da yaşam süresini uzatmayı başaran insanoğlu günümüzde yaşlanma ve onun getirmiş olduğu, çeşitli organlarda meydana gelen fonksiyon bozukluk ve eksiklikleri ve kronik hastalıklar ile baş etmek zorunda kalmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri, 2000 yılından 2050 yılına kadar dünyadaki yaşlı nüfusun 3 kat artarak 600 milyon kişiden 2 milyar kişiye çıkacağını ön görmektedir. Bu yaşlı popülasyon özellikle gelişmiş ülkelerde yaşamaktadır.

Yaşlanma, sürekli devam eden, kaçınılmaz bir süreçtir ve bu süreç bireysel olarak farklılıklar göstermektedir. Yaşlanma kavramı kronolojik, psikolojik, toplumsal ve biyolojik yaşlanma olarak alt sınıflara ayrılmaktadır:

1. Kronolojik yaşlanma: Takvim yaşımıza göre yaşlanma sınırı; 64 yaşın bitimi, 65 yaşın başlamasıdır. Yaşlılıktaki 3 evre; erken yaşlılık evresi (65-75 yaş arası), orta yaşlılık evresi

(75-85 yaş arası) ve ileri yaşlılık evresidir (85 yaş ve ötesi) (1).

2. Psikolojik yaşlanma: Kişilerin duygularında, algılarında ve davranışlarında oluşan değişimlerdir (2).

3. Toplumsal yaşlanma: Kişilerin toplum içindeki çalışma ve sosyal iletişiminde güç ve yeteneğinin azalarak kaybolmasıdır (1).

4. Biyolojik yaşlanma: Biyolojik yaşlanmanın genel özellikleri; olgunluktan sonra yaşla birlikte artan mortalite, doku biyokimyasında meydana gelen değişiklikler, fizyolojik kapasitede ilerleyici azalma, çevresel uyaranlara cevap verme yeteneğinde azalma ve hastalıklara karşı artmış duyarlılık ve hassasiyettir (3).

Geçmişte birçok insan genç yaşta ölürken, 20. yüzyıldaki gelişmeler sonrasında insanlarda daha uzun yaşama fikri oluşmuş, 'antiaging' daha ilgi çeken bir konu haline gelmiş, yaşlanmanın nedenleri ortaya koymak, yaşlanmayı tedavi etmek ya da belirtilerini azaltmak için çalışmalar yapılmıştır. Yaşlanmanın nedenleri hakkında günümüze kadar birçok teori öne sürülmüştür.

YAŞLANMA TEORİLERİ

Yaşlanmanın nedenlerini açıklamaya çalışan teoriler; stokastik ve gelişimsel-genetik olarak iki ana sınıfa ayrılabilir.

STOKASTİK TEORİLER

Stokastik teoriler, vital moleküllere rastlantısal hasarların yaşlanmaya neden olduğunu öne sürer. Bu hasarlar birikerek yaşlanmayla ilişkili olarak fizyolojik azalmayla sonuçlanmaktadır (3).

Serbest Radikal Teorisi:

İlk olarak 'Harman'ın (1956) öne sürdüğü bu teoriye göre, yaşlanma ve yaşlanmayla ilişkili dejeneratif hastalıklar serbest radikallerin çeşitli hücre komponentleri üzerine zararlı etkilerine bağlanmıştır (4). Serbest radikaller (oksijen radikalleri) normalde hücre metabolizma sırasında üretilirler ve oldukça reaktif bileşiklerdir. Üretilen serbest radikaller lipidlerin otooksidasyonuna, protein ve nükleik asitlerde çapraz bağlanmaya, hücre membran özelliklerinde değişikliğe ve peptid fragmentasyonuna yol açmakta ve kümülatif oksidatif hasar sonuçta yaşlanma ve ölüme neden olmaktadır (5). Serbest radikaller ayrıca yaşlanmaya eşlik eden ateroskleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve immün yetersizlikler gibi hastalıkların gelişmesinde de rol oynamaktadır (6).

Ölümcül Hata Teorisi:

Bu teori, moleküler kopyalama işlemlerindeki (transkripsiyon ya da translasyon) hatalar sonucunda kusurlu proteinlerin sentezlenmesi ve yaşlı hücrelerde azalmış klinerense bağlı olarak birikmesi esasına dayanır (5,7).

Somatik Mutasyon ve DNA Tamiri Teorisi:

Somatik mutasyon teorisine göre, radyasyona bağlı genetik hasar, fonksiyonel yetersizliğe ve sonuçta ölüme yol açan mutasyonları ortaya çıkarmaktadır (3). DNA tamir teorisi, somatik mutasyon teorisinin daha spesifik bir örneğidir. Farklı yaşam sürelerine sahip değişik türlerden elde edilen hücre kültürlerinde ultraviyole radyasyon ile oluşturulan DNA hasarının tamir edilebilmesi maksimum yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur (8).

Proteinlerin Değişikliğe Uğraması Teorisi:

Birçok enzimin aktivitesinde azalma, değişmiş ısı stabilitesi ve proteinlerin karbon içeriğinin artışı gibi değişiklikler yaşlanmaya eşlik etmektedir. Bu değişiklikler aminoasid rezidülerinin direk oksidasyonu, metal katalizörlü oksidasyon, lipid oksidasyon ürünleriyle değişim ve glikolizasyon yoluyla ortaya çıkmaktadır. Karbonhidratların proteinlerin amino gruplarıyla non enzimatik reaksiyonu ileri şekerlenme ürünleri (advanced glycosylation end-products, AGEs) oluşumuna yol açabilmektedir. Bu ileri şekerlenme ürünleri yaşlanmayla birlikte artmaktadır. Ayrıca kollajen, elastin ve göz lens proteini kristalin gibi hücre dışı matriks proteinlerinde

yaşla birlikte çapraz bağlanma artmakta, bu kovalent protein-protein etkileşimleri de yaşla birlikte ortaya çıkan damar duvarı sertliği, katarakt gibi durumlarda rol oynamaktadır (3).

GELİŞİMSSEL-GENETİK TEORİLER

Hücrel Yaşlanma Teorisi:

Hayflick, kültürde üretilen insan diploid fibroblast hücrelerinin kendilerini çoğaltma kapasitelerinin sınırlı olduğu ve yaklaşık 50 hücre bölünmesi sonunda bölünme yeteneklerini kaybettiğini bulmuştur (proliferasyon sonu ya da Hayflick Limiti) (9). Genç insanlardan alınan hücrelerin kültür ortamında yaşlı insanlardan alınan hücrelere göre daha fazla bölünme gösterdiği ve uzun ömürlü türlerdeki bölünme sayısının da kısa ömürlü türlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (10). Ökaryotik organizmaların kromozomlarının uçlarında bulunan özelleşmiş kromatin yapıları olan ve kromozomun bütünlüğünü sağlayan telomerlerin, her bölünme sonunda belli miktarlarda azalarak yaşlanmaya neden olduğu öne sürülmüştür (10). Prematür yaşlanma sendromlarında (Werner sendromu, Down sendromu) telomer kısalma hızının normale göre daha fazla olması, telomer kısalmasının organizmanın yaşlanmasında önemli bir neden olabileceğini göstermektedir (11).

İmmunolojik Teori:

Bu teori, yaşla birlikte immün sistemin fonksiyonel kapasitesinin azalmasıyla enfeksiyöz hastalıklara karşı direncin zayıflaması ve otoimmün hastalıkların artması gözlemine dayanmaktadır (3, 5).

Nöroendokrin Teori:

Bu teoride, yaşlanmanın nöronlar ve nöronlarla ilgili hormonlarda fonksiyonel azalmaya bağlı olarak geliştiği savunulmaktadır (3). Bu teorinin önemli bir komponenti hipotalamo-hipofizer aksın rolüdür. Yaşlılarda strese dayanma yeteneğindeki azalmanın hipotalamo-hipofizer aksın yetersizliğine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (5).

Antagonistik Pleiotropi Teorisi:

Bu teoriye göre, bazı genler yaşamın erken dönemlerinde organizmanın büyümesi ve gelişimi esnasında faydalıyken, yaşlanmayla birlikte zararlı olabilir ve böylece yaşlanmaya katkıda bulunabilir (5,12). p53' ten başka antagonistik pleiotropik (AP) olan genlerin çok az kesin örneği vardır. AP genlerinin kesin örnekleri, TOR (target of rapamycin) yolağını kodlayan genlerdir. TOR'un kendisi, AP geninin bir örneğidir, yaşamın erken dönemlerinde TOR yolağı gelişimsel programı yürütürken, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yaşlanma ve yaşla-ilişkili hastalıkların kısmi programı olarak devam eder (13). Yaşam süresini etkileyen birçok gen TOR yolağının bileşenlerini kodlamaktadır, böylece farmakolojik müdahaleler için potansiyel hedefleri ortaya koyarlar (12).

YAŞLANMAYLA OLUŞAN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanmayla birlikte organizmada sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, sindirim sistemi, genitüriner sistem, kas-iskelet sistemi, endokrin sistem, bağışıklık sistemi ve duyu fonksiyonlarında azalma meydana gelmekte (14) ve deride makroskopik ve mikroskopik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (15, 16).

YAŞLANMAYA KARŞI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yaşam süresini uzatmak için kullanılacak anti-aging ilaç, yaşlanmanın belirtisi olan yaşla ilişkili hastalıkları (ateroskleroz, kanser, osteoporoz, insülin direnci, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi) da geciktirmelidir (17).

Kalori Kısıtlaması

Kısıtlanmamış gıda tüketiminin diyabet, ateroskleroz, tromboz, hipertansiyon, kanser (özellikle meme, prostat ve kolon kanserleri), koroner kalp hastalığı, inme, osteoporoz, Alzheimer hastalığı gibi durumlarla ilişkili olan obeziteye neden olduğu bilinmektedir (17). Yani kısıtlanmamış gıda alımı insanlarda yaşlanmaya eşlik eden hastalıkların çoğunu hızlandırmaktadır. Kalori kısıtlaması olarak bilinen diyetin, memeliler de dahil birçok hayvan türünde yaşam süresini uzattığı ve yaşla ilişkili kronik hastalıkları geciktirdiği gösterilmiştir (18,19,20). Kalori kısıtlaması, hayvanlarda metabolik hız ve oksidatif stresi azaltmakta, insülin duyarlılığını düzeltmekte ve nöroendokrin sistem ile sempatik sinir sistemi fonksiyonlarını değiştirmektedir (18). Kalori kısıtlamasının insan üzerindeki etkilerinin incelenmesi henüz erken evrede olmasına rağmen mevcut bilgiler, kalori kısıtlamasının tip 2 diyabet ve ateroskleroz gelişme riskini azalttığını ve kalori kısıtlaması yapılan laboratuvar hayvanlarında ortaya çıkan benzer adaptif yanıtların bazılarını uyardığını göstermiştir (19).

Metformin

Memelilerde yapılan çalışmalar, hiperglisemi ve hiperinsülineminin yaşlanmada ve kanser gelişiminde önemli faktörler olduğunu göstermiştir (21,22,23). Besinler ve insülin, yaşlanma ve yaşla ilişkili hastalıklarla ilgili olan TOR yolağını aktive etmektedir. Kalori kısıtlaması ve metforminin anti-aging etkilerinin, TOR yolağının inhibisyonuyla ortaya çıkması muhtemeldir. Metformin insülin duyarlılığını arttıran antidiyabetik bir ajandır. Metformin ve analogu fenforminin kemirgenlerde yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (22,23). Yapılan çalışmalarda, metformin kullanan hastalarda kanser insidansının ve riskinin azaldığı gösterilmiştir (24,25,26,27). Ayrıca metforminin çeşitli hayvan modellerinde anti-aterosklerotik özelliği olduğu bildirilmiştir (28,29). Kemirgen modellerindeki antiaging etkileri ve tip 2 diyabet, kanser, ateroskleroz üzerine bahsedilen bu olumlu etkileri metforminin yaşlanmayı yavaşlatan muhtemel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Rapamisin

Rapamisin, düşük nanomolar konsantrasyonlarda 'pro-aging' bir yolak olan TOR'u (target of rapamycin) seçici bir şekilde inhibe eden antifungal bir antibiyotiktir. TOR yolağının genetik inhibisyonu birçok organizmada yaşlanmayı yavaşlatmaktadır (12). TOR yolağının genetik inhibisyonu yaşlanmayı yavaşlattığına göre TOR' u inhibe eden rapamisinin yaşlanmayı geciktirmesi muhtemeldir. Yapılan çalışmalarda rapamisinin çeşitli organizmalarda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (30,31,32). Rapamisin renal transplantasyon hastalarında yıllardır kullanılmaktadır. İmmunosupresif bir ilaç olarak kullanılan rapamisinin kansere ve osteoporozu neden olabilmesi beklenirken, aksine rapamisin anti-kanser (33) ve kemik koruyucu (34) aktiviteye sahiptir. Rapamisinin böbrek transplantasyon hastalarında yeni kanser gelişimini önlemenin yanı sıra var olan kanseri ve Kaposi sarkomunu da tedavi ettiği gösterilmiştir (35,36). Rapamisinin ayrıca ateroskleroz (37), kardiyak hipertrofi ve organ fibrozisi (12), Alzheimer hastalığı (38), Parkinson hastalığı (39) gibi patolojiler üzerine olumlu etkisi prelinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Resveratrol

Resveratrol kırmızı şarapta bulunan bir polifenoldür ve çeşitli organizmalarda yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (40,41). Ayrıca resveratrolün anti-kanser (42) ve kardiyoprotektif (43) özellikleri olduğu, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkları önlemede faydalı olduğu (44), insülin direncini önlediği (41) gösterilmiştir. Resveratrolün, anti-aging bir yolak olan sirtuin (SIRT1)'i aktive ederek ya da TOR yolağını indirek olarak inhibe ederek anti-aging etkisini ortaya koyduğu ileri sürülmektedir.

HORMONAL TEDAVİLER

Büyüme Hormonu(GH)

Büyüme hormonu (GH) ön hipofizden salgılanan ve yaşlanma ile düzeyi azalan bir hormondur. GH eksikliği gösteren vakalardaki klinik bulguların (abdominal obezite, azalmış kas kitlesi, dislipidemi,vb) yaşlanma bulguları ile benzerlik göstermesi, GH tedavisinin yaşlanmaya karşı bir tedavi olarak kullanılabilmesi fikrini doğurmuştur (45). Düşük doz GH tedavisinin farelerde yaşam süresini artırdığı gösterilse de (46), sağlıklı yaşlı insanlarda yaşlanma üzerine GH' nın etkisini inceleyen meta analizde 18 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve GH tedavisinin yaşlanma belirtileri ve vücut kompozisyonu üzerine sınırlı bir etki gösterdiği, buna karşılık yumuşak doku ödemi, karpal tünel sendromu, artralji ve bozulmuş açlık glukozu gibi yan etkilerin fazla olduğu gözlenmiştir (47). Bu verilere dayanarak GH antiaging bir ajan olarak tavsiye edilmemektedir.

Melatonin

Pineal bezden salınan bir nörohormon olan melatonin güçlü bir oksijen radikal toplayıcısıdır. Melatonin üretimi insan ve hayvanlarda yaşlanmayla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Farelerde eksojen melatonin uygulamalarının ortalama yaşam sürelerini uzattığı rapor edilmiştir (48). Yapılan çalışmalarda, melatoninin inme, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda intrinsik apoptotik yolları inhibe ettiği bildirilmiştir (49). Melatoninin yaşlılarda primer esansiyel hipertansiyon (50) ve tip 2 diyabet (51) ve ateroskleroz (52) üzerine faydalı antioksidan etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca melatoninin karsinogenez üzerine supresif etkilerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (53).

ANTIOKSIDANLAR

500000'den fazla insan üzerinde tokoferol, beta karoten, vitamin C ve E, retinol ve folik asidin etkilerini test eden en az 15 klinik çalışma yapılmış ve hiçbirinde yaşla ilişkili hastalıklar ve mortalitede istatistiksel bir azalma gözlenmemiştir ve hatta bazı çalışmalar artmış hastalık ve mortalite insidansından dolayı erken bırakılmıştır (54).

GELECEK TEDAVİLER

TA-65

Telomeraz bazı hücre dizilerinde hücre yaşlanmanın üstesinden geldiği gösterilen bir enzimdir. Telomeraz hücrelerde yaşlanmayı önleyebiliyorsa, belki insanda da yaşlanmayı engelleyebilir. Günümüzde yaşlanmaya karşı telomeraz-bazlı tedavileri geliştirmek için ciddi çaba harcanmaktadır ve TA-65 adlı bir telomeraz aktivatörü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (55).

Klotho

Farelerde yaşlanmayı etkilediği görülen bir gen klotho'dur. Farelerde klotho gen ekspresyonunda bir defekt cilt atrofisi, ateroskleroz, osteoporoz ve kısalmış yaşam süresine neden olmaktadır. Aksine klotho geninin aşırı ekspresyonu da farelerde yaşam süresini uzatmaktadır (56). İnsan yaşam süresi de bu genin allelik varyantlarıyla ilişkili bulunmuştur (57).

SONUÇ

Anti-aging terimini yaşam boyu sürdürülecek, çok disiplinli, sağlıklı yaşama ve beslenme süreci olarak nitelendirmek gereklidir. Anti-aging, doğumla başlayan ve ölümlle sonlanan yaşam sürecinde, yaşlanmanın getireceği olumsuz yükleri hafifletmek ve geciktirmek amacıyla alınacak bir dizi önlem içerir. Bu önlemler düzenli egzersiz, içeriği iyi ayarlanmış dengeli diyet, alkol, sigara ve stresten uzak yaşam olarak sıralanabilir. Günümüz tıp dünyasında bilinçli bir şekilde doktor kontrolünde ve vücudun tüm fonksiyon-

ları kontrol edilerek kullanıldığında yaşlanmayı yavaşlatacak bazı ilaçlardan söz edebileceksak da bir tane alındığında yaşlanmayı tamamen ortadan kaldıracak mucize ilacımız henüz geliştirilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Tümerdem Y.: Gerçek yaş(Real age). Turkish Journal of Geriatrics 2006;9(3): 195-196.
2. Soyuer F, Soyuer A.: Yaşlılık ve Fiziksel Aktivite. İnönü Üniversitesi Tıp Fak.Derg. 2008;15(3):219-224.
3. Troen BR.:The biology of aging. The Mount Sinai Journal of Medicine 2003; 70(1):3-22.
4. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T.: Mitochondria, Oxidants and Aging. Cell 2005;120: 483-495.
5. Jayanthi P, Joshua E, Ranganathan K.: Ageing and its implications. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology 2010;14(2):48-51.
6. Demiroglu A, Bozdağ G, Kart C, Gürkan T.:Yaşlanma Fizyolojisi ve Olası Teoriler. Turkish Journal of Geriatrics 2006;9(4): 250-255.
7. Nalbant S.: Yaşlanmanın Biyolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52(Özel Ek A):A12-A17
8. Hart RW, Setlow RB.: Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1974; 71(6): 2169-2173.
9. Hayflick L.: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Experimental Cell Research 1965;37: 614-636.
10. Atlı K, Bozcuk AN.: Telomer ve Hücre yaşlanma. Turkish Journal of Geriatrics 2002;5(3):111-114.
11. Blasco MA.: Telomere length, stem cells and aging. Nature Chemical Biology 2007;3(10):640-649.
12. Blagosklonny MV.: An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. Drug Discovery Today 2007;12(5/6):218-224.
13. Blagosklonny MV.: Revisiting the antagonistic pleiotropy theory of aging TOR-driven program and quasi-program. Cell Cycle 2010; 9(16):3151-3156.
14. Gül S, Çetin M, Evrenkaya R, Danacı M, Küçükardal Y.: Yaşlılık, Yaşlanmanın Biyolojisi ve Psikolojisi. T Klin Tıp Bilimleri 1993;13:238-248.
15. Zengin G, Başak T.: Deri Yaşlanması. T Klin Tıp Bilimleri 1991;11:506-510.
16. Dönderici L, Taşpınar A.: Deri Yaşlanması. Turk J Dermatol 1994;4: 56-61.
17. Blagosklonny MV.: Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases. Aging 2009;1(3): 281-288.
18. 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.
19. Holloszy JO, Fontana L.: Caloric restriction in humans. Exp Gerontol 2007; 42(8):709-712.

20. Kennedy BK, Steffen KK, Kaeberlein M.: Ruminations on dietary restriction and aging. *Cell Mol. Life Sci.* 2007;64:1323-1328.
21. Anisimov VN. Metformin for aging and cancer prevention. *Aging* 2010; 2(11):760-774.
22. Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA et al.: Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp. Gerontol* 2005;40:685-693.
23. Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA et al.: Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle* 2008; 7(17):2769-2773.
24. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, DeBerardinis RJ, Zhao F et al.: Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res* 2007;67(14):6745-6752.
25. Evans JMM, Donnely LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD.: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-1305.
26. Libby G, Donnely LA, Donan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM.: New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 2009; 32(9):1620-1625.
27. Sahra IB, Marchand-Brustel YLM, Tanti JF, Bost F.: Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010; 9(5):1092-1099.
28. Sirtori CR, Catapano A, Ghiselli GC, Innocenti AL, Rodriguez J.: Metformin:an antiatherosclerotic agent modifying very low density lipoproteins in rabbits. *Atherosclerosis* 1977;26:79-89.
29. Mamputu JC, Wiernsperger NF, Renier G.: Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab* 2003; 29:6571-6576.
30. Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, Slack C, Jacobson J, Foley A et al.: Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab* 2010; 11(1):35-46.
31. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009;460 (7253):392-395.
32. Anisimov VN, Zabezhinski MA, Popovich IG, Piskunova TS, Semenchenko AV, Tyndyk ML, et al.: Rapamycin extends maximal lifespan in cancer-prone mice. *Am J Pathol* 2010;176(5):2092-2097.
33. Law B.K.: Rapamycin:an anti-cancer immunosuppressant? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*2005; 56:47-60.
34. Romero D.F, et al.: Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? *J. Bone Miner. Res* 1995;10: 760-768.
35. Mohsin N. et al.: Complete regression of visceral Kaposi's sarcoma after conversion to sirolimus. *Exp. Clin. Transplant* 2005;3:366-369.
36. Rizell M. et al.: Impressive regression of primary liver cancer after treatment with sirolimus. *Acta Oncol.* 2005;44:496.
37. Pakala R, Stabile E, Jang GJ, Clavijo L, Waksman R.: Rapamycin attenuates atherosclerotic plaque progression in apolipoprotein E knockout mice: inhibitory effect on monocyte chemotaxis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:481-486.
38. Spilman P, Podlutskaya N, Hart MJ, Debnath J, Gorostiza O, Bredesen D et al.: Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid- β levels in a mouse model of Alzheimer's disease. www.plosone.org 2010;5(4):e9979. doi:10.1371/journal.pone.0009979
39. Malagelada C, Jin ZH, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Greene LA. Rapamycin protects against neuron death in In vitro and In vivo models of Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience* 2010; 30(3):1166-1175.
40. Howitz, K.T, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG et al.: Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425:191-196.
41. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A et al.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high calorie diet. *Nature* 2006; 444, 337-342.
42. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shiahodia S, Takada Y.:Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer research* 2004; 24:2783-2840 .
43. Bradamante S, Barenghi L, Villa A.: Cardiovascular Protective Effects of Resveratrol. *Cardiovascular Drug Reviews* 2004;22(3): 169-188.
44. Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY.: Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol.* 2010; 41(2-3):375-383.
45. Ünlühızarıcı K.: Yaşlanma sürecinde büyüme hormonu:antiaging'de terapötik potansiyeli. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(suppl): S79-S81.
46. Khansari DN, Gustad T.: Effects of long-term, low-dose growth hormone therapy on immune function and life expectancy of mice. *Mech Aging Dev* 1991;57(1): 87-100.
47. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al.: Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146(2):104-115.
48. Mollaoğlu H, Özgüner MF.: Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *S.D.Ü Tıp. Fak. Derg.* 2005;12(3):52-56.
49. Wang X.: The antiapoptotic activity of melatonin in

- neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci. Ther.* 2009;15(4): 345–357.
50. Kedziora-Kornatowska K., Szewczyk-Golec K, Czuczajko J, et al.: Antioxidative effects of melatonin administration in elderly primary essential hypertension patients. *J. Pineal Res* 2008; 45(3):312–317.
 51. Kedziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kozakiewicz, et al. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *J. Pineal Res.* 2009;46(3):333–337.
 52. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ.: Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7(3): 367–373.
 53. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA.: Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim. Biophys. Acta* 2006;1757(5-6): 573–589.
 54. Howes RM.: The free radical fantasy: a panoply of paradoxes. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1067:22-26
 55. de Jesus BB, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB, Blasco MA.: The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell* 2011;10(4):604-621.
 56. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, et al.: Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280(45):38029–38034.
 57. Arking DE, Krebsova A, Macek M Sr, et al.: Association of human aging with a functional variant of klotho. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(2):856-861.