



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”
<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



Biyolojik Yaşlanma Nedenleri ve Etkileri*

Reasons and Effects of Biological Aging

Muhammed Mustafa Öksüzokyar¹, Saadet Çisen Eryiğit¹, Kerime Öğüt Düzen¹, Berna Erdoğan Mergen¹, Ülkü Nur Sökmen¹, Serdal Öğüt²

¹ Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yaşlı Sağlığı Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

² Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Toplum Beslenmesi Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

Abstract: Aging is the sum of structural, functional and psychological changes which occur under the influence of environmental factors and it is controlled by a genetic program. Aging can be classified as chronological (based on date of birth), biological (anatomical and physiological changes), economic, social (role of elderly in life) and psychological aging (as subtypes of aging). In this review, the theory for the causes of biological aging and it's effects were described.

Key words: Aging, aging mechanisms, biological aging.

Yazışma Adresi: Arş.Gör. Kerime ÖĞÜT DÜZEN
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, İstiklal
Yerleşkesi,15030, BURDUR
E-posta: kogut@mehmetakif.edu.tr
Tel: 0248 2133553

Öz: Yaşlanma, genetik bir programla düzenlenen ve organizmada çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen yapısal, işlevsel ve psikolojik değişmelerin toplamıdır. Yaşlanma kronolojik (doğum tarihine göre), biyolojik (anatomik ve fizyolojik değişikliklerle), ekonomik, sosyal (yaşlının hayattaki rolü), psikolojik yaşlanma alt tipleri olarak sınıflanabilir. Bu derlemede biyolojik yaşlanmanın nedenleri konusu ile ilgili teoriler ve etkileri anlatılmıştır.

Anahtar sözcükler: Biyolojik yaşlanma, yaşlanma, yaşlanma mekanizmaları.

Geliş Tarihi: 01.09.2015

Kabul Tarihi: 21.12.2015

Kaynak göstermek için: Öksüzokyar MM, Eryiğit SÇ, Öğüt Düzen K, Erdoğan Mergen B, Sökmen ÜN, Öğüt S. 2016. Biyolojik yaşlanma nedenleri ve etkileri. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 4(1): 34-41.

* Bu derleme makale 16-18 Nisan 2015 tarihinde Denizli'de yapılan 8. Ulusal Yaşlılık Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Yaşa bağlı olarak bedenin canlılığını yitirdiği, temel işlevlerini yerine getirme kapasitesini kaybettiği ve kaçınılmaz olarak ölümle sonuçlanan süreç biyolojik yaşlanma olarak adlandırılmaktadır. Biyolojik yaşlanmanın birçok nedeni vardır ve bu nedenleri birçok başlık altında toplamak mümkündür (Cankurtaran, 2005; İkie ve ark., 2007). Bu derlemede yaşlanmanın biyolojik mekanizmaları maddeler halinde sıralanarak detaylarının (nedenlerinin ve etkilerinin) anlatılması hedeflenmiştir.

1. Protein Sentez Azalması

Proteinlerin sentezlenmesi hücrelerin temel görevidir. Hücre için hayati öneme sahip tüm işleri proteinler yapar. Proteinler bir araya gelerek, vücuttaki faaliyetleri hızlandıran enzimleri hastalıklarla savaşan antikorları, organların çalışmasının düzenleyen hormonları oluşturur. Bu görevlerin her birinin vücut için ayrı ve vazgeçilmez bir önemi vardır. İnsan vücudundaki binlerce farklı protein, deoksiribo nükleik asit (DNA)'in içinde yer alan aminoasitlerin farklı dizilimiyle oluşan kodlara göre üretilir. DNA'nın, sadece protein yapısındaki bazı enzimlerin yardımıyla kopyalanabilmesi ve bu enzimlerin üretiminin de, ancak DNA'daki bilgiler doğrultusunda gerçekleşmesi, protein ve DNA'nın birbirine bağımlı olduklarını gösterir. Dolayısıyla DNA'nın kopyalanabilmesi için en baştan hem proteinin hem de DNA'nın aynı anda var olması gerekir. Canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerekli olan proteinlerin, hücre içinde üretilmeleri için kompleks, kusursuz işleyen bir sistem mevcuttur. Üretimin herhangi bir aşamasında oluşan bir aksaklık, hata, hemen güvenlik kontrol sistemi sayesinde düzeltilir. Böylece canlının yaşamını sürdürmesini sağlayacak olan proteinler hiçbir aksama olmadan gerektiği zamanda, yerde ve de şekilde üretilirler (Vinay ve ark., 1995).

Protein üretiminin kendi özgü bir hızı vardır. Protein üretimi-protein sentezi-DNA'daki genetik bilginin RNA'ya, oradan da proteine aktarılmasını sağlayan iki basamaklı bir süreçtir. Bu basamaklar, transkripsiyon ve translasyondur. Transkripsiyon diğer adıyla RNA sentezi hücre çekirdeğinde başlar ve çift şeritli DNA'daki genetik bilginin tek şeritli RNA molekülü aracılığıyla taşınması anlamına gelir. Translasyon ise hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir ve RNA'daki genetik bilginin proteine aktarılması olayıdır (Brownlee, 1995).

2. Yaşlanmada Genetik Programlama Teorileri

Yaşlanmada genetik programlama teorilerini 3 madde altında sıralayabiliriz.

1. Transkripsiyondaki bozukluk ile yaşlanma olayı, çekirdek kromatinindeki kontrol mekanizmasında meydana gelen bir bozukluk sonucu genetik bilginin RNA moleküllerine dönüşümünün engellenmesi sonucu ortaya çıkar.
2. Kodon sınırlanması, yaşlanma süreçlerinde sentez baskılayıcı molekülleri sentezleyen genlerin uyarılmasıdır. Bunun sonucunda ise RNA çevrimleri gerçekleştirilemez ve zaman içinde hücrenin canlılık işlevleri gerileyerek yaşlanır.
3. Hücresel genlerin kaybolması görüşünde ise; iki yaklaşım vardır. Bir yaklaşım somatik hücrelerin her çekirdek bölünmesinde DNA moleküllerinin uç bölümlerinden bir parçalarını kaybeder. Bu nedenle hücreler zamanla yaşama niteliklerini yitirirler. Diğer yaklaşıma göre özel enzimler, yinelenen DNA parçalarının baz çiftlerini yenilerler. Sonuç olarak her iki yaklaşımda da hücre DNA'sında olan değişimler hücrenin yaşlanmasına neden olur (Scott ve Gilbert, 2013).

Hücrelerde ana bileşen olan proteinler hızlı bir şekilde yapılır, hataları onarılır, hatalı kısımlar yıkılır. Yaşlanmayla birlikte bu tamir mekanizması yavaşlar veya daha az etkili olur. Sonunda protein sentez hızı azalır ve metabolik olarak hatalı proteinler yok edilemez, birikerek hücrenin yaşamasına engel olurlar. DNA replikasyonu sırasında otuz kadar hatanın birikimi hücre ölümü için yeterlidir. Bu re-ölümcül etkinin birikebilmesi için gereken zaman, onarım hızına bağlıdır. Yaşlanan hücrede lipofuksin adı verilen bir proteini birikir. Proteosom adı verilen hatalı, okside olmuş proteinlerin yıkımından sorumlu bir diğer protein vardır. Okside olmuş proteinler çok birikirse, proteozom aktivitesi bu hasarlı proteinleri yıkmaya yetmez. Lipofuksinin artması da, proteozom aktivitesini durdurur. 80 yaşındaki bir kişide, yeni protein sentezi %40-90, DNA onarım yeteneği %50 azalır. Yaşlanma ile birlikte proteaz adı verilen proteinlerin dönüşümünü yapan enzim de azalır. Böylece hatalı ve fonksiyonel olmayan proteinler birikir. Ünlü bilim adamı Orgel tarafından ortaya atılan protein sentez bozuklukları kuramına göre: protein sentez mekanizmasında oluşan bozukluklar, hücre için hatalı mesajlar üretimine neden olup bu hatalı mesajlar birikerek hücrenin ölümüyle sonuçlanmaktadır. Medvedev'in "gereğinden fazla üretilmiş mesaj" kuramına göre bazı temel genler birden fazla kopyaları olacak şekilde üretilmişlerdir. Böylece baskı altında tutulan mutasyon oranı, aktif genlere oranla daha fazla olmalıdır. Aktif genlerde oluşan mutasyonlar ise, hücre tarafından belirli bir hafızaya kadar kontrol edilebilmektedir.

Bu hafıza, aktif genlerin fazla sayıdaki kopyaları ile belirlenir. Mutasyona uğrayan aktif bir genin yerine diğer kopyası gerekli olan görevi sürdürür. Fakat bu hatalı mutasyonlar üst üste gelip tüm kopyalar tükenince hücresel işlev yetmezliği başlayacak ve hücre yaşlanma aşamasına girecektir (Karan ve Tufan, 2010; Reed, 2011).

3. DNA Hasarı

DNA toksinler, radyasyon ve UV ile hasar görür. Yaşın artmasıyla hücrelerin yapısal özellikleri değişir. Moleküler yaşlanma, hücrenin ana bileşeni olan proteinlerin ilerleyen hasarı ve istenmeyen hücre içi artıkların birikimi ile ilgilidir. Bu hipoteze göre kendiliğinden oluşan hidroliz ve serbest radikallerin etkileriyle DNA'nın yapısında yaşa bağlı hatalara neden olur. Bu etkiler aynı zamanda genetik olarak kontrol edilen bilgi akışını da etkiler. Yaşlanmanın nedenlerinde hidroliz, alkalizasyon, radyasyon ve toksik kimyasallarla oluşan DNA hasarı, DNA mutasyonlarından daha ön plandadır. Hücreler tüm bu DNA hasarlarına değişik metabolik olaylarla cevap verir. Bilinen en önemli DNA hasarı, 8-hidroksideoksiguaninin oksidasyonu ile mutasyondur. Bu oksidasyonun düzeyi ile yaşam süresinin ters orantılı olduğu bulunmuştur (Burçak ve Andican, 2004; Başaran, 2005).

Hücre DNA hasarlarına DNA tamir mekanizmaları ile yanıt verir ve hatayı onarır. DNA hasarı replikasyon sırasında tamir edilmezse mutasyona ve sonuçta genlerde kararsızlığa neden olur. Genlerdeki kararsızlık ise, kanser ve yaşlanmaya neden olur. 'Base excision repair', 'nucleotide excision repair', 'mismatch repair enzymes' DNA tamir enzimleridir. En fazla DNA hasarının reaktif oksijen türlerine bağlı olduğu tanımlanmıştır. Oksidatif DNA bozulmasının en çok nöron hücrelerinde olur. Vücudumuzun DNA hasarını onarma kapasitesi hiçbir zaman tam ve yeterince değildir. Bu hasarlar giderek birikir. Yaşlanan mitokondrilerde oksidatif fosforilizasyon giderek azalır. Yaşlanan mitokondrilerin hipoksik olaylardan kurtulma yetenekleri azalır. Yaşlı hücrelerin besin alma yeteneği, kromozomal ve genetik hasarın tamiri azalmıştır. Genlerdeki mutasyona bağlı kazanılmış işlev bozuklukları görülür. Hücre bölünmesini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar, hücre bölünmesini kontrol eden proteinleri değiştirebilir. Hücre bölünmesinde aşırı bir uyarılma olabilir. Onkogenler ve tümör süpresör genlerdeki değişiklikler hücre bölünmesinde aşırı artışa ve bölünmeyi durdurmada bir yetersizliğe neden olur. P53 (tümör protein 53) geni insanların 17. kromozomunda bulunur, hücresel genetik şifre olan DNA zarar gördüğünde DNA tamir proteinlerini harekete geçirir. DNA tamir edilemeyecek kadar zarar gördüğünde programlanmış hücre ölümü olan apoptozu başlatır. P53 proteinini kodlayan gen mutasyona

uğrayabilir. İlerleyen yaşla birlikte DNA mutasyonlarının oluşturduğu toplam etki ve vücudun savunma mekanizmasında meydana gelen gerileme dolayısıyla kanser oluşumu görülme sıklığı artabilir (Müftüoğlu, 2003; Geçkil ve ark., 2011).

4. Yaşlanmada Glikozilasyon Teorisi

Glikozilasyon bir şeker ile proteinlerin serbest amino grubu arasında çapraz bağlanma olarak tanımlanan reaksiyondur. Glikozilasyon ürünlerinin proteinlere çapraz bağlanması hücrenin normal işlevlerini inhibe eden büyük, çapraz bağlı moleküllerin oluşumuyla sonuçlanır. İleri glikozilasyon son ürünleri yaşlılıkta, diyabette ve böbrek yetmezliğinde artar ve bu durumlarda komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar. Amino guanidin adı verilen nükleik asit proteinlerin glikozla çapraz bağlar yapmalarını ve yaşlanma ve diyabetle ilgili yapılarının değişmesini engeller. Bu ileri glikozilasyon ürünleri bir damar duvarında ve kollajende birikirler, in situ glikozilasyon oluşturabilir, hücre reseptörlerine bağlanarak zararlı etkilere sebep olurlar. İlerleyen yaşla birlikte ya da diyabette Lensin kristalize olması, damar endotelindeki kollajenlerin çapraz bağları sonucu plak oluşum hızı artar (Arı ve ark., 2008).

5. Fiziksel ve Kimyasal Yıkıcıların Vücut Hücrelerini Yıpratması

Yaşlanma mekanizmalarından birisi de fiziksel ve kimyasal yıkıcıların hücreler üzerindeki yıpratıcı etkileridir. Ortam sıcaklığı ve ışığın organizmada hasar oluşumu üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir (Karan ve ark., 2010). Ortam sıcaklığındaki değişiklikler vücut sıcaklığını etkileyerek metabolizma hız değişimi ve ROÜ üretim düzeyinde değişikliğe neden olur (Conti, 2008). UV ışık maruziyetinin DNA hasarı oluşturarak oksidatif hasar ve sonucunda apoptozosa neden olduğunu bildirilmiştir. Lipit peroksidasyon zararı ve Al, Cu ile Fe'in yaşlanma ile birlikte nükleustaki birikme eğilimi de oksidatif stresi artırır (Shephard, 1997).

Yaşlanma ile birlikte gelişen lizozomal disfonksiyon, kros link yaparak yıkıma dirençli hale gelen proteinler ve mevcut enzimlerin katalitik aktivitelerindeki azalma sonucunda oluşan lipofuscin granülleri kalp karaciğer, beyin gibi bölünme özelliği olmayan hücrelerde elimine edilemeyince birikir ve yaşlanma belirteçlerinden biri olarak değerlendirilir (Conti, 2008).

6. Doğal ve Yapay Bazı Maddelerle Ortaya Çıkan Ölüm

Sigara kullanımı, araba egzoz gazı, birçok endüstriyel atık ve besin korunmasında kullanılan bazı katkı maddeleri maruziyeti, serbest radikallerin oluşumuna neden olarak hücre

zarı, mitokondri, endoplazmik retikulum gibi birçok organel ve DNA'da hasara yol açar ve yaşlanma sürecini hızlandırırlar (Güneş, 2006).

7. Kognitif Yaşlanma

Bilişsel ve duygusal birçok yetimizden sorumlu olan beynimizin frontal ve hipokampal bölgesi yaşlanma ile birlikte işlevselliğini yitirmeye başlar (Burke ve Barnes, 2006).

Yaşlanmaya bağlı hipokampal fonksiyon bozukluğu tam olarak anlaşılmamakla birlikte özellikle hipokampusta belirgin nöron azalması vardır. Alzheimer ve demansif hastalar ile ilgili çalışmalarda hipokampal bölgedeki atrofi de tespit edilmiştir (Baker, 2002).

8. Mitokondri

Mitokondriler hücrenin, dolayısıyla canlının yaşayabilmesi için gerekli olan enerjiyi üreten organellerdir. Mitokondriler alınan gıdalardan gerçekleştirdikleri enerji dönüşümü sırasında oksijen kullanırlar ve neticede serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Oluşan serbest radikaller zamanla mitokondri zarı ve DNA'sında hasara neden olur. Mitokondrial DNA, nüklear DNA'ya nazaran daha az korunmaktadır, bu nedenle radikallerden daha kolay etkilenir ve çeşitli mutasyonlar ortaya çıkar (Şekeroğlu, 2009).

Mitokondrial DNA ve mitokondride görev yapan çeşitli bileşenlerde ortaya çıkan hasarların birikmesi ve mitokondrinin gittikçe daha az enerji üretir hale gelmesi nedeniyle, mitokondriler de hücre yaşlanmasının bir nedeni olarak kabul edilir (Gürgöl ve Ademoğlu, 2010).

9. Lipid Peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve hücre membranlarında bulunan çok doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açan kimyasal bir olaydır. Hücre membranlarında lipit peroksidasyonu sonucu transport sistemi etkilenir, hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur. Bu olaylar hücre hasarında etkin bir rol oynar ve hücre yaşlanmasını indükler (Gensler ve Bernstein, 1981).

10. Apoptozis

Hücrelerin programlanmış hücre ölümüyle ölümüne denir. Apoptoz hücre sayısını düzenleyen ve tüm metazoan hayvanların ömrü boyunca hayati önem taşıyan bir

mekanizmadır. Apoptoz sonucu iltihabi bir durum görülmez. Apoptozu, hücrenin kendine ait özellikleri ile (genetik yapı gibi), büyüme faktörleri ve sitokinler gibi çevresel faktörler etkiler (Reed, 2011).

11. İmmunite ve Yaşlanma

Yaşlanma ile beraber sadece dış etkenlere karşı savunma sisteminde azalma olmamaktadır. İmmunite hücreleri vücudun kendi dokularına karşı savaş açabilmektedirler. T hücrelerinin olgunlaştığı timus bezinin gerilemesi yaşlanmadan çok daha hızlı bir prostestir. Yaşlılarda proliferasyon azalmasına rağmen T hücre sayısı genelde değişmemektedir. Olgunlaşan T hücrelerinde azalan bcl-2 ekspresyonu ile apoptoz gerçekleşmektedir. B hücreleri daha az antikor üretirler. Monositlerin IL-1'e duyarlılığı azalmıştır. IL-1 ve TNF-alfa seviyelerinin arttığı görülmüştür (Masliah ve ark. 1993; Aydemir, 2013).

12. Melatonin Eksikliği

Yaşlanmakla gece yarısı melatonin düzeyi azalır, melatonin eksikliğinin yaşlanmayı hızlandırdığı düşünülmektedir. Melatonin serbest radikallere bağlı hücre hasarını azaltarak ve immunitiyi güçlendirerek yaşlanmaya karşı rol oynar. Ancak insanda yaşlanmayı önlediğini gösteren yeterince veri yoktur (Güneş, 2006; Geçkil ve ark., 2011)

Sonuç

Yukarıda anlatıldığı üzere yaşlanmanın biyolojik birçok nedeni vardır. Bu nedenlerin sayısını çeşitli alt başlıklar ile daha da arttırmak da mümkün olabilir. Ancak bu derlemede daha temel ve bilinen nedenlerin anlatılması amaçlanmıştır.

Kaynaklar

1. Arı N, Işık AC, Karasu Ç. 2008. Yaşlanma ve İleri Glikozillenme Son Ürünleri. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics. 1(2), 9-15.
2. Aydemir EH. 2013. Deri yaşlanması. Ok Meydanı Tıp Dergisi. 2, 89-93.
3. Baker M. 2002. Hafif kognitif bozukluk. Demans Dergisi. 2, 97-104.
4. Başaran A. 2005. Tıbbi Biyoloji (Ders Kitabı). Genişletilmiş 7. Baskı. İstanbul: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri;
5. Brownlee M. 1995. Advanced Protein Glycosylationin Diabetes and Aging. Annu Rev Med. 46, 223-224.
6. Burçak G, Andican G. 2004. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. Cerrahpaşa J.Med. 35, 159-169.
7. Burke SN, Barnes CN. 2006. Neural plasticity in the aging brain. Natpevneurosci. 7, 30-40.
8. Cankurtaran M. 2005. Yaşlılık, Yaşlanma Mekanizmaları, Antiaging ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Antalya.

9. Conti B. 2008. Considerations on temperature, longevity and aging. *Cel.Mol.Life.Sci.* 65,1626-1630.
10. Geçkil H, Özmen M. 2011. Yeşilada Ö. Moleküler Hücre Biyolojisi. 6. Baskıdan Çeviri. Ankara: Özkan Matbacılık.
11. Gensler HL, Bernstein H. 1981. DNA Damage As The Primary Cause Of Aging. *Q Rev Biol.* 56(3), 279-303.
12. Güneş HV. 2006. Moleküler Hücre Biyolojisi. 2. Baskı. Eskişehir: Güneş&Nobel Kitabevi.
13. Gürgöl F, Ademoğlu E. Biyokimya. 2010 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
14. İcier S, Payır A, Kurçaloğlu T. 2007. Duygu ve biliş etkileşimleri ve yaşlanma. *The Journal of GeroBilim.*1,23-42.
15. Karan MA, Tufan F. 2010. Yaşlanma mekanizmaları. *Ege Tıp Dergisi.* 49, 11-17.
16. Masliah E, Mallory M, Hansen L. 1993. Quantative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology.* 43, 192-197.
17. Müftüoğlu M. 2003. DNA Tamiri ve Erken Yaşlanma Sendromları. *Turk J Biochem.* 28(1), 20-24.
18. Phillips DH. 1983. Fiftyyears of benzo(a)pyrene. *Nature.* 303, 468-472.
19. Reed JC. 2011. Apoptosis Physiology and Pathology. United States of America: Cambridge University Press.
20. Scott F. Gilbert. 2013. Aging. In: A Developmental Biology. 10th ed.
21. Shephard RJ. 1997. Aging Physical Activity and Health.
22. Şekeroğlu ZA. 2009. Oksidatif mitokondrial hasar ve yaşlanmadaki önemi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi.* 2(2), 69-74.
23. Vinay Kumar MD, Ramzi S, Cotran MD, Stanley L, Robbins MD. 1995. Hücre zedelenmesi ve adaptasyon. *Basic Pathology.* 5th ed, chapter.