

Yaşlanmasak, Hep Genç Kalsak

120 yaşına kadar yaşayacağınızı bilseydiniz ne yapardınız?

Dünyada yalnız birkaç örneği olan bu durum yaşlanmaktan korkan bizler için bir hayal mi?

Yaşlanma geri dönüşü olmayan ve henüz sırrı çözülememiş bir olgu.

Kimilerine göre doğumla, kimilerine göreyse ergenlikle başlıyor.

Neden, nasıl yaşıyoruz? Yaşlanmayı durdurmak mümkün mü?

Kademeli gelişen ve dönüşü olmayan, vücudumuzdaki her molekülü, her hücreyi, her dokuyu ve her organı kapsayan yaşlanma, geniş anlamda hayat boyu olan değişiklikler olarak tanımlanıyor. Araştırmalara konu olan kısmı yaşlanmayla beraber gözlenen cilt kırışıklıkları, saçların beyazlaması gibi zararsız değişiklikler değil elbette. Çalışmalar zamanla vücudumuzda işlev kayıplarına ve bozulmalara neden olan değişikliklere yoğunlaşmış durumda. Yaşlanmaya ve yaşlanmanın hızına etki eden birçok faktör olduğu düşünülüyor. Bu nedenle yaşlanma sürecinin işleyişi, yaşlanmanın nedenleri, kişiden kişiye farklılık gösteren yaşlanma hızı hakkında yapılan araştırmalar sonucunda birçok kuram ortaya atılmış.

Her Organ Yaşlanmadan Nasibini Alıyor

Kişiler yaşlandıkça üreme yeteneklerinde azalma ve ölüm riskinde artış oluyor. Ancak genel olarak vücudun önemli her organı yaşlanmadan nasibini alıyor. Örneğin yaşlanmayla beraber akciğer dokusu ve göğüs kafesi kasları esnekliğini büyük oranda kaybediyor. 20 yaşından itibaren her on yılda bir solunum kapasitesinde azalma görülüyor. Gene yaşlanmayla beraber kan damarlarında yağ birikmesi ve damarların esnekliğini kaybetmesi sonucu damar sertliği sorunu ortaya çıkıyor. Sindirim sisteminde

ise sindirim enzimlerinin üretiminin azalması nedeniyle dokunun besinleri parçalama ve emilim yeteneğini kaybettiği görülüyor.

Yaşlanma bir hastalık değil ama yaşlılığa bağlı hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rolü olan bir etken. İçinde bulunduğumuz yüzyıldaki çevresel koşullar, tıp alanındaki gelişmeler, kişilerin yaşam sürelerinin uzamasına imkân sağlarken, kanser, kalp ve damar hastalıkları gibi kronik hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi ile yaşam süresinin daha da uzaması bekleniyor.

Gelişen Bilim ve Teknoloji Yaşam Süresini Uzatıyor mu?

1950'li yıllarda Türkiye nüfusunun % 0,3'ünü oluşturan 80 yaşın üzerindekiilerin 2050 yılında nüfusun % 3,7'sini oluşturacağı düşünülüyor. Dünyada ise bu durum 1950'lerdeki % 0,6'nın 2050'de % 4,3'e çıkacağı şeklinde. Yaşlı nüfustaki, dolayısıyla da yaşam süresindeki bu büyük yükselişte, hijyenik koşulların, antibiyotiklerin ve aşıların keşfiyle tıptaki diğer gelişmelerin büyük etkisi bulunuyor. Bilim insanları da insanın yaşam süresini 21. yüzyılda da uzatabilmenin yollarını kanser ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklara çözüm arayarak başarmaya çalışıyorlar. Bu nedenle özellikle de gerontologlar yani yaşlılık bilimi uzmanları, maya, meyve sineği, yuvarlak solucanlar (nematodlar) ve fareleri de kapsayan farklı birçok yaşam formu üzerinde çalışarak insan

yaşlanmasına uygulanabilir ipuçları arıyor ve bir gün yaşam süresini uzatmanın, yaşlanmayı geciktirmenin, yaşlanmaya bağlı hastalıkların önlenmesinin bir mit olmaktan çıkacağını umuyorlar. Diğer yandan bazı bilim insanları kalp ve damar hastalıkları, kanser gibi kronik hastalıkların önlenmesi ya da tedavisi mümkün olsa bile insanın yaşam süresinin en fazla 15 yıl daha uzayabileceğini düşünüyor.

Aslında yaşlanma doğanın en az anlaşılmiş biyolojik süreçlerinden biri. Bu yüzden de gerontologlar çoğu zaman yaşlanmanın ne zaman ve hangi nedenlerle başladığı konularında fikir ayrılıkları yaşıyorlar. Tabii tek fikir ayrılıkları yaşlanmanın başlama zamanıyla ilgili değil, yaşlanmanın nedenleri de bir başkası. Moleküler düzeyden organların işlevlerine kadar yaşlanmayla beraber görülen tüm değişikliklerle ilgili birçok kuram üretilmiş. Kişinin ne zaman yaşlanacağını genetik bilgisin-



de kodlanmış olduğunu söyleyen kuram da var, yıpranmaya bağlı olarak hücrelerimizde meydana gelen hasarların birikimi sonucunda yaşlanmanın gerçekleştiğini söyleyen kuram da. Örneğin aynı genetik bilgiyi taşıyan tek yumurta ikizleri ile yapılan bir araştırmada genetik faktörlerin yaşam süresi üzerindeki etkisinin % 35 oranında olduğu sonucuna ulaşılmış. Yapılan

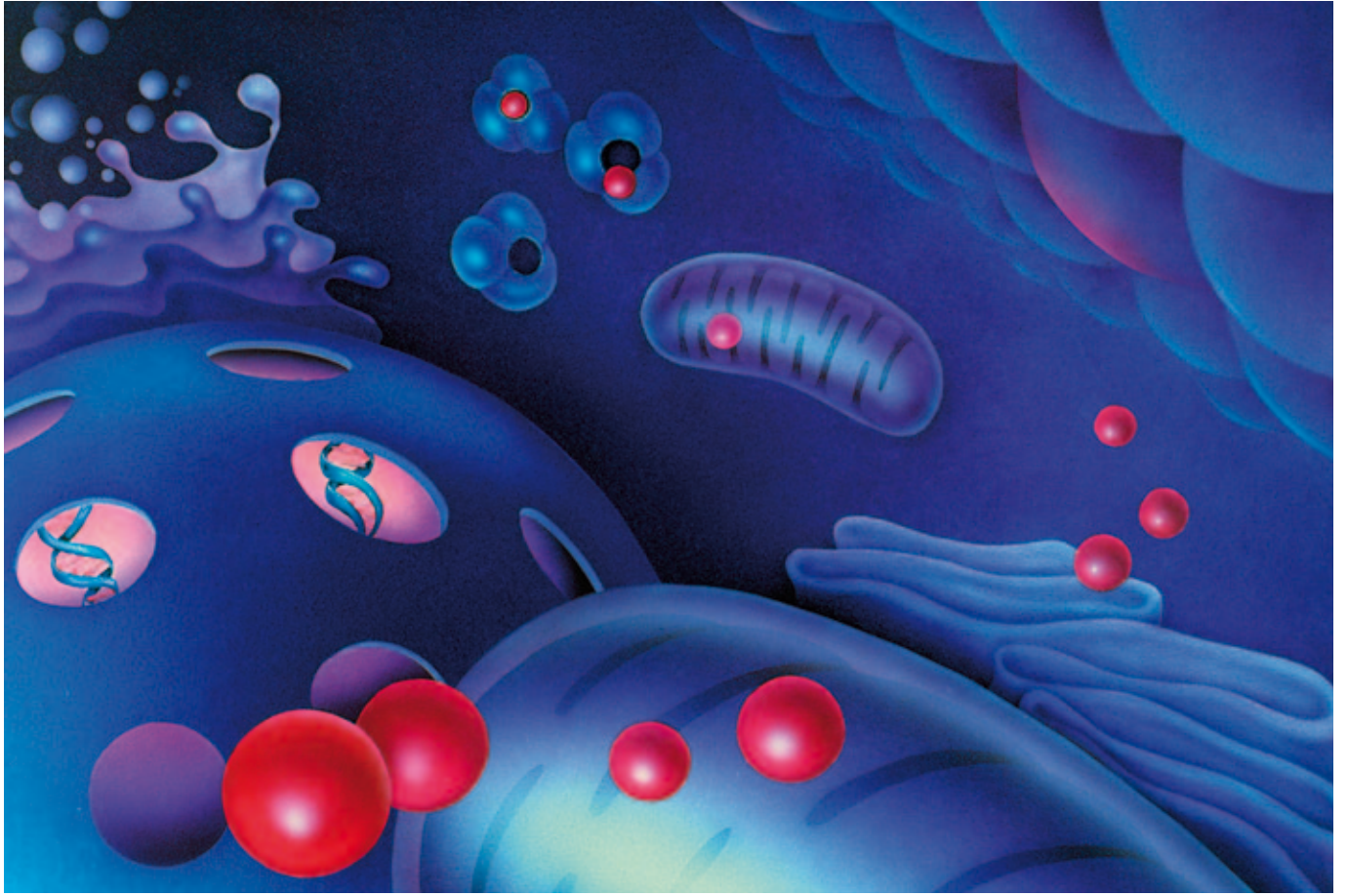
başka araştırmalarda da bilim insanları yaşam süresinin belirlenmesiyle birkaç genin ilgili olduğuna dair sonuçlar elde etmiş.

Telomerler Biyolojik Saat mi?

1973 yılında Alexei Olovnikov adlı Rus araştırmacı, telomer kısalmasının yaşamın ileri zamanlarında ölüme yol açtığının, vücut hücrelerinde çoğalmayı sınırlayıp hücre yaşlanmasına neden olduğunun farkına varmış. Tekrarlanan TTAGGG (Timin, Adenin, Guanin) baz dizilimlerinden oluşan telomerler, her kromozomun sonunda yer alır ve her bir hücre bölünmesi sonucunda kısalır. Normal telomer uzunluğu ile yaş arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla farklı yaşlardaki insanlara ait hücrelerde ve bazı kanser hücrelerinde çalışmalar yapılmış; telomer uzunluğunun artan hücre bölünme hızı veya yaşı ile azaldığı anlaşılmış.



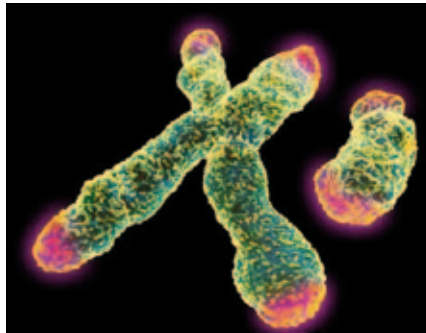
Vücudumuzdaki pek çok sistemi etkileyen yaşlanmanın gözle görünürlü sonuçlarından biri de kas ve iskelet sisteminde meydana gelen değişiklikler



Besinlerin mitokondride enerji, karbondioksit ve suya dönüştürülmeleri (oksidasyon) sırasında açığa çıkan serbest radikaller (kırmızı).

Telomer sentezinden sorumlu telomeraz enzimi, kromozomların uç bölgesinin bütünlüğünün korunması için gerekli. Telomeraz TTAGGG tekrarlarının normal insan kromozomlarının ucuna eklenmesini sağlar. Ancak telomerazlar genel olarak sadece üreme hücrelerinde, embriyonik kök hücrelerinde, tek hücreli ökaryotlarda ve kanser hücrelerinde bulunur. Telomeraz enziminin vücut hücrelerinde olmaması nedeniyle vücut hücrelerindeki telomerler hücre bölünmesi sırasında kısalıyor. Böylece telomer uzunluğu hücrelerin yaşama süresini belirliyor. Telomerler belirli bir uzunluğa ulaştıklarında işlevleri bozuluyor, hücrenin bölünmesi duruyor ve hücre ölümü gerçekleşiyor. Dolayısıyla ortalama telomer uzunluğu hücrenin kaç kez bölündüğü ya da kaç kez daha bölüneceği konusunda bilgi verebilecek bir gösterge. Telomer kısalması çoğunlukla bağışıklık sistemi hücrelerinin ve damar epitelium hücrelerinin ölümüne neden oluyor.

Leonard Hayflick ve Paul Moorhead adlı araştırmacıların hücre kültürlerindeki hücrelerin, belirli sayıda bölündükten sonra duraklamaya girdiklerini ilk kez göstermeleri nedeniyle hücrelerin bölünme sayısındaki sınır "Hayflick limiti" olarak adlandırılıyor. Bağ dokusu hücreleri üzerinde yapılan bu keşiften sonra, tüm vücut hücrelerinin aynı özelliğe sahip olduğu gösterilmiş. Örneğin genç bir kişinin birçok dokuyu bir arada tutabilen yapısal hücreleri yani fibroblastları yaklaşık 50 kez bölünebiliyor. Hücrelerimiz bölünebilme özellikleri-



Kromozom uçlarındaki telomerler

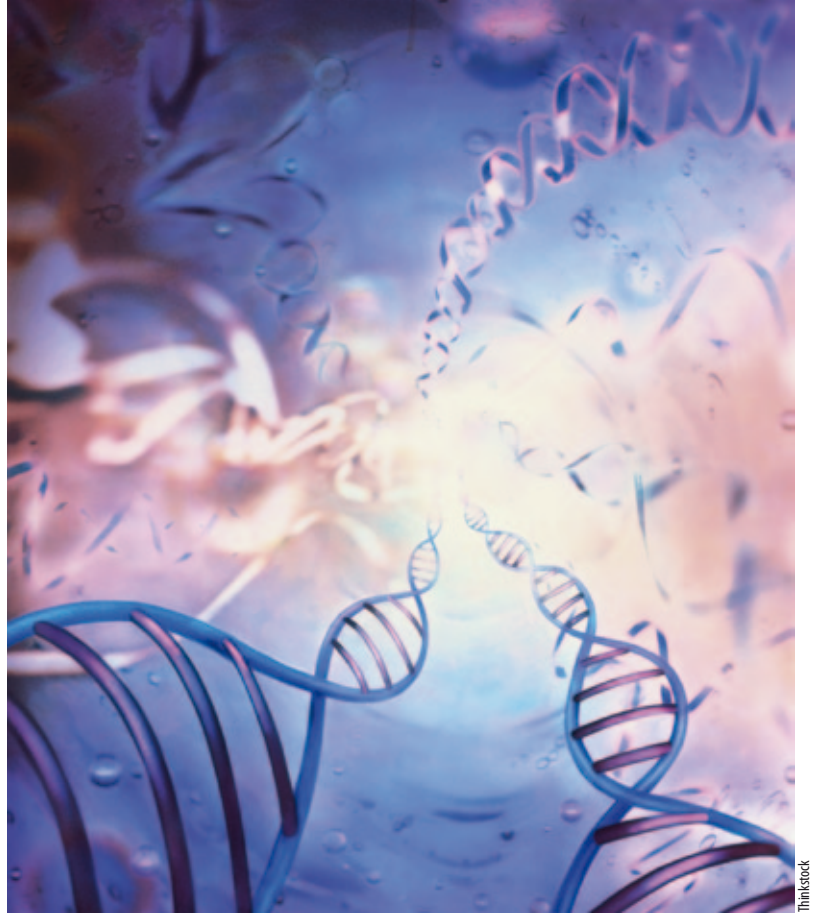
ni kaybetseler de canlılıklarını koruyorlar, hatta hormonlara ve diğer uyarıcılara tepki gösterebiliyor. Ancak bölünemedikleri için DNA sentezi de gerçekleşmiyor.

Serbest Radikallerden Gelen Hasar

Besinlerden enerji üretmek için gerekli olan oksijen, aynı zamanda vücudumuzda serbest radikallerin oluşmasına neden oluyor. Serbest radikaller vücudumuzda oksijen kullanılarak gerçekleşen metabolik tepkimeler sonucunda oluşuyor. Ayrıca radyasyon, sigara, alkol, çok yağlı besinlerin tüketimi, endüstriyel kimyasal maddeler, hava kirliliği ve güneş ışığına çok fazla maruz kalma da serbest radikallerin kaynağı. Kararsız ve yüksek derecede tepkin olan serbest radikaller, taşıdıkları tek elektron nedeniyle hücrelerde diğer moleküllerle tepkimeye girme eğilimi gösteriyor ve başlattıkları zincir tepkimeyle de hücrelerin hasar görmesine neden oluyorlar. İşte hü-

Proteinlerimiz Yenilense de Yaşlanıyoruz!

Yapılarında meydana gelen hasar nedeniyle işlevselliklerini kaybeden proteinler, vücudumuzda var olan bir mekanizma ile tespit edilerek sağlıklı ve işlevsel olanlardan ayrılıyor. Doğru protein yıkımı hücrenin zarar görmemesi ve canlılığını sürdürebilmesi açısından büyük önem taşıyor. Hasar görmüş proteinlerin öncelikle bozulmuş üç boyutlu yapısını tekrar kazanması ya da başka bir deyişle tamiri sağlanıyor. Eğer hasar çok fazlaysa ya da koşullar proteinin tamiri için uygun değilse bu proteinlerin yıkımı gerçekleştiriliyor. Hücre içi proteinlerin bu döngüsünden lizozomal sistem ve ubiquitin-proteozom sistem sorumlu. Ancak her iki sistemin işlevlerinde de yaşlanmayla beraber kayıp ve azalmalar görülüyor. Dolayısıyla da işlevlerini düzgün olarak yerine getiremeyen hasarlı proteinler vücutta birikiyor. Örneğin beyinde biriktiklerinde aralarında Parkinson, Alzheimer ve sinir hücrelerinin bozunumu ile ilgili başka hastalıkların gelişmesi söz konusu oluyor.



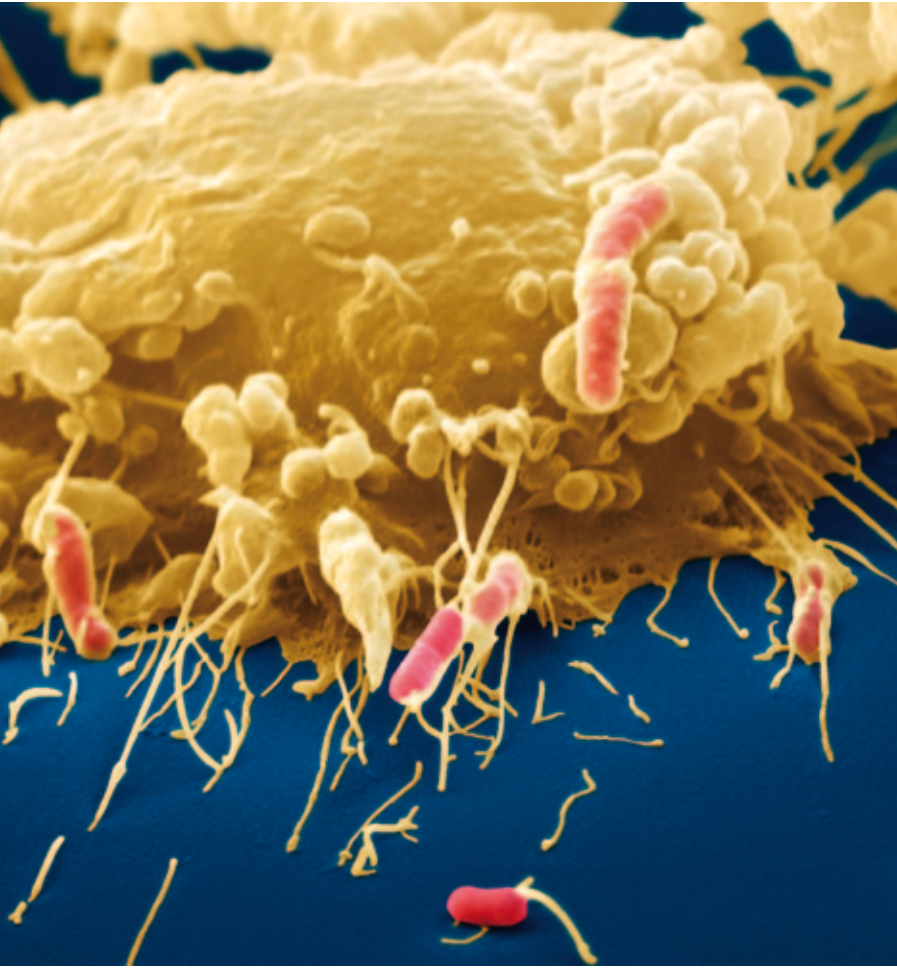
Thinkstock

relere bu yolla hasar veren serbest radikaller de yaşlanmanın nedenlerinden biri olarak gösteriliyor. Vücudumuzda serbest radikallerin oluşumunu ve zararlı etkilerini kontrol altında tutan antioksidan savunma sistemleri bulunuyor. Ancak serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla, serbest radikaller hücre zarlarının yapısının, proteinlerin işlevselliklerinin bozulmasına, DNA'nın hasar görmesine neden oluyorlar. Ayrıca üretildikleri organel olan mitokondriye verdikleri hasar arttıkça, mitokondri'nin verimi ve vücudumuzun enerji kaynağı olan ATP üretimi de düşüyor.

Hücrelerin normal yaşam döngüsü sırasında oksijen radikalleri, UV ve bazı zehirli etkenler nedeniyle DNA'da mutasyon, baz dizilimlerinde eksilme ya da değişiklik gibi hasarlar görülebiliyor. DNA'da meydana gelen hasarların genlerde, proteinlerde ve hücrelerde işlev bozukluklarına yol açtığı ve zamanla doku ve organların da hasar gördüğü düşünülüyor. Aslında hücrede DNA'da oluşan hasarı tespit edip gideren birçok enzim sistemi bulunuyor. Hasarın giderilmesi yani DNA'nın tamirinin ya da tamir edilebilme yeteneğinin yaşam süresiyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülüyor. Araştırmacılar ayrıca insan-

larda DNA tamiri sırasında oluşan kusurların kansere yatkınlıkta rol oynadığını belirtiyorlar. Eğer DNA tamir işlemi yaşa bağlı olarak azalıyorsa bu yaşlı kişilerde daha fazla kanser görülmesinin nedeni olabilir.

DNA hasarı ve bu hasarın giderilmesi konusunda çalışan gerontologlar bu konudaki pek çok karmaşıklıkla açıklığa kavuşturmaya çalışıyor. Tek bir organizmanın hücreleri arasında bile tamir hızında farklılıklar olduğunu söyleyen araştırmacılar, en verimli tamir işleminin yumurta ve sperm hücrelerinde olduğunu söylüyor. Asıl merak ise mitokondri DNA'sının tamir mekanizmasıyla ilgili. Mitokondri metabolizmada ve enerji üretiminde önemli rolü olan bir organel. Bilim insanları mitokondri DNA'sının, çekirdek DNA'sına göre daha fazla hasar görme ihtimalini gözönünde bulunduruyorlar. Bunun nedeninin mitokondride gerçekleşen metabolik tepkimeler sırasında çok miktarda üretilen serbest radikaller olabileceği düşünülüyor. Araştırmalarda da mitokondri DNA'sında oluşan hasarların yaşa bağlı olarak hızlı bir şekilde arttığı ve sonuç olarak hücrelerde enerji üretiminin zamanla azaldığı gösteriliyor. Bu değişikliklerin yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde büyük rolü olduğu belirtiliyor.



Vücudumuza giren virüsleri, yabancı bakteri ve maddeleri fagositoz yöntemiyle yok eden bağışıklık sisteminin önemli hücrelerinden makrofajlar, üzerindeki almaçlar sayesinde glikasyon tepkimleri sonucunda oluşan glikoza çapraz bağlı proteinleri tespit edebiliyor.

Bağışıklık ve Endokrin Kuramı

Bazı araştırmacılar yaşlanmaya bağlı olarak bazı hormonların düzeyinin azaldığını ve bağışıklık sisteminin zayıfladığını belirterek yaşlanma kuramlarına bağışıklık ve endokrin kuramını eklemişler.

Hormonlar özelleşmiş bir grup hücrenin oluşturduğu salgı bezleri tarafından üretilen ve vücudumuzun normal işleyişinde üreme, gelişme, metabolizma ve bağışıklık işlevlerinde önemli rolleri olan güçlü kimyasal maddeler. Bu salgı bezlerinden timus, tiroid, hipofiz, böbreküstü bezleri, yumurtalıklar, testisler vücudun ihtiyacı olduğunda çok çeşitli hormonlar salgılıyor.

Yaşlanmayla beraber testosteron ve östrojen gibi bazı hormonların üretiminde azalma gözleniyor. Örneğin pineal bez tarafından karanlıkta salgılanan ve serbest radikallerin olumsuz etkisini yok etme özelliğine sahip melatonin miktarının yaşlı kişilerde genç kişilerden daha az olduğu tespit edilmiş.

Bağışıklık sisteminin elemanlarından timus, bademcikler, kemik iliği, lenf sistemi gerontologların yakın geçmişte ilgisini çekmeye başlamış. Örneğin antijenlere ya da enfeksiyona sebep olan etkenlere kar-

Doğumda beklenen yaşam süresi (yaş)

Yıl	Türkiye		Dünya	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
1950-1955	42,0	45,2	45,2	48,0
1955-1960	46,5	49,7	48,1	50,9
1960-1965	50,3	54,0	51,0	53,7
1965-1970	52,4	56,4	54,6	57,6
1970-1975	55,0	59,2	56,6	59,8
1975-1980	57,5	61,7	58,3	62,0
1980-1985	59,0	63,2	59,7	63,7
1985-1990	61,0	65,3	61,2	65,2
1990-1995	64,0	68,5	61,9	66,2
1995-2000	66,6	71,2	63,0	67,4
2000-2005	68,5	73,3	64,2	68,6
2005-2010	69,4	74,3	65,4	69,8
2010-2015	70,3	75,2	66,7	71,1
2015-2020	71,3	76,1	67,9	72,3
2020-2025	72,3	77,1	68,9	73,4
2025-2030	73,2	78,0	69,9	74,4
2030-2035	74,0	78,8	70,8	75,4
2035-2040	74,7	79,6	71,7	76,3
2040-2045	75,4	80,2	72,5	77,1
2045-2050	76,1	80,9	73,3	77,9

şı antikor salgılamakla görevli T hücrelerinin geliştiği timus bezinin boyutunda kişinin yaşlanmasıyla birlikte küçülme gözlenmiş. T hücrelerinin sayısı yaşlı kişilerde aynı kalmış, fakat bazı T hücrelerinin çoğalma oranlarında ve işlevlerinde azalma tespit edilmiş. Ayrıca radyasyon, kemoterapi gibi stres koşullarında yıkılan T hücrelerinin yaşlılarda gençlerdekinden daha uzun zamanda yenilediği belirlenmiş.

Tüm bunlardan yola çıkılarak yaşlanmayla beraber bağışıklık sisteminde ve verdiği yanıtta görülen zayıflama nedeniyle yaşlı kişilerin enfeksiyonlara karşı daha duyarlı oldukları sonucuna varılmış.

Az Kalori ve Az Glikoz Uzun Yaşam mı Demek?

Beslenme ve egzersizin yaş ilerlerken meydana gelen değişimler üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülüyor. Örneğin kandaki yüksek seviyedeki yağ ve lipitler, kan şekeri ve insülin seviyesinin değişmesi, kilo artışı gibi, özellikle yaş ilerleyen kişilerde görülen yaygın değişimler. Bu nedenle bilim insanları beslenme ve egzersizin yaşlanma üzerine etkilerini keşfetmeye çalışıyor.

Bu çalışmalardan bazıları besinlerle alınan kalori miktarının azaltılması ve yaşam süresinin uzaması arasındaki ilişkiyi araştırıyor. Yapılan çalışmalarda besin ya da kalori kısıtlamasının laboratuvar farelerinin yaşam sürelerinin uzamasında rol oynadığı ve yaşlanma ile ilgili hastalıkların ortaya çıkma oranını düşürdüğü gösterilmiş. Hayvanlarda normalden % 30-40 daha az kalorili beslenmenin, fizyolojik sistemlerinde yaşlanmaya bağlı sorunların ortaya çıkmasında gecikme sağladığı tespit edilmiş. Kalori kısıtlamasının yaşla birlikte artış gösteren serbest radikal oluşumunu azalttığı, hücre bütünlüğünü arttırdığı ve antioksidan savunma sisteminin düzgün işlemini sağladığı ve böylece yaşam süresinin uzadığı düşünülüyor. Ancak kalori kısıtlamasının insanlar için de aynı etkiyi gösterip göstermediği araştırılıyor.



Thinkstock

Öte yandan vücutta enerji üretimi için gerekli olan glikoz, yaşlanmada diğer bir şüpheli. Proteinler yüksek glikoz konsantrasyonlarıyla karşılaştıklarında, glikoz bir enzimin aracılığına ihtiyaç duymadan proteinlere çapraz bağlanarak glikasyon denen tepkimeleri başlatıyor, bunların sonucunda proteinlerin işlevleri değişikliğe uğruyor. Yavaş ve karmaşık olan bu süreçte işlevleri bozulmuş proteinlerin hücrelerde birikmesiyle hücrelerin zarar görmesi söz konusu oluyor. Araştırmacılar glikasyon ve oksidasyon işlemlerinin birbirleriyle ilişkili olduklarını ve birbirlerinin oluşumunda hızlandırıcı etkileri olduğunu düşünüyor.

Çapraz bağlanma işleminin son ürünleri, dokulara sertlik kazandırıyor ve yaşlanmayla ilişkili olarak bozunmalarına neden olabiliyor. Örneğin bağ dokusunu oluşturan vücudumuzdaki yaygın proteinlerinden biri olan kolajene glikozun bağlanmasıyla (ki yaşın ilerlemesiyle bu eğilim artıyor) bu protein esnekliğini kaybediyor. Bu nedenle akciğerler, damarlar, tendonlar ve diğer dokularda sertleşme, damar sertliği, böbreklerin işlevinde azalma gibi sorunlar ortaya çıkıyor.

Vücudumuzda serbest radikallerle mücadele eden antioksidanlara benzer şekilde glikasyonla yaşanan makrofaj denilen bağışıklık sistemi hücreleri bulunuyor. Makrofajlar proteinlerin glikasyonu sonucunda ortaya çıkan son ürünleri yıkıyor. Yıkılan bu son ürünler kana karışarak böbreklere gidiyor, böbreklerde emilimleri gerçekleşiyor ve idrar yoluyla atılıyorlar. Ancak yaşlanmaya bağlı olarak böbreklerin işlevindeki azalma ve bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerinin daha az aktif hale gelmesi bu savunma sisteminin dezavantajını oluşturuyor. Araştırmacılar ayrıca çapraz bağlanmanın özellikle yaşlılıkta yaygın görülen kalp hastalıkları ve diyabetle ilişkili olduğunu düşünüyorlar.



Yaşlanmanın temel mekanizmalarıyla ilgili tartışmalar ve araştırmalar uzun bir süre daha devam edecek gibi görünüyor. Yaşlanma genetik programlamaya bağlı olsa da, fiziksel aşınma ve eskimeden kaynaklansa da ya da tüm suçlu oksijen olsa da şimdilik bu gerçekten kaçmamız mümkün görünmüyor. Belki ortalama ömürleri 150 yıldan fazla olan dev Galapagos kaplumbağalarının yaşam süreleriyle boy ölçüşmesek de ünlü ressam Pablo Picasso'nun 91 yaşına kadar resim yapmayı sürdürmesi, 87 yaşında hayata veda edene kadar matematiğe katkılarını sürdürmeye devam eden ünlü matematikçimiz Cahit Arf'ın "Bu sonsuzlukları tümevarımsal bir şekilde kavriyoruz ve kavradığımız zaman da o sonsuzluğu hissediyoruz. Ve bu bize mutluluk veriyor. Çünkü ölümü unutuyoruz. Herkes ölümsüz olduğu alanda çalışmak ister. Ben de matematikte kendimi ölümsüz hissettim..." sözleri yaşlanırken de yapabileceğimiz konusunda bize ilham verebilir.

Kaynaklar
<http://www.nia.nih.gov>
<http://esa.un.org/UNPP/p2k0data.asp>
 Yina, D., Chenb, K., "The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of

biochemical side-reactions", *Experimental Gerontology*, Cilt 40, s. 455-465, 2005.
 Vicente, M.M., Sovak, G., Cuervo, A.M., "Protein degradation and aging", *Experimental Gerontology*, Cilt 40, s. 622-633, 2005.

80 yaşın üzerindeki yaşlı nüfus

Yıl	Türkiye Dünya	
	%	%
1950	0,3	0,6
1955	0,3	0,6
1960	0,3	0,6
1965	0,2	0,7
1970	0,3	0,7
1975	0,3	0,8
1980	0,7	0,8
1985	0,7	0,9
1990	0,6	1,0
1995	0,6	1,1
2000	0,5	1,1
2005	0,6	1,3
2010	0,8	1,5
2015	1,0	1,7
2020	1,1	1,9
2025	1,2	2,0
2030	1,5	2,3
2035	1,9	2,8
2040	2,4	3,3
2045	3,0	3,8
2050	3,7	4,3



Thinkstock