

Yaşlılık Bir Hastalık mıdır?

Prof. Dr. Erdem Büyükbıngöl [İstinye Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Doç. Dr. Serdar Ceylaner [Genetik ve Nadir Hastalıklar Uzmanı



Her canlı yaşlanır. Çoğumuz; bu kaçınılmaz olayı yaşla birlikte artan bitkinlik, çeşitli ağrılar, isteksizlik ve nihayetinde belki de Alzheimer gibi yaşlanmaya bağlı gelişen rahatsızlıklarla karşı karşıya kaldığımızda fark ederiz.

Bu durumda yaşlanma bir hastalıktır diyebilir miyiz?

Bunun için öncelikle hastalığın tanımını genel bir yaklaşımla yapmamız gerekiyor. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO: World Health Organization) tanımına göre hastalık; fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak sağlıklı olmamak ve kendini sağlıklı

hissetmemek durumudur. Bu basit bir tanımdır ve hasta olmanın sağlıklı olmanın zıddı anlamına geldiğine işaret eder. Ancak hastalığın daha kapsamlı bir tanımını yapabilmek için biraz daha karmaşık durumları irdelememiz gerekebilir. Örneğin, genetik profilden kaynaklanan yaklaşımlar bizi çok farklı bir perspektife götürebilir. Nesilden nesile aktarılan ancak

henüz semptom göstermeyen, dolayısıyla da kişide bir rahatsızlık oluşturmeyen genetik farklılıkların da hastalık kategorisi içinde yer alıp almayacağı bir tartışma konusu olabilir. Bunların kendini zamanla göstermesi, yaşlanma ile ilişkilendirilebiliyor. Ayrıca insanlarda kemik erimesi (osteoporoz) olarak bilinen durum da yaşlanmanın kaçınılmaz bir süreci olarak tanımlanıyor. Yaşlanma ile belirginleşen bazı hastalıkların örneklerini çoğaltırsak özellikle nörolojik bozukluklar üzerinde durabiliriz. Örneğin, Alzheimer hastalığında beyin korteksinin kalınlaşmasının yaşlanmaya bağlı bir süreç olduğunu görüyoruz. Yine de beyin dâhil olmak üzere organlarımızın bir farklılaşma içerisine girmesini hastalık olarak ele almamız çok



doğru bir yaklaşım değildir. Bu durum en fazla bir hastalık etiyolojisinin başlangıcı olarak kabul edilebilir.

Diğer yandan, yaşlanma sürecini moleküler ve hücresel düzeyde neyin yönlendirdiğine dair yeni anlayışlara yol açan araştırmalar mevcut. Bunların bulguları göz önüne alındığında, yaşlanmak zorunda olmadığımız veya en azından süreci yavaşlatma yolunda moleküler düzeyde çalışmalar yapabileceğimiz sonucuna varabiliriz. Son yıllarda karşılaştığımız yaklaşımlar arasında, yaşlanmayı geriye doğru yönlendirmek de bulunuyor. Bu durumda, 80 yaşına gelmiş bir insanın (estetik ameliyat olmadan) 60 veya 40 yaşındaki görünüm ve performansına dönüşünün de mümkün olabileceği varsayılıyor.

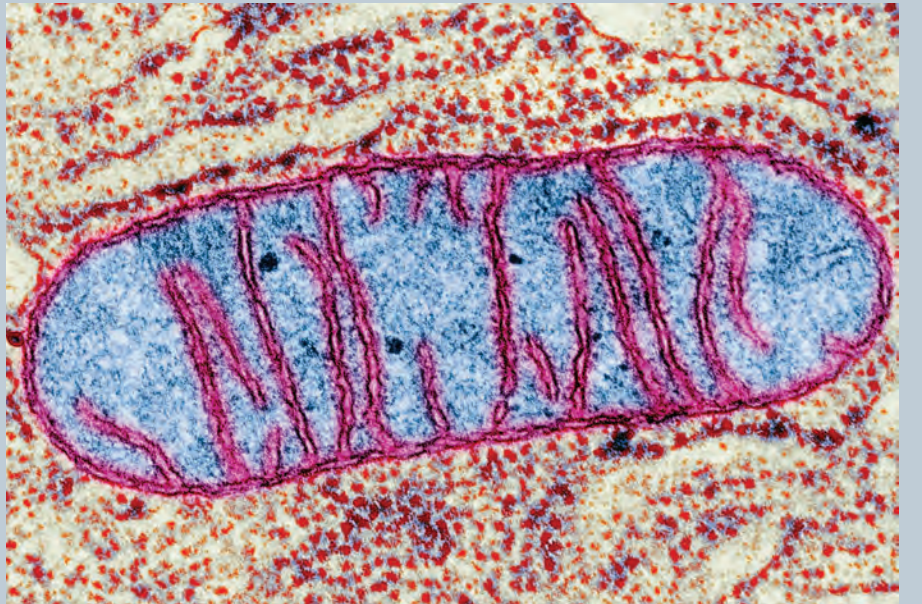
Şimdiye dek ortaya koyduklarımızla yaşlanmaya yönelik temelde iki ana yaklaşım olduğunu söyleyebiliriz. İlkinе göre, yaşlanma doğal bir süreçtir ve hastalık değildir. İkincisine göre ise bir hastalıktır. Bize göre ikinci durum biraz daha ağır basıyor çünkü öyle olmasa yaşlanmayı durdurmak ve/veya daha geç yaşlanmak için neden uğraş verelim ki? Buna rağmen birinci yaklaşım da asla yadsınamaz. Bu nedenle, yaşlanma süreçlerinin nasıl işlediğine biraz daha yakından bakmak faydalı olacaktır.

Mitokiondri Organeli Yaşlanma Sürecinin En Belirgin Hedefi

Mitokondrilerin hücre içindeki esas görevi enerji üretmektir. Vücudumuzdaki farklı dokuların enerji gereksinimlerine göre, bu dokularda yer alan hücrelerin mitokondri sayıları değişiklik gösterir. Örneğin, kas dokusunda çok sayıda mitokondri bulunmasına karşın karaciğerde ve böbrek dokusunda daha az mitokondri vardır. Özellikle nöronlar düzeyinde mitokondrinin önemi bu noktada karşımıza çıkar. Beyin ve bağırsak sisteminde yer alan nöronların enerji düzeylerindeki kayıplar, yaşlanmayı başlatan

mekanizmalar içinde başta gelir. Diğer taraftan, hücrelerimizde çekirdekteki DNA'dan kaynaklanan ve zamana bağlı olarak gelişen bir kısalma söz konusudur. Bazı özel enzimler, DNA uçlarını her iki taraftan bir makas gibi kesme işlevini üstlenirler; dolayısıyla DNA'nın kısalması da bir yaşlanma mekanizması olarak değerlendirilir.

Mitokondri tarafından üretilen enerji, adenozin trifosfat (ATP) formundadır çünkü fosfat bağı yüksek enerjili bir bağıdır ve hücre içindeki tüm biyokimyasal reaksiyonlar için enerji sağlayabilir. Bizim yaşam döngümüz açısından, mitokondri çok önemli bir göreve sahiptir. Dolayısıyla mitokondrilerin hem kendi yapılarında hem de içinde bulundukları hücresel yollarda herhangi bir bozukluğun



bulunması, o dokularda anormal semptomların oluşmasına yol açar. Özellikle beyinde ve/veya bağırsaklardaki nöronlarda oluşabilecek bu semptomatik değişimler, mitokondriyal işlev bozukluklarına bağlı olabilir ve hastalık olarak tanımlanabilecek durumlar ortaya çıkarabilir. Bu durumda, mitokondri, yaşlama sürecinin en belirgin hedefi olabilir. Yaşlanma etiyolojisi üzerine çalışan bilim insanları, mitokondri işlevlerini düzenleyen ve yaş alma sürecinde gerçekleşen homeostatik değişimleri ele alıyor.

Ayrıca, bilim insanları mitokondride bulunan işlevini yitirmiş yolaklar üzerinde çeşitli moleküler yapıların etkilerini de inceliyorlar. Yine de spesifik olarak mitokondriyi hedefleyen bir molekül henüz bulunmuyor. Mevcut araştırmalar, antioksidanlar ve redox-aktif moleküllerin yanı sıra apoptoz (hücresinin kendi kendini yok etmesi) ve otofaji (vücudun zarar görmüş hücrelerin yerine sağlıklı ve yeni hücreler koyarak gerçekleştirdiği bir temizlenme süreci) gibi mitokondriyal manipülasyon stratejilerine odaklanıyor. Bu durumda karşımıza çıkan sorun, mitokondriyal süreçleri hedefleyen bu moleküllerin klinik yararlılığını doğrulayabilecek in vivo (canlı) çalışmaların eksikliğidir.

Homeostatik Değişim Nedir?

Belli fizyolojik işlevlerin gerçekleşebilmesi ve hücre fonksiyonlarının birbirleriyle uyum içinde çalışabilmesi için hücrenin iç ortamının dengeli bir düzene sahip olması gerekir. Dış ortamdan kaynaklanan değişikliklere uyum sağlanmaması ve bu dengenin korunması için gerçekleşen değişikliklere homeostatik değişimler denir. Hücre yaşlandıkça bu potansiyelin gücü azalır ve hücre içi fizyolojik dengeler bozulur. Dolayısıyla hücre kendi dışında gelişen ve değişen durumlar karşısında savunmasız kalır.

Mitokondri, yaşlanma ya da yaş alma sürecinin en önemli elemanıdır. Bu süreçte mutlaka daha farklı mekanizmalar da rol oynar (örneğin, DNA ve histon protein kompleksinden oluşan kromatindeki meydana gelen kararsızlıklar gibi). Ancak mitokondri fonksiyonlarındaki azalmanın etkisi yadsınamayacak ölçüde önemlidir.

Yaşlanma sürecini etkileyen farklı mekanizmaların sinyal yolakları üzerine yoğunlaşan bilimsel araştırmalara rağmen bir hücrenin yaşlanma sürecine

girmesinde hangi mekanizma yolağının tam olarak etkin olduğu henüz anlaşılabilmemiş değil. Science dergisinde çok yeni yayımlanan bir çalışma, aynı genetik materyale sahip ve aynı ortamda bulunan hücrelerin bile çarpıcı şekilde farklı yaşlanma süreçlerinden geçtiğini ortaya koyuyor. Yaşlanmayı geciktirme ve/veya uzun ömürlü olma mekanizmalarının farklı ya da aynı ortamlardaki hücrelerin yaşlanma protokollerinde hangi mekanizmalarla etkin olabileceğini saptamak amacıyla yapılan bu çalışmada, mikroakışkanlar ve bilgisayar modelleme teknikleri kullanıldı. Çalışmanın bulgularına göre, kullanılan maya hücrelerinin yarısı hücre çekirdeğinin aşamalı fonksiyon kaybı ile yaşlanırken diğer yarısı ise hücre enerjisini üreten mitokondrilerdeki işlev bozukluğu yüzünden yaşlandı.

Araştırmacılar bu çalışmada hücrelerin yaşlanma kararını aldıkları süreci daha iyi anlayabilmek için çeşitli deneyler yapmışlar ve hangi yaşlanma yolağına yönelmeyi belirleyen moleküler süreçlerin sanki ev aletlerini kontrol eden moleküler devreler gibi çalıştıklarını saptamışlardır. Bu gelişmenin



Yaşlanma Tedavi Edilebilecek Bir Hastalık mı?

Harvard Üniversitesinden David Sinclair aslında yaşlanmanın tedavi edilebilecek bir hastalık olduğu fikrinin en açık sözlü savunucularındandır. Sinclair'in araştırmalarında üzerinde özellikle durduğu konular arasında değişen NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotid – her hücrede bulunan ve yaşlanmayla azalan bir koenzim) seviyelerine yanıt veren sirtuin proteinleri, protein değiştirici enzimler ve kromatinler, enerji metabolizması, mitokondri, öğrenme ve hafıza, nörodejenerasyon ve kanser lehine olan kalori kısıtlaması gibi başlıklar bulunuyor.

Sirtuin proteinleri, yaşam proteinleri olarak bilinir. Bu proteinleri uyarak aktifleştiren

sonucu olarak, yaşlanma algoritmasının bilgisayar ortamında modellenmesi araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla, “moleküler devrelerin” yeniden programlanarak sorumlu DNA yapısının değiştirilmesi için kullanılacak bilgisayar modellerinin simülasyonu gerçekleştirilmiş ve bu yolla yaşlanmanın nasıl bir manipülasyon ile optimal bir modele ulaştırılabileceği saptanmaya çalışılmıştır.

Yapılan simülasyonlar ve yaşlanma optimizasyon çalışmaları, araştırmacıların ilginç bulgular elde etmesi ile

sonuçlandı. Buna göre, biraz daha açık olarak belirlenen yeni bir yaşlanma rotası ile ömrü çarpıcı bir şekilde uzatmak mümkün.

Bilgisayar ortamında yapılan simülasyon modelleme çalışmaları ile insan yaşlanmasının az da olsa geciktirilebileceği olasılıklar gösteriliyor. Elde edilen bulguların sonucunda, gen terapisi ve/veya tasarlanmış yeni kimyasal moleküllerin uygulanmasıyla yaşlanma süreçlerinin iyileştirilmesi olasılıkları artıyor.

moleküller de yaşlanmayı etkileyen mekanizmaları yavaşlatır. Örneğin, resveratrol molekülü, bu proteinleri uyaran bir kimyasaldır ve siyah üzüm çekirdeğinde (Not: Yerken çok iyi çiğnemeye dikkat ediniz.); elma, yaban mersini, dut, yer fıstığı, Antep fıstığı ve ahududu gibi meyvelerde bulunur. Ancak resveratrol molekülünün biyolojik etkilerinin geniş kapsamlı ve tartışmalı olmasının yanı sıra stabilitesinin de düşük olması, özellikle yaşlanma sürecindeki etkilerine temkinli yaklaşılması gerektiğini gösterir.

Son yıllarda bilim insanlarının ilgisini özellikle çeken iki endojen molekül bulunuyor. Bunlardan birincisi, yukarıda sadece adından söz ettiğimiz NAD+, diğeri de birazdan bahsedeceğimiz alfa-ketoglutarat molekülüdür.

NAD+, oldukça önemli fonksiyonlara sahip bir koenzimdir. NAD+ molekülünün tüm işlevlerini burada ayrıntılarıyla anlatmak imkânsız ancak bu yazı kapsamında özellikle hücre içindeki dengenin korunmasına (NAD+ homeostazi) katkısından söz etmek gerekir. NAD+ homeostazının etkisini kaybetmesi, özellikle yaşlanmaya bağlı hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu yüzden genel anlamda düşük NAD+ düzeyleri, bazı sağlık sorunlarının göstergesi gibi değerlendirilir. Dolayısıyla, gün geçtikçe artan sayıda bilim insanı, yaşlanmaya

yönelik iyileştirmeler başta olmak üzere çeşitli tedaviler için bu moleküle odaklanmaya başladı. NAD+ metabolizmasının düzenlenmesi, özellikle yenilikçi ilaç adayı moleküllerin keşfine yönelik bir hedef olarak ele alınmaya başlandı.

Yaşlanma konusunda dikkat çeken bir diğer molekül ise alfa-ketoglutarat (AKG) metabolitidir. Metabolizma ile yaşlanma arasında güçlü bir bağ vardır. AKG metaboliti önemli biyokimyasal döngülerden biri olan trikarboksilik asit içinde yer alır. Bu yüzden başta açlık olmak üzere, egzersiz ve yaşlanma ile değişim gösterir. AKG'nin enflamasyona yol açan sitokin düzeylerinde de azalmaya neden olduğu ve sağlık üzerinde olumlu etkileriyle yaşlanmayı yavaşlattığı ortaya konulmuştur.

Bu arada, Japon hücre biyoloğu Yoshinori Ohsumi, hücrelerin kendi kendini sindirmesi olarak bilinen otofaji ile ilgili çalışmaları ile 2016 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü aldı. Ohsumi, aç kalmanın otofajiyi tetiklediğini ve böylece hücre yenilenmesini sağlayarak yaşlanma sürecini yavaşlattığını keşfetti.

Serbest oksijen radikalleri (ROS: reactive oxygen species), vücudumuzda en fazla mitokondride oluşur. Enerji molekülü olan ATP'nin sentezi sırasında, redüksiyon oksidasyonu

(redoks) reaksiyonları nedeniyle, sürekli olarak elektron transferi gerçekleşir ve bol miktarda ROS oluşur. ROS vücudumuzda başta DNA olmak üzere diğer makromoleküllere saldırınca onların yapısını bozar ve bu hücrelerin farklılaşmasına yol açabilir. Bu yüzden, yaşlanma mekanizmaları üzerinde çalışan bilim insanları için mitokondri, en önemli hedeftir.

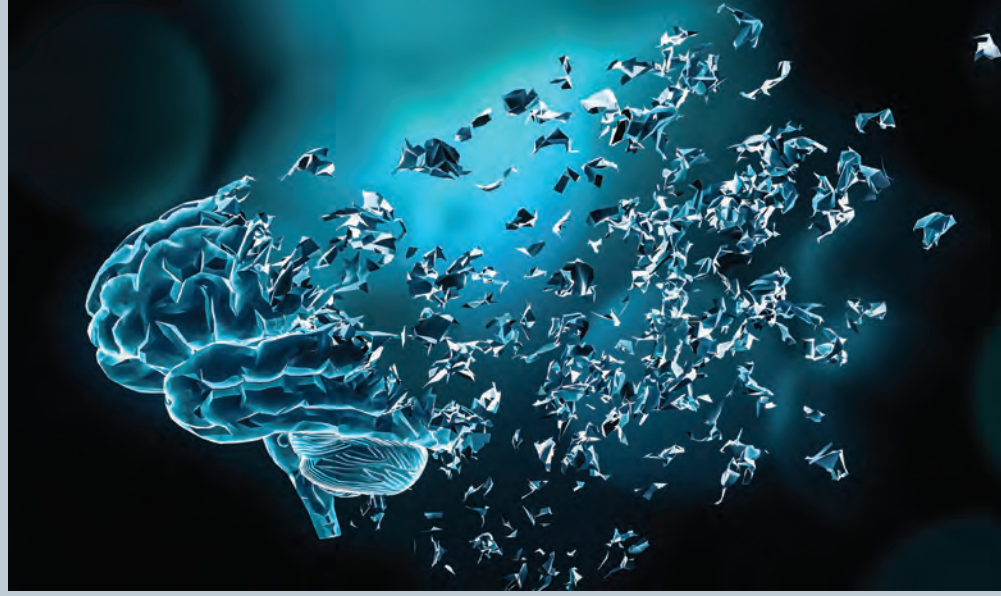
Yaşlanmada en önemli faktörlerden biri de çeşitli organlarda oluşan enflamasyondur. Özellikle enflamasyonu gidermeye





yönelik çalışmaların yapılması ve mitokondriyal ROS üretiminin dokulara zarar vermesinin önlenmesi yoluyla yaşlanma sürecinin giderek yavaşlatılması hedefleniyor.

Bir insanın genetik yapısındaki kalıtsal faktörler o insanın ilerleyen yaşlarındaki organlar gelişimini ve değişimini etkiler. Bunun haricinde bir de epigenetik adı verilen ve kişinin bulunduğu ortama uyum sağlamasıyla genetik profilindeki değişimleri içeren bir yapılanma söz konusudur. Örneğin, yapılan bir çalışmada,



kişinin biyolojik yaşının, epigenetik saat tarafından ölçüldüğü ve bunun sonucunda da kronolojik yaşının gerisinde veya ilerisinde bulunabileceği belirlendi. Bu nedenle “epigenom”un hücresel bazda bir senfoni gibi, yani en küçüğünden en büyüğüne kadar her bir bileşenin kendi müziğini çaldığı ancak her bir sesin birbiriyle uyumlu şekilde hücresel döngüyü belirlediği bir düzende işlediğini söyleyebiliriz.

Dünya çapında ortalama yaşamın 30 yıldan fazla uzaması, yaşlı popülasyonunun artmasıyla sonuçlandı. Hatta sağlık koşullarının iyileşmesi, orta yaş ve yaşlı tanımlarını bile değiştirdi. Yaşlılık şu an kanıksadığımız doğal bir süreç olduğu için onu tam anlamıyla bir hastalık olarak değerlendirmiyoruz. Ancak öte yandan da yaşlılığı karşısında mücadele edilecek bir olgu olarak görüyoruz.

Yaşlanma Olgusuyla Mücadele

Yaşlılıkla mücadelenin iki ayağı var. Bunlardan ilki, kişisel mücadeledir. Bunun için hem hareketli bir yaşam sürmek hem de sosyal anlamda aktif olmak önemlidir. Örneğin, yaşlanma ile ilişkilendirilen Alzheimer hastalığı, “yalnızlığı seven” olarak bilinir. Bu nedenle, hastaların mümkün olabildiğince sosyal iletişimde bulunması, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak açısından önemlidir.

Yaşlılıkla mücadelenin ikinci ayağı ise tıbbi mücadeledir. Tıbbi alandaki mücadele tüm bilimlerin desteği ile ilerler. Bu yüzden yaşlılık ve hastalıkların detaylarını ortaya koyan bilimsel araştırmalar, konu

ile ilgili çözümleri önümüze giderek daha güçlü bir şekilde koyabilecek potansiyele sahiptir. Ancak yaşlanma bir şekilde geciktirilebilse de yaş ilerledikçe dokularımızın yenilenme yeteneği kaybolur çünkü genlerimiz bu şekilde programlanmıştır. İronik olarak bu yenilenme yeteneğindeki azalma, bizi ölüme götürerek toplumun yeni doğanlar ile yenilenmesine imkân tanır.



Telomer bölgelerimizdeki sayaç, her bir hücre bölünmesinden sonra kısalarak geriye kalan yenilenme hakkımızda bir kademe daha azalmaya neden olur. Bunun önüne geçmek için telomerazlara müdahale ettiğimizde ise biyolojik mekanizmalarımız bizleri başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıklarla cezalandırır. Bunun anlamı, doğanın büyük dengesine yapılan her müdahale ve bütünü düşünmeden yapılan uygulamalar çok daha kötü

sonuçlar doğurabilir. Aslında tüm bunlar gideceğimiz bilimsel yolun çok uzun süreceğini gösteriyor.

Yaşlanmada bağışıklık sistemimiz, otoimmün değişimler ve immün onarım, timüs bezindeki rejenerasyon ve insülin mekanizmaları da rol oynar. Aslında mitokondrinin yaşlanma sürecindeki önemi bilinmekle birlikte, oynadığı rolün tam olarak anlaşılamamasının getirdiği boşluklar bulunuyor. Yaşlılık

bir hastalık ise bunun mutlaka tedavi edilmesine yönelik çalışmalar yürütülecektir. Genelde tüm insanlar sürekli olarak genç görünmeyi, geç yaşlanmayı ve yaşları arttıkça hem görünümündeki farklılaşmayı azaltmayı hem de organ bazında eski sağlıklarına geri dönmeyi arzu ederler. Kronolojik yaşımızı değiştiremeyecek olsak da yakın gelecekte biyolojik yaşımıza ilaç molekülleriyle müdahale etmemiz mümkün olabilir. ■

Kaynaklar

- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.*, 843:1-129, 1994.
- Dai H, Sinclair D.A, Ellis J.L, Steegborn C., Sirtuin activators and inhibitors: Promises, achievements, and challenges. *Pharmacol Ther.*, pii: S0163-7258(18)30052-4, 2018.
- Feser J, Tyler J., Chromatin structure as a mediator of aging, *FEBS Letts*, 585: 2041-2048, 2011.
- Gregory M. Fahy Robert T. Brooke James P. Watson Zinaida Good Shreyas S. Vasanawala Holden Maecker Michael D. Leipold David T. S. Lin Michael S. Kobor Steve Horvath, Reversal of epigenetic aging and immunosenescence trends in humans, *Aging Cell*, 18(6): e13028, 2019.
- Horvath, S., Raj, K., DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing, *Nat. Rev. Genet.*, 19(6): 371-34, 2018.
- Li Y, Jiang Y, Paxman J, O’Laughlin R, Klepin S, Zhu Y, Pillus L, Tsimring L.S, Hasty J, Hao N, *Science*, 369: 325-329, 2020.
- Liochev, S. I., Reactive oxygen species and the free radical theory of aging, *Free Radic Biol Med*, 60: 1-4, 2013.
- Mendelsohn, A.R., Larrick, J.W., The NAD+/PARP1/SIRT1 axis in aging. *Rejuvenation Res.* 20, 244–247, 2017.
- Sarubbo F, Esteban S, Miralles A, Moranta D., Effects of Resveratrol and other Polyphenols on Sirt1: Relevance to Brain Function During Aging, *Curr Neuropharmacol*, 16(2):126-136, 2018.
- Shahmirzadi, Asadi et al., Alpha-Ketoglutarate, an Endogenous Metabolite, Extends Lifespan and Compresses Morbidity in Aging Mice, *Cell Metabolism* 32: 447–456, 2020.