

Aygül DEMİROL<sup>1</sup>  
Gürkan BOZDAĞ<sup>2</sup>  
Cavit KART<sup>2</sup>  
Timur GÜRGAN<sup>1,2</sup>

#### İletişim (Correspondance)

Timur GÜRGAN  
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları  
ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA  
Tif: 0312 305 18 00  
e-mail: tgurgan@gurganclinic.com

Geliş Tarihi: 07/02/2006  
(Received)

Kabul Tarihi: 21/02/2006  
(Accepted)

<sup>1</sup> CLINIC, Kadın Sağlığı, İnfertilite ve Tüp Bebek  
Merkezi ANKARA

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA



## DERLEME

# YAŞLANMA FİZYOLOJİSİ VE OLASI TEORİLER

## Öz

Yaşlanma ve ölümü engelleme konularındaki çalışmalar her zaman insanoğlunun ilgisini çekmiş ve bu uğurda birçok çalışmaya imza atmasına sebep olmuştur. Bütün bunların sonucunda, ilerleyen tıp imkanları dahilinde beklenen insan ömrü hem kadında hem de erkeklerde belirgin olarak uzamıştır. Bütün bunlara rağmen mevcut yaşam beklentisini yeterli görmeyen insanoğlu, yaşlanmanın ve bu sürecin sonunda meydana gelecek olan ölümün sebeplerini, fizyolojisini ve olabilecek alternatif tedavi biçimlerini anlamaya girişmiştir. Bu derlemede, gerek tarihi gerekse de güncel bilgilerimiz ışığında yaşlılığı önlemek yolunda mutlaka kavranması gereken sebepler ve fizyolojik değişiklikler tartışılmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Yaşlanma, Anti-yaşlanma, Ölüm, Hücre ölümü.



## REVIEW ARTICLE

# PHYSIOLOGY AND RELATED THEORIES OF AGEING

## ABSTRACT

All the studies, discussions and findings in order to prevent ageing or final death have to draw attention for a long time. Due to numerous studies related with ageing and its physiology, the expected life-span of human have to be significantly prolonged for both male and female species. However, due to the human nature that did not found the reached level sufficient, a great occupation realized to discover the physiology and alternative therapy strategies to quit the progression of ageing and the death. In this manuscript, the possible causes, theories and physiologic changes related with etiology of ageing which have to be understood in order to quit the process, have been discussed under old and recent literature.

**Key words:** Ageing, Death, Death, Apoptosis.



## GİRİŞ

Son yüzyıla kadar yaşlanma konusu bilimsel bir ilgi odağı değil iken 21. yüzyıla birlikte yaşlı popülasyonun genel nüfus içindeki payı önemli sağlık konularından birisi haline gelmiştir. Daha önceleri birçok insan zaten uzun yıllar yaşayamadan genç yaşta ölmekteyken, antibiotiklerin ve aşının bulunması gibi 20. yüzyıldaki gelişmelerle birlikte, özellikle orta üst tabakadaki insanların atalarına göre daha iyi yaşam koşullarına ulaşması uzun yaşama düşüncesini de uyandırmıştır. Bu gelişmeler popülasyonun 4 hatta 5. dekatın ötesinde bir yaşam süresine atlamasına neden olmuştur. Bu büyük sıçrama mevcut yaşlanma konusunu ve bu dönemdeki yaşam kalitesini büyük bir ilgi odağı haline getirmiştir. Bunun yanında, iç hastalıkları ve yaşlanma arasındaki ilişki, bunları ortak bir kimlik altında kaynatırma eğilimini de doğurmuştur. Bu yüzden bazı “anti-aging” konusuyla ilgilenen klinisyenler yaşlanmayı bir hastalık olarak kabul etmişler ve tedavi etme ya da en azından değişik tedavi modaliteleri ile semptomları azaltma çabası içerisinde olmuşlardır. Bu yaklaşımların rasyonalitesini anlayabilmek için, öncelikle yaşlanmanın bazı biyolojik temellerini ortaya koymak uygun olacaktır.

## YAŞLANMANIN OLASI TEMELLERİ

Öncelikle yaşlanmanın sabit kronolojik bir süreç olmadığıni anlamak önemlidir. Bütün çok hücreli organizmalar yaşam süreçleri boyunca bazı dejeneratif değişiklikler geçirirler. İnsan anatomisi ve fizyolojisindeki bu zaman bağımlı dejenerasyonlar bazılarınca ‘tithonusism’ olarak adlandırılmıştır (Tithonus’un kaderinin ötesi, Aurora’nın ölümcül aşkı, şafak tanrıçası) (1). Mitoloji’de Aurora, sevgilisi Tithonus’un bir gün öleceği korkusuna kapılınca babası Zeus’tan onu ölümsüz yapmasını ister. Fakat bu isteğini ifade ederken onu genç bir şekilde ölümsüz yapmasını istemeyi unutturur ve Tithonus zamanla yaşlanır; zayıflar ve iyice güçten düşer. Bu duruma zamanla sinirlenen Aurora onu bir çekirgeye dönüştürür ve kalenin uzak bir odasında kendinden uzakta yaşamasına izin verir. Bu yüzden bu terim yaşlanmanın özünü tanımlar. Pek çok tür benzer bir süreç içerisinde yaşlanırlar. Sürecin aşamaları ise farklılıklar gösterir. Bu durum yaşlanmanın temel mekanizmasını anlamamız açısından bizim için bir ipucu olabilir ve yaşa bağlı farklılaşmayı anlamamıza yarayacak kanıtlar verebilir.

Yıllar boyunca neden çok hücreli organizmaların farklı yaşlanma hızlarına sahip olduğuna dair pek çok teori öne sürülmüştür. Belki de en çok kabul görenlerden bir tanesi vücut büyüklüğü ve metabolik hızla ters orantılı olan bir yaşlanma sürecini öngören düşüncedir. Buna dayanarak kitle olarak büyük organizmaların ya da metabolik hızları yüksek olan orga-

nizmaların genellikle kitle olarak küçük ya da metabolik hızları düşük olan organizmalara göre daha kısa süreli yaşadıkları tahmin edilmiştir.

## YAŞLANMA TEORİLERİ

Yaşam sürelerindeki farklılık ilgi çekici olmasına rağmen yaşlanma teorilerinin çoğu tür spesifik yaşlanma oranlarından çok mortalitenin açıklanmasına odaklanmıştır. Bununla beraber çoğu teorinin ana zayıflığı evrensel olarak uygulanamaması ve yaşlanmanın neden sonuç ilişkisinin ayrılmasında yararlı bir yaklaşım sağlayamamasıdır. Yine de yaşlanma sürecindeki genel bilgileri artıran gerontolojideki araştırma çalışmalarının dizaynında bir dereceye kadar yararlıdırlar.

### Aşınma ve Yıpranma

Yaşlanma fenomenini açıklamaya çalışan çok sayıda teoriler hem stokastik veya aşınma ve yıpranma süreçlerini hem de programlanmış olayları içeren iki ana sınıfta gruplanabilirler. İlk kategorideki bazı örnekler yaşlanmayı negatif faktörlerin etkisine bağlayan teorileri içerir. Bu negatif faktörler örneğin;

1. Serbest radikaller;
2. Metabolik hatalı sonuçlar;
3. DNA hasarı;
4. Glikolizasyon veya çapraz bağlanma;

Vücut yaşlanırken, oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının vücudu etkileyebilecek birçok disfonksiyonel değişikliğe yol açabileceği hipotezine dayanan serbest radikal teorisi muhtemelen en popüler stokastik yaşlanma modelidir. Serbest radikaller oldukça reaktif olduklarından ve normalde hücrel metabolizma sırasında üretildiklerinden dolayı hipotetik olarak zaman içinde birikip hücrel fonksiyonlarda hatalara neden olabilirler. DNA bölünmesi gibi kesme reaksiyonlarının, mutasyonların ve kovalent bağ oluşumu gibi eklenme reaksiyonları yoluyla böyle hatalar meydana gelir. Son etkinin önemi, serbest radikallerle uyarılan peroksidasyonun birçok proteine kovalent olarak bağlanarak onların fonksiyonlarını değiştiren ve onları antijenik hale getiren molondialdehit oluşumuna yol açmasıdır (2, 3). Bu kimyasal etkilerin organizmanın yaşlanmasında pratikte ilgisi olabilir çünkü, deneysel olarak artmış konsantrasyonlardaki serbest radikaller lipofuskini artırır ve *Drosophila spp.*’nin yaşam sürelerini kısaltır (4). Serbest radikaller ayrıca sıklıkla yaşlanmaya eşlik eden ateroskleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve immün yetersizlikler gibi intrinsek hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde de yer almaktadırlar (5). Tersine, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidantların yüksek konsantrasyonlarının uzun ömürlü meyva sineklerinin dokularında bu-



lunmasına ek olarak vitamin E ve B-karotenin yüksek seviyelerinin artmış ömür süresiyle birlikte ilişkisi de bulunmuştur (6).

Hatalı sonuç teorisi gen transkripsiyonundaki ve translasyonundaki hataların sonucu olarak yaşlanma sırasında fonksiyonel olmayan proteinlerin birikimi varsayımına dayanmaktadır (7). Bu hataların sıklığı hücre ölümlüyle sonuçlanan felaket eşliğine ulaşılan dek zaman içinde giderek artmaktadır.

Benzer teori kademeli olarak genden organizmaya arızaların hiyerarşisine neden olan hem DNA dizisi kırılması, kovalent modifikasyonlar, kromozomal yeniden düzenlenmeler ve serbest radikaller gibi intrinsek faktörlerin hem de iyonize radyasyon mutajenler, gibi ekstrinsek faktörlerin sonucunda DNA hasarını gerektirir. Bu teori kısmen uzun ömürlü türlerden elde edilen hücre kültürlerinde ultraviolenin neden olduğu fibroblast DNA hasarının tamirinin kısa ömürlü türlerden elde edilenlere göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (8). Ek olarak, yaşla ilişkili, üssel artan hasar ve mitokondrial DNA'daki mutasyonlar intrinsek hastalıklar ile ilişkilidir (9). Erken yaşlanmaya benzerlikleri olan hastalık Werner's sendromlu hastalarda spesifik enzim tamir sistemlerinde hatalar vardır (10).

Glikolizasyon veya çapraz bağlanma teorisi dehidratasyon ve proteinin glukozla enzimatik olmayan birleşmesinin kollojenin sertleşmesi, arterlerin sertleşmesi, katarakt, sinir fonksiyonu kaybı ve böbrek etkinliğinin azalması gibi yaşla ilişkili yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabileceğini öne sürer (10, 11). Glukoz ek olarak DNA ile etkileşir, bu reaksiyon gen fonksiyonlarını değiştirme potansiyelindedir. Klinik olarak yüksek kan şekeri düzeyleri olan diabetik hastalar kısalmış hayat ve yaşlanmanın patofizyolojik değişikliklerine benzer komplikasyonları tecrübe ederler.

Aşınma ve yıpranma teorileri yaşlanmanın bazı disfonksiyonel değişikliklerinin nasıl meydana geldiğini tatminkar şekilde açıklıyor gözükmesine rağmen bunlardan hiçbiri tam olarak yaşlılığın esas nedeninin kriterlerini sağlayan genel süreçleri tanımlayamaz. Örneğin; deneysel hayvanlarda antioksidanların yaşam süresini uzattığını rapor eden ilk çalışmalar desteklenmemiştir (12). Bundan başka diyetle artmış antioksidan alınımının kanser riskini azalttığını ön gören epidemiyolojik çalışmalar olmasına rağmen daha sonra yapılan randomize klinik çalışmalarda tedavi edici seviyelerdeki antioksidanların kanser riskini azalttığını veya temel olarak yaşlanma sürecini etkilediğini gösterir kanıt görülemedi (13). Benzer olarak, hatalı sonuç veya DNA hasarı teorilerini test eden deneylerin sonuçları yaşlanmanın nedenlerine yönelik olarak bu tür olayların belirgin rollerini desteklememiştir (10).

Glikolizasyon her ne kadar yaşla ilişkili bazı hastalıklarla bağlantılı olsa da, tam rolü günümüzde net olarak bilinme-

mektedir. Muhtemelen, yaşlanmanın altında yatan nedeni olarak aşınma ve yıpranma ile ilgili olarak tanımlamada en temel problem stokastik süreçleri oluşturan olayların rastgele meydana gelmesidir. Böylece organizma yaşlandıkça meydana gelen hataların dağılımındaki son derece geniş varyasyonlar mantıksal olarak tahmin edilebilir ve eğer bunların birikimi uzun yaşamı tayin ediyorsa o zaman tür spesifik yaşam ömrünün ve yaşla ilişkili morbidite paternlerinin bu bakımdan kesin olmaması önemli bir sorundur. Bu kesinliğin açıklanmasında daha mantıksal açıklama yaşlanma mekanizmasının (mekanizmalarının) belirleyici olduğu ve tüm çok hücreli organizmaların yaşlılığının altında evrensel bir süreç olduğudur. Bununla beraber bu öneriye yapılan majör inkar mortalite için bu mekanizmaların Darwinci gelişim prensiplerine uygun olarak mantıken seçilemeyeceğinden, korunamayacağından ve dağıtılamayacağından belirleyici olmadığıdır. Özellikler kişilerin ölmesi için değil onların sağ kalması için seçilir ve bu prensip mantıksal olarak organizmal mortalitenin genel mekanizmalarına katılmalıdır. Bu açık paradoksu daha detaylı olarak düşünmeden önce yaşlanmanın programlı teorilerinin gözden geçirilmesinde fayda vardır.

### Programlanmış Yaşlanma

Aşınma ve yıpranma teorisine benzer şekilde mortalite için birçok belirleyici mekanizma son birkaç on yılda ortaya çıkmıştır. Ana mekanizmalar;

1. Sınırlı hücre bölünmesi
2. İmmün disfonksiyon
3. Nöroendokrin disregülasyon

Sınırlı hücre bölünmesinin yaşlanma teorisi Hayflick ve Moorhead'in kültür ortamındaki insan fibroblastlarının sınırsız bölünmediğini gösterdikleri orjinal gözlemlerine dayanır. Yani hücre ölmeye önce limitli sayıda bölünme meydana gelmektedir. Bundan başka normal yetişkin hücrelerinden veya hızlanmış yaşlanma ile karakterize genetik sendromu olan genç kişilerden alınanlar, fetal dokulardan alınanlara oranla sürekli olarak daha az büyüme potansiyeli göstermektedirler (14). Hücre kültürlerinin büyüme potansiyeli ve türlerin maksimum yaşam süresinin nereden köken aldığı ile pozitif olarak ilişkili olduğu gerçeğine dayanılarak hücre bölünmesinin yaşam süresi ile ilişkili olduğu önerilmiştir (15). Bu farklılık şu an için her replikasyon döngüsünde yaklaşık olarak 50-200 baz çiftinde meydana gelen telomeraz kısalmasına bağlanmaktadır. Böylece yaşam süresi ile hücre bölünmesi arasındaki bağlantılı ilişki bazı araştırmacılar tarafından yaşlanmanın telomeraz tarafından düzenlenen hücre yaşam süresiyle programlandığının önerilmesine yol açmıştır (10). Bu teori yaşlanmayı bireysel hücre difonksiyonuna bağlarken diğerleri yaşlılığın yük-



sek seviye, integre sistemik fonksiyonların progresif kaybının sonucu olduğunu önermişlerdir. Bunlardan en popüler iki tanesi immün sistem ve nöroendokrin sistemin fonksiyonel bozulmasını içerir.

İmmün teoride gösterilen timus bezinin involusyonu ve T hücre aracılı cevabın bozulmasını içeren immün gözetimdeki iyi belgelenmiş, nitelik ve nicelikteki kademeli azalma yaşlanma sürecinde pacemaker olarak davranıyor olabilir (10). Bu görüş azalmış immün sistem aktivitesi yaşlanma sürecinde meydana gelen postmenopozal osteoporoz gibi intrensek hastalıkların sıklığındaki artışı en azından kısmen açıklamasına dayanır. Böylece immün sistemin progresif disfonksiyonuyla vücudun korunmasının azalması kesinlikle yaşlanma hastalıklarına katkıda bulunur. Bununla beraber daha fazla temel ve genel olaylara bağlı olmamasına rağmen immün fonksiyon kaybının yaşlanmanın primer nedensel mekanizması olarak meydana gelmesinin anlaşılması zordur. Muhtemelen azalan immün gözetim yaşlılarda morbiditeye ve mortaliteye katkıda bulunan nedenden çok önemli bir sonuçtur.

Programlanmış yaşlanma görüşüne dayanan diğer teori nöral ve endokrin homeostazın bozulmasına odaklanmıştır. Aslında bu görüş reproduktif yaşam sonrasında tüm organizmalardaki canlılık ve sağlığın progresif azalmasını düzenleyen ve yaşlanma ile meydana gelen immün sistemi içeren iç düzeyin erozyonunun açıklanmasını sağlar. Nöroendokrin teorisinin varsayımı, beyindeki biyolojik saatlerin multikomponentli iç fonksiyonları dış çevresel ipuçları ile uygun zamanlanmış hormonal sinyaller yoluyla koordine etmesidir. Tamamı değil ama bir çok biyolojik fonksiyon günler, haftalar, aylar, hatta yıllar aralığında aktivitenin pikleri ve en düşük noktaları olarak tanımlanan kronogramlar olarak karakterize döngülerde meydana gelir. Cinsel olgunluğun ötesindeki zamanın geçişiyle bu olaylar ya amaçlı ya da progresif fizyolojik bozulmaya, sonradan morbidite ve mortaliteye neden olacak hatalı yanlış sinyaller yoluyla bozulur (5). Yaşlanma sırasında zamansal sıranın kaybıyla ilgili kanıtlar bu sürecin belkide yaşlılığın fizyolojik azalması için benzer altta yatan yardımcıları olduğunu düşündürür. İntegratif fonksiyonlar sinir ve endokrin sistemlerle kontrol edildiğinden bu süreçler için reproduksiyon sonrası değişikliklerin çalışılması yaşlanmanın mekanizmasının ve tedavisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Biyolojik saatlerin nöroendokrin fonksiyonlarla ilişkili olduğu büyük oranda pineal bez, onun salgıladığı melatonin hormonu ve onların biyolojik ritimlerle olan ilişkisi araştırılan çalışmalardan türetilmiştir. Pineal bez dış fotik girdiler ve çift hipotalamik suprakiazmatik nükleusta yer alan iç siklus jenaratörü ile iletilen sempatik girdiler yoluyla direk olarak sinir sistemine bağlıdır. Muhtemelen nöral sinyaller melatoninin hedef hücreler üzerindeki etkileri yoluyla hümorale zamanlayıcı

cı mesajlara dönüştürülürler (16). İç ritimin sürdürülmesi için melatonin verilmesinin etkisi araştırılmıştır ve kıtalar arası yolculukla ilişkili "jet lag" in olduğu kadar belirli psikolojik ve davranışsal hastalıkların tedavisinde etkili olarak kullanılmıştır. *Zeitgeber* varsayımına ek olarak, melatonin antioksidanttır ve bundan başka yaşla ilişkili olarak bu hormonun pineal bezde üretiminin ve sekresyonunun azalması organizmanın yaşlanmasında önemli bir faktör olabilir. Pineal fonksiyonun reproduksiyon sonrasında azaldığına yönelik kanıtlar onun metaboliti olan 6-sülfoksimeselatoninin atılımının yaşlı hayvanlarda belirgin olarak azaldığı gerçeğine dayanmaktadır. Yaşlanmanın nedensel faktörü olarak hormon eksikliği hipotezini desteklemek için melatonin replasmanı araştırılmıştır. Bununla beraber belirgin yaşlanma önleyici olarak melatoninin başarısını gösteren kanıtlar azdır. Nöroendokrin sistemdeki zamansal yapıların bozulması, (özellikle kadın reproduktif sisteminde kolaylıkla tanınması) yaşla ilişkili fizyolojik sıhhatin bozulmasının tedavisinde ve altta yatan nedene yönelik ipuçlarını sağlayabilmek açısından önemlidir. Bundan dolayı birçok araştırmacı arasında yaşlanmaya eşlik eden ve nasıl meydana geldiklerine dair altta yatan kesin mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacak menopozun çalışılması için fikir birliği vardır. Özellikle eşlik eden patoloji olmaksızın kadınlarda reproduktif döngünün kesilmesi, saf yaşlanma örneği olarak düşünülecek bir mevzudur. Bu örnek bu yazının odağı ile ilişkili olarak daha ayrıntılı olarak aşağıda tartışılmıştır.

Kadın reproduktif fonksiyonlarının en önemli karakteristiklerinden bir tanesi onun dinamik kompleksliğidir. Fertilizasyonu sağlamak için ovulasyonun başarılması bütün vücutta mükemmel niteliksel, niceliksel ve multiple fonksiyonların zamansal koordinasyonu ile meydana gelir. Genç kadınlarda ovarian primordial foliküllerin büyümesi ve gelişmesi pitüiter bezden uygun konsantrasyonda salınan gonadotropinlerle düzenlenir (17). Bu, sonradan beyin beyinden köken alarak, nörosekretuar nöronlarca hümorale düzenleyici sinyallere dönüştürüleceği mediobazal hipotalamusa ulaşan nörojenik uyarı ile kontrol edilir. Ovarian uyarım daha sonra embriyonun kabulü için endometriumun hazırlanmasını sağlayan östrojen ve progesteronun ardışık salınması ile sonuçlanır. Muhtemelen kadın reproduktif döngüsünün en önemli dinamiği pitüiter bezden salınan LH hormonunun ovulatuvar pikini yaptığı zaman ile graff folikülünün ovulasyona hazırlanmak için olgunlaşmasıdır. Bu iki olay mükemmel olarak eşleştiği zaman folikül rüptüre olur ve yumurtanın atılması meydana gelir. Bununla beraber gençlik çağlarından ilerleyen yaşlara doğru LH pikinin zamanlasındaki hafif değişiklikler ovarian folikül oluşumu ile pitüiter ovulatuvar sinyalizasyonun progresif olarak eşleşmemesine yol açar. Sonuçta LH biyoaktivitesini ve yarı ömrünü etkileyen kalitatif değişiklikler sonunda progresif gonadal disfonksiyona katkıda bulunur.



Bu değişiklikler belirgin ovulasyon yetersizliğinden önce veya hatta döngü düzensizlikleri meydana gelmeden önce başlamasına rağmen hayvan modellerinde kan hormon konsantrasyonlarının seri örneklenmesi ile saptanabilir ve bu da reproduktif yaşlanmanın primer nedenini yansıtabilir. Tüm organizmal olaylar bir dereceye kadar koordine edildiğinden dolayı temporal düzenin progresif kaybı yaşlanma sırasında sağlığı ve yaşamı bozma potansiyelindedir. Yaşlanma ile birlikte test edilen bütün fizyolojik fonksiyonlarda bozulma olmasına rağmen daha az koordinasyon gerektiren kişisel aktiviteler daha fazla komponentli ve daha fazla koordinasyon gerektirenlere göre yaşla ilişkili olarak daha az bozulma gösterirler (10). Ek olarak yaşlanma ile birlikte komplians belirgin olarak kaybolur; yani, dinlenme durumu ile karşılaştırıldığında stres altındaki durumlarda yaşla ilişkili fizyolojik performans bozulduğu daha da katlanmaktadır. Bu gözlem, fizyolojik sistemlerin fonksiyonel elemanları arasındaki ardışık aktivitelerin zayıf koordinasyonun ölçüldüğü yaşla ilişkili kayıplar da büyük ölçüde katkıda bulunur. Bununla beraber, yaşlanma ile birlikte kaybolan zaman yapılarının mekanizması ve nedeni halen tartışmalıdır. Bununla birlikte organizmal fizyolojik fonksiyonların yaşla ilişkili kaybına katkıda bulunan faktörler periferik veya somatik bölgelere oranla beyin ve nöroendokrin kavşak gibi yüksek kontrol merkezlerinden köken alıyor gözükmektedir. Örneğin serotonin, dopamin, norepinefrini içeren merkezi sinir sisteminin biyolojik aminlerinin disfonksiyonel değişikliklerini içeren major düzenleyici hormonların pitüiter salgılanmasında ve üretiminde azalmada olduğu gibi azalmış disfonksiyonlara bir miktar katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu değişikliklerin örnekleri gonadotropin salıcı hormon (GnRH), büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH), tiroid stimüle hormon salıcı hormona (TSH-RH) karşı sırasıyla bunların aks aktivitelerinin azalması ve sonradan çeşitli somatik fonksiyonların suboptimal kontrolüne neden olan pitüiter cevabın azalmasıdır. Bunlar yağ ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarından su dengesi, kemik formasyonu ve spermatogenez arasında değişir. Ek olarak nörotransmitterlerdeki değişiklikler komplians kaybını ve yaşlı hayvanlarda görülen tipik güçlü stres cevabının nedeni olabilir. Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlı hayvanlarda görülen aşırı ve uzamış adrenal kortikol hormonlarının salınımı yaşlanmanın göstergesidir. Bu sekonder veya yardımcı katabolik etkiler immünoşüpresyon, aşırı glukoneogenesis (aşırı durumda negatif nitrojen dengesine ve yağsız vücut kitlesinin kaybına yol açan) ve abdominal lipid depolanması gibi negatif etkilere yol açan homeostazın primer bozulmasının sonucunda gelişen disfonksiyonel değişiklikleri şiddetlendirir. Böylece yaşlanma, sonradan optimal performans için vücut kapasitesinin bozulmasıyla sonuçlanacak kompleks fonksiyonların dezorganizasyonuna yol açıyor gibi durmaktadır.

dir. Bu progresif etkilerin patoloji gelişimine yatkınlığı artması gerçekte farklı antiteler olmasına karşın yaşlanma ve hastalığın yakın ilişkili olduğunu düşündürür. Bu akılda tutularak bunların potansiyel ilişkilerinin tartışılması uygundur.

### GH Eksikliği ve Yaşlanma

Pitüiter bez veya ilişkili yapıların hasarı sonucu meydana gelen, hatta bazı vakalarda total somatotropin kaybına yol açan GH eksikliği (GHD) sendromu vücut bileşiminde ve metabolizmasında yaşlanma benzeri değişikliklerle ilişkilidir. Bu fenotipik benzerlikler kas kitlesi kaybı, özellikle abdomende yağ birikimi ve hem total düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL) dramatik artışının olduğu aterosjenik lipid profili hem de azalmış kuvvet ve aerobik kapasite ilişkili değişiklikleri içerir. Depresyon insidansı artarken, kemik mineral yoğunluğu, cilt kalınlığı, terleme ve özsayı azalır. Bu zararlı etkilerin nedeni GH'nun büyümeyi destekleyen ve hem iskelet ve kardiyak kas hem de lipoliz ve iyilik halinin genel durumunu sağlayan parçacı hormon olmasındandır (18). Hormonun konsantrasyonu belirgin bir şekilde azaldığı zaman ilişkili fizyolojik zararlar sonunda kardiyovasküler hastalık, diabet, immün yetmezlik ve metabolik hastalıkları içeren hastalık durumlarına ilerler. Böylece yaşlı insanlarla GH eksikliği olan gençlerin vücut kompozisyonlarındaki benzerlikler, azalmış endojen GH sekresyonunun yaşlanmadaki bir kısım disfonksiyonel değişikliklere katkıda bulunduğunu düşündürür (19). Bundan da öte, GH replasman tedavisinin belirgin yan etkiler oluşturmadan GHD ile ilişkili problemleri tersine çevirdiğine dair 1000'den fazla yayınlanmış rapor olduğundan yaşlanma sırasında sağlığın ve canlılığın korunması için efektif bir yaklaşım olabilir. GH ile tedavi edilen GHD hastalarının tecrübe ettikleri yan etkiler genellikle hafiftir ve dozla ilişkilidir. Bunlar sıvı toplanması, periferik ödem, artralji ve nadiren intrakranial basınç artışına bağlı gelişen baş ağrısını içerir. GH'un kronik alınımıyla ilişkili ana güvenlik sorunu özellikle meme ve prostat bezlerinde kanser büyümesini uyarmasıdır. Bununla beraber bu potansiyel daha dikkatli değerlendirildikten sonra GH ile tedavi edilen kişilerde artmış kanser riskinin kanıtları gözlenmemiştir.

### KAYNAKLAR

1. Chanchaiyakul R, Groeller H, Clarke JR, Taylor NA. The impact of aging and habitual physical activity on static respiratory work at rest and during exercise: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287(6): L1098-106.
2. Mooradian AD, Wong NC. Molecular biology of aging Part II: A synopsis of current research: J Am Geriatr Soc 1991;39(7): 717-23.
3. Mooradian AD, Wong NC. Molecular biology of aging, Part I: An introduction to laboratory techniques of molecular biology: J Am Geriatr Soc, 1991; 39(6): 611-9.





4. Miquel J, Lundgren PR, Bensch KG. Effects of oxygen-nitrogen (1:1) at 760 Torr on the life span and fine structure of *Drosophila melanogaster*: *Mech Ageing Dev* 1975; 4(1): 41-57.
5. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278(5337): 419-24.
6. Davies I, Fotheringham AP, Robert SC. The effect of osmotic challenge and subsequent rehydration on the aging hypothalamo-neurohypophyseal system. A quantitative morphological study of the supraoptic nucleus: *Mech Ageing Dev* 1984; 26(2-3): 299-310.
7. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1963; 49: 517-21.
8. Hart RW, Setlow RB. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71(6): 2169-73.
9. Beyth RJ, Shorr RI. Avoiding problems prescribing to older patients: *Tenn Med* 1996; 89(8): 296-8.
10. Walker RF. Is aging a disease? A review of the Serono Symposia Workshop held under the auspices of the 3rd World Congress on the Aging Male. February 9, 2002, Berlin, Germany: *Aging Male* 2002. 5(3): 147-69.
11. Schnider SL, Kohn RR. Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus: *J Clin Invest* 1980; 66(5): 1179-81.
12. Hall DA, Blackett AD, Zajac AR, Switala S, Airey CM. Changes in skinfold thickness with increasing age: *Age Ageing* 1981; 10(1): 19-23.
13. Glass GA, Gershon D. Enzymatic changes in rat erythrocytes with increasing cell and donor age: loss of superoxide dismutase activity associated with increases in catalytically defective forms: *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 103(4): 1245-53.
14. Hayflick L. The cell biology of human aging: *N Engl J Med* 1976; 295(23): 1302-8.
15. Fujisawa H, Nishikawa T, Zhu BH, Takeda N, Jujo H, Higuchi K, Hosokawa M. Accelerated aging of dermal fibroblast-like cells from the senescence-accelerated mouse (SAM): acceleration of changes in DNA ploidy associated with in vitro cellular aging: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53(1): B11-7.
16. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease: *J Pineal Res* 2005; 38(3):145-52.
17. Healy DL, Hodgen GD. The endocrinology of human endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38(8): 509-30.
18. Arvat E, Ceda GP, Di Vito L, Ramunni J, Gianotti L, Broglio F, Deghenghi R, et al. Age-related variations in the neuroendocrine control, more than impaired receptor sensitivity, cause the reduction in the GH-releasing activity of GHRPs in human aging: *Pituitary* 1998; 1(1): 51-8.
19. Russell-Aulet M, Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Aging-related growth hormone (GH) decrease is a selective hypothalamic GH-releasing hormone pulse amplitude mediated phenomenon: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 56(2): M124-9.