

YAŞLANMA KADER Mİ?

Yaşlanma Biyolojisi ve Genetiği

Prof. Dr. H. Ümit LÜLEYAP (PhD)



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-375-947-6	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Yaşlanma Kader mi?	47518
Yaşlanma Biyolojisi ve Genetiği	
Yazar	Baskı ve Cilt
H. Ümit LÜLEYAP	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0001-8759-1381	
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	FIC000000
	DOI
	10.37609/akya.4073

Kütüphane Kimlik Kartı

Lüleyap, H. Ümit.

Yaşlanma Kader mi? Yaşlanma Biyolojisi ve Genetiği / H. Ümit Lüleyap.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.

312 s. : 135x210 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253759476

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

TEŞEKKÜR

Öncelikle sahip olduğum özelliklerin genetik ayağını oluşturan ve bana kendime güvenle birlikte özgür düşünmenin zeminini de hazırlayan rahmetli babam ve annem başta olmak üzere tüm atalarım, kitabı yazma sürecinde; bana bilgisayar desteğinde bulunan oğlum Uzay ve kitabı anlatım dili açısından okuyarak değerlendiren eşim Hülya Lüleyp'a sevgilerimi sunarım.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Cumhuriyet kütüphanesi bünyesinde zaman zaman beyin fırtınası niteliği taşıyan, tartışma ve bilgi paylaşımı ortamında; kitabın ismi de dahil olmak üzere, yaşlanmanın önemli konu başlıklarına, birikimleri ve önerileriyle katkı sunan ve kütüphanenin bugünlere ulaşmasında emeği geçen, tüm hocalara saygı ve sevgilerimi sunarım.

Kitabın gramer bakımından okunarak düzeltilmesinin yanısıra, bilimsel dil ve konu dizgesi açısından önemli katkılar sunan doktora öğrencim Mehmet Koray ÖZKAN'a teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Bu kitabın hayata geçirilmesinde Akademisyen Kitabevinin tüm çalışanları olmak üzere başta Yasin DİLMEN ve kitabın dizgi ve kapak çizimindeki yardımından dolayı Hatice ARAÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Prof. Dr. H. Ümit LÜLEYAP (PhD)

BU KİTABI NEDEN YAZDIM:

Bu kitap, matbaanın 250 yıl sonra kullanıma girdiği, okumadan alim, çalışmadan zengin olmanın mübah sayıldığı ve entelektüellerin ise ülkenin okuma ortalamasını yükseltmediği bir ülkede yazılmıştır.

İnsanlar yaşlanmaya başladıkça, yaşamın sonuyla nasıl yüzleşeceği konusunda endişe duyarlar. Daha önce kolayca yapılan şeylerin, artık zorlukla yapılabilmesi, ya da hiç yapılamadığının fark edilmesi de önemlidir. Yaşlandıkça, keşfetmek istediğimiz odaların yavaş yavaş kapandığını ve hayatın daha küçük bir odaya sığacak şekilde hapsolmek anlamına geleceğini de görmek etkilidir.

Bilimin, kapanan bu kapıları tekrar açabilme ihtimalini, son çalışmalar eşliğinde sorgulamayı amaçlayan kitabın yazılmasında, Tıp fakültesinde 20 yıl boyunca verdiğim “Yaşlanma Genetiği” dersinin etkisi büyüktür. Yaşlanan dünyanın tersine, çok sınırlı bir sürede; öğrencilere anlatamadığım bilgi ve görüşlerimi, yazarak aktarmanın tepkisel bir boyutu da bulunmaktadır. Dünya ve ülke nüfusunun yaşlanan demografik yapısına paralel olarak yaşlanma konusunda, ilerleyen kronolojik ve biyolojik yaşımın her yıl beni biraz daha yaşlanma sarmalı içine soktuğunu hissetmemin etkisini de belirtmeliyim.

Gerçek bilimle oldukça zayıf bir bağlantısı olan şüpheli ilaç ve yöntemlerin; yaşlanma, sakat kalma ve nihayetinde ölme konusundaki doğal korkumuzdan beslenen endişelere ilave olarak, bunların; umut verici olup olmadıkları konusundaki bilimsel yapısıyla ilgili bir perspektif sunmanın, yararlı olduğunu düşünmekteyim. Bilimsel düşüncenin doğasında yer alan; deneysel, yanlışlanabilir ve şüpheli özelliklerin giderek kaybolması ve bir din gibi sorgulanmayan dogmatik özellikler kazanmaya başladığını görmemin etkisini de yok saymadığım için bu kitabı yazdım.

ululeyap@cu.edu.tr

umitluleyap@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Yaşlanma ve Fizik	1
Yaşam Süresinin Evrimi	6
Uzun Ömürlülük	10
Yaşlanma Teorileri	16
Kalori kısıtlaması	49
İmmün Yaşlanma	55
Kök Hücre Yaşlanması	63
Yaşlanmanın Bilgi Teorisi	66
Yaşlanmaya Evrimsel Yaklaşım	68
İnsan Ömrünün Evrimi	75
Yaşlanma ve Fizyoloji	85
ZugZwang Hipotezi	93
İNSAN Neden 200 Yıl YAŞAYAMAZ	98
Yaşlanmanın Cinsiyeti	106
Fiziksel Aktivite	131
Kalori Ekonomisi - Egzersiz Paradoksu	141
Yaşlanma ve Hastalıklar	148
Kanser Paradoksu	154
Gılgamış Destanı	162
Çevre ve Genetik	175
EpiGenetik	192
Epigenetik Saat	200
Anti-Aging	209
Longevity	218
Yaşlanma Obezite ve GLP-1	245
Mitokondri ve Yaşlanma	251
Yaşlanma ve Neoteni	257
Yaşlanmayı Tersine Çevirmek	261
Yaşlanma Hastalık mıdır?	269
Yaşlanma Programlı mı?	278
Yaşlanma ve Bahis	296
Biyolojik Piyango	299
Bilim Ne Diyor?	301
Özgeçmiş	304

YAŞLANMA VE FİZİK

Yaşlanma konusunda çok sayıda farklı parçadan oluşan makinelerin zamana karşı aşınmaları/eskimeleri nedeniyle, insan vücudu ile makine işleyişi arasında benzerlik kurulmaya çalışılır. Bu kavramı anlamak için vücudun aslında bir makine olmadığını bilmek önemlidir. Her ne kadar insan vücudunu bir makineye benzetmeyi sevsek de, bu pek de iyi bir karşılaştırma değildir. Çünkü yalnızca kendisini oluşturan parçalara sahip olan bir makinenin aksine, insan vücudu sürekli olarak ölen hücrelerin yerine, yenisini koyarak veya tamir ederek yenileyen bir sistemler bütünüdür. Örneğin, her yedi yılda bir vücudumuzdaki hücrelerin yüzde 80'ı yenilenmiş olur. Ayrıca insan vücudunun enerji bakımından açık sistemden oluşması ve dinamik yapısı, makineye benzemez şekilde yaşlanmasına neden olur. Bu nedenle; yaşlanmanın programlanmış ve programlanmamış teorileri arasında görüş ayrılıkları bulunur. Bu görüş farklılıklarının neler olduğuna, "Programlı ve Programsız Yaşlanma" başlığını taşıyan bölümde, detaylı olarak yer verilecektir. Şimdi yaşlanmadan sonraki son durakla ilgili olarak konumuza devam edelim.

Konumuz, ölüm olmamakla birlikte, aynı güzergahtaki yaşlanma durağına olan komşuluğu nedeniyle, kısaca üzerinde duracağımız, oldukça soğuk ve ürkütücü bir gerçektir. Bu nedenle, ölümün farkına nasıl vardığımızı düşünmek oldukça etkileyicidir. Ancak ölümün farkında olunması için farkındalık yeteneğine sahip bir beynin evrimi ve dilin gelişmesi önkoşuldur diyebiliriz. Hayvanlar ve diğer hissedebilen varlıklar, içgüdüsel olarak tehlike ve ölümden korkabilirler. Kendilerinden biri öldüğünde bunu fark ederler ve hatta bazılarının yas tuttuğu bile bilinir. Ancak hayvanların kendi ölümlerinin farkında olduklarına dair hiçbir kanıt yoktur.

torunlarımızı görmemiz için uğraşmaz. Ölümsüzlük, bizim gibi bilinç kazanmış duygusal canlıların hedefi olabilir. Ancak, doğanın böyle bir amacı yoktur. Nitekim acımasız ölüm gerçeğiyle yüzleşmekten kaçınan insan, doğada yaşlanmayı pas geçen, çok uzun ömürlü canlılara karşı olan ilgisini ve merakını devamlı olarak sürdürmüştür. Örneğin ölümsüzlük konusunda bazı denizanası türlerinde, yaşlanma evresine yaklaştıklarında, tekrar eski gençlik evrelerine dönebilme yetenekleri devreye girer. Ölümsüzlük anlamına gelen bu özelliği, yassı kurtların da kullanabildiğini biliyoruz. Çünkü küçük parçalara ayrılan yassı kurtların, rejenerasyon olarak bilinen yenileme/yeni nesli oluşturma süreciyle ayrılan parçalardan tamamen yeni bir yassı solucan oluşturabilme potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca 20 dakikada bir bölünen bakteriler de, genetik kopyalarını aktararak bölünebildikleri için ölümsüzler kategorisine girer. Ancak biz insanlar için ölümden ziyade yaşlanma olarak tanımlanan süreç daha problematiktir. Çünkü nasıl yüzleşileceğini bilmediğimiz, ancak ayak seslerinden tahmin edebildiğimiz ölümün arifesi olan yaşlanma, anlık bir olay değildir. Orta yaş olarak tanımlanan bir zaman dilimiyle başlayan yaşlanma süreci, her geçen yıl etkisini daha da arttırarak son düzlükte bir veya birkaç hastalıkla birlikte geçirilecek yaşam demektir.

Kitabın farklı bölümlerinde tekrar tekrar değineceğimiz yaşlanma sürecine hoş geldiniz.

*Lüleyap H. Ümit Homo Inquirens Sorgulayan İnsan.; Yayın Yılı :2007 ve 2020 ;
Akademisyen Yayınevi; ISBN -978-605-258-817-8.*

YAŞAM SÜRESİNİN EVRİMİ

İnsanın yaşadığı ve evrildiği gezegen ile aynı hamurdan meydana gelen güneşimiz, samanyolu galaksisi içinde var olan milyarlarca yıldızdan sadece birisidir. Tüm yakıcılığına ve sıcaklığına rağmen, yaşamın en önemli kaynağı olarak varlığını sürdüren güneşin yaşı, sadece 4,6 milyar yıldır. İçinde bulunduğu evrene göre oldukça genç sayılabilecek güneşimizin, bir bu kadar daha ömrü olduğu tahmin edilmektedir. Zaman olarak milyarlarca yıl ile ifade edilen bu sürenin anlaşılması için gül bahçesinde bahçıvanlık yapan bir insan ile onun bakmakla yükümlü olduğu güller arasındaki izafiyeti düşünebiliriz. Gül'ün penceresinden bakıldığında, insan ömrünün çok uzun olduğu düşünülür. 2000 yıl yaşayan zeytin ağacına göre ise insan ömrü, gül kadar kısadır. Benzer kıyaslamayı bir atom veya atom altı parçacık ile yaptığımızda ise gülün ömrü, neredeyse ölümsüzdür. (*Lüleyap Ü., Homo inquires Sorgulayan insan*).

Yukarıda yaptığımız kıyaslamayı, gezegenimizde var olan farklı canlı türleri için yaptığımızda ise, çarpıcı biçimde ömür uzunluğu bakımından büyük bir değişkenlik görürüz. Örneğin, Galapagos kaplumbağası yaklaşık 180 yıl ortalama ömür uzunluğuna sahipken, bazı mayıs sineği türlerinin ömrü sadece 1 gün ile sınırlıdır. Dev kaplumbağalardan bile daha yaşlı olan porsuk ağacı gibi bazı bitki türlerinin ise, 4.000 - 5.000 yıl yaşadığı saptanmıştır. İnsan ile genetik akrabalık bakımından çok yakın türler arasında yer alan; şempanzenin ortalama ömür uzunluğu 44, Rhesus maymununun ise 29 yıldır. Çevremizde sıkça karşılaştığımız bazı türlerin ortalama yaşam süreleri ise şöyledir; Kedi 28, köpekler cinsine bağlı olarak 10-15, koyun 20, at 46, fare 3, sıçan 5, güvercin 30, baykuş ise 68 yıl kadar süren ortalama ömür uzunluğuna sahiptir. Görüldüğü gibi, bazı aşırı kısa ömürlü

- Lüleyap, H. Ü. (2020). Moleküler genetiğin esasları. Akademisyen Kitabevi.
- George C. Williams.,1957., *Pleiotropy, Natural Selection, And The Evolution Of Senescence. Evolution*, 11; 398-411
- Rose, M.R. (1991) *Evolutionary Biology of Aging*. Oxford University Press, New York.
- L. Partridge & N. H. Barton.1993, *Optimally, mutation and the evolution*. *Nature* volume 362, pages 305–311.
- Martin Ackermann and et al 2007. *On the evolutionary origin of aging*. *Aging Cell*. 6(2):235-44.
- S N Austad I, K E Fischer,. *Mammalian aging, metabolism, and ecology: evidence from the bats and marsupials*. *J Gerontol* 1991 Mar;46(2):B47-5

UZUN ÖMÜRLÜLÜK

Steven Austad, yaşlanma araştırmalarında önemli bir konuma sahip bir bilim insanı olarak, farklı yaşam sürelerine sahip farklı türler üzerinde çalışmış çok yönlü bir bilim insanıdır. 1991 yılında Austad ve öğrencisi, birkaç yüz türün uzun ömürlülüğünü mercek altına alarak incelemişlerdir. İlk saptamaları, memeliler dahil vücut büyüklüğü ile uzun ömür arasındaki ilişkinin yaklaşık bir kilogramlık vücut kütlesi eşığının altında kaybolduğu şeklindedir. İkili, daha sonra hangi türlerin bu ölçeklendirme yasasından en çok saptığını sorgulamışlar ve uzun ömürlülük katsayısı (LQ) adını verdikleri bir kavram ortaya atarak bunu açıklamaya çalışmışlar. LQ değeri, bir türün ortalama yaşam süresinin, ölçeklendirme yasalarına uyması halinde, olması gereken yaşam süresine oranını gösterir. Bu sayede, boyutlarına göre beklenenden çok daha uzun ya da çok daha az yaşayarak sapma gösteren türlere odaklanmışlardır. Uzun ömürlülük konusunda yapılan bu ölçeklendirme çalışmasında, İnsanların zaten oldukça iyi durumda olduğu bulunmuştur: Çünkü yaklaşık 5'lik bir LQ'ya sahibiz, yani beklenenden 5 kat daha uzun yaşıyoruz. Ancak 19 memeli türü arasında bizden daha iyi performans gösteren on sekiz yarası türü ve çıplak köstebek faresinin olduğu tespit edilmiştir. Austad'ın tanımladığı türler arasında, karada yaşayan bir omurgalı hayvanın yaşam süresi rekorunu elinde tutan ve iki yüzyıl boyunca gezinebilen Galápagos kaplumbağası gibi dev kaplumbağalar da vardır. Ayrıca, uzun ömürleri boyunca kanser gibi hastalıklardan da oldukça muaf görünmektedirler.

Ölüm oranı ve yaş arasındaki ilişki 1825 yılında kendi kendini yetiştirmiş bir İngiliz matematikçi olan Benjamin Gompertz tarafından ortaya konmuştur. Gompertz bir sigorta şirketi için çalışırken, doğal olarak sigorta satın almak isteyen bir kişinin,

sonra hayatta kalma süresindeki iyileşmelerin azaldığını ve en yaşlı kişinin yaşının 1990'lerden bu yana artmamasının yanı sıra, yaşam süremizin de doğal sınırının yaklaşık 115 yıl olduğunu ileri sürdü. Jeanne Calment'in 122 yılını aşmak, bir madeni parayı on yedi kez atıp her seferinde tura gelmesini sağlamak gibi bir şey olacağını ileri sürdü. Bu ihtimal yaklaşık 130.000'de 1'dir. Milli piyango veya diğer şans oyunlarına göre yüksek bir olasılık gibi görünmesine rağmen, 1990 yılından beri henüz bir talihlinin çıkmamış olması da, oldukça düşündürücü.

Ömür uzunluğuyla ilgili yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, insanlar 3 gruba ayrılmıştır. Bunlardan yüzde 38'i, seksen yaşından önce yaşla ilişkili en az bir hastalık teşhisi konmuş olan grubu oluşturmuştur. Diğer yüzde 43'ü, seksen yaşından sonra böyle bir hastalığa yakalanmış olan bireylerden oluşmaktadır. Son grup ise, yaşla ilişkili en yaygın on hastalıktan herhangi birinin teşhisi konmadan, yüzüncü yaş günlerine ulaşan yüzde 19'luk grubun içinde yer almıştır.

S.J.Olshansky: The Law of Mortality Revisited: Interspecies Comparisons of Mortality. Journal of Comparative Pathology. Volume 142, Supplement 1, January 2010, Pages S4-S9

Benjamin Gompertz. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Vol. 115. (1825), pp. 513-583.

Jan Vijg., Aging genomes: A necessary evil in the logic of life. Bioessays. 36 (3):282-292 (2014)

Jan Vijg, Genome instability and aging: Cause or effect? Translational Medicine of Aging. Volume 1, October 2017, Pages 5-11

YAŞLANMA TEORİLERİ

Yaşlanma konusunda gözlem ve sezgilere dayanarak ileri sürülen çalışmaların yaklaşık 2500 yıl gibi uzun bir geçmişi vardır. Ancak bilimsel anlamda yaşlanma üzerine yapılan araştırmaların 20. Yüzyılda başladığını rahatlıkla söyleyebiliriz. Yaşlanma evrensel bir olgu olmasına rağmen, kimse ve/veya herhangi bir görüş, buna neyin neden olduğunu veya neden farklı hızlarda yaşlandığımızı tam olarak açıklayamamaktadır. Bu nedenle, evrensel olarak kabul görmüş, yaşlanmayı her yönüyle açıklayan bir yaşlanma teorisi henüz bulunmamaktadır. Yaşlanma, tüm türlerde veya aynı türün tüm bireylerinde tam olarak aynı şekilde gerçekleşmez. Bir doku işlevsel kapasitesini hızla kaybederken, diğerleri işlevsel olarak nispeten oldukça “genç” olabilir. Günlük yaşamda temel olarak kullandığımız ve sadece doğum tarihini esas alan kronolojik yaş, bilim insanlarının istediğinden çok daha az kullanışlı ve kesin olmayan bir yaşlanma birimidir. Çok farklı kategorilerde ele alınan yaşlanma teorileri, genellikle birbirinden ayrı olarak sunulsa da, birbirini genelde dışlamaz. Çünkü, yaşlanmanın tüm nedenlerini, mekanizmalarını veya temellerini tam olarak açıklayan tek bir teori henüz yoktur. Yaşlanma oranını düzenleyen süreçler farklı hücre tiplerinde ve farklı dokularda farklı derecelerde olabilir. Bu nedenle yaşlanma mekanizmaları, birbirine bağımlı değişken ve neden kümelerine bağlıdır diyebiliriz. Örneğin tüm vücut (soma) hücreleri aynı oranda yaşlanmaz veya benzer yaşlanma özelliklerine sahip değildir. Bu nedenle vücut (somatik) hücreleri bölünme yetenekleri bakımından 3 kategoriye ayrılır. Bunlar; sürekli çoğalan mitotik hücreler, geri dönen postmitotik hücreler ve sabit postmitotik hücrelerdir. Sürekli çoğalan mitotik hücreler, kendilerini çoğaltmayı asla bırakmazlar ve bu hücrelere verilen hasar, kendini yenileme yoluyla iyileşir. Bu tür hücreler yüzeysel

İmmün yaşlanma, kök hücre ve son zamanların en popüler yaşlanma teorisi olan yaşlanmanın bilgi teorisini ayrı başlıklarda değerlendireceğimizi belirterek yaşlanma teorilerine devam ediyoruz,

- Bottomley, J. M., & Lewis, C. B. (2024). *Comparing and Contrasting the Theories of Aging*. In *A Clinical Approach to Geriatric Rehabilitation* (pp. 17-36). Routledge.
- Mechnikov, I. (1908). *On the present state of the question of immunity in infectious diseases*. Nobel lecture, 11.
- Carrel, A. (1912). *On the permanent life of tissues outside of the organism*. *The Journal of experimental medicine*, 15(5), 516.
- Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). *The serial cultivation of human diploid cell strains*. *Experimental cell research*, 25(3), 585-621.
- Pearl, R. (1928). *The rate of living: being an account of some experimental studies on the biology of life duration*. AA Knopf.
- McNab, B. K. (2002). *The physiological ecology of vertebrates: a view from energetics*. Cornell University Press.
- McNab, B. K. (2002). *Minimizing energy expenditure facilitates vertebrate persistence on oceanic islands*. *Ecology Letters*, 5(5), 693-704.
- Gür, H., Perkaş, U., & Gür, M. K. (2018). *Do climate-driven altitudinal range shifts explain the intraspecific diversification of a narrow ranging montane mammal, Taurus ground squirrels?*. *Mammal Research*, 63(2), 197-211.
- Failla, G. (1958). *The aging process and cancerogenesis*.
- Szilard, L. (1959). *On the nature of the aging process*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 45(1), 30-45.
- Szilard, L. (1959). *On the nature of the aging process*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 45(1), 30-45.
- Medvedev, Z. A. (1990). *An attempt at a rational classification of theories of ageing*. *Biological Reviews*, 65(3), 375-398.
- Merry, B. J. (1987). *Biological mechanisms of ageing*. *Eye*, 1(2), 163-170.
- Leibovitz, B. E., & Siegel, B. V. (1980). *Aspects of free radical reactions in biological systems: aging*. *Journal of gerontology*, 35(1), 45-56.
- Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). *The free radical theory of aging matures*. *Physiological reviews*.
- Orgel, L. E. (2001). *The Maintenance of the Accuracy of Protein Synthesis and Its Relevance to Aging*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98, 517-521 (1963).
- Science of Aging Knowledge Environment, 2001(1), cp8-cp8.
- Milholland, B., Suh, Y., & Vijg, J. (2017). *Mutation and catastrophe in the aging genome*. *Experimental gerontology*, 94, 34-40.
- Bjorksten, J., & Champion, W. J. (1942). *Mechanical influence upon tanning*.

- Journal of the American Chemical Society*, 64(4), 868-869.
- Balch, W. E., Morimoto, R. I., Dillin, A., & Kelly, J. W. (2008). Adapting proteostasis for disease intervention. *science*, 319(5865), 916-919.
- Whittemore, K., Vera, E., Martínez-Nevado, E., Sanpera, C., & Blasco, M. A. (2019). Telomere shortening rate predicts species life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(30), 15122-15127.
- Remot, F., Ronget, V., Froy, H., Rey, B., Gaillard, J. M., Nussey, D. H., & Lemaître, J. F. (2020). No sex differences in adult telomere length across vertebrates: a meta-analysis. *Royal Society open science*, 7(11), 200548.

KALORİ KISITLAMASI

Homo sapiens olarak varoluşumuzun büyük bir kısmında avcı-toplayıcı yaşam tarzının, metabolizmamız üzerinde çok derinlere kazınmış etkisi olduğunu söyleyebiliriz. Çünkü metabolizmamız, tutumlu genler hipotezine göre, en az 2,5 milyon yıl öncesinden başlayan önceliklere göre dizayn olmuştur. Bu öncelikler arasında; yiyecek bulmanın zorluğu ve bir sonraki yiyeceğin ne zaman bulunacağı konusundaki belirsizlikler etkili olmuştur. Bu nedenle metabolizmamız, alınan besinlerin öncelikli olarak yağ şeklinde depolanması yönünde gelişmiştir. Tarım ve sanayi devrimlerinin bugün için bizlere sağladığı 3 öğün yeme alışkanlığı, doğada yaşayan canlılar için anormal bir durumdur. Çünkü doğada bizden başka bu şekilde beslenen başka bir canlı türü bulunmamaktadır. Son zamanlarda obezitede görülen artışın nedenleri, oldukça karmaşık olmasına rağmen popüler görüşlerden birisi, tarihimizin büyük bölümünde gıdanın kıt ve düzensiz olduğu ve yağları daha verimli bir şekilde depolayabilen “tutumlu genlere” sahip olanların kıtlık zamanlarında daha iyi hayatta kalabildiği yönündedir. Bu görüşe göre; kıtlık koşullarına göre dizayn olmuş tutumlu genler, bolluğun olduğu bir zamanda, yediğimiz tüm besinleri yağ metabolizması yönünde kullanmaya ve depolamaya devam ederek obezite üzerinde etkili olabiliyor. Bugün bile Amerika Birleşik Devletleri’nde nüfusun neredeyse yarısının obez olması ve refah düzeyiyle birlikte artış gösteren obezitenin hızla artacağı yönündeki projeksiyonların temel taşlarından birisinin, tutumlu genler olduğunu söyleyebiliriz. Organizmalarda enerji alımı ve kilo arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmacılar, bunun basit düzeyde; insanların yağları ne kadar verimli depolayabilecekleri konusunda, atalardan genetik olarak miras alınan ve derinlere kazınmış metabolizmamız olduğunu ileri

Sonuç olarak; kalori alımının azaltılması (kalori kısıtlaması) birçok canlı türünde ömrü uzatan bir müdahale olarak dikkat çeken bir teoridir. Bu görüşün; metabolik aktiviteyi azaltarak serbest radikal üretimini düşürmesi, hücrel hasarı yavaşlatması, atık üretiminin azalmasına katkısı, DNA tamiri ve otofajıyla olan bağlantısı gibi çok sayıda yaşlanma teorisiyle bağlantısı bulunmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle popüleritesi oldukça yüksek olan ve basit şekilde reddedilemeyen bir görüştür. Ancak insanların uzun yaşam süresi nedeniyle, kalori kısıtlamasının insanlarda yaşa bağlı hastalıkları önleyebileceğine dair kanıtlar ön araştırma aşamasındadır. Kalori kısıtlaması kilo ve yağ kaybına yol açarken, insanlarda optimum sağlık için kalori alımının kesin miktarı ve ilişkili yağ kütlesi bilinmemektedir. 2021 yılı itibarıyla, aralıklı oruç ve kalori kısıtlaması, yaşlanma sırasında hastalık yükü ve artan yaşam süresi üzerindeki olası etkileri değerlendirmek için göreceli riskler henüz belirlenmemiş olup ön araştırma niteliğinde kalmaya devam etmektedir.

Sohal, R. S., & Forster, M. J. (2014). Caloric restriction and the aging process: a critique. Free Radical Biology and Medicine, 73, 366-382.
Flanagan, E. W., Most, J., Mey, J. T., & Redman, L. M. (2020). Calorie restriction and aging in humans. Annual review of nutrition, 40(1), 105-133.

İMMÜN YAŞLANMA

Genel olarak organizmalarda biyolojik gelişmişliğe bağlı olarak hücre ve dokuların dışında farklı organlardan oluşan sistemler bulunur. Bu sistemler arasında; üreme, dolaşım, sindirim, boşaltım, sinir ve bağışıklık sistemini sayabiliriz. Organizma bütünlüğü ve hiyerarşisi içinde bu sistemleri, her ne kadar birbirinden bağımsız olarak ele almak mümkün değilse de, kabaca enerji maliyeti açısından bunları tekil olarak değerlendirebiliriz. Sistemler açısından insan olmanın dikkat çeken özellikleri arasında; sindirim sisteminin barsaklardaki yüzey alanını genişleten kıvrımları ile besin alımını yapan villusların özelliği ya da böbreklerin temelini oluşturan nefron yapısı veya dolaşım açısından kalp ve damar sisteminin çalışma prensibi, oldukça önemlidir. Ancak bizi duygulandıran, empati kurmamızı sağlayan, bilim ve sanat alanında yaratıcılığı belirleyen sinir sistemimiz söz konusu olduğunda, enerji maliyeti bakımından en pahalı sistemin, sinir sistemi olması, kimseye şaşırtıcı gelmez. Oysa hücre çeşidi, hücre sayısı, hücre farklılaşması, bölünme sayısı ve kullanılan sinyal yolları bakımından en pahalı dokumuz olarak, bağışıklık sistemini ilk sıraya koyabiliriz. Temel olarak kendinden olan ve olmayanın ayırt edilmesi işlemini hedefleyen bu sistem, hedef belirlemede ve bu hedefi doğrulamada çok sayıda iş birliğini ve bir önceki yapılan işlemin doğrulanması esasına dayanan zincirleme reaksiyonlar şeklinde işler. Bu özellikleri nedeniyle bağışıklık sisteminin çalışmasını, ikinci dünya savaşının akışını belirleyen en önemli cihaz olarak enigma cihazına benzetebiliriz. Temel olarak şifreleme ve bu şifrenin dostlar tarafından çözülmesi prensibine göre çalışan cihaz, mevcudun hem korunması hem de gelecek için bir güvencedir. Son zamanlarda popüleritesi artan ve benim de yaşlanma konusunda, en çok benimsediğim

fosfat Dehidrojenaz (G6PD) dir. Glikozu parçalamak yerine onu pentoz fosfat yoluna yönlendiren bu durumun, metabolik sonucu; NADPH ve indirgenmiş glutatyonun birikmesidir. Bu sayede, reaktif oksijen türleri temizlenir. Glikolitik enzimlerden PFKFB3'teki eksiklik, düşük ATP seviyelerine neden olur. ATP üretiminin eksikliğini şiddetlendiren bu metabolik dönüşüm, T hücrelerinin apoptoza duyarlı olmasını ve konakçının yeterli T hücresi genişlemesinden yoksun kalmasına neden olur. Genel olarak, metabolik programdaki bu değişim, yaşlı T hücrelerini, oksidan sinyallere karşı çaresiz bırakır. Oysa çoğalan ve farklılaşan T hücrelerinin çok sayıda kritik işlevi, oksidan sinyallemeyle bağımlıdır. Özellikle PFKFB3 (fosfofruktokinaz) aynı zamanda otofajiyi tetiklemede de rol oynar ve PFK eksikliği olan T hücreleri, enerji üretimi aracı olarak otofaji kaynağından yararlanamaz. Yaşlanan T hücrelerindeki enerji stresi, apoptoza duyarlılığı artırarak, T hücrelerinin hayatta kalma süresinin azalmasına neden olur.

Bağışıklık yaşlanmasını durdurmaya veya tersine çevirmeyi hedefleyerek, yaşlanmaya bağlı hastalıkların yönetimini iyileştirmeyi amaçlayan bir görüş bulunmaktadır. Ancak hücreler bağışıklık temelinde, düzenleyici T hücre /Treg)fonksiyonlarının tam olarak henüz anlaşılamamış olmasının, bu hipotezi ütopyaya dönüştürdüğü konusunda eleştiri ve karşıt görüşler bulunmaktadır.

Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2016). *Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets. Annals of the American Thoracic Society*, 13(Supplement 5), S422-S428.

Li, G., Yu, M., Lee, W. W., Tsang, M., Krishnan, E., Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2012). *Decline in miR-181a expression with age impairs T cell receptor sensitivity by increasing DUSP6 activity. Nature medicine*, 18(10), 1518-1524.

Jagger, A., Shimojima, Y., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2014). *Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. Gerontology*, 60(2), 130-137.

- Suzuki, M., Jagger, A. L., Konya, C., Shimojima, Y., Pryshchep, S., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2012). CD8+ CD45RA+ CCR7+ FOXP3+ T cells with immunosuppressive properties: a novel subset of inducible human regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, 189(5), 2118-2130.
- Wen, Z., Shimojima, Y., Shirai, T., Li, Y., Ju, J., Yang, Z., ... & Weyand, C. M. (2016). NADPH oxidase deficiency underlies dysfunction of aged CD8+ Tregs. *The Journal of clinical investigation*, 126(5), 1953-1967.
- Goronzy, J. J., Qi, Q., Olshen, R. A., & Weyand, C. M. (2015). High-throughput sequencing insights into T-cell receptor repertoire diversity in aging. *Genome medicine*, 7(1), 117.
- Qi, Q., Liu, Y., Cheng, Y., Glanville, J., Zhang, D., Lee, J. Y., ... & Goronzy, J. J. (2014). Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(36), 13139-13144.
- Qi, Q., Zhang, D. W., Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2014). Mechanisms shaping the naïve T cell repertoire in the elderly—thymic involution or peripheral homeostatic proliferation?. *Experimental gerontology*, 54, 71-74.
- Goronzy, J. J., Fang, F., Cavanagh, M. M., Qi, Q., & Weyand, C. M. (2015). Naïve T cell maintenance and function in human aging. *The Journal of Immunology*, 194(9), 4073-4080.
- Goronzy, J. J., Li, G., Yang, Z., & Weyand, C. M. (2013). The janus head of T cell aging—autoimmunity and immunodeficiency. *Frontiers in immunology*, 4, 131.
- Cavanagh, M. M., Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2012). Chronic inflammation and aging: DNA damage tips the balance. *Current opinion in immunology*, 24(4), 488-493.
- Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2012). Immune aging and autoimmunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(10), 1615-1623.
- Goronzy, J. J., Li, G., Yu, M., & Weyand, C. M. (2012, October). Signaling pathways in aged T cells—a reflection of T cell differentiation, cell senescence and host environment. In *Seminars in immunology* (Vol. 24, No. 5, pp. 365-372). Academic Press.
- Yang, Z., Matteson, E. L., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2015). T-cell metabolism in autoimmune disease. *Arthritis research & therapy*, 17(1), 29.
- Collins, R. H., Lack, L. E. O. N., & Killenberg, P. G. (1987). Rat hepatic bile acid sulfotransferase: enzyme response to androgens and estrogens. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 252(2), G276-G280.
- Yang, Z., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2015). Autophagy in autoimmune disease. *Journal of molecular medicine*, 93(7), 707-717.
- Olshansky, S. J. (2016). Articulating the case for the longevity dividend. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(2), a025940.

KÖK HÜCRE YAŞLANMASI

Yaşlanma, bir organizmada zaman içinde biriken değişiklikler sürecidir. Çok yakın zamanda, yaşlanmanın başlıca nedenlerinden birinin, kök hücrelerin tükenmesi veya farklılaşamaması olduğunu belirten bir kök hücre hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre; ölümsüz olduğu varsayılan ve kendini yenileyebilme potansiyeline sahip kök hücrelerin, birçok hastalığın tedavisi ve insan yaşlanmasının gizemini çözebileceği düşünülmektedir. Bu özellikleri nedeniyle; gen tedavisinden bu yana hiçbir araştırma alanı, kök hücre araştırmaları kadar büyük bir coşku ve hararetle tartışmalara yol açmamıştır. Yaşlanmanın kök hücre teorisi, yaşlanma sürecinin, çeşitli kök hücre türlerinin, bir organizmanın dokularını, o dokunun (veya organın) orijinal fonksiyonunu koruyabilen fonksiyonel farklılaşmış hücrelerle yenilemeye devam edememesinin bir sonucu olduğunu varsayar. Birçok dokunun yenilenmesi için kritik öneme sahip özellik bulunduran kök hücrelerin, işlev kaybının yaşlanmaya katkıda bulunması, bu nedenle mantıklı görünmektedir. Ancak mesele bu kadar basit değildir. Çünkü yaşlanan bir sistemin içinde kök hücrelerin yaşlanmadığını veya hiç değişmeden kaldığını varsaymak gibi bir önkoşul barındırmaktadır. Kök hücrelerin en temel özelliklerinden ikisi olan; farklılaşabilme ve bölünebilme kapasiteleri, zigot aşamasından itibaren gelişim ve büyüme dönemlerine ait en temel özelliklerdir. Bunların yaşlanma sürecinde de aynı özellikleri tam olarak yerine getirdiğini varsaymak, akan bir nehirde aynı suyla iki defa yıkanmaya benzer. Bilindiği üzere; genetik materyaldeki hasar ve hata birikimi, hangi yaşta olursa olsun sistemler için her zaman sorun teşkil etmektedir. Bu teorinin temel argümanı olan; gençlerde bulunan kök hücre sayısının, yaşlılara göre çok daha fazla olduğu ve bu nedenle, yaşlıların aksine daha iyi ve

kök hücrelerde DNA onarımlarının durumu? Son olarak, kök hücre yaşlanmasını geciktirebilecek veya hızlandırabilecek sistemik faktörler var mıdır? Organ fonksiyonlarını geri kazandırmayı amaçlayan rejeneratif tıp, kök hücre yaklaşımlarına büyük umutlar bağlamaktadır. Ancak, yukarıda özetlenen sorular ve bu sorulara verilecek cevaplar, bu yaklaşımların başarısını veya başarısızlığını büyük ölçüde belirleyecektir.

- Smith, J. A., & Daniel, R. (2012). Stem cells and aging: a chicken-or-the-egg issue?. Aging and disease, 3(3), 260.*
- Kirkwood, T. B. (1977). Evolution of ageing. Nature, 270(5635), 301-304.*
- Rando, T. A. (2006). Stem cells, ageing and the quest for immortality. Nature, 441(7097), 1080-1086.*
- Aging Dis 2012 Feb 13;3(3):260–268. Stem Cells and Aging: A Chicken-Or-The-Egg Issue*

YAŞLANMANIN BİLGİ TEORİSİ

Bu teori, biyolojik yaşlanmanın, bir organizmanın yaşamı boyunca genetik kodunda biriken hatalardan kaynaklandığını ve bunun genetik instabiliteye, epigenom bozulmasına veya hücresel ifade ve kimliğin kaybına yol açtığını öne sürmektedir. Başka bir deyişle, bu bozulma, genlerin “açılma” veya “kapanma” yeteneğinin kaybolmasına neden olur. Aslında, bu teori epigenetik veya DNA kodlu olmayan gen düzenleyici bilginin kaybının insan yaşlanmasının ana nedeni olduğunu varsayar. Yaşlanmanın Bilgi Teorisini destekleyen kanıt olarak ileri sürülenler, zaten farklı yaşlanma görüşleri içinde var olan görüşlerdir.. Bilindiği üzere, hücreler bölünür ve çoğalırken, genetik bilgi mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler dahil olmak üzere hatalara maruz kalır. Genomik hasarın birikmesi, hücresel onarım işlevinin azalmasına katkıda bulunur. Başka bir deyişle, genetik hasar hücreleri etkisiz hale getirir ve organizmanın ölüm olasılığını artırır. Yaşlanmanın Bilgi Teorisi, insan yaşlanmasının, en belirgin şekilde genetik kodda biriken hataların biyolojik işlevlerdeki düşüşü tetiklediği kritik bir dönüm noktasıyla ilişkili bir “hata felaketi” biçimi olduğunu onaylar. Yaşlanmanın bilgi teorisi ayrıca, DNA yüzeyinde meydana gelen moleküler değişikliklerin, hücresel büyüme ve gelişme için hayati önem taşıyan ikincil bir genetik kontrol katmanı görevi gördüğünü öne sürer. Sinclair’e (2019) göre, Yaşlanmanın Bilgi Teorisinin varsayımları doğruysa, bireylerin bir gün yaşa bağlı hastalıklar üzerinde daha fazla kontrol sahibi olmaları ve bir dereceye kadar ölümü aldatma olasılığından yararlanmalarının mümkün olacağını ileri sürer.

- Karnaukhov, A. V., Karnaukhova, E. V., Sergievich, L. A., Karnaukhova, N. A., Bogdanenko, E. V., Manokhina, I. A., & Karnaukhov, V. N. (2017). *The information theory of aging: the major factors that determine lifespan*. *Biophysics*, 62(5), 829-835.
- Sinclair, D. A., & LaPlante, M. D. (2019). *Lifespan: why we age—and why we don't have to*. Atria books.
- Kane, A. E., & Sinclair, D. A. (2019). *Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential*. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 54(1), 61-83.
- Lu, Y. R., Tian, X., & Sinclair, D. A. (2023). *The information theory of aging*. *Nature aging*, 3(12), 1486-1499.
- Vujin, A., & Dick, K. (2020). *The information theory of aging: Hacking immortality*. *Health Sci. Inq*, 11(1), 154.

YAŞLANMAYA EVRİMSEL YAKLAŞIM

Yaşlanma süreci; vücudumuzdaki karmaşık sistemlerde küçük kusurlarla yavaş yavaş başlayan ve daha sonra orta büyüklükte sorunlara yol açarak yaşlılık hastalıkları olarak şekillenen bir süreçtir. Nüfus bilimi açısından ise, yaşa bağlı ölüm oranlarında artış ve doğurganlıkta bir düşüş olarak tanımlanır. Evrimin en önemli işletim sistemi olan “doğal seçim”, eğer organizmaları en uygun şekilde hayatta kalma ve üreme başarısına sahip olacak tarzda yönlendiriyor ve /veya biçimlendiriyor ise, o halde neden evrim, ilk iş olarak yaşlanmayı önlemiyor? Bu soruya Yirminci yüzyılda yaşamış Rus genetikçi Theodosius Dobzhansky, “Biyolojideki hiçbir şey, evrimin ışığı dışında anlam ifade etmez.” özdeyişiyle cevap veriyor.

Ölümün ayak sesi veya sondan bir önceki durak olarak tanımlanabilecek yaşlanma, hem din ve felsefe hem de bilimin önemli uğraş alanlarından birisi olmuştur. Nitekim Sümer ler tarafından 56 kil tablete yazılmış olan tarihin ilk destanı olan “Gılgamış Destanı”nda bile bu konu işlenmiştir. Her konuda bir düşüncesi olan Aristo’dan başlayarak, düşünürler ve bilim insanları da yüzyıllar boyunca bu bilmeceyi çözmeye çabalamışlardır. Örneğin Romalı şair ve düşünür Lucretius, “*De Rerum Natura*” adlı eserinde, gelecek kuşaklara yer açtığı için yaşlanmanın ve ölümün faydalı olduğu fikrini savunmuştur. Nitekim bu görüş, biyologlar arasında 20. yüzyıla kadar kabul de görmüştür. Nitekim 19. yüzyılda yaşamış olan August Weissmann da, Lucretius gibi yaşlı bireyleri kapsayan ölüm mekanizmasının, aslında daha genç ve daha doğurgan bireylere yer açarak, türlerin hayatta kalmasını garantileyen bir “doğal seçim” olduğunu ileri sürmüştür. Bu

sonra yaşlanma sürecinde mezar kazıcı olarak görev almaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere, evrimsel yaşlanma görüşlerinin 3 atlısı olarak bilinen; Mutasyon Birikimi, Tek kullanımlık soma ve Antogonistik Pleiotropi görüşlerinin üçünü bu son paragrafta özetlemeye çalıştım.

- Weismann, A. (1893). *The germ-plasm: a theory of heredity*. Scribner's.
- Haldane, J. B. S. (1940). *Lysenko and genetics*. *Science & Society*, 433-437.
- Medawar, P. B. (1958). *The uniqueness of the individual*. Basic Books.
- Williams, G. C. (2001). *Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence: Evolution 11*, 398-411 (1957). *Science of Aging Knowledge Environment*, 2001(1), cp13-cp13.
- Medawar, P. B. (1952). *An unsolved problem of biology*.
- Kirkwood, T. B., & Holliday, R. (1979). *The evolution of ageing and longevity*. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 205(1161), 531-546.
- Kirkwood, T. B. L., & Rose, M. R. (1991). *Evolution of senescence: Late survival sacrificed for reproduction*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 332(1262), 15-24.
- Rose, M. R., & Charlesworth, B. (1981). *Genetics of life history in Drosophila melanogaster. I. Sib analysis of adult females*. *Genetics*, 97(1), 173-186.
- Rose, M. R. (1984). *Laboratory evolution of postponed senescence in Drosophila melanogaster*. *Evolution*, 1004-1010.
- Luckinbill, L. S., Arking, R., Clare, M. J., Cirocco, W. C., & Buck, S. A. (1984). *Selection for delayed senescence in Drosophila melanogaster*. *Evolution*, 996-1003.
- Moorad, J. A., & Promislow, D. E. (2008). *A theory of age-dependent mutation and senescence*. *Genetics*, 179(4), 2061-2073.

İNSAN ÖMRÜNÜN EVRİMİ

İnsanlar, tüm primatlar arasında en uzun yaşam süresine sahip olan canlılardır. Bu bölüm; insanlarda ve büyük primatlarda, yaşlanma süreçlerinin daha uzun yaşamla birlikte nasıl geliştiğini anlamayı hedeflemektedir. Yaşlanmanın ve uzun ömürlülüğün evriminde, bağışıklık fonksiyonlarının ve beslenmenin büyük öneme sahip olduğunu hemen vurgulamamız gerekir. Yaşlanmanın gelişen doğasında, insanın beklenen yaşam süresinin, evrimsel süreç boyunca ikiye katlandığını söyleyebiliriz. Yaklaşık 300.000 nesil süren bu göreceli artıştan sonra, son 200 yıl içinde sanayileşmeyle birlikte, beklenen yaşam süresinde, yeniden bir ikiye katlanma meydana gelmiştir. Enfeksiyon yükünün yüksek olduğu sanayi öncesi dönemde; sınırlı hijyenik koşulların yanı sıra, etkili ilaca erişim gibi faktörlerin de katkısıyla, popülasyonun %10-%30'unda beklenen yaşam süresinin, 30-40 yıl ile sınırlanmış olduğu anlaşılmıştır. Paleo arkeolojik çalışmalara göre; hayatta kalma oranı düşük olmasına rağmen, 20 yaşına ulaşanların yarısının, 60 yaşına ulaştığı hesaplanmıştır. İnsanların diğer primatlara göre daha fazla hayatta kalmasında, gençlerin nesiller boyu istikrarlı desteğinin rolü oldukça önemlidir. Özellikle tarım devrimi (neolitik) sonrası, yiyecek bakımından çevre direncini aşmış insan popülasyonlarının, ölüm oranı bakımından J tipi yapı gösterdiği anlaşılmıştır. Çoğu memeli popülasyonunda yaşam boyu ölüm oranı, J şeklinde bir eğri oluşturur: Bunun diğer bir anlamı, erken yaş ölüm oranı demektir. Yetişkinliğe yaklaşıldığında, bu oran minimuma düşer. Bunu orta yaşta artan kronik dejeneratif hastalık ve işlev bozukluklarıyla bağlantılı olarak ölüm oranlarında üstel hızlanmalar izler. Bu özellik de, toplu olarak J tipi yaşlanmayı tanımlar.

- Finch, C. E. (2010). Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(suppl_1), 1718-1724.
- Gurven M, Kaplan H (2007) Hunter-gatherer longevity: Cross-cultural perspectives. *Popul Dev Rev* 33:321-365.
- Hawkes K, Smith KR, Robson SL (2009) Mortality and fertility rates in humans and chimpanzees: How within-species variation complicates cross-species comparisons. *Am J Hum Biol* 21:578-586.
- Hawkes K (2004) Human longevity: The grandmother effect. *Nature* 428:128-129.
- Finch CE (2007) *The Biology of Human Longevity. Inflammation, Nutrition, and Aging in the Evolution of Lifespans* (Academic, San Diego)
- Jeune B, et al. (2009) Jeanne Calment's and her successors. Biographical notes on the longest living humans. *Supercentenarians*, ed Maier H (Springer, Berlin).
- Parkin TG (1992) *Demography in Roman Society* (Johns Hopkins Press, Baltimore).
- Scheidel W (2007) *Demography. The Cambridge History of the Greco-Roman World*, Scheidel W, Morris I, Saller R (Cambridge Univ Press, Cambridge, UK), pp 38-86
- Hoppa RD, Vaupel JW (2002) *The Rostock manifesto for paleodemography. Paleodemography: Age Distributions from Skeletal Samples* (Cambridge Studies in Biological and Evolutionary Anthropology; 31), Hoppa RD, Vaupel JW, eds (Cambridge Univ Press, Cambridge, UK)
- Kaplan HS, Hill K, Lancaster JB, Hurtado AM (2000) A theory of human life history evolution: Diet, intelligence, and longevity. *Evol Anthropol* 9:156-183.
- Preston SH (1976) Mortality Patterns in National Populations, with Special Reference to Recorded Causes of Death (Academic, San Diego).
- Spyridopoulos I, et al. (2009) Accelerated telomere shortening in leukocytes of populations of patients with coronary heart disease. Role of cytomegalovirus seropositivity. *Circulation* 120(14):1364-1372
- Murphy WA, Jr, et al. (2003) The iceman: Discovery and imaging. *Radiology* 226:614-629.
- Blaha M, et al. (2009) Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:692-700.
- Rennenberg RJ, et al. (2009) Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 5:185-197
- Goodall J (1986) *The Chimpanzees of Gombe: Patterns of Behavior* (Harvard Univ Press, Boston)
- Finch CE, Stanford CB (2004) Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 79:3-50
- Wobber V, Hare B, Wrangham R (2008) Great apes prefer cooked food. *J Hum Evol* 55:340-348.

- Patel NV, et al. (2005) Caloric restriction attenuates Abeta-deposition in Alzheimertransgenic models. *Neurobiol Aging* 26:995–1000.
- Arbiza L, Dopazo J, Dopazo H (2006) Positive selection, relaxation, and acceleration in the evolution of the human and chimp genome. *PLOS Comput Biol* 2:e38
- Puente XS, et al. (2006) Comparative analysis of cancer genes in the human and chimpanzee genomes. *BMC Genomics* 7:15.
- Crespi BJ, Summers K (2006) Positive selection in the evolution of cancer. *Biol RevCamb Philos Soc* 81:407–424
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y (2009) Apolipoprotein E: Structure determinesfunction, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 50(Suppl):S183–S188.
- Finch CE, Morgan TE (2007) Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, andAlzheimer disease: A position paper. *Curr Alzheimer Res* 4:185–189.
- Fullerton SM, et al. (2000) Apolipoprotein E variation at the sequence haplo-typelevel: Implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet* 67:881–900.
- Goren-Inbar N, et al. (2004) Evidence of hominin control of fire at Gesher BenotYa'aqov, Israel. *Science* 304:725–727.
- Little DM, et al. (2009) Mortality, dementia, and apolipoprotein E genotype inelderly white women in the United States. *J Am Geriatr Soc* 57:231–236
- Stephens JW, Bain SC, Humphries SE (2008) Gene-environment interaction andoxidative stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 200:229–238.
- Raffai RL, Dong LM, Farese RV, Jr, Weisgraber KH (2001) Introduction of humanapolipoprotein E4 “domain interaction” into mouse apolipoprotein E. *Proc NatlAcad Sci USA* 98:11587–11591.
- Vamathevan JJ, et al. (2008) The role of positive selection in determining the-molecular cause of species differences in disease. *BMC Evol Biol* 8:273.

YAŞLANMA VE FİZYOLOJİ

Yaşlanma doğal bir süreçtir. Herkes yaşamının bu evresini, kendi biyolojik saatine göre kendi zamanında ve hızında geçirir. Dolayısıyla, kişiler arasında biyolojik saatin zamanı ve hızı bakımından bir izafiyet vardır diyebiliriz. Bu nedenden dolayı ki, kronolojik olarak geçen 10 senenin aynı yaştaki bireylere yansımaları farklılık gösterir. Örneğin kronolojik olarak 60 yaşında olan tüm kişilerin biyolojik yaşı aynı değildir. Çünkü yaşlanma, yaşam boyunca meydana gelen tüm değişikliklerin birikimli yansımasıdır. Daha geniş anlamda bu değişiklikler doğumdan itibaren başlar; kişi büyür, gelişir ve olgunluğa ulaşır. Gençler için yaşlanma heyecan vericidir. Orta yaş; saçların beyazlaması, cildin kırışması ve ciddi miktarda fiziksel gerileme gibi yaşa bağlı değişikliklerin fark edildiği zamandır. En sağlıklı, estetik açıdan formda olan insanlar bile, bu değişimlerden kaçamaz. Yaşlılık döneminde yavaş ve sürekli fiziksel bozulma ve fonksiyonel yetersizlik fark edilir ve bu da eylemsizliğin artmasına neden olur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaşlanma, gebelikten başlayıp ölüme biten biyolojik bir gerçeklik sürecidir. Çünkü yaşamın temel birimi olan hücrelerimiz, ölmeye programlanmıştır. Yaşlanma süreci, aynı zamanda her toplumun yaşlılığı anlamlandırdığı kurgulara da bağlıdır. Gelişmiş ülkelerin çoğunda 60 yaş emeklilik yaşıyla eşdeğer kabul edilmekte ve yaşlılığın başlangıcı olduğu söylenmektedir. Bu bölümde yaşlanma süreçlerinin ve buna bağlı fizyolojik değişikliklerin ayrıntılarını ele alacağız.

Yaşlı terimi, dünya çapında nüfusun en hızlı büyüyen kesimini temsil eden 60 yaş ve üzeri bireyler için kullanılan bir terimdir. 1990 yılında dünyanın gelişmekte olan bölgelerinde 60 yaş ve üzeri 280 milyondan fazla insan vardı ve dünyadaki yaşlıların %58'i daha az gelişmiş bölgelerde yaşıyordu. Dünya Nüfus

karaciğer ve böbrekler gelir. Genel olarak kas kütleindeki azalma, yaşlanma nedeniyle artan kas zayıflığına neden olarak, sakatlık ve eşlik eden hastalıkların riskini arttırır.

Boy kısalma eğilimi, farklı cinsiyet grupları arasında ve tüm ırklarda görülür. Boy kaybı, kemiklerde, kaslarda ve eklemlerde yaşlanmayla oluşan değişikliklerle ilişkilidir. Çalışmalar, insanların 40 yaşından sonra genellikle her 10 yılda bir neredeyse yaklaşık 1 cm kaybettiğini göstermektedir. Boy kaybı, 70 yaşından sonra daha da hızlıdır. Bu değişiklikler sağlıklı bir diyet uygulayarak, fiziksel olarak aktif kalarak ve kemik kaybının engellenmesiyle önlenabilir.

Toplam vücut ağırlığındaki değişiklikler, kadın ve erkeklerde farklılık gösterir. Erkekler genellikle yaklaşık 55 yaşına kadar kilo alır ve daha sonra yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde kilo vermeye başlar. Bu durumun, erkek cinsiyet hormonu olan testosteron seviyesindeki düşüşle ilişkili olabileceği ihtimali bulunmaktadır. Kadınlar ise, genellikle 67-69 yaşlarına kadar kilo alırlar ve daha sonra kilo vermeye başlar. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde kilo kaybı kısmen yağın yağsız kas dokusunun yerini alması ve yağın kastan daha az ağırlığa sahip olması nedeniyle meydana gelir. Çalışmalar ayrıca yaşlı insanların genç oldukları zamana kıyasla neredeyse üçte bir oranında daha fazla yağa sahip olabileceğini göstermiştir. Yağ dokusu, iç organların etrafı da dahil olmak üzere genellikle vücudun merkezi konumundaki karın bölgesinde birikir.

- Amarya, S., Singh, K., & Sabharwal, M. (2018). Ageing process and physiological changes. Gerontology, 32, 137-144.*
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell, 186(2), 243-278.*
- Lakatta, E. G., & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation, 107(1), 139-146.*

- Thijssen, D. H., Carter, S. E., & Green, D. J. (2016). Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries?. *The Journal of physiology*, 594(8), 2275-2284.
- Denic, A., Glasscock, R. J., & Rule, A. D. (2016). Structural and functional changes with the aging kidney. *Advances in chronic kidney disease*, 23(1), 19-28.
- Schneider, J. L., Rowe, J. H., Garcia-de-Alba, C., Kim, C. F., Sharpe, A. H., & Haigis, M. C. (2021). The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*, 184(8), 1990-2019.
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., ... & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16-31.
- Batsis, J. A., & Villareal, D. T. (2018). Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(9), 513-537.
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, 94(1), 19-36.
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 491-505.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 21(3), 187-222.
- van den Beld, A. W., Kaufman, J. M., Zillikens, M. C., Lamberts, S. W., Egan, J. M., & van der Lely, A. J. (2018). The physiology of endocrine systems with ageing. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(8), 647-658.
- Nikolich-Zugich, J. (2018). The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nature immunology*, 19(1), 10-19.
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 908(1), 244-254.
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576-590.
- Soenen, S., Rayner, C. K., Jones, K. L., & Horowitz, M. (2016). The ageing gastrointestinal tract. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19(1), 12-18.
- Owsley, C. (2011). Aging and vision. *Vision research*, 51(13), 1610-1622.
- Krutmann, J., Bouloc, A., Sore, G., Bernard, B. A., & Passeron, T. (2017). The skin aging exposome. *Journal of dermatological science*, 85(3), 152-161.

ZUGZWANG HİPOTEZİ

Hayvanlar alemindeki en değişken özelliklerden birisi de, ömür uzunluğu farklılığıdır. Bu farklılık, günlerden yüzyıllara kadar değişkenlik gösterir. Yoğun araştırmalara rağmen, yaşam süresinin değişkenliğine katkıda bulunan faktörlere ilişkin anlayışımızda, hala birçok gri alan bulunmaktadır. Örneğin insanlar, benzer büyüklükteki memelilerle karşılaştırıldığında, alışılmadık derecede uzun bir ömre sahip olmaları nedeniyle, şanslı hayvanlar arasında yer alır. Öte yandan, insanların uzun yaşam süresi ve büyük genetik çeşitliliğe sahip olması, yaşlanmayı veya uzun ömürlülüğü incelemek veya yaşlanma karşıtı müdahalelerin etkinliğini test etmek için insanları model olarak kullanmanın zorluğunu göstermektedir. İnsanlar üzerinde yapılan yaşlanma çalışmaları, genellikle çok geniş bir insan grubunu gerektirir ve potansiyel olarak birçok kafa karıştırıcı faktörden etkilenir. Sonuç olarak; yaşlanma, yaşam süresi ve yaşlanma önleyici çalışmaların çoğu, model sistemlere dayanmaktadır. Primat atalarımızın en sonuncusu olan büyük maymunlardan ayrıldıktan sonraki evrimsel tarih boyunca insanlar, yaklaşık 300.000 nesli tamamlamıştır. Bu dönemde *H. sapiens*'in ömrü neredeyse üç katına çıkmıştır. İnsanların ömrünün uzaması; yiyecek, su ve hijyenin iyileştirilmesi, bulaşıcı hastalıkların etkisinin azalması ve her yaşta tıbbi bakımın iyileştirilmesine bağlanabilir. Nitekim yukarıdaki faktörler, ancak son 200 yılda yaşam süresinin artmasında rol oynama fırsatı bulmuştur diyebiliriz. Bu nedenle, en yakın atalarımıza kıyasla, insan ömrünün dramatik şekilde artmış olmasının başka geçerli açıklamaları da bulunmalıdır. Örneğin, doğal seçilim güçlerinin, insanlardaki ömür uzunluğu artışından sorumlu olabileceği ihtimali, son derece makul görünmektedir. Her ne kadar insanın ayrı bir tür olarak evrimi, en iyimser tahminle yaklaşık 270.000 yıla dayanıyor gibi görüne de, aslında memeli

satrançta, büyük bir açmaz içinde olan bir oyuncunun, oynama sırası kendisine geldiğinde, dezavantajlı konumundan dolayı mevcut tüm hamlelerin kötü sonuçlanacağı bir açmazı tanımlamak için kullanılır. Zugzwang pozisyonunda, oyuncunun yapacağı herhangi bir hamle, açıkça pozisyonunu zayıflatacaktır. Burada, evrimin bu aşamasında insanların açmaz (Zugzwang) sorunuyla karşı karşıya kalabileceği öne sürülmektedir. Bilimsel araştırmalar ve yaşlanmanın ayırt edici özelliklerinin anlaşılması, artık insanlara yaşam süresini uzatma hayalinden fazlasını sunuyor gibi görünebilir. Ancak doğal seçilimin insan ömrünü beklenenin çok ötesine uzatmada zaten rol oynadığını da unutmamız gerekiyor. Örneğin hayvanlarda yaşam süresini uzatabilecek olası tüm mekanizmalar, doğal seçim tarafından insan ömrünü uzatmak için zaten kullanılmış durumda. Daha uzun bir yaşam süresi elde etmek için sinyal yolları veya transkripsiyon faktörlerini olası herhangi bir müdahale yoluyla düzeltmeye yönelik herhangi bir yapay girişim, aslında insanlar için dezavantajlı durum yaratabilir. Dolayısıyla *H. sapiens*'in Zugzwang konumunda olduğu ileri sürülmektedir. İnsanlar zaten maksimum yaşam süresine ulaşmış veya yaklaşmış olmaları nedeniyle, yaşam süresinin daha da uzatılması, çok zor veya imkansız olabilir. Son 100 yıldaki insan ömrünün belgelenmiş kayıtları (8 milyar kişiden elde edilen verilerden elde edilen ihtiyatlı bir tahminle), insan ömrünün sınırının 122 yıl civarında olduğunu göstermektedir. Çünkü hiçbir bireyin bu sınırın ötesinde yaşamamış olması, Zugzwang hipotezinin geçerliliğine dair önemli bir ipucu olarak ileri sürülmektedir.

- Rizvi, S. I. (2021). *The Zugzwang Hypothesis: Why Human Lifespan Cannot Be Increased*. *Gerontology*, 67(6), 705-707.
- Dong, X., Milholland, B., & Vijg, J. (2016). *Evidence for a limit to human lifespan*. *Nature*, 538(7624), 257-259.
- Lenart, A., & Vaupel, J. W. (2017). *Questionable evidence for a limit to human lifespan*. *Nature*, 546(7660), E13-E14.

- Rozing, M. P., Kirkwood, T. B., & Westendorp, R. G. (2017). Is there evidence for a limit to human lifespan?. *Nature*, 546(7660), E11-E12.
- Barbi, E., Lagona, F., Marsili, M., Vaupel, J. W., & Wachter, K. W. (2018). The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers. *Science*, 360(6396), 1459-1461.
- Olshansky, S. J., Carnes, B. A., & Cassel, C. (1990). In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity. *Science*, 250(4981), 634-640.
- Carnes, B. A., Olshansky, S. J., & Grahn, D. (2003). Biological evidence for limits to the duration of life. *Biogerontology*, 4(1), 31-45.
- Olshansky, S. J., Willcox, B. J., Demetrius, L., & Beltrán-Sánchez, H. (2024). Implausibility of radical life extension in humans in the twenty-first century. *Nature Aging*, 4(11), 1635-1642.
- Blagosklonny, M. V. (2021). No limit to maximal lifespan in humans: how to beat a 122-year-old record. *Oncoscience*, 8, 110.
- Beltrán-Sánchez, H., Austad, S. N., & Finch, C. E. (2018). Comment on “The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers”. *Science*, 361(6409), eaav1200.

İNSAN NEDEN 200 YIL YAŞAYAMAZ?

Yaşlanmanın nasıl evrimleştiği, bilim insanlarını uzun zamandır meşgul etmektedir. Çünkü ilerleyen yaşla birlikte, doku ve organlarda meydana gelen fizyolojik gerilemelerin sonucunda ölümü ensesinde hisseden insan, sürekli bu konu üzerinde kafa yormuştur. Yaşlanma olgusunu; sadece bugüne, sanayi devrimine veya tarım toplumuna geçişle başlayan kısa bir geçmişe dayanarak açıklamak oldukça basit olur. Bu nedenle, yaşlanmayı evrimsel tarihimizle ilişkilendirerek açıklamaya çalışan bir görüşe hazır olun.

Evrimdeki kısıtlamaların önemi uzun süredir kabul edilmekle birlikte yaşlanma bağlamı da dahil olmak üzere adaptasyonun ve özellikle evrimin yönlendirici gücü ve rolü çoğu zaman göz ardı edilmektedir. Evrimsel süreçte, farklı ortamlarda yaşayan değişik türler, özellikle de çevresel kaynaklı ölümler açısından, farklı yaşam öncelikleri geliştirmek zorunda kalmıştır. Örneğin çevresel kaynaklı ölüm oranı yüksek ve kısa bir ömre sahip farenin, hızlı bir yaşam öyküsü içinde, üremek için çok hızlı bir şekilde büyüyüp olgunlaşması ve bir o kadar da hızlı üremesi gerekir. Hızlı yaşlanan türler arasında; sürüngenler, kuşlar, amfibiler ve memeliler bulunabilirken, en yavaş yaşlanan türler arasında kesinlikle memelilerin olmadığı anlaşılmıştır. Örneğin çıplak köstebek farelerinin cilt yaşlanması, yaşlılığa bağlı kas erimesi ve omurga eğrilikleri gibi yaşlanma değişikliklerini, ya ihmal edilebilir düzeyde sergiledikleri veya hiç göstermedikleri anlaşılmıştır. Önde gelen bir yaşlanma uzmanının yeni hipotezine göre, insan yaşlanması, milyonlarca yıllık dinozor hakimiyetinden etkilenmiş olabilir. ‘Uzun ömür darboğazı’ olarak tanımlanan bu

boşluğu dolduracak şekilde çeşitlenerek, boyut olarak da büyüyebildiler. Ayrıca Mevcut memeliler, uzun ömür ve tümör baskılama mekanizmaları dahil olmak üzere şaşırtıcı özellikler ve adaptasyonlar da geliştirmişlerdir. Ancak buna rağmen kanserin birçok sürüngen ve amfibi türünde ihmal edilebilir düzeyde olmasına rağmen, memelilerde çok yaygın olması ve daha sık görülmesi, evrimsel tarihimizle yakından ilişkili görünmektedir. Çünkü genel olarak memelilerde ve özellikle insanlarda yaşa bağlı gözlemlenen kanser vakasındaki üssel artışın, sürüngenlerde veya amfibilerde gözlenmediği anlaşılmıştır.

de Magalhães, J. P. (2024). The longevity bottleneck hypothesis: Could dinosaurs have shaped ageing in present-day mammals?. BioEssays, 46(1), 2300098.

Albuquerque, T. A., Drummond do Val, L., Doherty, A., & de Magalhaes, J. P. (2018). From humans to hydra: patterns of cancer across the tree of life. Biological Reviews, 93(3), 1715-1734.

Ruben, L. N., Clothier, R. H., & Balls, M. (2007). Cancer resistance in amphibians. Alternatives to Laboratory Animals, 35(5), 463-470.

YAŞLANMANIN CİNSİYETİ

Yaşlanma, yaşam süresi boyunca oluşan, bireyin yaşlanma yörüngesini ve sonraki hastalık risklerini şekillendiren biyolojik ve bir o kadar da karmaşık süreçtir. Erkekler ve kadınlar arasındaki yaşlanma sürecine ilişkin, önemli bireysel farklılıklar bulunsa da, genel olarak kadınlar erkeklerden daha uzun yaşamaktadır. Ancak burada bir paradoksa değinmemiz gerekmektedir. Kadınlar daha kırılgan ve yaşamlarının sonunda sağlıkları daha kötüyken, erkekler fiziksel fonksiyon bakımından daha iyi performans sahibidirler. Üstelik yaşa bağlı birçok hastalık, cinsiyete özgü modeller göstermektedir. Bu bölümde biyolojik yaşlanma ve hastalıklar üzerine hayvan araştırmalarından da destek alarak insan çalışmalarındaki cinsiyet farklılıkları hakkındaki güncel bilgilere göz atacağız. Ayrıca bunu yaşlanma teorileri bağlamına yerleştirmeye ve örneğin cinsiyet kromozomuna bağlı mekanizmalar ve hormonal kaynaklı farklılıklar gibi cinsiyet farklılıklarına ilişkin açıklamaları da tartışmaya çalışacağım.

Yaşlanma; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, telomer yıpranması, epigenetik değişiklikler, genomik istikrarsızlık, proteostaz kaybı, hücresel yaşlanma, dengesiz metabolizma, kök hücre tükenmesi, otofaji fonksiyonunun azalması ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere insan yaşamı boyunca biriken mutasyonların dahil olduğu biyolojik bir süreçtir. Yukarıda saydığımız bu özelliklerin karmaşık etkileşimleri, yaşlanma sürecini tanımlarken, aynı zamanda bireyin yaşlanma yol haritasında, hangi hastalık riskleriyle karşılaşacağını da şekillendirir. Yaşlanma sürecinde önemli bireysel farklılıklar vardır. Örneğin; bazı bireyler 90'lı yaşlarında bile destek almadan bağımsız şekilde yaşayabilirken, bazıları da yaşamlarının erken dönemlerinde bile günlük rutinlerinde yardıma ihtiyaç duyabilir.

erkekler (ve kadınlar) arasında önlenebilir, erken ölümlerden kaçınmada daha başarılı olacağız ve bu çabaların çoğunun erkekler üzerinde daha büyük bir etkisi olacağı için, yaşlılar arasındaki cinsiyet farkı sonunda daralabilir. O zamana kadar, eşim ve ben sağlıklı kalmak için elimizden geleni yapacağız. Ancak, istatistikler yalan söylemez.

Hägg, S., & Jylhävä, J. (2021). Sex differences in biological aging with a focus on human studies. *elife*, 10, e63425.

Hägg, S., & Jylhävä, J. (2021). Sex differences in biological aging with a focus on human studies. *elife*, 10, e63425.

Yuan, R., Tsaih, S. W., Petkova, S. B., De Evsikova, C. M., Xing, S., Marion, M. A., ... & Paigen, B. (2009). Aging in inbred strains of mice: study design and interim report on median lifespans and circulating IGF1 levels. *Aging cell*, 8(3), 277-287.

Schenck-Gustafsson, K. (2009). Risk factors for cardiovascular disease in women. *Maturitas*, 63(3), 186-190.

Irving, P. (2014). *The upside of aging: How long life is changing the world of health, work, innovation, policy, and purpose*. John Wiley & Sons. ****

Zajitschek, S. R., Zajitschek, F., Bonduriansky, R., Brooks, R. C., Cornwell, W., Falster, D. S., ... & Nakagawa, S. (2020). Sexual dimorphism in trait variability and its eco-evolutionary and statistical implications. *elife*, 9, e63170.

Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72.

Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C., & Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *British medical journal*, 303(6809), 1019-1022.

Forsberg, L. A. (2017). Loss of chromosome Y (LOY) in blood cells is associated with increased risk for disease and mortality in aging men. *Human genetics*, 136(5), 657-663.

Muñoz-Lorente, M. A., Cano-Martin, A. C., & Blasco, M. A. (2019). Mice with hyper-long telomeres show less metabolic aging and longer lifespans. *Nature communications*, 10(1), 4723.

Remot, F., Ronget, V., Froy, H., Rey, B., Gaillard, J. M., Nussey, D. H., & Lemaître, J. F. (2020). No sex differences in adult telomere length across vertebrates: a meta-analysis. *Royal Society open science*, 7(11), 200548.

Yousefzadeh, M. J., Zhao, J., Bukata, C., Wade, E. A., McGowan, S. J., Angelini, L. A., ... & Niedernhofer, L. J. (2020). Tissue specificity of senescent cell accumulation during physiologic and accelerated aging of mice. *Aging cell*, 19(3), e13094.

Dulken, B., & Brunet, A. (2015). Stem cell aging and sex: are we missing something?. *Cell stem cell*, 16(6), 588-590.

- Leidal, A. M., Levine, B., & Debnath, J. (2018). Autophagy and the cell biology of age-related disease. *Nature cell biology*, 20(12), 1338-1348.
- Jenkins, E. C., Shah, N., Gomez, M., Casalena, G., Zhao, D., Kenny, T. C., ... & Germain, D. (2020). Proteasome mapping reveals sexual dimorphism in tissue-specific sensitivity to protein aggregations. *EMBO reports*, 21(4), e48978.
- Pomatto, L. C., Wong, S., Carney, C., Shen, B., Tower, J., & Davies, K. J. (2017). The age-and sex-specific decline of the 20s proteasome and the Nrf2/CncC signal transduction pathway in adaption and resistance to oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Aging (Albany NY)*, 9(4), 1153.
- Tower, J., Pomatto, L. C., & Davies, K. J. (2020). Sex differences in the response to oxidative and proteolytic stress. *Redox biology*, 31, 101488.
- Yi, S. J., & Kim, K. (2020). New insights into the role of histone changes in aging. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8241.
- Zhang, W., Qu, J., Liu, G. H., & Belmonte, J. C. I. (2020). The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nature reviews Molecular cell biology*, 21(3), 137-150.
- Horvath, S., & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature reviews genetics*, 19(6), 371-384.
- Lu, A. T., Fei, Z., Haghani, A., Robeck, T. R., Zoller, J. A., Li, C. Z., ... & Singh, K. (2023). Universal DNA methylation age across mammalian tissues. *Nature aging*, 3(9), 1144-1166.
- Chen, B. H., Marioni, R. E., Colicino, E., Peters, M. J., Ward-Caviness, C. K., Tsai, P. C., ... & Horvath, S. (2016). DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*, 8(9), 1844.
- Zhang, W., Qu, J., Liu, G. H., & Belmonte, J. C. I. (2020). The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nature reviews Molecular cell biology*, 21(3), 137-150.
- Wagner, W. (2019). The link between epigenetic clocks for aging and senescence. *Frontiers in genetics*, 10, 303.
- Horvath, S., Gurven, M., Levine, M. E., Trumble, B. C., Kaplan, H., Allayee, H., ... & Assimes, T. L. (2016). An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome biology*, 17(1), 171.
- Li, X., Ploner, A., Wang, Y., Magnusson, P. K., Reynolds, C., Finkel, D., ... & Hägg, S. (2020). Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *elife*, 9, e51507.
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 505-522.
- Fulop, T., Franceschi, C., Hirokawa, K., & Pawelec, G. (2019). *Handbook of immunosenescence*. Cham: Springer International Publishing.
- Miquel, J. (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current pharmaceutical design*, 15(26), 3003-3026.
- Bupp, M. R. G. (2015). Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cellular immunology*, 294(2), 102-110.

- Gomez CR, Nomellini V, Kovacs EJ. Sex Hormones and Immunosenescence. In: Fulop T, editor: *Handbook of Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Implications*. Springer International Publishing; 2018. pp. 1–58.
- Márquez, E. J., Chung, C. H., Marches, R., Rossi, R. J., Nehar-Belaid, D., Eroglu, A., ... & Ucar, D. (2020). Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nature communications*, 11(1), 751.
- Pignatti, C., D'Adamo, S., Stefanelli, C., Flamigni, F., & Cetrullo, S. (2020). Nutrients and pathways that regulate health span and life span. *Geriatrics*, 5(4), 95.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- López-Otín, C., Galluzzi, L., Freije, J. M., Madeo, F., & Kroemer, G. (2016). Metabolic control of longevity. *Cell*, 166(4), 802-821.
- Templeman, N. M., & Murphy, C. T. (2018). Regulation of reproduction and longevity by nutrient-sensing pathways. *Journal of Cell Biology*, 217(1), 93-106.
- Comitato, R., Saba, A., Turrini, A., Arganini, C., & Virgili, F. (2015). Sex hormones and macronutrient metabolism. *Critical reviews in food science and nutrition*, 55(2), 227-241.
- Ganna, A., & Ingelsson, E. (2015). 5 year mortality predictors in 498 103 UK Biobank participants: a prospective population-based study. *The Lancet*, 386(9993), 533-540.
- Peiffer, J. J., Galvão, D. A., Gibbs, Z., Smith, K., Turner, D., Foster, J., ... & Newton, R. U. (2010). Strength and functional characteristics of men and women 65 years and older. *Rejuvenation Research*, 13(1), 75-82.
- Pearl, R. (1928). *The rate of living: being an account of some experimental studies on the biology of life duration*. AA Knopf.
- Lints, F. A. (1989). The rate of living theory revisited. *Gerontology*, 35(1), 36-57.
- Ruggiero, C., Metter, E. J., Melenovsky, V., Cherubini, A., Najjar, S. S., Ble, A., ... & Ferrucci, L. (2008). High basal metabolic rate is a risk factor for mortality: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(7), 698-706.
- Peiffer, J. J., Galvão, D. A., Gibbs, Z., Smith, K., Turner, D., Foster, J., ... & Newton, R. U. (2010). Strength and functional characteristics of men and women 65 years and older. *Rejuvenation Research*, 13(1), 75-82.
- Seeman, E. (2001). Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4576-4584.
- Doherty, T. J. (2003). Invited review: aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology*, 95(4), 1717-1727.
- Li, Y., Crews, J. E., Elam-Evans, L. D., Fan, A. Z., Zhang, X., Elliott, A. F., & Balluz, L. (2011). Visual impairment and health-related quality of life among elderly adults with age-related eye diseases. *Quality of life research*, 20(6), 845-852.

- Shaqiri, A., Roinishvili, M., Grzeczowski, L., Chkonja, E., Pilz, K., Mohr, C., ... & Herzog, M. H. (2018). Sex-related differences in vision are heterogeneous. *Scientific reports*, 8(1), 7521.
- Shuster, B. Z., Depireux, D. A., Mong, J. A., & Hertzano, R. (2019). Sex differences in hearing: Probing the role of estrogen signaling. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 145(6), 3656-3663.
- Sharma, G., & Goodwin, J. (2006). Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clinical interventions in aging*, 1(3), 253-260.
- Keller, K. M., & Howlett, S. E. (2016). Sex differences in the biology and pathology of the aging heart. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(9), 1065-1073.
- Finkel, D., Sternäng, O., Jylhävä, J., Bai, G., & Pedersen, N. L. (2019). Functional aging index complements frailty in prediction of entry into care and mortality. *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(12), 1980-1986.
- Hanlon, P., Nicholl, B. I., Jani, B. D., Lee, D., McQueenie, R., & Mair, F. S. (2018). Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet Public Health*, 3(7), e323-e332.
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157.
- Searle, S. D., Mitnitski, A., Gahbauer, E. A., Gill, T. M., & Rockwood, K. (2008). A standard procedure for creating a frailty index. *BMC geriatrics*, 8(1), 24.
- Gordon, E. H., Peel, N. M., Samanta, M., Theou, O., Howlett, S. E., & Hubbard, R. E. (2017). Sex differences in frailty: a systematic review and meta-analysis. *Experimental gerontology*, 89, 30-40.
- Jiang, M., Foebel, A. D., Kuja-Halkola, R., Karlsson, I., Pedersen, N. L., Hägg, S., & Jylhävä, J. (2017). Frailty index as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in a Swedish population-based cohort. *Aging (Albany NY)*, 9(12), 2629.
- Lahdenperä, M., Lummaa, V., Helle, S., Tremblay, M., & Russell, A. F. (2004). Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women. *Nature*, 428(6979), 178-181.
- Gladyshev, V. N. (2014). The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory!. *Antioxidants & redox signaling*, 20(4), 727-731.
- Bernabeu, E., Canela-Xandri, O., Rawlik, K., Talenti, A., Prendergast, J., & Tenesa, A. (2021). Sex differences in genetic architecture in the UK Biobank. *Nature genetics*, 53(9), 1283-1289.

FİZİKSEL AKTİVİTE.

Fiziksel aktivitenin yaşlanmayı yavaşlatarak, hastalık ve ölüm riskini azalttığına dair mekanizmalar, kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Ancak yaşam boyu fiziksel aktivitenin, özellikle de orta ve ileri yaşlarda, neden sağlığı desteklediğine dair nihai, evrimsel bir açıklama konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Oysa günümüz dünyasında çarpıcı şekilde iki tane gerçek bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, büyüyen fiziksel hareketsizlik salgınıdır. Diğer durum ise, yaşlanan popülasyonlarda genel olarak; kalp, kanser, obezite ve diyabet gibi hastalıkların yaygınlığı ve artış göstermesidir. Bu iki gerçek, yaşlanmayla birlikte birbiriyle kesişmekte ve kuyruğunu ısırان bir sarmala dönüşmektedir. Bu nedenle, sağlığın korunması ve yaşam süresinin uzatılmasında, fiziksel aktivitenin evrimsel süreçteki rolünün yanı sıra, yaşam boyu fiziksel aktivitenin nasıl ve neden sağlığın korunmasına yardımcı olduğuna dair yeni anlayışlar ele alınacak ve değerlendirilecektir. Çünkü yapılan araştırmalarda; insanların yalnızca üremeyi bıraktıktan sonra birkaç on yıl yaşayacak şekilde değil, aynı zamanda üreme sonrası yıllarda da, orta derecede fiziksel olarak aktif olacak şekilde evrildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin, enerjiyi; yağ depolama ve üreme dokularına yapılan potansiyel zararlı ve gereksiz aşırı yatırımlardan, fiziksel aktivite sayesinde uzaklaştırması, bunlardan sadece birisidir. Aynı zamanda onarım ve bakım süreçlerine enerji tahsisini teşvik ederek, yaşlanmayı yavaşlatan ve birçok kronik hastalık biçimine karşı hassasiyeti azaltan fiziksel aktiviteyle konumuza başlıyoruz.

İnsanlar binlerce yıldır fiziksel aktivitenin sağlığı ve uzun ömrü desteklediğini yaşayarak öğrenmiş görünüyor. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ortalama bir kişinin haftada 150 dakika orta

Sonuç olarak, bizleri gülümseten; “yollar yürümekle aşınmaz” veya “maddeden hareketin yürüten insanların ezeli kanunlarına” diyerek başka bir konuya geçeceğiz.

- Lieberman, D. E., Kistner, T. M., Richard, D., Lee, I. M., & Baggish, A. L. (2021). The active grandparent hypothesis: Physical activity and the evolution of extended human healthspans and lifespans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(50), e2107621118.
- Tutin, C. E. G. 1996. Ranging and social structure of lowland gorillas in the Lopé Reserve, Gabon. *Great Ape Societies*, edited by VV. C. McGrew, LF Marchant and T. Nishida, 58-70.
- Pontzer, H., Raichlen, D. A., Shumaker, R. W., Ocobock, C., & Wich, S. A. (2010). Metabolic adaptation for low energy throughput in orangutans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(32), 14048-14052.
- Gurven, M., & Kaplan, H. (2007). Longevity among hunter-gatherers: a cross-cultural examination. *Population and Development review*, 33(2), 321-365.
- Hawkes, K., O'Connell, J. F., & Blurton Jones, N. G. (1997). Hadza women's time allocation, offspring provisioning, and the evolution of long postmenopausal life spans. *Current anthropology*, 38(4), 551-577.
- Tudor-Locke, C., Schuna Jr, J. M., Barreira, T. V., Mire, E. F., Broyles, S. T., Katzmarzyk, P. T., & Johnson, W. D. (2013). Normative steps/day values for older adults: NHANES 2005–2006. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 68(11), 1426-1432.
- Pontzer, H., Raichlen, D. A., Wood, B. M., Emery Thompson, M., Racette, S. B., Mabulla, A. Z., & Marlowe, F. W. (2015). Energy expenditure and activity among Hadza hunter-gatherers. *American Journal of Human Biology*, 27(5), 628-637.
- Himann, J. E., Cunningham, D. A., Rechnitzer, P. A., & Paterson, D. H. (1988). Age-related changes in speed of walking. *Medicine and science in sports and exercise*, 20(2), 161-166.
- Dodds, R. M., Syddall, H. E., Cooper, R., Benzeval, M., Deary, I. J., Dennison, E. M., ... & Sayer, A. A. (2014). Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PloS one*, 9(12), e113637.
- Vogel, J. A., Patton, J. F., Mello, R. P., & Daniels, W. L. (1986). An analysis of aerobic capacity in a large United States population. *Journal of Applied Physiology*, 60(2), 494-500.
- Jones, N. B., & Marlowe, F. W. (2002). Selection for delayed maturity: Does it take 20 years to learn to hunt and gather?. *Human Nature*, 13(2), 199-238.
- Walker, R., & Hill, K. (2003). Modeling growth and senescence in physical performance among the Ache of eastern Paraguay. *American journal of human biology*, 15(2), 196-208.

- Vita, A. J., Terry, R. B., Hubert, H. B., & Fries, J. F. (1998). Aging, health risks, and cumulative disability. *New England Journal of Medicine*, 338(15), 1035-1041.
- Pontzer, H., Brown, M. H., Raichlen, D. A., Dunsworth, H., Hare, B., Walker, K., ... & Ross, S. R. (2016). Metabolic acceleration and the evolution of human brain size and life history. *Nature*, 533(7603), 390-392.
- Pontzer, H., Raichlen, D. A., Wood, B. M., Mabulla, A. Z., Racette, S. B., & Marlowe, F. W. (2012). Hunter-gatherer energetics and human obesity. *PloS one*, 7(7), e40503.
- Pontzer, H., Wood, B. M., & Raichlen, D. A. (2018). Hunter-gatherers as models in public health. *Obesity Reviews*, 19, 24-35.
- Li, C., Ford, E. S., Zhao, G., Balluz, L. S., & Giles, W. H. (2009). Estimates of body composition with dual-energy X-ray absorptiometry in adults. *The American journal of clinical nutrition*, 90(6), 1457-1465.
- Ellison, P. T. (2017). Endocrinology, energetics, and human life history: A synthetic model. *Hormones and Behavior*, 91, 97-106.

KALORİ EKONOMİSİ – EGZERSİZ PARADOKSU

İnsanın evrimi ve ekolojisiyle ilgilenen araştırmacılar genellikle enerji harcamalarına odaklanır. Çünkü enerji, biyolojideki her şeyin merkezinde yer alır. Örneğin herhangi bir türün metabolizmasını ölçerek, onun hakkında pek çok şey öğrenebiliriz: Hayatın kendisi de esasen, enerjiyi çocuklara dönüştürme oyunudur ve her özellik, harcanan her kaloriden elde edilen evrimsel getiriyi en üst düzeye çıkarmak için doğal seçim tarafından ayarlanır. Neredeyse son iki milyon yılın tamamında insanlar ve atalarımız, avcı-toplayıcı olarak yaşayıp geliştiler. Çiftçilik ancak 10.000 yıl önce başladı; sanayileşmiş şehirler ve modern teknoloji yalnızca birkaç nesil eskidir. Para biriminin kalori olduğu ve iflasın ölüm anlamına geldiği yaşam biçimlerinde, avcılık ve toplayıcılık, oldukça riskli bir oyundur. Bir günde yüzlerce kaloriyi, avlanmak ve iz sürmek için harcıyor olmak, karşılık bulacağı umulan bir kumar gibidir. Bu oyunda bilgili olmak, dayanıklılık kadar önemlidir. Diğer avcılar av elde etmek için hızlarına ve güçlerine güvenebilirken, insanların davranış eğilimlerini göz önünde bulundurarak ve av belirtileri için araziye tarayarak avlarını geride bırakmaları gerekir. Avcı toplayıcı toplumlarda kadınlar, yerel bitki yaşamına ilişkin ansiklopedik bilgilerini kullanarak evlerine her gün güvenilir bir ödül getiren aynı derecede karmaşık ve tamamlayıcı bir strateji uygulamak zorundadır. Bu karmaşık, işbirliğine dayalı yiyecek arama, insanları bu kadar inanılmaz derecede başarılı kılan şeydir ve bizi benzersiz kılan şeyin de özüdür. Halk sağlığı ve insan evrimi alanındaki araştırmacılar; uzun süredir, avcı-toplayıcı atalarımızın, bugün şehir ve kasabalarda yaşayan insanlardan daha fazla kalori yaktığını varsayıyordu. Özellikle, gelişmiş dünyadaki küresel obezite salgınının arkasında, günlük enerji

İnsanların fiziksel olarak ne kadar aktif olursa olsun aynı miktarda kalori yakma eğiliminde olduklarını anlamanın yanı sıra, İnsanlaşmak için daha fazla kalori yakacak şekilde evrimleştiğimize değindik. Bu sonuçlar, ilk bakışta farklı gibi görünse de aslında birbiriyle ilişkili olan iki bilmeceyi açıklamaya yardımcı oluyor: Birincisi, egzersizin genel olarak kilo vermeye neden yardımcı olmadığı ve ikincisi de, insanlığın bazı benzersiz özelliklerinin nasıl ortaya çıktığıdır.

- Pontzer, H., Yamada, Y., Sagayama, H., Ainslie, P. N., Andersen, L. F., Anderson, L. J., ... & IAEA DLW Database Consortium Ş. (2021). Daily energy expenditure through the human life course. *Science*, 373(6556), 808-812.
- Careau, V., Halsey, L. G., Pontzer, H., Ainslie, P. N., Andersen, L. F., Anderson, L. J., ... & Speakman, J. R. (2021). Energy compensation and adiposity in humans. *Current biology*, 31(20), 4659-4666.
- Rosenbaum, M., & Leibel, R. L. (2010). Adaptive thermogenesis in humans. *International journal of obesity*, 34(1), S47-S55.
- Rosenbaum, M., Hirsch, J., Gallagher, D. A., & Leibel, R. L. (2008). Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 906-912.
- Fothergill, E., Guo, J., Howard, L., Kerns, J. C., Knuth, N. D., Brychta, R., ... & Hall, K. D. (2016). Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity*, 24(8), 1612-1619.
- Hall, K. D., Sacks, G., Chandramohan, D., Chow, C. C., Wang, Y. C., Gortmaker, S. L., & Swinburn, B. A. (2011). Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *The Lancet*, 378(9793), 826-837.
- Gomersall, S. R., Rowlands, A. V., English, C., Maher, C., & Olds, T. S. (2013). The ActivityStat hypothesis: the concept, the evidence and the methodologies. *Sports medicine*, 43(2), 135-149.
- Beck, F., Engel, F. A., & Reimers, A. K. (2022). Compensation or displacement of physical activity in children and adolescents: A systematic review of empirical studies. *Children*, 9(3), 351.
- Elia, M., Ritz, P., & Stubbs, R. J. (2000). Total energy expenditure in the elderly. *European journal of clinical nutrition*, 54(3), S92-S103.
- Pontzer, H. (2015). Constrained total energy expenditure and the evolutionary biology of energy balance. *Exercise and sport sciences reviews*, 43(3), 110-116.
- Westerterp, K. R. (2017). Control of energy expenditure in humans. *European journal of clinical nutrition*, 71(3), 340-344.

- Chouchani, E. T., & Kajimura, S. (2019). Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. Nature metabolism, 1(2), 189-200.*
- Trexler, E. T., Smith-Ryan, A. E., & Norton, L. E. (2014). Metabolic adaptation to weight loss: implications for the athlete. Journal of the international society of sports nutrition, 11(1), 7.*
- Temporelli, P. L. (2021). Is physical activity always good for you? The physical activity paradox. European Heart Journal Supplements, 23(Supplement _E), E168-E171.*
- Janssen, T. I., & Voelcker-Rehage, C. (2023). Leisure-time physical activity, occupational physical activity and the physical activity paradox in healthcare workers: a systematic overview of the literature. International journal of nursing studies, 141, 104470.*
- Holtermann, A., Krause, N., Van Der Beek, A. J., & Straker, L. (2017). The physical activity paradox: six reasons why occupational physical activity (OPA) does not confer the cardiovascular health benefits that leisure time physical activity does. British journal of sports medicine.*

YAŞLANMA VE HASTALIKLAR

1900	% ölüm	2015	% ölüm
Grip ve pnömoni	12	Kalp hastalığı	23
Tüberküloz	11	Kanser	22
İshal	8	KOAH	6
Kalp hastalığı	8	Tıbbi yaralanma	5
İnme-felç	6	İnme - felç	5
Böbrek hastalığı	5	Alzheimer	4
Kazalar	4	Diyabet	3
Kanser	4	Grip ve pnömoni	2

Küresel yaşlanma ve gelişen sağlık hizmetleri nedeniyle, dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri, geçen yüzyıla göre önemli ölçüde değişmiştir. Kronik yaşa bağlı hastalıklar olarak kabul edilen bulaşıcı olmayan hastalıklar (iskemik kalp hastalığı, kanser, felç ve kronik akciğer hastalığı), artık dünya çapında en yaygın üç ölüm nedenidir (*Dünya Sağlık Örgütü, 2021*).

70 yaşın üzerindeki nüfusta, dünyadaki en önemli 10 ölüm neden arasından (alt solunum yolu enfeksiyonu) biri hariç tümü, bulaşıcı olmayan yaşa bağlı hastalıklardır (*Tablo 1; Dünya Sağlık Örgütü, 2021*). Yaşa bağlı hastalıklar, kronolojik yaşın güçlü bir risk faktörü olduğu ve yaş ilerledikçe görülme sıklığının arttığı hastalık olarak tanımlanabilir. Ancak yaşa bağlı hastalıklar genellikle cinsiyete özgü bir şekilde ortaya çıkar. 70 yaş üstü kişilerde cinsiyete göre ölümlerin ilk 10 nedeni, hastalıkların sıralamasında bir değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, erkeklerde kolon ve rektum kanserleri yerine prostat kanserini sayabiliriz. Bu nedenle, aşağıdaki yaşa bağlı hastalıklarda; cinsel farklılığı vurgulayarak, biyolojik yaşlanmanın erkeklerde ve kadınlarda farklı olduğuna dair kanıtları daha da

fazla zorlamadan, şüpheli ve deneysel yöntemler sayesinde artan bilgi birikimimiz ile olumsuz yaşlanma problemiyle daha iyi başa çıkabileceğimizi umuyoruz.

- Aggarwal et al., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Global Health Metrics. Volume 392, Issue 10159p1789-1858 November 10, 2018*
- Morselli, E., Frank, A. P., Santos, R. S., Fátima, L. A., Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2016). Sex and gender: critical variables in pre-clinical and clinical medical research. Cell metabolism, 24(2), 203-209.*
- Morselli, E., Santos, R. S., Criollo, A., Nelson, M. D., Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2017). The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health. Nature Reviews Endocrinology, 13(6), 352-364.*
- Mauvais-Jarvis, F., Merz, N. B., Barnes, P. J., Brinton, R. D., Carrero, J. J., DeMeo, D. L., ... & Suzuki, A. (2020). Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. The Lancet, 396(10250), 565-582.*
- Wild, C. (2014). World cancer report 2014 (pp. 482-494). C. P. Wild, & B. W. Stewart (Eds.). Geneva, Switzerland: World Health Organization.*

KANSER PARADOKSU

Yaşlanma, kanser gelişimi için en büyük risk faktörüdür. Giderek artan sayıda literatür, yaşlanma ve kanserin çeşitli zaman dilimlerinde genellikle karşılıklı bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Bir yandan yaşlanma, kanserin bir “sürücüsü” gibi görünürken, diğer yandan kanser, yaşlanmanın bir “hastalık sürücüsü” rolünü üstlenmiş olabilmektedir. Son zamanlarda her ne kadar kanserin görülme yaşında bir düşüş görülse de, dünya genelinde istatistiksel olarak yaşlanmanın, kanser gelişimi için en büyük risk faktörü olduğu kesin gibidir. Çünkü yapılan çalışmalar ilerleyen yaşla birlikte, kanserin görülme sıklığındaki artışa işaret etmektedir. Aslında kanser ve yaşlanma, zıt biyolojik süreçler gibi görünür: Çünkü kanser hücreleri “işlev ve yeni görev (fonksiyon) kazanımı” ile karakterize edilirken, yaşlanan hücreler ise “işlev ve fonksiyon kaybı” ile karakterize edilir. Görünüşte zıt olan bu süreçlere rağmen, kanser ve yaşlanma arasında dinamik bir ilişki vardır. Şimdi bu ilişkilerin ne olduğuna ve etkileşimlerin nasıl şekillendiğine göz atalım. Yaşlanmanın “belirgin özellikleri” veya “dayanakları” olarak adlandırılan, birbiriyle son derece iç içe geçmiş ve bağlantılı temel süreçler bulunmaktadır. Bu süreçler arasında; mutasyonlara bağlı olarak gelişen genomik kararsızlık, proteostaz, inflamasyon, metabolizma, makromoleküler hasar, kök hücre/progenitor disfonksiyonu, epigenetik ve hücresel yaşlanma bulunur.

Bölünen hücrelerde, dış çevresel veya içsel nedenlerle oluşmuş genetik hasarların yavru hücrelere aktarılmasını önlemek için farklı kontrol noktaları bulunur. Hücre döngüsünde en fazla süreyi kapsayan ve iki bölünme arasındaki dönem olarak tanımlanan interfaz evresi ile mitoz evrelerini kapsayacak şekilde kontrol noktaları bulunur. Kontrol noktalarının bulunduğu konuma göre

modelde, kanser tedavileri tümör hücresi senesansını indükler (ilk yumruk). Tedaviler tamamlandıktan sonra, farmakolojik ajanlar (senolitikler) tümör ve normal dokudaki senescent hücreleri seçici olarak temizlemek için tanıtılır (ikinci yumruk). Kanser tedavisinden sonra yaşlı hücreleri temizleyen müdahaleler, bazı kanser tiplerinde (özellikle çocukluk çağı kanserlerinde) test edilmektedir. **Ancak kanser tedavisinde unutulmaması gereken en önemli nokta, kanser hücresinin nokta atışı ile hedeflenememesidir. Hedeflenebiliyor olsa, zaten onu yok edebilecek elde çok sayıda moleküler ve genetik enstrüman bulunmaktadır.**

- Bluethmann, S. M., Mariotto, A. B., & Rowland, J. H. (2016). Anticipating the “Silver Tsunami”: prevalence trajectories and co-morbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 25(7), 1029-1036.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., ... & Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.
- Aunan, J. R., Cho, W. C., & Søreide, K. (2017). The biology of aging and cancer: a brief overview of shared and divergent molecular hallmarks. *Aging and disease*, 8(5), 628.
- Berben, L., Floris, G., Wildiers, H., & Hatse, S. (2021). Cancer and aging: two tightly interconnected biological processes. *Cancers*, 13(6), 1400.
- Blagosklonny, M. V. (2022). Hallmarks of cancer and hallmarks of aging. *Aging (Albany NY)*, 14(9), 4176.
- Sierra, F., Caspi, A., Fortinsky, R. H., Haynes, L., Lithgow, G. J., Moffitt, T. E., ... & Kuchel, G. A. (2021). Moving geroscience from the bench to clinical care and health policy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(9), 2455-2463.
- Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2020). Senolytic drugs: from discovery to translation. *Journal of internal medicine*, 288(5), 518-536.
- Hickson, L. J., Prata, L. G. L., Bobart, S. A., Evans, T. K., Giorgadze, N., Hashmi, S. K., ... & Kirkland, J. L. (2019). Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin

- in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*, 47, 446-456.
- Justice, J. N., Nambiar, A. M., Tchkonja, T., LeBrasseur, N. K., Pascual, R., Hashmi, S. K., ... & Kirkland, J. L. (2019). Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*, 40, 554-563.
- Laconi, E., Marongiu, F., & DeGregori, J. (2020). Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. *British journal of cancer*, 122(7), 943-952.
- Marongiu, F., & DeGregori, J. (2022). The sculpting of somatic mutational landscapes by evolutionary forces and their impacts on aging-related disease. *Molecular Oncology*, 16(18), 3238-3258.
- Smith, A. L., Whitehall, J. C., & Greaves, L. C. (2022). Mitochondrial DNA mutations in ageing and cancer. *Molecular oncology*, 16(18), 3276-3294.
- Disis, M. L. (2010). Immune regulation of cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), 4531-4538.
- Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes & development*, 32(19-20), 1267-1284.
- Campisi, J. (2013). Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual review of physiology*, 75(1), 685-705.
- Kirkland, J. L., & Tchkonja, T. (2020). Senolytic drugs: from discovery to translation. *Journal of internal medicine*, 288(5), 518-536.
- Hurria, A., Soto-Perez-de-Celis, E., Allred, J. B., Cohen, H. J., Arsenyan, A., Ballman, K., ... & Muss, H. (2019). Functional decline and resilience in older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(5), 920-927.
- Mandelblatt, J. S., Zhou, X., Small, B. J., Ahn, J., Zhai, W., Ahles, T., ... & Carroll, J. E. (2021). Deficit accumulation frailty trajectories of older breast cancer survivors and non-cancer controls: the thinking and living with cancer study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(8), 1053-1064.
- Carroll, J. E., Bower, J. E., & Ganz, P. A. (2022). Cancer-related accelerated ageing and biobehavioural modifiers: a framework for research and clinical care. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(3), 173-187.
- Sedrak, M. S., Gilmore, N. J., Carroll, J. E., Muss, H. B., Cohen, H. J., & Dale, W. (2021). Measuring biologic resilience in older cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 39(19), 2079.
- Henderson, T. O., Ness, K. K., & Cohen, H. J. (2014). Accelerated aging among cancer survivors: from pediatrics to geriatrics. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 34(1), e423-e430.
- Guida, J. L., Ahles, T. A., Belsky, D., Campisi, J., Cohen, H. J., DeGregori, J., ... & Hurria, A. (2019). Measuring aging and identifying aging phenotypes in cancer survivors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111(12), 1245-1254.

- Handforth, C., Clegg, A., Young, C., Simpkins, S., Seymour, M. T., Selby, P. J., & Young, J. (2015). The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Annals of oncology*, 26(6), 1091-1101.
- Hoogendijk, E. O., Afilalo, J., Ensrud, K. E., Kowal, P., Onder, G., & Fried, L. P. (2019). Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet*, 394(10206), 1365-1375.
- Guy Jr, G. P., Yabroff, K. R., Ekwueme, D. U., Rim, S. H., Li, R., & Richardson, L. C. (2017). Economic burden of chronic conditions among survivors of cancer in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 35(18), 2053-2061.
- Sedrak, M. S., Kirkland, J. L., Tchkonja, T., & Kuchel, G. A. (2021). Accelerated aging in older cancer survivors. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(11), 3077.
- Mandelblatt, J. S., Ahles, T. A., Lippman, M. E., Isaacs, C., Adams-Campbell, L., Saykin, A. J., ... & Carroll, J. (2021). Applying a life course biological age framework to improving the care of individuals with adult cancers: review and research recommendations. *JAMA oncology*, 7(11), 1692-1699.
- Cupit-Link, M. C., Kirkland, J. L., Ness, K. K., Armstrong, G. T., Tchkonja, T., LeBrasseur, N. K., ... & Hashmi, S. K. (2017). Biology of premature ageing in survivors of cancer. *ESMO open*, 2(5), e000250.
- Demaria, M., O'Leary, M. N., Chang, J., Shao, L., Liu, S. U., Alimirah, F., ... & Campisi, J. (2017). Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse. *Cancer discovery*, 7(2), 165-176.

GILGAMIŞ DESTANI

Bu bölümün temel amacı, insanın ömür uzunluğuna ilişkin temel kavramları açıklığa kavuşturmak ve bu konudaki görüş farklılıklarını paylaşmaktır. Bu bölümde gözlemlenen ömür uzunluğu sınırının, evrim süreci boyunca nasıl ortaya çıktığı ve onu zorlayan moleküler mekanizmaların neler olduğu tartışılacaktır. Son olarak da, gelecekteki potansiyel gelişmelere ve mevcut sınırı aşma olasılıklarına değineceğiz.

Ömür uzunluğu konusunda yazılmış antik metinler bu konuyu üç şekilde yansıtmaktadır. Birincisi, insanların sınırlı ömrünü, ölümsüz tanrıların kalıcılığıyla karşılaştırarak. İkincisi, olağanüstü derecede uzun ömürlü bireylerin listelerini derleyerek. Son olarak da, insan ölümlerinin genel olarak ilahi müdahaleyle yaratılan bir nedenle ilişkisine vurgu yapılarak. Örneğin, Mezopotamya mitolojisinde ölüm, aşırı nüfusu azaltmak için yaratılırken, İncil'de insanların 120 yıldan fazla yaşamayacağı bildirilmiştir. Oysa dinsel metinlerde, Hz. Nuh da dahil birçok şahsın, 120 yıldan daha uzun yaşadığı iddia edilmiştir.

Modern zamanlarda yaşlanma; doğaüstü güçlerden ziyade, doğal evrimin bir sonucu veya programlı bir süreç olarak değerlendirilmektedir. Yaşlanmanın programlı olduğu ilk olarak, 19. yüzyılın sonunda August Weismann tarafından ileri sürülmüştür. Bu düşünceye göre, programlı şekilde işleyen yaşlanma sayesinde, yaşlı bireyler daha sağlıklı, daha genç olanlara yer açabilecekti. Ancak yaşlanmaya ilişkin bu mekanizma, bireylerin yaşlandıkça formda kalabilecekleri ihtimalini yok saymıştır. Nitekim yaşlı olmalarına rağmen, sağlıklı olma durumunda, bu insanları ortadan kaldıran programın gereksizliği temelinde eleştirilmiştir. Doğa'nın akılsız ve programsız olan işletim sistemine, akıl ve program yüklemenin

keşfedilmemiş, gerçekleştirilememiş potansiyelin yeni bir sınırını da açabilir. Gılgamış ve diğer pek çok bilim insanının başarısız olduğu yerde, modern bilim başarılı olabilir mi? Bunu yalnızca zaman gösterecek, ancak karşılaşılan engeller kesinlikle çok büyük. Gerçekten de, mevcut tüm bilimsel kanıtlar; bize insan yaşam süresinin biyolojik sınırlarını aşmanın imkansız olduğunu söylüyor. Bununla birlikte, geçmiş yüzyıllar bilimde hiçbir olasılığın asla dışlanamayacağını ve türümüzün maksimum yaşam süresini demografik analizle belirlenen mevcut sınırın çok ötesine kadar kökten uzatmak için yeni bakış açılarının ve daha gelişmiş teknolojilerin ortaya çıkabileceğini öğretmiştir. Yaşlanma, insanlığın en büyük mücadelesidir. Bunu yenmek, bilimin ve klinik uygulamanın birçok alanında geniş bir bilgi ve teknik yelpazesi kullanan çığır açıcı araştırmalar gerektirecektir.

- Milholland, B., & Vijg, J. (2022). *Why Gilgamesh failed: the mechanistic basis of the limits to human lifespan*. *Nature aging*, 2(10), 878-884.
- Dalley, S. (Ed.). (1998). *Myths from Mesopotamia: creation, the flood, Gilgamesh, and others*. Oxford University Press, USA.
- Goldsmith, T. C. (2017). *Evolvability, population benefit, and the evolution of programmed aging in mammals*. *Biochemistry (Moscow)*, 82(12), 1423-1429.
- Longo, V. D., Mitteldorf, J., & Skulachev, V. P. (2005). *Programmed and altruistic ageing*. *Nature Reviews Genetics*, 6(11), 866-872.
- Weismann, A., & Poulton, E. B. (1891). *Essays upon heredity and kindred biological problems (Vol. 1)*. Clarendon press.
- Kirkwood, T. B., & Cremer, T. (1982). *Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress*. *Human genetics*, 60(2), 101-121.
- Rootzén, H., & Zholud, D. (2017). *Human life is unlimited—but short*. *Extremes*, 20(4), 713-728.
- Belzile, L. R., Davison, A. C., Rootzén, H., & Zholud, D. (2021). *Human mortality at extreme age*. *Royal Society Open Science*, 8(9), 202097.
- Gbari, S., Poulain, M., Dal, L., & Denuit, M. (2017). *Extreme value analysis of mortality at the oldest ages: a case study based on individual ages at death*. *North American Actuarial Journal*, 21(3), 397-416.
- Einmahl, J. J., Einmahl, J. H., & de Haan, L. (2019). *Limits to human life span through extreme value theory*. *Journal of the American Statistical Association*, 114(527), 1075-1080.

- Feifel, J., Genz, M., & Pauly, M. (2018). *The myth of immortality: an analysis of the maximum lifespan of US females*. Preprint, Ulm University and Institute for Finance and Actuarial Science, Ulm. url: https://www.ifa-ulm.de/fileadmin/user_upload/download/forschung/2018_ifa_Feifel-et-al_The-Myth-of-Immortality-An_Analysis-of-the-Maximum-Lifespan-of-US-Females.pdf.
- Ferreira, A., & Huang, F. (2018). Is human life limited or unlimited? (A discussion of the paper by Holger Rootzén and Dmitrii Zhoulud). *Extremes*, 21(3), 373-382.
- Dong, X., Milholland, B., & Vijg, J. (2016). Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*, 538(7624), 257-259.
- Gavrilov, L. A., & Gavrilova, N. S. (2019). New trend in old-age mortality: Gompertzialization of mortality trajectory. *Gerontology*, 65(5), 451-457.
- Modig, K., Andersson, T., Vaupel, J., Rau, R., & Ahlbom, A. (2017). How long do centenarians survive? Life expectancy and maximum lifespan. *Journal of internal medicine*, 282(2), 156-163.
- Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., & Tabtiang, R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6454), 461-464.
- Kimura, K. D., Tissenbaum, H. A., Liu, Y., & Ruvkun, G. (1997). *daf-2*, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 277(5328), 942-946.
- Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V. D. (2010). Extending healthy life span— from yeast to humans. *science*, 328(5976), 321-326.
- Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., ... & Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.
- Olshansky, S. J., Perry, D., Miller, R. A., & Butler, R. N. (2006). In pursuit of the longevity dividend: what should we be doing to prepare for the unprecedented aging of humanity?. *The Scientist*, 20(3), 28-37.
- DeVito, L. M., Barzilai, N., Cuervo, A. M., Niedernhofer, L. J., Milman, S., Levine, M., ... & Campisi, J. (2022). Extending human healthspan and longevity: a symposium report. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1507(1), 70-83.
- Hartmann, A., Hartmann, C., Secci, R., Hermann, A., Fuellen, G., & Walter, M. (2021). Ranking biomarkers of aging by citation profiling and effort scoring. *Frontiers in genetics*, 12, 686320.
- Chen, W., Qian, W., Wu, G., Chen, W., Xian, B., Chen, X., ... & Han, J. D. J. (2015). Three-dimensional human facial morphologies as robust aging markers. *Cell research*, 25(5), 574-587.
- Levine, M. E., Higgins-Chen, A., Thrush, K., Minteer, C., & Niimi, P. (2022). Clock work: deconstructing the epigenetic clock signals in aging, disease, and reprogramming. *BioRxiv*, 2022-02.

- Gobel, D. (2004). *Methuselah foundation. Interview by Vicki Glaser. Rejuvenation research*, 7(2), 154-159.
- Sprague V Battle for 'old mouse' prize. *BBC News* (2003).
- Pilcher, H. (2003). *Money for old mice*.
- de Grey, A. D., & Rae, M. J. (2021). *SENS Research Foundation. In Encyclopedia of Gerontology and Population Aging* (pp. 1-3). Springer, Cham.
- Gems, D., & De Magalhães, J. P. (2021). *The hoverfly and the wasp: A critique of the hallmarks of aging as a paradigm. Ageing research reviews*, 70, 101407.
- da Silva, P. F., & Schumacher, B. (2021). *Principles of the molecular and cellular mechanisms of aging. Journal of Investigative Dermatology*, 141(4), 951-960.
- Schumacher, B., Pothof, J., Vijg, J., & Hoeijmakers, J. H. (2021). *The central role of DNA damage in the ageing process. Nature*, 592(7856), 695-703.
- De Grey, A., & Rae, M. (2007). *Ending aging: The rejuvenation breakthroughs that could reverse human aging in our lifetime. Macmillan+ ORM*.
- Hébert, J. M. (2020). *Replacing Aging. Science Unbound*.
- Tomczyk, S., Fischer, K., Austad, S., & Galliot, B. (2015). *Hydra, a powerful model for aging studies. Invertebrate reproduction & development*, 59(sup1), 11-16.
- The Economist. A \$3bn bet on finding the fountain of youth. <https://www.economist.com/science-and-technology/a-3bn-bet-on-finding-the-fountain-of-youth/21807244> (2022).*

ÇEVRE VE GENETİK

Canlılığın en temel birimi olan hücrelerimizin yapısında bulunan genetik bilgi; bizim moleküler kaderimiz açısından oldukça önemlidir. Çünkü sperm ve yumurta hücresinin birleşmesiyle kısmen örülmeye başlayan kaderimiz, evrimsel geçmişimizin ve yaşamakta olduğumuz çevrenin yönlendirdiği genetik yol haritasına göre şekillenmektedir. Genetik bilgi kadar önemli olan diğer bir faktör de, çevredir. Çünkü DNA molekülünde kodlanmış olan bilginin; aktivasyonu, modüle edilerek hayata geçirilmesindeki tetikleyici rolünden dolayı, çevrenin önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Genlerin ifade edilme düzeyi (yani aktivitenin artması veya azalması), hormon seviyelerimiz, metabolizmamız, vücudumuzun bakım-onarım işlemleri, stres maruziyetine karşı verilen tepki ve bağışıklık cevabı gibi temel olan her şeyin tetikleyicisi, çevredir. Çevre kavramının tam karşılığı, yaşam tarzı olmamakla birlikte, çevrenin içinde önemli bir faktör olarak yaşam tarzının bulunduğunu söyleyebiliriz. Yaşlanma şekli açısından bunlardan hangisi daha önemlidir sorusu, bu açıdan oldukça değerlidir. Bu konuda yapılan farklı çalışmalar ve yaklaşımlar neticesinde, pek çok spekülasyon ve araştırma sonuçları bulunmaktadır. Bu bölümde farklı bakış açılarını geniş kapsamda ele alarak değerlendirme kısmını okuyucuya bırakmanın uygun olacağını düşünüyorum. Ayrıca bu önemli konuya başlamadan önce hastalıkların doğasında bulunan gen ve çevre önderliğindeki yaşam tarzının etkileri konusundaki bilgileri, paylaşmanın da yararlı olacağını düşünmekteyim

İnsanlarda doğuştan gelen (de novo) mutasyonların oranı birey başına ortalama 60 ile 70 yeni mutasyondur; yani her bebek, ebeveynlerinde olmayan bu sayıda yeni genetik değişiklikle doğar. Popülasyon düzeyinde ise, İnsanların %100'ü en az birkaç

ile karşılaştıran 50 yıllık bir çalışma yürüttüler. Tahmin edildiği gibi, Roseto'daki kalp hastalığı oranları, zamanla arttı ve sakinler giderek daha bireysel yaşam tarzlarını benimsedikçe ve geleneksel sosyal yapıları terk ettikçe komşu kasabalardakilerle aynı seviyeye geldi. Yapılan bilimsel çalışmaların sonucunda Dr. Wolf, toplumun sağlığını sosyal yapısına bağlayan bir çalışma bildirisi yayınladı. Bu bildiride, bölge sakinlerinin birbirine çok yakın koşullarda yaşamış olmasının yanı sıra, yaşlılara saygı duyan ve onları günlük hayata dahil eden yaklaşımlarına dikkat çekmişti. Şimdi gelin, bir kez daha Roseto'ya dönelim! Yıllar geçiyor. Roseto'nun gençleri, yavaş yavaş kasabayı terk edip, büyük kentlere okumaya ve çalışmaya gidiyorlar. Çoğu iyi paralar kazanıp geri döndüklerinde, Roseto'nun merkezinin dışında, yüzme havuzlu, lüks evler inşa ediyorlar. Artık üç nesil bir arada değil. Çocuklara, engin yaşam denizinde fener olan yaşlılar yok. Ortak sofralar dağılıyor, ortak ruhlar da. Sonra ne mi oluyor? Roseto'lular da şimdi, başkaları gibi yaşıyor, onlar gibi ölüyor. Kısıkanılacak pek bir şeyleri yok artık.

Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., ... & Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. European journal of human genetics, 28(2), 165-173.

UC Berkeley News. Age vs. genetics: Which is more important for how you age? (2022)

Passarino, G., De Rango, F., & Montesanto, A. (2016). Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. Immunity & Ageing, 13(1), 12.

Jacob vB Hjelmborg et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. Hum Genet. 2006 Apr.

<http://genomics.senescence.info/genes/models.html>

Kenyon C., The Plasticity of Aging: Insights from Long-Lived Mutants. Review. Volume 120, Issue 4p449-460 February 25, 2005Open Archive

Daniel W. Belsky&Andrea A. Baccarelli To promote healthy aging, focus on the environment. Nature Aging volume 3, pages1334–1344 (2023)

Miyagi, S., Iwama, N., Kawabata, T., & Hasegawa, K. (2003). Longevity and diet in Okinawa, Japan: the past, present and future. Asia Pacific Journal of Public Health, 15(1_suppl), S3-S9.

EPIGENETİK

Yaşlanma, canlı organizmaların normal fizyolojik fonksiyonlarının yaşam süresi boyunca yavaş ama aşamalı bir şekilde azalmasıyla karakterize olan bir süreçtir. Yaşlanmayla birlikte; Kardiyovasküler, Kanser, Alzheimer, Parkinson demans gibi hastalıklara karşı daha duyarlı hale gelen insanın, ölüm riski de artar. Her ne kadar çoğu organizma benzer bir ölüm eğrisine ve daha yüksek ölüm oranına sahip olsa da, yaşlanma sırasında, aynı tür içinde bile yaşlanma oranlarında farklılıklar vardır. Bal arılarını örnek alırsak, kraliçe arı ve işçi arılar, genetik olarak aynı olmasına rağmen kraliçe arılar ortalama on kat daha uzun yaşar. Benzer durum, çıplak köstebek fareleri, karınca ve termitler için de geçerlidir. Bu özellikleri nedeniyle ki, bu canlılar, son zamanlarda yaşlanma araştırmaları konusunda model alınmaya başlamıştır. Canlılar dünyası demek, bir noktada ilginçliklerin de çok fazla olması demektir. Örneğin, olağanüstü derecede uzun ömürlü olan sözde “yaşlanmayan” organizmalar vardır. Bunlar arasında yer alan; hidra ve tüysüz köstebek fareleri, yaşlanmayla ilişkili hastalıklara karşı oldukça dirençlidirler. Bu fenomen canlılar, yaşlanmanın çeşitli faktörler tarafından düzenlenebilecek karmaşık bir örneğini göstermeleri bakımından oldukça dikkat çekicidir. Nitekim çok sayıda çalışma, yaşlanmanın nasıl gerçekleştiğini ve yaşamın farklı aşamalarında karmaşık hücresel ve moleküler mekanizmalar tarafından nasıl düzenlendiğini ortaya çıkarmak amacıyla farklı canlı türlerini incelemiştir. Bu kapsamda yaşlanma süreci ve ömrü etkileyen birçok faktöre dikkat çeken hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar arasında; telomer kısalması, besin algılaması, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres, DNA onarımının bozulması, DNA hasarının birikmesi, protein homeostazisinde birikim ve agregasyona yol

- Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., ... & Liu, G. H. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 374.
- Brunet, A. & Berger, S. L. Epigenetics of aging and aging-related disease. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69, S17–S20 (2014).
- Lopez-Otin, C. et al. The hallmarks of aging. *Cell* 153, 1194–1217 (2013).
- Anderson, K. E. et al. The queen's gut refines with age: longevity phenotypes in a social insect model. *Microbiome* 6, 108 (2018).
- Horvath, S. et al. DNA methylation clocks tick in naked mole rats but queens age more slowly than nonbreeders. *Nat. Aging* 2, 46–59 (2022).
- Montesanto, A. et al. Epidemiological, genetic and epigenetic aspects of the research on healthy ageing and longevity. *Immun. Ageing* 9, 6 (2012).
- Kubben, N. & Misteli, T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 18, 595–609 (2017).
- Sun, Y., Li, Q. & Kirkland, J. L. Targeting senescent cells for a healthier longevity: the roadmap for an era of global aging. *Life Med. Inac030* <https://doi.org/10.1002/advs.202002611> (2022).
- Wilson, V. L. & Jones, P. A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science* 220, 1055–1057 (1983).
- Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 14, R115 (2013).
- Aging Atlas, C. Aging Atlas: a multi-omics database for aging biology. *Nucleic Acids Res.* 49, D825–D830 (2021).
- Acosta-Rodriguez, V. et al. Circadian alignment of early onset caloric restriction promotes longevity in male C57BL/6J mice. *Science* 376, 1192–1202 (2022).
- Kennedy, B. K., Austriaco, N. R. Jr, Zhang, J. & Guarente, L. Mutation in the silencing gene *SIR4* can delay aging in *S. cerevisiae*. *Cell* 80, 485–496 (1995).
- Suda, M. et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat. Aging* 1, 1117–1126 (2021).
- Johnson, A. A. et al. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease. *Rejuvenation Res.* 15, 483–494 (2012).
- Li, Y. et al. Stella safeguards the oocyte methylome by preventing de novo methylation mediated by DNMT1. *Nature* 564, 136–140 (2018).
- Lu, A. T. et al. Universal DNA methylation age across mammalian tissues. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.426733> (2021).
- Talens, R. P. et al. Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell* 11, 694–703 (2012).
- Hannum, G. et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell* 49, 359–367 (2013).

EPİGENETİK SAAT

Araştırmacılar, DNA metilasyon seviyelerini temel alan epigenetik saatler geliştirmiş ve bunları memeli canlılarda kronolojik yaşı tahmin etmek için kullanmışlardır. Epigenetik saatler, makine öğrenimi yöntemlerini kullanarak, kronolojik yaşı tahmin etmek için birden fazla hücre, doku veya organda tutarlı olan bir dizi CpG bölgesindeki DNA metilasyon durumlarını gözlemleyecek şekilde çalışır. Epigenetik saatin en eski versiyonu, bir kişinin yaşını ve yaşlanmaya bağlı hastalık riskini, 5,2 yıllık bir tahmin hatasıyla tahmin etmiştir. Görece düşük hassasiyete sahip bu saat, yaşa bağlı değişikliklerin yalnızca %73'üne karşılık gelmektedir. Yaşlanma araştırmalarında daha yüksek doğruluk, kesinlik ve daha geniş uygulama beklentileri amacıyla o zamandan beri, birden fazla epigenetik saat rapor edilmiştir. DNA molekülündeki metilasyon değişimini esas alarak kronolojik yaşı tahmin eden epigenetik saat konusunda, yaygın olarak kullanılan 2 yöntem vardır. Bunlardan en popüler olanı; Horvath ile Hannum'un epigenetik saatleridir. Horvath'ın epigenetik saati, 353 CpG bölgesindeki metilasyon durumuna dayalı bir doku tahmincisi olarak, yaşlanma ve kanser araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır. Hannum'un epigenetik saati ise, DNA molekülündeki 71 CpG bölgesini kullanarak, yaşlanmayla ilişkili hastalıklar hakkında niceliksel bilgi sağlamayı amaçlar. Horvath'ın pan-doku saatini temel alan DNAge™ algoritması ise, genç ve yaşlı kasların kronolojik yaşını karşılaştırmak için geliştirilmiştir. Daha sonra, PhenoAge ve GrimAge olarak, ikinci nesil saatler geliştirilmiştir. PhenoAge, birden fazla klinik biyobelirtecin rolünü hesaba katarak 10 yıllık ve 20 yıllık mortaliteyi tahmin edebilirken, GrimAge, 12 plazma proteini ve sigara paket-yılıını temel alarak çalışır. Özellikle yakın zamanda yapılan bir çalışmada, tek bir hücredeki metilasyon

(TCGA'dan AML verileri), meme karsinomu (BRCA verileri), böbrek renal hücreli karsinom (KIRC), böbrek renal papiller hücreli karsinom (KIRP), yumurtalık kanseri (OVAR), prostat (PRAD) ve tiroid (THCA). Benzer sonuçlar birçok meme kanseri türünde de gözlemlenebilmiştir. Anlaşılabacağı üzere, mutasyon sayısına paralel olarak, kanserin ortaya çıkma ihtimali, yukarıda tanımlanmış örneklerde yükselmemektedir. Bu çalışma sonuçları, işin içinde başka durumların olduğuna işaret etmesi bakımından dikkat çekicidir. Lösemi vakalarında baskın olan kanser kök hücre hipotezi, solid tümörler için de ihmal edilmemelidir. Çünkü bu saptamalar; kanserin oluşumu konusunda multistep karsinogenez görüşüyle tezat oluşturan **“kanser kök hücre”** görüşünün ayak sesinden ziyade güçlü bir göstergesi olarak da yorumlanabilir.

- Horvath, S., & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature reviews genetics*, 19(6), 371-384.
- Levine, M. E. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging* 10, 573-591 (2018).
- Horvath, S. & Raj, K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat. Rev. Genet.* 19, 371-384 (2018).
- McCrary, C. et al. GrimAge outperforms other epigenetic clocks in the prediction of age-related clinical phenotypes and all-cause mortality. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 76, 741-749 (2021).
- Adelman, E. R. et al. Aging human hematopoietic stem cells manifest profound epigenetic reprogramming of enhancers that may predispose to leukemia. *Cancer Discov.* 9, 1080-1101 (2019).
- Wood, J. G. et al. Chromatin remodeling in the aging genome of *Drosophila*. *Aging Cell* 9, 971-978 (2010).
- Zhang, W. et al. Aging stem cells. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. *Science* 348, 1160-1163 (2015).
- Wu, Z. et al. Differential stem cell aging kinetics in Hutchinson-Gilford progeria syndrome and Werner syndrome. *Protein Cell* 9, 333-350 (2018).
- Liu, Z. et al. Large-scale chromatin reorganization reactivates placenta-specific genes that drive cellular aging. *Dev. Cell* 57, 1347-1368 e1312 (2022).
- Li, Y. et al. Vitamin C alleviates aging defects in a stem cell model for Werner syndrome. *Protein Cell* 7, 478-488 (2016).
- Zhang, Y. et al. Single-nucleus transcriptomics reveals a gatekeeper role for FOXP1 in primate cardiac aging. *Protein Cell* pwac038, <https://doi.org/10.1093/procel/pwac038> (2022).

- Liao, B. et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation enhances aerobic capacity in amateur runners: a randomized, double-blind study. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 18, 54 (2021).
- Zhao, D. & Chen, S. Failures at every level: breakdown of the epigenetic machinery of aging. *Life Medicine*, lnac016, <https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnac016> (2022).
- Kind, J. et al. Single-cell dynamics of genome-nuclear lamina interactions. *Cell* 153, 178–192.
- Zhao, H. et al. Destabilizing heterochromatin by APOE mediates senescence. *Nat. Aging* 2, 3 03–316 (2022).
- Zhang, H. et al. NAD(+) repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice. *Science* 352, 1436–1443 (2016).
- Romani, M. et al. NAD(+) boosting reduces age-associated amyloidosis and restores mitochondrial homeostasis in muscle. *Cell Rep.* 34, 108660 (2021).
- Sasaki, L. et al. Intracrine activity involving NAD-dependent circadian steroidogenic activity governs age-associated meibomian gland dysfunction. *Nat. Aging* 2, 105–114 (2022).
- Tarantini, S. et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues cerebrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice. *Redox Biol.* 24, 101192 (2019).
- Mitchell, S. J. et al. Nicotinamide improves aspects of healthspan, but not lifespan, in mice. *Cell Metab.* 27, 667–676 e664 (2018).
- Bonkowski, M. S. & Sinclair, D. A. Slowing ageing by design: the rise of NAD(+) and sirtuin-activating compounds. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 17, 679–690 (2016).
- Baur, J. A. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444, 337–342 (2006).
- Kornicka, K., Szlapka-Kosarzewska, J., Smieszek, A. & Marycz, K. 5-Azacytidine and resveratrol reverse senescence and ageing of adipose stem cells via modulation of mitochondrial dynamics and autophagy. *J. Cell Mol. Med.* 23, 237–259 (2019).
- Zhou, X. L. et al. SIRT1 activator (SRT1720) improves the follicle reserve and prolongs the ovarian lifespan of diet-induced obesity in female mice via activating SIRT1 and suppressing mTOR signaling. *J. Ovarian Res.* 7, 97 (2014).
- Mitchell, S. J. et al. The SIRT1 activator SRT1720 extends lifespan and improves health of mice fed a standard diet. *Cell Rep.* 6, 836–843 (2014).
- Martin-Montalvo, A. et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat. Commun.* 4, 2192 (2013).
- Anisimov, V. N. et al. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging (Albany NY)* 3, 148–157 (2011).

ANTI-AGING

Başlığın adından da anlaşılacağı üzere, yaşlanma karşıtı anlamına gelen bu ifade, normal biyolojik bir süreç olan yaşlılığı, öteleyen ve sanki uzak durulması gereken bir süreç olarak algılanmasına neden olduğu için bu kelimenin kullanımı bilinçli olarak tercih edilmemektedir. Onun yerine kulağa daha hoş gelen Longevity ile benzer amaç ve hedefleri taşıdığı için, bu ve bundan sonraki longevity başlığında paylaşılan bilgiler, birbirini tamamlayan içeriklerden oluşmuştur.

Yaşlanma konusunda yazılmış olan bu kitabın farklı alt başlıklarında, yaşlanma olgusu farklı şekillerde tanımlanıyor gibi görünebilir. Oysa yaşlanmanın ana çerçevesi; gen ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimiyle meydana gelen yapısal ve işlevsel değişimlerle, organizmanın fizyolojik toleransını azaltan ve hastalıklara yatkınlık yaratan olaylar bütünüdür. Yaşlanma bilimi; gerontoloji olarak tanımlanırken, yaşlıların sağlık sorunlarının tanı ve tedavisiyle ilgilenen tıp dalı, geriatri olarak isimlendirilir. Yaşlanma sürecine bağlı olarak; hücre, doku, organ ve sistemlerde meydana gelen, yapısal ve fonksiyonel bozulmalar; primer yaşlanma, hastalıklar ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan yaşlanma ise, sekonder yaşlanma olarak tanımlanır.

Yaşlanmanın genetikle olan ilişkisinin yanı sıra; yaşam tarzı, egzersiz ve çevresel faktörlerle olan çoklu etkileşimi nedeniyle, hem modern tıp biliminden hem de alternatif ve tamamlayıcı tıp kaynaklarından beslenmesi söz konusudur. Çünkü herhangi bir organizmada tüm organ ve dokuların aynı hızla yaşlanması söz konusu değildir. Çevresel faktörlerin çeşitliliği ve bunların yaşlanmaya olan katkılarının bireyden bireye farklılık göstermesi gibi nedenler, zaten karmaşık olan yaşlanma olgusunu daha da karmaşık hale getirmektedir. Anti-aging kapsamında iyi niyet

gen düzenleme teknolojilerinin “yaşlanmanın genetik köküne inebileceğini” kanıtlayan önemli bir prensip ispatı olarak ileri sürülmektedir. Benzer şekilde, 2022’de yayımlanan bir makalede, CRISPR ile progeria farelerinde gen tedavisinin kalp-damar hasarını büyük ölçüde önlediği gösterilmiştir. Bu tür başarılar, genetik mühendisliğinin teorik olmaktan çıkıp pratik bir gençleştirme yöntemi olabileceğine işaret etmesi bakımından önemlidir. Özetle, genetik ve CRISPR tabanlı müdahaleler yaşlanma biyolojisinin en heyecan verici ama aynı zamanda en tartışmalı cephesidir. Çünkü elde edilen bu başarılı sonuçlara karşı, teknolojinin henüz emekleme aşamasında olduğunu, insanda uygulanmasının yıllar alacağını ve önümüzde ciddi bilimsel, tıbbi ve etik engeller bulunduğu eleştirileri yapılmaktadır.

Unutulmaması gereken en önemli nokta ise, yaşlanma belirtilerini maskelemek mümkün olabilirken, giderek gençleşmenin olanaksızlığıdır. Moleküler bütünlüğün geri kazanımı, ancak geri döndürmekle mümkün olabilir. Herakleitos’un “*Akan bir nehirde, Aynı suyla, Ancak bir kere ykanabilirsin*” özdeyişi gibi, Günümüz bilimine göre de; vücuttaki tüm hücre, doku ve organlar yenilense dahi, yaşlanmayı durduramazsınız. Belki belli bir süre yaşlanmayı maskeleyerek genç gibi görüldüğünüzü sanabilirsiniz. Eğer bir gün; “yaşlanmanın durdurulduğu” konusu geçen bir haber veya iddia ortaya atılırsa, bilin ki O haber asılsızdır. Çünkü yaşlanmanın durdurulduğu konusuna dayanak oluşturan söz konusu O kişi,muhtemelen ÖLMÜŞTÜR.

Li, Y., Tian, X., Luo, J., Bao, T., Wang, S., & Wu, X. (2024). Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Communication and Signaling*, 22(1), 285.

Lara, J., Sherratt, M. J., & Rees, M. (2016). Aging and anti-aging. *Maturitas*, 93, 1-3.

Hayflick, L. (2004). Aging: The Reality: “Anti-Aging” Is an Oxymoron. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(6), B573-B578.

- Hayflick, L. (2005). *Anti-aging medicine: fallacies, realities, imperatives. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(10), 1228-1232.
- Gems, D. (2014). *What is an anti-aging treatment?. Experimental Gerontology*, 58, 14-18.
- Binstock, R. H. (2003). *The war on "anti-aging medicine". The Gerontologist*, 43(1), 4-14.
- Turner, L. (2004). *Biotechnology, bioethics and anti-aging interventions. TRENDS in Biotechnology*, 22(5), 219-221.
- Powell, J., & Chen, S. (2017). *The problem of biology and anti-aging: A critical commentary.*
- Binstock, R. H. (2004). *Anti-aging medicine: the history: anti-aging medicine and research: a realm of conflict and profound societal implications. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(6), B523-B533.
- De Grey, A. D. (2003). *The foreseeability of real anti-aging medicine: focusing the debate. Experimental Gerontology*, 38(9), 927-934.
- Mitka, M. (2002). *Antiaging movement criticized. JAMA*, 287(12), 1518-1518.

LONGEVİTY

Varsayımsal olarak çok iyi yapabildiğiniz bir hücre veya organizma olduğunuzu ve bu özelliğiniz ile sizi tüm diğer eşdeğer paydaşlarınızdan ayıran bir özelliğiniz olduğunu varsayalım. Bu özellikler arasında; kopyalama, üreme, düşünme, tamir etme, büyüme, hareket, bağışıklık gibi özellikler bulunsun. Bunlardan hangisini seçerseniz veya burada saymadığımız ne olursa olsun, onu gerçekleştirmek için mutlaka enerjiye ihtiyacınız vardır. Dolayısıyla para birimi olarak ATP'nin kullanıldığı metabolizma, hücrelerimiz ve organizma düzeyinde bizler için esastır. Metabolizmayı, çok sayıda enstrümanın kullanıldığı ve repertuvar olarak tüm klasiklerin çalındığı büyük bir orkestraya benzetebiliriz. Bu kadar fazla oyuncunun bulunduğu bir ortamda, isteyeninin istediğini çalamaması için aynı zamanda bir hiyerarşinin de olması gerekir. İşte metabolizma içinde düzeni sağlayan maestro özelliğinde bazı moleküllerin olması kaçınılmazdır. Bunlardan birisi, rapamisin hedefi olarak tanımlanan TOR (Target Of Rapamycin) dur. TOR'un aslında besin mevcut olduğunda, hücredeki proteinlerin sentezini aktive ederek, hücre büyümesini kontrol eden başrol oyuncusu olduğunu söyleyebiliriz. TOR, hücre büyümesini sağlamak adına, mevcut besinlerin kullanılması için tüm orkestraya işaret veren bir yönetici moleküldür. Bu özelliği nedeniyle TOR, yalnızca 2021 yılında yaklaşık 7.500 araştırma makalesi ile biyolojide en çok çalışılan moleküllerden biri haline gelmiştir. TOR, kinaz adı verilen bir protein ailesinin üyesi olarak diğer enzim ve proteinlere fosfat grupları ekleyerek anahtar görevi görür. TOR'un önemli işlevlerinden birisi de, besin varlığında ve hücre strese girmediğinde, hücrenin hasarlı veya gereksiz bileşenlerinin yok edilmek ve geri dönüştürülmek üzere lizozoma götürüldüğü süreç olan otofajiyi baskılamasıdır. Bu

- López-Otín, C., Galluzzi, L., Freije, J. M., Madeo, F., & Kroemer, G. (2016). Metabolic control of longevity. *Cell*, 166(4), 802-821.
- Wei, Y., Zhang, Y. J., & Cai, Y. (2013). Growth or longevity: the TOR's decision on lifespan regulation. *Biogerontology*, 14(4), 353-363.
- Bjedov, I., & Partridge, L. (2011). A longer and healthier life with TOR down-regulation: genetics and drugs. *Biochemical Society Transactions*, 39(2), 460-465.
- Blackwell, T. K., Sewell, A. K., Wu, Z., & Han, M. (2019). TOR signaling in *Caenorhabditis elegans* development, metabolism, and aging. *Genetics*, 213(2), 329-360.
- Anversa, P. (2005). Aging and longevity: the IGF-I enigma. *Circulation research*, 97(5), 411-414.
- Thomas, I., & Gregg, B. (2017). Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatric diabetes*, 18(1), 10-16.
- Stevenson-Hoare, J., Leonenko, G., & Escott-Price, V. (2023). Comparison of long-term effects of metformin on longevity between people with type 2 diabetes and matched non-diabetic controls. *BMC Public Health*, 23(1), 804.
- Pozzi, M., Susini, P., Di Seclì, D., Diluiso, G., Mendes, V. M., Grimaldi, L., & Scetтино, M. (2024). The anti-aging role of metformin, clinical applications to pursue the longevity road. *European Journal of Plastic Surgery*, 47(1), 65.
- Barzilai, N. R. (2017). Targeting aging with metformin (TAME). *Innovation in Aging*, 1(suppl_1), 743-743.
- Padki, M. M., & Stambler, I. (2022). Targeting aging with metformin (TAME). In *Encyclopedia of gerontology and population aging* (pp. 4908-4910). Cham: Springer International Publishing.
- Qi, Z., Ji, H., Le, M., Li, H., Wieland, A., Bauer, S., ... & Herr, I. (2021). Sulforaphane promotes *C. elegans* longevity and healthspan via DAF-16/DAF-2 insulin/IGF-I signaling. *Aging (Albany NY)*, 13(2), 1649.
- Hegde, A. N., Duke, L. M., Timm, L. E., & Nobles, H. (2023). The proteasome and ageing. *Biochemistry and cell biology of ageing: part III biomedical science*, 99-112.
- Labbadia, J., & Morimoto, R. I. (2014). Proteostasis and longevity: when does aging really begin?. *F1000prime reports*, 6, 7.
- Maruta, H., Be-Tu, P. T., & Mok-Ryeon, A. (2017). Natural or synthetic ant-melanogenic compounds that block the PDGFR-EGFR-PAK1-MITF-Tyrosinase signaling pathway. *J Dermatol Res Ther*, 3, 48.
- Ziętara, P., Dziewięcka, M., & Augustyniak, M. (2022). Why is longevity still a scientific mystery? Sirtuins—past, present and future. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 728.
- Imai, S. I., & Guarente, L. (2016). It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity control. *npj Aging and Mechanisms of Disease*, 2(1), 1-6.
- Bianchi, V. E., & Falcioni, G. (2016). Reactive oxygen species, health and longevity. *AIMS Molecular Science*, 3(4), 479-504.

- Cutler, R. G. (1991). Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species. Annals of the New York Academy of Sciences, 621, 1-28.*
- Signer, R. A., & Morrison, S. J. (2013). Mechanisms that regulate stem cell aging and life span. Cell stem cell, 12(2), 152-165.*
- Anastasios Tentolouris 1, Panayotis Vlachak. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. Int J Environ Res Public Health. 2019 Aug 17;16(16):2965*

YAŞLANMA OBEZİTE VE GLP-1

Gila canavarı olarak da bilinen *Heloderma suspectum*, Meksika’da yaşayan zehirli bir kertenkele türüdür. Bu hayvanların ilginç bir özelliği, yılda sadece iki kez alışılmışın dışında tıka- basa (kilolarının yarısı kadar) besleniyor olmalarıdır. 1990’lı yıllarda bu hayvanların sindirim ve dolaşım sistemlerini araştıran bilim insanları, bu canlıların kan şekeri düzeylerinde; tok veya aç olmalarından bağımsız olarak pek değişmediğini saptadılar. Bunun sebebini merak eden bilim insanları, bunu mümkün kılan şeyin, bu hayvanın zehrinde de bulunan *eksendin 4* olarak tanımlanan hormon benzeri bir molekül olduğunu keşfettiler. Araştırmacılar bu bileşenin sentetik bir formu olan eksestantid’i geliştirdiler ve bu madde şu anda tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. İnsan bağırsak hücrelerinden salgılanan **GLP-1** (*Glucagon Like Peptid*), molekülünün, yapı ve fonksiyon bakımından kertenkelede bulunan eksendin 4’e çok benzediği fark edildi. Ancak eksendin 4’ün, moleküler yapı benzerliğine rağmen, aminoasit dizilimi açısından % 58 oranında insandaki GLP-1 molekülünden temel bazı farklılıklar taşıdığı anlaşıldı. Örneğin insanda salgılandıktan sonra çok hızlı parçalanan eksendin-4, kertenkelenin kan dolaşımında çok uzun bir süre kalmaktaydı. İnsülin salınımı konusunda çok güçlü bir etkiye sahip olan GLP-1 ve glikoza bağlı insülinotropik polipeptit olarak bilinen GIP molekülü, bu özellikleri nedeniyle araştırmaların merkezine girdi.

Bilindiği üzere diyabet denilince akla gelen iki tür diyabet gelir ve bunlar; Tip-1 ve Tip-2 olarak tanımlanırlar. Tip 1 diyabet aslında otoimmün hastalıklar arasında yer alır. Yani bu kişilerin bağışıklık sistemi, kendi pankreaslarındaki beta hücrelerini düşman zannederek onlara saldırır ve programlanmış hücre ölümüyle (apoptoz) ölmelerine neden olur. Beta hücreleri

değınmiştim. Biyolojik gereksinimlerine ve sahip olduğu özelliklere göre yaklaşık olarak 2 milyon yıl önce şekillenmeye başlamış olan insan metabolizması, sıcakkanlılığın temel özelliği olarak olduğça yüksek bir hıza sahiptir. Hominidler (insansı) ile uzaktan–yakından akrabalık ilişkisi olmayan ve 35 milyon yıldır sürünge olarak yaşayan ve soğukkanlı olması nedeniyle metabolik hızı insanın 1/10 kadar olan bir kertenkele esas alınarak insan metabolizmasını şekillendirmenin, büyük boşluklar barındırdığını ve ilerleyen zaman diliminde soru ve sorunlar çıkarabilme ihtimali taşıdığını, düşünüyorum. Çünkü bu ilacın metabolizmayı yeniden inşa etme iddiası ve kapasitesi olmadığı için kas kütlesini korumak amacıyla yüksek protein alımının yanı sıra, direnç egzersizleriyle de desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ancak insan metabolizmasının, günlük olarak kilo başına 2-2,5 gramdan fazla protein ile yüklenmesinin, protein metabolizmasının tolerans sınırlarını uzun vadede zorlayacağı da bilinmelidir.

Metabolizmanın düzenlenmesinde başrol oynayan enzimler ve hormonlar, görevlerini yerine getirdikten sonra biyolojik dengeyi koruyabilmek için, aynı sistemde yer alan diğer bileşenlerle belirli oranlar içinde bulunmalıdır.

- Ryan, N., & Savulescu, J. (2025). *The ethics of Ozempic and Wegovy*. *Journal of Medical Ethics*.
- Mukhtar, B. B. (2024). *Semaglutide (Ozempic) a potent weapon in the fight against obesity*. *Pakistan Postgraduate Medical Journal*, 35(02), 44-45.
- Feier, C. V. I., Vonica, R. C., Faur, A. M., Streinu, D. R., & Muntean, C. (2024). *Assessment of thyroid carcinogenic risk and safety profile of GLP1-RA semaglutide (ozempic) therapy for diabetes mellitus and obesity: a systematic literature review*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4346.

MİTOKONDİRİ VE YAŞLANMA

Hücreesel ve doku düzeyinde sürekli ve kademeli değişiklikler olarak tanımlanan yaşlanma olgusu, evrensel biyolojik bir süreçtir. Sonuç olarak, yaşa bağlı fizyolojik fonksiyon değişiklikleri, yaşam kalitesini engelleyerek ölüm riskini artırır. Çünkü yaşlanma; osteoporoz, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıklar için birincil risk faktörüdür. Bu nedenle yaşa bağlı bozulmalar, eskiden basit bir aşınma ve yıpranma süreci olarak kabul ediliyordu. Ancak son yirmi yılda yapılan çalışmalar, yaşlanmanın diğer biyolojik süreçlere benzer şekilde, evrimsel olarak korunmuş yollar tarafından düzenlendiğini ortaya koymuştur. Bu anlayış aslında, yaşlanma sürecinin, geçmişte iyi niyetle çalışan sistem ve yolların, ilerleyen yaşla birlikte bizi yaşlanma sarmalına soktuğunu anlamamız açısından oldukça önemli bir aşamadır.

Mitokondri organeli; oksidatif fosforilasyon yoluyla aktif olarak ATP üreten, β -oksidasyon yoluyla yağ asidi metabolizmasını düzenleyen, TCA döngüsü yoluyla metabolik ara maddeleri sentezleyen ve kalsiyum dengesini düzenleyen çok önemli bir organeldir. Bu özellikleri nedeniyle hasar görmüş mitokondri, yaşlanma ve tümör oluşumunun itici gücü olan ortama, zemin hazırlar. Mitokondrinin yaşlanma karşıtı tedavilerde hedef olarak seçilmiş olması, bu özellikleri nedeniyle sürpriz değildir. Ancak mitokondrinin sayısal anlamda mitoz (hücre bölünmesi) üzerinden artışının hedeflenmesi, birkaç temel nedenden dolayı anlamsızdır. Çünkü: yaşlanmadan en çok etkilenen ve enerjiye en duyarlı olan Post-mitotik hücreler (nöronlar, kalp kası hücreleri ve iskelet kası hücreleri) genelde bölünmezler. Bu hücreler “post-mitotik” olduğu için, mitozu tetikleyerek mitokondriyal yenilenme stratejisini anlamsız kılar. Örneğin, mitozu yapay olarak uyarmak, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve dolayısıyla tümör oluşumuna

- Pickles S, Vigie P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol.* 2018; 28: R170–R185.
- Yang Y, Chen S, Zhang J, et al. Stimulation of autophagy prevents amyloid-beta peptide-induced neuritic degeneration in PC12 cells. *J Alzheimers Dis.* 2014; 40: 929–939.
- Grumati P, Dikic I, Stolz A. ER-phagy at a glance. *J Cell Sci.* 2018; 131: jcs217364. PMID: 30177506.
- Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1564–1576.
- Khacho M, Clark A, Svoboda DS, et al. Mitochondrial dynamics impacts stem cell identity and fate decisions by regulating a nuclear transcriptional program. *Cell Stem Cell.* 2016; 19: 232–247.
- Papa L, Djedaini M, Hoffman R. Mitochondrial role in stemness and differentiation of hematopoietic stem cells. *Stem Cells Int.* 2019; 2019:4067162.
- Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell.* 2011; 9: 298–310.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021; 22: 75–95.
- Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonja T, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun.* 2017; 8:15691.
- Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biol.* 2007; 5:e110.
- Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun.* 2013; 4: 2308.
- Correia-Melo C, Marques FD, Anderson R, et al. Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *EMBO J.* 2016; 35: 724–742.
- Wu Y, Chen M, Jiang J. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling. *Mitochondrion.* 2019; 49: 35–45.
- Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N, Masliah E. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: The lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol.* 2020; 57: 2959–2980.
- Smith EF, Shaw PJ, de Vos KJ. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 2019; 710:132933.

YAŞLANMA VE NEOTENİ

Yaşlanma, insanlık tarihinin ve biyolojinin en ilgi çekici gizemlerinden biri olmaya devam ediyor. Ancak konuyla ilgili alanlarda çalışan bilim insanları arasında, henüz yaşlanma mekanizması konusunda, fikir birliği yoktur. Bu nedenle yaşlanmanın kaçınılmaz bir dezavantaj mı olduğu yoksa, türlerin evrimine yol açan evrimleşmiş bir adaptasyon mu olduğu tartışılmaktadır. Neoteni terimi ilk olarak 1905 yılında J. Kollman tarafından ve daha sonra da, “yetişkinlikte gençlik özelliklerinin korunmasını” tanımlamak için kullanılmıştır. Neoteni kavramını, gençliğin uzatılması olarak da düşünebiliriz. Yumurta ve spermin birleşmesiyle oluşan zigot evresinden, yetişkin bir organizmaya kadar olan gelişim evresi, ontogeni olarak tanımlanır. Genel olarak genetik program dahilinde çalışan bu süreç, çevreden etkilenmekle birlikte, çevrenin belirleyiciliği kısmıdır. Ancak gelişim programını modüle ederek ontogenezin zamanlamasını, ortam koşullarına bağlı şekilde düzenleyen bazı canlılar da bulunmaktadır. Örneğin semenderler, böyle bir canlıdır. Bu amfibilerden bazıları, suda yaşayan balıklara, bazıları da yetişkin semenderlere benzer özelliklere sahip olan larva aşaması (aksolotl) aracılığıyla gelişir. Aksolotl’un dış solungaçları ve dört küçük ayağı vardır. Su sürekli mevcutsa aksolotl 32 yıldan fazla yaşayabilir. Bununla birlikte, su mevcut değilse, aksolotl hızla ve geri dönülemez bir şekilde, solungaçları olmayan ve daha büyük ayakları olan tipik bir semender olarak, karada yaşayan yetişkin bir forma dönüşür. Yetişkin formu kuru toprakta hayatta kalabilir, ancak ömrü en fazla 5 yıl olarak aksolotunkinden çok daha kısadır. Aksolotlların uzun ömrü, aslında hemen hemen tüm organlarının yenilenebilir olmasıyla ilişkilidir. Daha da önemlisi, yalnızca yetişkin semender değil, aynı zamanda larva formundaki aksolot

düşman ve yiyecek sorunu yaşamayan farelerin ölüm olasılığı, aynı laboratuvar koşulları altında çıplak köstebek farelerinde gözlemlenen modellerin aksine, yaşla birlikte sürekli artış gösterir. Görünen o ki, kısa ömürlü bir organizmanın uzun ömürlü bir organizmaya dönüşmesi, biyolojik evrimle ilgili çok uzun bir zaman gerektirmektedir.

Çıplak köstebek farelerinin insanlarda yaşa bağlı olarak ortaya çıkan hastalık kategorilerine karşı yüksek direnci oldukça dikkat çekicidir. Çünkü insanlardaki ömür uzunluğu artışının en sıkıntılı ve eleştirilen yanı, 60-65 yaş sonrası; kanser, kalp, tansiyon, diyabet ve Alzheimer gibi hastalıkların artışıdır. İnsanların gençlik dönemlerindeki gibi bu tür hastalıklara karşı dirençli olabilmelerini mümkün kılabilecek model arayışı, yaşlanma konusunda yapılan araştırmaların ilginç bir bölümünü oluşturur. Bu nedenle, çıplak köstebek faresi üzerinde durulmaktadır. Çünkü gençlik döneminin uzatılması olarak tanımlanan neoteni özelliğinin insanlara uyarlanabilmesi durumunda, insan ömrünün 700 yıla kadar çıkabileceği öne sürülmektedir. İnsanın mevcut ömür uzunluğu ile gezegene açtığı; karbon emisyonu artışı, küresel iklim değişimi ve nüfus artışı gibi maliyetler düşünüldüğünde, konumuz farklı bir boyuta evrilecektir. Ancak bilimsel düşüncelerin yapısında bu türden ütopyalar her zaman olmuştur.

Skulachev, V. P., Holtze, S., Vyssokikh, M. Y., Bakeeva, L. E., Skulachev, M. V., Markov, A. V., ... & Sadovnichii, V. A. (2017). Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to "naked apes"(humans). Physiological reviews, 97(2), 699-720.

YAŞLANMAYI TERSİNE ÇEVİRMEK

Yaşlanma, bazı istisnalar dışında tüm canlı organizmalar tarafından paylaşılan karmaşık, çok faktörlü biyolojik bir süreçtir. Normal fizyolojik fonksiyonların zamana bağlı olarak kademeli şekilde azalmasıyla kendini gösterir. Organizma yaşlanmasının en temel özelliklerinden birisi de, hastalıklara karşı eğilimin artmasıdır. Günümüz bilimsel anlayışına göre yaşlanma sürecini tamamen tersine çevirmek henüz mümkün değildir. Ancak, bilim insanları kök hücre tedavileri ve gen düzenleme gibi yenilikçi teknolojilerle, yaşlanmayı yavaşlatmayı veya belirli hücresel hasarları onarmayı hedeflemektedir. Ayrıca, yaşlanmayı geri çevirme konusunda epigenetik yeniden programlama, senolitik ilaçlar ve mitokondri sağlığını iyileştirme gibi alanlarda da ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle CRISPR/Cas9 gibi gen düzenleme teknikleri, kök hücre tedavileri ve hücrelerin gençleşmesini sağlayan Yamanaka faktörleri üzerine önemli araştırmalar yapıldığını söyleyebiliriz.

Bölünen hücrelerde, replikatif yaşlanma olarak da tanımlanan hücresel yaşlanma durumu söz konusudur. Potansiyel olarak kanser karşıtı bir mekanizma olarak kabul edilen bu durum, bölünme sinyallerine yanıt olarak, büyümenin ve özellikle bölünmenin geri döndürülemez şekilde durdurulduğu özel bir süreçtir. Hücresel düzeyde yaşlanma, organizma yaşlanmasıyla birçok benzerlik taşır. Ancak aynı zamanda farklı özellikler de gösterir. Bu işaretler arasında epigenetik değişiklikler, yaşlanma sırasında ve yaşa bağlı bozukluklarda gözlenen hücresel işlevlerin bozulmasının ardındaki önemli mekanizmalardan birini temsil eder. Tanım gereği epigenetik, altta yatan DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın ortaya çıkan tersine çevrilebilir kalıtsal mekanizmaları temsil eder. Genomumuzdaki kromozomlar

- Martin, G. M. (2005). *Epigenetic drift in aging identical twins. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10413-10414.
- Steves, C. J., Spector, T. D., & Jackson, S. H. (2012). *Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future. Age and ageing*, 41(5), 581-586.
- Corona, M., Hughes, K. A., Weaver, D. B., & Robinson, G. E. (2005). *Gene expression patterns associated with queen honey bee longevity. Mechanisms of ageing and development*, 126(11), 1230-1238.
- He, X. J., Zhou, L. B., Pan, Q. Z., Barron, A. B., Yan, W. Y., & Zeng, Z. J. (2017). *Making a queen: an epigenetic analysis of the robustness of the honeybee (Apis mellifera) queen developmental pathway. Molecular Ecology*, 26(6), 1598-1607.
- Ma, F., & Sen, R. (2025). *Physiological aging in three dimensions. Trends in Cell Biology*.
- Chandra, T., & Kirschner, K. (2016). *Chromosome organisation during ageing and senescence. Current opinion in cell biology*, 40, 161-167.
- Lu, Y. R., Tian, X., & Sinclair, D. A. (2023). *The information theory of aging. Nature aging*, 3(12), 1486-1499.
- McCormick, M. A., Delaney, J. R., Tsuchiya, M., Tsuchiyama, S., Shemorry, A., Sim, S., ... & Kennedy, B. K. (2015). *A comprehensive analysis of replicative lifespan in 4,698 single-gene deletion strains uncovers conserved mechanisms of aging. Cell metabolism*, 22(5), 895-906.

YAŞLANMA HASTALIK MIDIR?

2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2021), dünyadaki nüfusun yaşlanmasına ilişkin şu verileri rapor etmiştir: 2015 ile 2050 yılları arasında, 60 yaş üstü dünya nüfusunun oranı, neredeyse ikiye katlanarak %12'den %22'ye çıkacaktır. 2020 yılına kadar 60 yaş ve üzeri kişilerin sayısı ise, 5 yaş altı çocukları geçecek ve 2050 yılında, yaşlıların %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşıyor olacaktır. Nitekim ömür uzunluğu konusunda yapılan istatistikler, sağlık ve yaşam koşulları iyileştikçe bireylerin daha uzun yaşadığını ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, yıllar geçtikçe ve yaşlılığa doğru ilerledikçe, primatlar dahil tüm memelilerde ölüm oranlarında keskin bir artış söz konusudur. Bazıları için bu bilgi, yaşlı kişinin bir daha asla gençliğine kavuşamayacağı anlamına geliyor olsa bile, bu düşünce her kesim için doğru anlamına gelmez. Çünkü yaşlanma konusunda yoğun mesai harcayan ilaç endüstrisi için bunun anlamı daha farklı şekilde algılanabilir. Örneğin, yaşlanma karşıtı ilaç sektörü için 2025 yılına kadar 610 milyar dolar olacağı düşünülen bir piyasa söz konusudur.

Yaşlanmanın çok farklı tanımlamaları bulunmakla birlikte, genel olarak geçen zamana bağlı olarak biyolojik sistem bütünlüğünün bozulmasıdır. Yaşlılık, büyüme ve gelişmenin aksine; hücre, doku ve organ düzeyinde artan bozulmalara karşı, bakım ve onarımın enerji tahsisinde öncelik kazanması olarak da tanımlanabilir. Yaşlanmanın biyolojik mekanizmaları, yaşlanmanın ölçülebilir olup olmadığı ve yaşlanmanın tedavi edilebilir olup olmadığı gibi nedenlerden dolayı, biyolojik yaşlanmanın tanımı konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak memeli türlerde ve özellikle insanda yapılan yaşlanma çalışmalarının ortaya çıkardığı bazı temel özellikler bulunmaktadır. Bunlardan

“yaşlanmayı geciktirme” senaryosunu karşılaştıran bir sağlık analizi, yaşlanmayı yavaşlatmanın çoğunlukla sağlıklı yaşam süresini yaklaşık 2,2 yıl uzatabileceğini, oysa tek tek hastalıkları tedavi etmenin, birbiriyle rekabet eden riskler nedeniyle azalan getiriler sağladığını ileri sürmüştür.

Sonuç olarak yaşlanma konusunda yapılan araştırmalar henüz başlangıç aşamasında ve uzun ömürlülüğe giden yol hala oldukça uzun görünmektedir. Üstelik yaşlanma sürecinin çok faktörlü doğası göz önüne alındığında, yaşlanmaya karşı sihirli bir çözümün olması da pek mümkün görünmemektedir.

- Mendoza-Núñez, V. M., & Mendoza-Soto, A. B. (2024). Is aging a disease? A critical review within the framework of ageism. *Cureus*, 16(2).
- López-Otín, C., Galluzzi, L., Freije, J. M., Madeo, F., & Kroemer, G. (2016). Metabolic control of longevity. *Cell*, 166(4), 802-821.
- Rattan, S. I. (2014). Aging is not a disease: implications for intervention. *Aging and disease*, 5(3), 196.
- Lemoine, M. (2020). Defining aging. *Biology & Philosophy*, 35(5), 46.
- Troen, B. R. (2003). The biology of aging. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 70(1), 3-22.
- Vijg, J., & De Grey, A. D. (2014). Innovating aging: promises and pitfalls on the road to life extension. *Gerontology*, 60(4), 373-380.
- Vijg, J., & Montagna, C. (2017). Genome instability and aging: Cause or effect?. *Translational Medicine of Aging*, 1, 5-11.
- Wick, G., Jansen-Dürr, P., Berger, P., Blasko, I., & Grubeck-Loebenstien, B. (2000). Diseases of aging. *Vaccine*, 18(16), 1567-1583.
- Goldberger, A. L., Peng, C. K., & Lipsitz, L. A. (2002). What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?. *Neurobiology of aging*, 23(1), 23-26.
- Freeman JT. Of aging and illness. *J Geriatr Psychiatr*. 1968;1: 263–273..
- Strehler BL. Time, Cells and Aging. 2nd ed. New York: Academic Press; 1977.
- Sobel H. Ageing and age-associated disease. *Lancet*. 1970;2:1191– 1192.
- Butler RN. Preface. In: Makinodan T, Yunis E, eds. *Immunology and Aging*. New York: Plenum; 1977.
- Williams TF. Aging versus disease. *Generations*. 1992;Fall/Winter: 21–25.
- Hayflick L. The future of ageing. *Nature*. 2001;408:267–269.
- Olshansky SJ, Hayflick L, Cairnes BA. No truth to the fountain of youth. *Sci Am*. 2002;286:92–95.
- Medawar PB. An unsolved problem in biology. In: *The Uniqueness of the Individual*. 2nd ed. New York: Dover Press; 1981.

YAŞLANMA PROGRAMLI MI?

Yaşlanma olgusu, canlıların zamanla biyolojik işlevlerinde gerilemeye bağlı olarak tolerans sınırlarında azalmayla karakteristik olan karmaşık ve biyolojik bir süreçtir. Bu sürecin neden ve nasıl gerçekleştiğini açıklamak üzere yaklaşık 300 kadar farklı teori öne sürülmüş olmakla birlikte, genel olarak yaşlanma teorileri iki ana gruba ayrılır. Bunlardan birincisi; Programlanmış yaşlanma teorileri ve diğeri de, evrimsel bakış açısının ağırlıklı olduğu hasar birikimi ve yıpranma temeline dayanan Programlanmamış yaşlanma teorileri şeklindedir. Programlanmış ve programlanmamış yaşlanma tartışması, bir şekilde 150 yıllık geçmişe dayanan ve günümüzde de devam eden bir konudur. Yaşlanma teorilerinin her iki kategorisine göre, ilk üreme yaşı, yaşam süresinin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Ayrıca programlanmış ve programlanmamış görüşler; benzer biyokimyaya sahip farklı memeli türlerinde görülen yaşam sürelerindeki geniş farklılıkların(~100:1) nedenlerini açıklamak için farklı teoriler ileri sürmüştür. Her iki kategoride de, bozulma süreçlerinin herhangi bir organize sistemin bozulmasına neden olduğunu, ancak canlı organizmaların hasarın bakım ve onarımı konusunda geniş bir kapasiteye sahip olduğunu kabul etmektedir. Bu nedenle, yaşlanmaya ilişkin bakım ve onarım teorilerinin her iki kategoriye de uyacak versiyonları bulunmaktadır.

Programlanmış yaşlanma teorileri, yaşlanmanın genetik olarak önceden belirlenmiş bir program kapsamında gerçekleştiğini, yani adaptif bir biyolojik süreç olduğunu savunur. Buna göre; her canlı türünün kendine has bir “genetik saati” vardır ve yaşam süresi ile yaşlanma süreci, doğuştan gelen bu saat tarafından yönlendirilir. Örneğin insan, fare, fil gibi türlerin her birinin ortalama ve maksimum yaşam süreleri önemli ölçüde birbirinden

- İki teori grubu arasında tam bir ayrım bulunmaz, aksine çeşitli örtüşmeler söz konusudur.

Yaşlanma, büyük olasılıkla programlı ve programsız mekanizmaların birlikte işlediği, çok boyutlu ve karmaşık bir süreçtir. Bu durum, tek bir teorinin tüm süreci açıklamada yetersiz kalacağını ve farklı mekanizmaların etkileşiminin hesaba katılması gerektiğini göstermesi bakımından oldukça anlamlı ve önemlidir.

- Ziuganov, V. V. (2005). *A paradox of a parasite prolonging the life of its host. Pearl mussel can cancel the accelerated aging program in salmon*. *Izvestia Akademii nauk. Seriya Biologicheskaya*, (4), 435-441.
- Sergiey, P. V., Dontsova, O. A., & Berezkin, G. V. (2015). *Theories of aging: an ever-evolving field*. *Acta Naturae (англоязычная версия)*, 7(1 (24)), 9-18.
- Wodinsky, J. (1977). *Hormonal inhibition of feeding and death in octopus: control by optic gland secretion*. *Science*, 198(4320), 948-951.
- Fisher, D. O., Double, M. C., Blomberg, S. P., Jennions, M. D., & Cockburn, A. (2006). *Post-mating sexual selection increases lifetime fitness of polyandrous females in the wild*. *Nature*, 444(7115), 89-92.
- Skulachev, V. P. (2012). *What is "phenoptosis" and how to fight it?*. *Biochemistry (Moscow)*, 77(7), 689-706.
- Wang, Z. Y., Pergande, M. R., Ragsdale, C. W., & Cologna, S. M. (2022). *Stress hormones of the octopus self-destruct system*. *Current Biology*, 32(11), 2572-2579.
- Leslie, M. (2006). *What Good Is Growing Old? Renegade researchers argue that aging is adaptive for the community*. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2006(8), nf12-nf12.
- Kirkwood, T. B. (1977). *Evolution of ageing*. *Nature*, 270(5635), 301-304.
- Boiko, A. G. (2007). *Differentiation of Radial Glial Cells into Astrocytes—A Plausible Mechanism of Aging of Mammals*. *Zh. Obshch. Biol.*, 68, 35-51.
- Prinzinger, R. (2005). *Programmed ageing: the theory of maximal metabolic scope: How does the biological clock tick?*. *EMBO reports*, 6(S1), S14-S19.
- Goldsmith, T. C. (2013). *Arguments against non-programmed aging theories*. *Biochemistry (Moscow)*, 78(9), 971-978.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). *The hallmarks of aging*. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Austad, S. N., & Hoffman, J. M. (2018). *Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology?*. *Evolution, medicine, and public health*, 2018(1), 287-294.
- Gladyshev, V. N. (2013). *The origin of aging: imperfectness-driven non-random damage defines the aging process and control of lifespan*. *Trends in genetics*, 29(9), 506-512.

- Wang, Z. Y., Pergande, M. R., Ragsdale, C. W., & Cologna, S. M. (2022). Steroid hormones of the octopus self-destruct system. *Current Biology*, 32(11), 2572-2579.
- Kirkwood, T. B., & Melov, S. (2011). On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Current Biology*, 21(18), R701-R707.
- KARASU, Ç. (2008). Biyolojik yaşlanma teorileri: oksidatif stresin rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 28(6), 1-11.
- Austad, S. N. (1993). Retarded senescence in an insular population of Virginia opossums (*Didelphis virginiana*). *Journal of Zoology*, 229(4), 695-708.
- Stearns, S. C., Nesse, R. M., Govindaraju, D. R., & Ellison, P. T. (2010). Evolutionary perspectives on health and medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(suppl_1), 1691-1695.
- Flatt, T., & Partridge, L. (2018). Horizons in the evolution of aging. *BMC biology*, 16(1), 93.
- Barja, G. (2002). Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(9), 1167-1172.
- Andziak, B., O'Connor, T. P., Qi, W., DeWaal, E. M., Pierce, A., Chaudhuri, A. R., ... & Buffenstein, R. (2006). High oxidative damage levels in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *Aging cell*, 5(6), 463-471.
- Labunskyy, V. M., & Gladyshev, V. N. (2013). Role of reactive oxygen species-mediated signaling in aging. *Antioxidants & redox signaling*, 19(12), 1362-1372.
- Schriner, S. E., Linford, N. J., Martin, G. M., Treuting, P., Ogburn, C. E., Emond, M., ... & Rabinovitch, P. S. (2005). Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *science*, 308(5730), 1909-1911.
- Sun, J., & Tower, J. (1999). FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult *Drosophila melanogaster* flies. *Molecular and cellular biology*, 19(1), 216-228.
- Van Raamsdonk, J. M., & Hekimi, S. (2009). Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase *sod-2* extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS genetics*, 5(2), e1000361.
- Jin, K. (2010). Modern biological theories of aging. *Aging and disease*, 1(2), 72.
- Giaimo, S. (2021). Medawar and Hamilton on the selective forces in the evolution of ageing. *History and philosophy of the life sciences*, 43(4), 124.
- Fabian, D., & Flatt, T. (2011). The evolution of aging. *Nature Education Knowledge*, 3, 1-10.

YAŞLANMA VE BAHİS

Herhangi bir arabanın yapım süreci mi yoksa yapım sonrası kullanımı mı daha karmaşık ve zordur? Yaklaşık 20 bin parçadan ve farklı bölümlerden oluşan içten yanmalı motora sahip bir aracın yapım süreci, haliyle daha zor ve uzmanlık gerektiren bir işlemdir. Oysa normal sürücü ehliyetine sahip, refleksleri yeterli olan bir kişi rahatlıkla bu aracı kullanabilir. Bu soru, bundan sonra giriş yapacağımız konunun daha kolay anlaşılması için seçilmiş mekanik bir örnek olarak, biyolojinin en gizemli ve karmaşık konusu olan yaşlanma için verilmiştir. Bu örneğin bire bir uygun olmadığını biliyorum. Zira biyolojik sistemlerin işleyişi ile makine işleyişi arasında bir benzerlik bulunsa da, bunların kökenden olmayan yapısını bilerek konumuza girebiliriz.

Yukarıda araba için verdiğimiz örneği bu sefer bir canlıya uyarlayalım. Organizmanın doğum evresine kadar anne rahminde geçirdiği evre mi, yoksa doğumdan sonra geçirdiği evre mi daha karmaşık ve zordur?

Yaşamın başlangıcı olarak varsayılan zigot evresinden, doğuma kadar geçen değişim ve gelişim sürecinin yapısına baktığımızda, uzman olmayan kişilerin bile ortak görüşü, bu değişimin olağanüstü yapısıdır. Morfogenez olarak tanımlanan bu sürecin sonunda; farklı doku, organ ve organ sistemlerinin oldukça karmaşık ve bir o kadar uyumlu orkestrasyon sergilediği çalışmaların sonucunda bir organizma oluşur. Meydana gelen bu organizmanın, doğum evresine kadar geçen süreç kadar karmaşık ve zor olmayan tek bir görevi bulunmaktadır. Mevcut olanı sürdürmek. İşte organizmanın mevcut olanı devam ettirmek gibi görece çok daha basit bir görevi yaşlanma nedeniyle yerine getirememesi durumuyla karşı karşıyayız. Çünkü yaşlanma dediğimiz olgu, bir noktada mevcut olanın sürdürülememesidir.

BİYOLOJİK PİYANGO

Biyolojik Piyango Yaşlanma konusunda; 167 araştırma makalesi dikkate alınarak yapılan bir meta analiz çalışmasında, araştırmacılar; balık, fare, sıçan ve Hint şebeği de dahil, insanın yer almadığı 8 tür üzerinde yürütülen yaşam süresini uzatma müdahalelerini değerlendirmiştir.

Araştırmacılar, hakemli dergi Biology Letters'ta yayımlanan bu çalışmada, "yaşam süresini uzatmaya yönelik yapılan yaşlanma karşıtı müdahalelerin/tedavilerin" hayatta kalma oranını yükseltmediğini saptadılar. Farklı türlere ait veri setleri gözetilerek yapılan bu değerlendirmede; yaşam süresini uzatmaya yönelik uygulanan farklı tedavi yaklaşımlarının, biyolojik piyango niteliğinde olduğu ileri sürüldü. Çünkü aynı türün farklı bireylerine uygulanan yaşlanma karşıtı tedavilerin, bireysel düzeyde farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir.

Son bulgular, yaşlanma konusunda ömür uzatmak için kullanılacak yaşlanma karşıtı bazı ilaç uygulamaları ve yaklaşımların, uzun ömür için faydalı olabileceğini, ancak bunların ne kadar yarar sağladığının, hem belirsizlik taşıdığı hem de herkes için genelleme yapılamayacağını ortaya çıkarmıştır.

Bugün olduğu gibi gelecekte de "Bazı kişiler biraz uzun yaşayacak, bazıları çok daha uzun yaşayacak ve bazıları da, yaşayacakları süreden daha uzun yaşamayacaktır" Ancak arada bir fark olacak.

Bilim ne diyor?

Yaşlanma Biyolojisi ve Genetiği adını taşıyan Kitap bünyesinde yaşlanma konusundaki düşüncelerimi, farklı başlıklarda bilimsel ve şüpheli şekilde ele almaya çalıştım. Ayrıca yaşlanma konusundaki düşüncelerimi mümkün olduğunca tarafsız şekilde ele almayı ve değerlendirmeyi amaçladım. Aşağıda okuyacağınız bölüm bana ait olmayıp en son bölümde nereden alıntılandığını açıklayacağım.

Küresel wellness ekonomisi son yıllarda hızla genişlerken, en dikkat çekici büyüme alanlarından biri “longevity” olarak adlandırılan uzun ömür pazarı oldu. Sektör, yaşlanmanın kaçınılmaz bir süreç değil; ölçülebilir, yönetilebilir ve belirli ölçüde yavaşlatılabilir bir biyolojik mekanizma olduğu fikri üzerine kurulu. “Longevity” endüstrisi, biyolojik yaşı yavaşlatma iddiasıyla binlerce dolarlık test ve tedaviler sunuyor. Lüks klinikler ve oteller bu alana yatırım yaparken, uzmanlar bilimsel kanıt ile pazarlama söylemi arasındaki boşluğa özellikle dikkat çekiyor.

ABD’de faaliyet gösteren Biograph, bu yaklaşımın en çarpıcı örneklerinden biri. New York ve San Francisco’daki merkezlerinde sunulan “değerlendirme günü” altı saate kadar sürebiliyor. Program kapsamında 30’den fazla ileri tanı yöntemiyle binin üzerinde veri toplanıyor. MRI ve CT taramaları, vücut kompozisyon analizi, VO2 max testi ve kapsamlı kan tetkikleriyle elde edilen veriler daha sonra kişiye özel bir sağlık risk profiline dönüştürülüyor. Klinik yetkilileri, bu modelin amacının hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce riskleri tespit etmek olduğunu savunuyor. Ancak bu yaklaşım, koruyucu hekimliğin sınırları ile ticari sağlık hizmetlerinin kesişiminde yer alıyor. Bu özellikleriyle Longevity, artık yalnızca bağımsız kliniklerin alanı değil. Lüks turizm sektörü olarak, yaşlanma karşıtı protokolleri sağlık tarama