

Yaşlılık ve oksidatif stres

Serdal Öğüt*, Emrah Atay**.

* Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kan Merkezi, Isparta.

**Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Spor Bilimleri Bölümü, Isparta.

Özet

Yaşlılık; genetik, yaşam şekli, kronik hastalık gibi değişkenleri içeren karışık bir süreçtir. Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal ürünler olarak adlandırılmaktadır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir ve bunlara reaktif oksijen türleri adı da verilmektedir ve reaktif oksijen türleri oksidatif stres oluşumuna neden olurlar. Son yıllarda yaşlanma ile ilgili araştırmalarda reaktif oksijen türleri üzerinde daha fazla durulmakta ve yaşlanma sürecinde bu radikallerin önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Oksidatif stres; oksidan oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulması durumudur. Oksidatif stres; kanser, kalp hastalıkları, diyabet ve diyabetin komplikasyonları başta olmak üzere pek çok patolojik tablonun ve yaşlanmanın patogenezi ile yakın ilişkiindedir. Şiddetli ve kalıcı oksidatif stres varlığında gerçekleşen apoptozis, yaşlanma ile insidensi artan alzheimer hastalığı ve parkinson gibi benzer hastalıklarda artmaktadır.

Anahtar sözcükler: Serbest radikaller, reaktif oksijen türleri, oksidatif stres, yaşlanma.

Abstract

Aging and oxidative stress

Aging includes, mixed process that includes such as genetics, life style, variables chronic disease. Free radicals are highly reactive chemicals which contain an electron that isn't matched in an atom or molecule orbital. The most fundamental free radicals in biological systems are the ones that consist of oxygen and they are called reactive oxygen species and they cause oxidative stress formation. Oxidative stress is the corruption case of the balance between oxygen formation and antioxidant defense in the direction of the oxidants..It is in a close relationship with such pathogenesis of many pathological tables and aging mainly as cancer, heart diseases, diabetes and diabetes complications. Apoptosis that occurs in the existence of severe and persistent oxidative stress increases in such diseases as Alzheimer and Parkinson whose incidence increases by aging.

Key words: Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress, aging.

Giriş

Yaşlılık, bütün canlılarda görülen temel biyolojik bir süreçtir. Zaman faktörüne bağlı olarak kişinin çevreye uyum sağlama yeteneği ile hücre fonksiyonlarının iç ve dış etkenler arasında denge kurma potansiyeli dereceli olarak azalmaktadır. Yaşlanma ile ortaya çıkan fizyolojik ve anatomik değişiklikler hastalıkların gelişmesini ve sonucunu etkilemektedir (1-4). Yirminci yüzyılda dünya üzerindeki pek çok toplumda olduğu gibi ülkemizde de bebek ölümlerinin azalması, enfeksiyon hastalıklarının kontrolü, beslenme ve sağlık hizmet olanaklarının gelişmesi ile beklenen yaşam süresi artmıştır (5-7).

Hukuk ve çalışma yasamı bakımından yaşlılık, bir insanın çalışma verimliliğinin azaldığı ve emekli olduğu dönem olarak ifade edilmektedir. Bu dönem genellikle 60-65 yaş olarak kabul edilmektedir. 1963'de DSÖ seminerinde yaşlılık üçe ayrılmıştır (8):

a-Orta yaşlı kişiler (45-59 yaş)

b-Yaşlılar (60-74 yaş)

c-İleri derece yaşlılar (75 ve üzeri)

Son yüz yıl içerisinde kaydedilen önemli gelişmelerle beklenen yaşam süresinin artmasıyla yaşlılık sınıflamasında da yenilenme olmuştur. Son literatürlerde yapılan yaşlılık sınıflaması şöyledir; genç yaşlılık önemsiz fonksiyonel kayıpların olduğu 65-75 yaş arası, orta yaşlılık günlük aktivitelerde sınırlılıkların olduğu 75-85 yaş arası, ileri yaşlılık ise şiddetli derecede yapamazlık durumuna geldiği

Yazışma Adresi: Dr. Soner Albay
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı, Isparta
Tel: 0 246 211 3302
E-mail: soneralbay@yahoo.com

Müracaat tarihi: 17.05.2010
Kabul tarihi: 03.01.2011

85 yaş ve üzeri kabul edilir (9,10).

Son yıllarda ortalama insan ömrünün uzamasının yanında doğurganlık oranlarındaki azalma da yaşlıların genel nüfus içindeki oranını arttırmada diğer önemli bir faktördür (11). 2006 yılında toplam nüfus içinde %11'lik paya sahip olan yaşlıların 2050 yılında %22'lik paya sahip olacağı düşünülmektedir (5). Günümüzde on kişiden biri 60 yaş ve üzerinde iken 2050 yılında 5 kişiden birisi ve 2150 yılında ise üç kişiden birisinin 60 yaş ve üzerinde olacağı tahmin ediliyor (11).

Yaşlanan dünyada önemli olan yaşlanmayla birlikte kronik hastalıkların, yetersizliklerin meydana gelme oranı ve sağlık tedavi sistemlerinin kullanım oranının artmasıdır (12). Hastalıkların önlenmesi ve sağlığın artırılması yaşlı sağlığının önemli bölümünü oluşturur. Hastalıkların %40 ile %70'i yaşam biçimi modifikasyonları, risk etmenlerinin tedavisi ve primer veya sekonder koruyucu uygulamalarla kısmen ya da tamamen önenebilir (13,14).

Amerika'da yaşlı nüfus, toplumun %12'sini oluşturmasına rağmen sağlığa ayrılan payın %30-35'ini kullanmaktadır. Bu artış devam ederse 2040 yılında sağlık harcamalarının yarısını yaşlılar kullanacaktır (13).

Yaşlı nüfusunun artmasıyla bir taraftan yaşlanmayla gelişen hastalıklara yönelik tedavi programları yapılırken bir taraftanda bu hastalıkları önlemek için çeşitli girişimler geliştirilmeye çalışılmaktadır (15). Oksidanlar aerobik metabolizma tarafından yüksek oranlarda ve sürekli üretilir. Bu oksidanlar DNA, protein ve lipid makromoleküllerinin hasarına neden olurlar. Sonuçta böyle hasarlanmanın artması yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olabilir (3).

Yaşlanma ve yaşlanma ile ilgili hastalıklarda oksidatif stresin önemi çok fazladır. Bu derlemede yaşlılıkta serbest radikallerin önemi ve oksidatif stres ile yaşlılık arasındaki ilişkiler hakkında bilgiler aktarılacaktır. Yaşlanmanın temel prensip ve özelliklerini açıklamaya çalışan biyolojik mekanizmalar genellikle teori seviyesindedir ve hiçbiri tek başına yaşlanmayı açıklamak için yeterli değildir.

Yaşlanmaya neden olan mekanizmalarla ilişkili başlıca teoriler şunlardır (16);

- 1) Oksidatif stres ve serbest radikaller ile ilişkili olan
 - a) Mitokondriyal hasar teorisi
 - b) Epifiz-melatonin teorisi
- 2) Telomer kısalması

Bu derlemede yaşlanmaya neden olan mekanizmalardan oksidatif stres ve serbest radikaller

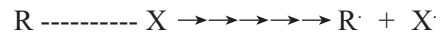
ile ilişkili olan teori üzerinde bilgiler verilecektir.

Serbest Radikaller

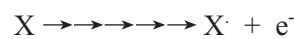
Aerobik organizmalar sürekli olarak reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılan moleküler oksijenden türetilen reaktif molekülleri üretirler. Bu serbest radikaller dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Özelliklerinden birisi kısa ömürlü olmaları, bir diğeri ise radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girerek yeni radikaller oluşturmaları ve zincir reaksiyonu başlatabilmeleridir (17).

Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksiste ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi patolojik olay ortaya çıkar. Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları; mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiotiklerin metabolizması, doğal uyarımla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biosentetik ve biokimyasal yıkım olaylarıdır (18,19). Serbest radikaller üç şekilde oluşabilir (20);

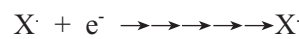
1- Kovalent bağı oluşturan elektronlardan birinin bağ atomlarından birinde, diğerrinin ötekisinde kalmasıyla sonuçlanan homolitik bağ kırılmasıyla,



2- Bir molekülden bir elektronun ayrılması ile



3- Bir moleküle bir atomun katılması ile



Serbest radikaller, vücutta metabolizma sırasında meydana gelen son derece etkin kimyasal ürünlerdir. Serbest radikaller hücre büyüme gelişimi üzerine direkt olarak etkilidirler ve hücre yaşamı üzerine olan bu direkt etkilerinden dolayı damar sertliği, kanser ve romatizmal hastalıklar ve yaşlılık hastalıkları gibi bazı hastalıkların oluşmasında önemli rol oynarlar. Yaşlanma, hastalık ve ölüm riskinde ilerleyen artıştan sorumlu değişikliklerin bir toplamıdır. Bu olguyu açıklamaya çalışan teoriler içinde yaşlanmanın serbest radikal teorisi oldukça çok kabul görmüştür.

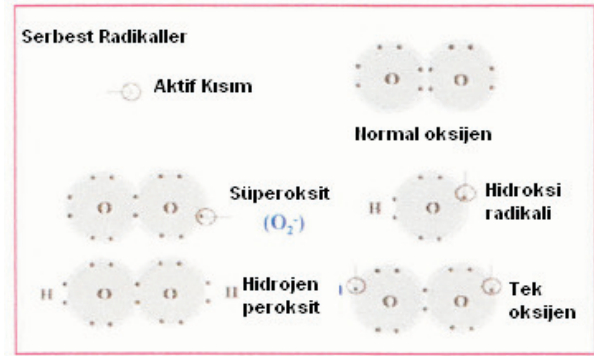
Serbest radikal teorisine göre yaşlanmanın en önemli nedenlerinden birisi, yaş ilerledikçe metabolizmada ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT) oluşumunun artması ve bunların makro moleküllerin modifikasyonuna neden olmasıdır (21-24). Aslında yaşlılıkta redoks homeostazındaki denge kaybolmaktadır. Bir yandan antioksidan enzim mekanizması yeterince işlev görememekte, diğer yandan ilerleyen yaşlarda hücrede daha çok radikal oluşumu söz konusu olmaktadır. Klinik bilgiler yüksek demir depolarının birçok hastalıkta risk artışı ile birlikte olduğunu göstermektedir. Kalp hastalığı olanlarda artmış demir düzeyleri bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Serbest radikallerin neredeyse tüm hastalıkların oluşmasında önemli rol oynadığı ve demirin bu olayları hızlandırdığı düşünülürse, vücuttaki artan demirin yaşlılarda daha fazla hasar oluşturacağı aşikârdır (25–27). Serbest radikaller ve yol açtığı reaksiyonlar tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Serbest radikaller ve yol açtığı reaksiyonlar (28).

Süperoksit	$\cdot O - O \cdot$	Fe^{2+} ve Cu^+ iyonlarını geri kazanma yoluyla Haber-Weiss reaksiyonunu katalizleme, hidrojen peroksit veya peroksinitrit oluşumu
Hidrojen peroksit	HO-OH	Hidroksil radikali oluşumu, enzim inaktivasyonu, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hidroksil radikali	OH \cdot	Hidrojen çıkarılması, serbest radikallerin ve lipid peroksitlerin üretimi, tiyol oksidasyonu
Ozon	$O=O+-O^-$	Bütün biyomoleküllerin özellikle çift bağ içerenlerin oksidasyonu, sitotoksik aldehid ve ozonit oluşumu
Oksijen	$O = O$	Çifte bağlarla reaksiyon, peroksitlerin oluşumu, aminoasitlerin ve nükleotidlerin oluşumu
Nitrik oksit	$\cdot N = O$	Peroksinitrit oluşumu, diğer radikallerle reaksiyon
Peroksinitrit	$O = N - O - O^-$	Hidroksil radikali oluşumu, tiyollerin ve aromatik grupların oksidasyonu, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümü, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hipoklorit	ClO^-	Amino ve kükürt içeren grupların oksidasyonu, klorin oluşması
Radikal	$R \cdot$	Hidrojen çıkarılması; peroksil radikalleri ve diğer radikallerin oluşumu, lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozunması
Peroksil radikali	$R - O - O \cdot$	Hidrojen çıkarılması, radikallerin oluşumu; lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozunması
Hidroperoksit	$R - O - OH$	Biyomoleküllerin oksidasyonu, biyolojik membranların bozulması
Bakır ve demir iyonları	Cu^{2+} Fe^{3+}	Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla hidroksil radikali oluşumu

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir ve bunlara reaktif oksijen türleri (ROT) adı verilmektedir (29). Süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrik oksit, lipid peroksit, hidrojen peroksit bilinen ROT’lerdir. 50’li yaşlardan itibaren ROT yapımı belirgin şekilde artmaktadır. Hücrede oksijenin %90’ı oksidatif fosforilasyonun merkezi olan mitokondrilerde tüketilir. Bunların %2’si ROT adını alan ürünlere dönüşür. ROT DNA, protein, lipidler ve tüm yapılarıdaki moleküllere saldırır. DNA molekül oksidasyonu ile genetik messenger DNA hasarı, hücre bölünmesinin durması, kontrolsüz büyüme-malignensi oluşumu, lipid peroksidasyonu ile hücre membran hasarı, ateroskleroz hızlanması gerçekleşir (30).



Şekil 1. Bazı serbest radikaller

Reaktif Oksijen Türleri ve Yaşlılık

Yaşlanma, yaşam sürecinin doğal bir sonucudur. Yaşlanma sürecinde metabolizmada çok sayıda geri dönüşümsüz değişiklikler oluşmaktadır. Bunların en önemlilerinden birisi de metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin DNA, RNA, lipidler ve proteinlerde yol açtığı hasar ürünlerinin birikmesidir (21,31). Yaşlanmayla redoks dengesi zaman içinde birikimsel olarak bozulmakta ve metabolizmada daha çok serbest radikal oluşmaktadır (32).

Artmış oksidatif stresin yaşlanmada gelişen oksidatif protein hasarındaki rolü güncel olarak ilgi konusudur. Oksidatif protein hasarı sonucunda protein yapısında meydana gelen değişiklikler; agregasyon ile fragmentasyonda artış, sekonder ve tersiyer yapının değişikliğe uğraması olarak sıralanabilir. Bu değişiklikler sonucunda proteolize yatkınlık ve normal fonksiyonda azalma meydana gelir (33,34). Serbest radikallerin, yaşlanma sürecine etkili oldukları varsayıldığında en azından teorik olarak oksidatif

reaksiyonları durduran veya yavaşlatan diyet uygulamalarıyla yaşam süresinin uzatılması mümkündür. Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda diyet ilavelerinin ortalama yaşam süresini arttırdığı, ayrıca antioksidanlarla tedavi edilen hayvanların daha az kilo, lipofuskin ve tümör oluşumuna, genetik olarak da duyarlı ırklarda otoimmün hastalıklarda azalmaya meyilli oldukları saptanmıştır (35).

Yaşlı hayvanlarda mitokondrilerin ürettiği ROT miktarı, gençlere oranla daha yüksektir. Oksidatif DNA hasarı büyük bir olasılıkla yaşlanmanın başlıca nedenlerinden biridir. Reaktif oksijen türevlerinin, DNA'da, hem şeker fosfat iskeleti üzerinde kırma ya da koparma hem de bazlar üzerinde nokta mutasyonları biçiminde etkileri vardır (36). ROT'lerin düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir. Yaşlanma ile protein karboksilasyonunun artışı ve katalize edici tüm enzimlerin azalmasının bu dengesizlikte önemli rolleri vardır (37). ROT'lerin birçok norodejeneratif hastalıkta hasara veya yaşlanmaya sekonder olarak biriktiği ve sorumlu olduğu saptanmıştır (38,39).

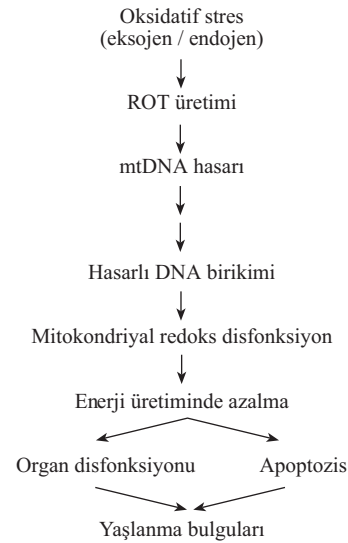
Serbest oksijen radikallerine ait metabolizma mitokondriyal olarak yürütülür. Yaşın ilerlemesi ile birlikte çizgili kasta, kalp kasında, diyaframda ve beyinde de mitokondriyal DNA serbest oksijen radikal hasarı gelişir. Meydana gelen bu hasarın kalp kasında 129 yaştan daha fazla yaşla bağdaşamayacağı hesaplanmıştır. Mitokondriyal solunum hasarları sadece dokularda değil Parkinson, Alzheimer ve diğer yaşla artan hareket bozukluklarında da artmaktadır. Ancak kalori kısıtlamasıyla bu hasarın azaldığı gösterilmiştir (40).

Mitokondriyal DNA'da Oksidatif Hasar ve Yaşlanma

Mitokondriyal DNA'da (mtDNA) oksidatif hasar ve bu hasara bağlı mutasyonların yaşlanma sürecinde önemli olduğu ve mitokondrilerin yaşlanmada anahtar rol oynadıkları Miquel ve ark. tarafından 1980'de açıklanmıştır (41). Günümüze dek yapılmış olan araştırmalar fizyolojik yaşlanma, prematür yaşlanma semptomları; Alzheimer hastalığı, diyabet, kalp yetersizliği, sağırılık, optik sinir dejenerasyonu, birçok ilerleyici kas hastalığı ve kanser gibi yaşlanma ile sıklıkları artan hastalıkların mutasyona uğramış DNA içeren disfonksiyonel mitokondrilerin varlığı ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur (42-44).

Oksidatif hasara bağlı mutasyonel yük artarken koruyucu ve onarıcı proteinlerin azalması/hasarlanması mitokondrilerin hasar ve

mutasyona yatkınlığını artırır ve dolayısı ile hücrel yaşlanmayı hızlandırır (Şekil 2) (45).



Şekil 2. Mitokondriyal ROM, Oksidatif Mtdna Hasarı ve Yaşlanma

Pek çok araştırmada, Alzheimer hastalığının serbest radikal oluşumuna neden olduğu ileri sürülmüştür (46,47). Aralarında, canlılarda yaşamsal önemi olan, oksijenin bazı ara bileşiklerinin de bulunduğu serbest radikaller hücrel düzeyde toksik etki gösterirler. Mitokondri iç zarı oksidatif fosforilasyondan ötürü, ROT'lerin büyük ölçüde üretildiği yerdir. Normal metabolizma ürünleri olan ROT'ler, DNA'da çeşitli bozulmalara, özellikle kopmalara yol açar. Mitokondri DNA'sında, normal durumdakinden farklı olarak ortaya çıkan oksitlenmiş bazların, çekirdek DNA'sındaki DNA'dan 16 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu durum, ROT'lerinin, mtDNA'da çok sayıda hasar meydana getirebileceğini göstermektedir. Önemli reaktif oksijen türevleri, süper oksit (O_2), hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve atomik oksijendir. Mitokondrideki süperoksit ve hidrojen peroksit, sırasıyla, Mn içeren süperoksit dismutaz (SOD) ve Se (selenyum) içeren glutatyon peroksidaz tarafından metabolize edilir. Ayrıca vitamin antioksidantlar da ROS'ları ortadan kaldırır (48).

Antioksidan Korunma ve Yaşam Süresi Arasındaki İlişki

Organizmalar reaktif oksijen türlerine karşı enzimatik [süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT)] ve enzimatik olmayan (glutatyon [GSH], E, A ve C vitaminleri, ürik asit,

albümin, seruloplazmin, bilirubin vb.) kompleks antioksidan savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Normalde serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır. Fakat çeşitli nedenlerle serbest radikallerinin miktarı antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aşarsa hücrelerin lipid, protein ve DNA gibi bileşenlerinde oksidatif hasara neden olurlar. Oksidatif hasar başladıktan sonra telafi edilmezse, zamanla artar ve ateroskleroz, diabet, alzheimer, koroner kalp hastalıkları ve kanser gibi yaşlanmayla ilgili birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (49).

Metabolizma tarafından sürekli serbest radikaller üretildiğinden uzun ömürlü türlerin dokularında antioksidan savunma sisteminin daha aktif olup olmadığı düşünülmektedir. Tolmasoff ve ark. (50) 14 memeli tipinin (örneğin; fare, rat, tavşan, domuz, at, inek, köpek, kedi) karaciğer, beyin ve kalbinde SOD aktivitesi ile maksimum yaşam süresi arasında önemli ilişkiler bulmuşlardır. Bu sonuçlar uzun ömürlü türlerin metabolizma hızlarının yavaş, SOD enzimsel savunma sisteminin ise yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bütün türler için bu ilişkinin doğruluğu tartışmalıdır (51).

Sohal ve ark (52) maksimum ömürleri 3.5–20 yıl arasında değişen çeşitli memeli türleri üzerinde yapmış oldukları çalışmalarda, beyin dokusundaki SOD aktivitesi ile yaşam süresi arasında bir ilişki kuramazken, karaciğer ve kalp dokusunda bu enzim aktivitesi ile yaşam süresi arasında bir ilişkinin varlığını tespit etmişlerdir. SOD aktivitesindeki tür varyasyonları muhtemelen gen regülasyonundaki gelişim veya homeostatik dalgalanmalar nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Garcia- Arumi ve ark enfositlerle yaptıkları bir çalışmada; yaşlı bireylerin antioksidan savunma mekanizmalarında yaşla azalma görülmediğini, buna karşılık protein karbonil düzeylerindeki artışa bağlı olarak oksidatif protein hasarında artış görüldüğünü bildirmişlerdir (53).

İnal ve ark lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerinin yaşlılıkla değişimini araştırmışlardır. Sağlıklı insanların eritrositlerindeki SOD, CAT, GPx ve plazmadaki MDA seviyesini incelemişlerdir. Bu çalışmada 176 sağlıklı bireyi grup 1 (0,2-1 yaş), grup 2 (2-11 yaş), grup 3 (12-24 yaş), grup 4 (25-40 yaş) ve grup 5 (41-69 yaş) olacak şekilde beş gruba ayırmışlardır. SOD aktivitesi ve yaşlılık arasında negatif bağlantı bulurken, CAT, GPx aktiviteleri ve MDA seviyesi ile yaşlılık arasında pozitif bağlantılar bulmuşlardır. Sonuç olarak eritrositdeki antioksidan

enzim aktivitelerinde yaşla ilgili farklılık bulmuşlardır. Ayrıca, peroksidatif zararın yaşlılık basamaklarında yükseldiğini belirtmişlerdir (54).

Sonuç ve Öneriler

Oksidatif stres; yaşlanma, kanser, kalp hastalıkları, diyabet ve diyabetin komplikasyonları başta olmak üzere pek çok patolojik tablonun ve de yaşlanmanın patogenezi ile yakın ilişkiindedir. Kaliteli ve uzun yaşam, organizmanın bakım ve onarım mekanizmalarının doğru ve etkin çalışmalarını gerektirmektedir. Düzenli fiziksel aktivite modern yaşlılık ve yaşlanma sürecinde pek çok hastalıkta tedavi ve koruyucu amaçlı olarak yapılabilmektedir. Her ne kadar akut fiziksel egzersiz oksidatif stressi artırsa da, düzenli egzersiz programları antioksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir. Aynı şekilde düzenli ve antioksidanlarca zengin gıdaların tüketilmesi, aşırı alkol tüketimi ve sigara bağımlılığı ve stresten uzak durulması yaşlılık ve yaşlanma sürecinde oksidatif strese karşı alınabilecek belirtilmesi gereken önemli tedbirler olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Eşer İ. Yaşlılıkta Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 1991; 7:51–57.
2. Rusk HMD: Rehabilitation Medicine. Saint Louis, The CV Moscopy Company. 1971; p 92-188.
3. Ergin K. Yaşlanmayla İlgili Fizyolojik Değişiklikler. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 1992;8:75-82
4. Cluff LR. Problems of the Health-Impairment Elderly: A Foundations Expenence in Geriatrics. Journal of American Geriatrics Society 1983; 31(11):665-672
5. Belek. İ. Algılanan Sağlıkta Sınıfsal ve Sosyoekonomik Eşitsizlikler. Antalya'da Bir Alan Araştırması. Toplum ve Hekim 1998;13:4. 292–299.
6. Erdoğan. N. Huzurevi Yaşlıları. Sosyoloji Dergisi. Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Yayını 1993;4:157-202.
7. Bilir, N. Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Kontrolü ve Yaşlılık Sorunları. Halk Sağlığı Temel Bilgiler Kitabı 2006:359-369. , Güneş Kitapevi, Ankara
8. Toprak İ, Soysal T, Bal E, ve ark. Yaşlı Sağlığı 2002: 3-8, Pelin Ofset, Ankara
9. Jones CJ, Rose DJ. Physical Activity Instruction of Older Adults, Human Kinetics. First Editions. 2005: 3-4, Nirs Education Publication Center, Champaign.
10. LeMura LM, Duvillard S P. Clinical Exercise Physiology. Application and Physiological Principles.. First Editions. 2004: 2-3, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore.
11. United Nations. Programme on Aging. The Ageing of

- the World's Population. . Erişim Tarihi: 22.03.2010
12. Skinner J S. Exercise Testing and Exercise Prescription for Special Cases. Third Edition. 2005: 5, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore.
 13. Erdinçer DS. Yaşlıda Koruyucu Hekimlik. Klinik Gelişim 2004; 17(2): 16-24
 14. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: a Report from the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 1996.
 15. Türkiye yaşlılarının Durumu ve Yaşlanma Ulusal Eylem Programı, e-kitap, 2007, . Erişim Tarihi:30.03.2010.
 16. Hipkiss QR. Biological aspects of ageing. Psychiatry 2007; 6(12): 476-479.
 17. Sen CK. Antioxidant And Redox Regulation Of Cellular Signaling: Introduction. Med Sci Sports Exerc 2001;33:368–70.
 18. Karabulut B, Kabakçı T. Serbest Radikaller. Akademi 1995; 1:28-35.
 19. Fridowich I. The Biology of Oxygen Radicals. Science 1978; 201:875-877.
 20. Cheeseman KH, Slater TF. An İntroduction to Free Radical Biochemistry, Free Radicals in Medicine 1993: 81- 493.
 21. Bejma J ve Ji L. Aging and Acute Exercise Enhance Free Radical Generation in Rat Skeletal Muscles. J. Appl Physiol 1999; 87(1):465-470.
 22. Çakatay U., Telci A. Oksidatif Protein Hasarı ve Saptanmasında Kullanılan Marker'lar. İst Tıp Fac Mecmuası 2000;63:314-317.2
 23. Stadtman ER. Role of Oxidant Species in Aging. Curr Med Chem 2004; 11(9),1105–1112.
 24. Zaobornyj T, Valdez LB, La Padula P, Costa LE, Boveris A. Nitric Oxide. 2005;13(1):62.
 25. Effect of Sustained Hypobaric Hypoxia During Maturation and Aging on Ratmyocardium. II. mtNOS activity. J Appl Physiol 2005;98(6):2370-5.
 26. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative Damage and Mitochondrial Decay in Aging. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91(23):10771–8.
 27. Gülbahar Ö. Protein Oksidasyonunun Mekanizması, Önemi ve Yaşlılıkla İlişkisi. Turkish Journal of Geriatrics 2007; 10(1): 43-48.
 28. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. 1999: New York: Oxford,.
 29. Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi 2009; 20(2): 79-83.
 30. Cankurtaran M. Yaşlılık, yaşlanma mekanizmaları, antiaging ve yaşam tarzı değişiklikleri. 7.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitapçığı, 2005; 1-5.
 31. Çakatay U. Telci A., Yılmaz İA., Tekeli, F., Akçay T., Sivas A. Yaşlanmanın Plazma Oksidatif Protein Hasarına Etkisi. Cerrahpaşa J Medicine 2000; 31(4), 220-223.
 32. Radak Z, Chung HY, Goto S. Exercise and Hormesis: Oxidative Stress-related Adaptation for Successful Aging. Biogerontology 2005; 6(1):71–5.
 33. Butterfield DA, Koppal T, Howard B, Subramaniam R, Hall N, Hensley K, Yatin S, Allen K, Aksenov M, Aksenova M, Carney J. Structural and functional changes in proteins induced by free radical-mediated oxidative stress and protective action of the antioxidants N-tert-butyl-alpha-phenylnitron and vitamin E. Ann N Y Acad Sci 1998; 854: 448-462.
 34. Çakatay U, Telci A, Yılmaz Aİ, Akçay T, Sivas A. Yaşlanmanın plazma oksidatif protein hasarına etkisi. Cerrahpaşa J Med 2000; 31(4): 220-223.
 35. Sacher GA. Life table modification and life prolongation. In: Handbook of the biology of aging. Ed. Finch, C.E., Hayflick, L. New York, Van Nostrand, 1977; 582-638.
 36. Demirsoy A. Yaşlanmanın ve ölümün evrimsel öyküsü. Geriatri 1998; 1(1):1-12.
 37. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 3-4: 92-95.
 38. Balazs L, Leon M. Evidence of an Oxidative Challenge in Alzheimer's Brain. Neurochemical Research 1994; 19:1131–7.
 39. Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. Journal of Neurotrauma 2000;17:871-90.
 40. Kurt N. Yaşa bağımlı olarak antioksidan enzimlerin süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) aktivitelerinin ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin incelenmesi.Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi 2008; 2.
 41. Miquel J, Economos C, Fleming J, Johnson JE. Mitochondrial role in Cell Ageing. Exp Gerontol 1980; 15: 575–591.
 42. Wallace DC. Mitochondrial DNA in Aging and Disease. Scientific American 1997; 8: 40-47.
 43. Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004;35(4); 159-169.
 44. Martin GM, Oshima J. Lessons from Hhuman Progeroid Syndromes. Nature 2000; 408: 263–266.
 45. Luft R. The Development of Mitochondrial Medicine. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 3731-3738.
 46. Markesbery WR: Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. Free Rad Biol Med 1997; 23: 134-147.
 47. Yüksel M, Haklar G, Yalçın AS. Deneysel alzheimer hastalığı modelinde reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit düzeyleri. Geriatri 2002; 5(2): 39-43.
 48. Gürgöze SY, Şahin T, Durak MH. Memelilerde ortalama yaşam süresi ve yaşlanma sürecinde serbest radikallerin rolü. İstanbul Üniv. Vet Fak Derg 2007; 33(1): 43-49.

49. Kim JW, No JK, Ikeno Y, Yu BP, Choi JS, Yokozawa T, Chung HY. Age-related changes in redox status of rat serum. *Arch Gerontol Geriat* 2002; 34: 9-17.
50. Tolmasoff JM, Ono T, Cutler RG. Superoxide dismutase: correlation with life span and specific metabolic rate in primate species. *Proceeding of the National Academy of Science* 1980; 77: 2777-2781.
51. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respiration Physiology* 2001; 128: 379-391.
52. Sohal RS. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 33(1): 37-44.
53. Garcia-Arumi E, Andreu AL, Lopez-Hellin J, Schwartz S. Effect of oxidative stress on lymphocytes from elderly subjects. *Clin Sci* 1998; 94: 447-452.
54. İnal ME, Kanbak, G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clinica Chimica Acta* 2001; 305: 75-80.