



LONGEVITY DERNEĞİ BÜLTEN



Kadınlarda Daha Uzun Üreme Süreleri, Daha Genç Beyinlerle İlişkili

Östradiolün Beyin Sağlığındaki Rolüne Dair Yeni Bulgular

Yeni yayımlanan bir araştırma, kadınlarda daha uzun üreme sürelerinin – yani daha erken ilk adet (menarş) ve daha geç menopozun – beyin yaşlanmasının yavaşlamasıyla bağlantılı olduğunu ortaya koydu.

Kadın cinsiyet hormonu östradiol seviyelerindeki değişikliklerin bu bağlantıda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürüyor.

Araştırma, 1.006 postmenopozal kadında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramaları kullanılarak gerçekleştirildi. Katılımcıların beyin yaşları tahmin edildi ve bu tahmini yaş ile kronolojik yaş arasındaki fark olan Beyin Yaşı (BrainAGE) hesaplandı. BrainAGE, demans ve yaşa bağlı bilişsel gerilemenin bir göstergesi olarak kullanılabilen bir biyobelirteçtir.

Araştırmacılar, hem kesitsel hem de boylamsal analizler yaparak üreme süresi, menarş yaşı ve menopoz yaşı ile Beyin Yaşı arasındaki ilişkiyi inceledi. Her iki analiz türü de benzer sonuçlar verdi:

Kadın üreme sisteminin yaşlanması, östrojen dahil olmak üzere kadın cinsiyet hormonlarının seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

- Daha uzun üreme sürelerine sahip kadınların beyinlerinin daha genç olduğu bulundu.
- Menopoz yaşı ile Beyin Yaşı arasında anlamlı bir negatif ilişki gözlemlendi: Menopoz yaşı her bir yıl daha geç olan kadınların beyin yaşları, kesitsel analizde 0.1 yıl, boylamsal çalışmada ise 0.06 yıl daha gençti.
- Menarş yaşı ile Beyin Yaşı arasında ise anlamlı bir pozitif ilişki saptandı: Menarş yaşı her bir yıl daha genç olan kadınların beyinleri, kesitsel analizde 0.32 yıl, boylamsal çalışmada ise 0.08 yıl daha gençti.

Bu ilişkiler, canlı doğum sayısı, hormon replasman tedavisi, uterus veya yumurtalıkların alınması, vücut kitle indeksi, kan basıncı, diyabet, eğitim, gelir ve yaşam tarzı faktörü gibi birçok değişken kontrol edildiğinde bile istatistiksel olarak anlamlılığını korudu.

Kadın üreme sisteminin yaşlanması, östrojen dahil olmak üzere kadın cinsiyet hormonlarının seviyeleriyle yakından ilişkilidir. Kadın vücudunda en yaygın östrojen formu olan östradiol, menarş öncesinde artmaya başlar ve menopoz dönemine kadar yüksek kalır, ardından seviyeleri düşüş gösterir. Araştırmacılar, östradioldeki azalmanın kadın popülasyonunda demans ve diğer yaşa bağlı nöropatolojilerin gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini öne sürüyorlar. Hayvan çalışmaları, östradiolün sinaptik plastisiteyi teşvik etme, nörojenezi artırma ve oksidatif stres ile nöroenflamasyona karşı koruma gibi beyin sağlığını destekleyici süreçlerdeki rolünü göstermektedir.

Çalışmanın baş araştırmacısı, Auckland Üniversitesi Psikoloji Okulu'ndan Doçent Eileen Lueders, "Bu bulgular, bir kadının üreme yıllarındaki en güçlü ve yaygın östrojen formu olan östradiolün, beyin yaşlanırken korunmasına yardımcı olabileceği fikrini desteklemektedir" dedi.

Gelecek Araştırmalar Bu çalışmanın bulguları, hormon replasman tedavisi gibi hormonal müdahalelerin demansa karşı etkili olabilmesi için menopozal geçiş döneminde başlatılması gerektiğini öne süren 'fırsat penceresi' kavramıyla uyumlu olduğu düşünüyor.

Çalışma, kadın sağlığına dair önemli bilgiler sunsa da, bazı sınırlamalara sahiptir. Çalışma örneği nispeten küçüktü ve etnik köken ile sosyoekonomik statü açısından çeşitlilikten yoksundu, bu da sonuçların genellenebilirliğini kısıtlıyor. Ayrıca, menarş ve menopoz kadın cinsiyet hormonlarındaki değişikliklerle ilişkili olsa da, östradiol seviyeleri doğrudan ölçülmedi. Gelecekteki çalışmaların bu doğrudan ölçümleri yapması ve yaşam tarzı seçimleri ve genetik yapı gibi beyin sağlığını etkileyebilecek diğer faktörleri de dikkate alması gerektiği belirtiliyor.



MOREE
LONGEVITY

Yaşlanmak için çok
gençsiniz





TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ (TPE) İNSANLARDA BİYOLOJİK YAŞI GENÇLEŞTİRİYOR

İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN (IVIG) İLE KOMBİNASYON EN ETKİLİ SONUCU VERİYOR

Buck Yaşlanma Araştırmaları Enstitüsü ve Global Apheresis Inc. liderliğindeki çığır açan yeni bir araştırma, terapötik plazma değişiminin (TPE) sağlıklı yaşlı yetişkinlerde biyolojik yaşı (BA) önemli ölçüde gençleştirebileceğini ve uzun vadede güvenli olduğunu ortaya koydu¹². Aging Cell dergisinde yayımlanan bu çalışma, özellikle intravenöz immünooglobulin (IVIG) ile birleştirilen TPE'nin, yaşlanmaya bağlı bağışıklık sistemi zayıflamasını tersine çevirerek ve kronik enflamasyonla ilişkili proteinleri modüle ederek koordineli hücresel ve moleküler tepkilerle en etkili sonuçları verdiğini vurgulamaktadır.

Çalışma, 50 yaş üzeri 42 sağlıklı yetişkinin katılımıyla, plasebo kontrollü ve randomize bir tasarıma sahipti. Katılımcılar, biyolojik yaşlanma üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere farklı TPE rejimleri (iki haftalık, aylık veya IVIG ile iki haftalık) veya plasebo aldı.

Ana Bulgular:

- **Güvenlik Profili:** Uzun süreli TPE'nin güvenli olduğu ve sadece iki olumsuz olayın tedavinin kesilmesini gerektirdiği, bunlardan birinin IVIG ile ilgili olduğu tespit edildi. Toplam 240 TPE prosedüründe yalnızca bir (%0.42) hafif alerjik reaksiyon gözlemlendi⁵⁶.
- **Biyolojik Yaş Gençleşmesi:** TPE, 15 epigenetik saatte gençleşme göstererek biyolojik yaşlanma belirteçlerini önemli ölçüde iyileştirdi.
 - **TPE + IVIG (İki Haftalık):** Biyolojik yaşta ortalama 2.61 yıllık önemli bir düşüş gösterdi⁷. Bu rejim, en kapsamlı omik profil değişikliklerini (124 özellikte 83 değişiklik) indükledi.
 - **TPE (Aylık):** Ortalama 1.32 yıllık bir biyolojik yaş gençleşmesi sağladı.
 - İlginç bir şekilde, daha sık yapılan TPE seansları (tek başına) her zaman daha fazla gençleşme etkisi yaratmadı. Üçüncü ölçüm noktasında belirgin bir gençleşme etkisinin gözlemlenmemesi, çoklu seanslardan sonra potansiyel telafi mekanizmalarının olabileceğini düşündürmektedir⁷.
- **Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar:**
 - TPE + IVIG tedavisi, bağışıklık sistemi yaşlanmasının önemli bir özelliği olan CD8+ ve CD4+ naif T hücrelerinin oranında artış ve NK hücreleri ile monosit seviyelerinde düşüşle ilişkiliydi.
 - Bu gençleşmeyle ilişkili proteinler, bağışıklık tepkisinin aktivasyonu, T hücre proliferasyonu ve hücre-hücre adezyonunda rol oynuyordu.

○ Ayrıca, kronik enflamasyon, hücresel senescence ve proteostaz kaybı gibi yaşlanmanın temel özellikleri ile ilişkili proteinlerde önemli bir artış gözlemlendi.

○ CD4 ve CD8 kök hücre hafıza hücrelerinin (SMC) yüzdesindeki artış, immünolojik gençleşmeye işaret ediyor.

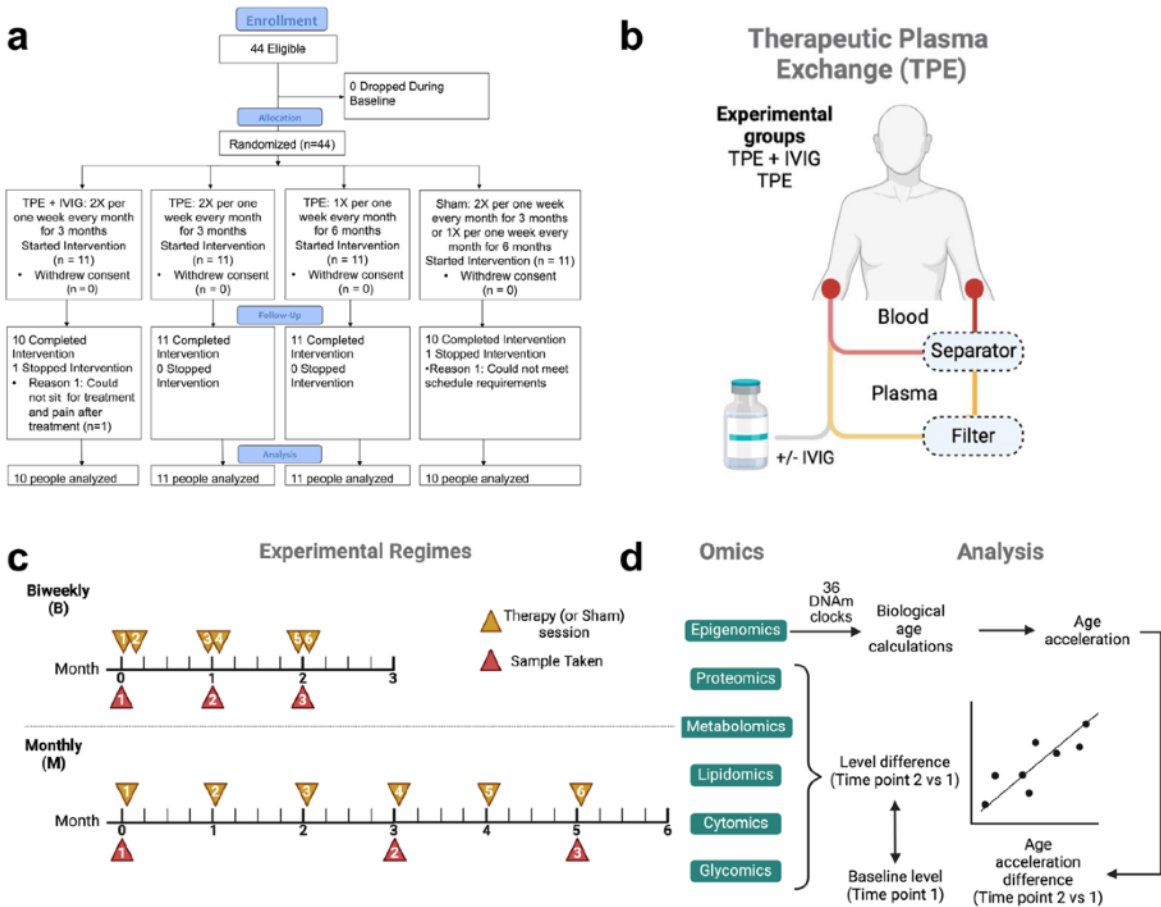
Sonuç

○ Başlangıçtaki klinik testler, tedaviye kimlerin yanıt vereceğini tahmin etmede yardımcı olabilir.

○ Çalışmadaki tüm bireyler nominal olarak sağlıklı olsa da, başlangıçta sağlık durumu kötü olan (örneğin, yüksek MCH ve kreatinin seviyeleri, düşük RDW ve eGFR, yüksek kan şekeri ve düşükü kalsiyum gibi) bireylerin TPE + IVIG tedavisinden en önemli faydayı göreceği belirlendi. Bu bulgu, *TPE + IVIG tedavisinin özellikle suboptimal sağlığa sahip bireyler için faydalı olabileceğini düşündürmektedir.*

Buck Yaşlanma Araştırmaları Enstitüsü'nden Dr. David Furman, "Bu çalışma, TPE'nin biyolojik yaşlanma üzerindeki etkilerini çok omikli bir yaklaşımla inceleyen ilk çalışmadır ve özellikle IVIG ile birleştirildiğinde, yaşlanma karşıtı potansiyeline dair güçlü kanıtlar sunmaktadır" dedi. Global Apheresis Inc.'den Dr. Dobri Kiprof ise, "Biyolojik yaştaki bu gençleşme, kronik hastalıklarla mücadelede ve daha sağlıklı bir yaşlanma sürecini elde etmede yeni yollar açabilir" diye ekledi.

Çalışma, TPE'nin insanlarda biyolojik yaşı, iyi doğrulanmış epigenetik ölçütler kullanarak azalttığını bildiren ilk çalışmalardan biridir. Gelecekteki daha büyük ve daha çeşitli kohortlarda bu bulguların doğrulanması, TPE'nin kişiselleştirilmiş yaşlanma karşıtı stratejilerdeki rolünü daha da netleştirecektir.



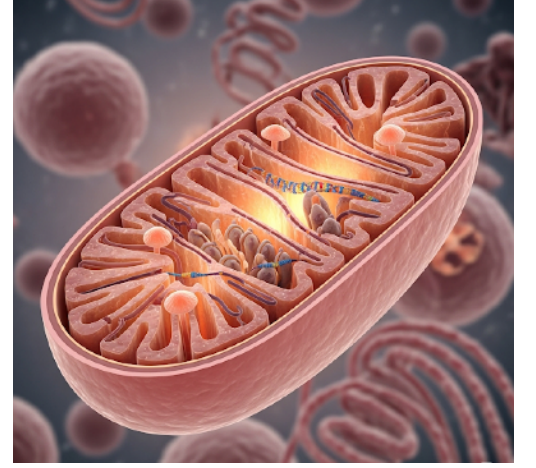
Aging Cell, 2025; 0:e70103

Multi-Omics Analysis Reveals Biomarkers That Contribute to Biological Age Rejuvenation in Response to Single-Blinded Randomized Placebo-Controlled Therapeutic Plasma Exchange

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Yaşlanma Arasındaki Çok Boyutlu Bağlantılar Ortaya Çıktı

Yaşa Bağlı Hastalıklar İçin Yeni Tedavi Stratejileri Umut Vaat Ediyor

Yakın zamanda Biogerontology dergisinde yayımlanan kapsamlı bir derleme makalesine göre, mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmanın temel patolojik temeli olduğu ve yaşa bağlı çok sayıda hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynadığı vurgulanıyor. Pei Wei ve meslektaşları tarafından kaleme alınan bu çalışma, mitokondriyal bozukluğun hücresel yaşlanmayı nasıl tetiklediğini ve bu süreci durdurmak için potansiyel terapötik hedefleri ayrıntılı olarak inceliyor.



Dünya genelinde artan insan ömrü ve yaşlı nüfusun artan oranı, yaşlanma ile ilişkili hastalıkların ekonomik yükünü ağırlaştırmaktadır. Araştırmacılar, hücresel yaşlanmanın mekanizmalarını derinlemesine incelemenin acil bir ihtiyaç olduğunu belirtiyor.

Temel Bulgular:

Makale, mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmayı beş temel çok boyutlu mekanizma aracılığıyla nasıl yönlendirdiğini sistematik olarak gözden geçirmektedir.

- **Metabolik Yeniden Programlama:** Yaşlanan hücrelerde, mitokondriyal disfonksiyon, Warburg benzeri bir metabolik kaymayı glikolize doğru tetiklerken, oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) azalır. Bu durum, PI3K/Akt/mTOR sinyal yollarının anormal aktivasyonu ile tümör oluşmasını teşvik eder ve enerji metabolizması bozukluklarını şiddetlendirir. Sirtuin ailesi (özellikle SIRT1 ve SIRT3) gibi düzenleyiciler, PGC-1α ve FOXO3 gibi hedefleri düzenleyerek mitokondriyal homeostazı korur.
- **Epigenetik Düzenleme:** Epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromatin yeniden şekillenmesi ve kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) aracılığıyla yaşlanma süreçlerini düzenler. Mitokondriyal disfonksiyon (örneğin, değişen NAD⁺/α-KG seviyeleri) epigenetik disregülasyonu yönlendirerek metabolik stres ile yaşa bağlı kromatin değişiklikleri arasında çift yönlü bir bağlantı kurar.
- **Telomer Disfonksiyonu:** Telomer kısalması ve mitokondriyal disfonksiyon, hücresel yaşlanmanın iki temel itici gücüdür ve çift yönlü etkileşimlerle yaşlanmayı hızlandırır. Telomer kısalması, p53–PGC-1α eksenini aracılığıyla mitokondriyal biyosentezi doğrudan inhibe ederek oksidatif stres birikimine ve organ fonksiyonunda düşüşe yol açar. Ayrıca, NAD⁺–SIRT1–PGC-1α ve ATM–AKT–mTOR–PGC1β yolları da telomer kısalması ile mitokondriyal bozukluk arasındaki etkileşime katkıda bulunur.
- **Otofaji Dengesizliği:** Otofaji, hasarlı organelleri lizozomal füzyon yoluyla parçalayarak hücresel homeostazı sürdüren korunan bir katabolik süreçtir. Mitofaji (mitokondrinin seçici temizliği), oksidatif stresi ve DNA hasarını azaltarak yaşlanmayı geciktirir. Otofajinin çift rolleri (hasarlı mitokondriyi temizleme veya apoptozu indüklemeye), yaşlanmayı geciktirmek için homeostazının kritik önemini vurgulamaktadır. mTOR inhibitörleri (örn. rapamisin) otofajiyi artırarak disfonksiyonel mitokondrinin temizlenmesine ve DNA hasarının neden olduğu yaşlanmanın hafifletilmesine yardımcı olur.

• **Yaşlanma ile İlişkili Salgı Fenotipi (SASP):** SASP, mitokondriyal disfonksiyonun tetiklediği proinflatuar sitokinlerin (örn. IL-6 ve IL-8), proteazların ve büyüme faktörlerinin salgılanması yoluyla yaşlanma ile ilişkili inflamasyonu artırır. Mitokondriyal hasar, mtDNA ve ROS (mtDAMP'ler) salgılayarak cGAS–STING–NF-κB sinyalini aktive eder ve SASP bileşenlerinin transkripsiyonel olarak yukarı regülasyonuna yol açar.

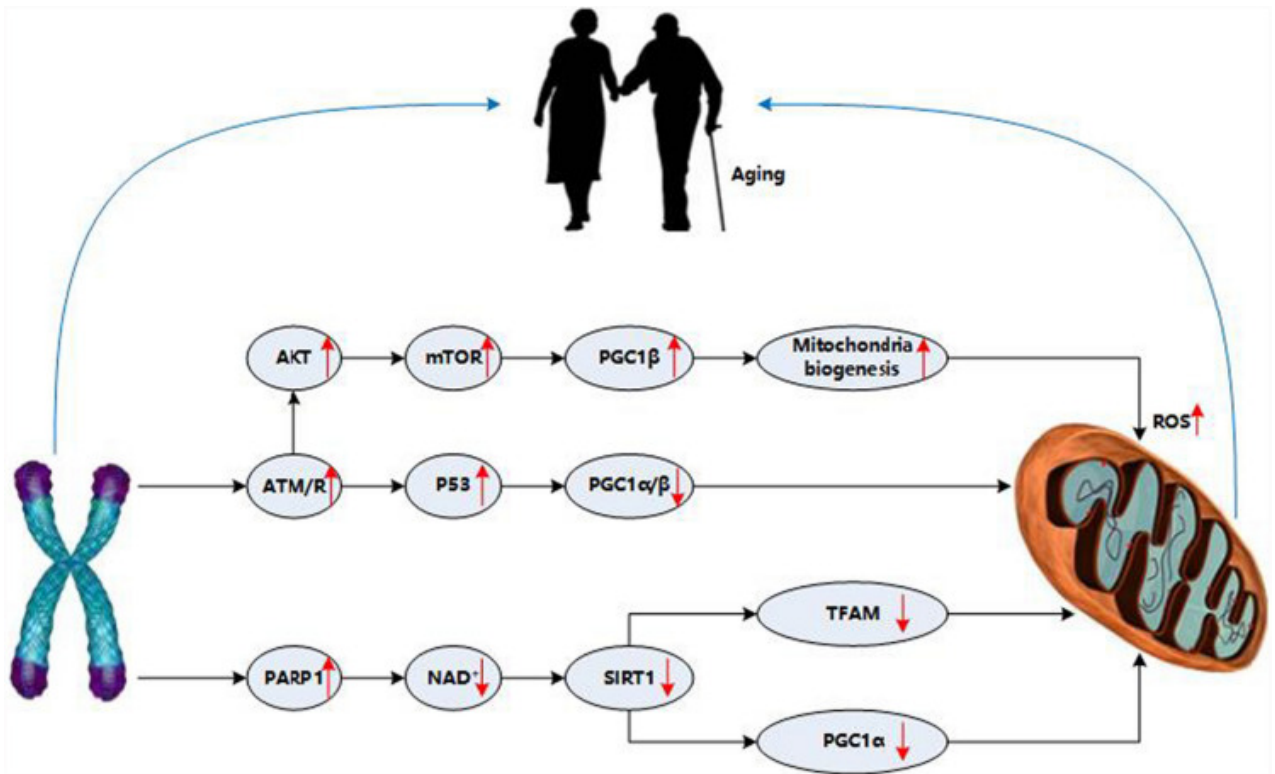
Terapötik Stratejiler ve Gelecek Perspektifleri:

Bu multidisipliner yaklaşımlar, yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların önlenmesi için yeni fikirler sunmaktadır. Araştırmacılar, mitokondriyal disfonksiyonu hedef alan çeşitli yaşlanma karşıtı stratejilerin bulunduğunu belirtiyor:

- **Senolitikler:** Yaşlanan hücreleri seçici olarak temizleyen ajanlar (örn. BCL-2 inhibitörü ABT263).
- **Senomorfikler:** SASP'yi baskılayan ajanlar (örn. mitokondriyi hedefleyen antioksidanlar MitoQ ve SS-31, quercetin, metformin).
- **Sirtuin, AMPK ve Telomerazı Hedefleme:** Gelecekteki çalışmalar, bu düzenleyicilere yönelik kesin müdahale stratejilerini keşfetmeye odaklanmalıdır. Örneğin, SIRT3 aktivatörleri yaşlanan kardiyak miyositlerde mitokondriyal fonksiyonu iyileştirirken, SIRT1 agonistleri nörodejeneratif modellerde nöronal mitokondriyal kalite kontrolünü artırır.

Makale, gelecekteki çalışmaların mitokondri ile endoplazmik retikulum ve lizozomlar gibi diğer organeller arasındaki etkileşim ağını analiz etmek için çoklu-omik tekniklerini entegre etmesi gerektiğini vurguluyor. Metabolik yeniden programlama veya SASP inhibisyonunu hedef alan kombinasyon terapileri, yaşlanmayı geciktirmek ve yaşa bağlı hastalıkları önlemek için yeni yaklaşımlar sağlayabilir.

Bu çalışma, yaşlanma sürecinin karmaşık moleküler mekanizmalarını anlamak ve insan sağlığını iyileştirmek için potansiyel hedefleri belirlemek açısından kritik bir adım teşkil etmektedir.



Sağlıklı Yaşlanmanın Yolculuğu

Longevity

Longevity Derneği olarak, uzun ve sağlıklı yaşamı teşvik etmek, bu konuda toplumu bilgilendirmek ve desteklemek temel hedeflerimiz arasındadır.

7.8 Milyar

Dünya Nüfusu

1.1 Milyar

2024'de 65 Yaş Üstü

8.2 Milyon

Türkiye Yaşlı Nüfusu

[Buraya](#) tıklayarak, derneğimize üye olabilir, eğitim, kongre ve diğer faaliyetlerden indirimli olarak faydalanabilirsiniz. Derneğe sadece sağlık profesyonelleri üye olabilir.



www.longevityderneği.org