

Mitokondriyal Disfonksiyonun Yaşlanmadaki Rolü

Ahmet Ufuk Kömüroğlu¹

Özet

Mitokondriler hücrenin “güç santralleri” olarak anılır ve ATP üretimi başta olmak üzere birçok hayati süreçte kritik rol oynarlar. Kendi DNA’sına (mtDNA) sahip olmaları ve enerji metabolizmasının merkezinde yer almaları nedeniyle, mitokondrilerin işlevi hücresel homeostaz için vazgeçilmezdir. Yaşlanma sürecinde ise mitokondriyal verimlilik ve fonksiyon belirgin biçimde azalır. Bu azalma, hücrelerde enerji üretiminin düşmesine yol açarken reaktif oksijen türleri (ROS) birikimini artırır. Artan ROS, zamanla nükleer DNA ve özellikle de mtDNA’da hasar ve mutasyon birikimine neden olarak oksidatif fosforilasyonu bozar. Sonuçta, yaşlı hücrelerde mitokondrilerin işlevsel kapasitesi düşerken yapısal bütünlükleri de bozulur. Mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmayla birlikte ortaya çıkması, bu organellerin yaşlanmanın temel belirleyicilerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, yakın yaşlanma belirteçleri arasında mitokondriyal disfonksiyon, yaşlanmayı tetikleyen temel etkenlerden biri olarak yer almaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadar yapılan pek çok araştırmaya rağmen mitokondriyal bozulmanın yaşlanmaya sebep mi yoksa yaşlanmanın bir sonucu mu olduğu konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine de mevcut bulgular, mitokondri sağlığının korunmasının yaşlanma sürecini olumlu etkileyebileceğini göstermektedir.

1 Mitokondri Biyolojisine Giriş

Hücrelerimizde bulunan ve en çok besin moleküllerini parçalayarak hücrenin geri kalanı için moleküler bir yakıt olan ATP’yi üreten mitokondriler enerji santralleri olarak bilinen özel organellerdir (Jia ve ark., 2025). Ayrıca mitokondriler hücrede bir çok biyolojik süreci de yürütür ve hücrenin doğru

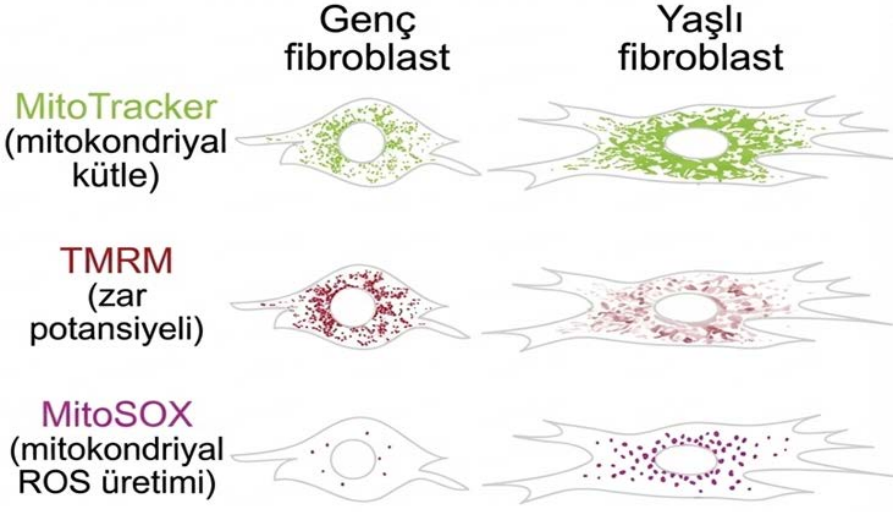
1 Doç. Dr. Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, aukomuroglu@yyu.edu.tr, nvan, Kurum Bilgisi, mail adresi, ORCID ID: 0000-0002-0371-9251

işleyişi için merkezi öneme sahiptir. Mitokondrilerin eşsiz özelliklerinden biri de anneden miras alınan mitokondrial DNA adı verilen kendi genetik materyaline sahip olmasıdır. Hücre çekirdeğindeki genomik DNA'daki veya mitokondrial DNA'daki mutasyonlar, mitokondrial proteinlerin yokluğuna veya işlev bozukluğuna yol açabilir. Bu durum, başlangıç ve şiddet açısından oldukça değişkenlik gösteren ve vücudun bir çok organını farklı şekillerde etkileyen birincil mitokondrial hastalıklara neden olabilir. Mitokondrilerdeki bu işlev bozuklukları kanser, nörodejeneratif bozukluklar kalp hastalıkları veya inme gibi oldukça karmaşık ikincil hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (Jia ve ark., 2025).

2 Yaşlanmada Mitokondrial Disfonksiyonun Moleküler mekanizmaları

Mitokondriyal fonksiyonun yaşlanma sırasında morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasıyla eş zamanlı olarak azaldığı uzun zamandır bilinmektedir; yaşlı memelilerde anormal yuvarlak mitokondri (Shigenaga ve ark., 1994). Farelerin (Herbener, 1976). Sıçanların (Stocco ve Hutson, 1978) ve insanların (Yen ve ark., 1989) karaciğer hücrelerinde mitokondri sayısı yaşla birlikte azalır, bu azalma mtDNA kopya sayısında ve mitokondriyal protein seviyelerinde de azalmayla eş zamanlıdır (Stocco ve ark., 1977).

Yaşlanan dokularda ve yaşlanan hücrelerde mitokondrial disfonksiyonun belirleyici özelliği, mitokondri başına düşen solunum kapasitesinde azalma ve kararlı durumda mitokondrial membran potansiyelinde azalmadır. Mitokondrial kütle in vivo (Correia-Melo ve ark.) ve in vitro (Dalle Pezze ve ark., 2014; Passos ve ark., 2007) yaşlanmada sıklıkla artar.



Şekil 1. Yaşlanmada mitokondrial disfonksiyon (Miwa ve ark., 2022)

2.1 Yaşlanmada ROS birikimi, oksidatif stres mtDNA mutasyonları

Yaşlanma, biyolojik ve metabolik fonksiyonlarda düşüşlere yol açan ilerleyici hasar birikimiyle yönlendirilen çok yönlü bir süreçtir. Genetik değişikliklerin ötesinde yüksek ROS seviyeleri hücresel yaşlanmanın kritik tetikleyicisidir. ROS, süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet -}$) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi serbest radikallerin yanı sıra kararlı (H_2O_2) gibi radikal olmayan türevleri de içeren oldukça reaktif moleküller grubunu kapsar. Bunlar arasında, hidroksil radikali, lipidler, proteinler ve nükleik asitler de dahil olmak üzere hücre içinde hemen hemen tüm biyomolekül sınıflarına oksidatif hasar verdiği için ROS formu olarak kabul edilir (Rana ve ark., 2017). Mitokondrinin kendi ürettiği ROS, antioksidan enzim sistemleri tarafından ortadan kaldırılır, ROS'a doğru denge kaydığinde oksidatif stres gelişir. Elektron taşıma sistemi ROS'un birincil kaynağıdır. Diğer organellerin aksine, mitokondriler solunum zinciri proteinleri ve adenosin trifosfat (ATP) sentazların üretimi için gerekli olan kendi DNA'larına sahiptir. (Larsson ve ark., 1998; Taanman, 1999). Araştırmalar, hem mitokondrial proteinlerin miktarının hem de solunum zincirinin aktivitesinin yaşla birlikte azaldığını göstermiştir (Lenaz ve ark., 1997). MtDNA solunum zincirine yakınlığı, onu yüksek ROS seviyelerine karşı savunmasız hale getirir ve histon korumasının yokluğuyla birleştiğinde, özellikle oksidatif hasara karşı hassas hale getirir. Mitokondri içindeki ROS

birikimi, nihayetinde mtDNA mutasyonlarına yol açabilir (Wolf, 2021). Somatik progenitör hücrelerde bu tür mutasyonların birikmesi, yaşlanmayla ilgili fenotiplerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Ahlqvist ve ark., 2012).

2.2 Mitokondrial Kalite Kontrol Bozuklukları

Mitokondrial kalite kontrolü, ROS seviyelerinin düzenlenmesi için gereklidir. Temel mitokondrial kalite kontrol bileşenleri; (1) yanlış katlanmış proteinleri parçalayan mitokondrial proteazlar, (2) yanlış katlanmış proteinleri yeniden katlayan mitokondrial katlanmamış protein yanıtı ve (3) hasarlı mitokondrileri uzaklaştırmak için mitokondri kaynaklı veziküller ve mitofaji yer almaktadır (Jia ve ark., 2025).

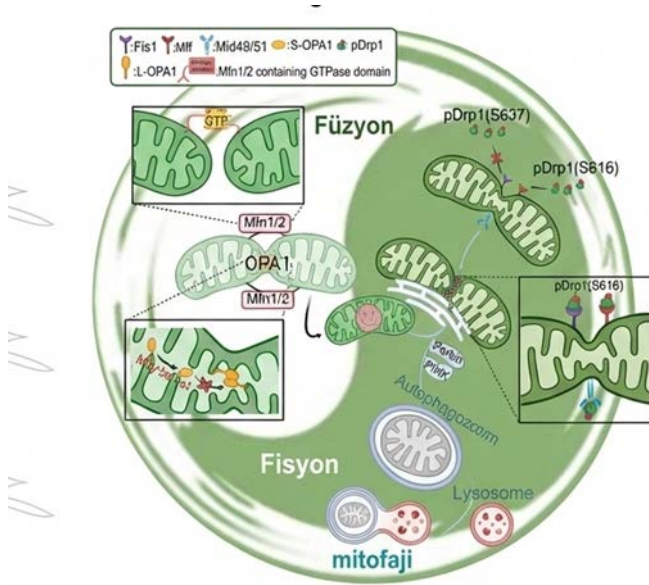
ROS üretimi kaçınılmaz olsa da, mitokondrial kalite kontrol mitokondrial fonksiyonun ve homeostazın sürdürülmesinde çok önemli rol oynar (Guo ve ark., 2023). Ancak, aşırı ROS birikimi nedeniyle mitokondrial kalite kontrol dengesiz hale gelirse, mitokondriler hasarlı bileşenleri hızla ortadan kaldıramayabilir ve bu da hücresel yaşlanmaya ve apoptoza yol açabilir (Larsen ve ark., 2018; Picca ve ark., 2018).

2.3 Bölünme (Füzyon) ve Birleşme (Fisyonun) yaşlanmada düzenleyici mekanizmaları

Mitokondrilerin, morfolojilerini aktif olarak değiştiren sürekli bölünme ve birleşme olaylarına maruz kalan, son derece hareketli ve dikkat çekici derecede esnek organeller olduğu bilinmektedir. Ek olarak mitokondrial bölünme ve birleşmenin dinamik düzenlenmesinin, hücresel redoks durumunu, mt DNA bütünlüğünü, organel fonksiyonunu ve hücre ölümünü modüle etmede önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (Liesa ve ark., 2009)

Mitokondrial bölünme, hasarlı mitokondrilerin fagositoz için ayrılmasını sağlarken, mitokondrial birleşme mitokondriler arasında içerik değişimini kolaylaştırır. Bu süreçler, normal mitokondrial işlev ve morfolojinin sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. Bölünme ve birleşme arasındaki dengesizlik mitokondrial disfonksiyona yol açabilir ve yaşa bağlı hastalıklara katkıda bulunabilir (Friedman ve ark., 2011).

Özellikle, mitokondrial bölünme ve birleşmede yer alan proteinlerdeki genetik kusurlar, mitokondrial şeklin ciddi şekilde değişmesine, mtDNA bütünlüğünün kaybına, artan oksidatif strese ve apoptotik hücre ölümüne yol açar, bu değişikliklerin daha sonra insanlarda gelişimsel anormalliklere, nöromusküler dejenerasyona ve metabolik bozukluklara neden olabileceği gösterilmiştir (Chen ve Chan, 2009).



Şekil 2. Mitokondrial dinamiklerde yer alan temel proteinler ve süreçler (Jia ve ark., 2025).

3 Yaşlanma ile ilişkili mitokondrial değişiklikler

Mitokondrial fonksiyonun bozulmasının yanı sıra morfolojisinde de meydana gelen bozulmalar, yaşlanma ve kanser, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, böbrek hastalıkları ve diğerleri de dahil olmak üzere yaşlanma ile ilişkili birçok patolojik durumla ilişkilendirilmiştir (Lane ve ark., 2015). Yaşlanan hücrelerden mitokondrilerin spesifik olarak yok edilmesi yaşlanma fenotipinin birçok özelliğini tersine çevirebileceği belirtilmiştir (Correia-Melo ve ark.). Mitokondri bozukluğu yaşlanan hücrelerde hem bir neden hem de bir sonuçtur. Yaşlanmaya bağlı mitokondrial disfonksiyon senkronize bir şekilde biyokimyasal hasarlarda ilerleme sergilemektedir. Yaşlanma süreci ile birlikte mitokondride meydana gelen bu değişimler yaşlanma sürecinin hem belirtici hem de itici gücü olarak araştırılmaktadır.

3.1 Azalmış enerji üretimi

Yaşlanan dokulardaki mitokondrilerde disfonksiyon, mitokondri başına solunum kapasitesinde azalma ve mitokondrial membran potansiyelinin azalması olarak tanımlanır ve genellikle oksijen serbest radikallerin üretiminin artmasıyla birlikte görülür (Miwa ve ark., 2022). Genç bireylerin kas dokusuna kıyasla yaşlı kas dokularında mitokondrilerin ürettiği ATP miktarı ve solunum zinciri aktiviteleri daha düşüktür. Mitokondrilerde ortaya çıkan oksidatif

fosforilasyondaki bu azalmaya mtDNA mutasyonların birikimi, solunum zincirindeki proteinlerde meydana gelen hasarlar ve enzim kofaktörlerin seviyelerindeki düşüşler katkıda bulunur (Jia ve ark., 2025). Mitokondrial fonksiyonlardaki bu azalma, yaşa bağlı zayıflama ve enerji metabolizması bozukluklarının başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

3.2 ROS seviyelerindeki artış

Hücrelerin yaşlanması ile birlikte mitokondrilerdeki elektron taşıma sistemindeki verimsizleşme ile birlikte ROS üretimi artar. ROS üretimindeki artmanın nedenleri arasında solunum zincirinden sızan elektron miktarının artması ve mitokondrideki antioksidan sistemin azalması sayılabilir. ROS üretimindeki artma ile birlikte hücrelerdeki oksidatif hasar artar ve bu hasar mitokondri dahil tüm hücresel bileşenleri etkiler. Yaşlanmış dokularda hem nükleer DNA'da hem de mtDNA'sında artmış oksidatif modifikasyonlar ve lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı görülmüştür (Jia ve ark., 2025). Oksidatif stresin artması yaşlanmanın moleküler izlerinde biridir.

3.3 Genomik kararsızlık (mtDNA hasarı)

mtDNA'da mutasyonların birikmesi ve delesyonların sayısının artması yaş ilerledikçe belirginleşir. Özellikle insan iskelet ve kalp kaslarında mtDNA'sında delesyonların sayındaki artma yaş ilerledikçe daha sık görülür (Jia ve ark., 2025). mtDNA'sındaki bu delesyonlar özellikle kalp ve iskelet kasında solunum zinciri komplekslerinde işlev kaybına neden olur ve sonuç olarak enerji üretimi aksar. Ortaya çıkan kanıtlar mitokondrial disfonksiyon ile koroner kalp hastalığı arasında ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu ilişki mtDNA hasarı veya mutasyonu gibi genetik faktörlerin solunum zincirinin bozulmuş işlevini ve mitokondrial dönüşümdeki eksiklikleri kapsamaktadır (Poznyak ve ark., 2020). Özellikle koroner kalp hastalığının şiddeti arttıkça mtDNA kopya sayısında da buna karşılık gelen bir azalma olur (Park ve ark., 2021). mtDNA'da 8470 ile 13447 arasında meydana gelen 4977 bp'lik spesifik bir delesyon oksidatif fosforilasyon anormalliklerine ve mitokondrial disfonksiyona neden olur. mtDNA4977'nin görülme sıklığı koroner kalp hastalığında önemli ölçüde artmıştır ve yaşla pozitif korelasyon göstermektedir (Botto ve ark., 2005; Corral-Debrinski ve ark., 1992). mtDNA'da mutasyonların birikmesi, mitokondrial teorinin yaşlanmadaki rolünü işaret eder.

3.4 Mitokondrial içerik ve büyüklük değişimi

Hücrelerde toplam mitokondri sayısı ilginç bir şekilde yaşlanan hücrelerde artabilir. Bu durum hasarlı mitokondrilerin birikmesinin bir sonucudur. Bununla birlikte, yaşlanmada mitofaji azaldığı için işlevsiz mitokondriler

birikir ve artan mitokondrial kütle, azalan enerji üretimini telafi etmek için mitokondri sayısını arttırma şeklinde yorumlanabilir (Dalle Pezze ve ark., 2014; Rizza ve ark., 2018). Bu mitokondriler verimsizdir ve daha fazla ROS üretme potansiyeline sahiplerdir. Bu nedenle hücreye daha çok zarar verirler (Miwa ve ark., 2022).

3.5 Mitokondrial kalite kontrolde zayıflama

Mitokondrial kalite kontrolü, hücrenin sağlıklı mitokondri popülasyonunu sürdürmek için kullandığı biyogenez (yeni mitokondri yapımı, mitofaji (hasarlıların temizlenmesi) ve mitokondrial dinamikler süreçlerinin bir bütünüdür (Miwa ve ark., 2022). Yaşla birlikte mitokondride proteostaz ve otofaji etkinliğini kaybeder. Yaşla birlikte mitofajinin azalması fonksiyonunu yitirmiş mitokondrilerin hücre içinde kalmasına neden olur (Miwa ve ark., 2022).

4 Mitokondri disfonksiyonunun yaşlanmadaki rolü

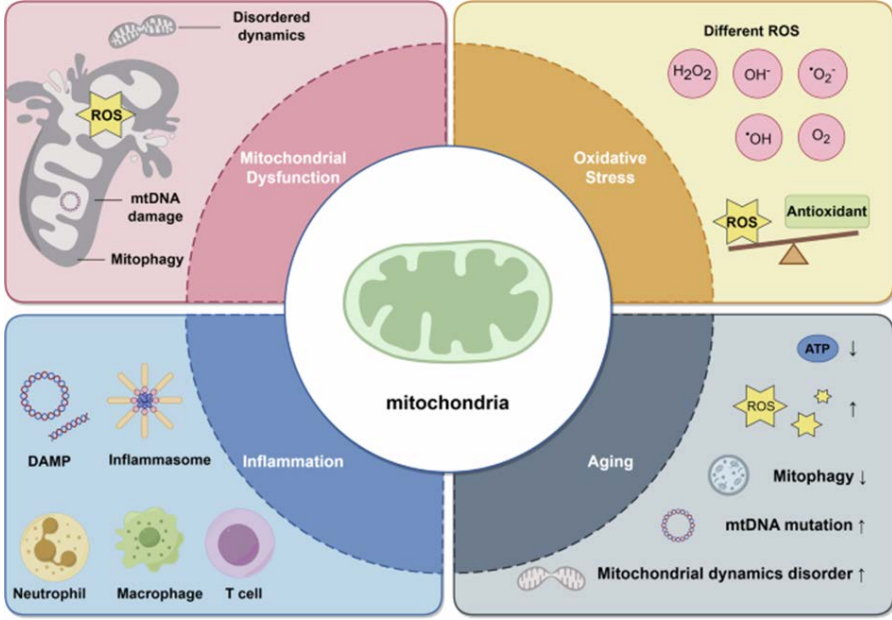
Mitokondriler, biyoenerji, ROS üretimi, anabolizma ve katabolizma, demir-kükürt kümesi, ve hem biyosentezi, kalsiyum ve deirhomeostazı, apoptozve sinyal iletimindeki kilit rolleri nedeniyle hücreselel metabolizma ve homeostazın düzenlenmesinde bir öneme sahiptir (Srivastava, 2017). Bu organeller, yaşam için hayati öneme sahiptir, dinamiktir ve hücreselel strese yanıt olarak metabolizmayı yeniden programlar (Liu ve Butow, 2006). Mitokondrial disfonksiyon, bozulmuş oksidatif fosforilasyon aktivitesi, artmış hasar, mitokondrial kalite kontrolünde azalma metabolik enzimlerin aktivitesinde azalma ve mitokondrial morfoloji, dinamik ve biyogenezdeki değişikler de dahil olmak üzere yaşlanmanın çeşitli yönleriyle bağlantılıdır (Kauppila ve ark., 2017; Sun ve ark., 2016)

Birçok çalışma yaşlanma sürecinde mitokondrial bozuklukların katkısını araştırmıştır. Bu çalışmalar mitokondri fonksiyonundaki bozuklukların yaşlanma sürecini hızlandırabileceğini, buna karşılık mitokondri bütünlüğünün korunmasının yaşam süresini ve sağlıklı yaşam süresini uzatabileceğini göstermektedir.

Hücreselel enerji üretiminin merkezi olan mitokondriler yaşlanma sürecinin merkezindedir ve yaşlanmaya bağlı bozukluklarla ilişkilidir. Lopez ve ark. (2023) on iki yaşlanma belirteci önermişlerdir ve bu faktörler arasında mitokondriyal disfonksiyon yaşlanmayı tetikleyen belirleyicilerden biri olarak kabul edilir (López-Otín ve ark., 2023). Mitokondriyal disfonksiyonun tetiklediği oksidatif stres ve inflamatuvar yollar da yaşlanma üzerinde önemli bir etkiye sahiptir

(Srivastava, 2017). Sonuç olarak, mitokondriler oksidatif stres, inflamasyon ve yaşlanma arasında merkezi bir düzenleyici rol oynayabilir.

Bu yollarla mitokondriler, mitokondrial disfonksiyonu tetikleyerek veya oksidatif stres, inflamasyonu ve yaşlanmayı düzenleyerek tümörler, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik anormallikler, göz hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığa katkıda bulunur (Xu ve ark., 2025). Mitokondriler enerji üretim ve hücre solunumdan sorumlu olduklarından, disfonksiyonları mitokondrial miyopatiler ve miyotonik distrofi gibi kas hastalıklarına yol açacaktır (Ahmed ve ark., 2018; Kleefeld ve ark., 2024). Kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığı gibi nörodegeneratif hastalıklar gibi nörodejenetarif hastalıklar anormal enerji tedarikine bağlanabilir. Kalsiyum homeostazındaki mitokondrail disfonksiyon kalp, kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon gibi riskin artması ile ilişkilidir (Mason ve ark., 2020; Zhou ve Tian, 2018). Mitokondriler glikoz, yağ asidi oksidasyonu ve amino asit metabolizmasına katılır. Bu metabolik yollardaki bozulmalar diyabet, obezite ve yağlı karaciğer hastalığına katkıda bulunan metabolik bozukluklara yol açar (Al Amir Dache ve Thierry, 2023; Annesley ve Fisher, 2019). Ayrıca mtDNA'daki mutasyonlar kalıtsal hastalıklara neden olur. Dahası, enerji metabolizmasını değiştirerek tümör bağışıklığını düzenleyerek ve tümör mikroortamını şekillendirerek, mitokondriler tümör gelişimini ve ilerlemesini etkiler. Genel olarak, mitokondrilerin karmaşık işlevleri göz önüne alındığında, herhangi bir işlev bozukluğu, çok sayıda hastalığın gelişimine katkıda bulunan anormal patolojik durumlara yol açabilir (Xu ve ark., 2025).



Şekil 3. Mitokondri, iltihaplanma, oksidatif stres ve yaşlanmayı birbirine bağlayan temel unsurdur.

5 Mitokondri disfonksiyonunu nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

Mitokondriyal işlev bozuklukları, yaşlanmayla ilişkili pek çok kronik hastalığın patogeneğinde de önemli bir ortak payda olarak karşımıza çıkar. Özellikle nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson vb.) ve kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, kalp yetmezliği vb.), mitokondriyal disfonksiyon belirtilerinin belirgin olduğu durumlardır. Bu hastalıklarda mitokondriyal hasar hem yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar, hem de hastalık süreçlerini hızlandırarak ilgili organlardaki fonksiyon kaybına katkıda bulunur.

5.1 Alzheimer Hastalığı (AH)

Alzheimer, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olup karakteristik olarak bellek kaybı, kognitif işlevlerde gerileme ve davranışsal değişikliklerle seyredir. Alzheimer patolojisinin başlıca bileşenleri amiloid- β (A β) plakları ve tau protein yumaklarıdır. Bu hastalıkta mitokondriyal disfonksiyon, hastalığın erken dönemlerinden itibaren gözlemlenen bir olaydır (Jia ve ark., 2025; Montine ve ark., 2012). A β ve öncü proteinleri, tipik mitokondriyal fizyolojiyi değiştirerek mitokondriyal fonksiyonu bozarak AD'nin seyrini kötüleştirir (Klemmensen ve ark., 2024). A β peptitlerinin birikimi, nöronlarda mitokondriyal fonksiyonu

çok yönlü biçimde bozar: İlk olarak A β , hücre içi kalsiyum dengesini altüst ederek nöronlarda aşırı kalsiyum yüklenmesine neden olur ve bu durum mitokondri zar potansiyelini olumsuz etkiler (Swerdlow, 2018). İkinci olarak A β 'nin mitokondri ile etkileşimi, hücrenin enerji sensör yollarını (AMPK gibi) ve mitokondri biyogenezinin ana düzenleyicisi PGC-1 α 'yı baskılayarak mitokondri üretimini azaltır (Manjula ve ark., 2020). Bu nedenle, A β 'nin aşırı agregasyonu nihayetinde çeşitli mitokondriyal biyolojik aktivitelerde azalmalara yol açarak daha fazla nöronal hasara neden olur.

5.2 Parkinson Hastalığı

Parkinson, özellikle dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterize, hareket bozukluklarına yol açan bir nörodejeneratif hastalıktır. İleri yaş, Parkinson için en güçlü risk faktörlerinden biridir; örneğin 65 yaş üzeri nüfusta prevalansı %1–2 iken, 80 yaş üstünde %5'e kadar çıkar (Simon ve ark., 2020; Tysnes ve Storstein, 2017). Parkinson hastalarında substantia nigra pars compacta'da dopaminerjik nöronlarda azalma ve bu nöronlarda Lewy cisimciği (LB) agregatları görülmektedir (Simon ve ark., 2020). Çalışmalar, oksidatif stresin PD'nin tüm formlarında dopaminerjik nörodejenerasyonun temel bir etkeni olduğunu göstermiştir. ROS birikiminden kaynaklanan oksidatif stres, LB'lerin birincil bileşeni ve PD'nin bir özelliği olan α -sin'in agregasyonuna ve yanlış katlanmasına katkıda bulunur. α -sin'in varlığı, ubiquitin-proteazom sisteminin işlevini bozar. Bu sistemin işlev bozukluğu, mitokondriyal morfoloji fonksiyonunu olumsuz etkileyen α -sin de dahil olmak üzere anormal proteinlerin birikmesine yol açar. Bu olaylar dizisi nihayetinde nöronal hücre ölümüne yol açar (Maharjan ve ark., 2020; Trist ve ark., 2019). Bu veriler, Parkinson'da mitokondriyal disfonksiyonun temel bir patolojik unsur olduğunu ve bu yolla müdahalelerin potansiyel olarak hastalığın seyrini değiştirebileceğini göstermektedir.

5.3 Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp ve damar sistemine ait birçok kronik hastalıkta da mitokondriyal işlev bozukluğu önemli bir rol oynar. Özellikle koroner arter hastalığı (ateroskleroz) ve bunun sonucunda gelişen kalp krizi, kalp yetmezliği gibi durumlar incelendiğinde, yaşlanma ile mitokondri sağlığının paralel bir şekilde kötüleştiği görülür. Ateroskleroz, atardamar duvarlarında yağ ve inflamatuvar hücre birikimiyle karakterize bir süreçtir; ilerleyici damar sertliği sonuçta kalp kasına giden kan akımını azaltarak iskemik hasara neden olur (Dam ve ark., 2022; Zhu ve ark., 2019). Ortaya çıkan kanıtlar, mitokondriyal disfonksiyon ile KKH patogenezi arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır; bu ilişki, mtDNA hasarı veya mutasyonu gibi genetik faktörleri, solunum zincirinin bozulmuş

işlevini ve mitokondriyal dönüşümdeki eksiklikleri kapsamaktadır. Aşırı ROS üretimi, mitokondrilerin KKH gelişimine katkıda bulunmasının önemli bir yoludur (Poznyak ve ark., 2020).

Özetle, hem nörodejeneratif hem kardiyovasküler hastalıklarda ortak bir tema, mitokondriyal enerji krizi ve artmış oksidatif stres durumudur. Beyin gibi enerjiye aç bir organ, mitokondri fonksiyonu bozulduğunda nöronal işlevleri sürdürümeyle dejenereasyona uğrar. Kalp gibi sürekli enerji talep eden bir kas ise, mitokondrileri yaşlandıkça zayıfladığında pompa fonksiyonunu yitirir ve hasara açık hale gelir. Bu nedenle, bu hastalık gruplarında mitokondri sağlığını desteklemek, hastalıkların seyrini yavaşlatmak veya önlemek için önemli bir strateji olarak ortaya çıkmaktadır.

6 Müdahale Stratejileri (Egzersiz, Diyet, Farmakolojik yaklaşımlar)

Mitokondriyal disfonksiyonu düzeltmeye veya geciktirmeye yönelik stratejiler, sağlıklı yaşlanmayı desteklemek ve yaşa bağlı hastalık riskini azaltmak için kritik önemdedir. Bu kapsamda, yaşam tarzı değişikliklerinden farmakolojik ajanlara kadar çeşitli yaklaşımlar araştırılmıştır. Akademik ve klinik çevrelerde, mitokondri işlevini iyileştirmeyi hedefleyen müdahalelerin gerçekten yaşlanma sürecini yavaşlatıp yavaşlatamayacağı büyük bir merak konusudur. Aşağıda bu stratejilerin başlıca olanları ele alınmıştır:

Düzenli Fiziksel Egzersiz: Egzersiz yapmak, mitokondri sağlığını korumak için en etkili ve kanıta dayalı yaklaşımların başında gelir. Aerobik ve direnç egzersizleri, özellikle iskelet kasında mitokondriyal biyogenezi artırır, yani yeni mitokondri oluşumunu tetikler. Egzersiz esnasında çalıştırılan kaslarda PGC-1 α düzeyleri artar; bu anahtar düzenleyici, nükleer genleri aktive ederek daha fazla mitokondri üretimini ve mevcut mitokondrilerin fonksiyonel kapasitesinin yükseltilmesini sağlar. Araştırmalar, düzenli egzersizin yaşlı bireylerin kaslarında mitokondriyal içeriği ve enzim aktivitelerini gençlik seviyelerine yaklaştırdığını, buna paralel olarak kas dayanıklılığı ve metabolik sağlığı iyileştirdiğini göstermiştir (Barres ve ark., 2012; Li ve ark., 2022).

Diyet ve Kalori Kısıtlaması: eslenme biçimi, mitokondriyal fonksiyon üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Özellikle kalori kısıtlaması (günlük kalori alımının %20-40 azaltılması) ve aralıklı oruç gibi müdahalelerin, birçok canlı türünde ömrü uzattığı ve yaşlanma belirtilerini geciktirdiği gösterilmiştir. Bu etkinin bir kısmı, bu diyet stratejilerinin mitokondri üzerindeki olumlu etkileriyle açıklanmaktadır. Kalori kısıtlaması, hücrelerdeki besin-duyarlı yolları (ör. insulin/IGF-1 ve mTOR sinyali) baskılayarak AMPK ve sirtuin enzimlerini aktive eder. Sonuçta PGC-1 α artışı ve otofajinin uyarılması ile

birlikte, mitokondrilerde daha az ROS üretilir, hasarlı organeller daha iyi temizlenir ve mitokondriyal fonksiyon korunur (Neurol, 2015).

Farmakolojik Yaklaşımlar: Yaşlanmaya bağlı mitokondriyal disfonksiyonu hedef alan çeşitli farmakolojik stratejiler geliştirilmiştir. Başlıca yaklaşımlar, mitokondriyal antioksidan savunmayı güçlendiren ajanlar, hücrel NAD⁺ metabolizmasını destekleyenler, sirtüin enzim aktivasyonunu artıranlar ve mitofajiye (mitokondriyal otofajiye) uyaran bileşenler olarak öne çıkmaktadır.

Mitokondri kaynaklı oksidatif hasar, yaşlanma ile ilişkilendirilen bir mekanizmadır. Geleneksel antioksidanlar genel oksidatif stresi azaltmak için kullanılsa da, bunlar spesifik olarak mitokondride birikemez ve vücutta istenmeyen etkilere yol açabilir. Bu sorunu aşmak için son yıllarda doğrudan mitokondride birikerek etkisini gösteren mitokondriye yönelik antioksidanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar, mitokondri içinde ROS'u nötralize ederek lipid peroksidasyonu ve mtDNA hasarını önlemeyi ve böylece yaşa bağlı hücrel zararları azaltmayı hedefler (Neurol, 2015)

Farmakolojik yaklaşımlar: Yaşlanma sürecinde mitokondriyal işlev bozukluğu (mitokondriyal disfonksiyon) merkezi bir rol oynar ve nörodejenerasyon, kardiyovasküler bozukluklar ve sarkopeni gibi birçok yaşa bağlı hastalığın patogenezeine katkıda bulunur. Mitokondrilerin enerji üretimi ve hücrel homeostazdaki kritik konumu nedeniyle, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan mitokondri bozuklukları hücre metabolizmasını, otofajiye ve redoks dengesini olumsuz etkiler (Yusri ve ark., 2025). Bu kapsamda, yaşlanmada mitokondriyal disfonksiyonu hedef alan farmakolojik stratejiler yoğun ilgi görmektedir. Özellikle hücrel NAD⁺ seviyelerini artıran, sirtüin enzimlerini aktive eden, mitofajiye uyaran ve mitokondriye özgü antioksidanlar sağlayan ajanlar, mitokondri fonksiyonunu iyileştirerek yaşa bağlı hasarları hafifletmeyi amaçlamaktadır.

Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺), mitokondriyal enerji metabolizmasında kofaktör olarak kritik bir role sahiptir ve seviyeleri yaşla birlikte azalır (Yusri ve ark., 2025). NAD⁺ düzeylerindeki yaşa bağlı düşüş, bilişsel gerileme, kas kaybı (sarkopeni) ve metabolik hastalıklar gibi yaşlanmaya eşlik eden bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Migliavacca ve ark., 2019). Bu nedenle hücrel NAD⁺yu arttırmak, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu tersine çevirmede umut vadeden bir yaklaşımdır. Vitamin B3 türevi öncü moleküllerin (ör. nikotinamid mononükleotid NMN veya nikotinamid ribozit NR) takviyesi veya NAD⁺ metabolizmasını hedef alan ilaçlar ile NAD⁺ yükseltilmesi, mitokondriyal ve organizma düzeyindeki homeostazı yeniden sağlamaya yardımcı olur (Yusri ve ark., 2025). Nitekim bu strateji, son yıllarda popüler bir destekleyici yaklaşım haline gelmiştir ve hayvan

çalışmalarında NAD⁺ öncüllerinin takviyesi mitokondri işlevini ve metabolik sağlığı iyileştirmiştir. Ancak, NAD⁺ artırıcılarının uzun vadeli yararları ve güvenliği konusunda insan çalışmalarından elde edilen veriler henüz sınırlıdır ve devam eden klinik denemeler bulunmaktadır (Yusri ve ark., 2025).

Sirtuinler (SIRT1–7), özellikle SIRT1 ve SIRT3, yaşlanma ve metabolik denge üzerinde önemli etkileri olan NAD⁺ bağımlı deasetilaz enzimleridir (Martin-Montalvo ve de Cabo, 2013; Sack ve Finkel, 2012). Sirtuinlerin yaşlanma karşıtı etkileri, yaşa bağlı NAD⁺ düşüşü ile yakından ilişkilidir, bu düşüş sirtuin aktivitesini bozarak ve PGC-1 α -TFAM mitokondriyal biyogenez ve antioksidan savunma döngülerini sekteye uğratar (Drapela ve ark., 2022). Bu nedenle sirtuin yolaklarının farmakolojik aktivasyonu, sağlıklı yaşlanmayı destekleyebilecek bir diğer stratejidir. Örneğin, resveratrol gibi SIRT1 aktivatörleri, kalori kısıtlamasını taklit eden etkileriyle mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilmektedir. Nitekim resveratrol, nörodejeneratif model sistemlerinde nöronlarda mitokondri kalite kontrolünü artırarak oksidatif hasarı azaltmıştır (Abu Shelbayeh ve ark., 2023). Benzer şekilde, SIRT3 aktivatörlerinin yaşlı kalp hücrelerinde mitokondriyal metabolizmayı güçlendirdiği bildirilmektedir (Abu Shelbayeh ve ark., 2023). Bununla birlikte, sirtuin aktivasyonunun dokuya özgü etkileri ve olası onkojenik riskleri (ör. SIRT1'in kanserde çift yönlü rolü) bulunduğundan, bu ajanların güvenli ve hedefe yönelik kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır

Mitofajiyi indükleyen ajanlar: Mitofaji, hasarlı mitokondrilerin lizozomal yıkımla ortadan kaldırıldığı seçici otofaji sürecidir ve yaşlanmayla birlikte mitofaji kapasitesinin azaldığı bilinmektedir (Faitg ve ark., 2024). ücrelerde mitofajinin yetersiz işlemesi, disfonksiyonel mitokondrilerin birikimine yol açarak enerji üretimini düşürür ve yaşlanmayla ilişkili fenotipleri hızlandırır. Bu nedenle, mitofajiyi farmakolojik olarak uyarmak yaşlanmaya karşı koruyucu bir yaklaşım olabilir. Urolitin A gibi doğal bir bileşik, mitokondri kalitesini artıran başlıca mitofaji indükleyicilerinden biridir. Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında Urolitin A'nın mitofajiyi tetikleyerek yaşlılıkta iskelet kası mitokondri fonksiyonunu ve kas gücünü iyileştirdiği gösterilmiştir (Faitg ve ark., 2024). Örneğin, orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlere verilen Urolitin A takviyesinin, iskelet kasında mitokondriyal solunumu ve dayanıklılığı artırdığı saptanmıştır. Benzer şekilde, rapamisin ve spermidin gibi diğer bazı moleküllerin de PINK1/Parkin yolakları üzerinden mitofajiyi uyarak sinir sistemi ve diğer dokularda yaşlanma belirtilerini hafiflettiğine dair bulgular mevcuttur (Ghosh ve Kumar, 2024). itofaji hedefli bu ajanların, hasarlı mitokondrileri elimine edip sağlıklı mitokondri popülasyonunu teşvik ederek hücresel gençliği koruduğu düşünülmektedir.

Mitokondriye Özgü Antioksidanlar: Mitokondriler, hücrel reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin başlıca kaynağı olup, yaşlanma ile artan oksidatif stresin merkezinde yer alır. Klasik antioksidan takviyeleri tüm hücreye dağılırken, mitokondriye özgü antioksidanlar doğrudan organel içinde birikerek oksidatif hasarı kaynağında engellemeyi hedefler (Nahar ve Sohag, 2025). Bu yaklaşıma örnek olarak geliştirilen MitoQ ve SkQ1 gibi bileşikler, lipofilik kationik taşıyıcılar sayesinde mitokondri iç zarına geçerek burada biriken serbest radikalleri nötralize edebilmektedir. Nitekim, mitokondriye yönlendirilen antioksidan SkQ1 ile tedavi edilen erken yaşlandırılmış farelerde kilo kaybı, saç dökülmesi, osteoporoz ve organ hasarı gibi yaşlanma belirtilerinin belirgin biçimde geciktiği gösterilmiştir (Shabalina ve ark., 2017). kQ1, mitokondri içinde birikerek aşırı ROS'u temizlemekte; bunun sonucunda mitokondriyal membran yapısı korunmakta, doku fonksiyonu iyileşmekte ve bu antioksidanla tedavi edilen farelerin ortalama ömrü anlamlı derecede uzamaktadır (Shabalina ve ark., 2017). Bu bulgular, oksidatif hasarın yaşlanmadaki rolünü desteklemekte ve mitokondriyal hedefli antioksidanların yaşa bağlı dejeneratif süreçleri yavaşlatmada potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermektedir.

7 Sonuç

Yaşlanma, çok sayıda faktörü içeren karmaşık bir süreçtir. Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanma sürecine katkıda bulunan iki önemli faktördür. Oksidatif strese verilen yanıtın ve mitokondriyal dinamiklerin daha iyi anlaşılması, yaşa bağlı hastalıkların önlenmesi veya iyileştirilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarına yol açabilir.

Sonuç olarak, “hücrenin güç merkezi” olan mitokondriler, aynı zamanda yaşlanmanın da anahtarı konumundadır. Mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmadaki rolünü anlamaya yönelik araştırmalar, yaşlanma sürecinin bütüncül kavranması açısından vazgeçilmezdir. Bu alandaki derinlemesine bilgi birikimi, gelecekte yaşlanma ile ilişkili hastalıkların önlenmesi veya tedavisi, hatta sağlıklı yaşam süresinin uzatılması için yeni ufuklar açacaktır. Mitokondriyal hedefli stratejilerin ister genetik mühendislik, ister ilaç, ister yaşam tarzı müdahalesi olsun başarıya ulaşması halinde, insan ömrünün kalite ve niteliğinde kayda değer iyileşmeler sağlanabileceği umulmaktadır.

Bilim dünyası, yaşlanmayı anlamak ve sağlıklı yaşam süresini artırmak adına “mitokondri devrimi” olarak adlandırılacak bir dönüm noktasına yaklaşmaktadır. Bu devrimin meyveleri, daha enerjik, hastalıklardan arınmış ve uzun bir yaşlılık dönemi şeklinde toplumlara yansiyabilir. Unutulmamalıdır ki, mitokondrilerimiz genç kaldığı sürece, biz de bir o kadar genç kalabiliriz. Dolayısıyla, mitokondriyal sağlık, yaşlanmanın sırlarını çözmek ve yaşam kalitesini yükseltmek için anahtar bir hedef olmaya devam edecektir.

Kaynaklar

- Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. *Antioxidants* (Basel). 2023;12(5). <https://doi.org/10.3390/antiox12051075>.
- Ahlqvist KJ, Hämäläinen RH, Yatsuga S, Uutela M, Terzioglu M, Götz A, ve ark. Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in Polg mutator mice. *Cell metabolism*. 2012;15(1):100-9.
- Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):943-53.
- Al Amir Dache Z, Thierry A. (2023). Mitochondria-derived cell-to-cell communication. *Cell Rep*. 2023; 42 (7): 112728. İçinde.
- Annesley SJ, Fisher PR. (2019). Mitochondria in health and disease. İçinde (Vol. 8, s. 680): MDPI.
- Barres R, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, ve ark. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell metabolism*. 2012;15(3):405-11.
- Botto N, Berti S, Manfredi S, Al-Jabri A, Federici C, Clerico A, ve ark. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005;570(1):81-8.
- Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics--fusion, fission, movement, and mitophagy--in neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R2):R169-76. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp326>.
- Corral-Debrinski M, Shoffner J, Lott M, Wallace D. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease. *Mutation Research/DNAging*. 1992;275(3-6):169-80.
- Correia-Melo C, Marques F, Anderson R, Hewitt G, Hewitt R, Cole J, ve ark. Bohlooly-Y M5, Rodriguez-Cuenca S, Vidal-Puig A, Mann D7, Saretzki G, Quarato G, Green DR, Adams PD, von Zglinicki T, Korolchuk VI, Passos JF (2016) Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *EMBO J*.35:724-42.
- Dalle Pezze P, Nelson G, Otten EG, Korolchuk VI, Kirkwood TB, von Zglinicki T, ve ark. Dynamic modelling of pathways to cellular senescence reveals strategies for targeted interventions. *PLoS computational biology*. 2014;10(8):e1003728.
- Dam V, Onland-Moret NC, Burgess S, Chirlaque M-D, Peters SA, Schuit E, ve ark. Genetically determined reproductive aging and coronary heart disease: a bidirectional 2-sample mendelian randomization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(7):e2952-e61.

- Drapela S, Ilter D, Gomes AP. Metabolic reprogramming: a bridge between aging and tumorigenesis. *Mol Oncol.* 2022;16(18):3295-318. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13261>.
- Faitg J, D'Amico D, Rinsch C, Singh A. Mitophagy Activation by Urolithin A to Target Muscle Aging. *Calcif Tissue Int.* 2024;114(1):53-9. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01145-5>.
- Friedman JR, Lackner LL, West M, DiBenedetto JR, Nunnari J, Voeltz GK. ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science.* 2011;334(6054):358-62.
- Ghosh D, Kumar A. Harnessing mitophagy for therapeutic advances in aging and chronic neurodegenerative diseases. *Neuroglia.* 2024;5(4):391-409.
- Guo Y, Guan T, Shafiq K, Yu Q, Jiao X, Na D, ve ark. Mitochondrial dysfunction in aging. *Ageing research reviews.* 2023;88:101955.
- Herbener GH. A morphometric study of age-dependent changes in mitochondrial populations of mouse liver and heart. *Journal of gerontology.* 1976;31(1):8-12.
- Jia L, Wei Z, Luoqian J, Wang X, Huang C. Mitochondrial dysfunction in aging: future therapies and precision medicine approaches. *MedComm-Future Medicine.* 2025;4(3):e70026.
- Kauppila TE, Kauppila JH, Larsson N-G. Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell metabolism.* 2017;25(1):57-71.
- Kleefeld E, Horvath R, Pinal-Fernandez I, Mammen AL, Casal-Dominguez M, Hathazi D, ve ark. Multi-level profiling unravels mitochondrial dysfunction in myotonic dystrophy type 2. *Acta Neuropathol.* 2024;147(1):19. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02673-y>.
- Klemmensen MM, Borrowman SH, Pearce C, Pyles B, Chandra B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics.* 2024;21(1):e00292.
- Lane RK, Hilsabeck T, Rea SL. The role of mitochondrial dysfunction in age-related diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics.* 2015;1847(11):1387-400.
- Larsen S, Hanss Z, Krüger R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell and tissue research.* 2018;373(1):21-37.
- Larsson N-G, Wang J, Wilhelmsson H, Oldfors A, Rustin P, Lewandoski M, ve ark. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. *Nature genetics.* 1998;18(3):231-6.
- Lenaz G, Bovina C, Castelluccio C, Fato R, Formiggini G, Genova ML, ve ark. Mitochondrial complex I defects in aging. *Molecular and cellular biochemistry.* 1997;174(1):329-33.

- Li J, Wang Z, Li C, Song Y, Wang Y, Bo H, ve ark. Impact of exercise and aging on mitochondrial homeostasis in skeletal muscle: roles of ROS and epigenetics. *Cells*. 2022;11(13):2086.
- Liesa M, Palacín M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. *Physiol Rev*. 2009;89(3):799-845. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2008>.
- Liu Z, Butow RA. Mitochondrial retrograde signaling. *Annu Rev Genet*. 2006;40(1):159-85.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-78.
- Maharjan M-MABJ, Kuttler NWLCM, Lashuel FLMKG. HA The process of Lewy body formation, rather than simply alpha-synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(9):4971.
- Manjula R, Anuja K, Alcain E. (2020). SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases. *Front Pharmacol* 11: 585821. İçinde.
- Martin-Montalvo A, de Cabo R. Mitochondrial metabolic reprogramming induced by calorie restriction. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(3):310-20. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4866>.
- Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, Maack C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic research in cardiology*. 2020;115(6):72.
- Migliavacca E, Tay SK, Patel HP, Sonntag T, Civiletto G, McFarlane C, ve ark. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nature communications*. 2019;10(1):5808.
- Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *The Journal of clinical investigation*. 2022;132(13).
- Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, ve ark. National Institute on Aging–Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease: a practical approach. *Acta neuropathologica*. 2012;123(1):1-11.
- Nahar N, Sohag MSU. Advancements in mitochondrial-targeted antioxidants: Organelle-specific drug delivery for disease management. *Advances in Redox Research*. 2025;17:100142. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arres.2025.100142>.
- Neurol L. Pioglitazone in early Parkinson’s disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):795-803.
- Park SH, Lee SY, Kim SA. Mitochondrial DNA methylation is higher in acute coronary syndrome than in stable coronary artery disease. *in vivo*. 2021;35(1):181-9.

- Passos JE, Saretzki G, Ahmed S, Nelson G, Richter T, Peters H, ve ark. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS biology*. 2007;5(5):e110.
- Picca A, Mankowski RT, Burman JL, Donisi L, Kim J-S, Marzetti E, ve ark. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):543-54.
- Poznyak AV, Ivanova EA, Sobenin IA, Yet S-E, Orekhov AN. The role of mitochondria in cardiovascular diseases. *Biology*. 2020;9(6):137.
- Rana A, Oliveira MP, Khamoui AV, Aparicio R, Rera M, Rossiter HB, ve ark. Promoting Drp1-mediated mitochondrial fission in midlife prolongs healthy lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Nature communications*. 2017;8(1):448.
- Rizza S, Cardaci S, Montagna C, Di Giacomo G, De Zio D, Bordi M, ve ark. S-nitrosylation drives cell senescence and aging in mammals by controlling mitochondrial dynamics and mitophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(15):E3388-E97.
- Sack MN, Finkel T. Mitochondrial metabolism, sirtuins, and aging. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013102>.
- Shabalina IG, Vyssokikh MY, Gibanova N, Csikasz RI, Edgar D, Hallden-Waldemarson A, ve ark. Improved health-span and lifespan in mtDNA mutator mice treated with the mitochondrially targeted antioxidant SkQ1. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(2):315.
- Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(23):10771-8.
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*. 2020;36(1):1-12.
- Srivastava S. *The Mitochondrial Basis of Aging and Age-Related Disorders*. Genes (Basel). 2017;8(12). <https://doi.org/10.3390/genes8120398>.
- Stocco D, Cascarano J, Wilson M. Quantitation of mitochondrial DNA, RNA, and protein in starved and starved-refed rat liver. *Journal of cellular physiology*. 1977;90(2):295-306.
- Stocco DM, Hutson JC. Quantitation of mitochondrial DNA and protein in the liver of Fischer 344 rats during aging. *Journal of gerontology*. 1978;33(6):802-9.
- Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Molecular cell*. 2016;61(5):654-66.
- Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(3):1403-16.

- Taanman J-W. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1999;1410(2):103-23.
- Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging cell*. 2019;18(6):e13031.
- Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*. 2017;124(8):901-5.
- Wolf AM. MtDNA mutations and aging—not a closed case after all? *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):56.
- Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1):190.
- Yen T-C, Chen Y-S, King K-L, Yeh S-H, Wei Y-H. Liver mitochondrial respiratory functions decline with age. *Biochemical and biophysical research communications*. 1989;165(3):994-1003.
- Yusri K, Jose S, Vermeulen KS, Tan TCM, Sorrentino V. The role of NAD⁺ metabolism and its modulation of mitochondria in aging and disease. *npj Metabolic Health and Disease*. 2025;3(1):26. <https://doi.org/10.1038/s44324-025-00067-0>.
- Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(9):3716-26.
- Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma E, ve ark. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553-e64.