



The theory of free radicals and aging: A review article

*Pouya Farokhnezhad afshar¹

1- Gerontology Department, School of Behavioral Sciences and Mental Health (Tehran Institute of Psychiatry), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. **(Corresponding Author)**

Email: Pouyafarokhnezhad@yahoo.com

Received: 15 January 2020

Accepted: 24 February 2020

Abstract

Introduction: Biological aging is not something that only occurs in older people, but it's a continuous process and natural that begins at puberty and ultimately leads to death. The aim of this study is to investigate the theory of free radicals and aging and its related aspects.

Methods: This study is a narrative review study. That was done by searching the databases of SID, Irandoc, Magiran, Google Scholar, Pub Med, and Science Direct with the keywords free radicals, aging, and free radicals theory in aging.

Results: The production of free radicals occurs in all cells, and in spite of their inactivation by intracellular antioxidants, they exert their effects on the cells, and accumulation of these effects over time may impair cell function, and this should be noted. That cannot be stopped, and as said, antioxidants only affect the average lifespan and are ineffective in maximizing longevity.

Conclusions: Daily intake of non-enzymatic oral antioxidants can affect many diseases such as cancer, atherosclerosis, stroke, neurodegenerative diseases and diabetes, but it has no effect on maximizing lifespan.

Key words: Free Radicals, Aging, oxidative stress.

نظریه رادیکال های آزاد و پیری: یک مقاله مروری

* پویا فرخ نژاد افشار^۱

۱- گروه سالمندشناسی، دانشکده علوم رفتاری و سلامت روان (انستیتو روانپزشکی تهران)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران ایران (نویسنده مسئول)
ایمیل: pouyafarokhnezhad@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۲۵

چکیده

مقدمه: پیری زیستی امری نیست که تنها در افراد مسن رخ دهد، بلکه فرایندی مداوم و طبیعی است که از سن بلوغ آغاز می شود و نهایتاً به مرگ منتهی می شود. هدف تحقیقات کنونی بررسی نظریه رادیکال های آزاد و پیری و جنبه های پیرامون آن می باشد.

روش کار: این مطالعه یک مطالعه مروری روایتی است. که با جستجو در پایگاه داده های SID، Irandoc، Magiran، Science Direct و Google Scholar، Pub Med و کلید واژه های رادیکال های آزاد، سالمندی، تئوری رادیکالهای آزاد در سالمندی جستجو انجام شد.

یافته ها: تولید رادیکالهای آزاد در تمام سلول ها رخ می دهد و علی رغم خنثی سازی آنها توسط آنتی اکسیدانت های درون سلولی، تاثیرات خود را بر سلولها می گذارند و تجمع این اثرات در طول زمان باعث نقص عملکرد سلول می شود و باید به این نکته توجه داشت که نمی توان تولید آنها را متوقف کرد و همانطور که گفته شد آنتی اکسیدانت ها فقط بر روی میانگین طول عمر تاثیر دارد و بر حداکثر طول عمر بی اثر است.

نتیجه گیری: مصرف روزانه آنتی اکسیدان ها غیر آزمیمی خوراکی می تواند بر بسیاری از بیماری ها مانند سرطان، آترواسکلروز، سکته مغزی، بیماریهای نروژنراتیو و دیابت اثر بگذارد اما روی افزایش حداکثر طول عمر بی تاثیر است.

کلید واژه ها: رادیکال آزاد، پیری، استرس اکسیداتیو.

مقدمه

هدف مطالعه حاضر، بررسی نظریه های رادیکال های آزاد و تاثیر آنها بر پیری می باشد.

کاهش زاد و ولد و مرگ و میر منجر به افزایش امید به زندگی و سالمندی جمعیت شده است (۱). سالمندی جمعیت به سرعت در حال تبدیل شدن به یک مسئله جهانی است (۲). پیری یا سالمندی به عنوان آخرین دوره زندگی انسان، همواره مورد توجه متفکران علوم زیستی و پزشکی قرار داشته است. این دوره از زندگی که معمولاً با بالا رفتن سن برای افراد مطرح می شود و مسائل بسیاری را با خود همراه دارد. تعاریف متعددی برای سالمندی وجود دارد اما یکی از تعاریف جامع آن عبارت است از اینکه سالمندی به تغییرات بدتر شونده ای پس از بلوغ گفته می شود که آسیب پذیری فرد را در برخورد با چالش ها افزایش می دهد و منجر به افت توانایی بقای ارگانسیم می شود (۳).

روش کار

در این تحقیق در پایگاه های SID، Irandoc، Magiran، Science Direct و Google Scholar، Pub Med با کلید واژه های رادیکال های آزاد، سالمندی، تئوری رادیکالهای آزاد در سالمندی جستجو انجام شد، همچنین در تحلیل یافته ها از دیدگاه های متخصصین سالمندشناسی درباره نظریه رادیکال های آزاد در سالمندی بهره گرفته شد.

مبانی نظری

در مورد سالمندی و علل وقوع آن نظریه های متعددی وجود دارد که بطور کلی در چند دسته اصلی زیر قرار می گیرند:

که اغلب سیتوکروم موجود در غشای داخلی میتوکندری است الکترونی را به مولکول اکسیژن انتقال داده که در حضور پروتون (H^+) حاصل از فرایند کربس، آب در این بین ایجاد می شود اما باید توجه داشت که مقداری از این اکسیژن ها در این میان با دریافت الکترون به رادیکالهای آزاد که اکسیدانت هم نامیده می شوند تبدیل می گردند (۱۰،۱۱). به علاوه منابع داخلی تولید رادیکالهای آزاد منابع خارجی نیز می توانند باعث تشکیل آنها شوند از آن جمله می توان به نور ماورا بنفش، تشعشعات یونیزه کننده و آلوده کننده های محیطی اشاره کرد (۱۲).

میتوکندری ارگانلی در سلول است که دارای دو ویژگی مهم می باشد اول آنکه سلول را قادر به مصرف اکسیژن و تولید انرژی می کند و دوم آنکه در برابر تخریب های حاصل از این عمل آسیب پذیر است که به خاطر وجود لیپید ها و پروتئین ها و DNA در ساختار آن می باشد (۳) رادیکالهای آزاد به دلیل الکترون جفت نشده تمایل ترکیبی بالا با مواد دیگر به ویژه پروتئینها و چربیها و DNA به خصوص DNA میتوکندریایی دارد و سرعت این واکنش به حدی زیاد است که این مولکولها برخلاف نامشان زمان اندکی آزاد می مانند (معمولا کمتر از کسری از ثانیه) اما پدیده ای که باعث پیچیدگی عوارض ناشی از آنها می شود در خاصیت تکثیر شوندگی این مولکولهاست زیرا زمانیکه با مولکول های دیگر واکنش می دهند باعث تولید رادیکالهای آزاد دیگری می شوند که در صورت نبود سد دفاعی آنتی اکسیدانتی این روند ادامه می یافت (۸،۱۳) (شکل ۱) (۱۰). از جمله مهمترین رادیکالهای آزاد می توان به گونه های اکسیژن فعال مانند آنیون سوپر اکسید، رادیکال هیدروکسید و پراکسید هیدروژن و گونه های نیتروژنی فعال مانند نیتریک اکسید و پراکسی نیتريت اشاره کرد اما در سیستم های بیولوژیکی لغت رادیکال آزاد اغلب به گونه های اکسیژن فعال اطلاق می شود که اتم اکسیژن معمولا در مرکز آن قرار گرفته است (۵،۱۴).

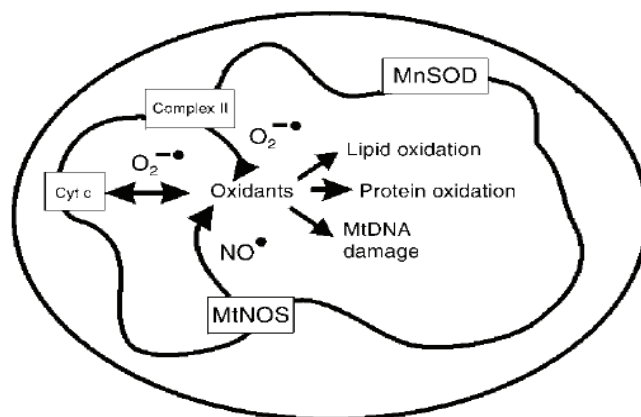
تئوریهای ارگانی مانند تئوریهای خود ایمنی و نور اندوکراین، تئوریهای بیولوژیکی مانند تئوریهای رادیکال آزاد و اتصالات متقاطع و تجمع مواد دفعی سلولی، و تئوریهای ژن بنیاد شامل تئوریهای جهش ژنی و تئوری اشتباه و تئوری پیری برنامه ریزی شده (۴). در اینجا مقاله به بررسی تئوری رادیکالهای آزاد و اهمیت آن می پردازیم.

تأثیر رادیکالهای آزاد در پیری برای اولین بار توسط هارمن در سال ۱۹۵۶ مطرح شد وی بیان کرد که تولید و تجمع رادیکالهای آزاد با افزایش سن بیشتر می گردد و این باعث تخریب اکسیداتیو در مولکول های زیستی مهم می شود، ۱۶ سال پس از آن تاریخ هارمن در بیانی دیگر افزود که میتوکندری هم عامل تولید و هم هدف رادیکالهای آزاد است و این به پیدایش تئوری رادیکالهای آزاد در پیری در سال ۱۹۷۲ شد (۵،۶).

توانایی استفاده از اکسیژن به انسان این امکان را می دهد که چربی ها، پروتئین ها و کربوهیدراتها را متابولیزه کنند البته این مسئله تبعاتی را بدنبال دارد. اکسیژن اتمی بسیار فعال است که قادر در قسمتی از یک مولکول رادیکال آزاد قرار گیرد و این مولکول می تواند به سلولهای سالم حمله کرده و ساختار و عملکرد آنها را تحت تاثیر قرار دهد (۷).

رادیکالهای آزاد آن دسته از ترکیبات شیمیایی هستند که دارای یک الکترون جفت نشده می باشند (۸). که طی فرایند هم کافت ایجاد می شوند. پنج مکان مهم تولید گونه های اکسیژن فعال عبارتند از زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری، واکنشهای سیتوکروم $P-450$ ، پراکسیداسیون اسیدهای چرب، سلولهای فاگوسیت کننده و در عضلات اسکلتی حین انقباض (۹).

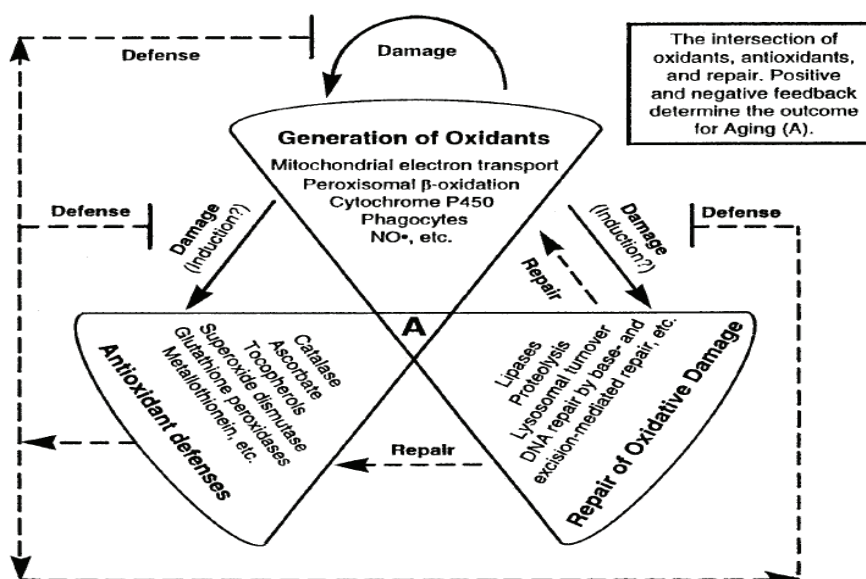
مولکول اکسیژن برای متابولیسم سلولی و تولید انرژی ضروری هستند و ۹۰ درصد اکسیژن مصرفی بدن توسط میتوکندری ها مصرف می شود که ۲-۳ درصد آن توسط متابولیسم هوای سلول های طبیعی به رادیکالهای آزاد تبدیل می گردد. در طی فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری آدنوزین تری فسفات (ATP) که انرژی رایج سلولهای است تولید می شود و مولکول ناقل در این فرایند



شکل ۱: تولید و اثر رادیکالهای آزاد
Mitochondrial oxidant production;
MnSOD: manganese superoxide dismutase
MtNOS: Mitochondrial nitric oxide synthase

و بتا کارتون هستند (۷). تا زمانی که سیستم های دفاعی بتوانند رادیکالهای آزاد را خنثی کنند و سیستم های ترمیمی صدمات ناشی از آنها را رفع کنند مشکلی برای سلول پیش نمی آید (۱۵). اما در پیری و حالت پاتولوژیک میزان اکسیداسیون ناقص افزایش می یابد و این در کنار کند شدن روند ترمیم سلولی برای سلول اختلالاتی ایجاد می کند و مشخص شده که رادیکالهای آزاد از جمله علل پاتولوژیک بیش از صد بیماری محسوب می شود (۵،۱۶). در (شکل ۲) روند تولید رادیکالهای آزاد، دفاع آنتی اکسیدانتی و ترمیم آسیب ها نشان داده شده است (۱۳).

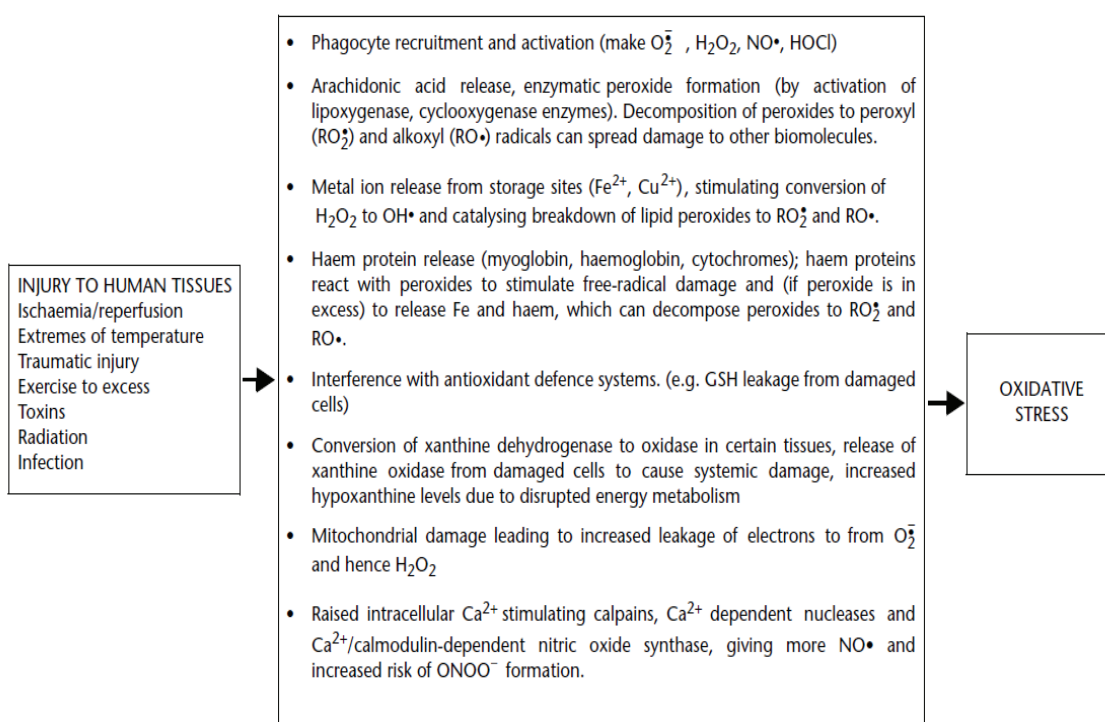
تکامل بیولوژیکی سلولها به راه هایی برای جلوگیری از ایجاد مشکلات رادیکالهای آزاد نیز رسیده است و آن سیستم هایی هستند که رادیکالهای آزاد را خنثی می کنند و دسته های اصلی آنها شامل: آنتی اکسیدانت های آنزیمی مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیس موتاز، مواد احیا کننده و اکسید کننده مانند NAD و FAD و آنتی اکسیدانت های غیر آنزیمی شامل ویتامین ها و گلوکوتایون و استروژن و پروتئین های باند شونده با فلزات مانند آلبومین و فریتین می باشد این مواد اکسیدانت ها را به آب و اکسیژن تبدیل می کند (۳، ۱۱) از جمله مهمترین آنتی اکسیدانت های خوراکی که تحقیقات وسیعی روی آنها انجام شده ویتامین های C و E



شکل ۲: تاثیر متقابل رادیکال های آزاد و سیستم های دفاعی آنتی اکسیدانتی و ترمیم آسیبهای اکسیداتیو

اکسیدانت ها و آنتی اکسیدانت ها (۳). استرس اکسیداتیو به دلایل کاهش آنتی اکسیدانت ها و یا افزایش تولید رادیکالهای آزاد رخ می دهد (۱۶). با افزایش سن، سطح رادیکالهای آزاد بیشتر می گردد و این ناشی از کاهش آنزیم هایی است که تولید رادیکالهای آزاد را مهار می کنند (۱۹)، از طرفی با تضعیف سیستم های ترمیمی در سلول که با افزایش سن رخ می دهد اثرات تخریبی رادیکالهای آزاد تجمع یافته و بقا سلول و ارگانیزم را به خطر می اندازد (۹، ۱۵). (شکل ۳) (۱۶).

البته باید دانست که رادیکالهای آزاد عملکردهای مفیدی نیز دارند برای مثال به عنوان بخشی از دفاع سلولی در برابر پاتوژن های مهاجم هستند و همچنین مشخص شده است که سطوح پایین سوپر اکسید در تقسیم و رشد طبیعی سلولها نقش دارند (که این امر اثر حفاظتی آنتی اکسیدانت ها را در برابر تکثیر بیش از حد سلولهای سرطانی نشان می دهد) (۱۷، ۱۸). لغت استرس اکسیداتیو را هلموت سیس در سال ۱۹۸۵ برای اولین بار چنین تعریف کرد: اختلال در تعادل



شکل ۳: برخی از آسیب های بافتی به استرس اکسیداتیو منجر می شود.

می شود و این نقایص خود به تولید بیشتر رادیکالهای آزاد در سلول می انجامد (۱۹). رادیکالهای آزاد بر پروتئین ها نیز اثر می گذارد و این اکسیداسیون تمام پروتئین ها به ویژه پروتئین های بافتهای پیوندی و آنزیم ها را در بر می گیرد، در افراد ۸۰ سال به بالا تقریباً بیش از ۵۰ درصد پروتئین ها اکسیده شده اند (۵). پراکسیداسیون لیپیدها به تولید لیپوفوشین که به عنوان رنگدانه های پیری شناخته می شوند منجر می گردد که تراکم این محصولات زائد باعث نقص عملکرد سلول می شود که باعث ایجاد تئوری مواد دفعی سلول شد (۸، ۱۲).

اثرات رادیکال های آزاد ساختارهای سلول مانند غشای سلولی از مقادیر قابل توجهی لیپید و پروتئین تشکیل شده است که با تاثیر رادیکالهای آزاد بر آنها ساختارشان تغییر کرده و این دگرگونی ها به اختلالات غشا سلولی مانند تغییر نفوذ پذیری و کاهش خاصیت ارتجاعی غشا می انجامد (۸). صدمه به DNA سلولی باعث اختلال در عملکرد ژن ها و تخریب تلومراز (که اثر محافظتی بر DNA دارد) می گردد و آسیب DNA میتوکندریایی باعث اختلال در انتقال الکترون ها به پروتون ها شده و این تغییرات باعث کاهش تولید ATP

DNA و پراکسیداسیون لیپیدها کاهش یافته بود (۲۶).

نتیجه گیری

در نظریه فرسودگی عادی بیان می شد که بدن مانند یک ماشین یا وسیله در مرور زمان دچار و با استفاده از آن دچار فرسایش می شود و این نظریه جای خود را به نظریه های پیشرفته تر داد (۲۷). اما مجدد با مطرح شدن نظریه رادیکال های آزاد که بیان می کرد با افزایش متابولیسم که ناشی از استفاده از اندام ها است مجدد مطرح شد. اما اهمیت تولید رادیکال های آزاد میتوکندریایی در پیری در تحقیقات اخیر کمتر شده است و این به ویژه زمانی مشخص شد که با اجرا محدودیت کالری برای جوندگان طول عمر آنان افزایش یافت (۸،۱۹).

اما با توجه به مسائلی که گفته شد تولید رادیکال های آزاد در تمام سلول ها رخ می دهد و علی رغم خنثی سازی آنها توسط آنتی اکسیدانت ها تاثیرات خود را بر سلولها می گذارند و تجمع این اثرات در طول زمان باعث نقص عملکرد سلول می شود و باید به این نکته توجه داشت که نمی توان تولید آنها را متوقف کرد و همانطور که گفته شد آنتی اکسیدانت ها فقط بر روی میانگین طول عمر تاثیر دارد و بر حداکثر طول عمر بی اثر است ولی باید دانست که این شاخص تحت تاثیر شرایط محیطی است و با تمام طول عمر تمام جمعیت ارتباط دارد از گروه های خنثی کننده رادیکال های آزاد تنها مصرف آنتی اکسیدانتها غیر آنزیمی خوراکی که از طریق تغذیه به دست می آیند مقدور است و مشخص شده است که مصرف روزانه آن از بسیاری از بیماری ها مانند سرطان، آترواسکلروز، سکنه مغزی، بیماریهای نروژنراتیو و دیابت می تواند جلوگیری کند و با در نظر گرفتن اینکه سالمندان ویتامین ها و سایر آنتی اکسیدانت های خوراکی را کمتر از میزان مورد نیاز دریافت می کنند و جذب این مواد نیز مختل شده است باید در رژیم غذایی آنها به میزان کافی از این مواد گنجانده شود البته باید دانست رعایت تغذیه مناسب باید از سنین پایین آغاز شود تا از استهلاک و بیماری های ناشی از آنها جلوگیری شود.

با توجه به تغییرات بنیادین گفته شده مشخص شده است که رادیکال های آزاد در اتیولوژی بیماری های دژنراتیو مزمن به خصوص بیماری های قلبی-عروقی و سرطان نقش دارد (۲۰، ۲۱). عارضه اکسیداسیون لیپیدها به ویژه لیپید های با دانسیته پایین (LDL) در شریان ها تشکیل پلاک های آترواسکلروتیک است (۲۲) و افزایش رادیکال های اکسیژن که با افزایش سن رخ می دهد منجر به کاهش نیتریک اکسید در اندوتلیال عروق می شود (۹). براساس آمارها علت بیش از یک سوم مرگ و میر در جهان، بیماری های قلب و عروق است (۲۳). بافت های پس میتوزی مانند سلولهای عصبی و ماهیچه ای که مصرف اکسیژن و محتوای لیپیدی بالا دارند بیشتر تحت تاثیر اثرات تخریبی رادیکال های آزاد قرار می گیرند که می تواند به بیماری های دژنراتیو عصبی و مشکلات عضلانی منجر شود (۵) همچنین رادیکال های آزاد سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن راه های التهابی را فعال می کنند که این خود به اختلالات وسیع دیگری منتج می شود (۱۹).

بین استرس اکسیداتیو و حداکثر طول عمر در گونه های مختلف مهره داران ارتباط وجود دارد. تحقیقات نشان داده اند که گونه های با عمر بیشتر حداقل دو ویژگی مهم دارند یکی تولید کمتر رادیکال های آزاد که در ارتباط با مصرف اکسیژن است (زیرا بین مصرف اکسیژن و وزن بدن در پستانداران رابطه معکوس وجود دارد) و دوم ترمیم بالای DNA. سطح آنتی اکسیدانتها در بافت های گونه های با عمر کمتر بالاتر است اما این به عمر بیشتر آنها منتهی نشده است پس وجود آنتی اکسیدانت ها در حداکثر طول عمر تاثیری ندارد اما بر میانگین طول عمر اثر می گذارد (۴،۲۴).

مصرف آنتی اسیدانت های خوراکی می تواند از تخریب DNA، لیپیدها و پروتئین ها از طریق پاکسازی رادیکال های آزاد محافظت به عمل آورد (۲۵، ۲۶). در مطالعه ای که بروی شرکت کنندگان جوان و پیر انجام شد و رژیم گیاه خواری به آنها داده بودند علی رغم عدم مشاهده تغییر خاصی در گروه جوانان، در گروه افراد سالمند بصورت بارزی تخریب

References

1. Farokhnezhad Afshar P, Foroughan M, Vedadhir A, Ghazi Tabatabaie M. Psychometric properties of the Persian version of Social Adaptation Self-evaluation Scale in community-dwelling older adults. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:579-84.
2. Farokhnezhad Afshar P, Foroughan M, Vedadhi AA, Ghazi Tabatabaie M. Relationship Between Social Function and Social Well-Being in Older Adults. *Iranian Rehabilitation Journal*. 2017;15(2):135-40.
3. De Grey AD. *The mitochondrial free radical theory of aging*: RG Landes Austin, TX; 1999.
4. Perez-Campo R, Lopez-Torres M, Cadenas S, Rojas C, Barja G. The rate of free radical production as a determinant of the rate of aging: evidence from the comparative approach. *Journal of Comparative Physiology B*. 1998;168 (3):149-58.
5. Kumar H, Lim H-W, More SV, Kim B-W, Koppula S, Kim IS, et al. The role of free radicals in the aging brain and Parkinson's disease: convergence and parallelism. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(8):10478-504.
6. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free radical research*. 2006; 40 (12):1230-8.
7. Percival M. Antioxidants. *Clinical nutrition insights*. 1998; 31(1).
8. Spence AP. *Biology of human aging*: Prentice Hall Englewood Cliffs, NJ; 1989.
9. Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*: Elsevier Health Sciences; 2010.
10. Pollack M, Leeuwenburgh C. Molecular mechanisms of oxidative stress in aging: free radicals, aging, antioxidants and disease. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise* Amsterdam: Elsevier Science BV. 1999:881-923.
11. Yari R. Cell Ageing and Biotechnology. *New Cell Mol Biotech*. 2011;1 (4):8 - 29.
12. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respiration physiology*. 2001; 128 (3):379-91.
13. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*. 1998;78 (2):547-81.
14. Slemmer JE, Shacka JJ, Sweeney M, Weber JT. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Current medicinal chemistry*. 2008; 15 (4): 404-14.
15. Bengtson VL. *Handbook of theories of aging*: Springer Publishing Company; 2009.
16. Halliwell B. Free radicals and other reactive species in disease. eLS. 2005.
17. Burgunder JM, Schöls L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *European Journal of Neurology*. 2011; 18 (2): 207-17.
18. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 60:1-4.
19. Miller R. *Hazzards' Geriatric medicine and gerontology*. 6th edition ed. New york: McGraw-Hill companies; 2009. 3-123 p.
20. Bagherbeik Tabrizi L, Navab E, Farokhnezhad Afshar P, Asadi Noghahi AA, Haghani H. Effect of Cognitive-Behavioral Intervention on Burden of Family Caregivers of Patients with Alzheimer's Disease. *Hayat*. 2015; 21(1):94-102.
21. Biglari Abhari M, Farokhnezhad Afshar P, Alimoradzadeh R, Mirmiranpour H. Comparing the effect of including omega-3 to treatment regimen in elderly patients with ulcerative colitis with placebo: A randomized clinical trial. *Immunopathologia Persa*. 2019; 6 (1): 1-10.
22. Bahramnezhad F, Asadi Noughabi AA, Farokhnezhad Afshar P, Marandi S. Exercise and Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure. 2013. 2013; 2 (2):5.
23. Ghavidel A, Farokhnezhad-Afshar P, Bakhshandeh H, Ghorbanpour F. Effect of family-centered education on the quality of life patients after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovascular Nursing Journal*. 2015;4 (2):6-13.
24. Sanz A, Stefanatos RK. The mitochondrial free radical theory of aging: a critical view. *Current aging science*. 2008; 1 (1): 10-21.
25. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18 (10):872-9.
26. Krajčovičová-Kudláčková M, Valachovičová M, Paukova V, Dušinská M. Effects of Diet and Age on Oxidative Damage Products in Healthy. *Physiol Res*. 2008; 57: 647-51.
27. Farokhnezhad Afshar P, Malakouti SK, Ajri-Khameslou M. How was the oral health of the older people in Tehran's Parks in 1396? *Journal of Gerontology*. 2018; 2 (3): 57-63.