

Yaşlanan Kalp

Aging Heart

Dr. Halim SONCUL,^a
Dr. Yıldırım İMREN^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Halim SONCUL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
ANKARA
hsoncul@gazi.edu.tr

ÖZET Yaşlanmak önüne geçilemeyen bir olgudur. Hastalıktan bağımsız ve sağlıklı bir yaşlanma sürecini gerçekleştirebilmek için, yaşla beraber ortaya çıkan fizyolojik olayların iyi anlaşılabilmesi gerekir. Hastalıkların sıklıkla eşlik ettiği bu dönemde, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve dolayısıyla hayat kalitesinin artırılması sağlanabilir. Güncel bilgiler ışığında, yaşlanmanın kardiyovasküler sistem üzerindeki doğal etkileri olabildiğince özet olarak sunulmaya çalışılmıştır. Kalp ve dolaşım sistemi iki ayrı başlık altında, yapısal ve hücresel değişiklikler de yine iki alt başlıkta incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma; kalp

ABSTRACT Aging is an inevitable process. Understanding physiologic events is essential to address a disease free and healthy aging. Success can be achieved in developing new therapy modalities and enhancing quality of life in the existence of a disease which is mostly seen in that age group. We therefore tried to figure out natural effects of aging as a summary with recent data available on cardiovascular system. Heart and circulatory system are divided into two categories as well as structural and cellular changes in order to clarify the subject.

Key Words: Aging; heart

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S38-S43

YAŞLANMANIN KALP ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Felsefi anlamda, yaşlanmak, hayatta kalabilmek için giderek azalan yeteneğe sahip olmak demektir. Önüne geçilemeyen bu süreç esnasında tüm organizmalarda oluşan metabolik değişiklikler hemen hemen ortak olmasına rağmen, insanın da içinde bulunduğu yüksek sınıftaki canlılardaki metabolik değişimlerin yanında bilişsel farklılıklarda göze çarpar. Uyku düzeni bozukluklarından demansa kadar geniş bir yelpazede gelişen olumsuz değişiklikler, bilişsel farklılıklar arasında sayılabilir. Her canlı için ortak olan organizmal yaşlanma, atrofi, distrofi, ödem gelişmesi, elastisite kaybı, demyelinizasyon, mutasyon ve neoplasm gelişimini içerir.¹ Bu fizyopatolojik olaylar sonrasında vücutta ortaya çıkan durum genel olarak, fiziki performansta düşüş, kas karakteristiklerinde değişim (sarkopeni), vücut kompozisyonunda değişiklikler, metabolik ve hormonal bozukluklardır.²

Yaşlanma, kalp ve damar hastalıkları için majör bir risk faktörüdür. Kalp hastalıkları ve inme sıklığı, 65 yaşından sonra hızla artmakta ve 65 ile 74 yaşları ara-

sındaki ölümlerin %40'ından sorumlu tutulmaktadır.^{3,4} 85 yaşın üstünde ise tüm ölümlerin %60'ı aynı sebepten meydana gelmektedir.⁵ Mortalitenin haricinde, kalp ve damar hastalıklarının ortaya çıkardığı diğer sorunlar ve tedavi masrafları, ülkelerin sağlık giderlerini önemli ölçüde arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların yaşla olan ilgisini iyi anlamak için, yaşın kalp ve damar sistemi üzerinde hastalık olmaksızın yarattığı değişiklikleri anlamak gerekir. Son 30 yılda, hastalıktan bağımsız olarak meydana gelen değişikliklerin açıklanması üzerine yapılan çalışmalar, gerek yaşlıların hastalıktan uzak bir hayat sürmelerini sağlamak adına güncel reçeteler sunmuş, gerekse hastalık durumlarında tedavi başarısını yükseltici rol oynamışlardır.

Mitolojik devirlerden günümüze değin kalbin önemi hiç değişmemiştir. Günde ortalama 100.000 kez, ortalama bir ömür boyunca 2.5 milyar kez kasılan bu organ, uyuma esnasında bile, bacak kasların koşma esnasında gösterdikleri performansın, iki katına denk gelen gücü harcamaktadır.⁶ Güç ve bir o kadar da karmaşık görevi yerine getiren kalp, çevreden ve diğer organlardan gelen uyarılarla sürekli iletişim halindedir. Dolaşım sistemi, bu iletişimin sonuçlarının yansıdığı ilk organdır.

Kalp hızı, kontraktilite, pre-load, after-load, koroner kan akımı ve santral sinir sistemi kaynaklı nörotansmitterler, kardiyak performansı etkileyen başlıca faktörlerdir.⁷ Yaşlanmayla birlikte meydana gelen değişiklikler, kardiyak performansla ilgili yukarıda sayılan tüm etkenleri ayrı ayrı ya da çoğunlukla bütünüyle etkilemektedir. Bu olumsuz etkileşim, direk ya da dolaylı yoldan meydana gelebilmektedir.⁸ Ortaya çıkan bu olumsuz etkileşimle başa çıkabilmek için kalp ve damar sistemi bir takım yapısal konfigürasyonlara uğrar ve yeterli kardiyak debiyi sağlayabilir. Yapısal değişimlerin bir sonucu olarak fizyolojik cevaplar da kompanzasyona gider.⁹ Kalp ve damar sisteminin yaşlılıkla beraber uğradığı değişiklikler başlıklar altında özetlenebilir.

YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

1-) Sol ventrikül ve atrium : Manyetik rezonans görüntüleme ve 3 boyutlu ekokardiyografi çalışmalarının sağlıklı bireylerde ortaya çıkardığı sonuç, yaşla birlikte sol ventrikülün duvarının kalınlaşmasıdır. Bu büyüme bir patolojik süreç değil, gerçekte bir adaptasyon olayıdır. Sertleşen ve elastikiyetini yitiren arterlere karşı çalışan sol ventrikül artmış after-loada karşı hipertrofiye gitmektedir.^{5,10} Sol ventrikül hipertrofisi, end-diastolik basıncın artmasına, atım volumünün ve ejeksiyon frak-

siyonunun %5-10 oranında yükselmesine ve uç organ perfüzyonun sağlanmasına yardımcı olmaktadır.¹¹ Hipertansiyon gibi after-loadu yükseltici hastalıklar, bu kompanzasyon mekanizmasının giderek daha fazla kullanılmasına ve kontrol altına alınmaması durumunda kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Sol atrium, gerek sol ventrikül end-diastolik basıncın artması gerekse kontraktıl matrikste kayıp sonucu büyür. Pulmoner venler de olaya iştirak ederler. 50 yaşın altındaki sağlıklı bireylerle bu yaşın üzerindeki bireylerin atrial duvarlarının ve pulmoner venlerinin boyutlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, özellikle 70 yaş üzerindeki çalışma grubunda farkın çok belirgin hale geldiği gözlenmiştir. Bu sonuç yaşlılarda ortaya çıkan esansiyel atrial aritmilerin ve özellikle atriyal fibrilasyonun etyolojisini kısmen açıklayan bir mekanizmadır.¹² Atriyal fibrilasyon kardiyak debiyi doğrudan etkileyen bir aritmi olup, debiyi %25 oranında değiştiren ve optimal organ perfüzyonunu negatif yönde etkileyen patolojidir. Artan after-load ve değişen debi nedeniyle uç organ perfüzyonu değişir ve ilgili organ bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur. Atriyal fibrilasyonun doğası gereği ortaya çıkan staz sonucu, sol atriyumda meydana gelen mikro veya makro trombüsler arteriyel dolaşıma geçerek organların arterlerinde tıkaçlar oluşturup perfüzyonu bu mekanizma ile de etkileyebilmektedir.

2-) Pre-load: Mitral kapağın geç kapanması yaşlılıkla gözlenen bir olgudur.¹³ Dolayısıyla ventrikülün daha geç bir sürede dolması söz konusudur. Erken diastolik dolma, yaşlandıkça daha uzun sürer. Sol ventrikülün end diastolik volümünün sabit kaldığı ve kardiyak debinin değişmediği göz önüne alındığında, geç diastolik dolma evresinin ve atriyal kontraksiyonunun daha hızlı olması ile kompanzasyonun sağlandığı gösterilmiştir.¹¹ Atriyal kontraksiyonun da gençlere oranla daha güçlü olduğuna dair kanıtlar vardır.¹⁴

Pre-loadu etkileyen ikincil faktör, total vücut sıvısının azalmasıdır. Vücut sıvısının azalması ile ilgili hormonal değişikliklerin (özellikle Anti-Diüretik Hormon) başlıca sebebi, çizgili kaslarda performans düşmesine bağlı sentezin azalması ve kısaca reaksiyonlar için sıvı ihtiyacının azalmasıdır. Yağ kitle indeksinin yükselmesiyle birlikte depo yağ miktarı artar ve protein sentezinin enzimatik aktivasyonu azalır.¹⁵ Adrenal kökenli steroid hormonlar da bu süreçte azalan cevap nedeniyle etkilidir.

3-) Dinlenme esnasında kardiyak fonksiyonlar: İlk bakışta gençlerle yaşlılar arasında belirgin bir fark olma-

dığı düşünülebilir ancak özellikle kalp hızına bakıldığında yaşlılarda kalp hızının daha düşük olduğu görülür. Kalp hızı farkının ortaya çıkmasında iki faktör rol oynar. Birincisi santral sinir sisteminden iletilen uyarılardaki azalmadır. Adrenalin ve benzeri hormonların hem üretiminde hem de uç organlarının cevabında azalma vardır. İkinci faktör sino-atriyal düğümde yaşla beraber gelişen fibröz yapılanma ve yağ depolanmasıdır.¹⁴

Yaşla beraber ortaya çıkan bu durumun kompanzasyonu için kalp, Frank-Starling kanununun ortaya koyduğu gerçeği kullanır. Kalbe dönen kan miktarı azalmış kalp hızıyla beraber artar ve artan end diastolik volüm debiyi ihtiyaç düzeyinde tutar.⁸

4-) Efor esnasında kardiyak fonksiyonlar: 20 yaşından 80 yaşına kadar olan yaş aralığında egzersiz kapasitesi giderek azalır ve bu oran %50'ye kadar düşer. Düşmenin en önemli sebebi efor nedeniyle yükselmesi gereken kalp hızının yaşlılarda gençlere oranla daha düşük kalmasıdır. Gençlerde yüksek eforda kalp hızı maksimum 190-200/dk'ya kadar çıkabilirken, 80 yaş grubunda kalp hızı ortalama 145/dk'ya kadar yükseltilmektedir.¹⁶

Bir başka değişiklik ise kardiyovasküler rezervin yaşla beraber azalmasıdır. Genç bir insanda dinlenme esnasındaki debinin yaklaşık 3.5 katına ulaşabilen efor debisi olabilirken, yaşlılarda bu iki katını geçmez.¹⁶

Bu iki majör değişikliğin en önemli sebebi, daha önceki başlıklar altında incelenen sol ventrikül end-diastolik basıncının yüksek olması ve ileti yollarının sempatik stimülasyona daha az cevap vermesidir.⁸

Kalbin bu değişikliğe karşı geliştirdiği cevap ise kardiyomegalidir ve belirli bir eşik değere kadar kompanzasyonu sağlar.

5-) Santral sinir sistemi ve nörotransmitterler: Herhangi bir uyarıya karşı santral sinir sisteminin sempatik deşarjı karşısında kalbin cevabı azalmaktadır. Bu durum nörotransmitter üretiminin azalmasıyla açıklanmaya çalışılmış ancak bu hipotezin yeterli olmadığı konusunda yayınlar da yapılmıştır.¹⁷ Lakatta'nın öncülük ettiği görüşe göre sempatik aktivasyonun azalması, myositlerdeki B adrenerjik reseptör sayısında azalma ile açıklanabilir.¹⁷ Bir başka görüşe göre de B adrenerjik reseptör sayısındaki azalmanın büyük miktarda olmadığı, aksine bu hücrelerin sempatik hormonlara karşı "yüksek afinite durumunun" azalmasından kaynaklandığı yönündedir.¹³

Üretiminden, hücre cevabı özelliklerine kadar olan cevapsızlık geniş bir araştırmacı grubunun ilgisini çekme-

ye devam etmektedir. Aydınlanan her noktanın, yaşlılarda gelişen kalp yetmezliğinin teşhis ve tedavisini iyileştirecek önemli ipuçları taşıdığı gerçektir.

HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLER

Yukarıda anlatılan yapısal değişimlerin muhatabı myositlerdir. Değişen koşulların hücre içinde de değişiklikler yaratması kaçınılmazdır. Yaşlanmayla beraber birçok biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler yapısal değişimlere eşlik ederler.

1-) Kalsiyum Pompası: Sitolitik kalsiyum geçişinde bir gecikme olmaktadır. Bunun sonucu olarak sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyum myofibrillere daha geç bağlanmakta, diastole geçerken de sarkoplazmik retikuluma daha geç dönmektedir. Kontraksiyon ve relaksasyon aşamalarında ardı ardına gelen bir gecikme ortaya çıkar. Patolojik sürecin neden meydana geldiği aydınlatılması gereken bir konudur. Nispeten güçlü bir hipoteze göre sarkoplazmik retikulumda ve miyofibrillerde kalsiyum pompa proteinlerinin gençlerdeki aktivasyonunun bir sonucu olarak azalması bu durumu yaratmaktadır.¹⁸ Relaksasyonun tam sağlanamamasından dolayı sol ventrikül end-diastolik basınç yüksekliği meydana gelir.

Kalsiyumun gecikmiş bağlanmasından kaynaklanan ikinci anormal bir durum ise aritmidir. Spontan kalsiyum osilasyonları her yaşta ve durumda görülebilir. Ancak yaşlı myositler osilasyonlara daha yatkındır ve fibrilasyon eşiği daha düşüktür.¹⁹ Altında yatan hadise henüz aydınlatılamamıştır.

2-) Aksiyon Potansiyeli: Aksiyon potansiyeli yaşla birlikte uzamaktadır. Aksiyon potansiyelinde yer alan proteinlerin hem aktivitesinde hem de sayısındaki düşüş, bu uzamaya neden olmaktadır. Uzamanın doğal sonucu kalsiyum geçişi artmakta daha uzun bir kontraksiyon süreci meydana gelmektedir. Uzamış aksiyon potansiyeli sarkoplazmik retikulumda ve miyofibrillerde yer alan kalsiyum pompa proteinlerinin azaldığı bir durumda miyosit için bir avantaj doğurur. Böylece miyosit membranı daha uzun süre açık kalacak ve daha çok kalsiyum hücre içine girecektir ve kontraksiyon için ortamda daha çok kalsiyum bulunacaktır. Yavaş kalp hızlarında bu bir avantajdır ancak, kalp hızının yükselmesi gerektiği durumlarda bu avantaj dezavantaja dönüşecektir. Kalp hızı limitleri düşecek ve efor kapasitesinde azalma olacaktır.²⁰

3-) Kontraktıl proteinler: Aktin ve miyozinin kontraksiyon esnasında oluşturduğu çapraz köprülerde de değişim olmaktadır. Çapraz köprünün miyozin ağır zin-

ciri bu değişiklikten etkilenen en önemli komponentidir. Miyozin ağır zinciri, alfa ve beta alt zincirlerinden oluşur. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, alfa miyozin ağır zincirinin yaşla birlikte azaldığını, beta ağır zincirinin ise arttığını göstermiştir. Net sonuç kontraksiyon hızının azalmasıdır. Ağır zincir komponentindeki değişikliklerinin sorumlusu ilgili genin transkripsiyonu ile ilgilidir. Fötal dolaşım dönemindeki seviyeye döndüğü gösterilmiştir.²¹ Kontraksiyon hızının azalması daha az enerji gerektiren bir durum olduğu için, yaşlı miyozitlerde hücre lehine gelişen bir kompanzasyon mekanizmasıdır.

4-) Serbest Radikal Hasarı: Miyozitte serbest radikal üretimi çoğunlukla mitokondride ve hücre membranında gerçekleşir. Mitokondrinin yaşlanması ile birlikte daha fazla serbest radikal üretimi meydana gelmektedir. Serbest radikal üretiminin artması oksidatif fosforilasyonun azalması ve iskemik hasara karşı mitokondrinin yeterli çalışmaması ile açıklanmaktadır.²²

5-) Apoptozis: Programlanmış hücre ölümü yaşlandıkça artan bir prosedürdür. Yaşlı ratlarda yapılan bir çalışmada apoptozisi indükleyen mitokondrial bir protein olan sitokrom c seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²³ Ayrıca kardiyak gerilme olarak tarif edilen ayrı bir mekanizmanın ortaya çıkmasıyla salınan büyüme hormonunun da apoptozisi indüklediği düşünülmüştür. Miyositler birbirlerine çok sıkı şekilde yapışan hücrelerdir. Herhangi bir miyositin ölümü durumunda komşu miyosit gerilir ve boşluğu kapamaya çalışır. Miyosit gerildikçe büyüme hormonu, noradrenalin ve anjiyotensin gibi hormonlar salgılamaya başlar. Bu hormonların da apoptozis üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.²³

6-) Nitrik Oksit: Kritik zamanlarda nitrik oksidin de ventrikülün kontraksiyonunda rol oynadığı kanıtlanmıştır. Sitolozde nitrik oksit sentaz enziminin arttığı, bu enzim aktivasyonu sarkoplazmik retikulumda kalsiyumun daha kolay serbestleştiği sonucuna varılmıştır. Yaşlı hücrelerde bu enzimin aktivitesinde azalma vardır.²⁴

Nitrik oksit arteriyel sistem üzerinde vazodilatör etkilidir. Yaşlanmayla birlikte endotel üzerinden salınan bu mediyatörün azalması da arter duvarının elastikiyetini azalttığı ve damar duvarının kalınlaştığı bilinmektedir.²⁵ Bu bilgi hipertansiyon mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

ARTERLER VE YAŞLILIK

“Bir adam arterlerinin yaşı kadar yaşlıdır” sözü günümüzden yaklaşık 400 yıl önce söylenmesine rağmen tam

anlamıyla gerçeği yansıtmaktadır. Çünkü yaşlandıkça karşımıza çıkan hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıklar, bu hastaların sağkalım sürelerini büyük ölçüde belirlemede, uygun tedavi yaklaşımlarıyla hastalıkların kontrol altına alınması yüz güldürücü sonuçlara yol açmaktadır. Bazı organik ve genetik özellikler dışında sebebi açıklanamayan dolaşım hastalıkları dışında yaşlanmanın doğası gereği kalpte olduğu gibi dolaşım sisteminde de bariz değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin sonunda ortaya çıkan tablo arter duvarının impedansının azalmasıdır.

1-) Baroreseptör cevap: Karotisler etrafında yer alan baroreseptörler de kalpteki ileti sistemine benzer şekilde fibrozis ve yağ hücresi birikiminden dolayı cevapsızlık meydana gelmektedir. Etkilere karşı gelişmesi beklenen kalp hızı varyasyonları da bu durumdan olumsuz olarak etkilenmektedir.²⁶

2-) Pulsatil Akıma Direnci: Büyük arterlerin direnci yaşla birlikte arttıkça diastolik kan basıncı düşmektedir. Nabız basıncındaki 60 mmHg’den büyük bir düşüş, arter duvarındaki hasarın ciddi olduğunu gösteren bir parametredir. Ayrıca bu fark, inme ve koroner sendromlar için bir risk faktörüdür.²⁷ Aort kapağını ve direk olarak aortayı ilgilendiren patolojilerin de (Aort yetmezliği, aort anevrizması vb.) etyolojilerinde direk rol oynadığı bilinmektedir.²⁸

3-) Arterioller ve anjiyogenez: Periferik vasküler rezistans regülasyonu çoğunlukla arterioller tarafından sağlanır. Arterioller de gözlenen elastikiyet kaybı ve azalmış nitrik oksit salınımı hipertansiyon olmaksızın da periferik vasküler rezistansı belirli bir limite kadar etkileyebilmektedir. Ancak hipertansiyonun ileri yaşlardaki insanlara çoğunlukla eşlik etmesi, periferik vasküler rezistansı daha hızlı ve daha kolay etkileyebilen bir parametre haline getirmektedir.²⁹

Yaşla birlikte, mediada yer alan bazı düz kas hücrelerinin kaybı görülür. Geriye kalan hücreler büyüyerek boşlukların yerini alırlar. Bu büyüme sonrasında, media tabakasında elastin ile kollajen seviyeleri arasındaki dengeyi bozan, matriks proteinlerinin üretiminde anormal artış izlenir. Kollajen üretiminin artması, glukoz moleküllerinin bu yapıya bağlanmasına neden olur ve artmış glikasyon son ürünleri (AGES) adı verilen çapraz bağların ortaya çıkmasına, mediada kahverengi renk değişikliğine ve elastikiyetinin azalmasına neden olur. Elastin ise kalsiyum yüküne maruz kalır, gerginleşir ve rüptüre olarak yine elastikiyet kaybı yaratır.³⁰

Matriks metaloproteaz 2 (MMP2), anjiyotensin II ile aktive edilen bir enzimdir. Bir çok fonksiyonu bilinmemekle beraber intimayla media arasındaki bazal membranı destrükte eden özellikleri gösterilebilmiştir. MMP2 anjiyotensin II birlikteliği ayrıca, transformin, trombosit kökenli ya da vasküler endotelial büyüme faktörleri gibi diğer büyüme faktörlerinin aktivasyonunda da rol alırlar. Transforming büyüme faktörü, kollajen üretimini ve hücre büyümesini stimüle ederek fibröz dokuların gelişmesine ve intimanın kalınlaşmasına neden olur. Trombosit kökenli ve vasküler endotelial kökenli büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçünü indükler. Bu olay, anjiyogenez arttıran bir süreçtir. Daha küçük arterlerde, yaşlanmayla birlikte bu iki büyüme faktörünün seviyesinde bir düşüş izlenir. Kısaca endotelden neoanjiyogenez için gerekli büyüme faktörlerinin üretiminde azalma olur.^{31,32} Tüm bunlara ek olarak endotelial progenitör hücrelerde de yaşla ilgili olan bir azalma izlenmektedir. Endotelial progenitör hücreler, endotelial hücrelere dönüşerek yeni damar oluşumunu ya da hasarlı olanların tamirini gerçekleştirir. Progenitör hücreler azaldıkça anjiyogenezin daha az gerçekleştiği barizdir.³² Gen veya kök hücre çalışmaları, anjiyogenezin bu özellikleri kullanılarak tedavi yöntemi haline getirilmeye çalışılmaktadır. Ancak güvenliği ve etkinliği hala tartışmalı bir konudur.

4-) Nitrik oksit: Yaşlanan endotelial hücrelerde nitrik oksit üretimi azalmaktadır. L-arjinin ve nitrik oksit sentaz enzimi bu azalmadan sorumlu gözükmektedir. Ek olarak, kalp hastalıklarında ortaya çıkan veya yüksek riskli grupta daha yüksek seviyelerde seyrettiği bilinen asimetrik dimetilarginin (ADMA) adlı değişime uğramış bir amino asit, L-arjinden nitrik oksit üretimini bloke eder.

Yeterli miktarda nitrik oksit üretimi gerçekleşse bile, oksijen serbest radikalleri nitrik oksiti ortamda tüketmektedir. Bu gerçekler nedeniyle bazı araştırmacılar, endotelial nitrik oksit seviyelerindeki bu düşüklüğün,

arteriyal yaşlanmanın, aterosklerozun ve hipertansiyonun erken bulgusu olduğunu düşünmektedirler.³³

Yaşlılıkla birlikte anjiyotensin II'nin seviyelerinde bir artış izlenmektedir. Anjiyotensin II, nitrik oksit üretimini azaltan, serbest radikal üretimini de arttıran, dolayısıyla damar inflamasyonunda rol oynayan özellikleriyle dikkati çekmektedir. Kan basıncı üzerine olan etkileri iyi bilinen bir faktördür. Serbest radikallerin intimadaki endotelial hücrelerin ve mediadaki düz kas hücrelerinin membranlarına ve DNA'larına da saldırıldığı bilinmektedir. Bu durum apoptozise neden olur ve ateroskleroz gelişiminde rol oynar.³³

SONUÇ

Modern tedavi yöntemleri ve teknikleriyle tüm dünyada ortalama ömür yükselmiştir ve yükselmeye devam edecektir. Ancak artan ortalama yaşla birlikte, ortaya çıkan hastalıklar değişmemekte, hatta daha karmaşık bir hale gelmektedir. Tüm organların ve sistemlerin içinde yer aldığı patolojik süreçler, yaşlılarda hayat kalitesini düşüren önemli bir faktör haline gelmiştir. 65 yaş üzerindeki insanların, tedavi süreleri ve dolayısıyla masrafları daha genç hastalarinkine karşılaştırıldığında 3 kata kadar çıkmaktadır.

70 yaş ve üzeri hastalarda mortalite sebepleri arasında (mahşerin üç atlısı), kalp hastalıkları, kanser ve serebrovasküler hastalık başı çekmektedir. Bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisi ayrı bir başlık altında incelenmesi gereken derin bir konudur.

Bu yaş grubu hastalarda özellikle kalp hastalıklarının etyolojileri araştırılırken, yaşlanmanın normal değişkenlerinin iyi anlaşılması, bizi oldukça aydınlatıcı sonuçlara götürmekle kalmayıp tedavi stratejilerinin modifikasyonuna ya da yeni tedavi seçeneklerini geliştirmemize zorlayacaktır. Günümüz anlayışında ulaşmamız gereken hedef, kaçınılmaz olan yaşlanmanın başarılı bir şekilde idamesinden ibarettir. Hastalıktan ve sakatlıktan koruma, hayata bağlanma, yüksek bilişsel ve fiziki durumun sağlanması bu başarının en önemli anahtarlarıdır.

KAYNAKLAR

- Short KR, Nair KS. Mechanisms of sarcopenia of aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22(5 Suppl):95-105.
- Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr, Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60: 513-6.
- Hoshida S, Kario K, Shimada K. Ischemic nephropathy in an elderly patient. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:133-5.
- Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S116-25.

5. Anversa P, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B. Myocyte growth and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:91-105.
6. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346-54.
7. Lakatta EG, Sollott SJ. The "heartbreak" of older age. *Mol Interv* 2002;2:431-46.
8. Schulman SP, Lakatta EG, Fleg JL, Lakatta L, Becker LC, Gerstenblith G. Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. *Am J Physiol* 1992;263(6 Pt 2):H1932-8.
9. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroot RC, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001;104:1464-70.
10. Anversa P, Sussman MA, Bolli R. Molecular genetic advances in cardiovascular medicine: focus on the myocyte. *Circulation* 2004;109:2832-8.
11. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* 1977;56:273-8.
12. Pan NH, Tsao HM, Chang NC, Chen YJ, Chen SA. Aging dilates atrium and pulmonary veins: implications for the genesis of atrial fibrillation. *Chest* 2008;133:190-6.
13. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:427-34.
14. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984;69:203-13.
15. Regalson W, Colman C. *The Super-Hormone Promise: Nature's Antidote to Aging*. 1st ed. New York: Simon & Schuster; 1997. p.7.
16. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993;73:413-67.
17. Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 2002;7:29-49.
18. Inesi G, Wade R, Rogers T. The sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ pump: inhibition by thapsigargin and enhancement by adenovirus-mediated gene transfer. *Ann N Y Acad Sci* 1998;853:195-206.
19. Tate CA, Taffet GE, Hudson EK, Blaylock SL, McBride RP, Michael LH. Enhanced calcium uptake of cardiac sarcoplasmic reticulum in exercise-trained old rats. *Am J Physiol* 1990;258(2 Pt 2):H431-5.
20. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-7.
21. Long X, Boluyt MO, O'Neill L, Zheng JS, Wu G, Nitta YK, et al. Myocardial retinoid X receptor, thyroid hormone receptor, and myosin heavy chain gene expression in the rat during adult aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:B23-7.
22. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Cytochrome c release from mitochondria in the aging heart: a possible mechanism for apoptosis with age. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(2):R423-30.
23. Neuss M, Crow MT, Chesley A, Lakatta EG. Apoptosis in cardiac disease--what is it--how does it occur. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:507-23.
24. Petroff MG, Kim SH, Pepe S, Dessy C, Marbán E, Balligand JL, et al. Endogenous nitric oxide mechanisms mediate the stretch dependence of Ca²⁺ release in cardiomyocytes. *Nat Cell Biol* 2001;3:867-73.
25. Guazzi M. Sildenafil and phosphodiesterase-5 inhibitors for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:110-4.
26. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634-9.
27. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673-80.
28. Sutton ET, Hellermann GR, Thomas T. beta-amyloid-induced endothelial necrosis and inhibition of nitric oxide production. *Exp Cell Res* 1997;230:368-76.
29. Csiszar A, Ungvari Z, Edwards JG, Kaminski P, Wolin MS, Koller A, et al. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function. *Circ Res* 2002;90:1159-66.
30. Lassègue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R277-97.
31. Edelberg JM, Lee SH, Kaur M, Tang L, Feirt NM, McCabe S, et al. Platelet-derived growth factor-AB limits the extent of myocardial infarction in a rat model: feasibility of restoring impaired angiogenic capacity in the aging heart. *Circulation* 2002;105:608-13.
32. Edelberg JM, Reed MJ. Aging and angiogenesis. *Front Biosci* 2003;8:s1199-209.
33. Wang M, Takagi G, Asai K, Resuello RG, Natividad FF, Vatner DE, et al. Aging increases aortic MMP-2 activity and angiotensin II in nonhuman primates. *Hypertension* 2003;41:1308-16.