

## Yaşlılık ve kardiyovasküler yaşlanma nedir?

### What is aging and cardiovascular aging?

Dr. Z. Lale Koldaş

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Özet**– Yaşlılık kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olup organların ve damar sisteminin ilerleyici fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 65 yaş ve üzeri kişileri yaşlı olarak tanımlamaktadır. Yaşlılar Dünya nüfusunun %8.5'ini (617 milyon) oluşturmaktadır, bu oranın 2050 yılında %17'ye sıçrayacağı ve yaşlı kişi sayısının 1.6 milyara ulaşacağı öngörülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde 65 yaş üstü nüfus son beş yılda %17.1 artarak 2016 yılında toplam nüfus içindeki oranı %8.3'e yükselmiş ve 6 milyon 651 bin 503 kişiye ulaşmıştır. 2050 yılında bu oranın %20.8'e ulaşacağı öngörülmektedir. Kardiyovasküler yaşlanma denince sol ventrikül dinamiğinde, aortanın elastikiyetinde, mitokondriyal ve hücresele düzeyde ise endotel ve damar düz kas hücrelerinde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişimler anlaşılır. Bunların bilinmesi yaşlanan popülasyon için gelecekte endotelial disfonksiyon ve mitokondriyal oksidatif stres yanısıra kromatin remodeling ve genomik instabilitenin düzenlenmesi ayrıca vasküler onarımı desteklemek için otolog kemik iliği kökenli kök hücre transplantasyonu gibi yeni koruyucu ve tedavi edici seçeneklerinin gelişmesi açısından önemlidir.

**Summary**– Aging is one of the main risk factors for cardiovascular disease (CVD) and results in a progressive functional decline of organs and the vasculature. According to WHO data today, 8.5 percent of people worldwide (617 million) are aged 65 and over, this percentage is projected to jump to nearly 17 percent of the world's population by 2050 (1.6 billion). Turkey's 65-and-over population rise over the last 5 years about 17,1% and it is estimated that the percentage of this elderly population will rise from 8.5% (2016 data) to 20,8% in the year 2050. With aging the LV dynamics changes, afterload and myocardial oxygen consumption increase coronary perfusion decrease and the aorta stiffens due to increased collagen and reduced elastine level leading to a high systolic and low diastolic blood pressure and increased pulse wave velocity. At the cellular and mitochondrial level endothelial and vascular smooth muscle cells (VSMC) have key structural and functional alterations that promote cardiovascular disease (CVD) and is defined as cardiovascular aging. To understand these changes is important for targeting new preventive and therapeutic strategies such as control endothelial dysfunction, mitochondrial oxidative stress, chromatin remodeling, genomic instability and vascular repair modalities including bone marrow-derived stem cell transplantation in the aging population.

Yaşlılık kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olup organların ve damar sisteminin ilerleyici fonksiyon kaybı ile karakterizedir.<sup>[1,2]</sup> Yaşlılık sözlük anlamı olarak yaşlı olma, artmış yaşın etkilerini gösterme halidir ve yaşamın özel bir bölümünü tanımlamak için kullanılmaktadır. Yaşlanma ise yaşın artması anlamına gelir ve canlının zaman içerisinde aldığı ve ölümle sona eren mesafedir. Canlılar için biyolojik işlevler yönünden yaşlılık erişkin konuma ulaştıktan sonra üreme döneminin ardından başlayıp ölüme kadar geçen zaman dilimindeki değişim ve dönüşüm sürecidir. Bu değişimlerin en önemlisi mortalite artışıyla sonuçlanan başta kardiyovasküler sistem olmak üzere organların ve damar sisteminin hücresele düzeyden başlayıp kliniğe yansıyan yaşlanmasıdır.

#### Yaşlılık Tanımı

Yaşlılık yaşam sürecinin çocukluk, erişkinlik gibi doğal ve zorunlu bir çağdır. İnsanın doğumu ile başla-

yan yaşam sürecinde ölümden önce yaşanan ve kişinin gerek fiziksel gerekse zihinsel yönden, bağımsızlıktan bağımlılığa geçtiği, organizmanın molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde, zamanın ilerlemesiyle ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüdür.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 65 yaş ve üzeri kişileri yaşlı, 85 yaş ve üzerini ise çok yaşlı olarak tanımlamaktadır. Gerontolojistler ise yaşlılığı 65–74 yaş arası genç yaşlılık, 75-84 yaş arasını orta yaşlılık ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) devri olarak sınıflamışlardır.<sup>[3]</sup>

Yaşlılık kronolojik yaşlanma yanısıra biyolojik, psikolojik ve sosyal yaşlanma açısından da değerlendirilmelidir. Kronolojik yaşlanmanın temel ölçüsü kişinin takvim yaşı iken biyolojik yaşlanmanın temel ölçü birimi kişinin damar yaşı yani kardiyovasküler yaşlanmasıdır.

### Yaşlılık Epidemiyolojisi

Tüm dünyada doğum oranındaki düşüşle birlikte yaşam standartlarının iyileşmesi, tanı ve tedavi stratejilerinin yaygınlaşmasına bağlı olarak insan ömrünün uzadığı ve yaşlı nüfusun giderek arttığı görülmektedir. Günümüzde Dünya nüfusunun %8.5'ini (617 milyon) 65 yaş üstü yaşlı popülasyonu oluşturmaktadır. "An Aging World: 2015" raporunun tahminlerine göre bu oranın 2050 yılında %17'ye sıçrayacağı ve yaşlı kişi sayısının 1.6 milyara ulaşacağı öngörülmektedir.<sup>[4]</sup> ABD de 65 yaş üstü popülasyonunun önümüzdeki 3 dekatta ortalama iki kat artacağı ve 2050 yılında 48 milyondan 88 milyon kişiye yükseleceği tahmin edilmektedir.

Ülkemiz de yaşlanma sürecinin hızlı olduğu gelişmekte olan ülkeler arasındadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde 65 yaş üstü nüfus 2012 yılında 5 milyon 682 bin 3 kişi iken son beş yılda %17.1 artarak 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişiye ulaşmıştır. %43.9'unu erkek, %56.1'ini kadınların oluşturduğu yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı da bu beş yıl içinde %7.5'den %8.3'e yükselmiştir. Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranımızın 2023 yılında %10.2'ye, 2050 yılında %20.8'e, 2075 yılında ise %27.7'ye yükseleceği tahmin edilmektedir. Bu veriler 21. yüzyılın özellikle ikinci yarısının tüm Dünya'daki beklentilere paralel olarak Türkiye'de de "yaşlı yüzyıl" olacağını göstermektedir.

En yüksek yaşlı nüfus oranına sahip ilk üç ülke sırasıyla Monako (%30.4), Japonya (%26.6) ve Almanya (%21.5) olup Türkiye bu sıralamada 167 ülke arasında 66. sırada yer almaktadır.<sup>[5]</sup>

### Kardiyovasküler Yaşlanma

Yaşlılık kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olup yaşlılıkla beraber organlarda ve damar sisteminde meydana gelen ilerleyici yapısal ve fonksiyonel değişiklikler KVH gelişme riskini artırmaktadır.<sup>[2]</sup> Yaşlanma ile birlikte artan kollagen ve azalan elastin içeriği nedeniyle damarlar ve özellikle aorta elastikiyetini kaybeder ve aortada sertleşme meydana gelir. Artan büyüme faktörü aktivitesi (TGF-beta) damar duvarında kollagen birikimini kolaylaştırırken, MMP-9 ve MMP-12 gibi matriks metalloproteinazları (MMP) yanısıra sisten proteinazlar Katepsin S, K, L ve inflammatuar hücrelerden salgılanan serin proteinaz nötrofil elastazın aşırı ekspresyonu elastinin azalmasına neden olur.

Bu değişiklikler aortanın esnekliğini yitirmesine, sistolik kan basıncının (SKB) artması, diastolik kan basıncının (DKB) düşmesine ve nabız basıncının artmasına neden olur. DKB'daki düşme koroner perfüzyonu olumsuz etkileyerek miyokard iskemisini tetikler. Bir yandan artan SKB ve ard yük, diğer yandan zaman içinde geli-

şen sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle sol ventrikülün oksijen gereksinimi artar, oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki denge bozulur ve ciddi miyokard iskemisi meydana gelir. TNF-beta, anjiyotensin II (Ang II) ve aldosteron gibi mediyatörler de hipertrofi ve fibrosis oluşumuna katkı sağlar. Yaşla birlikte koroner aterosklerozun da arttığı göz önüne alındığında miyokard oksijen sunumu ile tüketimi arasında klinik açıdan önemli bir dengesizliğin söz konusu olduğu görülmektedir. Bu iskemik potansiyel EF'si korunmuş ya da düşük EF'li kalp yetersizliği gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Yaşlanmanın kardiyovasküler sistemi yapısal ve fonksiyonel olarak nasıl etkilediğinin bilinmesi, yaşlı hastalarda artan KVH gelişme riskini önleme ya da azaltma olanağı sağlayabilecektir. Koroner arter hastalığı yaşlılar arasında ABD ve Avrupa'da en sık ölüm nedeni olup yaş ile sıkı bir korelasyon göstermektedir.<sup>[6]</sup> Artan KVH ayrıca yaşlılarda kırılabilirlik dediğimiz stres faktörlerine karşı aşırı bir savunmasızlık hali ile de yakın ilişki göstermektedir.<sup>[7]</sup>

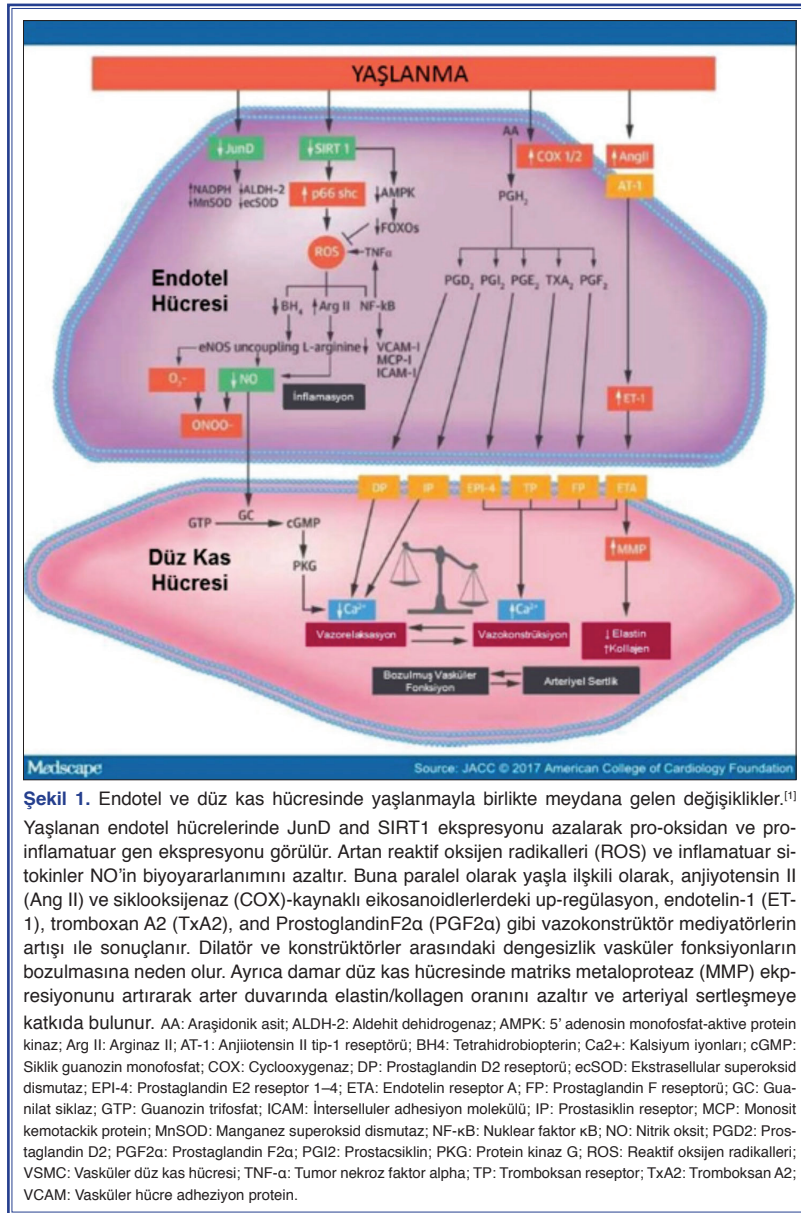
### Vasküler Yaşlanma

Yakın zamanda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda KVH gelişimini artıran, yaşlanmaya eşlik eden arterlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin 2 ana başlıkta toplanabileceği bildirilmektedir. Bunların biri yaygın endotelial disfonksiyon diğeri ise santral arteriyel sertliktir. Endotelial disfonksiyon, azalmış vazodilatör ve antitrombotik cevap yanısıra artmış oksidatif stres ve inflammatuar sitokinler ile karakterize olup ateroskleroz, tromboz ve koroner arter hastalığına predispozisyon yaratması açısından önemlidir. Çalışmalar anahtar mediyatör rolündeki vazodilatör ve anti-aterojen etkili nitrik oksit (NO) yaşlanmaya bağlı biyo-yararlanımının azaldığını göstermiştir. Bu durum ya NO sentezinin azalması ya da yıkımının artmasıyla oluşmaktadır.<sup>[8,9]</sup> Vazokonstriktör tonusunun artması yaşlanmaya ilişkili endotelial disfonksiyonda önemli rol oynamaktadır. Endotelin, siklooksijenaz (COX) kaynaklı eikosanoidler, prostoglandin H2, Tromboxan A2, ProstoglandinF2α düzeyleri yaşla artar.

Şekil 1'de endotel ve düz kas hücresinde yaşlanmayla birlikte hücresel düzeyde meydana gelen değişiklikler şematize edilmiştir.<sup>[1]</sup>

Kardiyovasküler yaşlanmanın moleküler düzeydeki başlıca göstergeleri hücresel yaşlanma, genomik instabilite, epigenetik değişiklikler, kromatin modifikasyonu ve mitokondriyal oksidatif stresdir (Şekil 2).<sup>[1]</sup>

Kardiyovasküler yaşlanmada artan oksidatif stres ve inflamasyonun etkili olduğu bilinmesine ve son 2 dekatta bu konuda koruyucu ve tedavi edici etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen Vitamin E, beta-karoten gibi genel antioksidan tedavi ve TNF-alfa

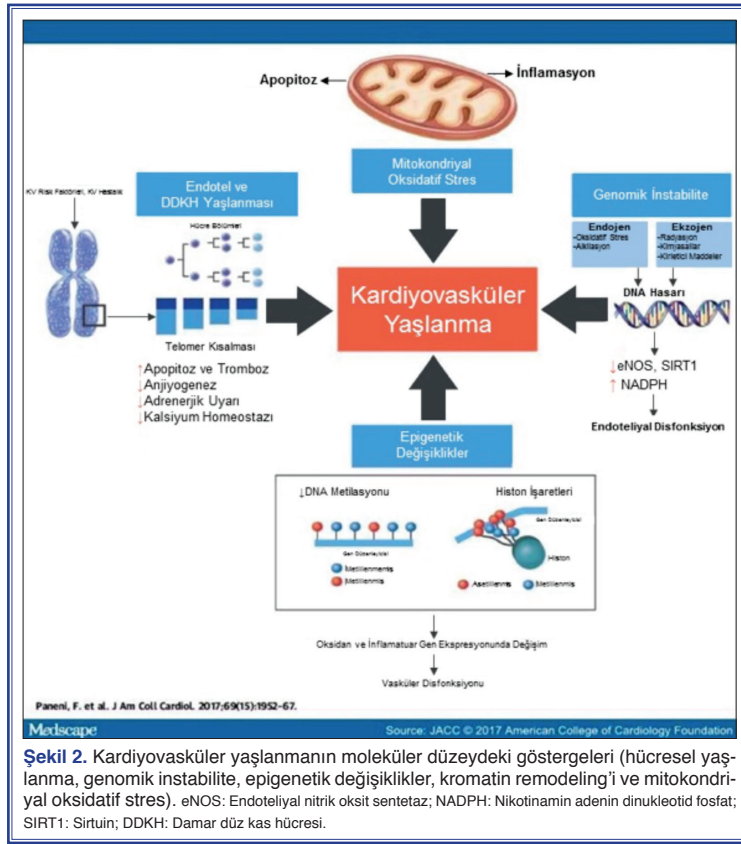


**Şekil 1.** Endotel ve düz kas hücrelerinde yaşlanmayla birlikte meydana gelen değişiklikler.<sup>[1]</sup> Yaşlanan endotel hücrelerinde JunD and SIRT1 ekspresyonu azalarak pro-oksidan ve pro-inflamatuar gen ekspresyonu görülür. Artan reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve inflammatuar sitokinler NO'ın biyoyararlanımını azaltır. Buna paralel olarak yaşla ilişkili olarak, anjiyotensin II (Ang II) ve siklooksijenaz (COX)-kaynaklı eikosanoidlerindeki up-regülasyon, endotelin-1 (ET-1), tromboxan A2 (TxA2), and Prostaglandin F2α (PGF2α) gibi vazokonstriktör mediyatörlerin artışı ile sonuçlanır. Dilatör ve konstrüktörler arasındaki dengesizlik vasküler fonksiyonların bozulmasına neden olur. Ayrıca damar düz kas hücrelerinde matriks metaloproteaz (MMP) ekspresyonunu artırarak arter duvarında elastin/kollagen oranını azaltır ve arteriyel sertleşmeye katkıda bulunur. AA: Araşidonic asit; ALDH-2: Aldehid dehidrogenaz; AMPK: 5' adenosin monofosfat-aktive protein kinaz; Arg II: Arginaz II; AT-1: Anjiyotensin II tip-1 reseptörü; BH4: Tetrahidrobiopterin; Ca2+: Kalsiyum iyonları; cGMP: Siklik guanozin monofosfat; COX: Cyclooxygenaz; DP: Prostaglandin D2 reseptörü; ecSOD: Ekstrasellüler superoksit dismutaz; EPI-4: Prostaglandin E2 reseptör 1-4; ETA: Endotelin reseptör A; FP: Prostaglandin F reseptörü; GC: Guanilat siklaz; GTP: Guanozin trifosfat; ICAM: İntersellüler adhezyon molekülü; IP: Prostaglandin reseptör; MCP: Monosit kemotaktik protein; MnSOD: Manganez superoksit dismutaz; NF-κB: Nükleer faktör κB; NO: Nitrik oksit; PGD2: Prostaglandin D2; PGF2α: Prostaglandin F2α; PGI2: Prostaciklin; PKG: Protein kinaz G; ROS: Reaktif oksijen radikalleri; VSMC: Vasküler düz kas hücresi; TNF-α: Tumor nekroz faktör alpha; TP: Tromboksan reseptör; TxA2: Tromboksan A2; VCAM: Vasküler hücre adhezyon protein.

gibi anti-inflamatuar tedavi seçeneklerinin hem yüksek KV riskli hastalarda hemde asemptomatik kişilerde etkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>[10,11]</sup> Bu hayal kırıklığı ile sonuçlanan çalışmalardan sonra spesifik oksijen radikallerini hedef alan ve/yada endojen antioksidanları artıran klinik ve preklinik aşamadaki tedavi seçenekleri ümit vadetmektedir. Ayrıca KVH'ları azaltmaya yönelik selektif anti-inflamatuar ajanların geliştirilmesi ve özellikle p66Shc, JunD, and SIRT1 gibi moleküler hedeflerin belirlenmesi yeni tedavi stratejilerinin gelişmesini sağlayacak gibi görünmektedir. Nitekim SIRT1 aktivatörü SRT2104 ile ilgili klinik çalışma devam etmektedir.<sup>[12]</sup> SIRT1 aktivasyonunun aynı zamanda DNA hasarını önlediği gösterilmiştir.<sup>[13,14]</sup> Yaşam tarzı değişikliklerinden ise özellikle kalori kısıtlamasının, düzenli ve kişinin

dayanıklılığını artıran egzersiz yapılmasının vasküler yaşlanmanın işaretlerini geciktirdiğini, bunu SIRT1 düzeylerini, PGC-1α-bağımlı mitokondriyal biogenez ve eNOS fonksiyonlarını artırarak gerçekleştirdikleri bildirilmektedir.<sup>[15]</sup>

Diğer yandan protein yapısında sirküle eden bir hormon fonksiyonu gören ve hücre içinde insülin ve insülin-benzer büyüme faktörünü baskılayan Klotho önemli bir anti-ageing gen olarak ortaya çıkmış ve aşırı ekspresyonunun KVH riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> KVH olanların kemik iliği hücrelerinde kromozomal kopmalar ve mitokondriyal DNA hasarı tespit edilmiştir. Genomik yapıyı bozup DNA hasarı oluşturan oksidatif stres gibi endojen nedenler yanısıra radyasyon, kimyasallar ve çevre kirliliğine yol açan ekzojen etmenler, DNA me-



tilasyonu, oksidan ve inflamatuvar genlerin değişen ekspresyonu ile epigenetik değişiklikler, hüresel yaşlanma ve mitokondriyal oksidatif strese ek olarak kardiyovasküler yaşlanmaya katkıda bulunan etmenlerdir (Şekil 2).

Sonuç olarak, tüm dünyada yaşlanan toplumdaki en önemli mortalite nedenlerinden biri olan kardiyovasküler yaşlanmanın klinik ve moleküler düzeyde anlaşılması gelecekte endotelial disfonksiyon ve mitokondriyal oksidatif stres yanısıra kromatin remodeling ve genomik instabilitenin düzenlenmesi ayrıca vasküler onarımı desteklemek için otolog kemik iliği kökenli kök hücre transplantasyonu gibi yeni koruyucu ve tedavi edici seçeneklerinin gelişmesi açısından önemlidir.

### Kaynaklar

- Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1952–67.
- North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097–108.
- Beğler T, Yavuzer H. Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim* 2012;25:1–3.
- He W, Goodkind D, Kowal P. An Aging World: 2015 Census Bureau. Available at: <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/.../p95-16-1.pdf>. Accessed Aug 7, 2017.
- TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar 2016. TÜİK Haber Bülteni 2017:24644.
- Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur*

*Heart J* 2015;36:3392–403.

- Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1616–21.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38:274–9.
- Donato AJ, Gano LB, Eskurza I, Silver AE, Gates PE, Jablonski K, et al. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H425–32.
- Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:1715–20.
- Jarski RW, Hightower KR, Dangovian MI. Vitamin E supplementation, cardiovascular events, and cancer. *JAMA* 2005;294:425–6.
- Venkatasubramanian S, Noh RM, Daga S, Langrish JP, Joshi NV, Mills NL, et al. Cardiovascular effects of a novel SIRT1 activator, SRT2104, in otherwise healthy cigarette smokers. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000042.
- Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J* 2015;36:3404–12.
- Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004;303:2011–5.
- Ungvari Z, Parrado-Fernandez C, Csizsar A, de Cabo R. Mechanisms underlying caloric restriction and lifespan regulation: implications for vascular aging. *Circ Res* 2008;102:519–28.
- Martín-Núñez E, Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Implications of Klotho in vascular health and disease. *World J Cardiol* 2014;6:1262–9.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyovasküler yaşlanma; yaşlı hasta; yaşlılık.

**Keywords:** Cardiovascular aging; elderly patient; aging.