

İleri yaşta kardiyovasküler fizyolojide değişiklikler

Changes in cardiovascular physiology in the elderly

Dr. Filiz Özerkan Çakan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet– Yaşlanma periyodu kardiyovasküler sistemin değişik stimuluslara verdiği yanıtlarda önemli değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler sadece kardiyak arteryel ve vasküler direncin modülasyonunda rol oynayan arteriyel sistemde değil, düşük dirençli kapasitan venöz sistem ve kalpte de gelişir. Bu derlemede yaşlanmanın kardiyovasküler morfolojik, fonksiyonel, elektriksel sistem ve vasküler fonksiyonlardaki etkileri aktarılmıştır.

Yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler sistemde değişiklikler olmaktadır. Kardiyovasküler sistemin yaşlanması kalp, koroner arter ve diğer tüm damarlardaki değişimi kapsamaktadır. Değişim ilk dekatlarda başlayıp yıllar içinde artarak devam etmektedir. Kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik ve metabolik değişiklikler sonucu hem morbidite ve hem mortalitede artış görülmektedir.

Yaşlanma sürecini kişilerin fiziksel ve sosyal aktiviteleri etkiler. Günümüzde orta ve ileri yaş sınırı kesin olmamakla birlikte ABD ve İngiltere’de 65 yaş, ileri yaş sınırı olarak kabul edilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de nüfus hızla yaşlanmaktadır. İki bin on üç yılda yaşlı nüfusumuzun toplam nüfus içindeki oranı %7.7 iken 2023 yılında bu oranın %10.2’ye yükselmesi beklenmektedir.

Yaşlanmaya Bağlı Kardiyak Morfolojideki Değişiklikler

Kardiyovasküler sistemde herhangi bir hastalık olmaksızın yaşın ilerlemesi ile birlikte birtakım değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmak kalpte miyofilamentlerin aktivasyonu, mitokondriyal fosforilasyonu, kalsiyum ve proteinlerin fonksiyonunu, hücre büyümesi ve rejenerasyonu, matriks içeriği ve apoptozisi etkileyerek pek çok moleküler, biyokimyasal ve fiziksel değişiklikleri beraberinde getirmektedir. Hücrenin yaşlanması ile sarkoplazmik retikulumda kalsiyum ATPaz protein konsantrasyonundaki azalma sonucu sarkoplazmik retikuluma kalsiyum alımı azalmaktadır. Deneysel çalışmalarda bu moleküler düzeydeki değişikliğin miyokardın izovolümetrik kasılmasında uzamaya neden

Summary– The ageing process is associated with important changes in the responses of the cardiovascular system. They are not limited to the arterial system, involved in the modulation of cardiac afterload and vascular resistance, but they also involve the low-resistance capacitance venous system and the heart. This review focuses on the effects of ageing on the cardiovascular morphological, functional, electrological system and vascular functions.

olduğu gösterilmiştir. 30 ile 70 yaş arasında miyositlerin %35 kadarında kayıp olduğu ve bunun en olası nedeninin yaşlanma ile birlikte kapiller yataktaki azalma olduğu düşünülmektedir. Miyosit kaybına yanıt olarak kalan hücrelerde kompensatuvar hipertrofi gelişmektedir. Yaşlanma ile miyokard kollajen formasyonunda değişiklik olmaktadır, ancak bu değişikliğin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalarda yaşlanmanın kalp morfolojisinde yaptığı etkiler konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Framingham çalışmasının subgrup analizinde sağlıklı yaşlılarda kalp kütlelerinde artış olmadığı gösterilmiş ve daha sonra yapılan çalışmalarla da bu desteklenmiştir.^[1] Aterosklerozu ve hipertansiyonu olan yaşlılarda ise kalp kütlelerinde artış dikkat çekmektedir.

Yapılan çalışmalarda hipertansiyonu ve klinik olarak kalp hastalığı olmayan hastalarda cinsiyetten bağımsız olarak M mod ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül duvar kalınlıklarında yaşla birlikte artış olduğu gösterilmiştir. Yine kalp dışı nedenlerden hastaneye yatırılan ve sol ventrikül duvar kalınlıklarında artış olmayan yaşlıların otopsilerinde miyositlerde genişleme ve sayısında azalma olduğu gösterilmiştir.^[2]

Yaşlanmaya Bağlı Kardiyak Fonksiyonlardaki Değişiklikler

Bir süreç olan yaşlanma ile kalp dokusunda görülen yapısal mikro ve makro değişiklikler kalbin fonksiyonlarındaki değişikliğe yansımaktadır. Yaşlanma ile sayıları ve yapısı değişen miyositlerin rejenerasyon yeteneği azalır ve yerini kollajen üreten fibroblastlar olarak kalp dokusunda kollajen artışına neden olur. Miyosit/kollajen oranı mi-

yositlerdeki kompensantris hipertrofi nedeniyle sabit kalmakta ya da artmaktadır. Bu değişiklikler kalbin kontraktıl fonksiyonunda değişiklik oluşturmamakla birlikte relaksasyon zamanında uzama ile sonuçlanmaktadır. Ve böylelikle kalbin diyastolik fonksiyonu (gevşemesi, kompliyansı) bozulmakta diyastolik disfonksiyon gelişmektedir.

Ekokardiyografi kardiyak yapı ve fonksiyonları değerlendirmede çok sık kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu değerlendirmek için mitral akım örneğinden yararlanılmaktadır. Akım hızları üzerinden değerlendirme yapılan spektral dopler ekokardiyografide erken diyastolik dolum (E dalgası), geç diyastolik dolum (A dalgası), ventrikül gevşeme zamanı ile birlikte doku doppler görüntülerdeki anuler hareket hızları ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. Sol ventrikül erken diyastolik dolumu yirmili yaşlardan sonra progresif olarak azalmaya başlar, miyokardiyal sertliğe ve kompliyans azalmasına bağlı olarak seksenli yaşlarda neredeyse yarı yarıya azalmıştır. Azalan erken diyastolik doluma cevap olarak geç diyastolik dolum yani atriyal kontraksiyon artmakta bu da beraberinde atriyal hipertrofiyi ve genişlemeyi getirmektedir. Framingham ve BLSA (Baltimore Longitudinal Study on Aging) çalışmalarında E/A oranının yaşlanma ile birlikte azaldığı gösterilmiştir.^[3,4]

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonunu (kasılma kuvveti, kontraksiyon gücü) ölçmede sistolik ve diyastolik volümler üzerinden hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılmakta ve diyastolik fonksiyonunun aksine sağlıklı yaşlılarda sıklıkla korunmuş bulunmaktadır. Özellikle sol ventrikülün dinlenme sırasındaki sistolik fonksiyonu yaşlanma ile etkilenmemektedir. Ancak yaşlılıkta miyokardın β -adrenerjik uyarılara olan cevabının azalmasına bağlı olarak egzersizde kardiyak debi azalmaktadır. Bu durum sağlıklı yaşlı kişilerde efor sırasında ulaşılan maksimum EF'nun ve EF rezervinin yaşla azalmasını açıklamaktadır. Egzersizle EF de beklenen artışın olamaması fiziksel kondisyonun arttırılması ile engellenebilir.^[5]

İlerleyen yaş ile:

- Ventrikül sistolik fonksiyonları korunmakta,
- Ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır.
- Bazen herhangi bir sıkıntısı olmayan sağlıklı yaşlılarda, doku yaşlanmasına bağlı mitral anuler kalsifikasyon, aort kapak dejenerasyonu ve sklerozu görülebilmektedir.

Yaşlanmaya Bağlı Vasküler Fonksiyonlardaki Değişiklikler

Yaşlanma aort ve ana arterlerde distansibilite ve elastisite kaybı ile birlikte. Büyük damarlardaki elastisite

azalması kardiyovasküler hastalık riski için güçlü bir belirleyicidir. Büyük damarlardaki yapısal değişiklikler geri dönüşümsüz olmaktadır. Son yayınlarda nitrik oksit (NO) büyük damar elastisitesinde etkinliği olduğu gösterilmiştir.^[6] NO, vasküler endotel hücrelerinde sentezlenir ve kendisi gibi vazodilatatör özellikte olan substans P, bradikinin ve asetilkolinin sentezini artırır. Sağlıklı bireylerde yaşlanma ile birlikte hem total NO salınımında hem de NO reseptörlerinin cevabında azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Benzer şekilde Endotelin-1, Renin anjiyotensin sistemi (RAS) ve sempatik aktivite vasküler tonusta önemli bir etkinliğe sahiptir. Endotelin-1 yavaş salgılanıp uzun etkili vazokonstriksiyona neden olurken katekolaminler α -adrenerjik reseptörler aracılığı ile kısa etki süreli vazokonstriksiyona neden olurlar. Endotelin-1'in yaşlanma ile aktivitesinde değişiklik olup olmadığına ilişkin insan çalışması yoktur. Sadece bir çalışmada kemirgenlerde yaşlanma ile aktivasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Yaşlıların α -adrenerjik reseptörlerin katekolaminlere verdikleri cevap gençlere göre daha azdır. Bu yanıt azlığı daha çok yaşlanma ile değişen reseptör duyarlılığı ve yapısına bağlanmaktadır. RAS ile ilgili yapılan çalışmalarda sağlıklı yaşlılarda damarların RAS'ye verdiği cevapta değişiklik olmayıp hayvan deneylerinde farklı bölgelerdeki damarlarda farklı yanıtlar olabileceği gösterilmiştir. Yaşlanma ile beta reseptörlerin sayısında ve β_1 ile β_2 reseptör oranlarında değişiklik olmamasına rağmen miyositlerin beta adrenerjik uyarısına cevabı azalmaktadır. Bunun sonucunda yaşlılarda gençlerle kıyaslandığında egzersiz ile beklenen kontraktilite, kalp hızı stroke volüm ve kardiyak output artışı oluşmamaktadır.^[7]

İlerleyen yaş ile birlikte sistolik kan basıncında (SKB) sürekli artış izlenmektedir. Bunun temel nedeni büyük arterlerdeki distansibilite ve elastisite kaybının yol açtığı damar sertleşmesidir (arterial stiffness). Yaşlanma ile birlikte büyük damarların media tabakasında interstisyel fibrozis ve kalsifikasyon artmakta, elastin lifleri yıkılmakta, kollajenin miktarı ve tipi değişmekte böylece santral arterlerde sertlik artmaktadır.^[8] Aort ve büyük arterlerin yapısındaki bu değişim damar duvarına yansıyan basınç dalgalarının şiddetini artırarak SKB ve dolayısıyla nabız basıncında artışa neden olmaktadır. Ayrıca SKB artışının kendisi de, damar sertliği ve endotel disfonksiyonunun artmasına neden olmaktadır. Yaşlanma ile birlikte baroreseptör duyarlılığında azalma olmaktadır. Baroreseptör duyarlılığındaki bu azalma sonucu kan basıncındaki azalmaya yanıt olarak kalp hızı ve toplam periferik damar direncinde olması gereken artış olamamaktadır. Bu nedenle yaşlılarda kan basıncı değişkenliği daha fazladır ve ortostatik hipotansiyon daha sık görülmektedir. Normalde sağlıklı bireylerde görülen gece kan basıncındaki fizyolojik düşüş yaşlılarda olmamakta veya daha az olmaktadır. Yaşlanma ile

Tablo 1. Yaşlanmaya bağlı damar direncinde değişiklik

Homeostatik sistem	Temel fonksiyon	Yaş bağlı değişim
L-Arginin nitrik oksit sistemi	Bazal vazodilatasyon ve akut vazodilatatör değişiklikler	Yaşlanma ile azalan cevap
katekolamin α-adrenarjik sistem	Akut vazokonstrüksiyon cevap Hızlı ve kısa süreli etki	Sağlıklı yaşlılarda noradrenalin infüzyonuna azalmış cevap
Renin anjiyotensin sistem	Subakut vazokonstrüksiyon cevap Orta süreli etki ve başlama süresi	Yaşlılarda korunmuş cevap Hayvanlarda bölgesel vasküler yanıtta değişiklik
Endotelin-1	Bazal vazokonstrüksiyon Yavaş başlangıç uzun etki	Yaşla ilgili insan çalışması yok Yaşlı farelerde azalan cevap

hipertansiyonun paterni de değişmekte ve izole sistolik hipertansiyon daha çok görülmektedir. Yetmiş beş yaş üstü kişilerin 3/4'ünde izole sistolik hipertansiyon mevcuttur. Yaşlanma ile birlikte SKB'de artış, diyastolik kan basıncında azalma sonucu ortostatik hipotansiyon sık olmakta, antihipertansif ajan seçimi ve hasta takibinde daha dikkatli olmayı gerektirmektedir.

İlerleyen yaş ile:

- Büyük arterlerde distansibilite ve elastisite kaybı olmaktadır.
- Arteryel sertlik artmaktadır.
- Sistolik kan basıncı yükselmekte, nabız basıncında artış olmaktadır.

Yaşlanmaya Bağlı Kardiyak İletim Fonksiyonlarındaki Değişiklikler

Yaşlanma ile kardiyak ileti sisteminde dejeneratif değişiklikler ve nörohormonal sistemde değişiklikler olmaktadır. Atrioventriküler iletim uzamakta, kalp hızı değişkenliği, egzersize bağlı kalp hızı cevabı azalmakta ve çeşitli aritmilere yatkınlık artmaktadır.^[9,10] Sağlıklı yaşlılarda yatar pozisyondan oturur pozisyona geçildiğinde kalp hızında hafif bir artış olur. Gençlerde bu artış daha belirgindir.^[11] İlerleyen yaşla egzersiz sırasında ulaşılan pik kalp hızı değeri azalmaktadır. Egzersiz sonrası ulaşılan pik kalp hızı seksen beş yaşında, 20 yaşına göre yaklaşık %30 azalmıştır. Yaşlılıkta egzersiz sırasında beklenen kalp hızındaki artışın olamaması kardiyak outputta düşmeye neden olmakta (yaklaşık %30) ve egzersiz intoleransı semptomları oluşmaktadır. Sağlıklı yaşlılar kardiyak indekslerini dinlenme durumuna göre ortalama 2.5 kat artırabilir iken bu oran gençlerde 3.5 kat kadardır.^[12]

Kardiyak otonom düzenlemenin göstergesi olan kalp hızı değişkenliği yaşlılıkla azalmakta olup artan mortalite ile ilişkilidir.^[13] Sağlıklı yaşlılarda gençlere göre EKG, holter EKG ve egzersiz sırasında kompleks ve sık supraventriküler ve ventriküler aritmiler izlenebilmek-

tedir. Altmış yaş üstü sağlıklılarda istirahat EKG' sinde %5–10 arasında izole atriyal erken vuru (AEV) görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda egzersiz sırasında bu oran %39 ve holter EKG izleminde %88'e kadar çıkmaktadır.^[14] AEV sık olmasına rağmen kardiyak risk artışı göstergesi değildir.^[13] Paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSVT) sağlıklı 65 yaş üstü kişilerde %1–2 oranında görülmekte ve holter EKG de bu oran %13–50 arasında değişmektedir. PSVT görülmesi ilerde koroner olay ile ilişkisi olmamasına rağmen %15'inde AF gelişebilmektedir.^[15] Egzersiz sırasında 3 ile 5 atımlık salvolar şeklinde olan PVST yaşlılarda gençlere göre daha siktir. Bu durum koroner olay ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak bu kişilerin %10'unda spontan atriyal taşikardi gelişmektedir. Ventriküler erken vuru (VEV) PVST benzeri bir şekilde yaşlılarda daha fazla görülmektedir. BLSA çalışmasında istirahat sırasında 60 yaş üstü sağlıklılarda %8.6 oranında VEV görülürken 20–40 yaş arasında bu oran %0.5 kadardır. VEV prevalansı ve kompleksitesi koroner olay ile ilişkili değildir.^[16] Egzersiz testi sırasında izole VEV prevalansı seksen yaş üstünde otuz yaş civarına nazaran 5 kat daha fazladır.^[14]

Nörohümorale sistemdeki yaşlılıkla birlikte olan değişiklikler, kardiyovasküler sistemi etkileyen bir diğer husustur. Yaşlanma ile birlikte bazal sempatik aktivite ve plazma noradrenalin düzeyinde artış olmaktadır. Noradrenalinin artışının en önemli nedeni yaşlılarda görülen sinir uçlarındaki geri alımın azalmasıdır.^[17] Artmış bazal noradrenalin ve sempatik aktiviteye sekonder β-adrenoreseptörlerde duyarsızlaşma ve postsinaptik β-adrenorejik uyarılara körelme olmaktadır. Bu patolojik değişiklik yaşlılıkta; atrioventriküler iletimin uzaması, kalp hızı değişkenliği ve egzersize bağlı kalp hızı cevabının azalmasını açıklamaktadır.

İlerleyen yaşla birlikte sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon görülme sıklığı artış göstermektedir. Yaşlılık ile artan kalp duvar kalınlığının beraberinde getirdiği duvar gerilimi ve artmış sol ventrikül diyastol sonu dolmuş basıncı diyastolik kalp yetmezliğinin temelindeki patofizyolojidir. Sol

ventrikülde artan bu gerilim sol atriyumda yansımakta ve sol atriyal dilatasyona neden olmaktadır. Atriyumda yapısal değişiklikler olmakta, inflamatuvar süreç başlamakta, ilerleyen dönemlerde fibrotik odaklar oluşmakta ve sol atriyum fonksiyonu bozulmaktadır. Bu değişiklikler atriyal fibrilasyon ve atriyal taşikardi gibi ritm bozukluklarına neden olmaktadır. Atrium kaynaklı bu aritmiler sol ventrikül dolumunu bozduğundan, yine, yaşlılık sıklığı artan kalp yetmezliğine neden olmakta veya kalp yetmezliği semptomlarını artırmaktadır.

İlerleyen yaş ile:

- Kardiyak ileti sisteminde dejeneratif değişiklikler ve nörohormonal sistemde değişiklikler olmaktadır.
- Atriyoventriküler iletim uzamakta, kalp hızı değişkenliği, egzersize bağlı kalp hızı cevabı azalmakta ve çeşitli aritmilere yatkınlık artmaktadır
- Atriyal ve ventriküler erken vuru görülme sıklığı yaş ile birlikte artar. Mortalite göstergeleri değişir.
- Atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi görülme sıklığı yaş ile birlikte artar.

Sonuç olarak, doğumla başlayan yaşlanma sürecinde görülen dinamik olaylar sonucunda tüm vücutta olduğu gibi kardiyovasküler sistemde de adaptif değişiklikler olmaktadır. Hücre düzeyinde başlayan ve kalbin makroskopik yapısına yansıyan bu süreç kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında, damar yapısı ve ileti sisteminde değişikliklere neden olmaktadır. Bir bütün halinde oluşan bu olaylar dizisi kardiyovasküler sistemin kaçınılmaz bir sonu olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). Am J Cardiol 1989;64:1066-8.
2. Schwartz JB, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart

3. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1992;70:508-15.
4. Swinne CJ, Shapiro EP, Lima SD, Fleg JL. Age-associated changes in left ventricular diastolic performance during isometric exercise in normal subjects. Am J Cardiol 1992;69:823-6.
5. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, et al. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2000;10:438-42.
6. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:308-15.
7. Spina RJ, Turner MJ, Ehsani AA. Beta-adrenergic-mediated improvement in left ventricular function by exercise training in older men. Am J Physiol 1998;274:H397-404.
8. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, Weber MA, Alderman MH, Benetos A, et al. The first report of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. J Hypertens Suppl 1999;17:S3-14.
9. Berry C, Rankin AC, Brady A. Bradycardia and tachycardia occurring in older people: investigations and management. Br J Cardiol 2004;11:224-8.
10. Zefirov TL, Svyatova NV, Ziyatdinova NI. A new insight into mechanisms of age-related changes in heart rate. Bull Exp Biol Med 2001;131:518-22.
11. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Beard E, Fleg JL, Becker LC, Weisfeldt ML, et al. Postural changes in cardiac volumes in men in relation to adult age. Exp Gerontol 1986;21:367-78.
12. Mieno S, Boodhwani M, Clements RT, Ramlawi B, Sodha NR, Li J, et al. Aging is associated with an impaired coronary microvascular response to vascular endothelial growth factor in patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:1348-55.
13. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. Circulation 1996;94:2850-5.
14. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. Chest 1982;81:302-7.
15. 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.
16. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. Am J Cardiol 1992;70:748-51.
17. Esler MD, Turner AG, Kaye DM, Thompson JM, Kingwell BA, Morris M, et al. Aging effects on human sympathetic neuronal function. Am J Physiol 1995;268:R278-85.

Anahtar sözcükler: Kardiyovasküler değişiklik; kardiyovasküler fizyoloji; yaşlı hasta.

Keywords: Cardiovascular changes; cardiovascular physiology; elderly patient.