

Geriatric Popülasyonda Kardiyak Fizyoloji de Yaş Alır mı? Does Cardiac Physiology also Take Age in Geriatric Population?

Ebru Gülek Karadüz¹ , Saadet Ufuk Yurdalan² 

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Yaşlanma, vücudun anabolik metabolizmasında ve rejenerasyon kapasitesinde azalma ile karakterize, yapı ve fonksiyonlarda geri dönüşümsüz değişikliklere yol açan bir süreçtir. Dünya üzerinde yaşlı nüfusun her geçen gün artması nedeniyle son yıllardaki çalışmalar, yaşlanma sürecinde mortalite ve morbiditeye sebep olan kardiyak yapıdaki değişikliklerin daha iyi anlaşılması üzerine yoğunlaşmıştır. Bu derlemedeki amaç; kardiyak yaşlanma sürecindeki hücresel mekanizmaları güncel bilgiler ışığında ele alırken, yaşlanma sürecinde görülen kardiyak yapı ve fizyolojisindeki değişimleri de bir arada incelemektir. Kardiyak yaşlanmada rol oynayan hücresel ve moleküler değişimler birçok teori ile açıklanmaktadır. Güncel olarak kardiyak yaşlanma sürecinde rol oynadığı kabul edilen temel hücresel teoriler arasında azalmış otofaji, artmış mitokondrial oksidatif stres, telomer boyundaki değişiklikler, mitokondrial disfonksiyon, mTOR sinyallerindeki değişimler, RNA kodlamalarındaki hatalar, kardiyak fibroziste artış, değişmiş İnsülin Like-Growth Factor gösterilmektedir. Hücre düzeyinde meydana gelen bu süreçler sonucunda ise yaşlanmanın etkileri kardiyovasküler, kalp kası ve sinir sisteminde yapısal-fonksiyonel farklılaşmalar olarak görülür. Vasküler sistemde değişiklikler endotel hücrelerde başlar ve zamanla vasküler elastikiyetin kaybedilmesi temel fonksiyonel değişikliklere zemin hazırlar. Ayrıca miyokardiyumda hipertrofik değişimler, otonom sinir sistemi disfonksiyonu sonucunda gelişen blokajlar en belirgin değişikliklerdir. Kardiyak hipertrofi, aritmi ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar ise bu değişiklikler sonucunda görülen major problemlerdir. Bu hastalıkların yaşa paralel olarak görülme sıklığında artış gösterdiği de çalışmalarda kanıtlanmıştır. Kardiyak yaşlanma sürecinin daha iyi anlaşılmasının, yaşlı bireylere hem sağlıklı yaşlanma sürecinin teşvik edilmesine hem de kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde daha etkin tedavi yöntemlerinin sunulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Yaşlanma, kalp, miyokardiyum, geriatri

ABSTRACT

Aging is a process characterized by a decreasing anabolic metabolism and regeneration capacity of the body, leading to irreversible changes in structure and functions. As the older population increases globally, recent studies have focused on a better understanding of the aging changes in the cardiac structure causing mortality and morbidity. It was proven that physiological changes with aging are the leading risk factor for cardiovascular diseases. This review aims to examine cellular mechanisms and investigate changes in the cardiac structure and physiology with the aging process in light of current information. Many theories explain cellular and molecular changes that play a significant role in aging. Decreased autophagy, increased mitochondrial oxidative stress, telomere length changes, mitochondrial dysfunction, changes in mTOR signals, errors in RNA coding, increase in cardiac fibrosis, altered Insulin Like-Growth Factor is fundamental accepted cellular theories currently. As a result of these processes at the cellular level, the effects of aging are seen as structural-functional differentiations in the myocardium, cardiovascular and nervous systems. Changes in the vascular system begin in endothelial cells, and the loss of vascular elasticity over time paves the way for basic functional changes. In addition, hypertrophy of the myocardium and blockages resulting from autonomic nervous system dysfunction are the most notable changes. Cardiovascular diseases such as cardiac hypertrophy, arrhythmia, and heart failure are the major problems as a result of these changes. Studies have also proven that the incidence of the diseases increases in parallel with age. It is thought that a better understanding of the consequences of the cardiac aging process will contribute to both promoting the healthy aging process and presenting more effective methods in the treatment of cardiovascular diseases for older individuals.

Keywords: Aging , heart, myocardium, geriatrics

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ebru Gülek Karadüz 

E-posta / E-mail: egulek@medipol.edu.tr

Adres / Address: Medipol Üniversitesi Unkapanı Yerleşkesi, Atatürk Bulvarı, Cibali, İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90 534 643 48 72

Geliş Tarihi / Received: 12.11.2021 **Kabul Tarihi / Accepted:** 17.12.2021



GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaşlanma; stres ve çevresel etmenlere uyum yeteneğindeki azalma olarak tanımlanmaktadır. Dünya nüfusunun %12'sini oluşturan 60 yaş ve üzerindeki bireylerin oranının 2050 yılında %22 'ye ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). 2040 yılında ortalama yaşam süresinin yaklaşık 4 yıl daha uzayacağı öngörülmekte ve uzayan yaşam süresi de yaşlı popülasyonun artış sebebi olarak gösterilmektedir. Yaşlı bireylerin sayısındaki artışla birlikte özellikle kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başta olmak üzere yaşlanmanın getirdiği hastalıkların görülme sıklığı da artacaktır. KVH, kardiyak yaşlanmanın temel faktörlerindedir ve dünyada mortalite nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır (2).

Biyolojik olarak yaşlanma; hücresele düzeyde zaman içerisinde ortaya çıkan, fizyolojik, psikolojik ve sosyal yönden geri dönüşsüz değişikliklerin sonucudur (3). Kronolojik yaşın ilerlemesiyle tüm vücut sistemlerinde fizyolojik ve patolojik değişimler olmaktadır. Tüm sistemlerde görülen yapısal ve fonksiyonel işleyişteki değişimler, kardiyovasküler sistemde de gözlenmektedir. Yaşla birlikte gelen bu değişikliklerin, KVH için en büyük risk faktörü olduğu ve mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir (4). Kardiyak yaşlanmanın sebepleri farklı teorilerle açıklanmaktadır ve her geçen gün moleküler biyoloji ve genetik bilim dalının gelişmesi ile hastalık mekanizmaları daha da iyi anlaşılmaktadır (5).

Yaşlanma sürecindeki hücresele, moleküler ve doku düzeyinde kardiyofizyolojik mevcut bilgilerin artması ile KVH ve mortaliteye karşı etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca koruyucu ve kardiyak yaşlanma etkilerini geciktirici yöntemlerin uygulanabilmesini de mümkün kılacaktır. Bu çalışmanın amacı; literatürdeki güncel kardiyovasküler yaşlanmanın moleküler mekanizma teorilerinin ve fizyolojik

yaşlanmayla değişen kardiyovasküler yapı ve fonksiyonları birlikte incelemektir.

KARDİYAK YAŞLANMANIN MOLEKÜLER MEKANİZMASI VE HÜCRESEL SÜREÇLERİ

Kronolojik yaşla birlikte, KVH olmaksızın, kalpte birtakım morfolojik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelebilmektedir (6). Bu süreçte meydana gelen moleküler, biyokimyasal ve fiziksel değişiklikler kardiyak yapı ve fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Koroner kalp hastalıkları, miyokard infarktüsü (Mİ), inme, ateroskleroz riskinin yaşla birlikte artış gösterdiği çalışmalarda kanıtlanmıştır (2,6).

Bu hastalıklara neden olan hücresele düzeyde kardiyak yaşlanmanın patogenezi, birçok moleküler mekanizma ile açıklanmaktadır. Otofajinin azalması, oksidatif stres artışı, mitokondriyal disfonksiyon, kalsiyum dengesinin bozulması, fibrozis artışı, değişmiş beslenme ve büyüme sinyalleri, telomerin zarar görmesi, RNAs transkripsiyonu ve anormal mTOR ("Mammalian Target of Rapamycin") sinyalleri bu mekanizmalardandır (2, 7).

Otofaji

Otofaji, hücre içinde protein parçalama sürecidir. Hücre içi artık parçacıklar, vezikül içerisinde lizozomik faaliyet için toplanır ve ayrıştırılmaya hazırlanır. Otofaji ile sitotoksik proteinler ve zarar görmüş organeller hücreden parçalanarak uzaklaştırılır, hücreye anti-aging özelliği sağlanmış olur (8). Hücredeki bu yıkım mekanizması, metabolik faaliyetlerde hücre içi homeostazinin korunmasında ve otoimmün cevapların oluşturulmasında önemli rol oynar. Dolayısıyla hücrenin bu faaliyeti, kardiyak yaşlanma ile ilgili fizyolojik ve patolojik süreçlerin açıklanmasında önemlidir (8,9). Ancak yaşla birlikte otofajinin azaldığı ve kalp fonksiyonlarında ciddi değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir (8).

Hücre içinde atıkları paketlenme ve uzaklaştırma fabrikasına benzer görev yapan otofaji süreci ile dizilim hatası olan protein zincirler, zarar görmüş mitokondri ve mutasyonlu DNA molekülleri hücredeki diğer yapıları korumak için hücre dışına atılır (9,10). Bu nedenle otofaji disfonksiyonu, kardiyak doku homeostazisinde bozulmaya ve kardiyak disfonksiyona neden olur. Otofajiyile ilişkili olan Atg-5 (“autophagy related 5”) geninin hasarında, azalmış mitokondrial aktiviteye, sol ventrikülde ejeksiyon fraksiyonunun azalmasına ve kalp yetmezliği bulgularına rastlanması, otofaji ve kardiyak yaşlanma arasındaki ilişkiyi kanıtlamıştır (11).

Kardiyomiyosit hücrelerinde otofajiyile ilişkili olduğu bilinen iki tür sinyalizasyon yolu vardır. Bunlar hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan AKT (PKB-protein kinase B) / FAK (focal adhesion kinase)/ mTOR (Mammalian target of rapamycin) kökenli inhibisyon yolları ve Beclin-1 kökenli aktivasyon yollarıdır (12,13). mTOR katabolik ve anabolik metabolizmalar arasında anahtar işlevi olan hücre içi protein kinazdır (13). Kardiyak yaşlanma ile kardiyak hipertrofi, fibrozis, mitokondrial disfonksiyon görülürken; otofajiyi arttıran yolların aktive edilmesi kardiyak yaşlanma etkilerini azaltacağı düşünülmektedir (12). Bu yollara müdahale için hayvan deneyleri ile yapılan güncel çalışmalarda, otofaji ile ilişkili genetik dizilimler bulunmuştur. Farelerde HSP-27 geni (“heat shock protein-27”) kalbi iskemiye karşı korurken, genin fazla transkripsiyonunun kardiyak yaşlanmayı arttıran fonksiyonları tetiklediği bildirilmiştir (14). Ayrıca mikroRNA (mRNA) çalışmalarında otofajiyile ilgili genlere müdahale edilmesi sonucunda kardiyak yaşlanmanın inhibe edildiği görülmüştür; ancak uzun dönem takiplerde, bu farelerin kalp kaslarında hipertrofiye rastlanmıştır (15). Dolayısıyla yapılan çalışmalar otofajinin kardiyak yaşlanmada önemini ve etkisini göstermiştir; buna karşın otofajiyi arttırma yöntemlerinin kardiyak

yaşlanmayı önlemede iyi bir strateji olup olmadığı halen belirsizdir.

Oksidatif Stres

Serbest radikaller; reaktif oksijen türleri (ROS) gibi diğer moleküllerle kolay reaksiyona girebilen, yüksek oranda serbest dolaşan ve güçlü oksitleme özelliği bulunan atom grubudur. Farklı uyaranlar altında, uygun olmayan ROS aktivasyonunun artışı birçok hastalığı, inflamasyonu, fibrozisi ve tümör oluşumunu tetiklemektedir (16). Güncel çalışmalarda KVH gelişiminde ROS miktarının önemli rol oynadığı ve oksidatif stresin önemli derecede kardiyak yaşlanma sürecini etkilediği; ateroskleroz, MI, kalp yetmezliği gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (17,18). NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz (NOX) ailesi, ROS üreten bir enzim grubudur (19). Kardiyovasküler sistemde, mitokondrial solunum artışı ve NOX ailesi enzimleri tarafından üretilen süperoksit moleküllerinin yükseltgenmesi, oksidatif strese sebep olur. Ayrıca kardiyomiyositler fonksiyonlarını sürdürebilmek için daha fazla enerjiye ihtiyaç duyduğundan, diğer dokulara göre ROS üretim ve tüketim miktarı daha yüksektir. Artmış ROS miktarı ile miyositlerde anormal kontraktilite sinyalleri görülür ve ventriküler fonksiyonun bozulmasına neden olur (19).

Oksidatif stres, yaşlanma veya kardiyak hasar oluşturma yollarından biri olan TGF- Beta’yı aktive eder. Hücrel mikromekanzima düzeyinde, TGF-Beta da akut miR-29 birikimine neden olarak kardiyak yaşlanmaya katkı sağlar (20). Ayrıca serbest oksijen radikalleri kalsiyum (Ca⁺) iletim sinyallerini ve Ca⁺ kanallarının aktivasyonunu artırır. Artmış Ca⁺ sinyalleri de kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği gibi hastalıklara neden olur. Oksidatif reaksiyonun enzimler üzerindeki etkinliği fareler üzerinde çalışılmış ve mitokondrial süperoksit dismutaz (SOD) reaksiyonunun engellenmesinin, kardiyomiyositlere zarar vererek

kardiyomiyopatiye neden olduğu görülmüştür (21).

Hücre içerisinde mitokondri ve çekirdek arasında mitonükleer iletişimin varlığı ROS ve mitokondriyal protein yolları ile gerçekleşmektedir. Bu iletişim yollarında kalp fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde sürdürebilmek için az miktarda ROS'a ihtiyaç vardır. ROS'un fazla miktarda bulunması sonucunda metabolik atıklar çoğalmakta, DNA yapısına zarar vermekte ve kardiyak apoptozise neden olmaktadır (21,22). Ayrıca miyositlerde mitokondriyal antioksidan kapasitesindeki azalma, artmış ROS miktarı nedeniyle hücre ölümlerine ve sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Vasküler sistemde ise damar çeperini koruyan Nitrik Oksit (NO) sinyal sistemine zarar verir ve endotel disfonksiyon görülür. Endotel yapısının bozulması da kötü kolesterol olarak bilinen LDL (low-density lipoprotein) artışına, atreoskleroz ve damar çeperi fleksibilesinde azalmaya neden olur (8,23).

Mitokondriyal Fonksiyon

Mitokondri hücre içerisinde kendi otonom sistemine ve çift zara sahip, enerji üretiminden (ATP) temel olarak sorumlu organeldir (22). Kendine ait DNA'dan 2 rRNA, 22 tRNA ve aminoasit üretimine katılan 13 peptid kodlar. Mitokondri DNA'sı yaşla birlikte mutasyona uğrar ve mutasyonlu DNA, enerjiye ihtiyacı çok olan başta beyin, kalp, kas gibi organ ve dokuları etkiler. Artmış ROS ve antioksidan azlığı, mitokondri hasarı ve DNA mutasyonunun sebebidir (24). Çalışmalarda kardiyomiyositlerde mitokondri yoğunluğunun fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca mitokondrinin hücre içindeki ROS üretiminin primer kaynağı olduğuna ve yaşın ilerlemesiyle kardiyomiyositlerin fenotiplerinde değişime sebep olan salgi üretiminden sorumlu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (25). Mitokondriyal morfolojik değişiklikler, DNA mutasyonları ve mitokondriyal protein zincirlerindeki yanlış dizilim, kardiyak yaşlanmanın temel

sebepleridir. Mitokondri disfonksiyonunda hücrede apoptozis indükleyici faktör (AIF) artar ve AIF'in kardiyak yaşlanma ile ilişkisi bilinmektedir (26). Hücrede yüksek miktarda bulunan mitokondri disfonksiyonunun, kardiyak yaşlanmayla ilişkili olduğu tartışmasızdır ancak mitokondri ve hücre yaşlanması ilişkisine dayanan spesifik moleküler mekanizmalar halen araştırılmaktadır (2,26).

Telomer Boyu

Telomerler her bir kromozomun iki ucunda bulunan spesifik DNA-protein yapılarıdır ve tekrarlanan kısa DNA dizilerinden oluşmaktadır (27). Telomer boyu progresif olarak hücre bölünmeleri ile kısalır (28). Telomerlerin boyunun kısalması hücre yaşlanmasının biyobelirteci olarak gösterilmektedir (28,29). Hücre yaşlanması mekanizmalarının temelinde bulunan inflamasyon ve oksidatif stres, telomer boyunun kısalma miktarını artırır. Telomer boyu kısalmış yaşlı miyokardiyum hücrelerinin rejenerasyon kapasitesinde azalma, sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarında artış gözlenir (28). Telomer boyu ile inme ve kronik akciğer hastalıkları arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (28,29). Hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda telomer boyu kısalması KVH için risk faktörü olarak bulunmuş ve kardiyomiyopati hastalarında da kısalmış telomer boyu gözlemlenmiştir (30). Son çalışmalarda telomerin başlangıç boyundan bağımsız olarak telomerin zarar görmesi ile kardiyomyosit yaşlanmasının ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca yaşlanma sürecinde, mitokondriyal disfonksiyonun da DNA yapısında telomer bölgesine zarar verdiği ve insanlarda kardiyak yaşlanmaya temel oluşturduğu belirtilmektedir (2).

RNA Kodlamaları

Hatalı kodlanmış RNA zincirlerinin (ncRNAs) hücre içinde fazlaca transkripsiyonu ya da doğru kodlanmış RNA parçalarının inhibisyonu özellikle KVH olmak üzere çeşitli

hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (31). mRNA çalışmalarında, ncRNAs moleküllerinin çeşitli patofizyolojik durumlara sebep olarak kardiyak yaşlanma üzerinde güçlü etkileri olduğu gösterilmiştir (32). Kardiyak hücresel yaşlanmanın patofizyolojik döngüsünde önemli yollardan biri olan TGF-Beta 'nın miR-29 kodlamasında hatalı ekspresyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (20).

IncRNAs, 200 ve daha fazla nükleotit içeren kodlama hatası bulunan RNA zincirleridir. Bu moleküller de gen ekspresyonunda ve kardiyak yaşlanmada önemli rol oynar (33). IncRNA Wisp 2 (Wisper 2) kardiyak fibroblast hücrelerinde çok fazla üretilir. Wisper'in aşırı artışı, kardiyak fibrozise neden olan Colla3 ve Tgfb2 genlerinin ekspresyonunu indükler ve ventriküler hipertrofiye neden olur. Wisper ile ilgili az sayıda çalışma bulunmasına rağmen fibrozisi artırdığından dolayı kardiyak yaşlanmanın biyobelirteci olarak kabul edilir (34).

mTOR Sinyalleri

TOR, bir tür atipik kinaz protein çeşididir. Hücre büyümesi, metabolik faaliyetler, büyüme, proliferasyon, enerji seviyesi ve homeostazisin belirlenmesinde önemli biyolojik fonksiyonlarda rol oynar. Memelilerde bulunan TOR geni ise mTOR (memeli Rapamisin protein kompleksi) olarak adlandırılır, katabolik ve anabolik metabolizma dengesi arasında önemli rol oynayan bir kinaz çeşididir (35). mTOR sinyalleri, endoplazmik retikulum ve ribozom içinde bulunan protein sentezi ile hücre metabolizmasının anahtar düzenleyicisidir. Ancak önceki çalışmalarda artmış mTOR sinyalleri ile otofajinin azaldığı görülmüş, kardiyak yaşlanmayla ilişkisi gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda da mTOR sinyallerinin kanser, hipertansiyon ve KVH gibi çeşitli hastalıklarda aktive olduğu kanıtlanmıştır (36,37,38). NLR ailesine ait bir gen tarafından sentezlenen NLRP₃ proteini ise yaşlanmayla ilişkili kardiyovasküler olayların görülmesinde önemli rol oynar. Çalışmalarda yaşlı farelerde NLRP₃ protein yokluğunun,

mTOR yollarını inhibe ettiği ve otofajiyi indüklediği, dolayısıyla kardiyak yaşlanmayı inhibe ettiği kanıtlanmıştır (39).

İnsülin Like / İnsülin Growth Factor -1 (IGF-1) Sinyalleri

Kardiyak hipertrofi kardiyak yaşlanmanın önemli bir göstergesi olup, "İnsülin / İnsülin Growth Factor-1 (IGF-1)" yolları ile yakından ilişkilidir. IGF-1, 70 aminoasit peptid moleküllerinden oluşan bir hormondur. Çalışmalarda kanser, diyabet ve KVH ile IGF-1 sinyallerinin ilişkili olduğu birçok kez gösterilmiştir (7,40,41). Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, IGF-1 sinyallerinin yaşam süresi üzerinde önemli rol oynadığı görülmüştür. Fare deneylerinde IGF-1 sinyalleri görülmediğinde ileri yaşlarda kardiyak performansın arttığı ve yaşa bağlı kardiyomiyosit disfonksiyonun azaldığı gözlemlenmiştir. İnsanlarda ise IGF-1 serum miktarının yaşa bağlı azalması ile birlikte vasküler düz kas hücrelerinde DNA yapısının zarar gördüğü, ROS miktarının ve kalp yetmezliği riskinin arttığı bulunmuştur (40). Bu nedenle tedavide Growth Hormon replasmanı uygulanarak arttırılan IGF-1 sinyallerinin, kalp yetmezliğini önleme ve tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak düşük IGF-1 sinyallerinin daha uzun yaşam süresiyle ilişkili olduğunu gösteren eski çalışmalar da mevcuttur (41). Bu konuda Lee ve ark. (40) tarafından yapılan güncel çalışma sonuçlarına göre, IGF-1 serbest oksijen radikalleri artışını indüklemekte ve ROS da IGF-1 aktivasyonunu kontrol etmektedir. İleri yaşta görülen ROS artışı, dokuların fonksiyonunu bozarak yaşla birlikte görülen diyabet, ateroskleroz gibi hastalıklara sebep olmaktadır (41). Ek olarak; IGF-1'in miyosit hipertrofisine yol açtığı, ROS aktivasyonu aracılığıyla IGF-1 'e bağlı p53 genini aktive ederek hücre yaşlanmasını tetiklediği ve DNA yapısını bozduğu diğer çalışmalarla tutarlı olarak tekrar belirtilmektedir (40,41).

Kardiyak Fibrozis

Kalp dokusu; kardiyomiyosit, kardiyak fibroblastlar, endotel hücreler ve kardiyak kök hücreleri olmak üzere farklı kökenlere sahip birçok hücreden oluşur. Yaşlanma ile birlikte bu hücrelerin miktarında azalma, fibroz dokuda artış görülür (8). Kardiyak fibrozis, yaşla birlikte artan ve sol ventriküler hipertrofisi ile ilişkili reaktif bir süreçtir. Uzun süreli inflamasyonun kardiyak ve vasküler fibrozisi, Angiotensin II 'nin fibroblastik aktivitesini, proliferasyonu ve kolajen üretimini arttırdığı, sonuç olarak kardiyak hipertrofiye sebep olduğu bilinmektedir (42). Bir protein kompleksi olan AMPK ("5-adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase") enzimi, hücre içi enerji metabolizmasını düzenlemede önemli rol alır (8,42). AMPK kalpte oldukça fazla miktarda bulunur ve kalbi myokardial iskemi, enflamasyon ve anjiogenezis oluşumuna karşı koruyarak antifibrotik rol oynar (43). Yaş ile birlikte AMPK miktarının azaldığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (44). Güncel çalışmalarda büyüme farklılaşma faktörü-11 (GDF11) olarak tanımlanan protein kompleksinin de kardiyak antihipertrofik etkisi olduğu düşünülmektedir (44,45). İnsanlarla aynı moleküler dizilimi gösteren hayvan deneylerinde GDF 11'in kandaki miktarının arttırılması sonucunda, yaşlanmayla gelen kardiyak hipertrofi etkilerinin azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla insanlarda kanda düşük seviyelerde bulunması, ventrikül hipertrofisiyle ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak AMPK ve GDF11 molekülleri kalp yetmezliğinin temelini oluşturan kardiyak hipertrofi ile yakından ilişkilidir. Bu iki önemli molekül miktarının azalması, kardiyak fibrozisin artmasında önemli rol oynamaktadır (43-45).

KARDİOVASKÜLER SİSTEMDE YAŞLANMAYA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

Yaşla birlikte kardiyovasküler yapı ve işlevlerinde değişiklikler görülür (2,6,46). Kardiyak hipertrofi, aritmi ve kalp yetmezliği gibi hastalıklar ise bu değişiklikler sonucunda

görülen major problemlerdir. Ayrıca hipertansiyon, diyabet, obezite gibi yaşla ilişkili diğer komorbiditelerin varlığı KVH görülme riskini yükseltmektedir. Koroner arter hastalıkları, kalp kapağı problemleri, aritmiler ve kalp yetmezliğinin de yaşla paralel olarak arttığı kanıtlanmıştır (47). Bu nedenle yaşla gelen yapısal farklılaşmaların iyi bilinmesi önemlidir.

Vasküler Değişimler

Vasküler yaşlanma temel olarak endotel hücrelerde başlar. Yaşlanma kelimesi aslında hücre bölünmesinin azalmasını ifade eder ve bu da iki teoriyle açıklanır. Bu teorilerden ilkinde göre; kromozom uçlarında yer alan telomer boyunun yaşla kısalması ve hatta yok olması, DNA replikasyonunu bozar ve endotel hücrelerde bölünme ve onarım azalır. Diğer teoriye göre, damar yapısını koruyan nitrik oksit (NO) sentezinin azalması ve endotel hücrelerde apoptoz sinyallerinin çoğalmasındır. NO azalması dolaşımdaki ROS miktarının çoğalmasından kaynaklanır (48).

Vasküler kompliyans, damarların dinamik değişen sürekli basıncına karşı uyum gösterebilmesidir. Yaşla birlikte arteriyel damarlarda elastin miktarı azalır ve gerilime dayanıksız kolajenler birikir. Dolayısıyla damarlar elastikiyetini kaybeder ve artmış basınca karşı daha az esner. Her bir ventriküler kontraksiyon ile aortaya atım sırasında, arteriyel sertlik nedeniyle sistolik kan basıncı artar (47). Yaşla birlikte bu durumun klinik sonucu hipertansiyondur. Artmış sistolik kan basıncı MI, inme, kalp yetmezliği, renal disfonksiyon gibi durumların temelini oluşturur, bu nedenle yaşla birlikte görülme sıklıkları artar. Sigara, obezite, diyabet gibi diğer risk faktörleriyle birlikte olması ateroskleroz ve mortalite görülme oranını artırır (49).

Normal yaşlanma sürecinde sistolik kan basıncı tutarlı olarak artarken, diastolik kan basıncı 20-50 yaş aralığında artmakta, 55 yaşından itibaren azalma eğilimindedir. Ayrıca

yaşla birlikte damar duvarında ekstraselüler matrikste azalma, artmış kolajen ve kalsiyum birikimi lamel genişliğinde daralmaya sebep olur. Sonuçta azalmış arteriyel kompliyans, artmış ventriküler ard yük (afterload) görülür (47). Ek olarak, koroner arterlerde aterosklerotik değişimler yaşla paralel olarak artar. Damar içindeki fibröz plak birikimi ve endotel tabakanın bozulması hastalıklar için artmış risk faktörüdür (46).

Kardiyak Yapı ve Fonksiyondaki Değişimler

Kalpde yaşla birlikte görülen en önemli yapısal değişiklik, miyokardiyum yapısında miyosit hücrelerinin aşırı apoptozis nedeniyle azalmasıdır. Özellikle kronik inflamasyon apoptozisi artırır. Ancak azalan hücreleri kompanze edebilmek için hücrelerin hacmi artar ve bu da sol ventrikül hipertrofisine neden olur (46,47). Çalışmalar yaşla birlikte sol ventrikül kalınlığının arttığını, ventrikülün kısa eksenin boyunda değişiklik olmadığını, uzun eksen boyunun ise azaldığını ve bu durumun erkeklerde daha sık görüldüğünü belirtmektedir (8).

Obas ve ark. (8) yaş ile artmış sol ventrikül kütlesi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu belirtmiştir. Perikardiyum yapısındaki yaşla birlikte gelen temel değişiklik, adipoz dokunun ve testosteronu östrojene çeviren aromataz enziminin artışından kaynaklanır. Bu değişimler ise kardiyak aritmilerin primer sebebi olarak gösterilir (8). Sistolik fonksiyonu değerlendirmek için sol ventriküler ejeksiyon fraksiyon oranı takip edilir ve sağlıklı yaşlanma sürecinde bu oran korunur. Yaşla birlikte pik diyastolik dolum miktarı azalarak sol ventrikül disfonksiyonu ortaya çıkar. Ayrıca sol atrium hacminde artış görülür ve miyokardiyumda fibröz doku miktarı artar. Bu durum diyastolik dolum hacmini ve kontraksiyonu etkilediğinden atriyal fibrilasyona neden olur. Yaşlı bireylerde atriyal fibrilasyon nedeniyle kalp yetmezliği görülme riski de artar (47).

Maksimum oksijen tüketimi (VO_2), kalbin egzersize karşı toleransını gösterir ve bu tolerans yaşla azalır. Azalma oranı 30 yaşından sonra yaklaşık %10'dur, sedanter bireylerin kapasitesindeki azalma miktarı ise daha fazladır. İlerleyen yaşla birlikte egzersiz sırasında ulaşılabılır maksimum kalp hızı (Max HR) azalır ancak dinlenme sırasındaki atım hacmi ve kalp hızında değişim olmaz (5).

Kalp kapağı hastalıklarının görülme sıklığı 65 yaş altında %2 'nin altında iken, 75 yaş üzerinde oranın %13,2'ye yükseldiği görülmektedir (50). Çalışmalarda ilerleyen yaşla birlikte kolajen birikimine bağlı olarak kalp kapaklarında kalınlaşma, kapak ve çevresinde lipit birikimi gözlemlenmiştir (51). Ayrıca yaşla bağlı olarak mitral ve triküspit kapaklarda kalsiyum birikimi olur, kalsifikasyon ise stenoza yol açar (6,51). Mitral anulus kalsifikasyonu, primer mitral yetersizlik nedenlerinden biridir ve ateroskleroz ile ilişkilendirilir. Bu nedenle en sık yaşlılarda görülmektedir (52). Aort kapağı sklerozunun da yaşlı popülasyonun %80'inde görüldüğü bildirilmektedir (5,46). Bu değişimler elektrokardiyogramda (EKG) atrioventriküler ya da intraventriküler blokajlar olarak tespit edilebilir. Aortik kapak stenozu olan yaşlı bireylerin EKG değerlendirmesinde genellikle P-R aralığında uzama ve düşük voltaj QRS kompleksi bulguları gözlemlenir (47). Ancak yaşlılarda kalp kapağı problemleriyle birlikte seyreden koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi diğer kronik hastalıklar kapak problemi belirtilerini gizleyebilir ve süreç asemptomatik seyredebilir (51).

Otonom Sinir Sistemi ve Sinoatriyal (SA) Nod Disfonksiyonu

Otonom sinir sistemi yaşla birlikte akson, sinaps ve dendritlerde çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler göstererek kardiyak yaşlanmaya etki eder (53). Çalışmalarda parasempatik sistem aktivitesinin yaşla birlikte azaldığı, bu azalmanın da baroreflaks cevaplar ve kalp hızındaki değişimlerden kaynaklandığı

saptanmıştır (53,54). Sempatik sinir sisteminde ise yaşla birlikte β -adrenajik reseptörlerin aktivasyonunun azalması sonucunda kalp hızında azalma görülür (55). Yaşa bağılı olarak görülen artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunun, merkezi sinir sistemindeki sempatik döngüyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (53). Adrenalin ve noradrenalinin fazlaca üretilmesi ve katekolamin döngüsünün azaltılmamasına bağılı olarak sempatik aktivite artar (56). Artmış sempatik sistem aktivasyonu, yaşla birlikte gelen değişimlere karşı kardiyak fonksiyonları restore etmek için kompensatuar mekanizma olarak işlev görür. Bu durum sonucunda sinus nod, atriyoventriküler nod ve sol ventrikül sinir uçlarında yaklaşık 50 kat daha fazla noradrenalin salgılanır, fazla miktarda bulunan noradrenalin ise kalp yetmezliği sebepleri arasında gösterilmektedir (53, 56).

Baroreseptörler, damarlardaki gerilime duyarlı reseptörlerdir ve otonom sinir sistemi aracılığı ile her atımda kan basıncını regüle eder (53). Yaşlanma ile birlikte baroreseptörlerin duyarlılığı da azalır, azalmış duyarlılık ise KVH ve postural ortostatik intolerans riskini artırır (57).

SA nodda miyositlerin yoğun olduğu bölgelerde (SAM) aksiyon potansiyel üretimi görülür. Yapılan bir çalışmada, yaşlı hayvan deneklerin SAM bölgelerinde aksiyon potansiyellerin daha yavaş ve az ateşlendiği görülmüştür (58). SA nod patofizyolojisi incelendiğinde; miyositlerdeki azalma, apoptozis artışı ya da kolajen doku artışının sinir iletim bloğuna neden olduğu düşünülmektedir (59). Yaşın ilerlemesi ile birlikte SA nod disfonksiyonuna bağılı senkop, bradikardi ya da ani ölümlerin görülme sıklığının da arttığı bildirilmektedir (54).

SONUÇ

Yaşlanma; hücre kaybı, vücudun anabolik metabolizmasında ve rejenerasyon kapasitesinde azalma ile karakterize, morbidite

ve mortaliteyi beraberinde getiren bir süreçtir (3,4). Vücudumuzdaki her sistemde yaş alma süreciyle gelen değişiklikler olduğu gibi, kalpte de yaşlanma ile gelen birtakım farklılıklar görülmektedir (5,6,7,46). Kardiyovasküler sistemde yaşlanmanın getirdiği fizyolojik değişimler içerisinde; vasküler kompliyansa azalma ve damar endotel yapısındaki bozulmalar, sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu, baroreseptör duyarlılığında azalma, egzersize yanıt olarak verilen dinamik parametrelerde azalma, artmış sistolik kan basıncı ve değişken diastolik kan basıncı, kalp kapağı dokusu farklılaşmaları ve kapak yetersizlikleri, sempatik aktivasyon ve azalmış parasempatik sinir sistemi aktivasyonu, SA nod myosit apoptozisi ve nodlarda elektriksel iletim blokajları yer almaktadır.

Bu değişimlerin nedeni ise moleküler düzeydeki farklılaşmalardır. Otofajinin azalması, oksidatif stres artışı, mitokondrial disfonksiyon, kalsiyum dengesinin bozulması, fibrozis artışı, değişmiş beslenme ve büyüme sinyalleri, telomerin zarar görmesi, RNAs transkripsiyonu ve anormal mTOR sinyalleri başlıca kabul gören mekanizmalardır.

Yaşla gelen değişikliklerin ve mekanizmaların daha iyi anlaşılması; geri döndürülebilir ya da geciktirilebilir olan durumların saptanmasına olanak sağlayacaktır. Böylece araştırmacıların optimal tedavi stratejileri geliştirmelerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması ve Fonlama

Yazı için finansal destek alınmamıştır.

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Yazarların Makaleye Katkıları

Araştırma fikri ve eleştirel inceleme: EGK, SUY; Yazının tasarımı, literatür taraması, bulguların açıklanması ve düzenlenmesi: EGK.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Ageing and Health 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Yan M, Sun S, Xu K, et al. Cardiac Aging: From Basic Research to Therapeutics. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Mar 9;2021:9570325.
3. Lara J, Cooper R, Nissan J, et al. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing. *BMC Medicine*. 2015;13:222.
4. Pal R, Singh SN, Chatterjee A, et al. Age-related changes in cardiovascular system, autonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2014;36(4):9683.
5. Alama M. Aging-Related Changes of the Cardiovascular System. *Journal of Health and Environmental Research*. 2017;3(2):27.
6. Zoghi M. Functions of Cardiovascular in the elderly. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010 ;2 :1-4.
7. Chiao YA, Rabinovitch PS. *The Aging Heart*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2015;5(9):a025148.
8. Obas V, Vasani RS. The aging heart. *Clinical Science*. 2018;132(13):1367-82.
9. Hansen M, Rubinsztein DC. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* . 2018;19(9):579-93.
10. Wang S, Ge W, Harns C, et al. Ablation of toll-like receptor 4 attenuates aging-induced myocardial remodeling and contractile dysfunction through NCoRI-HDAC1-mediated regulation of autophagy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;119:40-50.
11. Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2017;120(11):1812-24.
12. Gao G, Chen W, Yan M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling. *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;45(1):195-209.
13. Küçüköner M. mTOR Signaling Pathway and mTOR inhibitors in the treatment of Cancer. *Dicle Medicine Journal*. 2013; 40(1): 156-160.
14. Lin S, Wang Y, Zhang X, et al. HSP27 Alleviates Cardiac Aging in Mice via a Mechanism Involving Antioxidation and Mitophagy Activation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:2586706.
15. Qi J, Luo X, Ma Z, et al. Downregulation of miR-26b-5p, miR-204-5p, and miR-497-3p Expression Facilitates Exercise-Induced Physiological Cardiac Hypertrophy by Augmenting Autophagy in Rats. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:78.
16. Kang R, Li R, Dai P, et al. Deoxynivalenol induced apoptosis and inflammation of IPEC-J2 cells by promoting ROS production. *Environmental Pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;251:689-98.
17. Ochoa CD, Wu RF, Terada LS. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease. *Molecular aspects of Medicine*. 2018;63:18-29.
18. Wray DW, Amann M, Richardson RS. Peripheral vascular function, oxygen delivery and utilization: the impact of oxidative stress in aging and heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(2):149-66.
19. Forte M, Nocella C, De Falco E, et al. The Pathophysiological Role of NOX2 in Hypertension and Organ Damage. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(4):355-64.
20. Lyu G, Guan Y. TGF- β signaling alters H4K20me3 status via miR-29 and contributes to cellular senescence and cardiac aging. *Nature Communications*. 2018;9(1):2560.
21. Guo W, Liu X, Li J, et al. Prdx1 alleviates cardiomyocyte apoptosis through ROS-activated MAPK pathway during myocardial ischemia/reperfusion injury. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;112:608-15.
22. Van der Bliek AM, Sedensky MM. Cell Biology of the Mitochondrion. *Genetics*. 2017;207(3):843-71.
23. Konradi J, Mollenhauer M, Baldus S, et al. Redox-sensitive mechanisms underlying vascular dysfunction in heart failure. *Free Radical Research*. 2015;49(6):721-42.
24. Yan C, Duanmu X, Zeng L, et al. Mitochondrial DNA: Distribution, Mutations, and Elimination. *Cells*. 2019;8(4).
25. Chistiakov DA, Shkurat TP, Melnichenko AA, et al. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Annals of Medicine*. 2018;50(2):121-7.
26. Ye J, Wang Y, Wang Z, et al. Interleukin-12p35 deficiency enhances mitochondrial dysfunction and aggravates cardiac remodeling in aging mice. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(1):193-203.
27. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*. 2019;8(1):73.
28. Yeh J-K, Wang C-Y. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9):58.
29. Ellehoj H, Bendix L, Osler M. Leucocyte Telomere Length and Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of 1,397 Danish Men and Women. *Cardiology*. 2016;133(3):173-7.
30. Zhan Y, Hägg S. Telomere length and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Cardiology*. 2019;34(3):270-4.
31. Wang Q, Yu X, Dou L, et al. miR-154-5p Functions as an Important Regulator of Angiotensin II-Mediated Heart Remodeling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;8:768164.
32. Kinsler HE, Pincus Z. MicroRNAs as modulators of longevity and the aging process. *human Genetics*. 2020;139(3):291-308.
33. Lozano-Vidal N, Bink DI, Boon RA. Long noncoding RNA in cardiac aging and disease. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2019;11(10):860-7.
34. Micheletti R, Plaisance I, Abraham BJ. The long noncoding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling. *Science Translational Medicine*. 2017;9(395).
35. Cordero MD, Williams MR, Ryffel B. AMP-Activated Protein Kinase Regulation of the NLRP3 Inflammasome during Aging. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2018;29(1):8-17.
36. Gao G, Chen W, Yan M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling. *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;45(1):195-209.
37. Masui K, Harachi M, Cavenee WK, et al. mTOR complex 2 is an integrator of cancer metabolism and epigenetics. *Cancer Letters*. 2020;478:1-7.
38. He Y, Zuo C, Jia D, et al. Loss of DP1 Aggravates Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension via mTORC1 Signaling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(10):1263-76.
39. Marín-Aguilar F, Lechuga-Vieco AV, Alcocer-Gómez E, et al. NLRP3 inflammasome suppression improves

- longevity and prevents cardiac aging in male mice. *Aging Cell*. 2020;19(1):e13050.
40. Lee WS, Kim J. Insulin-like growth factor-1 signaling in cardiac aging. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(5 Pt B):1931-8.
 41. Van der Spoel E, Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, et al. Association analysis of insulin-like growth factor-1 axis parameters with survival and functional status in nonagenarians of the Leiden Longevity Study. *Aging (Albany NY)*. 2015;7(11):956-63.
 42. Kismiroğlu C, Cengiz S, Yaman M. Biochemistry of AMPK: Mechanisms of Action and Its Importance in the Treatment of Diabetes. *European Journal of Science and Technology*. 2020(18):162-70.
 43. Jiang S, Li T, Yang Z, et al. AMPK orchestrates an elaborate cascade protecting tissue from fibrosis and aging. *Ageing Research Reviews*. 2017;38:18-27.
 44. Smith SC, Zhang X, Zhang X, et al. GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy. *Circulation Research*. 2015;117(11):926-32.
 45. Poggioli T, Vujic A, Yang P, et al. Circulating growth differentiation factor 11/8 levels decline with age. *Circulation research*. 2016;118(1):29-37.
 46. Akdeniz M, Kavukcu E, Teksan A. Physiological Changes Related to Aging and Their Reflections to the Clinic. *Turkiye Klinikleri*. 2019;10(3):1-15.
 47. Singam NSV, Fine C, Fleg JL. Cardiac changes associated with vascular aging. *Clinical Cardiology*. 2020;43(2):92-8.
 48. Tracy E, Rowe G, LeBlanc AJ. Cardiac tissue remodeling in healthy aging: the road to pathology. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2020;319(1):C166-C82
 49. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65(2):252-6.
 50. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011.
 51. Yeşilbursa D. Yaşlılarda mitral kapak hastalıklarına yaklaşım [Approach to mitral valve diseases in the elderly]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(Suppl 5):52-55.
 52. Abramowitz Y, Jilalawi H, Chakravarty T, et al. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1934-1941.
 53. Pascale A, Govoni S. Cerebral aging: implications for the heart autonomic nervous system regulation. *Heart Failure Management: The Neural Pathways*: Springer; 2016. p.115-27.
 54. Parashar R, Amir M, Pakhare A, et al. Age related changes in autonomic functions. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(3):CC11.
 55. Ferrara N, Komici K, Corbi G, et al. β -adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications. *Front Physiol*. 2014;4:396.
 56. Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy [published correction appears in *Circ Res*. 2016 Aug 5;119(4):e38]. *Circ Res*. 2013;113(6):739-753.
 57. Credeur DP, Holwerda SW, Boyle LJ, et al. Effect of aging on carotid baroreflex control of blood pressure and leg vascular conductance in women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(10):H1417-H1425.
 58. Sharpe EJ, Larson ED, Proenza C. Cyclic AMP reverses the effects of aging on pacemaker activity and If in sinoatrial node myocytes. *J Gen Physiol*. 2017;149(2):237-247.
 59. Murphy C, Lazzara R. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2016;46(1):9-18.