

Aorta İntimasında Yaşa Bağlı Yapısal Değişiklikler

Structural Variations in Aortic Intima According to Age

Leman Raşa Erel, Deniz Erdoğan, Çiğdem Elmas, Güleser Göktaş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, aorta duvarında yaştan ilerlemesine koşut olaylanan yapısal değişikliklerin belirlenmesi amaçlandı. Yenidoğandan başlayarak belirli yaş gruplarını kapsayan doku örneklerinde yaştan ilerlemesiyle, elastik liflerin, dağılımı, yoğunluğu, dizilimleri, yapısal özellikleri, kalınlıkları ve sayısal değişimleri ince yapı düzeyinde incelendi.

Yöntemler: Bu çalışmada kullanılan aorta doku örnekleri Ankara İbni Sina Hastanesi'nden sağlanan sıçanlardan elde edildi. Dişi, Wistar-albino cinsi sıçanlar; yenidoğan, 5 hafta, 7 hafta, 3 ay ve 1 yaş olmak üzere beş farklı yaş grubuna ayrıldı. Sıçanların ağırlıkları ortalama; yenidoğanlar 4,5-6 g, 5 haftalık olan grup 110 g, 7 haftalık olan grup 130 g, 3 aylık olan grup 220 g ve 1 yaşında olan grup 350 g olarak belirlendi. Her gruba ait aorta örnekleri alınarak, elektron mikroskopik izleme yönteminden geçirildi. Gruplardan alınan dokular Geçirmeli Elektron Mikroskop (TEM)'de ve toluidin mavisi ile boyanan yarı ince kesitler ışık mikroskopta değerlendirildi.

Bulgular: Işık mikroskobu ve TEM ile yapılan incelemelerde yaşlanma ile birlikte internal elastik laminanın belli bir süre kalınlaştığını ancak daha da ileri yaşlarda incelmeye başladığını belirledik. Genç sıçanlarda pinositotik veziküllerin hem bazalde hem de apikal yüzde hemen hemen eşit olduğunu, ileri yaştaki sıçanlarda ise; veziküllerin apikal yüzde yoğunlaştığını ve endotel hücrelerinin düzensiz şekilli olduğunu izledik. Yaşa koşut olarak düz kas hücre proliferasyonunun arttığını, internal elastik lamina bölgelerinde bu hücre artışının belirginleştiğini saptadık.

Sonuç: Yaşlanma, aortada, intima ve elastik lamellerin incelmeye başlaması ve bunun yerine elastik lifler arasında bağ dokusu ve kas hücrelerinin artışı, endotel hücrelerinde bozulma ve bazı bölgelerde dejenerasyonlarının gözlemlendiği, organ ve organların aktivitelerinin yavaşladığı ya da bozulduğu oldukça karmaşık bir olaydır. Sonuç olarak aortanın yaşlanma ile dejenerasyona uğradığı tespit edilmiştir. (*Gazi Med J 2011; 22: 41-8*)

Anahtar Sözcükler: Aort, yaşlanma, TEM

Geliş Tarihi: 20.11.2010

Kabul Tarihi: 17.02.2011

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to examine the structural variations in aortic wall according to age, including a specific age group in the age spectrum using newborn tissue samples. The distribution, density, sequences, structural characteristics, thickness and quantitative changes of the elastic fibers were examined ultrastructurally.

Methods: The aorta tissue samples used in this study were taken from rats supplied from Ankara İbni Sina Hospital. The female Wistar-albino rats were selected from five different age groups, which are- infants, 5 week, 7 week, 3 months and 1 year. The average weights of the rats were determined as 4,5-6 gr for infants, 110 g for 5 week age group, 130 g for 7 week age group, 220 g for 3 month age group and 350 g for 1 year age group. The aorta tissue samples from all age groups were prepared for electron microscopy method. The half thin sections were stained with toluidine blue for light microscopy and the tissues stained with osmium for Transmission Electron Microscope were also evaluated.

Results: In the investigations with light microscopy and TEM, the internal elastic lamina was thickened for a while and in older ages it became thinner. We observed that pinocytotic vesicles of young rats in both the basal and apical cell membrane were almost equal and in older rats the vesicles on apical surface were concentrated and the endothelial

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güleser Göktaş, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Beşevler 06500 Ankara, Türkiye Tel: +90 532 337 88 33 E-posta: caglareser@hotmail.com

©Telif Hakkı 2011 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.gazimedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.gazimedicaljournal.org

doi:10.5152/gmj.2011.09

cells became irregular. Depending on age, the proliferation of smooth muscle cells increased, and significant increase of smooth cells were found in internal elastic lamina.

Conclusion: Aging is a very complex process, in which it is observed that intima and elastic lamels in aorta become thinner, the connective tissue and muscle cells increase between elastic fibers, distortion and degeneration occur in some places in endothelial cells and the activities of organelles and organs decelerate or distort. In conclusion, it was determined that aorta was degenerated by aging.

(Gazi Med J 2011; 22: 41-8)

Key Words: Aorta, aging, TEM

Received: 20.11.2010

Accepted: 17.02.2011

GİRİŞ

En büyük çaplı arterlerden olan aortanın en önemli özelliklerinden birisi, kan basıncının oluşturduğu düşük ya da yüksek strese karşı elastikiyetinin olmasıdır. Duvar kalınlığı ve katmanlarının bileşenlerinin miktarı, genç ve yaşlı bireylerde farklılık göstermektedir.

Aorta duvar oluşumu, embriyonik yaşamda iki aşamada gerçekleşir: Birinci aşama, endotel çevresindeki mezenşimal hücrelerin kalınlaşmasıdır. İkinci aşamada ise, mezenşimal hücreler düz kas hücrelerine farklılaşırlar. Düz kas hücreleri, elastik lifleri sentezlerler ve elastik lameller yapı oluşur. Tunika medyadaki bu lameller yapı, aortadaki yapısal ve işlevsel temel birimdir. Lameller yapı, yenidoğanda biçimlenmiştir. Doğumdan sonraki bir ay içerisinde, hücre dışı bileşenlerin senteziyle yükümlü olan düz kas hücrelerinin çoğalması sonucu, aorta duvarının kalınlığında hızlı bir artış gözlenir. Doğum sonrası gelişim üzerine yapılan çalışmalar ise aorta duvarının kalınlığının kan basıncındaki artışa koşut olarak arttığını göstermiştir.

Damarlar gelişimin erken dönemlerinden itibaren yaşlanmaya başlayan önemli bir sistemin bileşimidir (1). Aorta'nın yapısal özelliklerinin yaş ile değişmesinin ve bu değişimin patolojik bir boyutunun da olduğu bilinmektedir. Yaşlanma ile birlikte, damar duvarında ilerleyici bir kalınlaşma olmakta, damarların iç çapı daralmakta ve buna koşut komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (2).

Damar duvarındaki yaşa bağlı değişiklikler birincil olarak damar duvarındaki ana hücresel bileşen olan endotel hücreleri ile ilgilidir. Endotel hücreleri, kan-doku direncinin düzenlenmesinde, hormonların metabolizmasında, immün ve yangısal olayların düzenlenmesinde ve düz kas hücrelerinin büyümesinin denetlenmesi gibi birçok olayda rol oynar. Herhangi bir nedenden hasar gören endotel, birçok patojenik damar olgularını da beraberinde getirir (3).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda aorta damar duvarının, intima tabakasını şekillendiren bileşenlerin, değişik yaş gruplarında farklı miktarda ve farklı yerleşimli olduğu bildirilmiştir. Aorta'nın büyük bir elastik arter olması ve elastikiyet işlevinin birincil özelliği olması, araştırmalarda örneklem olarak kullanılmasına neden olmuştur. Yaş ile damar duvarında bulunan elastik liflerin sayıca değiştiği bilinmektedir. Kalınlaşan bir tunika intima ile patolojik olaylanmaların kaçınılmaz olabileceği, değişik risk faktörleri ile ortaya konulmuştur. Bu faktörlerden olan ve yaşlı nüfusun yoğun olduğu ülkelerde, en önemli ölüm nedenlerinden biri olan aterosklerozun ilk aşaması tunika intimanın kalınlaşması olarak kabul edilmektedir (2, 4). Damar duvarında kolesterol, lipid birikimi ve bağ doku artımı ile gelişen bu patolojide tunika intima kalınlaşması intrauterin yaşamda başlarken, lipid birikimi ise 3 yaş döneminde belirlenebilmektedir (5, 6).

Bizim çalışmamızda ise, farklı çalışmalarda yaşa koşut olarak gerçekleştiği bildirilen pek çok değişikliğin, hücresel boyutta incelenmesi ve ince yapı düzeyinde ne gibi değişiklikler meydana getirdiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

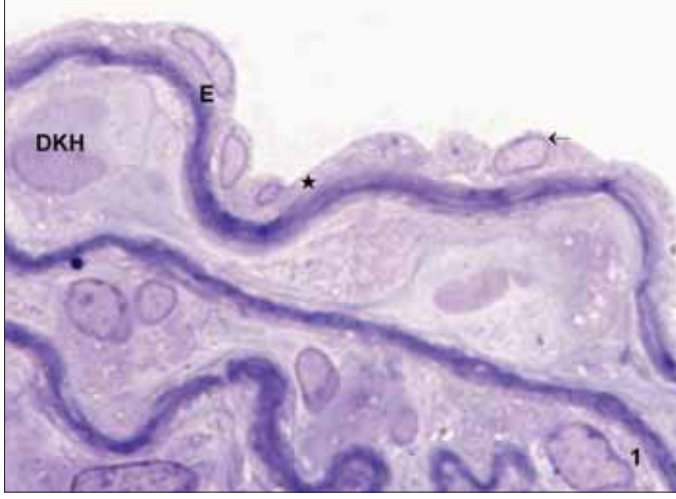
Bu çalışmada sıçanların ve insanların yapısal benzerlikleri göz önüne alınarak, sıçanların denek olarak kullanılmasına karar verildi. Çalışmada Ankara İbni Sina Hastanesi'nden elde edilen Wistar-albino cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, yenidoğan, 5 hafta, 7 hafta, 3 ay ve 1 yaş olmak üzere beş farklı yaş grubundan seçildi. Sıçanların ağırlıkları ortalama olarak; yenidoğanlarda 4,5-6 g, 5 haftalık olan grupta 110 g, 7 haftalık olan grupta 130 g, 3 aylık olan grupta 220 g ve 1 yaşında olan grupta 350 g olarak belirlendi. Tüm gruplardaki deneklere intraperitoneal olarak, ketamin (44 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) enjeksiyonu uygulanarak ötenazi gerçekleştirildi. Deneklerden alınan aorta örnekleri gluteraldehit solusyonunda bekletilerek tespit edilmeleri sağlandı. Alışılmış geçirmeli elektron mikroskop izleme yöntemiyle hazırlanan bloklardan, LKB Leica ultramikrotom ile 1 µm kalınlığında kesitler alındı ve toluidin mavisi ile boyandı. Olympus BH2 fotoışık mikroskobu ile incelenen kalın kesitlerin fotoğrafları çekilerek değerlendirildi. Bu kesitlerde belirlenen bölgeler işaretlenerek formvar kaplı bakır gridler üzerine 200 A°luk ince kesitleri alındı. Kontrast sağlamak için alınan kesitler, uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EM 900 elektron mikroskopta (TEM) değerlendirilerek fotoğraflandılar. Elastik lamellerin kalınlıkları, dokuların yarı ince kesitlerinde incelenerek, Lecia QWin 3 Image Analyzer sistemi ile ölçüldü. Farklı yaş gruplarından alınan doku örneklerinde elastik lamellerin kalınlıkları; biri merkez, diğerleri çevresel olmak üzere 5 farklı alanda µm olarak ölçüldü. Aorta intimasında bulunan elastik lamellerin kalınlıklarının ölçüm sonuçlarına ait veriler, ANOVA testi uygulanarak değerlendirildi. ANOVA testi uygulanması ile elde edilen sonuç; elastik lamellerin kalınlıkları arasında fark olduğunu gösterdi. Bu nedenle ANOVA Post Hoc çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Grupların birbirleriyle farklılık oranları belirlendi. p değeri, p<0.05 anlam aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

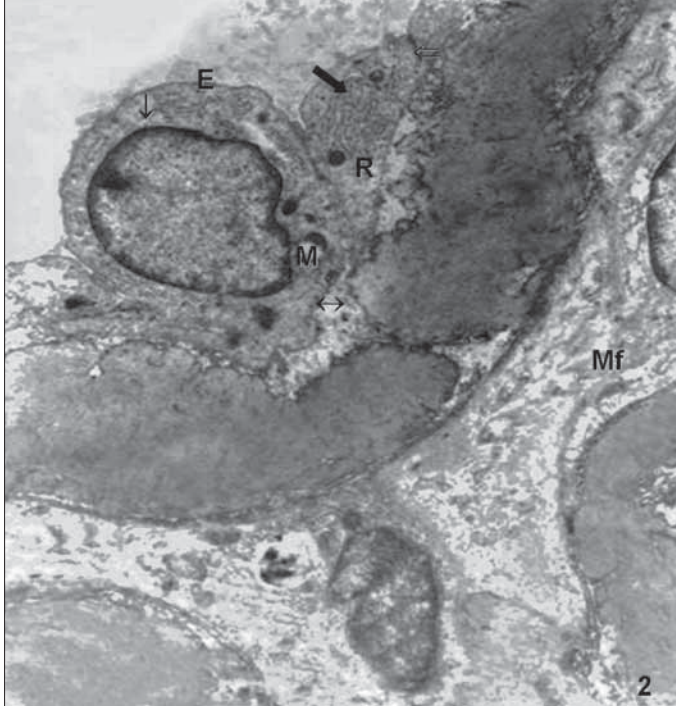
Yenidoğan grubunda yarı ince kesitlerde, aorta duvarında endotel hücrelerinin yüksek boylu ve yassı yapıda olduğu, çekirdeklerin hücre şekline koşut yerleştiği görülmüyordu. Subendotel katman ayırt edilemiyordu. Membrana elastika interna ve diğer elastik lamellerin oldukça düzenli olduğu görülmüyordu. Arada düz kas hücreleri, iğsi şekilleriyle ayırt ediliyordu (Resim 1). Aynı gruba ait TEM incelemelerinde aorta duvar yapısının düzenli olduğu görülmüyordu. Endotel hücreleri, genelde yassı, arada alçak kübik biçimliydi. Çekirdek yer yer yuvarlak, oval ve çentikli olarak ayırt ediliyordu. Kromatin daha çok çekirdek zarı altında yoğundu. Endotel hücreleri sitoplazmasında, kısa granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, serbest ribozomlar, yuvarlak mitokondriyonlar ayırt ediliyordu. Endotel hücreleri

arasındaki bağlantı birimleri belirgindi. Endotel katmanını altındaki subendotel katman oldukça incedi. Az yoğunundan çok yoğununa değişen membrana elastika interna oldukça kalındı ve yer yer kesintilerin olduğu görülüyordu ve bu alanlarda düz kas hücreleri belirgindi. Düz kas hücreleri sitoplazmalarında, küçük ve oldukça yoğun mitokondrionlar, yer yer genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum tubulusları izleniyordu (Resim 2, 3).

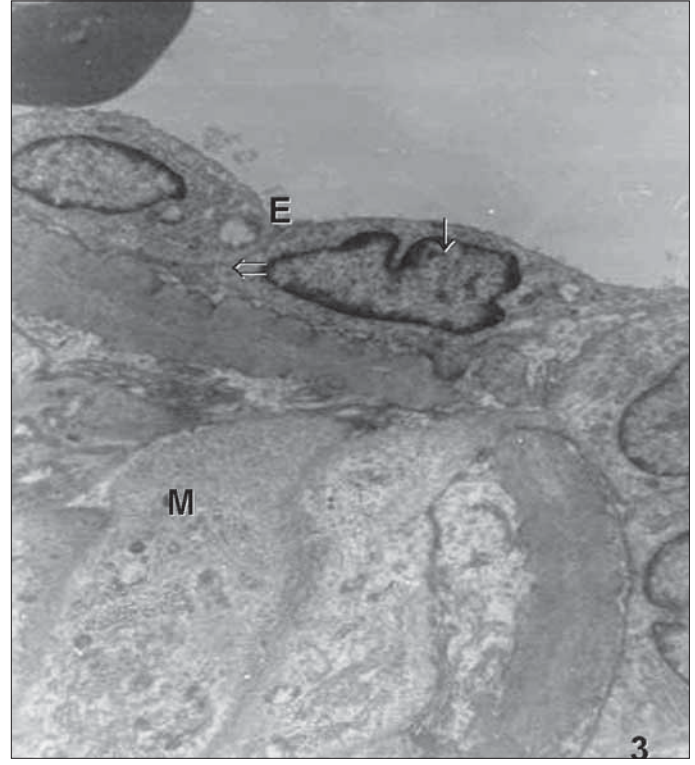
Beş haftalık gruba ait yarı ince kesitlerde; endotel katmanının oldukça ince olduğu ve çekirdeği içeren sitoplazmik bölümün yüzeye doğru çıkıntılı olduğu ayırt ediliyordu. Membrana elastika interna ve diğer elastik lamellerin; yenidoğan ile karşılaştırıldığında daha kalın



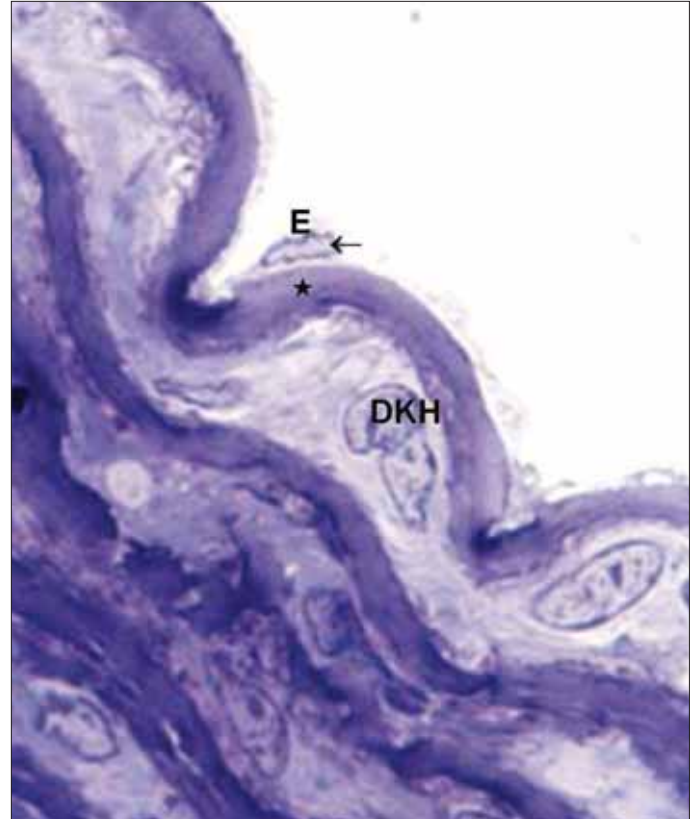
Resim 1. Yenidoğan, E: Endotel, Çekirdek: (←), Düz kas hücresi: (DKH), Internal elastik lamina: (*); (Toluidin mavisiX200) (1500x1125 piksel resim)



Resim 2. Yenidoğan, E: Endotel, Çekirdek: (↓), Subendotel: (↔), Mitokondrion: (M), Miyofibril: (Mf), Bağlantı birimi: (↔), Endoplazmik retikulum: (→), Ribozom: (R); (Uranil asetat-Kurşun sitratX4400) (1113x1125 piksel resim)



Resim 3. Yenidoğan, E: Endotel, Çekirdek: (↓), Mitokondrion: (M), Bağlantı birimi: (↔); (Uranil asetat-Kurşun sitratX4400) (962x1125 piksel resim)

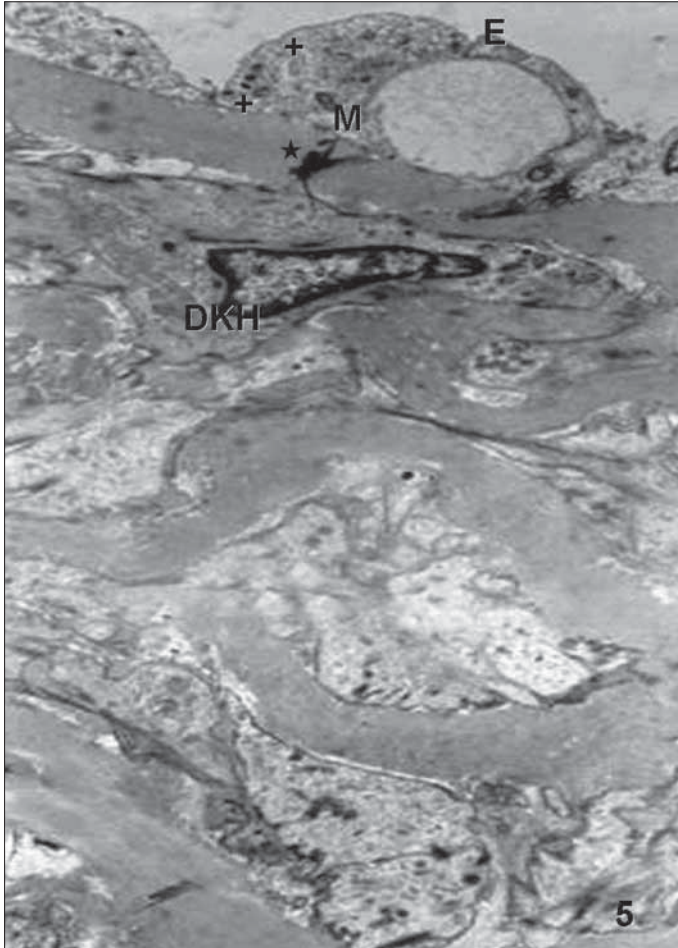


Resim 4. Beş haftalık grup, E: Endotel, Çekirdek: (←), Düz kas hücresi: (DKH), Internal elastik lamina: (*); (Toluidin mavisiX200) (856x1125 piksel resim)

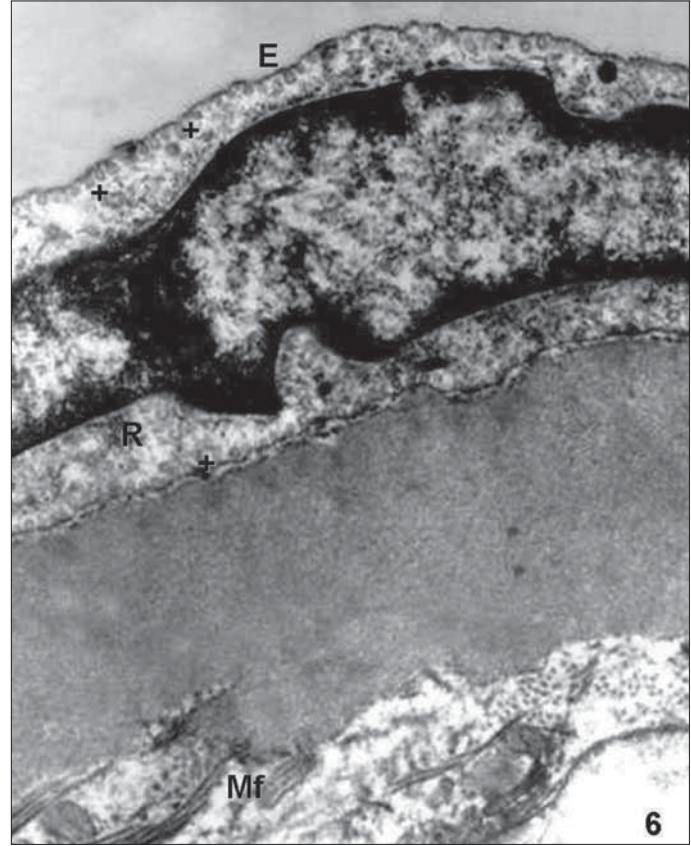
olduğu görülmüyordu. Arada düz kas hücreleri aktif yapı sergiliyordu (Resim 4). Bu gruba ait TEM incelemelerinde, endotel hücrelerinde sitoplazmanın daha aktif olması ve hem apikal hücre zarında, hem de bazalde yaygın pinositotik veziküllerin varlığı ilgi çekiciydi. Sitoplazmada, serbest ribozomlar, yuvarlak şekilli mitokondriyonlar vardı. Membrana elastika interna'nın yenidoğana göre kalınlığının oldukça arttığı görülmüyordu. Lamelin kenar bölgelerinde mikrofibriller yaygındı, düz kas hücreleri aktif yapı sergiliyordu. Hücrenin sitoplazmasında ve kenar bölümlerinde lif sentezlenmesi belirgindi (Resim 5, 6).

Yedi haftalık grubun yarı ince kesitleri, 5 haftalık gruba yapısal benzerlik gösteriyordu. Lameller de aynı yapısal düzene sahipti ve kenar bölümlerinde mikrofibril yapımının daha belirgin hale geldiği görülmüyordu (Resim 7). Bu grupta aynı yapısal görüntü TEM kesitlerinde de dikkati çekiyordu. Endotel hücrelerinde Weibel-Palade granülleri belirgindi. Elastik lif görünümünün daha homojen olduğu ve kenar mikrofibriller yapının daha da kalın olduğu ayırt ediliyordu (Resim 8).

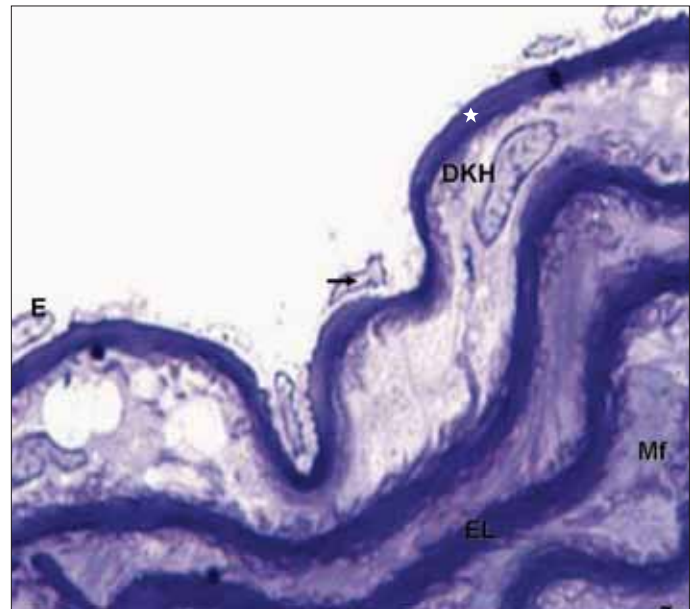
Üç aylık gruba ait yarı ince kesitlerde, membrana elastika interna ve diğer elastik lamellerin kalınlığının bir önceki grup ile benzerlik gösterdiği belirlendi (Resim 9). Bu gruba ait TEM incelemelerinde, membrana elastika internanın bazı bölgelerde incelendiği, bazı bölgelerde ise yapısını koruduğu belirlendi. Homojen kısımlarda açık bölgelerin varlığı ayırt ediliyordu ve bu bölgelerde elastik fibrillerin hemen altındaki mikrofibrillerin daha kalın olduğu görülmüyordu. Düz kas hücreleri ise oldukça aktif yapı gösteriyordu (Resim 10).



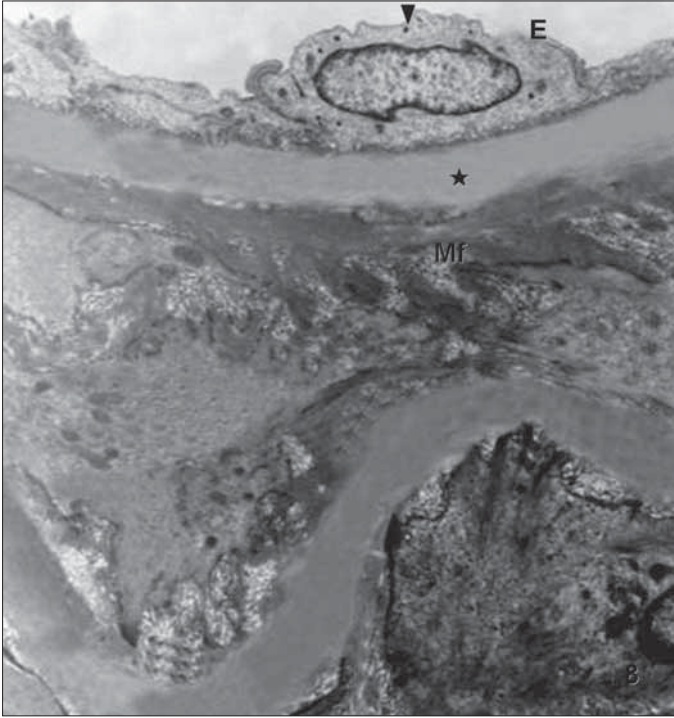
Resim 5. Beş haftalık grup, E: Endotel, Mitokondriyon: (M), İnternal elastik lamina: (*), Pinositik vezikül: (+), Düz kas hücresi: (DKH); (Uranil asetat-Kurşun sitratX4400) (800x1125 piksel resim)



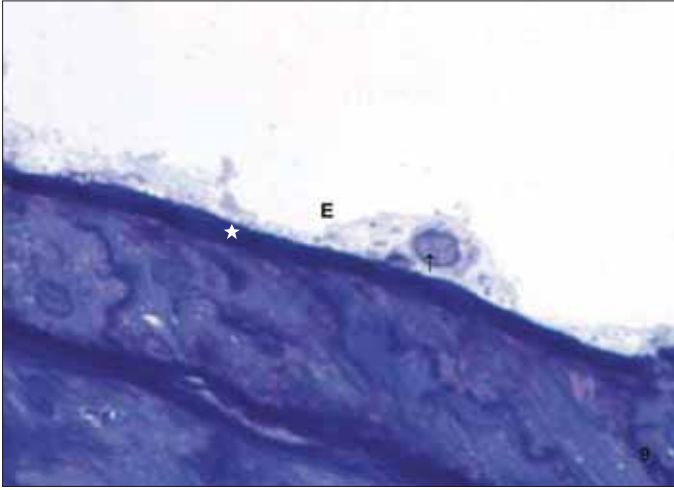
Resim 6. Beş haftalık grup, E: Endotel, Pinositik vezikül: (+), Miyofibril: (Mf), Ribozom: (R); (Uranil asetat-Kurşun sitratX7000) (900x1125 piksel resim)



Resim 7. Yedi haftalık grup, E: Endotel, Çekirdek: (→), Düz kas hücresi: (DKH), İnternal elastik lamina: (*), Elastik lamel: (EL), Miyofibril: (Mf); (Toluidin mavisiX200) (1237x1138 piksel resim)



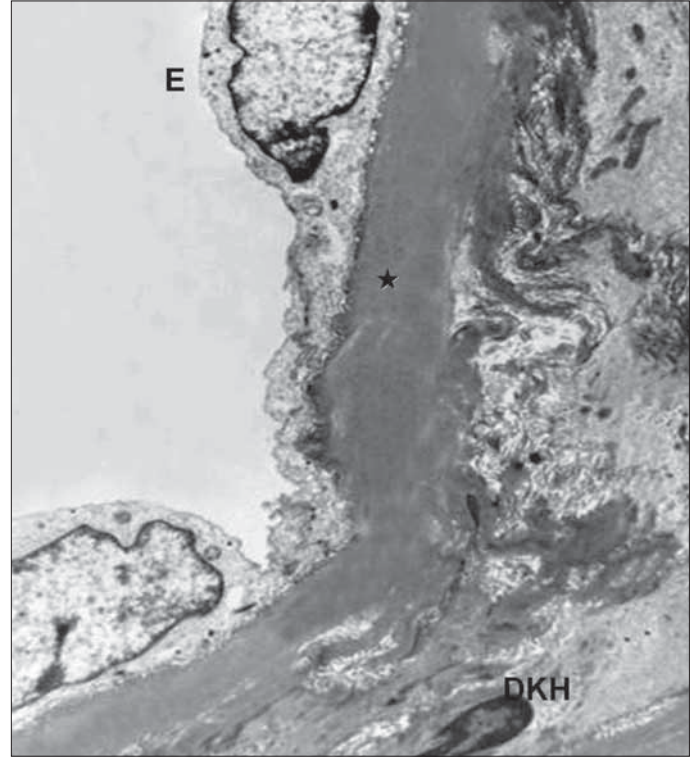
Resim 8. Yedi haftalık grup, E: Endotel, Weibel-palade granülü: (▼), Miyofibril: (Mf), İnternal elastik lamina: (*); (Uranil asetat-Kurşun sitratX4400) (1062x1125 piksel resim)



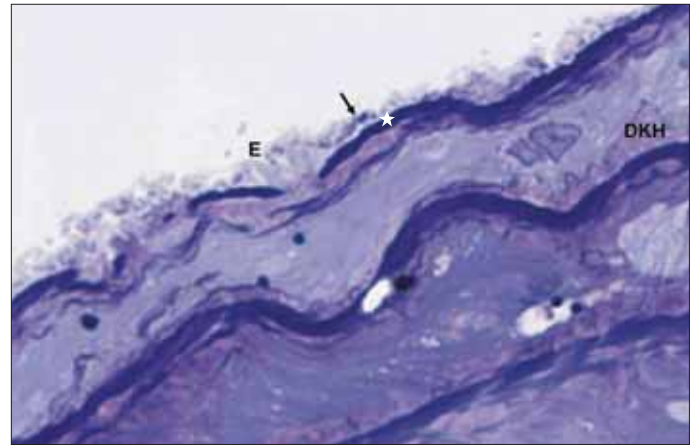
Resim 9. Üç aylık grup, E: Endotel, Çekirdek: (↑), İnternal elastik lamina: (*); (Toluidin mavisiX200) (1520 x 1100 piksel resim)

gruba ait TEM incelemesinde elastik lamellerde homojen bölgede yoğunluk farklılığı izlenirken, mikrofibriller yapının kalınlaştığı gözleniyordu. 1 yaş grubunda membrana elastika internanın kalınlığının, yenidoğanın membrana elastika internası ile benzerlik göstermesi dikkat çekiciydi (Resim 12).

İstatistiksel olarak yapılan değerlendirmelerde, farklı yaş grupları için elastik lamel kalınlıklarının yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği ve $p < 0.05$ anlam aralığında olduğu belirlendi (Tablo 1). Gruplar arası anlamlı farklılığın değerlendirilmesi için ANOVA Post Hoc testi ile çoklu karşılaştırma analizleri yapıldı. Post Hoc testi, Dunnett T3 ile uygulandı (Tablo 2). Yenidoğan grubunun membrana elastika interna kalınlıkları ile 5 hafta-7 hafta-3 ay gruplarının membrana elastika



Resim 10. Üç aylık grup, E: Endotel, İnternal elastik lamina: (*), Düz kas hücresi (DKH), (Uranil asetat-Kurşun sitratX4400) (1000x1125 piksel resim)



Resim 11. Bir yaş grubu, E: Endotel, Çekirdek: (→), Düz kas hücresi (DKH), İnternal elastik lamina: (*); (Toluidin mavisiX200) (1500x1125 piksel resim)

ka interna kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Bu fark, yenidoğanda elastik lamellerin ince olup, artan yaş ile kalınlaşması bulgusu ile koşut olarak değerlendirildi. Artışın 1 yaş grubunda gözlemlenmediği, bunun yerine yenidoğan grubunun kalınlık ölçümüne yakın bir kalınlıkta olduğu, yani yaşlanmaya koşut olarak incelendiği saptandı. Yenidoğan grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Yapılan değerlendirmelerde 5 hafta, 7 hafta ve 3 ay grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Buna karşın 5 hafta ve 1 yaş grupları arasında anlamlı bir fark belirlendi ($p < 0.05$). Elastik lamellerinin kalınlığının 5 hafta grubunun aksine, 1 yaş grubunda incelendiği gözlemlendi. 7 hafta grubu ile 5 hafta ve 3 ay grupları arasında istatistiksel olarak,

anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Bu üç grup için elastik lamel kalınlık ölçümleri birbirine yakındı. 7 hafta ve 1 yaş grupları arasında ise anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$) ve elastik lamel kalınlığının 7 hafta grubuna karşın 1 yaş grubunda incelendiği belirlendi. 3 ay ve 1 yaş grupları arasındaki farkta anlamlıydı ($p<0.05$) ve 3 ay grubunda kalın olan elastik lamellerin, 1 yaş grubunda incelmeye başladığı görüldü (Tablo 1).

TARTIŞMA

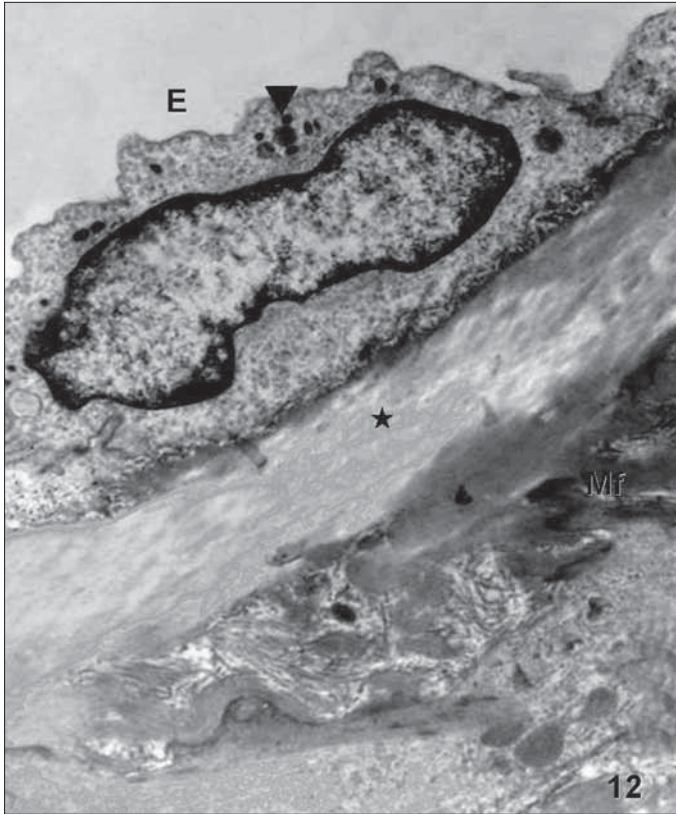
Bugüne dek yapılan çalışmalarda aorta damar duvarının intima tabakasını şekillendiren materyallerin, farklı yaş gruplarında farklı

miktarda ve farklı yerleşimli olduğu bildirilmektedir. Aorta'nın büyük bir elastik arter olması ve elastikiyet işlevinin birincil özelliği olması, araştırmalarda örneklem olarak kullanılmasına neden olmuştur. Yaş ile; damar duvarında bulunan elastik liflerin sayıca değişmesi ve kalınlaşan bir tunika intima ile patolojik olaylanmaların da kaçınılmaz olabileceği, değişik risk faktörleri ile ortaya konulmuştur. Özellikle tunika intimada meydana gelen kalınlaşma aterosklerozun da ilk aşaması olarak kabul edilmektedir. Bugüne dek yapılan çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin, klinik bulguların oluşmasından çok önce, çocukluk yaşlarında başladığı, hatta bu dönemin intrauterin yaşam olduğu bilinmektedir (2, 5).

Ateroskleroz gelişimi konusundaki önermelerden birisi lipid infiltrasyonu olarak tanımlanırken, bir diğeri ise endotel hasarı olarak bildirilmiştir. Ancak günümüzde her iki önermenin birleşimi olan yeni bir kuram bulunmaktadır (7, 8). Endotelial hücre kaybının aterosklerotik plak oluşumu için koşul olmadığı ve aterosklerotik lipoproteinlerin sağlam endotele de girebildikleri bilinmektedir. Endotel yüzeyi sağlam olmasına karşın, hassas bölgeler plazma bileşenlerine daha geçirgen olup, endotelial hücre yapım ve yıkımı bu bölgelerde daha çoktur. Aterosklerozun patogeneğinde rol oynayan hücreler endotel hücrelerinin yanı sıra düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositler gibi yaygın mononükleer hücrelerdir (9).

Laver-Rudich ve arkadaşları (10) sıçanlarda yaptıkları çalışmada, yaşlı deneklerde aorta endotelini oluşturan hücrelerin, düzensiz şekilli olduğunu bildirmişlerdir. Bu hücrelerin lümeneye doğru çıkıntı halinde şişkinlikler yaptığını ve internal elastik laminayı endotel tabakası ile birleştirdiğini görmüşlerdir. Araştırmacılar yaşlı sıçanların endotel hücrelerinin, genç sıçanların endotel hücrelerinden, içerdikleri pinositotik vezikül yönünden farklılıklar gösterdiğini belirtmişlerdir. Yaşlı sıçanlarda luminal yüzde iki kat daha fazla vezikül bulunduğunu buna karşın genç sıçanlarda her iki yüzde de aynı sayıda pinositotik vezikül bulunduğunu belirtmişlerdir.

Ogawa ve arkadaşları, farklı yaş gruplarından oluşan sıçanlarda aorta intimasında elastik liflerin dağılımını ve yoğunluğunu incelemişlerdir. 5 aylık sıçanlarda intimanın ince olduğunu ve endotel katmanının internal elastik laminaya çok yakın olduğunu ve internal elastik laminanın oldukça sağlam olduğunu bildirmişlerdir. Internal elastik laminanın luminal yüzü şekilsiz, ancak abluminal yüzü ise düz olarak izlenmiştir. Az sayıda elastik lifin subendotel tabaka yerleşimli olduğunu saptamışlardır. 26-28 aylık sıçanlarda intima kalın gözlenmiştir. Subendotel tabakada, elastik liflerin damarın uzun eksenine



Resim 12. 1 yaş grubu, E: Endotel, İnternal elastik lamina: (*), Weibel-palade granülü: (▼); (Uranil asetat-Kursun sitratX4400) (925x1125 piksel resim)

Tablo 1. Gruplara göre değişen elastik lamel kalınlıkları (µm)

Örnekler	Yenidoğan			5 haftalık grup			7 haftalık grup			3 aylık grup			1 yaş grubu		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	35.93	45.65	58.66	77.26	48.86	50.79	37.97	43.12	41.68	50.97	49.89	78.42	24.47	28.45	31.65
2	43.80	44.99	50.30	52.73	66.13	48.95	34.52	34.76	41.78	37.10	54.73	58.13	28.53	22.36	31.91
3	29.10	37.09	53.70	52.06	96.68	51.74	51.76	50.85	37.37	54.63	64.59	63.64	30.76	34.79	31.09
4	43.88	52.71	45.74	45.99	64.22	56.05	60.38	56.92	54.73	46.55	51.04	57.94	27.46	31.55	24.39
5	34.61	45.38	48.86	57.56	90.83	57.51	50.38	45.01	39.96	52.31	39.10	50.30	39.96	39.96	36.27
6	36.64		42.68	63.82	104.68	98.71	29.91	48.78	38.83	59.78	56.05	44.65	36.64	46.28	34.79
Toplam	223.96	225.82	299.95	349.92	471.40	363.74	264.92	278.45	254.34	303.34	315.39	353.07	187.82	203.40	190.11
Değer	37.33	45.16	49.99	58.24	78.57	60.62	44.15	46.41	42.39	50.56	52.57	58.85	31.30	33.90	31.68
Standart sapma	2.12	2.21	2.12	4.12	8.17	7.06	4.39	2.71	2.34	2.65	3.13	4.35	2.19	3.16	1.53
Maksimum	43.88	52.71	58.66	77.26	104.68	98.71	60.38	56.92	54.73	59.78	64.59	78.42	39.96	46.28	36.27

Tablo 2. Gruplar arası çoklu karşılaştırma

		Ortalamalar arası fark	Standart sapma	p değeri
Yenidoğan	5 hafta	-18.42067*	4.77308	0.009
	7 hafta	-1.88000*	3.00384	0.004
	3 ay	-8.63067*	3.44413	0.002
	1 yaş	12.79400	2.75228	0.081
5 hafta	Yenidoğan	18.42067*	4.77308	0.009
	7 hafta	16.54067	4.8534	0.065
	3 ay	9.79000	5.13755	0.421
	1 yaş	31.21467*	4.70185	0.002
7 hafta	Yenidoğan	1.88000*	3.00384	0.004
	5 hafta	-16.54067	4.8534	0.065
	3 ay	-6.75067	3.55461	0.473
	1 yaş	14.67400*	2.88933	0.000
3 ay	Yenidoğan	8.63067*	3.44413	0.002
	5 hafta	-9.79000	5.13755	0.421
	7 hafta	6.75067	3.55461	0.473
	1 yaş	21.42467*	3.34473	0.000
1 yaş	Yenidoğan	-12.79400	2.75228	0.081
	5 hafta	-31.21467*	4.70185	0.000
	7 hafta	-14.67400*	2.88933	0.000
	3 ay	-21.42467*	3.34473	0.000

koşut uzandığını ve elastik liflerle çevrelenmiş mikrofibrillerin de aynı yönde uzandığını bildirmişlerdir. Ekstrasellüler matriks, kollagen lifler, basit zarımsı maddeler de kalın izlenen subendotel katmanında gösterilmiştir. İnternal elastik lamina, ince ve yer yer kırılmış olarak izlenmiştir (11).

Biz de çalışmamızda bu çalışmalara koşut olarak, yenidoğan bir sıçanda internal elastik laminanın ince olduğunu, yaşlanma ile birlikte belli bir süre kalınlaştığını ve ileri yaşta incelmeye başladığını belirledik. İnternal elastik laminanın yer yer endotel katman ile birleşmiş bir görünüm verdiğini izledik. Ayrıca yine bu çalışmalara koşut olarak, genç sıçanlarda pinositotik veziküllerin hem bazalde hem de apikal yüzde hemen hemen eşit olduğunu, ileri yaştaki sıçanlarda ise; veziküllerin apikal yüzde yoğunlaştığını ve endotel hücrelerinin düzensiz şekilli olduğunu gördük.

Nejjar ve arkadaşları, insan torasik aortasında elastik liflerin yaşa bağlı değişimlerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, 24-86 yaş arasında olan ve çeşitli aterom derecelerine sahip 30 insan aortası üzerinde çalışmışlardır. İntimanın koyu olduğu ve elastik liflerin hasarlı olduğu bölgelerde çeşitli derecelerde duvar değişimlerine rastlamışlardır, ancak; bozulmamış aorta duvarında ince bir intima ve düzgün seyreden elastik lifler izlemişlerdir. Elastik liflere, aminoasit analizi ile birlikte tarayıcı elektron mikroskopunda (TEM) incelemeler yapılmıştır. Genç deneklerde aminoasit bileşiminin elastine benzediği ve bu maddenin TEM görüntülerinin, özgün olduğu sonucuna varmışlardır. Yaşlı deneklerde polar aminoasit de artış gözlenmiş olup, apolar aminoasit de ise azalma izlenmiştir. Hasarlı elastik lif, tripsin tedavi uygulaması yapıldığında, normal bir elastik lif görüntüsü vermiştir. Araştırmacılar; elastik lif materyalinin tripsin tarafından çıkarılmasının, elastik liflerde gözlenen kimyasal değişikliklerin yapısal yansıması ol-

duğunu düşünmüşlerdir. Ayrıca bu anormal duruma, polar aminoasit artışının da neden olmuş olabileceğini bildirmişlerdir. Elastik liflerdeki bu hasarın yaş ile yakından ilgisinin olduğunu, aterom derecesine bağlı olmadığını düşünmüşlerdir. Bu nedenle de; elastindeki yaşa bağlı kimyasal değişiklikleri, aterosklerotik oluşumdan bağımsız olarak nitelendirmişlerdir (12).

Gillesen ve arkadaşları, aortanın elastik özelliklerinde yaşlanma ile oluşan değişimleri incelemişler ve yaş ile elastiklik arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ancak elastikliğin yaş ile azalmasına karşın her atardamarda aynı şekilde gelişim göstermediği belirlenmiştir. Aorta bifurkasyonundaki mekanik yaşlanmanın ilerlemesinin, bifurkasyon olmayan arteriyol parçalarından daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarında iliak arterdeki nabız atma hızı ve yaş arasındaki ilişkiyi de açıkça göstermişlerdir (13).

Konova ve arkadaşları ise farklı yaş gruplarından oluşan insanlardan sağladıkları dokularda, in vitro koşullarda, genç elastinde, fruktozamin ve glikoprotein maddelerin her ikisinin de yüksek olduğunu ancak yaşlı elastinde, göze çarpan bir glikoz eklenmesinin olmadığını bildirmişlerdir (14).

Oliver ve arkadaşları, doğuştan aorta darlığı olan yetişkinlerde yaptıkları incelemelerde, çocukluk yaşlarında başarılı bir cerrahi tedavi geçirmelerine karşın, ileri yaşlarda, aortanın dar olduğu bölümde aortik bozukluklar yaşayabildiklerini göstermişlerdir. Çalışmada yapılan çoklu analizler sonrasında ise, yaş faktörü, arter duvarı onarım tipi ve sistemik hipertansiyon ilişkisinin arter duvarında anevrizma oluşmasına önemli bir etkisinin olmadığını söylemişlerdir. Ancak biküspit aorta kapakçığı ile yaşlanma arasında önemli bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (15).

Daha önce yapılmış birçok çalışma, yaşın ilerlemesinin residual stres ile ilişkili olduğu yönündedir. Badreck ve arkadaşları ise, yaptıkları çalışmada kardiyovasküler sistemde yer yer residual stresin etkilerini incelemişlerdir. Sıçanlarda yaptıkları çalışmada gelişimin 2,5-6. haftaları arasında aortada kalınlaşmanın ve mediyal yüzde genişlemenin minimal kaldığı bildirilmiştir. Daha sonra yaşın ilerlemesiyle birlikte artışın başladığı gösterilerek, yaş ile damar duvar kalınlığı ve çap arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (16).

Khoury ve arkadaşları, incelemeleri sonucu aortik plak belirledikleri hastalarda, aortik plağın yaş, erkek cinsiyet ve sistemik hipertansiyon ile önemli derecede ilişkili olduğunu saptamışlar; hiperkolesterolemi, düşük HDL-k düzeyi, sigara, aile öyküsü, diabetes mellitus ve obezite ile önemli ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (17).

Levy yapmış olduğu çalışmada, arteriyel sistemin yaşlanmasını incelemiştir. Araştırmacı, yaşlanma sürecinde hipertansif hastalıklar ya da vasküler hastalıklar ile ilişkisi olmayan damar ağının yapısal özelliklerinin, önemli ölçüde değiştiğini bildirmiştir. Tunika medyanın kollagen, elastin ve düz kaslarının içeriklerinin ve damar duvarlarının bileşenlerinin geometrik dizilimlerinin değiştiğini göstermiştir. Bu morfolojik değişimler, damar duvarının sertliğini sağlayan mekanik özelliklerin değişmesine neden olduğunu söylemiştir. Tüm çalışmalarda arteriel lümenin çapında bir artış olduğunu bildirirken, bu artışın kısmen, vasküler uyumda damar duvarı sertliğinin etkilerinin karşılığı olduğunu belirtmiştir. İncelemeler sonucu, kan dolaşımında oluşan hemodinamik ve fonksiyonel değişikliklerin sınırlandırıldığını saptamıştır (18).

Porreca ve arkadaşları, genç ve yaşlı sıçanların torasik aortalarından alınan düz kas hücrelerinde, hücre proliferasyonu ve glutathione sistem arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 4-6 haftalık sıçanlar ve 15 aylık sıçanlardaki hücreleri ile glutathione redüktaz ve glutathione

transferaz artış aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Bu aktivitelerin yaşlı farelerin düz kas hücrelerinde proliferasyon oranını arttırdığı gösterilmiştir. Hücre proliferasyonunda glutathione sistem değerlendirmesinde çeşitli inhibitörler kullanılmıştır. Bu inhibitörlerden DL- Buthionine-SR- Sulphoximine; yaşlı sıçanlarda düz kas hücre proliferasyonunda %32, genç sıçanlarda ise %56 inhibasyon etkisi göstermektedir. Buna koşut olarak, glutathione sistem yapımının genç sıçanların düz kas hücrelerinde %38, yaşlı farelerde ise %19 olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, hücre proliferasyonu ve glutathione sistem arasındaki bağlantıda, yaş faktörünün etkili olmuş olabileceğini belirtmişlerdir (19).

Bizim çalışmamızda da, Porreca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya koşut olarak düz kas hücre proliferasyonunun yaşlı sıçanlarda arttığını, buna ek olarak yer yer kopmaların olduğu internal elastik lamina bölgelerinde, bu hücre artışının belirginleştiğini saptadık. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, ayrıca kullanılan inhibitör ile düz kas hücre yoğunluğunun yaşlı sıçanlarda azaldığı da gösterilmiştir.

Çalışmamızda sonuç olarak, artan yaşla aortada; tunika intima ve elastik lamellerin incelendiği ve bunun yerine, elastik lamellerin arasında bağ dokusu ve kas hücrelerinin arttığı saptanmıştır. Endotel hücrelerinde bozulma ve bu bölgelerde dejenerasyonların gözlemlenmesine koşut olarak, orgenel ve organların aktivitelerinin yavaşladığı ya da bozulduğu oldukça karmaşık bir olay olan yaşlanmayla birlikte aortanın da dejenerasyona uğradığı tesbit edilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Yardımcı S. Süperoksit dismutaz uygulamasının trombopoez üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri. Türk Tıp Araştırma Dergisi 1992; 10: 2-7.
2. Stehbens WE. The lipid hypothesis and the role hemodynamics in atherogenesis. Prog Cardiovasc Dis 1990; 33: 119-36.
3. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited Review: Aging and the cardiovascular system, J Appl Physiol 2003; 96: 2591-7.
4. Mendis S. Magnesium, zinc, and manganese in atherosclerosis of the aort. Biol Trace Elem Res 1989; 22: 251-6.
5. Craig WY, Palomaki GE, Johnson M, Haddow JE. Cigarette smoking-associated changes in blood lipid and lipoprotein levels in the 8- to 19-year-old age group: A meta-analysis. Pediatrics 1990; 85: 155-8.
6. Vatanabe T, Tokunaga O, Fan JL, Shimokama T. Atherosclerosis and macrophages. Acta Pathol Japan 1989; 39: 473-8.
7. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis., Am J Cardiol 1993; 71: 9-14.
8. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis. Clin Cardiol 1991; 14: 1-16.
9. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. N Eng J Med 1984; 330: 1431-8.
10. Laver Rudich Z, Skutelsky E, Danon D. Age-related changes in aortic intima of rats. J Gerontol 1978; 33: 337-46.
11. Ogawa K, Sasaki F. A sulphur matrix complex,elastic fibril composed of a fine core of amorphous elastin and microfibrils was largely accumulated in the aortic intima of aged rats. J Electron Microsc 2003; 52: 175-82.
12. Nejjar I, Pieraggi MT, Thiers JC, Bouissou H. Age-related changes in the elastic tissue of the human thoracic aorta. Atherosclerosis 1990; 80: 199-208.
13. Gillissen T, Gillissen F, Sieberth H, Hanrath P, Heintz B. Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. Eur J Med Res 1995; 1: 144-8.
14. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. Exp Gerontol 2004; 39: 249-54.
15. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M, Mesa JM. Risk factors for apoptotic complications in adults with coarctation of the aorta. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1641-7.
16. Badreck-Amoudi A, Patel CK, Kane TP, Greenwald SE. The effect of age on residual strain in the rat aorta. J Biomech Eng 1996; 118: 440-4.
17. Khoury Z, Gottlieb S, Stern S, Keren A. Frequency and distribution of atherosclerotic plaques in the thoracic aorta as determined by transesophageal echocardiography in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1997; 79: 23-7.
18. Lévy BI. Aging of the arterial system. Presse Med 1992; 21: 1200-3.
19. Porreca E, Di Febbo C, Pandolfi A, D'Orazio A, Martelli N, Mezzetti A, et al. Differences in the glutathione system of cultured aortic smooth muscle cells from young and aged rats. Atherosclerosis 1993; 100: 141-8.