

İLERİ YAŞTA ORTAYA ÇIKAN VASKÜLER ENDOTELYAL DİSFONKSİYONA SERUM HOMOSİSTEİN, LİPOPROTEİN (A) VE DİHİDROEPIANDROSTENEDİON SÜLFAT DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN KATKISI

IMPACT OF SERUM HOMOCYSTEIN, LIPOPROTEIN (A), AND DIHYDROEPIANDROSTENEDION SULPHATE LEVELS ON VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE ELDERLY

Bülent SAKA*, Sami UZUN*, Gülistan BAHAT ÖZTÜRK*, Nilgün ERTEN*,
Burak PAMUKÇU**, İmran ONUR**, Hüseyin OFLAZ**, Sema GENÇ***,
Mehmet Akif KARAN*, Cemil TAŞÇIOĞLU*, Abdülkadir KAYSI*

ÖZET

Amaç: Vasküler endotelial disfonksiyon (VED) ateroskleroz gelişiminde önemli bir etkidir. VED ile yaşlanma arasında ilişki olduğuna dair veriler mevcuttur. Bu çalışmadaki amacımız, yaşlıda ortaya çıkan VED'e serum homosistein, lipoprotein (a) ve dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeylerindeki değişikliklerin katkısının olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Tümü hipertansif olan 67 ileri yaşlı ve 35 orta yaşlı hasta çalışmaya dahil edildi. Diyabet ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların brakial arterlerinde oluşturulan geçici iskemi sonrası ortaya çıkan vazodilatasyon (flow mediated dilation, FMD) düzeyi ve karotis arterlerinin intima media kalınlıkları (KAIMK), yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum lipid, glukoz, kreatinin, lipoprotein (a), homosistein ve DHEAS düzeyi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: FMD'nin yaş ve KAIMK ile ters orantılı olduğu bulundu ($p < 0,001$, $r = -0,317$, $p < 0,001$, $r = -0,350$). FMD ile serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı. Dışlanma kriterleri ve grupların homojenizasyonu sonucu FMD ile hastaların diğer biyokimik parametreleri, VKİ ve kan basınçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. FMD ile brakial arter bazal çapı birbirleriyle ters orantılı bulundu ($p = 0,014$, $r = -0,243$). Brakial arter bazal çapı yaşlılarda anlamlı olarak daha geniştir ($4,06 \pm 0,50$ mm'ye karşı $3,73 \pm 0,55$ mm, $p = 0,005$, $t = 2,927$). Bu nedenle ileri yaşta ortaya çıkan VED'in bazal arter çapındaki değişimle alakalı olup olmadığını anlamak için ileri yaş grubundaki hastalarda bu ilişki tekrar araştırıldı. Spearman's korelasyon testi anlamlı sonuç vermedi ($p = 0,286$).

Sonuç: Serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS düzeylerindeki değişikliklerin, ileri yaşta ortaya çıkan VED'e katkıda bulunmadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Vasküler endotel, yaşlanma, vazodilatasyon

ABSTRACT

Objective: Vascular endothelial dysfunction (VED) is an important factor in the development of atherosclerosis. There are evidences about association of aging with VED. In this study, our aim is to identify if serum levels of homocystein, lipoprotein (a), apolipoproteins and dihydroepiandrostenedion sulphate interfere with vascular endothelial function in elderly.

Materials and Methods: Sixty-seven hypertensive elderly patients and 35 hypertensive middle-aged patients were included into the study. Patients with diabetes and other cardiovascular risk factors were excluded. We compared flow mediated vasodilation of the brachial artery (BA) (FMD%) and carotid artery intima media thickness (CAIMT) of

Date received/Dergiye geldiği tarih: 20.11.2007- Dergiye kabul edildiği tarih: 26.05.2008

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul (iletişim kurulacak yazar: drsakab@yahoo.com)

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

the patients with their ages, body mass indexes, systolic and diastolic blood pressures, serum lipids, glucose, creatinine, lipoprotein (a), homocystein and dihydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels.

Results: FMD% was found inversely correlated with age and CAIMT ($p < 0.001$, $r = -0.317$, $p < 0.001$, $r = -0.350$). No significant relation was found between FMD% and serum homocystein, lipoprotein (a) and DHEAS levels. FMD% was found inversely correlated with baseline BA diameter ($p = 0.014$, $r = -0.243$) which was significantly higher in old-age group (4.06 ± 0.50 mm vs 3.73 ± 0.55 mm, $p = 0.005$, $t = 2.927$). We correlated baseline BA diameter with FMD% in our old-age group to look for any possible relation between them independent from aging. Spearman's correlation test revealed no association ($p = 0.286$).

Conclusion: It seems that changes in serum homocystein, lipoprotein (a) and DHEAS levels in advancing age do not cause significant VED in the elderly.

Key words: Vascular endothelium, aging, vasodilation

GİRİŞ

Vasküler endotelial disfonksiyon (VED), ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler risk artışına sebep olmaktadır. Günümüzde artan yaş ile progresif VED arasında ilişki olduğuna dair veriler bulunmaktadır (4,7,15,20). Diğer taraftan mevcut verilere rağmen yaşlanmanın kendisinin ileri yaşta arttığı bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden (hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, yüksek vücut kitle indeksi, üremi, homosisteinemi, düşük androjen düzeyleri) bağımsız olarak VED'e sebep olup olmadığı halen kesinlik kazanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız, yaşlıda ortaya çıkan VED'e serum homosistein, lipoprotein (a) ve dihidroepiandrosterone sülfat (DHEAS) düzeylerindeki değişikliklerin katkısının olup olmadığı araştırılmasıdır. Non-invazif yüksek çözünürlüklü ultrasonografik bir yöntemle brakial arterde akım kaynaklı vazodilatasyon (FMD) ölçümü yapıp bu sayede vasküler endotelial fonksiyon değerlendirilebilir (3). Endotelin iskemi ile uyarılması sonucu nitrik oksit salınmakta ve bu da vazomotor fonksiyonun bir göstergesi olan vazodilatasyon gelişmesine sebep olmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu

Tümü hipertansif olan 35 orta yaş ve 67 ileri yaş hasta bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Diyabet, konjestif kalp yetmezliği, ciddi kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, böbrek yetersizliği ile iskemik serebrovasküler olay hikayesi bulunanlar ve kronik hemodiyaliz programında olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesinde hastalara onam formu dolduruldu. Son üç ay içinde günde 5 ve daha fazla sigara kullananlar sigara içicisi olarak kabul edildiler. Tüm hastaların vücut kitle indeksleri hesaplandı. Serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, BUN ve kreatinin ölçümleri Technicon DAX-72 oto-analiz cihazı ile yapılmıştır (Technicon, Bayer Corporation, Tarrytown, New York, USA). HDL-kolesterol düzeyi, fosfatungstik asit ve magnezyum klorid ile presipitasyonun ardından RA-XT oto analizatör ile ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyi Friedewald formülü ile hesaplandı. Serum total kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi ≥ 130 mg/dl veya trigliserid düzeyi ≥ 200 mg/dl olanlar ile herhangi bir lipid düşürücü tedavi almakta olanlar hiperlipidemik kabul edildi (2). Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğu ya da normal kan basıncı değerlerinin antihipertansif tedavi altında sağlanabildiği kiş-

lerde hipertansiyon tanısı konulmuştur (5). Hastalarımızın tümü çalışmaya alındığı sırada antihipertansif tedavi almaktaydı.

Brakial arterde FMD'nin değerlendirilmesi

Brakial arterde geçici iskemi sonrası ortaya çıkan FMD, ilk kez Celermajer (3) tarafından tanımlanan girişimsel olmayan yüksek rezolüsyonlu (10 MHz) ultrasonografik bir yöntemle (Vingmed System Five, Norveç) değerlendirildi. Tüm hastalar işlem öncesindeki son 12 saat boyunca sigara ve kafein içeren içecekler içmemeleri konusunda uyarıldılar. Ultrasonografik inceleme sabit oda ısısında hastalar sırtüstü yatar pozisyondayken yapıldı. Brakial arterin en iyi şekilde görüntülenebilmesi için hastaların kolları ekstansiyon pozisyonunda sabit tutularak arterin antekübital fossanın 3 ile 5 cm üzerinde kalan kısmı uzunlamasına incelendi. Uygun prob yerleşimi sonrasında sonraki ölçümler için cilt üzerine işaret konuldu. Ölçümler boyunca kol aynı pozisyonunda tutuldu. Brakial arter lümen çapına ait tüm ölçümler diyastol sonunda yapıldı. Üç ardışık incelemenin ortalaması ölçüm sonucu olarak kabul edildi. Brakial arter bazal çap ölçümleri kaydedildikten sonra aynı kola yerleştirilen manşon 200 mmHg (veya sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkılana kadar) basınca kadar şişirildi ve geçici iskemi oluşabilmesi için bu basınç altında 5 dakika beklenildi. Bu süre ardından manşon söndürüldü ve arteriyel basınç 60 saniye sonra tekrar ölçüldü. Tüm ölçümler, hastaların klinik bulgular ile ekokardiyografik sonuçlarını bilmeyen tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ölçümler daha sonra kullanılabilir üzere video kayıt (VHS) altına alınmıştır. FMD, geçici iskemi sonrası brakial arter çapında ortaya çıkan değişimlere bakılarak hesaplanmıştır ($[(\text{Son çap} - \text{bazal çap})/\text{bazal çap}] \times 100$).

Karotid arter intima-media kalınlığının ölçümü

Çalışmaya katılan bireylerin bilateral karotid arterleri yüksek çözünürlüklü ultrasonografik yöntemle değerlendirildi (Vingmed System Five, Norveç). Görüntüler, karotid bileşkedeki 1-2 cm uzaklıkta yer alan ortak karotid arterin distal kısmından elde edilerek S-VHS ile kayıt altına alındı. Arter duvarında görülen iki parlak hat intima ve media tabakalarının sınırlarıdır. İntima ve media tabakalarının toplam kalınlıkları ilk hattın kenarından diğer hattın dış kenarına olan mesafedir. Her ölçüm üç kez tekrarlanmış, sağ ve sol ortak karotid arterlerden elde edilen değerlerin ortalaması istatistiksel analizde kullanılmıştır. Tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Hiçbir va-

Tablo 1. Grupların non-parametrik değişkenler açısından karşılaştırılması (Pierson Ki-kare ve Fisher's Exact test)

	İleri yaş (n = 67)	Orta yaş (n = 35)	P değeri
Cinsiyet (kadın/erkek)	42/25	25/10	0,38
Sigara (var/ yok)	5/62	6/29	0,26
ACE İnhibitörü	35/67	17/35	0,73
Diüretikler	29/67	17/35	0,61
ARB	12/67	7/35	0,80
BB	20/67	12/35	0,65
KKB	34/67	13/35	0,19
ASA	32/67	12/35	0,19
Statin	24/67	9/35	0,30

ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, anjiyotensin-1 reseptör blokerleri; BB, beta-blokerler; KKB, kalsiyum kanal blokerleri; ASA, asetilsalisilik asid.

kada ateroskleroz plağı, 2 cm'nin üzerinde lokalize lezyon veya stenoza rastlanılmadı.

Serum homosistein, lipoprotein (a) ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinin ölçümü

Hastaların serum homosistein düzeyleri, serum örneklerinin 7-floro benzo-2 oxa-1,3 diazol 4 sülfonamid ile karıştırılması ardından yüksek performanslı sıvı kromatografi florometrik yöntemle ölçülmüştür (27). Serum lipoprotein (a) düzeyi ise "sandwich enzyme linked immunosorbent assay (sandwich

ELISA)" kiti (Progen Biotechnik, Heidelberg, Almanya) ile ölçülmüştür. Serum DHEAS düzeyi "elektrochemiluminescence immunoassay" yöntemi ile ölçülmüştür (Roche E170 oto analizör). Yaşlı hastaların tümünde, orta yaş hastaların ise 20'sinde serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS değerleri ölçülebilmmiştir.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma ve median değer gibi istatistiksel tanımlamalarla ifade edilmiştir. Ayrık değişkenler ise sayı ve yüzdelere olarak ifade edilmişlerdir. Grupların sayısal olmayan değişkenler açısından (cinsiyet, sigara ve kullanılan ilaçlar) homojen dağılımlı olup olmadığının belirlenmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır (Pierson, Fisher's exact test). FMD ile diğer değişkenler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı Spearman rho korelasyon testi ve "Unpaired Student T-test" ile araştırılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük bulunduğu durumlarda istatistiksel anlamlılıktan söz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ileri yaş (n = 67) ile orta-yaş grubu hastaların (n = 35) ortalama yaşları sırasıyla 68 ± 7 (60-85) ve 45 ± 6 (34 – 55) yıl bulundu. Tüm hastalar çalışmaya katıldıkları sırada antihipertansif tedavi altındaydılar. Gruplar arasında cinsiyet, sigara öyküsü ve kullandıkları ilaçlar açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Her iki grupta ortalama vücut kitle indeksleri, sistolik/diyastolik kan basıncı ve serum glukoz, kreatinin, kolesterol ile trigliserid düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2). Yaşlı hastaların ortalama bazal brakial arter çapı orta yaş grubu hastalarinkinden yüksek bulundu ($4,05 \pm 0,49 / 3,73 \pm 0,55$, $p = 0,005$, $t = 2,927$). Yaş ile ba-

Tablo 2. "Unpaired Student T-test": Parametrik değişkenlerin grup istatistikleri

	İleri yaş	Orta yaş	P değeri
Yaş	68 ± 7	45 ± 6	<0,001
Glukoz (mg/dl)	94 ± 11	97 ± 12	0,36
Kreatinin (mg/dl)	$0,89 \pm 0,19$	$0,85 \pm 0,16$	0,28
Total- kolesterol (mg/dl)	210 ± 35	198 ± 34	0,19
LDL-kolesterol (mg/dl)	133 ± 31	128 ± 39	0,61
HDL-kolesterol (mg/dl)	50 ± 14	46 ± 5	0,45
Trigliserid (mg/dl)	142 ± 83	146 ± 34	0,75
VKİ (kg/m ²)	$28,9 \pm 4,0$	$27,8 \pm 3,4$	0,13
Sistolik KB (mmHg)	141 ± 16	139 ± 20	0,23
Diyastolik KB (mmHg)	85 ± 9	83 ± 9	0,18
KAIMK (mm)	$0,92 \pm 0,32$	$0,74 \pm 0,25$	0,003
FMD	$6,62 \pm 4,27$	$9,68 \pm 5,66$	0,007
Bazal BA Çapı (mm)	$4,06 \pm 0,50$	$3,73 \pm 0,55$	0,005
Homosistein (mg/l)	$15,67 \pm 6,07$	$14,98 \pm 3,64$	0,54
Lipoprotein (a) (mg/dl)	$19,72 \pm 10,36$	$15,18 \pm 6,07$	0,49
DHEAS (ng/ml)	$100,79 \pm 39,36$	$161,42 \pm 49,48$	0,031

BA: brakial arter, DHEAS: serum dihidroepiandrosteron sülfat düzeyi, FMD: "flow mediated dilatation", KB: kan basıncı, KAIMK: karotid arter intima-media kalınlığı, VKİ: vücut kitle indeksi.

zal brakial arter çapı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p = 0,002$, $r_s = 0,305$). FMD, yaşlı hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($6,6 \pm 4,3$ 'e karşı $9,7 \pm 5,7$, $p = 0,007$, $t = -2,808$, Tablo 2). Her iki grup içinde de erkekler ve kadınlar arasında FMD açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (ileri yaş grubu erkek/kadın: $6,0 \pm 4,6$ / $6,9 \pm 4,0$, $p = 0,39$, orta yaş grubu erkek/kadın: $9,7 \pm 5,6$ / $9,7 \pm 5,8$, $p = 0,97$). İleri yaşlı hastaların ortalama KAIMK değerleri orta yaş grubunda yeralan hastalardan daha yüksek bulundu ($0,92 \pm 0,32$ mm/ $0,74 \pm 0,25$ mm, $p = 0,003$, $t = 3,077$).

Her iki grubun ortalama serum homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2). Yaşlı hastaların serum DHEAS düzeyleri anlamlı olarak daha düşük olup ($100,79 \pm 30,87$ ng/ml/ $161,42 \pm 49,48$ ng/ml, $p = 0,03$, $t = -2,319$) yaş ile FMD arasında negatif korelasyon bu-

lunsa da ($p < 0,001$, $r = -0,317$), tüm çalışma grubunda serum DHEAS düzeyleri ile FMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,40$).

Yaş, bazal brakial arter çapı ve KAIMK ile FMD arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0,001$, $r = -0,317$, $p = 0,014$, $r = -0,243$ ve $p < 0,001$, $r = -0,350$). FMD ile serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 3). Bunun ötesinde ileri yaşla birlikte ortaya çıkan FMD azalması üzerine bu biyokimik parametrelerin anlamlı bir katkısının olmadığı anlaşılmıştır (Tablo 4). Diğer taraftan KAIMK ile serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,880$, $p = 0,767$ ve $p = 0,452$).

TARTIŞMA

Shirasaki ve arkadaşları 1986'da yaptıkları çalışmada damar endotelinin, vasküler düz kasın nitrovazodilatatörlere olan cevabını azaltan etkilerinin olduğunu rapor etmişler ve bu negatif etkinin ileri yaşla birlikte daha belirgin hale geldiğini ortaya koymuşlardır (23). İlerleyen yaşla birlikte nitrik oksitin üretiminde azalma veya inaktivasyonunda artış olduğu, damar endotelinin asetilkoline olan cevabının azaldığı ve endotelin reseptörlerinde azalma ortaya çıktığına dair veriler mevcuttur (6,26,17). Takip eden yıllarda yaş ile VED arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (4,7,15,20).

Çeşitli insan hücre gruplarında, ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan ve hücre yaşlanma diye nitelendirilen birtakım morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler oluşmaktadır (11). Bu değişikliklerden bazıları hacim artışı, yassılaşıma, vakülizasyon, polimorfik nükleus gelişimi ve telomerik kısalmadır (19,1). Aktif fagositler tarafından üretilen çeşitli oksidatif metabolitler ile modifiye lipoproteinler de vasküler endotelin yaşlanmasına sebep olabilir (12). Diğer taraftan VED'e sebep olduğu bilinen diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi hastalıkların ileri yaşla birlikte prevalanslarının arttığı bilinmektedir. Böylece ileri yaşla birlikte yaşam kendisinin mi, beraberinde ortaya çıkan ko-morbiditelerin mi yoksa herikisinin birden mi VED'e sebep olduğu halen kesinlik kazanmamıştır. Bizim çalışmamızda yüksek kardiyovasküler risk doğuran hastalıklar ve durumlar çalışma dışı bırakıldığından ve gruplar arasında homojenizasyon sağlandığından FMD ile vücut kitle indeksi, sistolik/diyastolik kan basıncı, serum glukoz, kreatinin ve lipid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yaş ile FMD arasında tespit edilen negatif korelasyon, bazı sınırlamalara rağmen (hastaların hipertansiyon öyküsü ile ilaç kullanım süreleri arasında olası farklılıklar) VED gelişiminde ilerleyen yaşın rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek serum lipoprotein (a) ve homosistein düzeylerinin VED'e sebep olduğu ve bunun da kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığına dair veriler mevcuttur (9,28). Ailevi hiperlipidemi (22), koroner arter hastalığı (13) ve son dönem böbrek yetersizliğinde (16) artmış serum lipoprotein (a) düzeylerinin ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı anlaşılmıştır. Galle ve arkadaşları, LDL ve lipoprotein (a)'nın oksidasyonunun ateroskleroz gelişiminde temel rol oynadığını, lipoprotein (a) düzeyle-

Tablo 3. Spearman's Rho korelasyon testi; yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerinin hastaların FMD ölçüm sonuçlarına etkisi

	FMD(%)	
	P değeri	r_s
Yaş	<0,001	-0,317
Glukoz	0,57	-0,062
Kreatinin	0,20	-0,128
Total kolesterol	0,98	-0,003
LDL- kolesterol	0,62	0,055
HDL- kolesterol	0,51	0,073
Trigliserid	0,13	0,149
VKİ	0,57	-0,057
Sistolik KB	0,56	0,059
Diyastolik KB	0,57	0,057
KAIMK	<0,001	-0,350
Bazal BA çapı	0,014	-0,243
Homosistein	0,53	0,070
Lipoprotein (a)	0,90	0,015
DHEAS	0,40	0,093

BA çapı: brakial arter çapı, DHEAS: serum dihidroepiandrostenedion sülfat, FMD: "flow mediated dilatation", KB: kan basıncı, KAIMK: karotid arter intima-media kalınlığı, VKİ: vücut kitle indeksi.

Tablo 4. Spearman's Rho parsiyel korelasyon testi; serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS düzeylerinin yaşlı hastalarda ortaya çıkan vasküler endotel disfonksiyonuna katkısı

	FMD(%)	
	P değeri	r_s
Homosistein	0,70	-0,048
Lipoprotein (a)	0,82	-0,029
DHEAS	0,87	0,020

DHEAS: serum dihidroepiandrostenedion sülfat, FMD: "flow mediated dilatation"

rindeki artışın VED'e sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir (9). Aterosklerozun yaşla birlikte arttığı düşünülecek olursa yüksek lipoprotein (a) düzeylerinin ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan aterosklerozda rolü olabileceği düşünülebilir. Genel populasyonun üçte ikisinden fazlasında serum lipoprotein (a) düzeyleri düşük (< 20 mg/dl) bulunmuştur (14). Slunga ve arkadaşları, ilerleyen yaş ile serum lipoprotein düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon tespit etmişler, fakat bu ilişkide asıl payın postmenapozal kadınlara ait olduğunu farketmişlerdir (24). Ginier ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada ileri yaş ile serum lipoprotein (a) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (10). Bizim çalışmamızda heriki grubun ortalama serum lipoprotein (a) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde serum lipoprotein (a) düzeyi ile FMD ve yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Benzer biçimde hiperhomosisteinemi ile VED'in olası ilişkisini gösteren veriler mevcuttur (25). İleri yaşta nadiren tespit edilen yüksek serum homosistein düzeylerinin en önde gelen sebebi malnütrisyon ve/veya atrofik gastrit varlığında görülen kobalamin eksikliğidir (21). Bizim çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların serum homosistein düzeyleri ile yaşları arasında FMD açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

DHEA ve DHEAS insan adrenal bezlerinde üretilen iki önemli androjendir. Aterosklerozla karşı koruyucu rollerinin bulunduğu ve ileri yaşla birlikte serum düzeylerinde azalma olduğu düşünülmektedir (18). Çalışmamızda yaşlı grupta serum DHEAS düzeyleri daha düşük bulunmuş fakat bu farklılığın FMD'deki düşüşü izah etmediği anlaşılmıştır (Tablo 3,4).

KAIMK, aterosklerozla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve klinik araştırmalarda uzun süre girişimsel olmayan etkin bir yöntem olarak kullanılmıştır. Ateroskleroz, erken dönemde dahi ultrasonografik KAIMK ölçümü ile morfolojik olarak gösterilebilir (8). Çalışmamızda hastaların KAIMK ölçümlerinin FMD ile negatif ($p < 0,001$, $r = -0,350$), yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği ($p = 0,002$, $r = 0,299$) tespit edilmiştir. FMD'de olduğu gibi serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS düzeyleri ile KAIMK arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Geçmişte yapılan çalışmalarda bazal arter çapı ile FMD arasında negatif korelasyon olduğuna dair veriler mevcuttur (4,20,3). Brakiyal arterde geçici iskemi sonrası ortaya çıkan benzer düzeydeki vazodilatasyon hesaplandığında bazal arter çapı küçük olan hastada geniş çaplı olana göre daha yüksek FMD sonucu verecektir. Başka bir ifadeyle arterdeki relatif genişleme bazal çapı küçük olanda daha belirgin olacaktır. Buradan yola çıkarak bazal arter çapı ile FMD arasında tespit ettiğimiz negatif korelasyon bu şekilde izah edilebilir. Diğer taraftan bazal arter çapı ile yaş arasında pozitif korelasyon olması ileri yaşta ortaya çıkan VED ile bazal arter çapı arasında direkt bir ilişki anlamına gelir mi? Bu amaçla yaş faktörünü ortadan kaldırarak sadece ileri yaş grubunda FMD ile bazal arter çapı arasında olası bir ilişki araştırdığımızda Spearman's korelasyon testi olumsuz sonuç verdi ($p = 0,286$). Bu sonuçlarla ileri yaşla ortaya çıkan VED üzerinde bazal arter çapındaki değişikliklerin direkt bir rolünün olmadığını düşünüldü.

Yine de gelecekte yapılacak benzer çalışmalar ile bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında yaşlanmanın vasküler endotel disfonksiyona sebep olduğu, bilinen diğer risk faktörleri dışında serum homosistein, lipoprotein (a) ve DHEAS düzeylerindeki değişikliklerin ileri yaşta ortaya çıkan vasküler endotel disfonksiyona anlamlı düzeyde katkı sağlamadıkları anlaşılmıştır. Uzun süre aterosklerozun en önemli göstergesi olarak kabul edilen karotid arter intima-media kalınlığının yüksek olduğu hastalarda FMD değerleri anlamlı derecede düşük bulundu. Böylece endotel fonksiyonun birer göstergesi olan her iki testin hastalarımıza ait sonuçları birbirleriyle uyumlu bulundu. Yaşla birlikte artan bazal arter çapı FMD ile negatif korelasyon gösteriyor gibi görünse de gerçekte FMD ile direkt bir ilişkisinin olmadığı belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Aviv H, Khan MY, Skurnick J, Okuda K, Kimura M, Gardner J, Priolo L, Aviv A. Age dependent aneuploidy and telomere length of the human vascular endothelium. *Atherosclerosis* 2001;159: 281-287.
2. Brewer HB Jr. New features of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Lipid-lowering guidelines*. *Clin Cardiol* 2003; 26: 19-24.
3. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
6. Cosentino F, Osto E. Aging and endothelial dysfunction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; 37:143-147.
7. Deng YB, Wang XF, Le GR, Zhang QP, Li CL, Zhang YG. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22: 705-710.
8. Furumoto T, Fujii S, Saito N, Mikami T, Kitabatake A. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 117-125.
9. Galle J, Bengen J, Schollmeyer P, Wanner C. Impairment of Endothelium-Dependent Dilation in Rabbit Renal Arteries by Oxidized Lipoprotein (a); Role of Oxygen-Derived Radicals. *Circulation* 1995; 92: 1582-1589.

10. Ginier P, Deedwania P. Lipoprotein(a) in patients who have non-insulin-dependent diabetes with and without coronary artery disease. *Endocr Pract* 1997; 3: 276-280.
11. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1018-1031.
12. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7-11.
13. Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, van Houwelingen GK, Eggebrecht H, Bose D, Wieneke H, Verhorst PM, Erbel R. Relation between lipoprotein (a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 446-452.
14. Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp (a). A risk factor for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988; 8: 398-401.
15. Kimura Y, Matsumoto M, Den YB, Iwai K, Munehira J, Hattori H, Hoshino T, Yamada K, Kawanishi K, Tsuchiya H. Impaired endothelial function in hypertensive elderly patients evaluated by high resolution ultrasonography. *Can J Cardiol* 1999; 15: 563-568.
16. Liu J, Rosner MH. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 32-40.
17. Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M, Goto K. Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation: implications for vascular function. *Circulation* 1991; 84: 1457-1468.
18. Perrini S, Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. Associated hormonal declines in aging: DHEAS. *J Endocrinol Invest* 2005;28:85-93.
19. Rosen EM, Mueller SN, Noveral JP, Levine EM. Proliferative characteristics of clonal endothelial cell strains. *J Cell Physiol* 1981; 107: 123-137.
20. Saka B, Oflaz H, Erten N, Bahat G, Dursun M, Pamukcu B, Mer-canoglu F, Meric M, Karan MA. Non-invasive evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40: 61-71.
21. Salles-Montaudon N, Parrot F, Balas D, Bouzigon E, Rainfray M, Emeriau JP. Prevalence and mechanisms of hyperhomocysteinemia in elderly hospitalized patients. *J Nutr Health Aging* 2003; 7: 111-116.
22. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwhinkle E, Utermann G. Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-1499.
23. Shirasaki Y, Su C, Lee TJ, Kolm P, Cline WH Jr, Nickols GA. Endothelial modulation of vascular relaxation to nitrovasodilators in aging and hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 861-866.
24. Slunga L, Asplund K, Johnson O, Dahlen GH. Lipoprotein (a) in a randomly selected 25-64 year old population: the Northern Sweden Monica Study. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 617-624.
25. Stuhlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 3-14
26. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1981-1987.
27. Vester B, Rasmussen K. High performance liquid chromatographic method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29: 549-554.
28. Woo KS, Sanderson JE, Sun YY, Chook P, Cheung AS, Chan LT, Metreweli C, Lolin YI, Celermajer DS. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 101: 116.