



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ASENDAN AORT ANEVİZMASI OLAN
HASTALARDA SANTRAL KAN BASINCI VE
AUGMENTASYON İNDEKSİ**

Dr. ABDULKADİR ARPA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2017



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ASENDAN AORT ANEVİZMASI OLAN
HASTALARDA SANTRAL KAN BASINCI VE
AUGMENTASYON İNDEKSİ**

Dr. ABDULKADİR ARPA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NİHAT POLAT

DIYARBAKIR-2017

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nizamettin Toprak'a,

Tezimin hazırlanmasındaki her aşamada yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nihat Polat'a,

Hastanemizde öğretim üyesi olarak çalışan ve asistanlık sürecinde bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Aziz Karabulut'a, Doç. Dr. Ebru Öntürk Tekbaş'a, Doç. Dr. Habib Çil'e, Doç. Dr. Faruk Ertaş'a, Doç. Dr. Hasan Kaya'ya, Doç. Dr. Mustafa Oylumlu'ya, Doç. Dr. Halit Acet'e, Doç. Dr. M. Ata Akıl'a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni Bilik'e,

Her zaman vakit geçirmekten büyük zevk aldığım ve ebediyen dostum olarak kalacak değerli asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma hayatında birlikte çalıştığımız tüm hemşire, personel ve teknisyenlerimize,

Tüm bu zorlu süreç boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Songül Arpa'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve hayatımın her döneminde hep yanımda olan sevgili aileme gönülden teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon ateroskleroz için bir risk faktörü olup aynı zamanda kalp, göz, beyin, böbrek ve vasküler yapılar üzerinde hedef organ hasarı yaparak önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda santral kan basıncı ve aortik sertlik artışının hipertansiyona bağlı uç organ hasarı ve artmış mortaliteyle yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Aort anevrizma gelişimi hipertansiyonun neden olduğu hedef organ hasarlarından birisidir. Fakat hipertansiyonu olan hastaların az bir kısmında anevrizma gelişimi gözlenmekte ve bir kısmında da daha belirgin aortik sertlik artışı izlenmektedir. Çalışmamızda hipertansiyonu olan hastalarda, eşlik eden asendan aort anevrizması olan ve olmayanlar arasında osilometrik bir yöntem olan arteriyograf cihazı ile santral kan basıncı, santral nabız basıncı ve arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi (Aix) parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmaya tamamı hipertansiyon tanılı 83 hasta dahil edildi. Hastalar asendan aorta anevrizması olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Asendan aort anevrizması olan grupta 44 (27 erkek, ortalama yaş 59 ± 11 yıl) hasta ve asendan aort anevrizması olmayan grupta 39 (20 erkek, ortalama yaş 58 ± 10 yıl) hasta çalışmada yer aldı. Hastaların demografik verileri elde edildikten sonra standart ekokardiyografi incelemesi yapılarak sol ventrikül diyastol sonu (SVDSÇ) ve sistol sonu (SVSSÇ) çapları, interventriküler septum (IVSd) kalınlığı, sol atriyum (LA) ve asendan aorta çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), standart diyastolik parametrelerden mitral E, A dalga hızları, E/A oranı, izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçüldü. Hasta gruplarının santral kan basınçları ve aortik sertlik (stiffness) değerleri brakial arterden Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı ile non-invazif olarak ölçüldü. Arteriyel sertlik göstergeleri olarak Aix ve NDH kullanıldı.

Bulgular: Gruplarda yaş, sigara içme oranı, vücut kitle indeksi, hiperlipidemi ve hipertansiyon süresi arasında fark yoktu. Anevrizması olan grupta SVDSÇ, SVSSÇ, LA çapları, diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/e' oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Arteriyel sertlik parametreleri anevrizma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, ancak Aix ($p=0,038$) dışında istatistiksel farklılık saptanmadı. Santral nabız basıncı iki grupta benzer bulundu. Periferik ve merkezi sistolik basınçların farkı

anevrizma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Anevrizma grubunda NDH ile yaş, sol atriyum çapı ve santral nabız basıncı arasında anlamlı pozitif yönde, E/A oranı ile anlamlı güçlü negatif yönde korelasyon vardı. Anevrizması olmayan grupta ise NDH ile yaş ve santral nabız basıncı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi. Aix anevrizma grubunda yaş ile pozitif yönde, E/A oranı ile negatif yönde korelasyon gösterirken anevrizması olmayan grupta sadece E/A oranı ile anlamlı negatif yönde korelasyon gösterdiği saptandı.

Sonuç: Hipertansiyonu olup asendan aort anevrizması olan hastalarda arteriyel sertlik artmıştır ve bu durum SV diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Bu hasta grubunda aort anevrizması gelişimi aortik sertlikle ilişkili olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu hasta grubunda artmış aortik sertliği belirlemede osilometrik ölçüm yapan arteriograf cihazı basit, ucuz, güvenilir ve yararlı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel sertlik, Augmentasyon indeksi, Nabız dalga hızı, Santral nabız basıncı, Asendan aort anevrizması.

SUMMARY

Aim: Hypertension, besides being a risk factor for atherosclerosis, causes target organ damage to heart, eye, brain, kidney and vascular structures and carries a high mortality and morbidity. Previous studies have shown that central blood pressure and increased aortic stiffness are closely related to end organ damage due to hypertension and increased mortality. Development of aortic aneurysm is one of the target organ damages caused by hypertension. However, the development of aneurysm is observed in a small number of patients with hypertension and more pronounced increase in aortic stiffness is observed in some these patients. We aimed to compare central blood pressure, central pulse pressure and Aix, PWV parameters used for evaluating arterial stiffness with arteriograph device which is an oscillometric method between patients with and without ascending aortic aneurysm in our study.

Methods: 83 patients with a diagnosis of hypertension were included in the study. Patients were divided into two groups according to whether or not they had ascending aortic aneurysm. 44 patients in the ascending aortic aneurysm group (27 males, mean age: 59 ± 11) and 39 patients in the without ascending aortic aneurysm group (20 males, mean age: 58 ± 10) were included in this study. Left ventricular end diastolic (LVEDD) and systolic (LVESD) diameters, interventricular septum (IVSd) thicknesses in diastole, left atrial (LA) and ascending aortic diameters, left ventricular ejection fraction (LVEF) and standart diastolic function parameters mitral E, A velocities, E/A ratio, isovolumetric relaxation time (IVRT) were measured by applying standart echocardiographic examination for every patient after the demographic data of the patients are obtained. The central blood pressures and aortic stiffness parameters of the patient two groups were measured non-invasively via the brachial artery using the single-point method via the Mobil-O-Graph device. PWV and Aix are used for the evaluation of arterial stiffness.

Findings: There was no difference between the groups regarding age, smoking, body mass index, hyperlipidemia and duration of hypertension. LVEDD, LVESD, LA diameters were significantly higher in the aneurysm group. The E/E' ratio which is a diastolic dysfunction indicator, was significantly higher in the aneurysm group. Arterial stiffness parameters were found to be higher in aneurysm group, but did

not achieve statistical significance apart from augmentation index ($p=0,038$). The central pulse rate was not significantly different between the two groups. The difference in peripheral and central systolic pressures was significantly lower in the aneurysm group than in the control group. There was a positive correlation between PWV and age, left atrial diameter, central pulse pressure, and there was a significantly strong negative correlation with E / A ratio in the aneurysm group. There was a significant positive correlation between PWV and age, central pulse pressure in the non-aneurysm group. Aix correlated positively with age in the aneurysm group while, showed negative correlation with E / A ratio in the same group and it was determined that showed significant negative correlation with only E/A ratio in the non-aneurysm group.

Conclusion: Patients with hypertension and ascending aortic aneurysms have increased arterial stiffness, which is associated with LV diastolic dysfunction. The development of aortic aneurysm in this patient group may be related to aortic stiffness. There is a need for more extensive studies in this topic. In addition an arteriograph device that performs oscillometric measurement to determine increased aortic stiffness in this patient group can be used as a simple, inexpensive, reliable and beneficial method.

Key words: Arterial stiffness, Augmentation index, Pulse wave velocity, Central pulse pressure, Ascending aortic aneurysm.

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipertansiyon.....	4
2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması.....	5
2.1.3. Hipertansiyon Etiyolojisi.....	5
2.1.4. Kan Basıncı Ölçümü.....	6
2.1.5. Hipertansiyon Fizyopatolojisi.....	7
2.1.5.1. Sempatik Aktivasyon.....	10
2.1.5.2. Vasküler Reaktivite.....	10
2.1.5.3. Genetik.....	10
2.1.5.4. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi.....	10
2.1.5.5. Endotel Disfonksiyonu.....	11
2.1.5.6. Aşırı Tuz Alımı.....	12
2.1.5.7. Lokal Vasküler Faktörlerin Rolü.....	12

2.1.5.8. Vazopressin ve Atrial Natriüretik Hormon.....	12
2.1.5.9. Sigara ve Alkol Tüketimi.....	13
2.1.5.10. Obezite	13
2.1.5.11. İnsülin direnci ve Hiperinsülinemi.....	13
2.1.6. Hipertansiyonun Klinik Belirti, Bulgu ve Komplikasyonları.....	14
2.1.6.1. Hipertansiyon ve Kalp.....	14
2.1.6.1.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi.....	14
2.1.6.1.2. Koroner Arter Hastalığı.....	15
2.1.6.1.3. Konjestif Kalp Yetmezliği.....	15
2.1.6.1.4. Kalp Ritminin Değerlendirilmesi.....	15
2.1.6.2. Serebrovasküler Komplikasyonlar.....	16
2.1.6.2.1. Hipertansif Ensefalopati.....	16
2.1.6.3. Hipertansiyon ve Böbrek.....	16
2.1.6.4. Büyük Damar Komplikasyonları.....	17
2.1.6.5. Hipertansiyon ve Göz Bulguları.....	17
2.2. Aorta Hastalıkları.....	18
2.2.1. Aorta Anatomisi	18
2.2.2. Aort Anevrizmaları.....	19
2.2.2.1. Torasik Aort Anevrizması.....	21
2.2.2.1.1. Histopatoloji.....	22
2.2.2.1.2. Epidemiyoloji.....	23
2.2.2.1.3. Etiyoloji.....	23
2.2.2.1.4. Klinik.....	25
2.2.2.1.5. Tanı Yöntemleri.....	25

2.2.2.1.6. Doğal Seyir.....	26
2.2.2.1.7. Tedavi.....	27
2.3. Arteriyel Sertlik.....	28
2.3.1. Arteriyel Sertliğin Patofizyolojisi.....	29
2.3.2. Arteriyel Sertlik Modelleri ve Basınç Ölçüm Yöntemi.....	33
2.3.3. Arteriyel Sertliğin Ölçüm Yöntemleri.....	35
2.3.3.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler.....	35
2.3.3.2. Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi.....	36
2.3.3.3. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi.....	37
2.3.4. Arteriyel Sertlik İndeksleri.....	37
2.3.5. Nabız Dalga Hızı.....	38
2.3.6. Refleksiyon Dalgalarının Değerlendirilmesi.....	42
2.3.7. Arteriyel Sertlik, Santral Nabız Basıncı ve Augmentasyon İndeksi.....	43
2.3.8. Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenler.....	46
2.3.9. Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	56
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA.....	63
6. KAYNAKLAR.....	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ofis KB değerlerinin tanımları ve sınıflaması.....	5
Tablo 2. Hipertansiyonun Nedenleri ve Görülme Oranları.....	6
Tablo 3. Ofis ve ofis dışı KB değerlerine göre HT tanımı.....	8
Tablo 4. Torakal Aort Anevrizması nedenleri.....	24
Tablo 5. Torasik aort anevrizmasına bağlı komplikasyonların yıllık riski.....	27
Tablo 6. Arter sertliğini değerlendirmek için kullanılan çeşitli parametreler.....	38
Tablo 7. Augmentasyon indeksini etkileyen faktörler.....	46
Tablo 8. Arter sertliğine etki eden parametreler.....	49
Tablo 9. Grupların demografik özellikleri.....	57
Tablo 10. Grupların labaratuvar verileri.....	58
Tablo 11. Grupların Ekokardiyografik parametreleri ve Doku Doppler ölçümleri.....	59
Tablo 12. Grupların kan basınçları ve arteriyel sertlik parametreleri.....	60
Tablo 13. Demografik, ekokardiyografik ve kan basıncı parametrelerinin gruplar arası arteriyel sertlik parametreleri ile korelasyon analizi.....	61
Tablo 14. Kullanılan ilaçlarla ilgili veriler.....	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hipertansiyon fizyopatolojisi.....	9
Şekil 2. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi.....	11
Şekil 3. Aorta bölümleri.....	19
Şekil 4. Normal ve anevrizmalı aort görünümü.....	20
Şekil 5. Normal bir damarın histolojik yapısı.....	22
Şekil 6. Anevrizmaların prevalansı.....	23
Şekil 7. PA Akciğer grafisinde Asendan Aort Anevrizması Görünümü.....	26
Şekil 8. MR Anjiyografide Asendan Aort Anevrizması Görünümü.....	26
Şekil 9. Arteriyel sertlik oluşum mekanizmaları.....	30
Şekil 10. Arteriyel sertliğin başlıca oluşum mekanizması ve KVS'ye etkisi.....	33
Şekil 11. Arteriograf aracılığıyla algılanan basınç dalgaları.....	39
Şekil 12. Karotis-femoral nabız dalga hızının ayaktan ayağa yöntemiyle ölçülmesi.....	40
Şekil 13. Aortik nabız dalgası grafiği ve arter basınçları ile ilişkisi.....	44
Şekil 14. Karotis arter nabız dalgasında augmentasyon (artırma) basıncının şematik gösterimi.....	44
Şekil 15. Normal ve patolojik Aix ölçümleri.....	45
Şekil 16. M-mod ekokardiyografi ile asendan aorta diyastol sonu çapı ölçümü.....	53
Şekil 17. Transmitral akım örneği ile mitral E, A ve deselerasyon zamanı ölçümü.....	53
Şekil 18. Apikal beş boşluk görüntüde PW ile IVRT ölçümü.....	54
Şekil 19. Apikal dört boşluk görüntüde doku doppler tekniği ile E' ve A' dalga değerleri ölçümü.....	55

Şekil 20. Kliniğimizde kullanılan tek manşonlu Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı....56



KISALTMALAR

2D	: İki boyutlu
AAA	: Abdominal Aort Anevrizması
ACE	: Anjiyotensin Converting Enzim
Asc.AA	: Asendan Aort Anevrizması
ASE	: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
ECM	: Extra Celüler Matrix
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
HT	: Hipertansiyon
IVRT	: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KY	: Kalp Yetersizliği
LA	: Sol Atrium
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MI	: Miyokard İnfarktüsü

NB	: Nabız Basıncı
NDH	: Nabız Dalga Hızı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PW	: Pulse Velosite
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SV	: Sol Ventrikül
SVDSÇ	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
SVSSÇ	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
TAA	: Torasik Aort Anevrizması
TDI	: Doku Doppler Görüntüleme
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), dünyada önlenebilen ölüm nedenleri arasında önde gelen, sık görülen bir kardiyovasküler hastalıktır. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanı etkileyen, miyokart enfarktüsü (MI), inme, kalp yetersizliği (KY), atriyal fibrilasyon, aort disseksiyonu, böbrek yetmezliği ve periferik arter hastalığının en sık tanımlanabilir ve önlenilebilir nedenidir (1). Ayrıca, diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi başka sağlık sorunlarına da eşlik ederek, bu sorunların oluşturduğu kendilerine özgü risklerin artmasına neden olmakta, aterosklerotik süreci hızlandırmakta ve arteriyel sertleşmeyi artırmaktadır.

Dünyada her yıl 9,4 milyon hipertansif hasta, HT komplikasyonları nedeniyle ölmektedir. HT, kardiyak ölümlerin %45'inden, serebrovasküler ölümlerin ise %51'inden sorumludur (2). Bu nedenden dolayı HT riski altında olan hastaların daha erken dönemde tanınması, bu hastalarda ek risklerin belirlenmesi ve bunların uygun tedavisi günümüzde de önemini korumaktadır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Türkiyede erişkinlerde HT prevalansı erkeklerde %27,5 kadınlarda %36,1 ve ortalama %31,8 olarak bulunmuştur. İnsidans hızı ise 4 yıllık %21,4 (>65 yaşta %43,3) olarak saptanmıştır (3).

Toplumda sık görülen HT kalp, böbrek, beyin, göz ve vasküler dokuda hasara neden olmaktadır. Bunlardan birisi aortik anevrizmadır. Aortun herhangi bir bölümünün, bireyin yaşı ve vücut yüzeyine göre karşılık gelen transvers çapın normal değerinin %50'sinden fazla kalıcı olarak genişlemesi aort anevrizması olarak tanımlanır. Asendan aort anevrizması ile birlikte aortik anülüsün ve sinüs valsalvaların dilate olması anüloaortik ektazi olarak isimlendirilir.

Aort anevrizması için risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, hiperlipidemi, obezite, ateroskleroz, göğüs travması, genetik (Marfan, Ehlers-Danlos), aile öyküsü sayılabilir.

Torakal aort anevrizmaları, abdominal aort anevrizmalarından çok daha nadirdir. Tutulan aort segmentine göre sınıflandırılırlar. Modern serilerde en sık çıkan aort anevrizmaları görülür. Asendan aort anevrizmaları toplumda 5.9/100000 oranında

görülür. Hastalık daha çok 59-69 yaş arasında ve erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat daha fazla görülür (4).

Asendan aortanın elastin içeriği desendan aortaya göre daha yoğundur; bu durum asendan ve desendan aort anevrizmalarının etyolojisindeki farklılığı açıklar. Çıkan aort anevrizmaları en sık kistik mediyal dejenerasyondan gelişirken, aterosklerotik anevrizmalar nadir olarak ortaya çıkar ve mevcut olduklarında diffüz aort ateroskerozu ile beraber olma eğilimindedirler. İnen aorttaki anevrizmaların ise önde gelen nedeni aterosklerozdur (5).

Asendan aort anevrizma etyolojisindeki kistik mediyal dejenerasyon, elastik liflerde fragmantasyon ve dejenerasyon, düz kas hücresi kaybı ve bazofilik boyanan maddenin interstisyel alanda birikimi ile karakterizedir. Sıklığı yaş ile beraber artar. HT ile birlikte bu süreç ivmelenir. HT intimal hasara, elastik fiberlerin kaybına, extracelüler matrix (ECM) yıkımına ve düz kas nekrozuna yol açar, sonucunda aortik duvar sertleşir ve çapı artar. Böylece ileri yaş ve HT birlikteliği torakal aort anevrizmaları için büyük risk oluşturur (6,7).

Aortik sertlik aort duvarının elastikiyetini ve gerilebilirliğini gösteren bir parametredir. Bu sertlik ilerleyen yaşa bağlı doğal bir süreç olarak oluşurken, bu sürecin hızlanmasına bazı kardiyovasküler risk faktörleri neden olmaktadır (8,9). Yapılan çalışmalarda, HT, DM, sigara, ateroskleroz ve yaşlanma ile birlikte arteriyel sertliğin arttığı belirtilmiştir (9).

Arteriyel sertlik ve HT ilişkisini araştıran yapılan çalışmalarda HT ile arteriyel sertlik arasında kısır bir döngü olduğu belirtilmiş ve HT sonucu olarak arteriyel sertlik geliştiği düşünülse de, aslında bu ilişkinin iki taraflı olabileceğine dair bulgular saptanmıştır (10,11). HT'de yüksek basıncın damar duvarında yaptığı strese bağlı gelişen yapısal değişiklikler ve ateroskleroz, aortik sertliğe (stiffness) neden olmaktadır (12).

Arteriyel sertleşme de HT olsun olmasın kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli ve bağımsız risk faktörlerinden biridir (13). Arteriyel sertleşmenin varlığı sol ventrikül iş yükünü artırmakta ve koroner perfüzyonu bozmaktadır. Bununla birlikte, yaşlanma ile artan arteriyel sertleşmenin önemi, 50 yaşından sonra daha fazla anlam kazanmaktadır.

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde değişik yöntemler saptanmıştır. Katetere dayanan invaziv ölçümlerin zor ve pahalı olması nedeni ile invaziv olmayan metodlar geliştirilmiştir. Aortik strain ve aortik distensibilite, M-mode ekokardiyografik olarak aortik sistol ve diyastol çaplar aracılığıyla ölçülebilir. Aynı zamanda arteriyel tonometri ve son zamanlarda sık kullanılan ossilometrik arteriograf cihazlarıyla non-invaziv ölçülen augmentasyon indexi (Aix), nabız dalga hızı (NDH) arter sertliği tayininde kullanılan en sık ve önemli parametrelerdir.

Santral kan basıncının ölçümü, kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önemli olmakla beraber girişimsel olması ciddi problemlere neden olmaktadır (14). Non-invaziv metodlarla merkezi sistolik kan basıncı ve nabız basıncı (NB) ölçümü, ilk defa son evre böbrek hastalarında kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için yapılmıştır (15). Bu çalışmalar; merkezi sistolik nabız basıncı ve NB'nin tüm nedenler ve kardiyovasküler ölüm için önemli parametreler olduğunu göstermektedir.

Biz çalışmamızda hipertansiyonu olan hastalarda, eşlik eden asendan aort anevrizması olan ve olmayanlar arasında osilometrik bir yöntem olan arteriograf cihazı ile santral kan basıncı, santral nabız basıncı ve arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan Aix ve NDH parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

HT, sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması ya da bireyin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanan sık görülen bir kardiyovasküler hastalıktır (16). Önemli komplikasyonlara sebep olması ve sık gözlenmesi nedeni ile ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporunda dünyada en önde gelen ölüm nedenidir (17). HT'nin sıklığı, ırk ve coğrafyaya göre değişmektedir. HT'nin epidemiyolojisini incelediğimizde erişkin yaş grubunda dünyada ve ülkemizde oldukça sık rastlandığını görmekteyiz.

Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 78,4 milyon hipertansif erişkin hasta vardır ve bu, bütün erişkinlerin üçte birini oluşturmaktadır. Hipertansif hastaların sadece %78'i HT hastası olduğunu bilmektedir ve bunların da sadece %68'i bir antihipertansif tedavi almaktadır. Hastaların sadece %64'ünün kan basınçları kontrol altına alınmaktadır (16).

Avrupa'da HT sıklığı ABD ile benzer bir oranda görülmektedir. Değişik Avrupa ülkelerinde HT prevalansının ve kan basıncı (KB) değerlerinin zamana bağlı farklılığını gösteren sınırlı sayıda karşılaştırmalı kaynak mevcuttur. Genel toplumda HT prevalansı %30-45 arasında değişmekte fakat yaşlanmayla beraber belirgin bir artış gözlenmiştir (19).

Ülkemizde ise HT prevalansı ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasıdır. KB 140/90 mmHg veya daha fazla olan erişkinlerin oranı kentsel bölgede % 31,7, kırsal bölgede % 36,4, Türkiye genelinde ise % 33,7 bulunmuştur (20). HT ile ilgili yapılmış önemli bir diğer çalışma ise PATENT çalışmasıdır. Bu çalışmada HT prevalansı % 31,8 saptanmıştır. PATENT çalışmasında HT prevalansı erkeklerde % 27,7 kadınlarda % 36,1 saptanmış ve HT'lilerin sadece % 40,7'sinin hastalıklarının farkında olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada HT'li hastaların sadece %31,1'inin antihipertansif ilaç

aldığı ilaç alanların ise sadece % 20,7'sinde KB'nin kontrol altında olduğu tespit edilmiştir (21).

2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Hipertansiyon şiddetine göre sınıflandırılıp evrelere ayrılmıştır. Avrupa HT Topluluğu/Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun (ESH/ESC) 2013 yılındaki kılavuzunda HT' nin şiddetine göre sınıflandırılması tablo 1'de sunulmuştur (19).

Tablo.1 Ofis KB değerlerinin tanımları ve sınıflaması (mmHg) (referans 19'dan uyarlanmıştır)

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Optimal	<120	Ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	>180	ve/veya	>110
İzole Sistolik Hipertansiyon	>140	Ve	<90

ESC 2013 hipertansiyon kılavuzunda, bir önceki kılavuz olan ESC 2007 HT kılavuzundan farklı olarak, yaşlılarda HT hipertansiyon tedavi başlama sınırı sistolik kan basıncı için ≥ 160 mmHg olarak değiştirilmiştir. Seksen yaş üzeri yaşlılarda hedef kan basıncı değeri 140-150 mmHg arası önerilmiş, ancak 80 yaş altındaki fit yaşlılarda < 140 mmHg hedeflenebileceği belirtilmiştir (19). Joint National Committee (JNC) 8 HT kılavuzunda ise JNC 7' ye göre tedaviye başlama sınırında önemli değişiklikler dikkat çekmektedir. Öncelikle 60 ve üzeri yaş için hedeflenmesi gereken KB değeri $< 150/90$ mmHg olarak değiştirilmiştir. Bu değer bir önceki kılavuzda $< 140/90$ mmHg'dir. Diğer önemli değişiklik diyabetiklerde ve kronik böbrek hastalarında, kan basıncı tedavi başlama sınırının $140/90$ mmHg olarak değiştirilmesidir. Bir önceki kılavuzda, bu hastalar için tedavi başlama sınırı $130/80$ mmHg olarak belirtilmekteydi (22).

2.1.3. Hipertansiyon Etiyolojisi

HT etyolojisine göre esansiyel HT (idiyopatik, primer, nedeni bilinmeyen) ve sekonder HT (nedeni bilinen, ikincil) olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Esansiyel HT, henüz net açıklanamayan nedenlerle arteriyel kan basıncının devamlı olarak normal kabul edilen sınır değerlerden fazla olmasıdır (23). HT'si olan hastaların büyük kısmı

(%90-95) bu grupta yer alır. Tansiyonu yükseltecek direkt bir neden bulunmasa da sedanter yaşam, sigara, alkol, emosyonel stres ve obezite gibi bazı durumların primer HT' ye neden olduğu düşünülmektedir.

Sekonder HT ise böbrek hastalıkları, endokrinolojik hastalıklar ve gebelik gibi altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar ve genellikle 20 yaş altı ve 50 yaş üzerinde görülür. Hipertansif hastaların %5-6 kadarında HT'nin kronik böbrek parankim hastalığı nedeniyle olduğu gösterilmiştir. Diğer tüm nedenler HT etyolojisinde sadece % 1-3 oranında etken olmaktadır (24).

Tablo.2 Hipertansiyonun Nedenleri ve Görülme Oranları*

Hipertansiyonun Tipi	Görülme Oranı
Esansiyel hipertansiyon	% 95
Sekonder hipertansiyon	
-Kronik böbrek hastalığı	% 2-4
-Renovasküler hastalık	% 1
-Oral kontraseptif kullanımı	% 0.6
-Feokromasitoma	% 0.2
-Cushing sendromu	% 0.1
-Aort koarktasyonu	% 0.1

*Tablo 2 referans 24 'ten uyarlanmıştır.

2.1.4. Kan Basıncı Ölçümü

KB gün içinde, mevsimlere göre ve farklı ortamlarda ölçüldüğünde farklılık gösterdiği için HT tanısı, belirli bir zaman zarfında, değişik zamanlarda yapılan birden fazla KB ölçümüyle yapılmalıdır (25).

KB ölçülürken dikkat edilmesi gereken durumlar şöyle özetlenebilir:

- Hasta, sakin ortamda 5 dakika sırt destekli oturmalı, kolu kalp seviyesinde tutulmalı

-Ölçümden önceki 1 saat içinde kafein almamalı, yarım saat içinde sigara içmemeli

-Standart bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm çapında) kullanılmalı, fakat zayıf ve şişman kollar için de sırasıyla daha küçük ve daha büyük manşonlar bulunmalıdır. Çocuklarda daha küçük manşon kullanılmalıdır (26).

-Cıvalı manometre veya kadranlı ölçüm cihazının manşonu kolun 2/3' ünü kaplamalı

-Manşon, sistolik basıncın 20 mmHg yukarısına kadar şişirilip, 3 mmHg/sn hızla indirilmeli

-1-2 dakika aralıkla en az iki ölçüm yapılmalı ve ortalama değer alınmalı

- İki koldan ölçüm yapılmalı, basınçlar farklı ise yüksek basınçlı kol esas alınmalıdır.

Postural hipotansiyon, sık rastlanılabilen bir durum olup bu durumdan şüphelenilen ileri yaş, diyabet ve diğer durumların bulunduğu hastalarda KB, ayakta pozisyon alındıktan sonra 1. ve 5. dakikada ölçülmelidir. Kalp hızı en az 30 saniyelik nabız palpasyonu ile , oturur durumdaki ikinci ölçümden sonra hesaplanmalıdır (25,26).

Ambulatuvar KB ölçümü ise şu durumlarda düşünülmelidir: Aynı veya farklı muayenehane ziyaretlerindeki ölçümlerde ciddi değişiklikler görülmesi, diğer yönlerden toplam kardiyovasküler riski düşük olan hastalarda, muayenehanede ölçülen kan basıncının yüksek olması, ev ve muayenehanede ölçülen KB değerleri arasında belirgin farklılık bulunması, ilaç tedavisine dirençten şüphelenilmesi, özellikle yaşlı ve diyabeti olan hastalarda hipotansif epizotlardan kuşulanılması, gebe kadınlarda muayenehanedeki KB yüksekliği ve preeklampsi şüphesi olması (27).

Ambulatuvar KB ölçümlerinin kardiyovasküler olay gelişimi açısından prognostik değeri ofis ölçümlerinden daha yüksektir ve yüksek kan basıncının daha hızlı kontrol altına alınmasıyla ilişkili bulunmuştur (28,29).

HT'nin uç organ hasarını ön gördürmede önemli bir belirleyicisi de nokturnal KB değerlendirilmesidir. Nokturnal KB, ofis ölçümleri ile zayıf bir ilişki içinde olsa da kardiyovasküler mortalite için güçlü bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (30). Son yıllarda yapılan, ofis ve nokturnal KB ölçümlerini karşılaştıran bazı büyük çalışmalarda, ofiste yapılan kan basıncı ölçümleri, ambulatuvar KB ölçümlerine göre ortalama 10/5 mmHg daha yüksek bulunmuştur (31). Bu veriler, HT tanısı koyma ve en

uygun tedavi şeklini belirlemede ambulatuar KB ölçümlerinin ESC/ESH 2013 kılavuzunda tanı ve takipte önerilen metotlar arasında belirtilmesini sağlamıştır (tablo-18).

Tablo.3 Ofis ve ofis dışı KB değerlerine göre HT tanımı*

	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Ofis KB	≥140	ve/ veya	≥90
Ambulatuar KB			
Gündüz(uyanık)	≥135	ve/ veya	≥85
Gece (uykuda)	≥120	ve/ veya	≥70
24 saat	≥130	ve/ veya	≥80
Ev KB	≥135	ve/ veya	≥85

*Tablo 3 Referans 18'den uyarlanmıştır.

Açıklama; KB: Kan Basıncı

2.1.5. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

HT, bir KB regülasyonu bozukluğudur. Arteriyel KB, kanın arter duvarına uyguladığı gücün ölçümü olup kalp debisi ve sistemik vasküler direnç tarafından belirlenir ve şu şekilde formüle edilebilir;

$$\text{Arteriyel KB} = \text{kardiyak debi} \times \text{sistemik vasküler direnç}$$

$$\text{Kardiyak debi} = \text{atım hacmi} \times \text{kalp hızı}$$

KB, sabit faz (steady-state) ve pulsatil faz olmak üzere iki birleşenden oluşmaktadır. Sabit faz, kardiyak output ve periferik vasküler dirençle ilişkili olan ortalama kan basıncı (OKB) ile karakterizedir (32). Pulsatil komponent ise arter dolaşımının esnekliğine ek olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve atım hacmi ile belirlenmektedir.

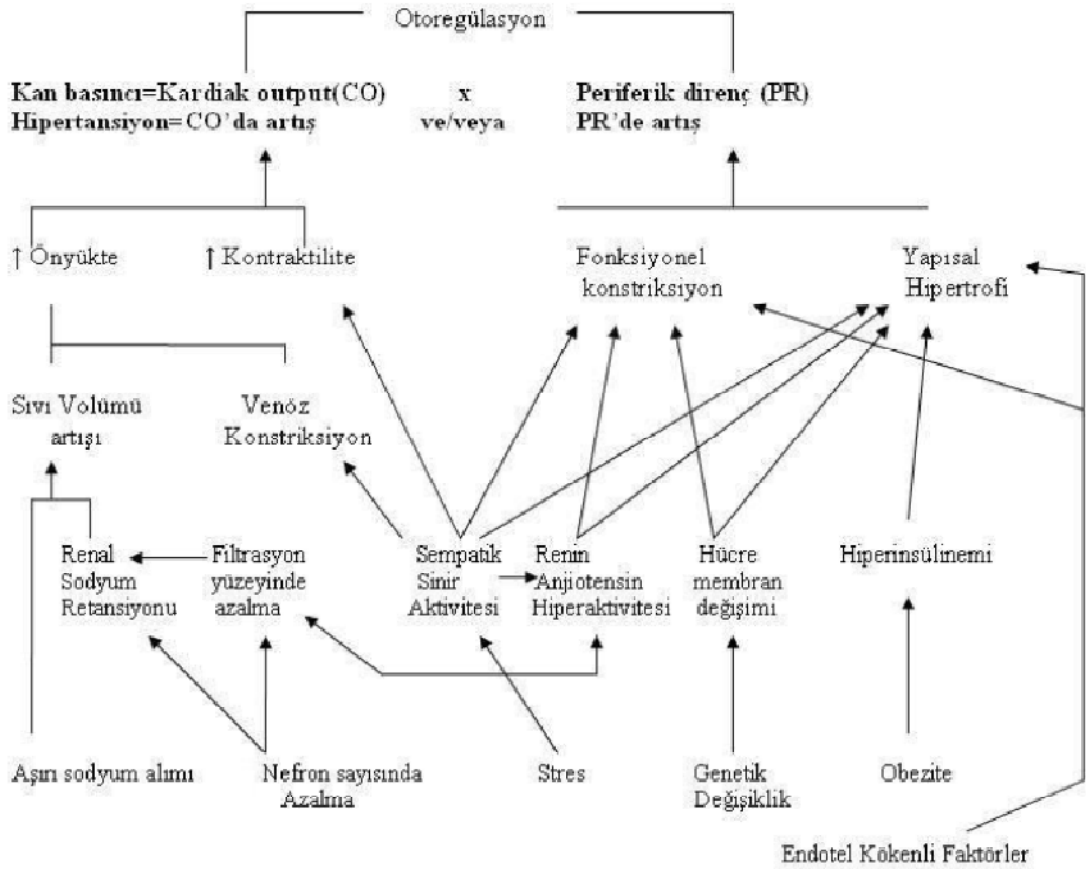
Arteriyel KB'nin yükselmesi, kalp debisi ve/veya sistemik vasküler dirençte artma sonucunda meydana gelir (33). HT'nin başlangıç dönemlerinde ve hafif HT'de kalp debisi, kalp hızı, sol ventrikül kontraktilesinde ve periferik vasküler dirençte

artma görülür. Bu dönemde hastada hiperkinetik hemodinami söz konusudur. Bu debi artışı iki değişik durumla gerçekleşebilir; damar içi volüm artışı (ön yük) veya kalbin nöral stimülasyonunun artmasına bağlı kontraktilitenin artması.

HT tedavi edilmediğinde yıllar geçtikçe periferik vasküler dirençte artma ve kalp debisinde azalma ortaya çıkar, hiperdinamik tablo yavaş yavaş geriler (34). Hipertansif hastalarda tipik hemodinamik bulgu, yüksek periferik vasküler dirence eşlik eden normal kardiyak debidir.

HT oluşumuna katkısı olan patofizyolojik etkenler arasında sempatik aktivasyon, genetik, vasküler tonus, remodeling, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik, obezite, insülin direnci vb. gibi birçok mekanizma önemli yer tutmaktadır (35).

Şekil 1. Hipertansiyon fizyopatolojisi*



*Şekil 1 Referans 36'dan uyarlanmıştır.

2.1.5.1.Sempatik Aktivasyon

Kalp, böbrek ve periferik nedenlerle sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması hem normal hem de hipertansif bireylerde vasküler direnç artışı, sıvı retansiyonu ve kardiyak output artışına sebep olarak KB'nin yükselmesine neden olur. Artmış sempatik aktivite HT gelişiminin olası nedenidir (37). HT'nin erken dönemlerinde genç hastalarda duygusal bozukluk ile kalp hızı ve kardiyak debideki yükseliş dikkat çeker. Bu hastalarda plazma norepinefrin düzeyi yüksek bulunur. Aralıklarla yaşanan stresler sonucu böbrek üstü bezinin medullasından salınan katekolaminler; hem KB'de yükselmeyi başlatan öncü mekanizma olmaya, hem de KB yüksekliğini vasküler hipertrofi yoluyla devam ettiren trofik mekanizma olmaya iyi adaydır (38).

2.1.5.2. Vasküler Reaktivite

Stres sırasında kişisel farklarla beraber sempatik aktivite artar ve stresin devam etmesi ile ortaya çıkan vazokonstriksiyon damar hipertrofisi ile sonuçlanır. Buna bağlı olarak periferik direnç artar ve KB yükselir (37).

2.1.5.3. Genetik

Yüksek KB'nin etiyolojisinde en önemli faktörlerden biri de genetikdir. Yüksek KB familial bir geçiş gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar, genetiğin yüksek KB oluşumuna % 30-60 gibi önemli derecede katkısı olduğunu göstermiştir (39). HT oluşumunda çok sayıda genin ilgisi olduğu araştırmacılar tarafından öne sürülmektedir (38).

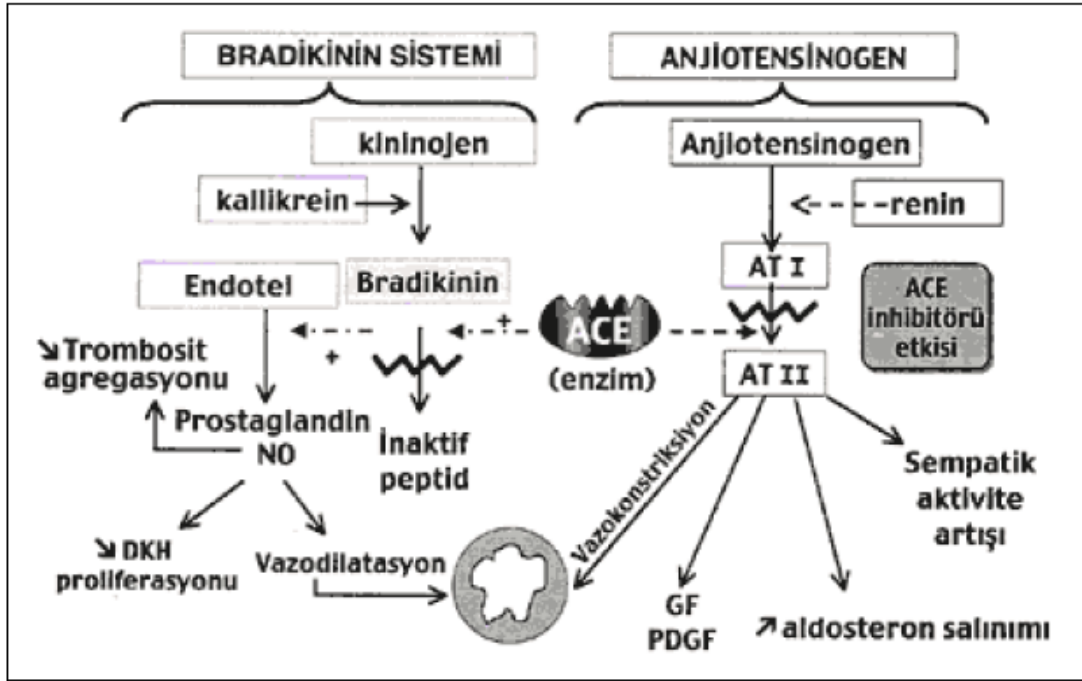
2.1.5.4. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

RAAS hem normotansiflerde hem de hipertansiflerde çok önemli bir düzenleyicidir. Özellikle su-elektrolit dengesinin, damar içi hacmin, arteryel KB'nin düzenlenmesinde ve fizyolojik düzeylerde kalmasını sağlamada esas görevi üstlenir. Son çalışmalar RAAS'ın kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'ın ve konjestif kalp yetersizliği (KKY)'nin patofizyolojisinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (40).

RAAS'ın en önemli aktif peptid hormonu Anjiyotensin-2 dir. Anjiyotensin-2 bir dizi koordine çalışan enzimatik reaksiyon sonucunda sentezlenir. Bu kaskat böbreklerde sentezlenen bir proteaz olan reninle başlar. Renin karaciğerde sentezlenen anjiyotensinogene etki ederek fizyolojik olarak inaktif olan Anjiyotensin I (Ang I)'i

oluşturur. Ang I Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)'e etki ederek fizyolojik olarak aktif oktapeptit olan Ang II oluşur. ACE bir çinko metaloprotezdir, ilk olarak akciğerlerde bulunmuştur ve 1956 yılında hipertansiyon dönüştürücü enzim olarak tanımlanmıştır (40,41). ACE aynı zamanda vazodilatör olan bradikininin katabolizma ve inaktivasyonundan da sorumludur.

Şekil 2. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi*



*Şekil 2 Referans 40'dan alınmıştır.

2.1.5.5. Endotel Disfonksiyonu

Endotel kandaki elementlere bariyer görevi görmektedir. Bununla beraber bulgular endotelin kan ve diğer dokularla etkin biyolojik denge içinde olduğunu göstermektedir. Endotelial işlevsizlik endotel hücrelerinde nitrit oksit ulaşılabilirliği ve oksidatif stres bozukluğu nedeniyle endotel hücrelerinin fonksiyonel ve reversible olarak değişime uğramasıdır (42). Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sık gözlenir. Endotelial işlevsizlik aterogenezde, intimal kalınlaşma ve aterosklerotik plak oluşumuna öncü olan bir durumdur. Endotelial işlevsizlik, ateroskleroz dışında HT, diyabet, hiperlipidemi, KY, sigara ve yaşlanma durumlarında da görülmektedir (43).

2.1.5.6. Aşırı Tuz Alımı

Tuz tüketimi fazla olan toplumlarda HT prevalansının fazla olması, tuz kısıtlaması ile KB değerlerinde düşüş görülmesi ve tuzdan fakir diyetle beslenen toplumlarda diyetteki tuz artırıldığında yüksek KB sıklığının artması, yüksek KB etyolojisinde tuz faktörünü açıklar (44,45). Fazla miktarda tuz alınması sıvı volümünü ve ön yükü artırıp bu yoldan kardiyak debiyi artırır ve sonuçta yüksek KB'ye neden olur (44). Ancak tuzun yüksek KB etiyolojisindeki etkisi bu bilgilerle sınırlı değildir. Sağlıklı kişilerde KB yükseldiği zaman böbreklerden sodyum ve su itrahi artar, sıvı volümü azalır ve KB normal haline gelir (basınç natriürezisi). Bu mekanizmadaki bozukluğun yüksek KB'ye yol açabileceği düşünülmektedir (45). Epidemiyolojik çalışmalar diyetle tuz alımının KB'de artışa ve HT prevalansına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (44,45). Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucunda önerilen günlük sodyum miktarı günde 100 mmol'den , 65 mmol'e indirilmiştir; Bu günlük 3,8 gram tuz'a denk gelmektedir ancak bu hedefe ulaşmak zor olabilir. Ulaşılması mümkün olan miktar, günde 5 gramın altında (85 mmol/gün) tuz alımıdır (44,45).

2.1.5.7. Lokal Vasküler Faktörlerin Rolü

Vasküler endotelin bir kısmı renin, anjiyotensin, serotonin ve endotelin gibi damar daraltıcı, bir bölümü de PGE₂, prostasiklin, EDRF ve kallikrein gibi damar genişletici etkisi olan çok sayıda vazoaaktif ajanlar salgılamaktadır. Bu ajanlar arasındaki denge vasküler faktörlerin etkisini belirlemektedir. Bu dengeyi bozan faktörlerin HT gelişimine katkısı olduğu belirtilmektedir (46).

2.1.5.8. Vazopressin ve Atrial Natriüretik Hormon

Vazopressin hormonu hiperosmolar plazmaya yanıt olarak hipofiz bezinin arka bölümünden salgılanır. Bunun sonucunda su ve sodyum tutulması uyarılır. Sodyum tutulmasının fizyolojik önemi açık değildir (47). Atrial natriüretik hormon (ANH) ise periferde vazodilatasyon etkisi nedeniyle KB'yi düşürür. Atriyal hacim artışına yanıt olarak sentezlenir. Glomerüler filtrasyon hızında artış yaparak sodyum atılımını sağlar. Afferent arteriyolü genişletirken, efferent arteriyol üzerinde daraltıcı etki yapar. Anjiyotensin-2, norepinefrin, vazopressin gibi vazokonstrüksiyon yapan ajanlara karşı damarlarda gevşeme yapar. Renin ve aldosteron salınımlarını inhibe eder (47).

2.1.5.9. Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara içimi KB ve kalp hızında, 15 dakikadan fazla süren çabuk bir yükselmeye neden olur. Buna neden olan mekanizma, olasılıkla santral düzeyde ve sinir uçlarında sempatik sinir sisteminin uyarımı sonucundadır (48). Bu uyarım ile plazma katekolamin düzeyleri artar ve buna paralel olarak sistemik KB artışı meydana gelir (49). KB'deki yükselme, daha çok fazla sigara içenlerde belirgin saptanmıştır. Sigara içmek ilerde sistolik kan basıncında görülebilecek artışa bağlı tahmin etmeni olabileceği bildirilmiştir (48,49).

Alkol alımı ile KB düzeyleri ve HT yaygınlığı arasındaki ilişki toplumlarda doğrusal olarak artmaktadır (50). Bunun dışında, yüksek miktarda alkol alımı artmış inme riskiyle ilişkilidir; bu durum, daha çok dipsomani için anlamlıdır. Alkol alımını azaltma çalışmalarında, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (50). Hipertansif erkeklere, alkol tüketim miktarı günde 20-30 g'ı ve hipertansif kadınlara, günde 10-20 g'ı aşmayacak şekilde sınırlama getirilmiştir (50).

2.1.5.10. Obezite

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen önemli miktarda kanıtlar, vücut ağırlığının direkt kan basıncı ile ilişkili olduğunu ve fazla vücut yağının artmış kan basıncına ve hipertansiyona yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir (51). Zayıflamanın aşırı şişman hastalarda KB'yi düşürdüğüne, DM, hiperlipidemi, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve obstrüktif uyku apnesi gibi ilişkili durumlar üzerinde faydalı etkileri olduğuna ilişkin kesin bulgular da bulunmaktadır (52). Yapılan bir meta-analizde, ortalama 5,1 kg zayıflama ile SKB ve DKB'de meydana gelen azalma, sırasıyla 4,4 ve 3,6 mm Hg olarak saptanmıştır (51).

2.1.5.11. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci verilen insülin miktarına beklenen yanıtta daha zayıf biyolojik yanıt alınmasıdır. İnsülinin normalde vazodilatasyon etkisi vardır, ancak KB yüksek olanlarda ve ileri yaşta bu etkisi kaybolur. Aynı zamanda insülin etkili bir büyüme hormondur ve damar endotelinde hipertrofiye neden olur. İnsülinin, bir diğer etkisi böbrek üzerine olup sodyum ve suyun geri emilmesini artırmaktır. İntraselüler kalsiyum düzeyini artırmak da insülinin kan basıncını artıran etkilerindedir. Obez veya

obez olmayan yüksek KB olanlarda hiperinsülineminin önde gelen nedeni, periferik insülin direncidir. Bu direnç genetik bir yatkınlığa bağlı olabilir (53). Reaven ve arkadaşları KB yüksekliğinin, insülin direnci ve plazma insülin konsantrasyonuyla direkt ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin cinsiyet, yaş ve obezite ile bağımsız olduğunu bildirmiştir (54).

2.1.6. Hipertansiyonun Klinik Belirti, Bulgu ve Komplikasyonları

HT uzun dönemde ve özellikle tedavi edilmediğinde çok çeşitli komplikasyonlara yol açabildiği gibi uzun yıllar belirtisiz veya komplikasyonsuz olarak da seyredebilir. HT'de birincil hedef arteriyel damarlardır. Özellikle küçük arterler ve arteriyollerde gelişen dejeneratif değişiklikler birçok organı hedef organ durumuna getirir. Bu organlarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından etkin bir tedavi yapılması büyük önem taşır. Tedavi edilmediği durumlarda hipertansif hastaların yaklaşık % 50'si koroner arter hastalığı (KAH) veya KKY, % 33'ü stroke ve % 10-15 kadarı da böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilirler (55). HT'nin en sık rastlanan ölümcül olabilen komplikasyonları ; stroke, geçici iskemik atak, anjina, MI ve KKY'dir.

2.1.6.1. Hipertansiyon ve Kalp

HT'de kalpte görülen erken değişiklikler, sistolik ve daha sık olarak diyastolik işlevde bozulma nedeniyle olmaktadır. Diyastolik işlevin bozulması, diyastolik doluşun yavaşlaması ile kendini göstermekte ve bu durum koroner kan akımını azaltmaktadır (58). Kardiyovasküler morbidite riskini artıran kan basıncı değerleri net olarak bilinmese de yapılan çalışmalarda diyastolik kan basıncındaki her 5 mm Hg'lık artış KAH riskini %21, 10 mm Hg'lık artış ise %37 oranında artırmaktadır (56). İzole sistolik HT olan kişilerde de kardiyovasküler olay riski artmıştır (57).

HT'nin kardiyak komplikasyonlarını SVH, KAH, KKY, ritm bozukluğu olarak sıralayabiliriz (59).

2.1.6.1.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi

HT'de uzun yıllar devam eden kronik basınç yüklenmesi ve periferik yüksek direnç kalpte yapısal ve fonksiyonel adaptif değişikliklerin gelişmesine yol açar. Bunların başında en sık görülen değişiklik SVH'dır (58).

Ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofinin tipi belirlenebilmektedir. [Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ): Diyastol sonu sol ventrikül çapı / (arka duvar + septum kalınlığı)]. $SVKİ \geq 0,42$ olması konsantrik hipertrofiyi, $SVKİ < 0,42$ olması eksantrik hipertrofiyi gösterirken sol ventrikül kitlesi normalken $SVKİ \geq 0,42$ olması konsantrik yeniden şekillenme olarak değerlendirilmektedir. Bütün hipertrofi tipleri artmış kardiyovasküler hastalık insidansını öngörmekle birlikte, kardiyovasküler risk artışının en fazla konsantrik hipertrofide olduğu gösterilmiştir (60).

SVH gelişmiş HT'li hastalarda ani ölümler SVH olmayanlara göre daha fazladır. Ani ölümlerin ventriküler aritmiler nedeni ile olduğu kabul edilmektedir (60).

2.1.6.1.2. Koroner Arter Hastalığı

Hipertansif hastalarda KAH görülme sıklığı beş kat daha fazladır. MI sonrası mortal olan veya olmayan bir koroner olay riski, kan basıncı artmışsa daha fazladır (61). INVEST(International Verapamil SR/Trandolapril Study) çalışmasının bir post-hoc analizinde KAH olanlarda kan basıncını düşürmenin önemli bir etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu analizde, hipertansif ve KAH olan hastalarda tedavi türüyle ilişkisiz olarak, kardiyovasküler olay riskinin, ulaşılan kan basıncı değerine paralel olarak, hızlı bir biçimde düştüğü belirtilmiştir (62).

2.1.6.1.3. Konjestif Kalp Yetmezliği

Uzun süre devam eden SVH sonucunda sistolik fonksiyonda da yani kontraktilitede de bozulma görülür. Sol ventrikülde ilerleyici olarak gelişen dilatasyon ve pompa fonksiyonunun giderek azalması sonucunda hipertansif kalp hastalığının son evresi olan KKY ortaya çıkar (63). KKY gelişen hastaların % 91'inde HT vardır. Hipertansiyon KKY gelişme riskini normotansiflere göre üç kat artırır (63). KKY hastalarının yaklaşık % 40'ında sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunur. Ancak SVH'ne bağlı diyastolik işlev bozukluğu, fibrozis ve iskemiye bağlı olarak kalbin artyükünde artma meydana gelir (64).

2.1.6.1.4. Kalp Ritminin Değerlendirilmesi

Hipertansif hastalarda meydana gelen kardiyak yapısal değişiklikler, esas olarak iletim bozukluklarına neden olur. İletim bozuklukları, eşlik eden bir iskemi ya da önceden gelişen bir MI sonucunda olabilir veya bu olaylardan tamamen bağımsız

olabilir. HT, aritmilerden özellikle atriyal fibrilasyona neden olarak embolik inme, kardiyovasküler (KV) morbidite ve mortalite riskinde belirgin artışa sebep olur (65).

2.1.6.2. Serebrovasküler Komplikasyonlar

İnme, yaşlılardaki tüm KV ölümlerin %20'sinden sorumludur. 55 yaş üzeri her on yılda inme riski 2 kat artmaktadır. HT inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada DKB'de 5 mm Hg artışın inme riskinde %34, 10 mm Hg artışın %57 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca evre 2 veya 3 HT'si olan kişilerde evre 1 HT olan kişilere göre inme riski önemli ölçüde artmıştır (66).

HT'nin neden olduğu inmelerin yaklaşık % 75'i emboli veya arteriyel tromboz, % 25'i intraparakranial kanama ve %5'i ise subaraknoid kanama sonucunda meydana gelmektedir (67). KB yüksekliğinin küçük damarlarda hasara yol açtığı, bunun sonucunda laküner enfarktlar ve ak madde lezyonları geliştiği ve her ikisinin de HT'si olanlarda daha sık görüldüğü ve kognitif bozulma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (68).

2.1.6.2.1. Hipertansif Ensefalopati

KB'nin hızla yükselmesiyle damarsal geçirgenlikteki artış, beyin ödeme neden olur, sonucunda şiddetli baş ağrısı, konvülsiyonlar, fokal nörolojik bulgular, görme bozukluğu, konfüzyon ve koma gibi akut nörolojik bulgular ortaya çıkar. Tedavi hızla yapıldığı zaman bulgular geri dönüşümlüdür.

2.1.6.3. Hipertansiyon ve Böbrek

KB ve böbrek arasında eşsiz ve spesifik bir bağ mevcuttur (69). Böbrek fonksiyon kaybı kan basıncında artışa yol açarken diğer taraftan artmış KB renal disfonksiyona neden olur. Renal işlevlerde azalma sonucu HT prevalansında artış ilginç bir bulgudur. Esansiyel HT'si olan kişilerin sadece küçük bir yüzdesinde progresif böbrek yetersizliği gelişse de, SKB'deki 10 mmHg'lik her artış sonucu renal yetersizlik insidansı ilerleyici olarak artar (70).

HT sonucunda gelişen renal hasar tanısı azalmış renal işlev bulgusuna ve/veya idrarda albümin atılımının artmış olarak saptanmasına dayanır. İlimli HT sonucunda böbrekte meydana gelen en önemli patolojik değişiklik afferent arteriyol duvarında

hiyalinizasyon ve sklerozdur (hipertansif nefroskleroz). Renal tutulum genellikle semptom vermez. En erken semptom basınç natriürezisi ve noktüridir. Laboratuvarda ise mikroalbüminüri en erken bulgudur (70). HT'si olan tüm bireylerde tam idrar tahlilinde idrarda protein bakılmalıdır. Mikroalbüminürinin sadece diyabette değil, diyabeti olmayan kişilerde de artmış KV riskle ilişkisi olduğu çoğu çalışmada belirtilmiştir (71). RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin 2 Antagonist Losartan) çalışmasında tip 2 diyabet hastalarında anjiotensin reseptör blokerleri ile antihipertansif tedavinin son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (72).

2.1.6.4. Büyük Damar Komplikasyonları

HT ile torakal ve abdominal aorta dilatasyonu ve anevrizması arasında sıkı ilişki mevcuttur. Aort anevrizması genel olarak aortanın bir veya birkaç segmentini tutan patolojik dilatasyonu (referans segmentin >1.5 kat genişlemesi) olarak tanımlanmaktadır. Aort anevrizmasının en ölümcül ve katastrofik komplikasyonu olan aort disseksiyonu ve rüptürü olan hastaların %70-80'inde hipertansiyon saptanmıştır. Ayrıca HT, aort disseksiyonunun ileri yaşla birlikte en önemli risk faktörüdür (73).

Karotis arterde intima-media kalınlığı (IMK) veya plak saptanması hem inme hem de KV olayı öngörmede önemli bir belirteçdir. IMK > 0,9 mm olması HT'ye bağlı organ hasarı olarak kabul edilmektedir (73).

2.1.6.5. Hipertansiyon ve Göz Bulguları

Göz dibi incelemesi HT'ye bağlı retinal değişikliklerin izlenmesi ve mikrovasküler hasarı direkt olarak değerlendirme imkânı vermektedir. Bundan dolayı HT'si mevcut olan tüm hastalarda tanı ve takip açısından önemlidir (74). HT'ye bağlı olarak en sık görülen göz komplikasyonu retinopati olmasına rağmen, bunun dışında retinal arter ve ven oklüzyonları, iskemik optik nöropati, retinal emboli ve hipertansif koroidopati gibi durumlar da görülebilir.

Keith-Wagener sınıflaması günümüzde halen geçerliliğini korumakta olan HT'si olanlarda göz dibi değişiklikleri sınıflamasıdır (75).

Grade 1:Yapısal olarak fokal veya generalize arterioller vazokonstriksiyon

Grade 2 :Arteriovenöz çaprazlanma (Gunn Arazı)

Grade 3 :Retinal hemoraji ve yumuşak,sert exüdarlar

Grade 4 :Optik disk ödemi

Hipertansif retinopati evre 1 ve 2 özgül olmayan durumlarda oluşabilir. Buna karşılık 3. derece ve 4. derece retinal değişikliklerde hedef organ hasarı olduğu kabul edilmekte ve KV olay riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (75).

2.2. Aorta ve Hastalıkları

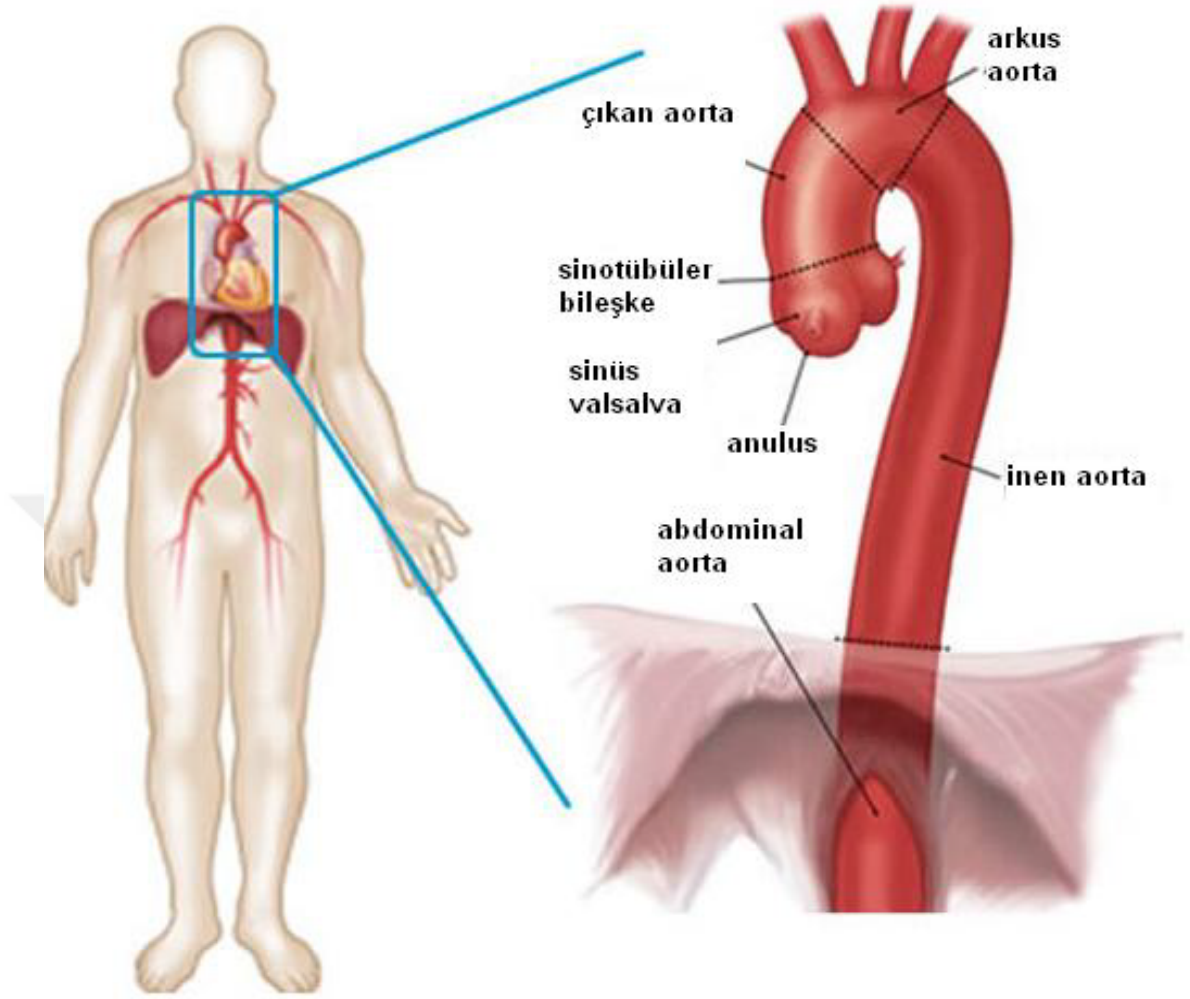
2.2.1. Aorta Anatomisi

Aorta, sol ventrikülden atılan kanı geri kalan sistemik atardamar yatağına iletmek için kompleks, entrensek, biyolojik ve komplike mekanik özelliklere sahip, vücudun en geniş ve güçlü atardamarıdır. Ortalama yaşam boyunca yaklaşık olarak 200 milyon litre kan taşımaktadır (76). Aort anatomik olarak torasik ve abdominal olmak üzere iki temel kısma ayrılır. Torasik aort da kendi içinde asendan, aort arkı ve desendan aort olmak üzere 3 kısma ayrılır. Çıkan aort, innominate arter çıkışı ile sinotübüler bileşke arasındaki bölümdür.

Asendan aorta da bulbus(kök) ve tübüler segment olarak iki bölüme ayrılır. Bulbus aort kapağından sinüs valsalkanın üst tarafına, sinotübüler bileşkeye kadar uzanır. Bu taraftan koroner sinüsler orijin alır. Koroner sinüsün kabarık bir konturu vardır. Tübüler segment aortik bulbustan innominate artere kadar uzanan bölümdür. Arkus aorta innominate arter çıkışı ile sol subklavian arter distali arasındaki kısımdır. İnen torasik aorta ise sol subklavian arter çıkışının distali ile diafragmatik aortik hilus arasındaki bölüme denk gelir. Abdominal aort ise diafragmadaki aortik hilustan iliak bifurkasyona kadar uzanan bölgedir.

Yetişkinlerde asendan aort 5cm uzunluğunda ve 3cm çapında; aort kemeri 4cm uzunluğunda ve 2,5-3,5cm çapında; desendan aort ise ortalama 2-2,3cm çapındadır (77). Çıkan aortanın inen aortaya oranı 40 yaş altı bayanlarda 2.2' den büyüktür, fakat yaş ilerledikçe (60 yaş üstü) bu oran 1,2'e kadar düşmüştür (78). Damar çapları yaşlanmaya beraber progresif olarak artar. Aort genişliği vücut büyüklüğü ile değişir ve kadınlarda daha küçüktür.

Şekil 3. Aorta bölümleri*

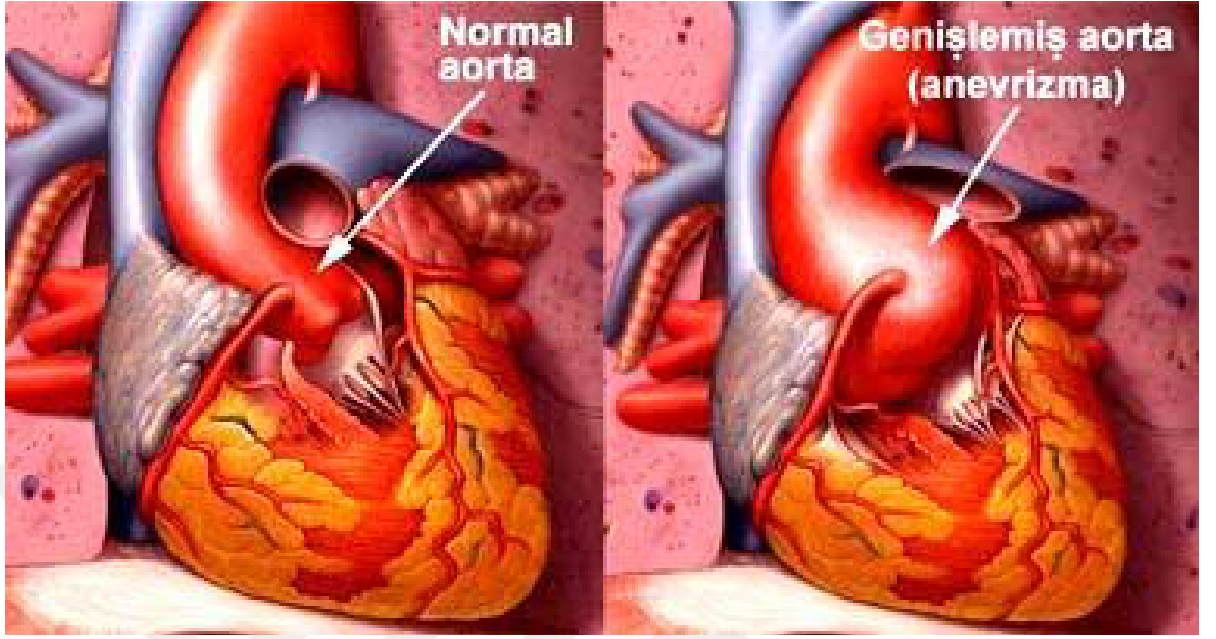


***Şekil 3 Referans 77' den alınmıştır.**

2.2.2 Aort Anevrizmaları

Anevrizma terimi Yunanlılarda ki “aneurysmos” kelimesinden alınmış olup damarın lokal ya da yaygın, anormal genişlemesidir. Bir arterin çapının, kendi normal çapına göre %50'den daha fazla artmasıyla, oluşan geniş segment anevrizma olarak kabul edilir (79). Ektazi, damarın hafif genişlemesi olup arter çapının kendi çapına göre %50'den daha az dilatasyonudur (80). Bir arterin çapı hastanın cinsiyeti, yaşı, boyu ve kilosu ile farklılık gösterebilir (81). Vücutta en sık aortada olmak üzere herhangi bir arter ya da vende anevrizmalar oluşabilir.

Şekil 4. Solda normal aort , Sağda anevrizmalı aort*



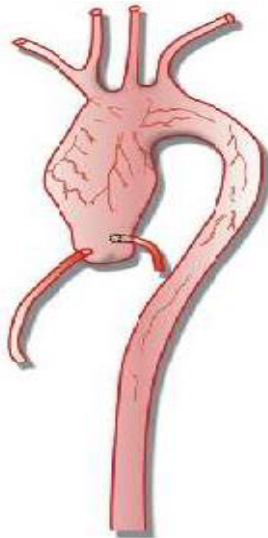
*Şekil 4 Referans 79'dan alınmıştır.

Aort Anevrizmalarının Sınıflaması:

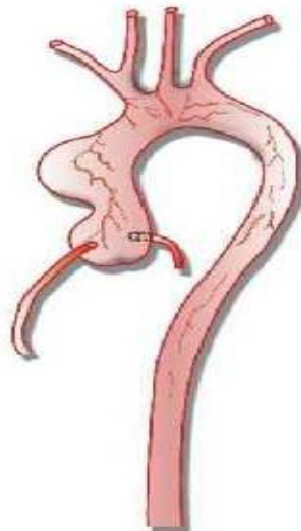
1. Şekile göre;

-Fusiform(daha sık)

-Sakküler



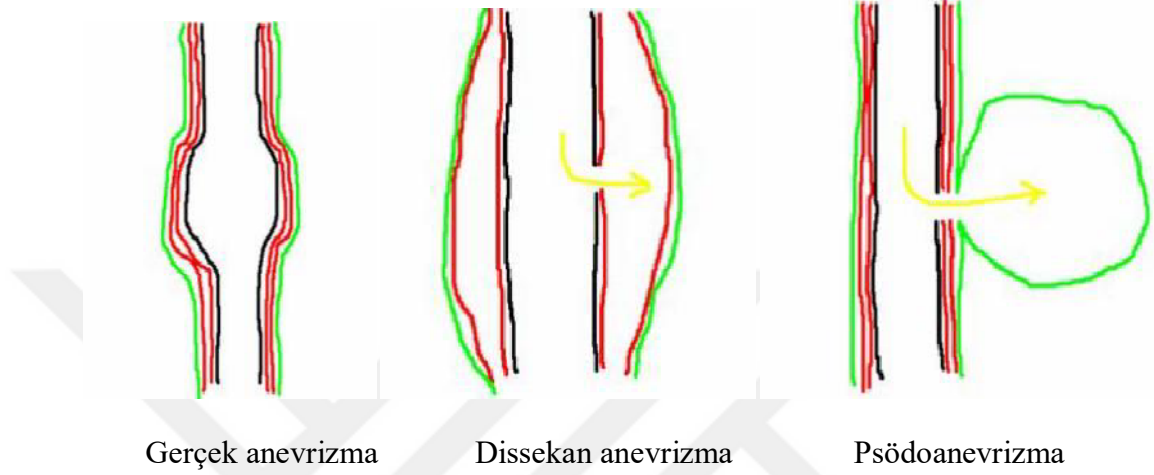
Fusiform Anevrizma



Sakküler Anevrizma

2. Morfolojiye göre;

- Gerçek
- Yalancı
- Dissekan



3. Lokalizasyona göre;

- Torasik
- Torakoabdominal
- Abdominal

2.2.2.1. Torasik Aort Anevrizması (TAA)

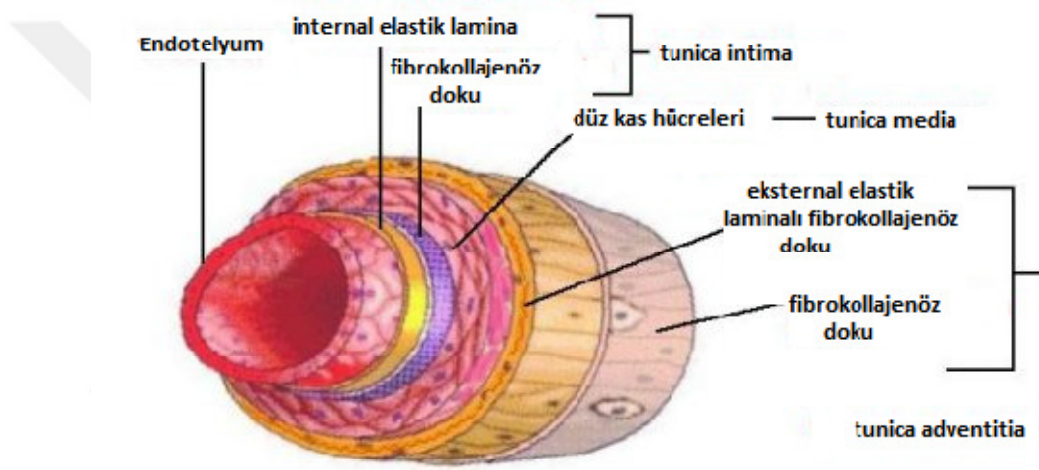
Torasik aort anevrizması, aortun karın boşluğunun üst tarafında kalan kısmında görülür. TAA'lar torasik aort üzerinde buldukları bölgeye göre aort kökü, çıkan aort (asendan aort), ark (ters U gibi görünür zirve noktası) ve inen aort (desendan aort) olarak isimlendirilirler.

Torakal anevrizmalar bir veya daha fazla bölgeyi tutabilirler. Torakal aort anevrizmalarının % 60'ı aort kökü ve çıkan aortayı, % 40'ı inen aortayı, % 10'u arkus aortayı tutar. Tutulan segmente göre etyolojisi, doğal seyri ve tedavisi farklılık gösterir.

2.2.2.1.1. Histopatoloji

Anevrizma damarın üç tabakasını da içeren anormal fokal genişlemedir. Torasik aorta beş farklı katmandan oluşur. En içte endotel hücrelerinden zengin intimal tabaka mevcuttur. Bu tabaka ile media arasında elastik liflerden zengin lamina elastika interna bulunur. Tunica media düz kas, proteoglikan ve konsantrik elastik dokudan oluşup aort duvarına şekil verir. Lamina elastika eksterna dışında adventisya tabakası bulunur. Tunica adventisya elastik lifler ve özellikle güçlü kollajenden zengindir.

Şekil.5 Damar Yapısı*



***Şekil.5 Referans 83'den alınmıştır.**

Aort hastalıklarının patolojisinde dört farklı neden bulunmaktadır:

- Elastik liflerde hasar sonucu kayıp (Medial dejeneratif hastalık)
- Düz kas hücrelerinin azalması(medial nekroz)
- Ateroskleroz (genelde medial dejeneratif hastalık üstüne eklenir)
- Kronik inflamatuvar değişiklikler

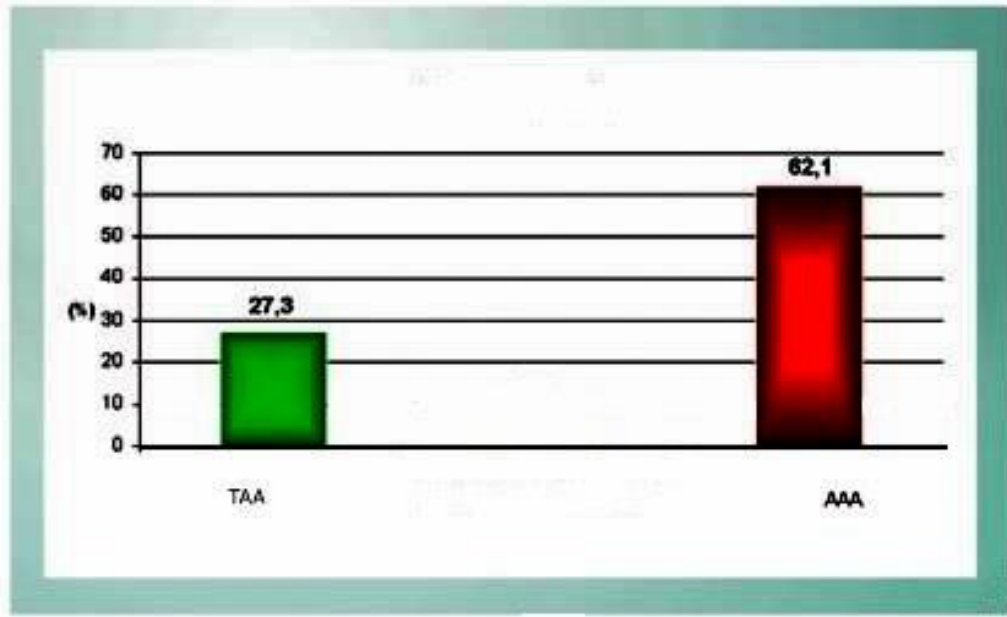
Aort duvarında bulunan hücre ve proteinlerin yapısal fonksiyonlarının yanı sıra homeostazı korumakta da önemli rolleri vardır. ECM kompleksinde yer alan hücrelerin üzerindeki reseptörlerin fonksiyon bozukluğu, aort duvarının yapısal ve işlevsel bozukluğuna yol açabilmektedir. Transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) yolağı,

hem hastalıkta hem de sağlıkta matriks yapısının düzenlenmesinde önemlidir. TGFβ1'in artan aktivitesi torasik aort anevrizmalarının oluşumunda anahtar rol oynamaktadır (83).

2.2.2.1.2. Epidemiyoloji

Asendan Aort Anevrizmaları toplumda 5.9/100000 oranında görülür (4). Son 30 yılda ortalama insan ömrünün uzaması, klinik farkındalığın artması ve ilerlemiş görüntüleme yöntemleri sayesinde tanı koyulan hasta sayısı artmıştır (84). Asendan aort anevrizması Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ölüm nedenleri arasında 13.sırada yer almaktadır (85). Hastalık daha çok 59-69 yaş arasında ve erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat daha fazla görülür (4,86).

Şekil. 6: Anevrizmaların prevalansı. TAA; Torasik aort anevrizması, AAA; Abdominal aort anevrizması*



*Şekil 6 Referans 87'den uyarlanmıştır.

2.2.2.1.3. Etiyoloji

TAA, AAA'na göre daha az görülür fakat etyolojisi daha geniştir. Torasik anevrizmaların çoğu (%80) dejenerasyona sekonder oluşur. HT, ateroskleroz, kronik obstruktif akciğer hastalığı, başka bir bölgede anevrizma öyküsü birlikteliği sıktır. Asendan aortanın elastin içeriği desendan aortaya göre daha yoğun olduğu için asendan aortanın kompliyansı desendan ve abdominal aortadan daha fazladır (4,88). Bu durum

asendan ve desendan aort anevrizmalarının etyolojisindeki farklılığı açıklar. Asendan aort anevrizmaları elastik tabakadaki dejeneratif değişikliklere bağlı iken, desendan aort anevrizmaları ise daha çok ateroskleroze bağlıdır (5). Dejeneratif olmayan anevrizmalar genç hastalarda daha sıklıkla görülür. Nedenleri arasında bağ doku hastalığı, vaskülit ve travma sonrası gelişen anevrizmalar yer alır. Asendan aorta anevrizmalarının en sık nedeni kistik medial dejenerasyondur (82). Kistik medial dejenerasyon, elastik liflerde fragmentasyon ve dejenerasyon, düz kas hücresi kaybı ve bazofilik boyanan maddenin interstisyel alanda birikimi ile karakterizedir. Sıklığı yaş ile beraber artar. HT ile birlikte bu süreç ivmelenir. HT intimal hasara, elastik fiberlerin kaybına, ECM yıkımına ve düz kas nekrozuna yol açar, sonucunda aortik duvar sertleşir ve çapı artar. Böylece ileri yaş ve HT birlikteliği torakal aort anevrizmaları için büyük risk oluşturur (6,7). Genç yaş hastalarda meydana gelen kistik medial dejenerasyon çoğu zaman Marfan sendromuna bağlıdır. Ayrıca medial kistik dejenerasyonun eşlik ettiği proksimal aorta anevrizmaları Turner sendromu, Noonan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, biküspid aortik kapak gibi birçok hastalıkla birliktelik gösterebilir (6,89). Bazı ailelerde bağ dokusu hastalığı olmadan kistik medial dejenerasyon sonrası asendan aort anevrizması sıklığı artmıştır. Bu durum “ailesel torakal aort anevrizması sendromu” olarak adlandırılır ve otozomal dominant geçiş gösterir (7,90).

Tablo.4 Torakal Aort Anevrizması nedenleri*

- **Dejeneratif anevrizmalar** (sıklıkla yaş ve HT ile ilişkili)
- **Aterosklerotik**
- **Genetik ilişkili anevrizma sendromları**
 1. Marfan sendromu
 2. Loey-Dietz sendromu
 3. Biküspit aort kapak
 4. Turner sendromu
 5. Ailesel torasik aort anevrizma sendromu
- **Enfeksiyöz** (sfiliz, salmonella, mikobakteri vs)
- **İnflamatuvar** (Dev hücreli arterit, Behçet, romatoid artrit)
- **Travma**
- **Kronik aort disseksiyonu**

*Tablo 4 Referans 6'dan uyarlanmıştır.

2.2.2.1.4. Klinik

TAA olan hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan toraks görüntüleme sonucu tesadüfen tanı alırlar (91). Anevrizmanın işaret ve belirtileri, olduğu yere ve büyüklüğüne bağlıdır. Trakea, pulmoner arterler ve vena kava süperior gibi komşu yapılara bası yaptıkları zaman klinik olarak belirginleşebilirler. Asendan AA' da en sık görülen semptom %25-75 ile göğüs ağrısıdır (92,93). Ağrı genelde göğüs ön duvarına lokalizedir. Anevrizmanın trakea ve bronşlara bası yapması nedeniyle öksürük, dispne, stridor, özefagusu bası yapması nedeniyle yutma güçlüğü ve hematemez, süperior vena kavaya bası yapması nedeniyle de vena kava süperior sendromu semptomları da görülebilir (93). Ayrıca büyük anevrizmalarda vokal kord paralizisi, rekürren sinir basısına bağlı olarak meydana gelebilir.

Çıkan aortayı veya bulbusu tutan anevrizmalarda aort kapak yetmezliğine sekonder üfürüm duyulabilir, daha düşük olasılıkla bu duruma bağlı KKY gelişebilir. Torakal anevrizmaların korkulan komplikasyonu aortik diseksiyon ya da rüptürdür (94). Akut aortik sendrom olarak adlandırılan bu durumun tipik semptomları ani başlangıçlı göğüs, boyun, sırt ya da karın ağrısıdır (82). Ayırıcı tanıda MI, pulmoner emboli ve özefagus rüptürü akla gelmelidir.

Asendan aort anevrizması rüptüre değilse genellikle fizik muayene normaldir. Ancak sinotubuler bileşkede ya da aort kökünde dilatasyon var ise aort yetmezliğine bağlı nabız basıncında artma veya aort odağında diyastolik üfürüm duyulabilir. Fakat dilatasyon asendan aortada lokalize ise anevrizma çok büyük olmasına rağmen fizik muayene normal olabilir. Eşlik eden periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı ya da distal emboli açısından ayrıntılı fizik muayene ve vasküler incelemenin yapılması gereklidir.

2.2.2.1.5. Tanı Yöntemleri

Çoğu asemptomatik seyreden aort anevrizmalarının ilk tanısı genellikle başka bir hastalık için çekilen akciğer grafisi veya USG (ultrasonografi) incelemesi ile konur (7). Posterior anterior akciğer (PAAC)'de mediasten genişliği görülür ve oval bazen periferik kalsifikasyonun eşlik ettiği yumuşak doku kitlesi şeklinde izlenebilir. Aort topuzunda belirginleşme ve trakeada deviasyon diğer önemli bulgulardır. TAA'da

basınç yüküne bağlı sternumda defekt ve komşu vertebral korpuslarda çanaklaşma görülebilir (95). Aorta anatomisini değerlendirmede kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi ve magnetik rezonans (MR) anjiyografi önerilen yöntemlerdir (82). BT incelemesi ile anevrizmanın büyüklüğü, yeri, yayılımı, kalsifikasyon, mural trombüsler ve diseksiyon non-invazif olarak saptanabilir. BT değerlendirilmesi ile bakılan üç boyutlu görüntüler tedaviyi planlamada önemlidir (77). Asendan aort anevrizması izole aort yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisi olduğu için tanı ekokardiyografi (EKO) ile aort yetmezliği değerlendirilirken konulabilir. Transözofageyal EKO genellikle asendan aort anevrizmasının diseksiyon ya da intramural aortik hematomdan ayrımında kullanılır (96).

Şekil.7 PA.Akciğer grafisinde Asc.AA' nın görünümü



Şekil.8 MRA' da Asc.AA' nın görünümü



2.2.2.1.6. Doğal Seyir

Davies ve arkadaşlarının 600' den fazla hastadan oluşan bir çalışmada torakal aort anevrizmalarının yıllık büyüme miktarı 1mm olarak saptanmıştır (94). Yıllık büyüme miktarı, desendan aortada asendan aortaya göre (ortalama yılda 14mm), dissekan anevrizmalarda disseke olmayan anevrizmalara göre (ortalama yılda 7mm) ve marfan sendromunda diğer nedenlere göre daha fazladır (94).

Anevrizma tanısı koyulduktan sonra doğal seyri ve izlenecek prosedürün belirlenmesinde değerlendirilmesi gereken 2 temel kriter vardır; bunlar anevrizmanın çapı ve etyolojisidir. Laplace kanununu gereği anevrizma çapı arttıkça lümen içi duvara uygulanan kuvvet ve basınç artmaktadır. Bu nedenle anevrizma ne kadar büyükse

genişleme hızı ve rüptür riski de o kadar yüksek olur. Aort genişliği rüptür dışında diseksiyon ve mortalitede de önemli bir belirleyicidir (97). Aorta çapı 6 cm' den fazla ise 1 yıllık rüptür riski %3.7, bu anevrizmanın rüptür, diseksiyon ya da ölüm ile sonuçlanma olasılığı yılda %15.7 olarak saptanmıştır (94). Anevrizmanın çapı 5 cm' den küçük ve 1 yıllık genişleme oranı 1cm'den az ise rüptür riski düşer. Coady ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada torasik aort anevrizmalarında anevrizma çapı ile rüptür ve diseksiyon gelişme insidansı arasındaki ilişki incelenmiştir (98). Bu çalışmaya göre 6-6,9 cm çapındaki anevrizmalarda rüptür ve diseksiyon gelişme oranı, 4-4,9 cm çapındaki anevrizmalara göre 4,3 kat artmıştır. Torasik anevrizmaların etyolojisi de hastalığın gidişatında önemli rol oynar. Marfan sendromlu ve ailesel anevrizmalı hastalarda komplikasyonlar (rüptür,diseksiyon), nispeten daha küçük anevrizma çaplarında ve daha erken ortaya çıkabilmektedir (7).

Tablo.5 Torasik aort anevrizması büyüklüğüne bağlı komplikasyonların yıllık riski (%)*

Torasik aort anevrizması büyüklüğüne bağlı komplikasyonların yıllık riski (%)			
Aort çapı	Rüptür	Diseksiyon	Ölüm
>3,5 cm	0	2,2	5,9
>4,0 cm	0,3	1,5	4,6
>5,0 cm	1,7	2,5	4,8
>6,0 cm	3,6	3,7	10,8

*Tablo 5 Referans 88'den uyarlanmıştır.

TAA'lı hastalar görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidirler. Bu hastalarda anevrizma ilk saptandığında yıllık büyüme hızı bilinemediğinden 6 ay sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir. Belirgin büyüme saptanmazsa yıllık takip yeterli olacaktır. Marfan sendromu gibi bağ doku hastalıklarında ya da anevrizma çapının iki değerlendirme arasında farklılık gösterdiği durumlarda ise bu süre 3-6 aya düşürülebilir (82).

2.2.2.1.7. Tedavi

Çıkan aorta anevrizmalarının tedavisi cerrahidir. Hastalığın doğal seyirindeki belirsizlikler nedeniyle elektif cerrahi onarım için en uygun zamanlama tartışma

konusudur. Asendan aorta anevrizmalarında cerrahi onarım endikasyonu aorta çapının 55 mm ve üzeri olmasıdır. Operasyon riskinin arttığı durumlarda (yaşlı hastalar, başka hastalıkların eşlik ettiği durumlar) bu çap 60 mm'ye çıkarılabilir (82). Ancak, Marfan sendromunda cerrahi endikasyon 50 mm'e, risk faktörleri (aile öyküsü, aort çapı artışı >3mm/yıl, ciddi aort ya da mitral yetersizlik, gebelik isteği) varsa bu sınır 45 mm'e kadar düşürülebilir. Biküspit aort kapak ve risk faktörleri (aort koartasyonu, HT, aile öyküsü, aort çapı artışı >3mm/yıl) olanlarda yine cerrahi sınır 50 mm'e düşürülebilir. Dacron greft ile anevrizma segmentinin onarımı standart prosedürdür. Önemli komplikasyonları MI, stroke ve renal yetmezliktir. Cerrahi prosedürlerdeki gelişmelere rağmen perioperatif komplikasyonlar önemli yer tutmaktadır. Alternatif yöntem olarak gösterilen torasik endovasküler anevrizma tamiri (TEVAR), geleneksel tedavi yöntemiyle karşılaştırıldığında daha az invaziftir ve düşük morbidite ve mortaliteye sahiptir (100).

2.3. Arteriyel Sertlik

Gerilim(stres), birim alana düşen kuvvete denir. Ortaya çıkan biçim bozukluğunun eski haline oranına ise germe denir. Arterlerin biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, germe ise arter çapında ortaya çıkan değişim olarak tanımlanır (101). İki kavram arasındaki ilişki lineer olmadığından basınçtaki eğrinin eğimi elastikiyeti verir. Bir maddenin uygulanan kuvvet sonrası meydana geldiği şekil bozukluğundan tekrar orjinal şekline dönmesi elastikiyet (esneklik) olarak tanımlanmaktadır. Bir madde, kendisini hareket ettirmeyen fakat deformasyona uğratan kuvvete maruz kalıp sonra eski şekline dönebiliyorsa o madde elastiktir (15,101). Çoğu madde, viskoz sıvıya ve elastik sertliğe uyan özellikler gösterir, bunlara 'viskoelastik' maddeler denir ve arter cidarı bu gruba dahildir.

Damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en çok kullanılan terim arteriyel sertliktir. Arterlerde, elastikiyet özelliğinin azalması ise arteriyel stiffness olarak tanımlanmaktadır (102). Genellikle, arteriyel sertlik olarak kullanılan bu terim yerine elastisite de azalma, kompliyans, distensibilite terimleri de kullanılmaktadır. Sertlik ve elastisite her ikisi de nicel terimlerdir ve kantitatif karşılıkları distensibilite ve kompliyanstır (103). Kompliyans arterin genişleyebilme kapasitesini, distensibilite ise arterin gerilebilirlik gücünü ifade eder. Kompliyans; KB artışına cevap olarak damarın

volümünü arttırabilme özelliği olup sertlik karşıtıdır. Arteriyel kompliyansı oluşturan bileşenler; kan volümü, damar yapısı ve şekli, damar içi basıncı ve otheregülatuar mekanizmalar olarak belirlenmiştir (104). Sert arterler düşük, elastik arterler yüksek kompliyansa sahiptir.

Aort sertliği, esnek bir arter olan aortada her bir ventriküler atım sırasında duvarda meydana gelen siklik basınç değişimlerine karşı genişleme kapasitesinin azalması olarak tanımlanır. Santral arteriyel sertlikte artma yaşlanmanın bir işaretidir (105). Ayrıca diyabet, ateroskleroz ve kronik böbrek hastalığı sonucunda da olabilir. Santral damarların genişleme kapasitesinin azalması, arter basıncını ve akım dinamiğini değiştirir (102). Bunun sonucunda KY, MI, ani kardiyak ölüm gibi kardiyak ve inme, demans, böbrek yetersizliği gibi kalp dışı diğer komplikasyonların gelişimi gözlenebilir (102,105).

2.3.1. Arteriyel Sertliğin Patofizyolojisi

Arteriyel stiffnesi etkileyen 3 farklı mekanizma ;

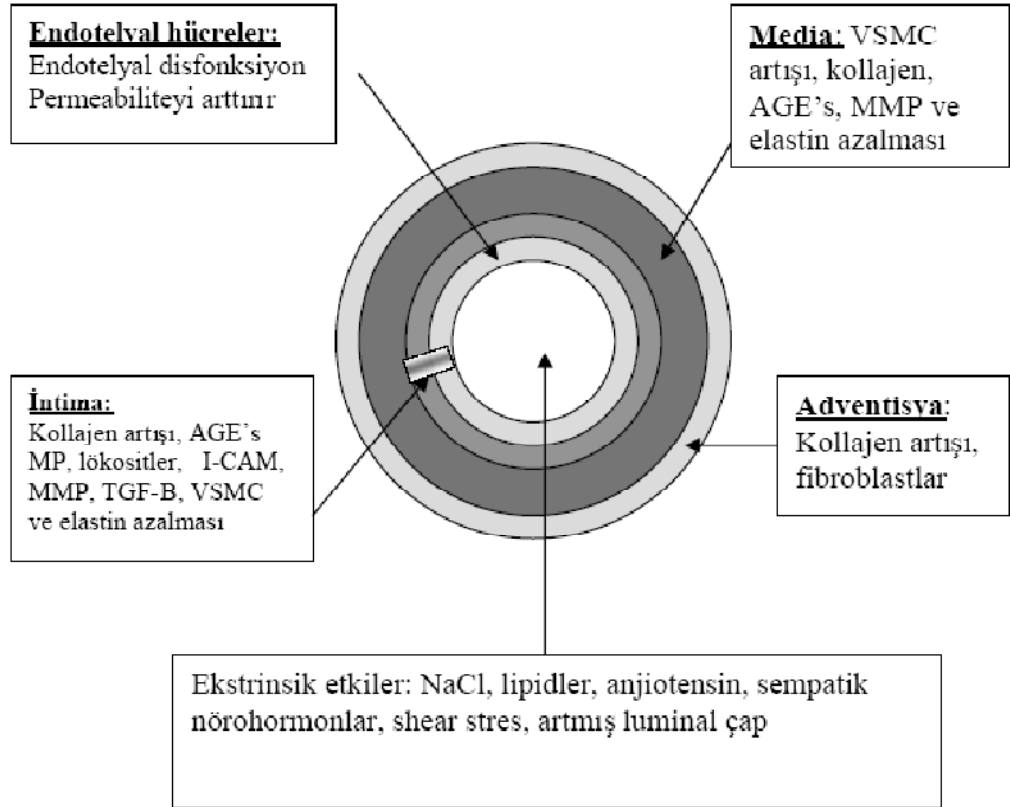
- 1) Arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- 2) Endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- 3) Ortalama arteriyel basınç da artış

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal değişikliklerin, dinamik etkileşimi sonucunda gelişir (Şekil 9). Bu vasküler değişimler glukoz regülasyonu, hormonlar ve tuz gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik faktörler tarafından da etkilenirler. HT, diyabet gibi sistemik hastalıklar veya sadece yaşlanma ile damarsal sisteme olan etkiler artmakta ve sonuç olarak arteriyel sertlik meydana gelmektedir. Sertlik damar ağacının her bölgesinde aynı değildir. Santral damarlarda, periferik damarlara göre daha çok görülür (106,107).

Kollajen ve elastin vasküler duvarın yapı iskeletini oluşturan iki ana proteindir. Vasküler duvarın elastikiyeti, gevşeyebilirliği ve stabilizasyonu bu proteinler sayesinde dinamik olarak sağlanır. Ancak, bu dinamik süreç yapım ve yıkım şeklinde olup bir denge içindedir. Esas olarak normal elastin kalitesinin azalması ve anormal aşırı kollajen üretimi bu dengenin bozulmasında rol oynar ve sonuçta arteriyel sertliğe katkı

sağlar. Ayrıca aşırı kollajen üretimini uyaran HT veya intraluminal basınç artışı, arteriyel sertliğe katkıda bulunur (108).

Şekil 9. Arteriyel sertlik oluşum mekanizmaları (AGE: Glikolizasyon son ürünleri, MMP: Matriks metalloproteinazlar, TGF- β : Tümör Growth Faktör, VDT: Vasküler düz kas tonusu)*



*Şekil 9 Referans 106'dan alınmıştır.

Sertleşmiş arterin tunika intimasının histolojik incelemesinde dizilimi bozulmuş anormal endotel hücreleri, vasküler düz kas, kollajen artışı, hasarlı ve kırılğan elastin molekülleri, vasküler düz kas, makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu ve matriks metalloproteinaz, transforming growth factor beta (TGF- β), intrasellüler hücre adezyon molekülleri ve sitokinlerde artış saptanır. Bunlar arteriyel sertliğin gelişiminde çeşitli faktörlerin ve mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir (109,110).

Vasküler duvardaki ECM; kollajen, elastin, proteoglikan ve glikoproteinlerden oluşur. Katabolik matriks metalloproteinazlar (MMP), elastikiyet ve bütünlüğü sağlayan

elastin ve kollajenin düzenlenmesini sağlar. MMP'ların fibrinolitik ve kollajenolitik etkilerine rağmen, iyi dolanmamış MMP'ların kollajen ve elastin üzerinde etkisi daha azdır. Vasküler hücreler, nötrofiller, PMNL, makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler, elastazlar (MMP-7 ve serin proteaz) ve kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) üretirler (111). Ayrıca, jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) aktivitesi ile kemotaktik ajanların uyarımı ve ekstrasellüler bazal membran yıkımı sağlanır (112). Enzim aktivitesi, trombin, plazmin, reaktif oksijen türleri, MMP-MMP etkileşimi, pro-MMP proteinlerinin bölünmesi ile aktif olan post-translasyon ve gen ekspresyonunun artışı tarafından düzenlenir (111,113). Kondroidin sülfat depozitleri, heparan sülfat, fibronektin ve proteoglikanlar vasküler duvardaki ekstrasellüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından sorumludur. Bu moleküller arasındaki bağlantılarda bozukluk kollajen matrixin çözünmesine ve kollajen içeriğinin artmasına yol açar bu da sonuçta, daha fazla disorganize, disfonksiyone fiber dağılımına neden olur. Elastin dezmozin ve izodezmozinin karşılıklı bağlantısı ile stabil hale getirilir. Ayrıca farklı serin ve metalloproteaz ürünleri elastin moleküllerini kırarak hasara uğratar (107).

Arteriyel sertlik glukasyon son ürünlerinin ilerlemesine (Advanced glycation and products (AGE)) neden olarak, kollajen gibi proteinlerin glukasyona uzun süre karşılıklı ve non-enzimatik, irreversible şekilde bağlanmasına sebep olur AGE kollajen bağlantısı hidrolitik turnoveri daha az yatkın ve sert hale getirerek yapısal olarak yetersiz kollajen birikimi olur. Bunun dışında, elastin duvardaki elastik matriksi azaltarak, AGE karşı zincir bağlantısına daha yatkın hale getirir. AGE ayrıca nitrik oksit yapımını azaltıp oksidan maddelerin yapımını artırarak endotel fonksiyonlarını etkileyebilir (114). Glikasyon ürünleri immunoglobulin reseptörleri aracılığıyla stres sinyallerini ve inflamatuvar cevabı stimüle ederek, okside radikallerin, proinflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hücrel adezyon moleküllerinin üretimini artırarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar (115,116). Vasküler hasara cevabı azaltarak, anjiyogenezi etkilerler ve aterosklerotik plak oluşumunu provoke ederler (110,117). Böylece MMPs aracılığı ile arterial stiffnessi artırır.

Anjiyotensin-2 (Ang-II) ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar arteriyel stiffnessde etkili olan diğer faktörlerdir. Ang-II, kollajen oluşumunu stimüle ederken, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit

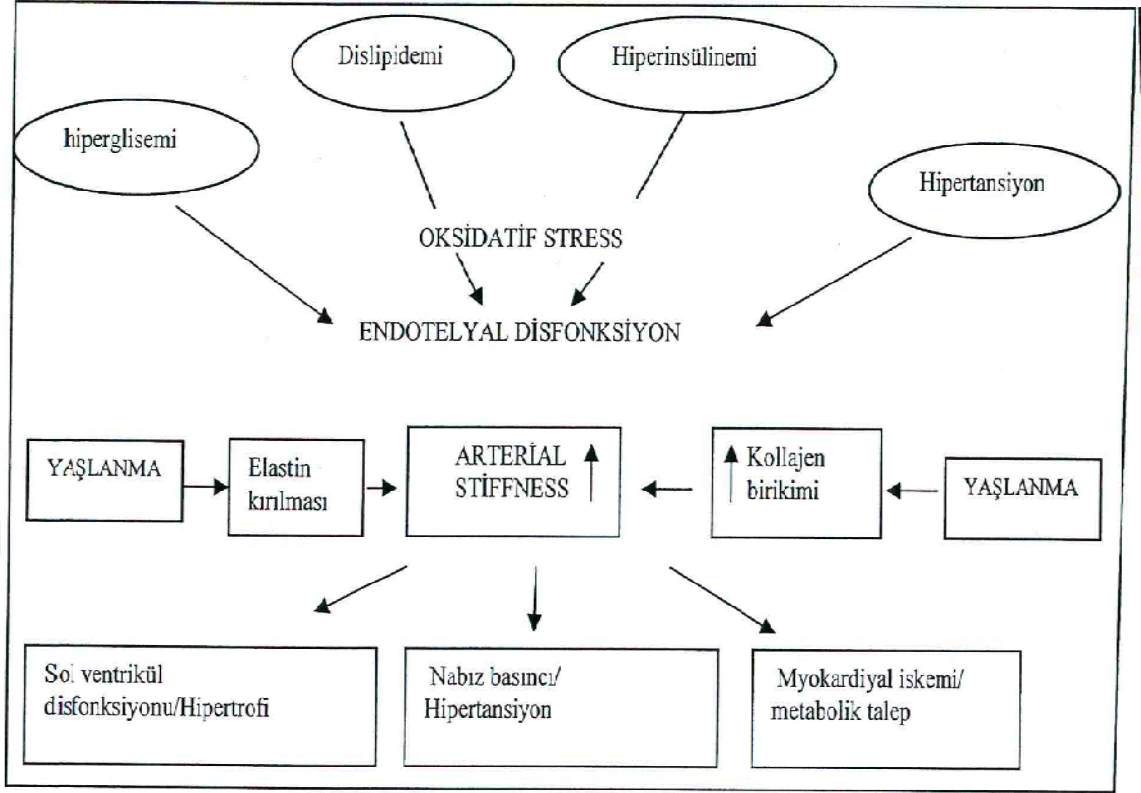
yapımını deprese eder. Endotelin-1 ise güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etkiye neden olur. Diyetle alınan tuz; kollajen ve elastin üretimini uyandır, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar ve arteriyel stiffnessi artırır (118).

Genel olarak arteriyel sertlik, periferik dolaşımın, damar yapısı ve kardiyovasküler fonksiyon (hemodinamik özellikler, kas tonusu vb) tarafından belirlenen (intrinsik duvar karakteristikleri) dinamik bir özelliği olarak belirtilir. KB, kalp hızı, yaş, cinsiyet ve vücut-kitle indeksi gibi birçok fizyolojik duruma bağlıdır (119). Arter sertliğinin oluşumu HT, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara gibi bilinen risk faktörlerinin varlığı ve ileri yaş ile artar. Artan arteriyel sertlik ya da azalan kompliyans vasküler sistemin aterosklerotik tutulumunun önemli bir göstergesidir (102).

Arteriyel duvarın sertleşmesiyle, tamponlama mekanizmasının azalması ve periferden geri dönen basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucunda SKB artar ve buna bağlı NB yükselir. Artan sistolik basınç sol ventrikül hipertrofini tetikleyerek , diyastolik fonksiyon bozukluğu ve KY'ye neden olur (120). Eşlik eden diyastolik kan basıncı düşüğüyle koroner kan akımını azalır, ve durum daha da kötüleşip koroner iskemi meydana gelişir. Artan NB başta karotis olmak üzere diğer damarlara da iletilir. Bu arterlerde duvar stresini azaltmak amaçlı yeniden şekillenme başlar ve sonucunda intima-media kalınlığı artar. İlerleyen yaş sonucu gelişen arteriyel sertlik, kardiyak yapı ve fonksiyonu etkiler. Erken diyastolik fazda sol ventrikül (LV) doluşu 20 yaşından sonra fibröz materyal birikimi ve kalsiyum aktivasyonundaki yavaşlama nedeniyle azalmaya başlar (121).

Mortalitenin bir göstergesi olan arteriyel sertlik yanısıra;, stroke, böbrek hastalığı, demans, KY ve MI gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir. Arterlerde ortaya çıkan sertlik aynı zamanda stres artışına neden olarak aterosklerotik plak rüptürüne neden olabilir (122). Safar ve ark. (15) yaptığı bir çalışmada arteriyel sertliğin istirahat ve stresle enerji tüketimi artışına neden olduğu bunun dışında yaşlılarda nefes darlığı ve ortostatik hipotansiyona katkı sağladığını bildirmişlerdir.

Şekil 10. Arteriyel sertliğin başlıca oluşum mekanizması ve KVS'ye etkisi*



*Şekil 10 Referans 121'den alınmıştır.

2.3.2. Arteriyel Sertlik Modelleri ve Basınç Ölçüm Yöntemi

Arteriyel nabız dalgasının grafiki kaydı ilk defa 1800'lü yılların son dönemlerine doğru yapıldı. Arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu Fredrick Akbar Mahomed, 1872 de sphygmograph cihazıyla el bileğinden nabız kaydı yaparak ilk defa belirtti. Sonraki zamanlarda, geniş arterlerin mekanik özelliklerinin ileri düzeyde kompleks olduğu, net olarak değerlendirilmesinin teorik ve teknik yönlerden ciddi zorluklara sahip olduğu saptandı. Arterlerin belirgin eşyönsüzlük gösterdiği, non-lineer visko-elastik ve yüksek adaptif mekanizmal özellikleri oldukları tespit edildi (123).

Arteriyel sistemi değerlendirmede 2 değişik örnek ortaya sunulmuştur. Windkessel örneğinde, arteriyel sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Geniş arterlere benzetilmiş ters çevrilen hava dolu bir kubbe intermittan çalışan bir pompa aracılığıyla üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar (123). Geniş çaplı hortum bir kanal olarak hareket eder ve ucundaki ağızlık periferik arteriyollere benzer. Bu model arteriyel sistemin tamponlama ve iletim fonksiyonlarını ayırır. Sadece direncin arttığı

durumlarda SKB ve DKB'de aynı derecede artışla beraber OKB artar (124). Bununla beraber, elastikiyette ek bir azalma OKB'yi aynı miktarda artırır. Kan basıncındaki bu dalgalanmalar artarak SKB'yi orantısız şekilde artırırken DKB'de ciddi bir değişiklik olmaz.

Bununla beraber Windkessel modeli 2 önemli kısıtlamaya sahiptir. Birincisi, arteriyel sistemin iletim ve tamponlama fonksiyonları ayrı değildir (125). Aorta ve ana dallarında her iki özellik de bulunur. İlave olarak, en elastik damar olan aortadan daha az elastik ve daha müsküler olan periferik damarlara doğru gidildikçe tamponlama fonksiyonu progresif bir biçimde azalır. Ancak iletim fonksiyonu belirgin şekilde artar. İkinci sınırlama ise bu örnek NDH'nın sonsuz bir değere gittiğini açıklamış. Basınç dalga hızı arteriyel sistem boyunca durağan olmadığı için öne sürülen bu görüş gerçekleşmeyebilir. Bu karmaşıklığı bitişik arteriyel bölümlerdeki farklı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlere göre daha serttir. Bu durum periferden kalbe doğru gidildiğinde damarlarda, basınç dalga genliğindeki artışı açıklar. Bu durum basınç amplifikasyonu olarak belirtilmiştir (124,125).

Windkessel modelindeki kısıtlamalardan dolayı, arter boyunca iletilen nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değer olduğunu öne süren yayılım modelini (propagatif model) arteryal sisteme uygulamak daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu modelde arteryal sistemde ilerleyen bir dalganın velositesinin sınırlı bir değeri vardır. Basınç dalgasının yayılımı $dV/V \cdot dP$ olarak ifade edilen arteryal distensibilite ile ters orantılıdır (V arteryal volüm; dV arteryal volümdeki değişim; dP volüm değişikliğine neden olan basınçtaki değişim). O'Rourke ve ark (126,127) distal damarlardaki yüksek rezistansı göz önüne alarak arteryal sistemde iletilen dalgaların geriye yansıyor retrograde dalgaların oluştuğunu belirtmişlerdir. Bu retrograd dalgalar diyastolde basınç dalgalarında değişmelere, periferik ve santral arterlerde görülen basınç amplitüdüdeki farklılıklara neden olmaktadır. Arteryal stifnesin santral ve SKB'yi nasıl artırdığını retrograde dalga hipotezi açıklamaktadır.

Normal bir arteriyel sistemde, SV atımı ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur ve periferden yansıyor diyastolde geri dönerek sekonder dalgalanmalar (fluktuasyonlar) meydana getirir. Diyastolde de santral

(aort kökü) basıncın belirli bir düzeyde tutulması ve koroner perfüzyonun desteklenip sürdürülmesi bu sayede olur. (111). Arter sertliği arttığı zaman nabız dalgasının hızı arteriyel sistem boyunca artar. Bu durum nabız dalgasının periferde daha hızlı ulaşım daha önce yansımasına neden olur. Zamanla yansıyan dalganın kalbe ulaşması diyastolden sistole doğru kayar. Bu dalgalar ileri yöndeki dalgalarla birleşerek sistolik basıncı artırır. Diğer taraftan diyastoldeki dalgalanmaların (fluktasyon) azalmasıyla KB'de diyastolde belirgin bir düşme olur. Sonuçta, arteriyel sertlikte artış olması, santral aort basıncının sistolün geç döneminde yükselmesine (afterload), diyastolde ise düşmesine ve OAB'nin artmasına sebep olur (111,124).

2.3.3. Arteriyel Sertliğin Ölçüm Yöntemleri

Gündeme geldiği ilk yıllardan itibaren arteriyel nabız dalgası analizi ve nabız dalgası kaydı uzun süre invazif olarak yapılmıştır. Ultrason ve MR gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sayesinde girişimsel olmayan yöntemler ortaya çıkmıştır. Arteriyel sertliğin önemi anlaşılıp, yapılan geniş çalışmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği kanıtlandıktan sonra kullanımları daha çok yaygınlaşmıştır. Bu yöntemler sayesinde fizik muayene yaparken bile arteriyel sertliği değerlendirmeye olanak sağlanmıştır. Klinik olarak arteriyel sertlik analizi birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir:

1-Arteriyel sertlik tespiti (bölgesel / yerel / sistemik)

2-Geri dönen nabız dalga (refleksiyon dalgası) analizi

Sistemik arteriyel sertlik yalnızca dolaşım örneklerinden saptanabilirken, bunun aksine lokal ve bölgesel arter sertliği, arteriyel sistem boyunca farklı yerlerden direkt ve non-invazif yöntemler ile ölçülebilir. Yansıyan dalga analizi nabız dalgası kaydı ile periferik bir arterden (genellikle karotis, radyal ve brakiyal arter) yapılır. Santral nabız dalgası bu dalgadan elde edilerek farklı analizler yapılır. Günümüzde bu analizler için nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, doppler, distansiyon vb.) ölçen bir çok non-invazif cihaz bulunmaktadır.

2.3.3.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler

Basınç dalga formları, bazı aygıtlar kullanılarak eşzamanlı olarak otomatik kaydedilebilir. Complior sisteminde (Colson, Les Lilas, Fransa) deri üzerine doğrudan

uygulanan mekanotransdüserler kullanılır (128). Geçiş süresi eşzamanlı kaydedilen herbir dalga arasındaki algoritma korelasyonu ile belirlenir. Operatör, kaydedilen nabız dalgasının biçimini görselleştirebilir ve değerlendirebilir. Karotis-femoral, karotis-brakiyal, femoral-dorsalis pedis olmak üzere üç ana arteriyel bölge bu yöntemle değerlendirilebilir. SphygmoCor sistemi (ArtCor, Sidney, Avustralya) ve hayfi aplanasyon tanometresi (Millar, Houston, TX USA) basınç dalgalarını farklı bölgelerden ölçebilir. Eş zamanlı alınan EKG kayıtları ile proksimal arterdeki (karotis arter) kayıt zamanı arasındaki süreden, distal damardaki nabız kayıt süresi çıkartılarak nabız transit süresi hesaplanır.

2.3.3.2. Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi

Arteriyel sertliğin bölgesel değerlendirilmesinde en sık aorta kullanılır. Arteriyel tamponlama işlevine en fazla katkıyı torakal ve abdominal aorta yapar ve aortik NDH çok değişik toplumlarda sonuçların bağımsız belirteçidir (129). Bununla beraber, arteriyel alanların tümü değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel arter sertliği için kullanılan yöntem NDH ölçümüdür. Arteriyel lokal sertleşme iki boyutlu vasküler ultrason aygıtları kullanılarak belirlenebilir. Ancak video imaj analizlerini kullandıkları için diyastol ve atım sırasında arterin çapını tam doğrulukla belirleyemeyebilirler. Ekokardiyografik izleme aygıtları diyastol sonu ve vuru sırasındaki çap değişikliklerini büyük bir hassasiyetle ölçebilir. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen aort çapı ve sfigmomanometri ile ölçülen KB değerleriyle hesaplanan aortik distensibilite, aortik strain ve beta indeksi önerilmiştir (130).

$$\text{Aortik Strain (\%)} = (\text{sistolik çap} - \text{diyastolik çap}) / \text{diyastolik çap} \times 100$$

$$\text{Distensibilite (cm}^2 \text{ dyn}^{-1}) = 2(\text{aortik strain}) / (\text{sistolik basınç} - \text{diyastolik basınç})$$

$$\text{Beta İndeksi} = \ln(\text{sistolik basınç} / \text{diyastolik basınç}) / \text{aortik strain}$$

Sık kullanılan non-invaziv bir metot da aplanasyon tonometresidir. Aplanasyon tonometresi radyal veya karotis arter basınçlarını kaydetmek için kullanılan bir metot dur. Ölçülen basınca geçerli bir genelleştirilmiş transfer faktörü uygulanarak merkezi dalga şekli elde edilir. Elde edilen merkezi dalga şeklinden formüller vasıtasıyla Augmentasyon indexi (Aix), NDH gibi değişkenler hesaplanabilmektedir (131).

2.3.3.3. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi

TensioMed arteriograf ile yapılan ölçüm basit olup, üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör şeklinde kullanılması ile yapılmaktadır. Bu sensör yüksek çözünürlük ve doğruluk özelliği olan osilometre ile bağlantıya geçince oluşan zayıf nabız dalgası sinyalleri yeterli düzeyde elde edilebilmektedir. Elde edilen veriler kablosuz kızılötesi aracılığı ile bilgisayara aktararak daha detaylı inceleme yapılabilmektedir.

Arteriograf Aracılığıyla Ölçülebilen Parametreler:

- Augmentasyon indeksi (Aix)
- Nabız dalga hızı ölçümüne bağlı aort duvar sertliği
- Aort kapağın açılımı ve kapanışı arasındaki sürenin ölçülmesiyle LV ejeksiyon zamanı (ED)
- Diyastolik refleks alanı (DRA)
- Diyastolik alan indeksi (DAI)
- Sistolik alan indeksi (SAI)
- Sistolik/diyastolik kan basıncı ve kalp hızı
- OAB
- Santral nabız basıncı

2.3.4. Arteriyel Sertlik İndeksleri

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde değişik parametreler belirlenmiştir. İnvazif ölçümlerin pahalı ve zor olması nedeni ile non-invazif metodlar geliştirilmiştir. Aortik strain ve aortik distensibilite, transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen aort çapı ve sfigmomanometre ile ölçülen kan basıncı değerleri hesaplanarak bulunabilir. Diğer yandan arteriyel tonometri cihazı ile ölçülen augmentasyon indeksi ve NDH arteriyel sertlik tespitinde en sık kullanılan parametrelerdir. Arteriyel sertlik ve kompliyansı indirekt olarak ölçmede en sık kullanılan parametre nabız dalga hızıdır (132,133). Girişimsel olmayan yöntemlerle saptanan parametrelerle invazif olarak saptananların benzer olduğu belirtilmiştir (134).

Aix, NDH ve elastik modulusun yüksek olması; aortik strain, arteriyel distensibilite ve kompliyansın düşük olması aortik sertlik artışını belirtir.

Tablo.6 Arter sertliğini değerlendirmek için kullanılan çeşitli parametreler*

Parametre	Tanım	Formülü
Nabız Dalga Hızı (m/sn)	Arteriyel segment boyunca yayılan nabız hızı	Uzaklık farkı/Zaman farkı
Aortik strain (%)	Sistol ve diyastoldeki aortik çap değişikliği	$(\text{sistolik aortik çap} - \text{diyastolik aortik çap}) \times 100 / \text{diyastolik aortik çap}$
Arteriyel Distensibilite ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$)	Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi	$2 \times (\text{aortik strain}) / (\text{sistolik basınç} - \text{diyastolik basınç})$
Arteriyel Kompliyans (cm/mmHg)	Basınç artışına bağlı çapta oluşan mutlak değişim	$(\text{sistolik aort çapı} - \text{diyastolik aort çapı}) / (\text{sistolik basınç} - \text{diyastolik basınç})$
Elastik modulus (mmHg)	Bazal çapın %100 artması için gereken basınç	$[(\text{sistolik basınç} - \text{diyastolik basınç}) \times \text{diyastolik çap}] / (\text{sistolik aort çapı} - \text{diyastolik aort çapı})$
Augmentasyon indexi (%)	Periferden geri gelen geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı	$(P2 - P1 / \text{Nabız Basıncı}) \times 100$

*Tablo 6 Referans 135'den uyarlanmıştır.

2.3.5. Nabız Dalga Hızı

NDH nabız geçiş zamanının bir türevidir ve aortadan vasküler ağaca iletilen basınç dalgasının değişme hızıdır. NDH arteriyel sistemde belirli mesafeler arasında nabız dalgasının ilerleme hızıdır. NDH ölçümünün arteriyel sertliği belirlemede basit, noninvazif, doğru ve yinelenebilir bir yöntem olduğu kabul edilir. Klinik açıdan en uygunu aortik NDH'nın ölçümüdür. Çünkü aorta ve ilk dalları sol ventrikülün gördüğü bölgedir, bu nedenle arter sertleşmesinin fizyopatolojik etkisinin çoğundan sorumludur.

Kardiyak kasılma ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalanmaya arteriyel vuru denir. Aort kapak aracılığıyla perifere boşalan kan, arteriyel ağacın çap, akım ve basınç özellikleri ile etkileşir (136). SV kasılması ile kanın asendan aortaya atılması vücudun tümündeki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur.

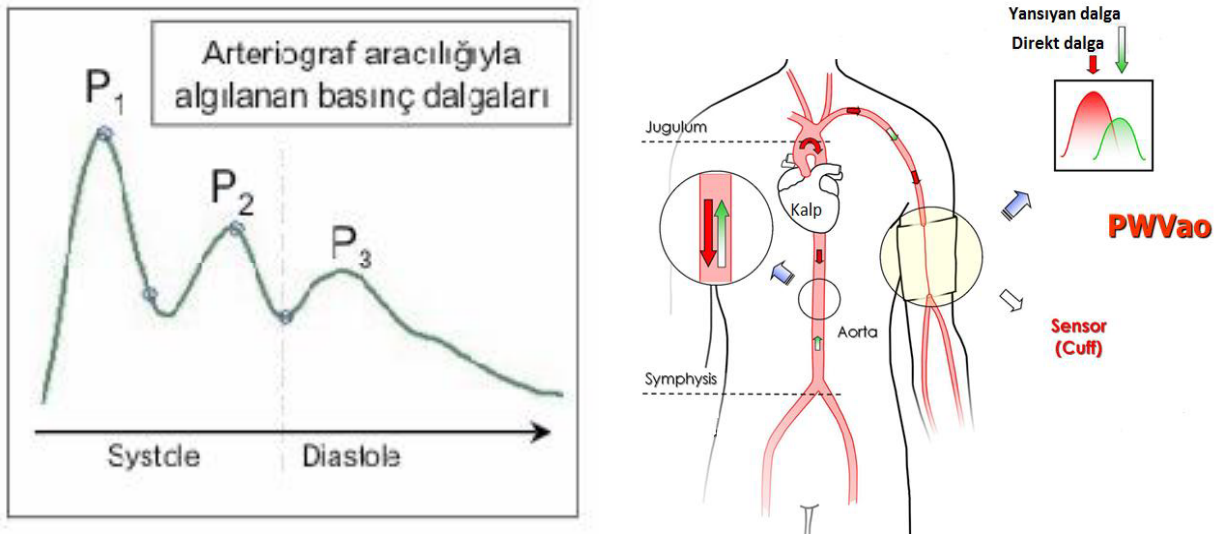
Oluşan bu basınç dalgası arterlerin yapısı ve kalbe olan uzaklıkları ile ilişkilidir ve vücudun değişik bölgelerindeki arterlere farklı genlik, hız ve yapıda iletilir (137). Girişimsel kateterler ya da eksternal basınç transdüserleri ile bu dalgalar kaydedilebilir. Arteriyel sistemin bir çok yerinden kayıt alabilmelerinden dolayı girişimsel olmayan basınç transdüserleri önemli avantaj sağlar.

Arteriyel ağacın özellikleri ve ventrikül kontraksiyonu sonucu oluşan arter pulsasyonunun anlaşılması ile arter hemodinamikleri ve dalga taşınma modelinin araştırılması önem kazanmıştır. Böylece periferik ve santral arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenip, nabız basıncının iki ya da üç dalganın birleşiminden ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Üç ayrı dalganın birlikteliğiyle periferik basınç dalgası oluşmaktadır:

- Sistol sırasında kalpten perifere giden ilk dalga,
- Diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alıp periferden kalbe geri dönen dalga,
- Aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar.

Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. SV ejeksiyonu ve arteriyel sertlik ilk dalganın karakterini belirlerken, dalga yansımasının gerçekleştiği yer ve yine arter sertliği ikinci dalganın karakterini belirler (136).

Şekil 11. P₁ erken sistolik dalga, P₂ geç sistolik periferden geri dönen dalga, P₃ diyastolde kalbe geri dönen dalga*



*Şekil 11 Referans 136'dan alınmıştır.

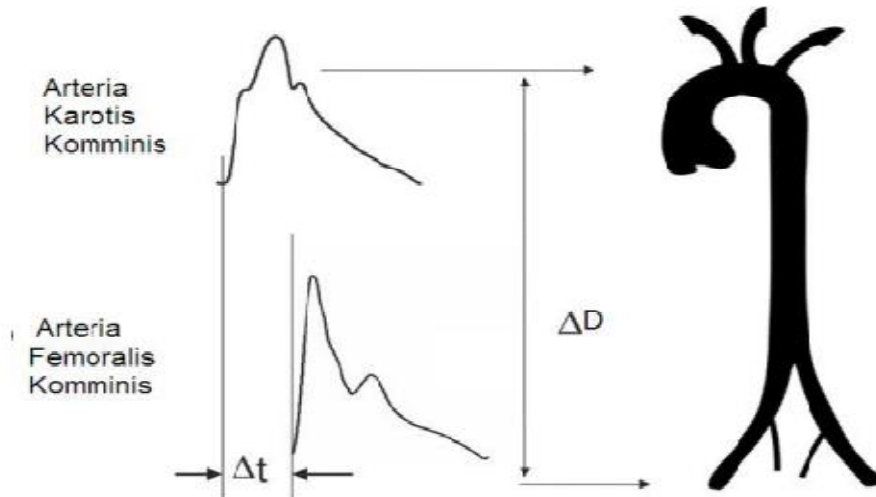
Arter esnekliği genç sağlıklı insanlarda fazla olduğundan dalganın taşınma hızı dūřuktur, yansıyan dalga ise yalnızca diyastol esnasında gōrőlebilir. Yaşlı insanlarda ise arter esnekliği azaldığından, nabız dalga hızı yőkselir ve yansıyan dalga sistolik basıncın yőkselen evresinde gōrőnőr hale gelir. Yařla ortaya ıkan nabız dalga şeklindeki bu karakteristik değişiklikler NDH'nın ve arteriyel sertliğin artışına bağlanmaktadır. Sonu olarak sistemik arterlerde akım ve basıncı dalgasının kontur ve amplitődő arteriyel sertliğin, hemodinamiklerinin ve dalga yansımasının temelinde dayanarak aıklanabilir (138).

Arter duvarı ve lőmeninin özellikleri NDH'nın esas belirleyicileridir. Aort sertliği iin en uygun ۆlüm yōntemlerinden birisi de karotis-femoral arterler arası NDH ۆlőmődőr. Karotis-femoral NDH'nın ۆlőmő direkt bir ۆlüm olup, model olarak propagative (yayımcı) modele uymaktadır. Karotis- femoral NDH'nın epidemiyolojik alışmalarda KV olayların bağımsız bir prediktōrő olduğu gōsterilmiřtir (139).

Karotis -femoral NDH ۆlölőrken sıklıkla sağ common karotis arteri ve sağ femoral arter kullanılır (karotis-femoral NDH).

Dalgalar arasındaki mesafe (ΔD) yőzeysel alana uyarlanmış olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ۆlölerek

$NDH = \Delta D \text{ (metre)}/\Delta t \text{ (saniye)}$ formölő ile hesaplanır (şekil-12)



şekil 12. Karotis-femoral nabız dalga hızının ayaktan ayağa yōntemiyle ۆlölmesi (127)

Transit zamanı belirlemede en sık kullanılan yöntem foot-to-foot yöntemidir. Nabız dalgasının dik yükselişe geçtiği kısım dalga ayağı olarak kabul edilir. Dalga ayağının kat ettiği belirli bir mesafenin süresi transit zamanını verir. Yüzeysel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Ölçümdeki küçük hatalar NDH ölçümünde büyük değişikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi transit zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar.

Ölçümde hata payını en aza indirebilmek için araştırmacıların birkaç önerisi vardır:

(I) Karotis ve femoral ölçüm yapılan noktalar arasındaki mesafenin toplam ölçümü,

(II) Karotisteki kayıt noktası ile sternal çukur arasındaki mesafenin hesaplanıp bunun toplam mesafeden çıkarılması,

(III) Karotis sternal çukur arasındaki mesafenin, sternal çukur femoral kayıt noktası arasındaki mesafeden çıkarılması (140).

Bazı sınırlamaların belirtilmesinde fayda vardır. Diyabetik, obez, metabolik sendrom, ve periferik arter hastalığı olanlarda femoral arter kayıtlarının doğru olarak ölçümü zordur. Karotis-femoral bölge arasındaki mesafenin doğru hesaplanması, özellikle abdominal obezitesi olan erkeklerde ve kalça yapısı büyük olan kadınlarda zordur.

Yansıma bölgeleri periferik bölgelere merkezi arterlerden daha yakın olduğu için NDH elastik arterlere göre sertleşmiş periferik arterlerde daha yüksektir. NDH çıkan aortada 4-5 m/sn iken, abdominal aortada 5-6 m/sn ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9 m/sn'ye ulaşabilir (141).

European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2007 kılavuzuna göre 12 m/s üzerindeki değerlerin özellikle orta yaş grubundaki hipertansif hastalarda arteriyel fonksiyonlarda önemli değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir (142).

NDH, arteriyel sertliğin değerlendirilmesi yanında yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastaları tanımlamak için de kullanılmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), HT ve yaşlı hastalarda KV olayları öngörmede bağımsız bir göstergedir (143,144). Geniş çaplı klinik veriler komplike olmayan HT, Tip 2 DM ve SDBY'de

karotiko-femoral NDH ile ölçülen aortik sertliğin tüm nedenlere bağlı ölümler ve kardiyovasküler mortalite, ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olaylar ve ölümcül inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Benzer bulgular yaşlı hastalar ve genel popülasyon içinde geçerlidir (145,146).

Bir çok faktör nabız dalga hızını etkilemektedir. Kalp hızı ve KB yüksekliğinde NDH artar. Ayrıca diyabetik, obez, metabolik sendrom, ve periferik arter hastalığı olanlarda femoral arter dalga kayıtlarının doğru olarak ölçümü zorlaşmaktadır. İlave olarak nabız dalgası femoral, iliak veya aortik arter darlığında zayıflamakta ve gecikmektedir (119).

2.3.6. Refleksiyon (Geri Yansıma) Dalgalarının Değerlendirilmesi

Daha önce belirtildiği gibi ventrikül kasılması ile oluşan ileri dalga ve yansıyan dalganın bileşiminden arteriyel basıncın dalga şekli belirlenir. Dalgaların geri yansıması daha çok periferde ve dallanma noktalarında gerçekleşir. NDH elastik arterlerde küçük olduğu için geri dönen dalgalar diyastolde aort köküne daha geç varır. Genç ve sağlıklı bireylerde bu santral arterlerdeki yansıyan dalga, NDH ve arteriyel uzaklığa bağlı olarak gecikir ve diyastolde izlenir.

Basınç dalga yansıması iki ana fayda sağlamaktadır (147). Bunlardan birincisi diyastolde santral aorta geri dönen yansıyan basınç dalgasının koroner arterlerin diyastolik perfüzyonunu artırmasıdır. Diğer faydası ise pulsatil enerjinin periferde gidişini kısıtlayarak mikrodolaşım yatağının daha az hasar görmesini sağlamaktır (15). Arteriyel sertliğin arttığı durumlarda NDH yükseleceği için refleksiyon dalgası diyastolde aort köküne daha erken ulaşır, ileriye doğru olan dalgayla süperempoze olarak dalganın amplitütünde ve sistolik basınçta artmaya sebep olur. Bu durum Aix kullanımı ile hesaplanabilir (148).

Büyük merkezi arterler, sol ventrikül ve arter duvarına binen yükü daha doğru olarak yansıttığı için arteriyel basınç dalga analizi çıkan aorta gibi santral düzeyde değerlendirilmelidir. Bu dalgalar kommon karotid arter ya da radyal arter dalgalarından da analiz edilebilir (149). Karotis ve radyal arterdeki dalgalar kurşun kalem boyutunda problemlerle ölçülebilirken, brakial arterdeki dalgalar ise kola manşon bağlanarak yapılan ölçümle elde edilebilir (150).

2.3.7. Arteriyel Sertlik, Santral Nabız Basıncı ve Augmentasyon İndeksi

Santral kan basıncı ya da NB, aort ve ana karotis gibi santral arterlerden ölçülen kan basıncına ya da nabız basıncına denir. Beyin kan akımını sağlayan merkezi kan basıncındaki artış, serebral arter remodellingi ve inme riski artışında ana önemli rol oynar. SV yükü artışı, miyokardiyal doku perfüzyonunda azalmaya ve SV kitlesinde artışa neden olur. Diyastol süresince azalmış koroner arter perfüzyon basıncı MI riskini yükseltmektedir (151).

Karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçlar ile brakial arterden ölçülen ve periferik basınçları gösteren sistolik ve nabız basınçları, birbirleriyle karıştırılmamalıdır. Geri yansıma noktaları, periferik arterlerde, santral arterlere göre daha yakındır bu dalgalar periferik arterlerde santral arterlerden daha hızlı ilerler. Yükseltme fenomeni, basınç dalga genişliğinin periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyük olduğunu açıklar (152). Bundan dolayı genç ve sağlıklı bireylerde periferik SKB, santral aort SKB'den daha büyüktür. Santral ve periferik kan basınçları arasındaki fark yaşlanmayla veya arteriyel sertlik yapabilen diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte azalmaktadır (153). Bir çalışmada EF'si bozulmuş olan hastalarda periferik SKB, DKB ve NB benzer olmasına rağmen santral olarak ölçülen SKB ve NB daha düşük bulunmuştur. Bu durum santral aort basıncının EF ile direkt olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (154).

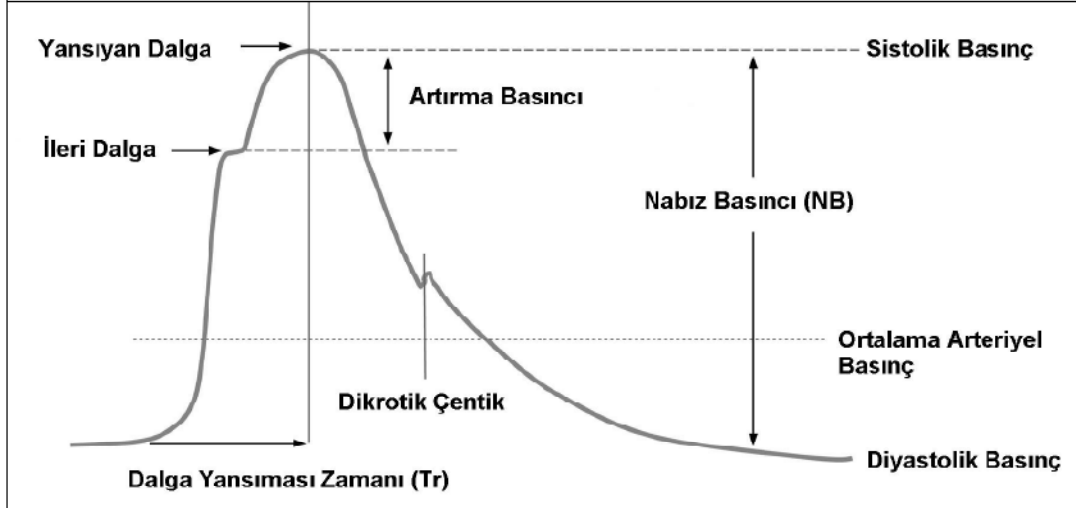
Yaş, diyabet, HT ve hiperkolesterolemi ile birlikte santral sistolik ve nabız basıncının, Aix'in artması; bunların SVH, mikroalbuminüri, ve endotelial bozukluk gibi uç organ hasarı ve klinik sonuçları ile ilişkili olması nedeniyle santral basınçlar ve Aix arteriyel stiffnesin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Arteriyel sertlik değerlendirilmesinin iki ana metodu karotis-femoral NDH ölçümü ve Aix'dir (129).

Santral arteriyel nabız dalgasında görülen sistolik iki dalga zirvesinin, yani kardiyak atım sonucu oluşan direkt (erken sistol) dalga (P1) ile geriye dönen (geç sistol) dalga (P2) amplitüdü arasındaki farka augmentasyon (artırma) basıncı denir. Augmentasyon indeksi (Aix) denilince augmentasyon basıncının NB'ye bölünüp 100 ile çarpılması sonucu elde edilen değer anlaşılmaktadır. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi Aix ile yapılır (129,155).

$$\text{Aix} = \text{Augmentasyon basıncı (P2-P1)} / \text{Nabız basıncı}$$

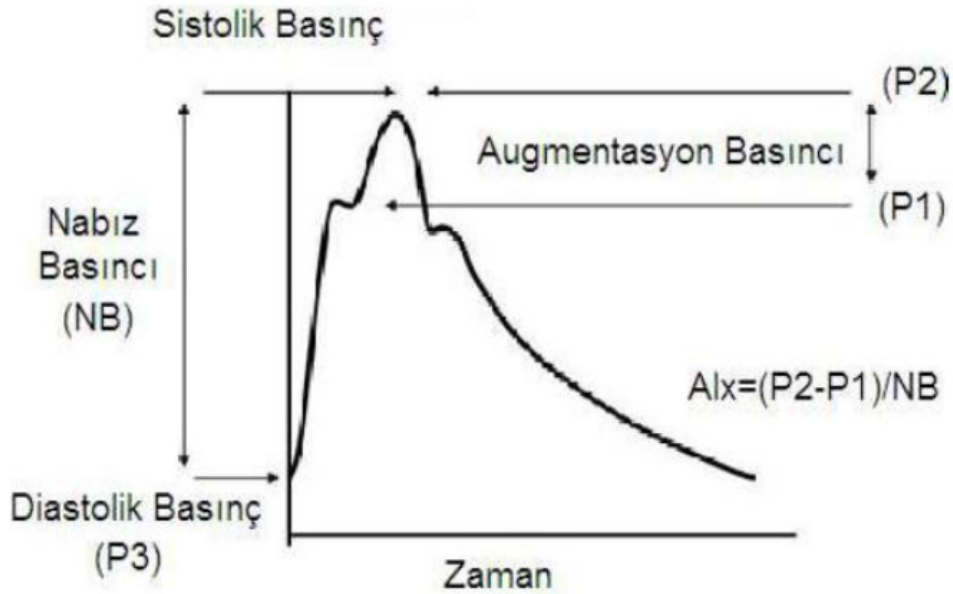
Aix, üç değişik şekilde hesaplanabilir ve yüzdesel olarak ifade edilir (129,155). Wilkinson ve ark. Aix'nin kalp hızından etkilenmediği ve 75/dk hıza göre normalize edilmiş (Aix@75) olarak kullanımını önermişlerdir (156).

Şekil 13. Aortik nabız dalgası grafiği ve arter basınçları ile ilişkisi*



*Şekil 13 Referans 156'dan alınmıştır.

Şekil 14. Karotis arter nabız dalgasında augmentasyon (artırma) basıncının şematik gösterimi P1: Erken sistolik çentik; P2: Geç sistolik çentik*

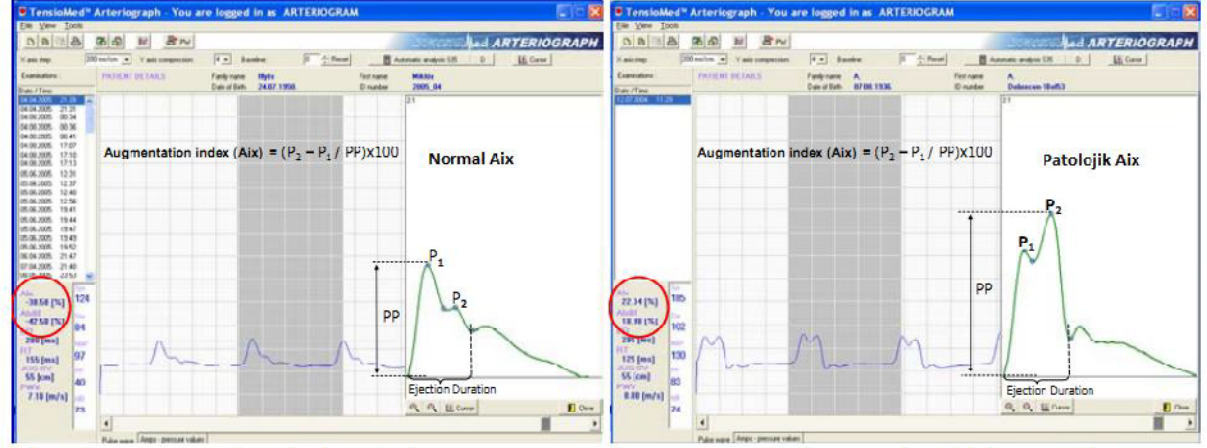


*Şekil 14 Referans 155'den alınmıştır.

P2 değeri P1 değerinden düşük olursa Aix negatif olacaktır. Aksine periferel direncin artmasına bağlı, geriye yansıyan dalga (P2) amplitüdünün direkt dalga (P1)

amplitüdünden büyük olması durumunda Aix pozitif olacaktır. Aix değerini arteriyel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direnci belirlemektedir. Toplam periferik direnç ne kadar büyükse Aix değeri de o kadar büyük olacaktır ve bunun tersi de doğrudur. Şekil 15’de normal ve patolojik Aix değerleri arteriograf cihazının bilgisayar ekranından görülmektedir.

Şekil 15. Normal ve patolojik Aix ölçüm örnekleri



Sistol ve diyastol esnasında, santral nabız dalga eğrisinin altında kalan alanların oranına subendokardiyal viabilite oranı (SEVR) denir (158). Bu oran normal sağlıklı kişilerde yüksektir (%130-200). Subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğu durumlarda bu oran %100’ün altına düşer (158). Sistolik alan, kardiyak çalışmayı ve oksijen tüketimini gösterir ve gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak bilinir. Diyastolik alan ise koroner perfüzyonun basıncını ve süresini gösterir.

Aix sol ventrikül sistolik yüklenmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve KAH, SVH (159), diyabetik retinopati, KV olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (160,161). Aix’de % 10’luk artış koronere bağlı ölüm riskini % 28 oranında arttırmaktadır (157). Aix SV ejeksiyonu, NDH, refleksiyon zamanı, arterial tonus, periferik yansıma bölgelerinin yapısı, kan basıncı, yaş, cinsiyet, boy ve kalp hızı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Aix ve kalp hızı arasındaki ilişki araştırıldığında, bu iki parametrenin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Her 10 atım/dk artış Aix’de %4’lük bir düşüşe neden olmaktadır (162).

Tablo.7 : Augmentasyon indeksini etkileyen faktörler*

• Sol ventrikül atım hızı
• Asendan aortanın elastisitesi
• Yansıyan dalganın zamanlaması
• Cinsiyet
• Boy
• Yansıyan dalga büyüklüğü
• Damar sertliği

*Tablo 7 Referans 162'den uyarlanmıştır.

2.3.8. Arteriyel Sertliği Etkileyen Değişkenler

Arter sertliğine etki eden parametreler demografik, yaşam şekli ve klinik özellikler olmak üzere üçe ayrılır. Birçok KV risk faktörü ve hastalıkları arter sertliğini etkiler. Bunlardan sık görülenler; HT, DM, hiperlipidemi ve metabolik sendromdur. Bunların dışında KAH ve KY hastalarında da dalga geri yansımalarında artış görülmektedir. Ayrıca KAH ve KY'de endotelial disfonksiyon izlenmektedir (158).

Yaş : KV risk faktörlerinden ve KB'den bağımsız olarak ileri yaş (özellikle 55 yaş sonrası) büyük elastik arterlerin sertliğini belirleyen temel faktördür. Çünkü artan yaşla birlikte arter duvarında elastik komponentlerin yeniden şekillenmesi (remodeling) ve bozulması ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı ileri yaştaki erkek ve kadınlarda artmış arteriyel sertlik izlenmektedir. Kadınların aynı yaştaki erkeklere göre sertlik artışının daha düşük olması, cinsiyet hormonlarının etkisi nedeniyle kaynaklandığı düşünülmektedir (155).

Boy: Kısa boy artmış santral sistolik basınç, nabız basıncı ve siklik arteriyel stres anlamına gelir. Menapozdan sonra östrojenin faydalı etkileri azalacağı için özellikle kısa boylu kadınlarda arteriyel sertlik artışı fazla olabilir. Bir çalışmada London ve arkadaşları kısa boya sahip son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda saptadıkları artmış arteriyel sertliğin en önemli faktörünün kısa boy olduğunu belirtmişlerdir (163).

Antropometrik parametreler: Vücut yüzey alanı, obezite (164), insülin rezistansı (165), boy, kilo, bel çevresi nabız dalga hızı ile çeşitli çalışmalarda ilişkili bulunmuştur. Obez ve non obez hipertansiflerde NDH, vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif korele iken, sağlıklı bireylerde karotid-femoral NDH, vücut kompozisyonu ve

insülin rezistansı ile koreledir. Bel çevresi ve boy hipertansif hastalarda NDH ile korele görülmektedir (164).

Hipertansiyon: Aorta, elastik duvar yapısı nedeniyle sol ventrikülden çıkan aralıklı pulsatif kan akımını yumuşatarak iletir. Pulsatil yapıya sahip kardiak atımın tekrarlayıcı strain/relaksasyon döngüsünün neden olduğu stres, ilk olarak aortun elastik liflerinde yumuşatılır. Özellikle HT’de bu duruma eşlik ediyorsa bu elastik lifler hasar görür, yıpranan bu elastik liflerde, kalsifikasyon gelişimi ile beraber pulsatil strese daha az uyum sağlayan kollajen liflerine dönüşüm olur. Orta yaşla birlikte bu süreç ivmelenir böylelikle arteriyel elastisitede azalmaya yani sertlik artışına neden olur. Eşlik eden DM, KBY, sigara gibi faktörler ile bu süreç daha da hızlanır (166).

Yapılan çalışmalarda HT ile arteriyel sertlik arasında kısır bir döngü olduğu gösterilmiş. Örneğin; Framingham Kalp Çalışmasında tedavi ile kontrol altına alınamayan HT’nin geniş arterlerde sertlik gelişimini hızlandırdığı ve artan damar sertliğinin de HT gelişiminde etkili olduğu belirtilmiştir (167). Benetas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer bulgular gösterilmiştir (168). Benetas ve arkadaşları normal sağlıklı kişilere göre HT’si olanlarda, arteriyel sertliğin önemli bir göstergesi olan NDH’nin arttığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada NDH, disregüle HT’si olan grupta, regüle HT’si olanlara göre 3 kat artmış şekilde bulunmuştur. Yapılan bu çalışmalar sonucunda disregüle HT ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır.

Diyabet: Tüm yaş gruplarında DM ve metabolik sendromu olan bireylerde arteriyel sertlik gözlenir. Bu durumlarda esas nedenin insülin direnci olduğu düşünülmektedir ve bu direnç ile santral arteriyel sertlik arasında paralel bir ilişki olduğu bilinmektedir (169).

Koroner Arter Hastalığı : Aortası normal olup anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan normotansif kişilerde aortik distensibilite, aynı yaş grubundaki normal SV fonksiyonlu ve KAH olan hastalara göre daha düşük saptanmıştır (170). 15 yıl süren Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı Fransız hipertansiyon çalışmasında, geniş arter sertliği ve KAH arasındaki ilişki ilke kez ortaya çıkarılmıştır (171). Anjiyografik olarak KAH olanlarda nabız dalga hızını da içeren arteriyel sertlik parametreleri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (172). Bir diğer çalışmada Stefanadis ve

arkadaşları, girişimsel ve non-invazif yöntemlerle basınç çap ilişkileri ile aort esnekliğini değerlendirmiş ve KAH olan hastalarda azalmış aort esnekliğinin, yineleyen koroner olaylar için bağımsız ve kuvvetli bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (173).

Renal Yetmezlik : Hemodiyaliz hastalarında yaşları ve sistolik basınçları benzer olan normal kontrol grubuna göre aort nabız basınç dalgası daha fazla artmıştır. Bu artış duvar sertliği daha fazla olan aortada brakial ve femoral arterlere göre daha fazladır. Blacher tarafından yapılan analizde, SDBY hastalarda diğer risk etkenlerinden bağımsız olarak bütün nedenler arasında, aortik sertliğin kardiyovasküler ölüme önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (174).

Genetik ve Yaşam Tarzı: Genetik polimorfizmin artmış arter sertliği ile birlikteliği vurgulanıp, protein ve hormonların arteriel sertlik ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Framingham kalp çalışması dahilinde geniş gen çalışmasında , Destefano ve arkadaşları yüksek arteriyel NB'nin hafif-orta düzeyde kalıtsal geçişle ilişkisini belirtip, bazı genlerin nabız basıncına olan katkısına dikkat çekmişlerdir (175). Bu genleri içeren birkaç bölge saptamışlardır. Bunlar 15.kromozom 122cM bölgesi, 8.kromozom 164cM bölgesi ve 7. kromozom 70cM bölgesidir.

Yaşam tarzı olarak, uzun süreli sigara kullanımı ve kafein tüketimi arter sertliğini sinerjistik etkiyle artırmaktadır. Ayrıca diyetle alınan aşırı tuz miktarı, obezite arter sertliğini etkilemektedir. Bunların dışında sedanter yaşam sürenlerde düzenli egzersiz yapanlara göre artmış arteriyel sertlik izlenmiştir (176).

2.3.9. Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi

İzole sistolik HT ve artmış NB azalan arteriyel distensibilitenin iki klinik sonucudur. Bilindiği gibi yaşla birlikte HT prevalansı artar buna bağlı olarak da serebrovasküler ve kardiyovasküler olay sıklığı artar. İzole sistolik HT ve artmış NB'nin yaratmış olduğu KV ve serebrovasküler olay riski belirgin biçimde daha fazladır. Framingham çalışmasında primer HT'si olan hastalarda artmış arter sertliğinin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve KVH riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (147). Genç hastalarda artan dalga geri yansımaları KAH'ı gösterebilmekte ve bu yansımalar aterosklerotik hastalığı olan kişilerde kardiyovasküler risk ile bağlantılıdır (177). Basit bir arteriyel sertlik parametresi olan NB, ventrikül hacmine bağlı olup artışı yüksek

riskli semptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler, özellikle de koroner mortalite ile ilişkilendirilmiştir (177).

Tablo.8: Arter sertliğine etki eden parametreler

1.Yaş	
2.Cinsiyet	
3.KVS hastalıkları ve risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none">• HT• KAH• Periferik Arter Hastalığı• KY• Sendrom X• Endotel işlev bozukluğu
4.Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• DM• Bozulmuş glukoz toleransı• Dislipidemi• Metabolik Sendrom• Hipotroidizm• Hiperhomosisteinemi
5.Beslenme ve yaşam stili	<ul style="list-style-type: none">• Aşırı tuz alımı• Obezite• Sigara• Kahve, kafein• Aşırı kronik alkol tüketimi• Hareketsiz yaşam
6.Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Genetik• Menapoz• İnflamasyon• Son dönem renal yetmezlik• Uyku apne sendromu• Familial aterosklerotik hastalık

Not: Tablo 8 Referans 176'dan uyarlanmıştır

Framingham çalışmasında KVH tanısı olmayan, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde nabız basıncının, KAH'ın bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (178). Yaşlı ve

sağlıklı insanlarda, aortik stifnes KAH, stroke ve total mortalitenin prediktörüdür. Özellikle 70 yaş üzerindeki bireylerde aortik elastikiyetin toplam mortalitede bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir (179). Aortik sertlik artışında SKB yükselerek, SV ardyükü artar, koroner kan akımı azalır ve arter barorefleks duyarlılığı bozularak kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu gelişir (180). Ayrıca arteriyel sertliğin hipertansiyondan bağımsız SVH ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (159). Koroner arterlerde lezyon varlığı ile arteriyel sertlik paralel seyretmektedir. Bunların dışında arteriyel sertlik ön planda OAB artışı ön planda olmak üzere pek çok mekanizma ile inme riskini de artırmaktadır (160). Aynı zamanda serebral beyaz madde lezyonlarının prevelans ve ciddiyetini artırır.

Sonuç olarak, arteriyel sertlikte artış MI, böbrek hastalığı, inme, KY gibi vasküler hastalıklar ve hedef organ hasarı ile ilişkilidir (129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı

Araştırma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 13.02.2017 tarihinde 44 numaralı protokol numarası ile onaylanmıştır. Hastalardan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alındı.

Çalışmanın özellikleri

Bu araştırma, Etik Kurul onay tarihinden sonra 15.02.2017-15.05.2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak gerçekleştirildi.

Daha önce yapılmış olan çalışmalara binaen asendan aort çapı 40 mm ve üstü olan hastalarda aort anevrizması olduğu kabul edildi (4,86,188).

Çalışmaya Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, HT tanısı mevcut olup 2D transtorasik ekokardiyografi ile asendan aorta çapı 40mm ve/veya üzerinde saptanan 44 hasta alındı. Hastaneye başvuran veya sağlık çalışanı olan, hipertansiyon tanısı olup asendan aorta çapı normal olan 39 gönüllü de kontrol grubunu oluşturdu. Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve sözlü, yazılı onamları alındı.

Hasta ve kontrol grupları olarak alınan bireylerden , kardiyolojik geçmişleri ön planda olmak üzere, ayrıntılı öykü alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, HT, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri kaydedildi. Daha sonra vital bulgular kaydedilip, kardiyovasküler ve diğer sistem muayeneleri yapıldı.

Öykülerinde bilinen konjenital(biküspit aort kapak), romatizmal kapak hastalığı olanlar, orta ve ciddi kapak yetmezliği veya kapak darlığı olanlar, protez kapağı olanlar, EF <%50 olanlar, DM ve KAH tanısı olanlar, 18 yaşından küçük olanlar, bilinen periferik damar hastalığı olanlar, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, gebelik durumu olanlar, akut enfeksiyon kliniği olanlar, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını etkileyen ya da ölçüm sonuçlarını değiştirme olasılığı bulunan ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde rutin kontroller esnasında her bir hastada açlık periferik kandan tam kan sayımı ve biyokimya çalışıldı. Kan biyokimyasında açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol LDL kolesterol ve tam kan sayımında hemoglobin, hematokrit değerleri elde edildi.

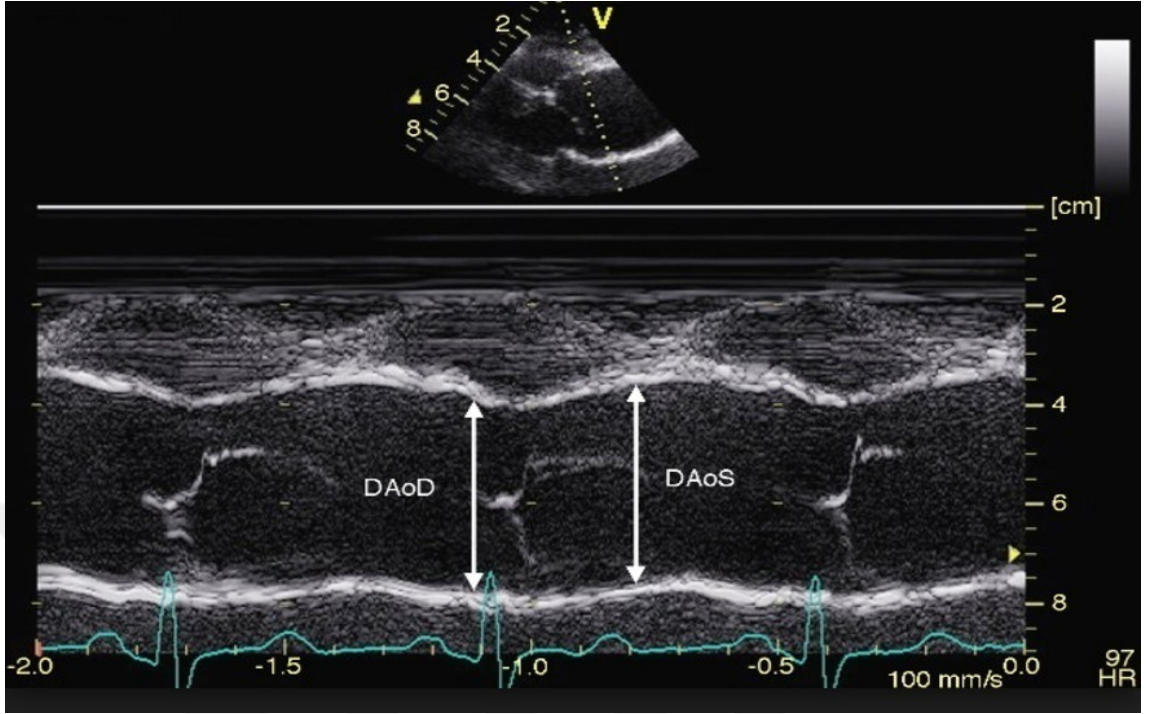
Daha önceden bir hekim tarafından diyabetes mellitus (DM) tanısının konması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları örnek alınarak açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması ile hastalar diyabetes mellitus olarak kabul edildi ve çalışmamıza alınmadı. Hipertansiyon, JNC 8 ve ESC 2013 kılavuzlarına göre, SKB'nin ≥ 140 mmHg ve/veya DKB'nin ≥ 90 mmHg olması veya herhangi bir antihipertansif ilaç alımı olarak tanımlandı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylere 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ekokardiyografik görüntüleri Vivid 6 (General Electric, Horten, Norway) 1,7/3,4 MHz transduser kullanılarak sol yan pozisyonda iken ekspiryum sonunda alındı ve Ekokardiyografik incelemeler ASE (American Society of Echocardiography)'nin sol ventrikül değerlendirmesi ile ilgili kılavuzu temel alınarak yapıldı (123). Bütün ekokardiyografik işlemler aynı operatör tarafından gerçekleştirildi.

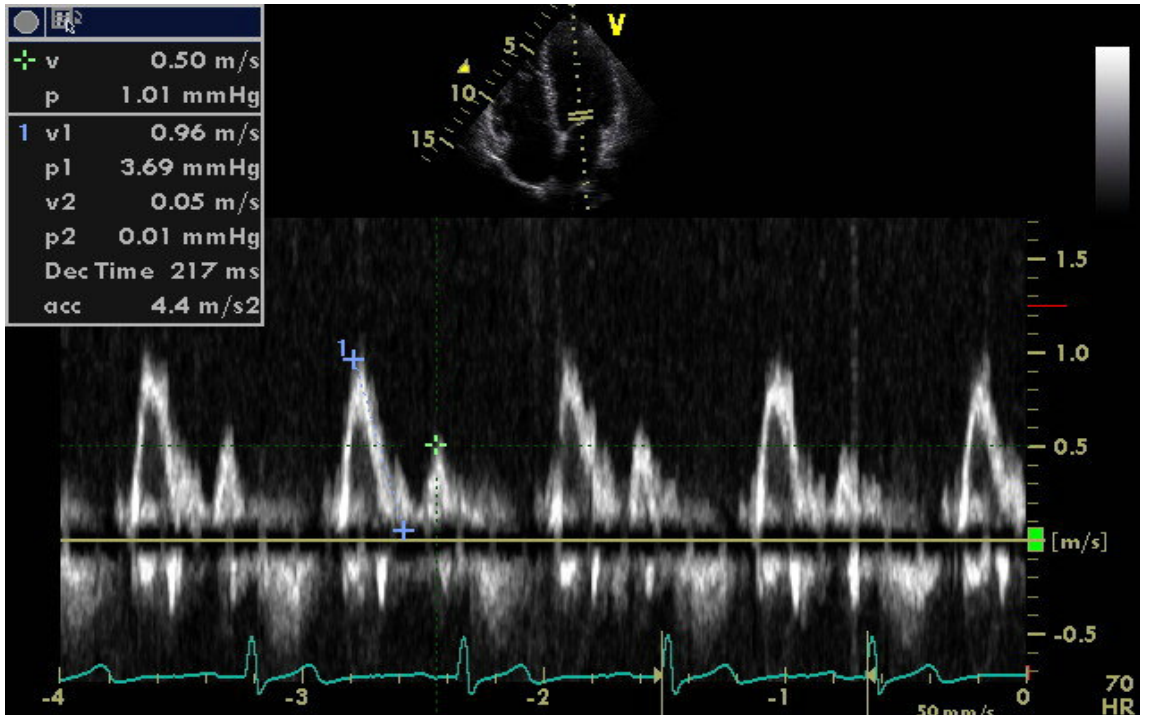
Hastalar elektrokardiyografik olarak monitörize edildikten sonra, ekokardiyografik görüntüler uygun kazanç ayarları yapılarak, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, üç ve dört boşluk yaklaşımları kullanılarak elde edildi. Kardiyak ölçüm ve hareketlerin değerlendirilmesinde, M-Mod, 2D, pulsed wave Doppler ve renkli Doppler teknikleri kullanıldı.

M-mod ekokardiyografi: Amerikan ekokardiyografi derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Bu yöntemle SV sistol ve diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları, sol atriyum, asendan aorta diyastol sonu boyutları ölçüldü.

Şekil.16 M-mod ekokardiyografi ile diyastol ve sistol sonu asendan aorta çapı ölçümü



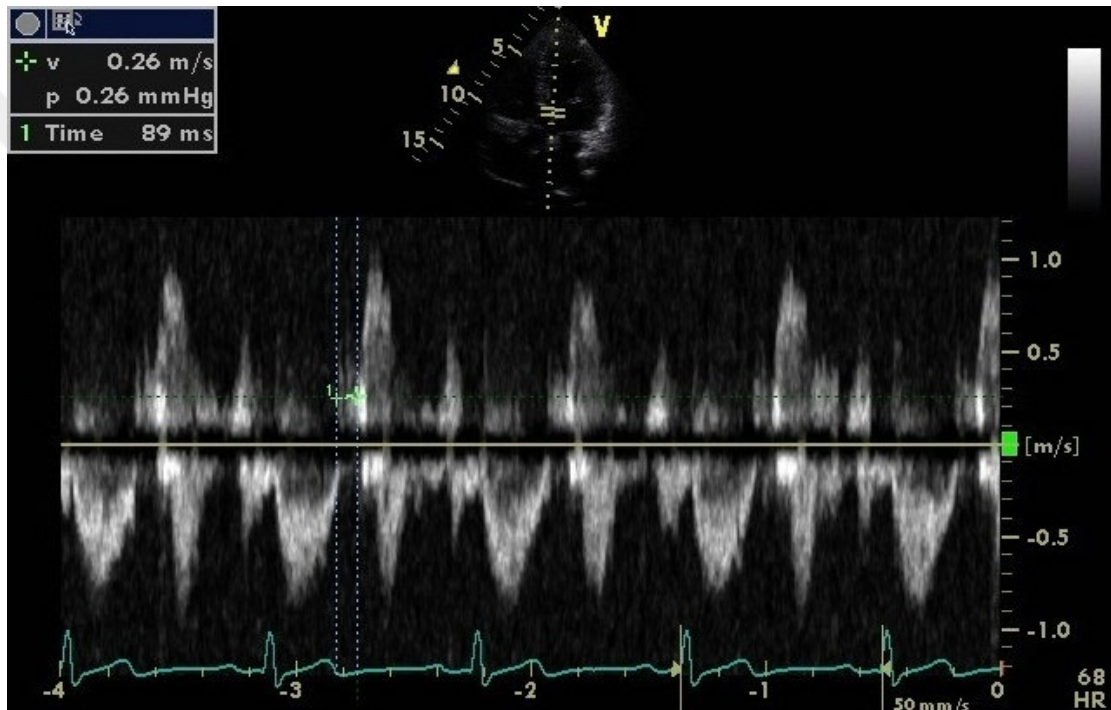
Şekil.17 Transmitral akım örneği elde etmek için apikal dört boşluk görüntüde mitral yaprakçıkların ucuna yerleştirilen örnek volüme ait PW spektral görüntüde Mitral E, A ve deselerasyon zamanı ölçümü gösterilmiştir.



Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için, apikal görüntü penceresinde mitral kapağın üzerine örnek volüm konarak, hızların en yüksek, akımların en net izlenebildiği bölgeden E ve A dalgası hızları, E dalgası deselerasyon süreleri, E/A oranları ölçülerek kaydedildi.

IVRT, aortik akımın sonlanması ve mitral akımın başlaması arasındaki sürenin ölçülmesi ile bulundu. TDI, apikal dört boşluk görüntüleme mitral anülüsün lateral duvarla birleştiği kesimden elde edildi.

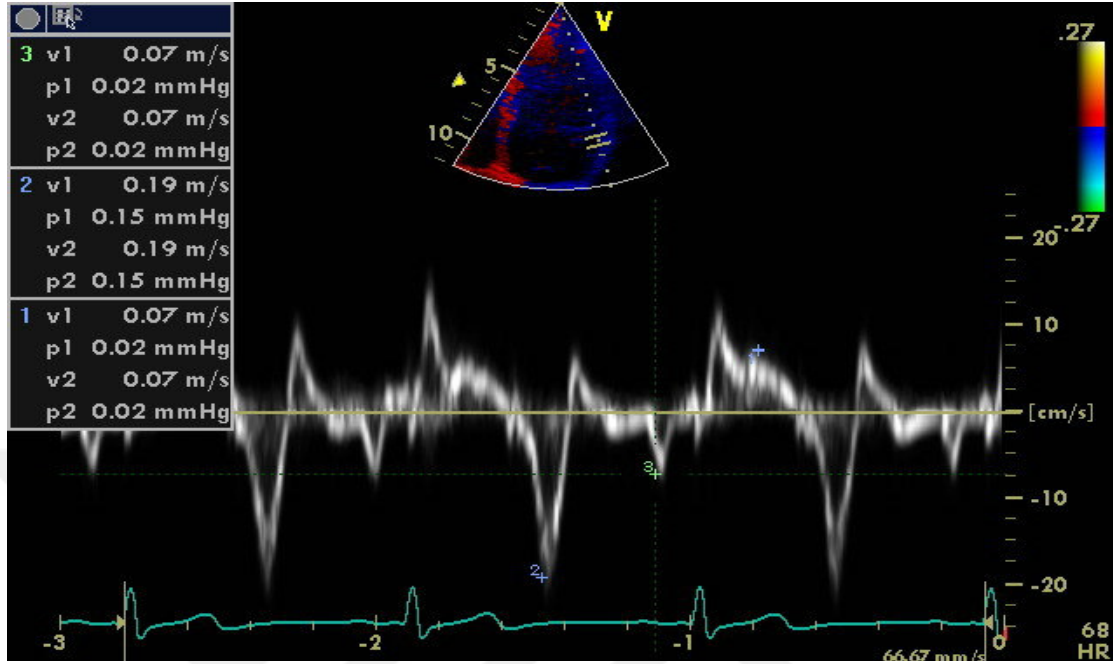
Şekil.18 Apikal beş boşluk görüntüde PW ile IVRT ölçümü.



Ayrıca her hastaya ait E/E' oranı hesaplandı. Bütün standart ve doku doppler ölçümleri ardışık beş kardiyak siklus için tespit edildi ve elde edilen değerlerin ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.

Kayıtlar Strain Quantification (Phillips Co. USA) yazılımı ile çalışıldı.

Şekil.19 Apikal dört boşluk görüntüde doku doppler tekniği ile sol ventrikül lateral duvar bazal segmente PW konularak elde edilen S, E' ve A' degerleri ölçümü.



Arteriyel Sertlik Ölçümü

Hastalara en az 5 dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde, ölçüm için ayrılmış dış uyarılardan uzak sessiz bir odada ölçüm yapıldı.

Ölçüm için güvenilirliği kanıtlanmış, kullanıcıdan bağımsız, osilometrik metotla ölçüm yapan tek manşonlu arteriyograf cihazı (İ.E.M. GmbH marka Mobil-O-Graph PWA, Germany) kullanıldı. Cihaz kabaca tansiyon aletlerindeki benzeyen manşon, basınç algılamalarını yapacak sensörler ve bu bilgileri işleyecek bir bilgisayardan oluşmaktadır. Her birey için doğum tarihi, boy, kilo, bilgileri cihazın programına girildikten sonra oturur pozisyonda bireyin kol çevresine uygun olan cihaza ait manşon uygun tarafta üst kola brakial arter trasesine yerleştirildi. Takılan manşon kalp hizasında olacak şekilde cihaz ile otomatik olarak 30 sn arayla ardışık 3 ölçüm alındı. Arteriyograf cihazı bu ölçümlerini yaklaşık 20-30 sn süre içerisinde tamamlamakta ve periferik kan basınçları olan periferik SKB, periferik DKB, OAB, periferik NB ve merkezi aortik basınçlar olan santral SKB, santral DKB, santral NB, Kardiyak Output

(CO), periferik direnç, augmentasyon basıncı, Aix ve NDH parametreleri hakkında sayısal verileri otomatik olarak hesaplamaktadır.

Şekil.20 Kliniğimizde kullanılan tek manşonlu Mobil-O-Graph arteriyograf cihazı



Osilometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için ‘Statistical Package for Social Sciences for Windows 18.0’ (SPSS18inc) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. İki ya da daha fazla grup oranlarının karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında independent-samples-t-test, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizi Pearson testi ile yapıldı. Çalışmada sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ önem seviyesinde değerlendirildi, gruplar arası karşılaştırmada $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2017 ve Mayıs 2017 tarihlerinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, HT tanısı mevcut olup 2D transtorasik EKO ile asendan aorta çapı 40mm ve/veya üzerinde saptanan 44 hasta ve, hipertansiyon tanısı olup asendan aorta çapı normal sınırlarda olan 39 gönüllü alındı. Alınan hastalar anevrizma grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Yaş ortalaması anevrizma grubunda 59 ± 11 yıl; %38,6'sı (n=17) kadın; %61,4'ü (n=27) erkek, kontrol grubunda ise yaş ortalaması 58 ± 10 yıl; %48,7'si (n=19) kadın; %51,3'ü (n=20) erkekti.

İki grup arasında; yaş, cinsiyet, HT süresi, sigara içimi, vücut kitle indeksi (BMI), hiperlipidemi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo.9 : Grupların demografik özellikleri

Değişkenler	Anevrizma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Yaş (yıl)	59 ± 11	58 ± 10	0,765
Erkek, n(%)	27, (61)	20, (51)	0,355
Hipertansiyon süresi (yıl)	7 ± 6	6 ± 5	0,194
Hiperlipidemi, n(%)	6, (14)	5, (13)	0,913
Sigara, n(%)	9, (21)	7, (18)	0,773
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	$29,4\pm 5,1$	$31,3\pm 4,5$	0,085

Gruplar arasında laboratuvar verilerine göre; hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, glukoz, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo.10: Grupların labaratuvar verileri

Değişkenler	Anevrizma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Hemoglobin(g/dL)	14,1±1,9	14,5±1,8	0,344
Hematokrit(%)	42,8±5,2	43,7±5,3	0,473
Üre (mg/dL)	35,1±9,8	32±7,7	0,126
Kreatinin (mg/dL)	0,86±0,17	0,82±0,2	0,325
Glukoz (mg/dL)	98±12	102±11	0,116
HDL kolesterol (mg/dL)	47,3±12,4	45,9±10,8	0,585
LDL kolesterol (mg/dL)	106,1±36,4	118,4±35	0,121
Total kolsterol (mg/dL)	191,3±45	195,6±44,5	0,665
Trigliserid (mg/dL)	190,2±96,2	161±72,7	0,120

*Açıklama ; HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

Çalışmamızda 2D Transtorasik Ekokardiyografi ile bakılan IVS, LVEF, diyastolik mitral E ve A dalgası, E/A oranı, IVRT değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Aort anevrizması olan hasta grubunda SVDSÇ, SVSSÇ, PSLAX LA çapı, AP4 boşluk sol atriyum kısa ve uzun çapı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.05).

Doku doppler parametrelerinden lateral a' değeri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değilken lateral e' değeri anevrizma grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). E/e' oranı ise anevrizma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.05).

Tablo.11: Grupların Ekokardiyografik parametreleri ve Doku Doppler ölçümleri

Değişkenler	Anevrizma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
IVS (mm)	12,8±1,57	12,7±1,40	0,860
SVDSÇ (mm)	48,1±3,71	45,7±3,14	0,002
SVSSÇ (mm)	32,9±3,87	30,7±3,02	0,004
PSLAX LA çapı (mm)	38,8±4,27	36,7±3,43	0,020
AP4 LA kısa çap (mm)	38,6±4,23	36,7±3,47	0,026
AP4 LA uzun çap (mm)	48,7±4,93	46,4±4,42	0,023
Asendan aorta (mm)	43,2±2,82	32,5±2,45	<0,001
LVEF (%)	60,2±1,05	60,1±0,80	0,634
E dalgası(m/sn)	0,70±0,15	0,69±0,12	0,914
A dalgası(m/sn)	0,85±0,19	0,82±0,15	0,484
E/A oranı	0,85±0,23	0,87±0,22	0,653
Lateral E hızı (m/sn)	0,08±0,02	0,09±0,03	0,021
Lateral A hızı (m/sn)	0,12±0,03	0,12±0,03	0,930
IVRT (msn)	79,8±18,0	82,0±14,4	0,535
E/e' oranı	9,05±2,24	7,75±1,94	0,006

Açıklamalar; IVS: Interventriküler septum, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, PSLAX: Parasternal uzun aks, AP4: Anterior posterior 4 boşluk, LA: Sol atrium, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVRT: İzovolümetrik gevşeme zamanı

Çalışmada ölçülen periferik sistol basıncı, periferik diyastol basıncı, OAB, kalp hızı, merkezi sistol basıncı, merkezi diyastol basıncı, santral nabız basıncı değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$)

Periferik ve merkezi sistolik basınçların farkı anevrizma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$). Periferik ve merkezi diyastolik basınçların farkı ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

İki grup arasında bakılan arteriyel sertlik parametrelerinden Aix değerleri anevrizma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). NDH ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo.12: Grupların Kan basınçları ve Arteriyel sertlik parametreleri

Değişkenler	Anevrizma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Periferik sistol basıncı (mmHg)	140±24	143±18	0,460
Periferik diyastol basıncı (mmHg)	90±15	92±15	0,519
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	107±17	109±15	0,498
Nabız (1/dk)	78±12	80±14	0,557
Merkezi sistol basıncı (mmHg)	130±21	131±17	0,847
Merkezi diyastol basıncı (mmHg)	91±16	93±16	0,467
Merkezi nabız basıncı (mmHg)	40±12	38±10	0,451
Periferik ve merkezi sistolik basınç farkı (mmHg)	9,3±4,5	11,8±4,1	0,009
Periferik ve merkezi diyastolik basınç farkı (mmHg)	-1±1,5	-1,3±1,4	0,268
Augmentasyon indeksi@75 (%)	27±8,7	22,7±9,6	0,038
Nabız Dalga Hızı (m/s)	8,85±1,85	8,59±1,19	0,449

Anevrizması olan grupta NDH ile yaş, LA çapı, santral NB, diyastolik mitral A dalga hızı ve periferik ve santral sistolik fark basıncı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanırken, E/A oranı ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Anevrizması olmayan grupta ise NDH ile yaş ve santral nabız basıncı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi.

Anevrizması olan grupta Aix ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlenirken, E/A oranı ile negatif yönde anlamlı korelasyon izlendi.

Anevrizması olmayan grupta Aix'in sadece E/A oranı ile anlamlı negatif yönde korelasyon gösterdiği saptandı.

Tablo.13: Demografik, ekokardiyografik ve kan basıncı parametrelerinin gruplar arası arteriyel sertlik parametreleri ile korelasyon analizi

DEĞİŞKENLER	Nabız Dalga Hızı (NDH)				Augmentasyon indexi (Aix@75)			
	Anevrizma (+)		Anevrizma (-)		Anevrizma(+)		Anevrizma (-)	
	r	P	R	P	R	P	r	P
Yaş	0.894	<0.001	0.657	<0.001	0.312	0.039	0.085	0.606
LVEF	-0.245	0.109	-0.220	0.178	-0.063	0.683	-0.234	0.151
LA çapı	0.401	0.007	-0.125	0.447	0.291	0.056	0.001	0.994
A dalga hızı	0.474	0.001	0.258	0.113	0.191	0.215	0.267	0.100
E/A oranı	-0.549	<0.001	-0.157	0.341	-0.375	0.012	-0.335	0.037
NDH					0.373	0.013	0.352	0.028
Aix@75	0.373	0.013	0.352	0.028				
Santral Nabız Basıncı	0.322	0.033	0.358	0.025	0.195	0.205	0.219	0.180
Periferik ve merkezi sistolik basınç farkı	0.483	0.001	0.255	0.118	0.231	0.132	-0.088	0.596

Açıklama; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, NDH: Nabız dalga hızı

Yaptığımız çalışmada olguların kullanmış olduğu Betabloker, ACE inhibitörü/ARB, kalsiyum kanal bloker'i ve diüretik ilaçların iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı yoktu ($p>0.05$).

Tablo.14 : Hastaların kullandığı ilaçlarla ilgili veriler

Kullanılan ilaçlar	Anevrizma Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Betabloker, (%)	52,3	46,2	0,578
ACE-İ, ARB (%)	68,2	71,8	0,720
KKB, (%)	29,5	30,8	0,903
Diüretik, (%)	34,1	43,6	0,375

Açıklamalar; ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hipertansiyonu ve eşlik eden anevrizması olan hastalarda anevrizma olmayan hastalara oranla artmış aortik sertlik olduğunu düşündüren bulgular saptadık.

Kardiyovasküler risk faktörlerinden ve KB'den bağımsız olarak ileri yaş (özellikle 55 yaş sonrası) büyük elastik arterlerin sertliğini belirleyen temel faktördür. Çünkü artan yaşla birlikte arter duvarında elastik komponentlerin yeniden şekillenmesi (remodeling) ve bozulması ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı ileri yaştaki erkek ve kadınlarda artmış arteriyel sertlik izlenmektedir (155). Çalışmamızda da hem anevrizma grubunda hemde kontrol grubunda aortik sertlik belirteci olan NDH ve Aix@75'in yaş ile güçlü korele olduğunu tespit ettik. Ancak arteriyel sertlik gelişiminde tek faktör yaş değildir. Özellikle aynı yaş grubundaki farklı toplumlar ve hasta grupları arasında arteriyel sertlik açısından önemli farklılığın gözlenmesi bir çok faktörün arteriyel sertlik gelişiminde etkili rol oynadığını göstermektedir. Arteriyel sertlik ile ilişkisi gösterilen başlıca klinik durumlar HT, hiperlipidemi, KBY, KAH, KOAH ve obezitedir (176). Çalışmamız, ileri yaşın aortik sertlik üzerindeki etkisini azaltmak için özellikle yaş ortalaması benzer hastalardan oluşmaktaydı. Böylece yaşın aortik sertlik ve relaksasyon bozukluğu üzerindeki etkisi azaltılmak istendi. Ayrıca bizim çalışmamızda hastalarda hipertansiyon dışında belirtilen klinik durumlar (DM,KBH,KAH) olmadığından, hipertansiyon süresi iki grup arasında benzer olduğundan (p=0.194) ve diğer demografik özellikler arasında anlamlı fark bulunmadığından elde edilen sonuçlar hipertansiyon hasta grubunda anevrizma gelişiminin aortik sertlik ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sistemik arteriyel HT aortik sertliği artırır, ayrıca sol ventrikül (SV) hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyona yol açar (166). SV E/E' oranı diyastolik fonksiyon göstergelerinden biri olup, diyastolik disfonksiyonun ilerlemesiyle birlikte artar ve SV diyastol sonu basınç ile korelasyon gösterir (166). Ayrıca E/E' oranı artışı ile aortik kompliyans azalışının ilişkili olduğu gösterilmiştir (182). Yaptığımız çalışmada da E/E' oranı anevrizma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.006). Bu bulgu da anevrizma grubunda kontrol grubuna göre artmış diyastolik disfonksiyonu olduğunu ve bununla artmış aortik sertliğe bağlı

olduğunu düşündürmektedir. Çünkü Mottram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aortik kompliyansın diyastolik disfonksiyonu saptamada bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir (182). Palmieri ve ark (183) yaptıkları çalışmada arteriyel sertlik artışının sol ventrikül, sol atriyum çaplarının artmasına, diyastolik gevşeme bozukluğu oluşmasına, atriyal fibrilasyon gelişmesine ve inmeye katkısı olabileceğini tespit etmişler. Bizim çalışmamızda da anevrizma grubunda kontrol grubuna göre arteriyel sertlik göstergesi olan Aix'i anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Ayrıca yukarıdaki çalışmaya paralel olarak sol atriyum ve SV çaplarını anevrizma grubunda anlamlı olarak artmış saptadık. Bununla birlikte anevrizma grubunda NDH ile sol atriyum çapı ve diyastolik mitral A dalga hızı ile anlamlı olarak pozitif yönlü korele iken E/A oranı negatif yönde korelasyon göstermesi aort anevrizması olan hastalarda aortik sertliğin sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir.

Aortik sertlikle diyastolik fonksiyon bozukluğu ilişkisini açıklayan birkaç mekanizma öne sürülebilir. Artmış aortik sertlik, SV ejeksiyonu ile aortadan geçen kanın akım hızında artışa yol açar, bu da sistolde yansıyan dalgaların erken dönüşüne ve sonuçta SV ardyük artışına neden olur (120). Artmış ardyük miyosit hipertrofisine ve azalmış SV relaksasyonuna yol açar. Eş zamanlı azalan DKB, koroner perfüzyonu azaltıp hipertrofi ile birlikte subendokardiyal iskemiye de yol açar. Bu da SV relaksasyonunu daha da bozar, fibrozise ve SV kompliyansının daha da azalmasına yol açar (108). Çalışmamızda iki grup arasında duvar kalınlıkları ve SKB'nin benzer olması SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun ön planda yapısal değişikliklere sekonder olduğunu düşündürmektedir.

Arteriyel sertlik değerlendirilmesi için çalışmalarda genellikle NDH (nabız dalga hızı-pulse wave velocity) ve Aix kullanılmıştır. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi augmentasyon indeksi (Aix) ile yapılır(129,125). Wilkinson ve ark. Aix'nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hıza göre normalize edilmiş (Aix@75) olarak kullanımını önermişlerdir (156). Klinik çalışmalarda da kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi augmentasyon basıncının anlamlılığını değerlendirmede kullanılmıştır (156). Aix arteriyel dalga yansımalarının dağılımını göstermekte olup aortik KB ile direk koreledir ve arteriyel sertliğin göstergesidir (129). Çalışmamızda anevrizma grubunda kontrol grubuna oranla Aix'i istatistiki olarak anlamlı şekilde artmış olarak saptamıştık. Bu durum anevrizması olan hipertansif hastalarda aortik

sertliğin artmış olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda Aix değerinin NDH ve yaş ile anlamlı korelasyon göstermesi bu hasta grubunda kullanışlı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Shingu Y ve ark. (184) tarafından torasik aort anevrizma ve diseksiyonu olan hastalarda Aix' in değerlendirildiği bir çalışmada; Aix aort anevrizma ve diseksiyonu olan hastalarda normal hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuş ($p=0.012$). Bu çalışmada Aix ekokardiyografik yöntemle değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda ise arteriyel stifnes parametreleri Mobil-O-Graph arteriograf cihazı kullanılarak osilometrik yöntem ile ölçüldü ve kontrol grubu hipertansiyonu olan hastalardan oluşmaktaydı. Sonuçta bizim çalışmamızda da Aix anevrizma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.038$).

Durmuş ve ark. (185) yaptığı çalışmada abdominal aort anevrizması olan ve olmayanlarda sphygmocor cihazı ile non-invaziv olarak Aix ve NDH değerlendirilmiş ve anevrizma grubunda kontrol grubuna göre Aix ($p=0.008$) ve NDH ($p=0.002$) istatistiki olarak yüksek saptanmış. Santral kan basınçları ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı saptanmamış. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak santral kan basıncı iki grup arasında benzerdi ve Aix anevrizma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.038$). Nabız dalga hızı, anevrizma grubunda ($8,85\pm 1,85$) kontrol grubuna ($8,59\pm 1,19$) göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,449$). Hasta sayısının artırılması ile NDH ve santral NB anevrizma grubunda istatistiki anlam kazanabilir ve bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ruegg G ve ark. (186) hızlı ve yavaş ilerleyen abdominal aort anevrizmalı hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada aplanasyon tonometresi ile ölçülen Aix değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığını, fakat hızlı progrese olan grupta santral aortik kan basıncının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada hastalar kendi aralarında karşılaştırılmış olup kontrol grubu kullanılmamıştır. Ayrıca arteriyel stiffness için altın standart olan NDH değerlerine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda hem santral kan ve nabız basıncına hem de aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılan arteriyel stiffness parametrelerinden altın standart olan NDH hem de kalp hızına (75/dk) göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi ($Aix@75$) değerlerine bakıldı ve

asendan aort anevrizması olan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Aix anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,038$).

Brakiyal kan basıncının kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin güçlü göstergesi olduğu gerçeğine rağmen, bu ölçümler santral dolaşımdaki basıncı yansıtmamaktadır. Son dönemde edinilen bilgiler, santral kan basıncının, brakiyal arter basıncına göre kardiyovasküler sonuçlarla daha ilgili olduğunu göstermektedir (181).

McEniery ve ark. sağlıklı kişilerde (HT, DM, KBH veya KAH olmayan) ilerleyen yaşla birlikte temel olarak merkezi sistolik KB'de artış ve merkezi diyastolik KB'de ise azalış olduğunu bildirmişlerdir (153). Ochiai ve ark. ise, hastanede yatan 34 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 50 yaş üzerindeki hastalarda, 50 yaş ve altındakilere göre intraarteriyel ve oskültatuar metodlarla ölçülen SKB değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğunu, DKB değerleri arasındaki farkın ise anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (187). Bu çalışmalar ışığında ilerleyen yaşla birlikte arteriyel sertliğe bağlı santral NB'de artış olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda da yaş grubu benzer olan iki grup arasında, anevrizma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artmış santral NB saptandı. Bu bulgu yaş grubu benzer olacak şekilde hasta sayısının artırılması ile istatistiki anlam kazanabilir.

Genç popülasyonda arter sistemi boyunca nabız basıncında oluşan artış periferik SKB'de artma ile sonuçlanmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte arteriyel sistem daha az esnek hale geldiğinden periferik ve santral kan basıncı arasındaki fark azalmaktadır (153). Hasta yaş ortalamalarının benzer ($p=0.765$) olduğu bizim çalışmada da periferik ve santral sistolik kan basınçları arasındaki fark anevrizma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.009$) Bu sonuç anevrizma grubunda kontrol grubuna göre artmış arteriyel sertliği desteklemektedir. Periferik ve santral diyastolik kan basınçları arasındaki fark ise anevrizma grubunda beklenildiği gibi daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0.268$). Bu bulgu Ochiai ve ark. yapmış olduğu çalışmada yaş ile pek değişmeyen periferik ve santral diyastolik kan basınç farkı bilgisini doğrulamaktaydı (187).

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktaydı. Hasta sayımızın görece az olması, çalışmamızın tek merkezli olması başlıca kısıtlılıklardı. Diğer bir kısıtlaması ise aort çapının normal sınırlarının belirlenmesidir ki aort çapı değişken ve bireyseldir. Yaş,

cinsiyet, BSA ve başka faktörlere bağı değişkenlik gösterir. Her hasta için ayrı olarak aort çapının normal aralıkları belirlenmelidir. Ayrıca ekokardiyografi ile ölçülen asendan aort çapı her ne kadar doğru değerlere yakın olsa da bilgisayarlı tomografiye göre daha az hassas sonuç vermektedir. Bunların dışında hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar benzer olmasına rağmen kan basıncının kontrol altında olduğu süreyi değerlendirememiş olmamız diğer bir kısıtlılık sayılabilir.

Sonuç olarak hipertansiyonu olup asendan aort anevrizması olan hastalarda arteriyel sertlik artmıştır ve bu durum SV diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Bu hasta grubunda artmış aortik sertliği değerlendirmede osilometrik ölçüm yapan arteriograf cihazı basit, kolay, ucuz ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilir. Aort anevrizma gelişimi ile aortik sertlik arasındaki ilişki kapsamlı prospektif çalışmalar ile açıklığa kavuşturulabilir.

6.KAYNAKLAR

- 1.Libby P, Bonow RO. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis.Braunwald's Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine, eighth edition, Saunders Elsevier, 2008, 1027-1046
- 2.Topol EJ. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. Textbook of Cardiovascular Medicine, third edition, Lipincott Williams Wilkins, 2007, 2-11.
- 3.Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO, Altun B, ve ark. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2015. 2015 Jun;43(4):402-9. doi: 10.5543/tkda.2015.16243.
- 4.Brinster DR, Rizzo RJ, Bolman RM: Ascending Aortic Aneurysms. In: Cohn LH ed. Cardiac Surgery In The Adult. 3rd ed. New York: Hill MG; p. 1223-51,2008.
- 5.Moreno-Cabral CE, Miller DC, Mitchell RS, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, Shumway NE. Degenerative and atherosclerotic aneurysms of the thoracic aorta. Determinants of early and late surgical outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984 Dec;88(6):1020-32.
- 6.Guo D, Hasham S, Kuang S Q, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, Abuelo D, Dietz HC, Basson CT, Shete SS, Milewicz DM. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections : Genetic Heterogeneity With a Major Locus Mapping to 5q13-14. Circulation;103:2461-2468,2001
- 7.Cohn LH. Cardiac Surgery in the Adult 3rd ed. McGraw-Hill (2008) 119
- 8.Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk atherosclerotic events Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:554-66.
- 9.Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:932-43.
- 10.Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34:201-206
- 11.Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45:426-431)
- 12.Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7
- 13.Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. Am J Cardiol. 2001;88: 980-986.

14. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006 Mar 7; 113 (9):1213-25.
15. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864-9.
16. Roger VL, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2011 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2011,123.
17. Giuseppe Mancia, Co-Chairperson, Guy De Backer, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 28: 1462-536, 2007
18. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-68.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34.
20. Onat A. TEKHARF Çalışması 2001 Yılı Takibi Kısmi Sonuçları: Erişkinlerimizde Kan Basıncı ve Kontrol Altında Tutulması Yönünde Gelişme. *Türk Kardiyol Dern Arş,* 2000; 30: 748-57.
21. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension.* 2005;23(10):1817-23.
22. Paul A. James et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311: 507-20, 2014.
23. Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/ end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol,* 1994; 23(6): 1444-51.
24. Bozdemir N, Paycı S, Kurdak H. Hipertansiyonda ölçüm, tanım ve sıklık. *Tıptmed,* 2005; 9: 15-19.
25. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.

26. Segura R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16:1585-92.
27. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155-61.
28. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1290-9.
29. Segura J, Banegas JR, Ruilope LM. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in daily clinical practice: data from the Spanish ABPM registry. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41:30-6.
30. Evangelos I, Chatzistamatiou, Georgios N, Moustakas, Stylianos Veioglanis, Nocturnal Hypertension: Poor correlation with office blood pressure but strong prognostic factor for target organ damage. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 263-272.
31. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, Beilin LJ, Berry N, Brown MA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1104.
32. St John Sutton M. Aortic stiffness: a predictor of acute coronary events? *European heart journal*. 2000;21(5):342-4.
33. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanism and Diagnosis. Ed: Braunwald E In: *Heart Disease*. 6th Edition . W.B. Saunders Company 2001; 941-71.
34. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J*, 1994; 127: 906-13.
35. Babalık E. Hipertansiyon Patofizyolojisi, *Klinik Gelişim* 18 (2) - (25-32) 2005.
36. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000;35: 968-73.
37. Enar R. Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar, *Hipertansiyon*, 2007: 730-9
38. Norman MK. *Klinik Hipertansiyon*. Turgu Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 1998:43
39. Alderman MH, Budner N, Cohen H. Prevalance of drug resistant hypertension. *Hypertension II*: 1988; 71-5.

40. Skeggs LT. The preparation and function of the hypertensin converting enzyme, *J Exp Med*, 1956; 103:295-9
41. Campbell DJ. Tissue renin-angiotensin system: sites of angiotensin formation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10: 1-8.
42. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992; 267:14519.
43. Ferroni P. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nut Met.&cardiovascular diseases* 2006; 16: 222-33.
44. Blake GH. Primary hypertension: The role of individualised therapy. *Am Fam Physician*, 1994; 50: 138-46.
45. Braunwald: *Heart Disease*. 5th Ed. USA, 1997.
46. Kaplan NM. *Clinical Hypertension* 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:63.
47. Prins BA, Biesiada E, Levin ER. Natriuretic peptides and hypertension. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5:170.
48. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495-9.
49. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90:248-253.
50. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, Hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159-170.
51. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347-62.
52. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878-84.
53. Farnett L. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*, 1991; 265:489-95.
54. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2003;88(6):2399-403

55. Pearse KA, Dassow P. Cardiovascular Problems. Paulman PM, Paulman AA, Harrison JD. Taylor's Manual of Family Medicine, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Walter Kluwer business, 2008: 283-345.
56. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
57. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *The American journal of cardiology*. 2000;85(2):251-5.
58. Vasan R, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 2001; 345 (18): 1291–1297
59. Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins, Vinay Kumar. *Temel Patoloji Basic Pathology*. Nobel Tıp Kitabevleri. 7. Baskı 2002, s:294-298
60. McLenachan JM, Dargie HJ. Determinants of ventricular arrhythmias in cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991;17:46-9.
61. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13(Suppl 1):3-10.
62. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist Hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-16.
63. Levy D, Larson M, Vasan R. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*, 1996; 275(20).
64. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156:1789-96.
65. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005;3:1638-45.
66. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
67. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure dementia. *Lancet* 1996;347:1141-45.

- 68.Rehders T. Aortic dissection from aetiology to therapeutic management. *Medicine Journal*. 2006; 34(8); 296-301.
- 69.Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-83.
- 70.Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-100.
- 71.Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Annals of internal medicine*. 2003;139(11):901-6.
- 72.Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Archives of internal medicine*. 2003;163(13):1555-65.
- 73.Meszaros I, Morocz J, Szilvi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000;117:1271-8.
- 74.Peck-Lin LGP. Hipertansiyon ve Göz. Kozan Ö. Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama. 1. Baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd Şti, 2009:303-11.
- 75.Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of ophthalmology*. 2002;133(1):78-88.
- 76.De León Ayala IA, Chen YF. Acute aortic dissection: an update. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012 Jun;28(6):299-305.
- 77.Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:793-800.
- 78.Swensjö S, Bengtsson H, Bergqvist D: Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms and dissection: an investigation based on autopsy. *Br J Surg* 1996;83:68
- 79.Zwiebel WJ, Pellerito JS. *Introduction to Vascular Ultrasonography* 5th ed. WB Saunders Co (2005)
- 80.Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JM. *Diagnostic Ultrasound* 3rd ed. Mosby (2005)
- 81.Almahameed A, Latif AA, Graham LM. Managing abdominal aortic aneurysms: Treat the aneurysm and the risk factors. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*; 72 (10): 877-888,2005

82. Isselbacher EM. Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation*;111:816-828,2005
83. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.*, 2009:771-786.
84. Gillum RF: Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1289.
85. Majumder PP, St Jean PL, Ferrell RE, et al: On the inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Am J Hum Genet* 1991; 48:164.
86. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA: Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin* 1999; 17:615.
87. Ferro CR, de Oliveira DC, Guerra Fde F, de Lucena AJ, Nunes FP, Ortiz ST, Egito ES, de Sousa LC, Jatene AD, Piegas LS. Prevalence and risk factors for combined coronary artery disease and aortic aneurysm. *Arq Bras Cardiol.* 2007 Jan;88(1):40-44.
88. O'Rourke MF, Avolio AP, Nichols WW: Left-ventricular-systemic arterial coupling in humans and strategies to improve coupling in disease states, in Yin FCP (ed): *Ventricular/Vascular Coupling: Clinical, Physiological and Engineering Aspects*. New York, Springer-Verlag, 1987.
89. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart*;82:19-22,1999
90. Hasham SN, Willing MC, Guo DC, Muilenburg A, He R, Tran VT, Scherer SE, Shete SS, Milewicz DM. Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. *Circulation*;107(25):3184-3190,2003
91. Patel HJ, Deeb GM. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation*;118:188-195,2008
92. Von Kodolitsch Y, Simic O, Nienaber CA: Aneurysms of the ascending aorta: Diagnostic features and prognosis in patients with Marfan's syndrome versus hypertension. *Clin Cardiol* 1998; 21:817.
93. Joyce JW, Fairburn JF, Kincaid OW, Juergens JL: Aneurysms of the thoracic aorta. A clinical study with a special reference to prognosis. *Circulation* 1964; 29:176.
94. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly Rupture or Dissection Rates for Thoracic Aortic Aneurysms: Simple Prediction Based on Size. *Ann Thorac. Surg.*;73:17-28,2002 122
95. Sutton D. *Textbook of Radiology and Medical Imaging* 5th ed. Churchill Livingstone (1993)

- 96.Schappert T, Sadony V, Schoen F, et al: Diagnosis and therapeutic consequences of intramural aortic hematoma. *J Card Surg* 1994;Sep;9(5):508-12.
- 97.Davies RR, Gallo A, Coady MA et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2006;81: 169-77
- 98.Pressler V,McNamara JJ: Aneurysm of the thoracic aorta: Review of 260 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:50.
- 99.Chau KH, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: size matters, plus moving beyond size. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013 Jul-Aug;56(1):74-80.
- 100.Abraha I, Romagnoli C, Montedori A, Ciocchi R. Thoracic stent graft versus surgery for thoracic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 11;9:CD006796.
- 101.Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. *The Mechanics of the Circulation.* New York, Oxford University Press,1978; 243-349.
- 102.Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH.Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999
- 103.Laurent, S. and P. Boutouyrie, Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *Journal of nephrology*, 2007. 20 Suppl 12: p. S45-50.
- 104.Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanisms for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289-95.
- 105.Susan JZ, Vojtech M David A. Kass. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25:932-43.
- 106.Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterialaging. *Circulation* 2003;107:490–497.
- 107.Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations instructure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170 –175;1998.
- 108.Kuzuya, M., et al., Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*, 2001. 44(4): p. 433-6.
- 109.Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol.* 2001; 54:139-45.

- 110.Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2: 430–436; 2000.48
- 111.Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 38: 274 – 279; 2001.
- 112.Lyons D, Roy S, Patel M, Benjamin N, Swift CG. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci (Lond)* 93: 519 –525; 1997.
- 113.Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141–1146; 1999.
- 114.Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res.* 2000;86: E50–E54.
- 115.Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem.* 1994;269:9889 –9897.
- 116.Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int.* 1995;48: 111–117.
- 117.Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insights into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:228–237.
- 118.Bagrov AY, Lakatta EG: The dietary sodium-blood pressure plot “stiffness”. *Hypertension*, 44: 22–24, 2004.
- 119.Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):445-52
- 120.Lakatta, E.G. and D. Levy, Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 2003. 107(1): p. 139-46.
- 121.Lakatta, E.G., Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiological reviews*, 1993. 73(2): p. 413-67.
- 122.Van Bortel, L. Focus on small artery stiffness. *J. Hypertens.* 2002;20, 1707–1709.

123. O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh:Churchill, 1982.
124. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 1972; 10:327-35.
125. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R. A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001; 37:1236-41.
126. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600
127. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005. p624.
128. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008;26(10):2001-7.
129. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45:592-6.
130. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*. 1992;13(8):1040-5.
131. Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31:1267–1276.
132. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1996; 26:485-90.
133. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproductibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng* 1993; 15:221-8.
134. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutoutaz P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11:990-6.
135. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.
136. Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH*. 2003; 16: 356-62.

137. Asmar R. Arterial Pulse Wave. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Paris: Elsevier; 1999; 17-9.
138. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Metivier F, Safar ME: Arterial wave reflections and increased systolic and pulse pressure in chronic uremia. Study using noninvasive carotid pulse waveform registration. *Hypertension* 1992;20:10-19.
139. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
140. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, Van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637–642.
141. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985;72:1257–1269.
142. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007;25(6):1105-87.
143. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
144. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(5):1203-6.
145. Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 214-23.
146. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2010; 138: 112-8.
147. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
148. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during betaadrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.

149. Chen C-H, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.
150. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001;38:1461-66.
151. Laurent S, C.J.r., Central Aortic Blood Pressure 2008, France
152. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *American journal of hypertension*. 2004;17(2):118-23.
153. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008;51(6):1476-82.
154. Wilhelm B, Weber MM, Kreisselmeier HP, Kugler M, Ries C, Pfutzner A, et al. Endothelial function and arterial stiffness in uncomplicated type 1 diabetes and healthy controls and the impact of insulin on these parameters during an euglycemic clamp. *Journal of diabetes science and technology*. 2007;1(4):582-9.
155. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 1970; 4:405-17.
156. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, et al. Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 30:67-81, 1972.
157. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980-5
158. C Vlachopoulos, K Aznaouridis, C Stefanadis Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006;92:1544–1550. doi: 10.1136/hrt.2005.067025
159. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension*. 1993;22(6):876-83.
160. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2005;26(24):2657-63.
161. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.

162. Tartiere, J.M., et al., Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *Journal of human hypertension*, 2006. 20(3): p. 213-9.
163. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais S.J, Stampel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995;26:514-9.
164. Toto-Moukoko JJ, Achimastos A, Asmar R, Hughes CJ, Safar ME. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J* 1986 ; 112: 136-140.
165. Giltay EJ, Lambert J, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition, in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia* 1999; 45: 214-21.
166. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997;29:999–1006.
167. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308–315
168. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J-M, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202–1207
169. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom A.R. Non insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995;91:432-43.
170. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:495-500.
171. Boutouyrie P, Tropeano A.I, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-15.
172. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Pres* 2004;13:369-75.
173. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-4.
174. Sayin MR, Aydin M, Doğan SM, Karabağ T, Cetiner MA, Aktop Z. Aortic elastic properties, effects of carvedilol versus nebivolol. *Herz* 2012. Doi 10.1007/s00059-012-3695-9

175. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavra H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in Subjects from the Framingham heart study. *Hypertension*. 2000;36:477-483.
176. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 2000; 525:263-70.
177. Nurnberger, J., et al., Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *Journal of hypertension*, 2002. 20(12): p. 2407-14.
178. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease: the Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354–60.
179. Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects .70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046–50
180. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735-38.
181. Baschiera F1, Chang W, Brunel P; AGELESS Study Group. Effects of aliskiren and ramipril-based treatment on central aortic blood pressure in elderly with systolic hypertension: a substudy of AGELESS. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Jun 25;10:389-97.
182. Mottram PM, Haluksa BA, Leano R. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart* 2005; 91: 1551-1556.
183. Palmieri V, Bella JN, Roman MJ. Pulse pressure/stroke index and left ventricular geometry and function: the LIFE Study, *J Hypertens* 2003; 21:781-7.
184. Augmentation index is elevated in aortic aneurysm and dissection, Shingu Y, Shiiya N, Ooka T, Tachibana T, Kubota S, Morita S, Matsui Y. Department of Cardiovascular Surgery, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Hokkaido, Ann Thorac Surg. 2009 May;87(5):1377-8
185. Ismet Durmus, Zeynep Kazaz, Gokalp Altun, and Aysegul Cansu Augmentation index and aortic pulse wave velocity in patients with abdominal aortic aneurysms *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(2): 421–425. Published online 2014 Feb 15.
186. Augmentation index and central aortic blood pressure in patients with abdominal aortic aneurysms. Ruegg G, Mason RH, Hardinge M, Perkins J, Husmann M, Russi EW, Bloch KE, Stradling JR, Kohler M. *J Hypertens*. 2010 Sep 29

187. Ochiai H, Miyazaki N, Miyata T, Mitake A, Tochikubo O, Ishii M. Assessment of the accuracy of indirect blood pressure measurements. *Jpn Heart J* 1997;38:393-407.
188. Nardi P, Ruvolo G. Current Indications to Surgical Repair of the Aneurysms of Ascending Aorta. *Journal of Vascular & Endo Surgery*. 2016, 1:2.

