

T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**GENÇ ERİŞKİNLERDE MARAŞ OTU VE SİGARANIN AORT
ELASTİKİYETİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr.DURMUŞ EREN CABİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. GÜLİZAR SÖKMEN

KAHRAMANMARAŞ -2013

T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**GENÇ ERİŞKİNLERDE MARAŞ OTU VE SİGARANIN AORT
ELASTİKİYETİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr.DURMUŞ EREN CABİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. GÜLİZAR SÖKMEN

KAHRAMANMARAŞ-2013

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca eğitimimde emeği olan Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemal Tuncer'e, tez danışman hocam sayın Doç.Dr. Gülizar Sökmen'e, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Sökmen'e, Doç. Dr. Gürkan Acar'a, Doç. Dr Ahmet Akçay'a ve Yrd.Doç.Dr. İdris Ardıç'a sonsuz teşekkür ederim. Dahiliye ve Göğüs hastalıkları rotasyonum süresince bana emeği geçen hocaların da hepsine teşekkür ederim. Daha önce çalışma fırsatı bulduğum, ilk günlerimden itibaren her şeyi danışabildiğim sevgili büyüklerim Dr. Sedat Köroğlu, Dr. Hakan Kaya, Dr. Alper Buğra Nacar ve Dr. Sıla Yalçıntaş'a ayrıca teşekkür ederim. Çalışma arkadaşım Dr. Naci Aydın, Dr. Mehmet Akgüngür, Dr. Murat Akkoyun, Dr. İmran Dırnak, Dr. Mehmet Çelebi ve Dr. Hüseyin Nacar'a teşekkür eder, bundan sonrası için başarılar dilerim. Çalışma sürem boyunca bana yardımcı olan Kardiyoloji Servisi hemşire ve personeline teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugüne gelirken yaşadığım her stresi benimle yaşayan aileme ve yardımları için eşime ve biricik kızım Ceren'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Aortik stiffness'in kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk göstergesi olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Günümüzde ekokardiyografi gibi invaziv olmayan yöntemleri kullanarak aortun elastikiyet göstergesi aortik strain ve distensibilitenin hesaplanması mümkündür.

Sigara önemli ancak modifiye edilebilir bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yapılan araştırmalar sonucu sigara hemodinamik ve biyokimyasal olarak birçok olumsuz etki aracılığı ile ateroskleroza yol açmakta veya hastalığı hızlandırmaktadır.

Bölgemizde yaygın kullanılan Maraş otunun daha önceki çalışmalarda kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır. Ancak aortik stiffness üzerine etkisine bakılmamıştır. Biz de bu çalışmamızda Maraş otu ve sigaranın genç erişkinler aortik elastikiyet üzerine etkisini incelemek istedik.

Çalışmaya yaşları 18-40 yaş arası 90 erkek birey alındı. Bunların 30'u kontrol grubu, 30'u sigara kullananlar ve 30'da Maraş otu kullananlar olarak ayrıldı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntüden asendan aortanın M mod kayıtları alınarak aortun sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü. Yapılan ölçümlerden Aortik elastikiyet belirteçleri olan aortik strain (AS), aortik distensibilite (AD) ve Beta sertlik indeksi standart formüllerle hesaplandı. Her üç grubun ölçülen ve hesaplanan parametreleri karşılaştırıldı.

Çalışmanın sonucunda üç grup arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipid profili ve kre bakımından anlamlı fark bulunmadı. Sigara ve Maraş otu kullanan grupta aortik strain ve distensibilite kontrol grubuna göre düşük bulundu ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Beta sertlik indeksi Maraş otu ve sigara kullanan grupta kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

40 yaş altı sağlıklı bireylerde sigara ve Maraş otu Aort elastikiyeti üzerinde belirgin bir değişikliğe yol açmamıştır.

Anahtar Kelimeler : (Maraş Otu, Aortik Stiffness, Aortik Strain, Sigara, Elastikiyet)

ABSTRACT

It has been shown in many studies that aortic stiffness is an independent risk factor for cardiovascular disease. Aortic stiffness index, aortic strain and distensibility are the parameters used to assess an increase in arterial stiffness and can be measured by non-invasive method such as echocardiography.

Smoking is the most important modifiable risk factor for coronary artery disease. It has been reported in many studies that smoking causes biochemical or hemodynamical alterations which lead to or accelerate atherosclerosis. Recently, cardiovascular effects of Maraş powder that have been used widely in this region of our country, have been investigated. But the effect of Maraş powder on aortic stiffness has not been investigated yet. In this study, we aimed to analyse the effects of Maraş powder and smoking on aortic stiffness by comparing with healthy young individuals.

The study included 90 male subjects with the ages of 18-40 years. 30 people were Maraş powder users, 30 people were smokers and 30 people were healthy volunteers. After detailed physical examination, all subjects were performed transthoracic echocardiography. Systolic and diastolic diameters of aorta were measured from ascending aorta at modified parasternal long axis views by M mode echocardiography. Parameters of aortic elasticity such as aortic strain (AS), aortic distensibility (AD) and stiffness index beta (SIB) were calculated using standart formulas. The parameters of groups were compared to each other.

There was no significant difference between groups in terms of demographic and clinical features including blood pressures, lipid profile and serum creatinin. Although aortic strain and aortic distensibility were lower, and stiffness index beta was higher in smoking and Maraş powder group compared to control group, the difference between groups was not statistically significant.

In conclusion, our study revealed that smoking and Maraş powder did not lead to a significant change on the elasticity of the aorta in healthy individuals under the age of 40.

Key Words: (Maraş Powder, Aortic stiffness, Smoking, Aortic strain , Elasticity)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİL DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Sigara hakkında genel bilgi	3
2.1.2. Tütünün kullanım şekilleri	3
2.1.3. Sigaranın içeriği	4
2.1.4. Sigaranın kardiyovasküler üzerine etkisi	6
2.1.5. Vasküler yapılar üzerine patofizyolojik etkisi	6
2.1.6. Hematoloji etkileri	8
2.1.7. Metabolik etkileri	9
2.2. Maraş otu	9
2.2.1. Maraş otunun kullanım şekli ve içeriği	10
2.2.2. Maraş otunun kardiyovasküler hastalık üzerine etkisi	11
2.3. Aortik stiffnes	11
2.3.1. Aortun yapısı	11
2.3.2. Aortik stiffnes tanımı	12
2.3.3. Aortik stiffnes ölçümü	13
2.3.4. Aortik stiffnes'in pato-fizyolojisi	14
2.3.5. Aortik stiffnes'i etkileyen faktörler	18
2.3.5.1. Aortik stiffnes'i etkileyen fizyolojik etkenler	18
2.3.5.2. Aortik stiffnes'i etkileyen çevresel etkenler	20
2.3.5.3. Aortik stiffnes'i etkileyen hastalıklar	21
2.3.6. Aortikn stiffnes'in klinik önemi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Hastalar ve çalışma dizaynı	26

3.2. Biyokimyasal analiz	26
3.3. Genel ölçümler	27
3.4. Ekokardiyografik inceleme	27
3.5. Aortun elastisite parametrelerinin hesaplanması	28
3.6. İstatistiki yöntemler	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	31
6. KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS: Aortik strain

AD: Aortik distensibilite

BSİ: Beta sertlik indeksi

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

SVO: Serebrovasküler olay

NO: Nitrik oksit

KAH: Koroner arter hastalığı

NDH: Nabız dalga hızı

ECM: Ekstra cellüler matrix

MMP: Matrix metallo protein

BKİ: Beden kitle indeksi

CRP: C-reaktif protein

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

ŞEKİLLER

Şekil 1 (Nikotina Rustika L ve Maraş otu paketlenmiş görüntüsü)	10
Şekil 2 (Aort damar duvarının ana komponentlerinin şeması)	11
Şekil 3 (Aortik stiffnes'in oluşum mekanizmaları)	15
Şekil 4 (Tanstorasik ekokardiyografi yaklaşımıyla aort elastisitesinin ölçülmesi)	28

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 (Sigara dumanındaki bazı maddeler)	5
Tablo 2 (Çalışmaya alınan grupların demografik-klinik özellikleri)	29
Tablo 3 (Grupların ekokardiyografik parametreleri ve karşılaştırmaları)	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sigara önemli ancak modifiye edilebilir risk faktörüdür. Sigaranın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri uzun yıllardır araştırılan ve popülaritesini kaybetmemiş konulardandır. Sigara, hemodinamik ve biyokimyasal olarak birçok olumsuz etki aracılığı ile ateroskleroza yol açmakta veya hastalığı hızlandırmaktadır. Ayrıca sigara, hipertansiyon, inme, periferik arter hastalığı, ve miyokard infarktüsü için de ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigaranın vasküler duvar üzerine etkilerinin gün geçtikçe daha iyi anlaşılmasının yanında vasküler elastikiyetin de ateroskleroz gelişimindeki rolü tespit edilmiştir. Sonuçta da sigaranın vasküler elastikiyet üzerine etkileri oldukça ilgi çeken ve yoğun şekilde çalışılan bir konu olmuştur.

Ülkemizde Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica* L.(deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır. Halk arasında Maraş otunun sigaraya göre daha az zararlı olduğu inancı vardır. Hatta Maraş otu özellikle sigarayı bırakmada yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak Maraş otu da en az sigara kadar kalp damar hastalığı üzerine zararlı etkileri vardır. Güven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigaranın ve Maraş otunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda benzer oranlarda kardiyovasküler zararlı etkilerinin olduğu görülmüştür.

Aortik stiffness aort duvarının mekaniksel gerilimini ve aort elastikiyetini yansıtır. Aortik stiffness kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından önemli bir risk faktörüdür. Total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir. Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında büyük yarar sağlamakta ve artmış aortik sertlik ve azalmış aortik strain ve distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun bir göstergesi olarak kullanılabilmektedir.

Daha 6ncesinde sigaranın aortik stiffness 6zerine etkisi ile ilgili yapılmış 7alışmalar olmasına rağmen Maraş otunun aortik stiffness 6zerine etkisine hen6z bakılmamıştır. Yaptığımız 7alışmada Maraş otunun aortik stiffness 6zerine etkisini incelemeyi ve sigara kullanan grupta ve kontrol grubundaki değerlerle karşılaştırmayı ama7ladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Sigara Hakkında Genel Bilgi

Tütün (*Nicotiana tabacum*) bitkisinden elde edilen ve yaygın olarak tüketilen sigaranın dumanında toksik veya kanserojen özelliğe sahip 4700'den fazla zararlı madde tespit edilmiştir. Bunlar arasında nikotin, kotin, karbon monoksit, hidrojen siyanür, nitrik oksit, kadmiyum, çinko, katran, çeşitli oksidanlar ve peroksidanlar sayılabilir (1). Sigara dumanı katran (partikül) fazı ve gaz fazı olmak üzere ikiye ayrılır. Sigaranın gaz ve katran fazı büyük oranda serbest radikaller içermektedir. Serbest radikaller lipid peroksidasyonu yapar ve birçok hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır (2).

Sigara içimi erken ölümlerin ve önlenebilir hastalıkların en önemli sebeplerinden biridir. Tüm dünyada koroner kalp hastalıkları ve kanserden ölümlerin %80'i sigara içimine bağlıdır. Sigara iskemik kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, ateroskleroz ve kanser gibi bir hastalık grubunun oluşumundan sorumlu tutulan önemli bir risk faktörüdür (3-4). Sigara içilen ortamlarda bulunan kişilerde de aynı risk faktörleri söz konusudur.

2.1.2. Tütünün Kullanım Şekilleri

Tütün, insanlar tarafından tanınmasından günümüze kadar geçen zaman içinde çeşitli şekillerde kullanılmıştır (5).

1- Tütünün doğrudan doğruya dumansız olarak kullanım şekilleri: Çiğneme, enfiye, nikotin preparatları halinde (nikotin suyu, sakızı, lolipopu, bandı, tableti, granülleri, spreyi, elektronik sigara) kullanımı.

2- Tütünün yanmasından oluşan dumanın kullanım şekilleri: Tütsü, sigara, puro, pipo, nargile şeklinde kullanımı

3- Tütünün başka amaçlarla sanayide kullanımı: Tohumundan yağ çıkarılır. Gübre olarak kullanılır. Selüloz sanayinde kağıt elde etmek için kullanılır. Böcek ilacı olarak

kullanılır. Yapraklarından nikotin çıkarılır. Çiçekleri esans ve kolonya üretiminde kullanılır. Külünden potasyum karbonat elde edilir.

Tütün çeşitli şekillerde kullanılmasına rağmen dünyada en çok keyif verici olarak kullanılmakta ve ekonomide bu özelliği ile yer almaktadır. Günümüz dünyasında tütün denince akla sigara gelmektedir (5).

2.1.3. Sigaranın İçeriği

Sigara dumanı içinde farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000'den fazla madde içerir (Tablo 1) (6). Sigara içen ve içmeyen kişiler üzerinde yapılan uzun epidemiyolojik çalışmalar sonucunda DSÖ'ye bağlı Uluslar arası Kanser Araştırma Örgütü (International Agency for Research on Cancer (IARC))'in 2003 yılında yayınladığı raporda sigara dumanı Grup 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır (7). Sigara dumanı iki faza ayrılmaktadır; partikül ve gaz fazı. Cambridge glass-fiber filtresi kullanılarak sigara dumanının her iki fazı tanımlanmıştır. Partikül fazı cam fiber filtreden sigara dumanı geçerken içine hapsolan kısımdan, gaz fazı ise bu filtreden geçen materyalden oluşmaktadır. Katran, partikül fazının nem ve nikotin ayrıldıktan sonra geride kalan kahverengi yapışkan bir maddedir. Katran karsinojenik olan aromatik hidrokarbonlar içermektedir (8).

Aktif sigara içen kişinin ağızından çektiği dumana ana duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan gelen dumana ise yan duman (sidestream) adı verilmektedir. Ana akım dumanının %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0,3-3,3 milyar parçacık içerir. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (%85) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman ana duman ile karşılaştırıldığında çok yüksek seviyede toksik gaz komponenti içermektedir (9). Partikül fazının her gramında 10-17'den, gaz fazında ise 10-15'ten fazla serbest radikal bulunmaktadır (9).

Sigaradaki hangi maddenin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara komponentlerinin farmokolojik özelliklerine dayanarak elde edilmiş veriler mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıklar ile karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ilişkili bulunmuştur. CO hipoksiye neden olarak miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (6). Nikotin fizyolojik dozlarda nabız artışına, periferik ve koroner vazokonstriksiyona yol açması ve pıhtılaşma üzerine

etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogeneğinde önemli yer tutmaktadır (10). Neoplastik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den çok çoğu bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oluşmasında partikül ve gaz fazındaki birçok ürünün etkisi ile proteolitik enzimlerin aktive olması, immün mekanizmaların bozulması ve mukosilyer klirensin inhibisyonu etkilidir (11). Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı artırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılmaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan inhibisyona neden olan sigara komponentleri; aqakrolein, asetaldehit, formaldehit, hidrojen siyanid ve fenoldür. Nikotin mukosilyer klirens üzerine düşük dozda stimulan ve yüksek dozda depresan etki yapmaktadır (11).

Tablo 1. Sigara dumanındaki bazı maddeler (8)

Partikül Fazı	Başlıca etki	Gaz fazı	Başlıca etki
Fenol	İrritan,mutajenik/karsinojenik	Hidrosiyamik asit	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
Kresol	İrritan,mutajenik/karsinojenik	Akrolein	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
b-Naftilamin	Mutajenik/karsinojenik	Amonyak	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik/karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/karsinojenik
Katekol	Mutajenik/karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik/karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		
Tar (katran)	Mutajenik/karsinojenik	Karbonmonoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen Oksitler	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/karsinojenik	Aldehitler	İrritan,proinflamatuvar,silyotoksik

2.1.4 Sigaranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sigara içimi aterosklerotik hastalıkların major nedenlerinden biridir ve yüksek kan basıncı, dislipidemi ile birlikte koroner arter hastalıklarının en önemli üç nedenini oluşturur. Kardiyovasküler hastalıklar aterosklerozun major komplikasyonları olan koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, abdominal aort anevrizması ve periferik vasküler hastalıklar gibi hastalıkları kapsar.

Sigara içimi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki açıkça tespit edilmiştir (12-13). Sigara kullanımının aterosklerotik olayları kötüleştiren ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi artıran fizyolojik, patolojik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren birçok dökümanite edilmiş kanıt mevcuttur. 1990 yılında ABD’de sigaraya bağlı 23,281’i beyin damar hastalığından toplam 179,820 ölüm bildirilmiştir (14). Britanyalı erkek doktorlar çalışmasında, günde 25 ve daha fazla sigara içenlerde, içmeyenlere göre koroner kalp hastalığına bağlı mortalite 2-3 misli fazla bulunmuştur (15).

Daha da fazlası sigarayı bırakma, azalmış mortalite ve morbidite ile bağlantılıdır. Sigarayı bırakan erkeklerde bırakmayanlara göre akım aracılı dilatasyon fonksiyonunun daha iyi olduğu ve endotel fonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir (16).

2.1.5. Sigaranın Vasküler Yapılar Üzerine Etkileri

Sigara dumanında bulunan 4000’den fazla olduğu tahmin edilen kimyasal etkenlerin birçok kardiyovasküler etkileri mevcuttur (13). Bu maddelerin kardiyovasküler hastalıklarda semptomları ağırlaştırarak ateroskleroz gelişimini ve progresyonunu sağladığı tanımlanmıştır. Sigara içmenin vasküler endotele zarar verdiği ve endotelial hasarında aterosklerozun gelişmesine sebep olduğu gösterilmiştir (17).

Ateroskleroz arterlerin mekanik olarak daralması ile sonlanan patolojik bir süreçtir. Bu süreç endotelial hücre hasarlanması, endotelial düz kas hücre proliferasyonu, makrofaj aktivitesi, köpük hücre gelişimi, plak gelişimi ve plak kalsifikasyonunu kapsar. Lezyonların progresyonu, metabolik ve fizyolojik süreçleri ve bunlara ek olarak patolojik değişiklikleri kapsar (18). Regresyon ve reversibilite

kardiyak risk faktörlerinin değiştirilmesi ile birlikte bazı hayvan modellerinde ve yeni olarak insan koroner arterlerinin anjiyografik çalışmalarında gösterilmiştir (19).

Sigara dumanının inhalasyonu ve nikotin maruziyetinin açıkça tespit edilmiş hemodinamik etkileri mevcuttur. Akut fizyolojik etkiler son inhalasyondan sonra yaklaşık 15 dakika içerisinde başlar. Major fizyolojik cevaplar sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili olarak kalp hızı, kan basıncı, kardiyak outputta artış ve bunların sonucu olarak artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını kapsar. Sigara kullananların vazospastik anjina riski kullanmayanlara göre 20 kat artmıştır (13).

Daha önceden açıklanan fizyolojik değişikliklerin primer stimulanın nikotin olduğu düşünülmektedir (13). Nikotin adrenal organ ve diğer kromofin dokulardan epinefrin, hipotalamus ve adrenarjik sinapslardanda nörepinefrin salımını uyarır (13). Sonuç olarak periferik direnç ve arteryel basınç artar. Kalp hızı katekolamin salımını ve direk kronotropik etkiler ile artar (20).

Sigara içimi akut olarak periferik direnci, kan basıncını ve muhtemelen koroner kan akımı artırarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır. Koroner kan akımı hakkındaki çalışmalar net değildir. Hayvan deneyleri koroner kan akımında değişiklik ya da azalma yapmadığını göstermiştir (13).

Karbonmonoksit sigara dumanının %3-6'sını teşkil eder (13). Karbon monoksit hemoglobine yüksek afinite ile bağlanır ve karboksihemoglobin seviyelerini artırır. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Yapılan çalışmalar düşük seviyelerde bile karbonmonoksit maruziyetinin miyokardiyal iskemiye kötüleştiğini göstermiştir (20).

Sigara ile inme arasında güçlü bir ilişki vardır ve bu sigara miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre 1,5-3 misli daha fazla SVO görülmektedir (21-22) .

2.1.6. Sigaranın Hematolojik Etkileri

Sigara kullanımının hematolojik sistem üzerinde hem akut hem de kronik etkileri mevcuttur. Muhtemelen tromboz gelişimi kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan temel nedendir. Koroner arter trombozu ile ilişkili olan hematolojik faktörler; değişmiş prostoglandin üretimi, platelet aktivasyonu, fibrinojen ve plazminojen düzeyleri ve hemoglobinin azalmış oksijen taşıma kapasitesidir. Platelet aktivasyonunun, tromboz gelişiminin başlatılmasında ve platelet kaynaklı faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolüne bağlı olarak vasküler sendromlarda primer rol oynadığı düşünülmektedir.

Platelet aktivitesi ve yaşam süresinin kronik sigara kullanımı ile ters etkilendiği görülmektedir (23). Platelet agregasyonu sigara içimi ile birlikte akut olarak artmaktadır (23-24). Çalışmalar sigara dumanının endotel hücreleri tarafından prostosiklin üretimini azalttığını ve NO yıkımının arttığını göstermiştir ve bu in vivo olarak artmış tromboz oluşumunu açıklayabilir.

Platelet adezyonunu, agregasyonu ve yaşam süresi sigara dumanına maruz kalınmasından ve katekolamin salınımından etkilenir. Sigara kullananlarda platelet ömrü kısalmıştır ve bunun platelet aktivasyonunun indirekt göstergesi olduğu düşünülmektedir (18). Sigara akut ve kronik olarak siklooksijenazı inhibe eder. Buna bağlı olarak prostosiklin inhibisyonu ve sonuçta tromboksan biyosentezinde artışa neden olur (25). Prostosiklin platelet agregasyonun potansiyel bir inhibitörüdür ve sigara kullananlarda sonuçta gözlenen prostosiklin azalışı endoteliumda inhibe edilmemiş trombosit agregasyon riskinde artışa neden olur (26). Sigara plateletlerden düz kas hücre proliferasyonunu ve miyositlerin intimaya migrasyonunu artıran faktörlerin salınımına neden olur. Trombosit fonksiyonlarındaki bu kronik değişiklikler vasküler sistem hastalıkların gelişimini hızlandırır (18).

Tromboz oluşumunda rol oynayan diğer hematolojik faktörler de sigara ile ilişkilidir. Sigara kullanımı ile birlikte plazma viskozitesi ve fibrinojen düzeyleri artar, kırmızı hücre elastikiyeti ve plazminojen düzeyleri azalır (27). Fibrinojen ve faktör VII düzeyleri sigara kullananlarda artıp sigarayı bırakanlarda azalır (27).

2.1.7. Sigaranın Metabolik Etkileri

Sigara kullanımı aterogenezi artıran lipoprotein dağılımında değişiklikler ve diğer metabolik faktörlerle ilişkilidir. Sempatik sinir sisteminin nikotin ile uyarılması plazma serbest yağ asitleri ve çok düşük dansiteli lipoproteinleri (LDL) artışı ile sonuçlanır (28). Bir de kolesterol ve trigliserit metabolizmasında önemli bir faktör olan lipoprotein lipazı etkileyerek lipoprotein metabolizmasında indirekt bir etki oluşturur. Sigara yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini düşürerek bu lipoprotein anti-aterojenik etkinliğini azaltır (18,29). Bu etkilerle birlikte sigara kullanımı endotel hücre hasarını artırır ve vasküler tamir mekanizmasını bozar.

Sigara kullanımının kardiyovasküler yan etkileri plazma serbest yağ asitleri, kortizol, büyüme hormonu, antidiüretik hormon ve glukoz daki artışı kapsayan diğer metabolik etkilerine de bağlıdır (13). Sigaranın kardiyak risk artışı ile birlikte olan artmış santral obezite ile ilişkisi mevcuttur (30).

Kadınlarda sigara içimi erken menapozla ilişkilidir ve bu kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceğini düşündürmektedir (25).

Çalışmalarda sigara içenlerle birlikte yaşayan, sigara içmeyen kişilerde, pasif içiciliğin kalp hastalığı riskini %30 artırdığı saptanmıştır (31). Sonuçta bu konudaki çalışmalar pasif olarak sigara dumanı soluyanlarda HDL-kolesterol seviyesinin düştüğünü, fibrinojen seviyesinin arttığını göstermiştir. Aktif sigara HDL-kolesterolü düşürmektedir (29).

2.2. Maraş Otu

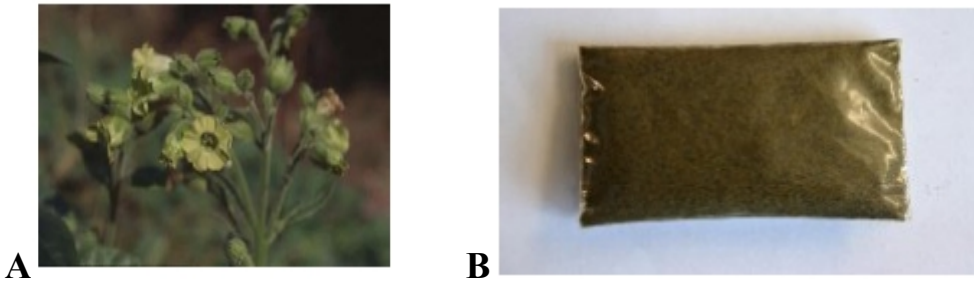
Dumansız tütün çoğunlukla erkekler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar dumansız tütün kullanımının gençler arasında yaygınlaştığını, on beş yaş ve altı dumansız tütün kullanımının %20'lere kadar artmış olduğunu göstermektedir. Genel adıyla dumansız tütün; çiğnenen tütün ve enfiye olarak iki kısma ayrılır. Dumansız tütün çeşitleri ve kullanım şekilleri ülkelere göre değişmektedir. Bazı bölgelerde sigaranın yanı sıra zevk verici madde olarak da kullanılmaktadır (32).

Yurdumuzda ise; Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica* L.(deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır.

Halk arasında Maraş otunun sigaraya göre daha az zararlı olduğu inancı vardır. Hatta Maraş otu özellikle sigarayı bırakmada yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak Maraş otu da en az sigara kadar kalp damar hastalığı üzerine zararlı etkileri vardır. Güven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigaranın ve Maraş otunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda benzer oranlarda kardiyovasküler zararlı etkilerinin olduğu görülmüştür (34).

2.2.1. Maraş Otunun Kullanım Şekli ve İçeriği

Maraş otu, *Nicotiana Rustica* L. bitkisinin yapraklarının kurutularak meşe, ceviz veya asma çubuğundan elde edilen kül ile karıştırılarak hazırlanmaktadır. Kül kullanılmasının nedeni ortamı alkali yaparak karışımın ağız mukazasından emilimini kolaylaştırmasıdır. Bu karışım ortalama bir tatlı kaşığı avuca alınıp alt dudak ile çene arasına konmaktadır. Ağızda 5-10 dakika tutulduktan sonra tütün-tükrük karışımı ağızdan dışarı atılır. Bu işlem gün boyunca tekrarlanmakta hatta bazı kişiler dudakları arasına yerleştirdikleri bu toz ile uyumaktadır (33-34).



Şekil 1: A: Nikotina Rustika L B: Maraş Otunun paketlenmiş görüntüsü

Alkaloid kompozisyonları bakımından *Nicotiana Rustika* L ile *Nicotiana Tobaccum* arasında belirgin bir farklılık olmadığı saptanmıştır. *Nicotiana tobaccum*'da bulunan nitrozonornikotin (NNN), nitrozanabasin (NAS), nitrozanabatin (NAT) ve nitrözamin (TSNA) gibi alkaloidlerin benzer oranlarda *Nicotiana Rustica* L. Bitkisinde de bulunduğu, ancak *Nicotiana Rustika* L' nin nikotin içeriğinin *Nicotiana Tobaccum*'dan 6-10 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (33).

2.2.2. Maraş Otunun Kardiyovasküler Hastalık Üzerine Etkisi

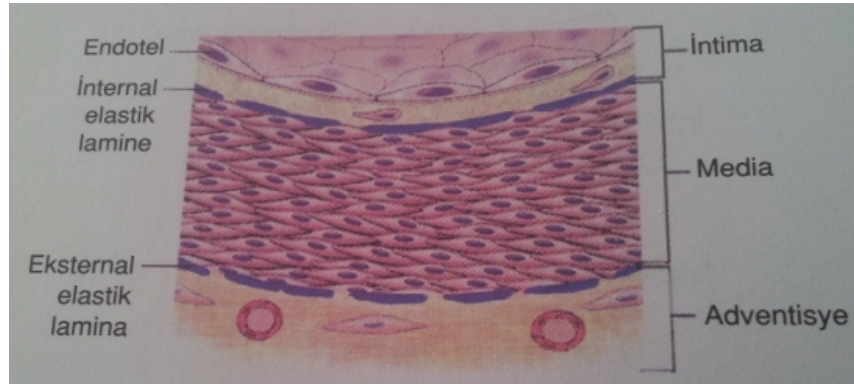
Birçok yapılan çalışmada sigaradakine benzer şekilde Maraş otunun oksidatif stres aracılığıyla ve NO yapımını azaltıcı etkisi olması nedeniyle kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir.

Güven ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Maraş otunun kardiyak parametrelere etkisini araştırmışlardır; Maraş otu kullanan 45, sigara içen 32 kişi ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı kişinin dahil edildiği çalışmada, Maraş otunun en az sigara kadar zararlı olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu sonucuna varmışlardır (35).

2.3. Aortik Stiffness

Kardiyovasküler risk faktörlerinin kan damarları üzerinde etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarın sertleştiği ve kompliyansın azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle ilgi büyük damarlara kaymış olup, büyük damarlardaki stiffnesin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bulunmuştur. Bu yüzden son zamanlarda aortik stiffnesteki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir. KAH'ı olan bireylerde aortik stiffnesin arttığı, ve bunun KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle aortik stiffnes kardiyovasküler sistem performansını belirlemede çok önemlidir.

2.3.1. Aortun Yapısı



Şekil 2: Aort damar duvarının ana komponentlerinin şeması.

Kan damarlarının duvarlarının temel yapı elemanları, başta endotel hücreler ve düz kas hücreleri olmak üzere hücreler ve elastin, kollajen ve glikozaminoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matrikstir. Üç konsantrik tabaka (intima, media ve adventisiya) en açık olarak büyük damarlarda tanımlanır. Normal arterlerde, intima tek kat endotel hücreleri ile altında minimal subendotelial bağ dokusundan oluşur ve media tabakasından internal elastik lamina denilen yoğun elastik membranla ayrılır. Arterlerin çoğunun media tabakasının dış sınırı eksternal elastik lamina ile belirlenir. Medianın dışında sinir lifleri ve vasa vasorumu içeren kuşatıcı bağ dokusundan oluşan adventisiya vardır (36).

Elastik arterlerde; elastik ve fibrinden zengin media sistol sırasında genişler; damar duvarının diyastol sırasındaki elastik geri çekilmesi kanı, periferel vasküler sistem içinde ileri doğru iter. Musküler arterler, küçük arterler ve arteriollerde media tabakası baskın olarak düz kas hücrelerinden oluşur. Bu damarlarda bölgesel kan akımı ve basıncı, düz kas hücrelerinin kasılması veya gevşemesi aracılığı ile lümen boyutunda oluşan değişikliklerle düzenlenir (36).

2.3.2. Aortik Stiffness Tanımı

Aortik stiffness; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da aralıklarla kasılan kalbin oluşturduğu pulsasyonları yontarak, kanın bu dokular içinden hemen tamamen aralıksız bir akıyla geçmesinin kaybıdır. Aortik kompliyans; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği yani arteryel duvarın genişleyebilirliğidir. Kan damarının duvar bileşenleri; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar içi basıncı ve otheregülatuar mekanizmalar arteryel kompliyansı oluşturmaktadır (37).

Arteryel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi stiffness'i yansıtır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteryel stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerinin tanımlamak için en sık kullanılan terimdir (38).

Sol ventrikül (SV) sistolü sırasında fırlatılan stroke volüm basınç oluşturmaktadır. Buna karşı arteryel sistemde genişleme meydana gelir. Arterdeki depo volümünde (diyastol sonunda arterde kalan kan miktarı) arteryel kompliyansa bağımlıdır. Sistol sırasında aorta ve büyük arterlerde fazla miktarda volüm depolanabilir. Bu yüzden proksimal aorta ve major dalları arteryel sirkülasyon kompliyansı üzerine en çok paya sahiptir (38).

Arteryal stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, Dm, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (39). Artmış aortik stiffness veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (40). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteryal stiffness; KAH (41), serebrovasküler (41) ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir.

2.3.3. Aortik Stiffness Ölçümü

1.Direkt Yöntemler: Anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi, intravasküler ultrason ve venöz oklüzyon pletismografi.

2.İndirekt Yöntemler: Atım hacmi/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontür analizi, total komplians.

En önemli direkt ölçme yöntemi eş zamanlı nabız basıncıyla arterin çap veya alan değişikliğinin in vivo olarak ölçülmesidir. Nabız basıncının değişikliği birçok teknikte ölçülebilir. Bunların içinde sfingomanometre, kristal ultrasonografi, transformatörler, direnç ölçme aygıtları ve fotoelektrik aygıtı gibi teknikler vardır. Bu tekniklerin dezavantajları arasında anestezi gerektirmeleri, damar duvar mekanik özelliklerini değiştirmesi ve zor bulunmaları bulunmaktadır.

İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi aortik kompliyans ve stiffnesi değerlendirmede kullanılmıştır.

İndirekt ölçmede en sık nabız dalda hızı (NDH) kullanılmıştır (42-43). Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınç nabızı aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Bu dalganın hızını, arteryal sistemin farklı iki noktasında lokalize kan

basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, NDH ölçümü arteriyel stiffness'ı değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkar. NDH ölçümünde nabız dalgasının kaydı Doppler ultrasonografi ile yapılsa bile mesafenin ölçümünde sorun yaşanabilmektedir. Bu yüzden transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite bunun yerine önerilmektedir (44). Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (45).

1-Aortik Strain

Aortik strain (%)= (sistolik aortik çap –diyastolik aortik çap)*100/diyastolik aortik çap

2-Aortik Distensibilite (Kompliyans)

Distensibilite (cm²/dyn/10³) = (2*aortik strain)/(sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı)

3-Beta Sertlik İndeksi (BSİ)

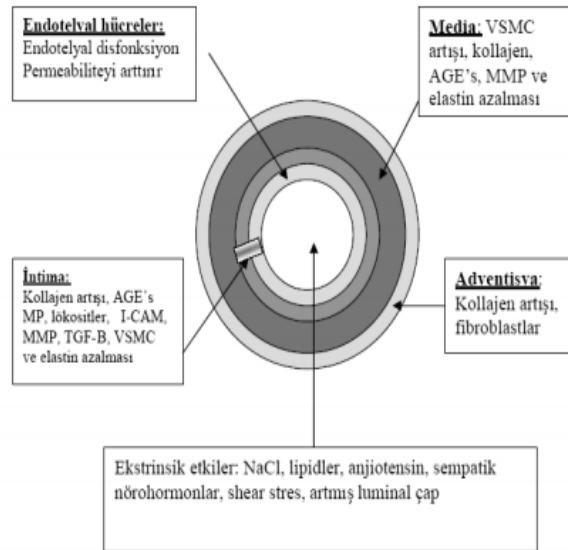
BSİ: ln(Sistolik basınç/Diyastolik basınç)/Aortik strain

2.3.4. Aortik Stiffness'in Pato-Fizyolojisi

1-Aortik Stiffness'in Patolojisi

Damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki protein, kollajen ve elastindir. Damar duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesi bu proteinler tarafından sağlanır. Bu proteinler damar duvarını stabilize eder. Ancak bu dinamik süreç üretim ve yıkım şeklindedir. Bu dengenin bozulmasında esas olarak inflamatuvar çevrenin stimülasyonu, anormal aşırı kollajen üretimi ve normal elastin kalitesinin azalması rol oynar. Sonuçta bu etkenler arteriyel stiffness'a katkıda bulunur (46). Artmış luminal basınç ya da

hipertansiyon aşırı kollajen üretimini stimüle eder (47). Histolojik incelemelerde sertleşmiş damarların intimasında; sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)- β , artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, artmış kollajen, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (48). Damar duvarındaki ekstraselüler matriks (ECM), proteoglikan, glikoprotein, elastin ve kollajenden oluşur. Elastikiyeti ve bütünlüğü sağlayan elastin ve kollajen, katabolik matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından düzenlenir. MMP'ların kollajenolitik ve fibrinolitik etkilerine rağmen iyi dolanmamış MMP'ların elastin ve kollajen moleküllerinin üzerine daha az etkilidir.



Şekil 3: Arteriyel stiffnes'in oluşum mekanizmaları.

Vasküler hücreler, polimorfonükleer hücreler, nötrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler, kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (49). Ayrıca kemotaktik ajanların stimülasyonu ve ekstraselüler bazal membran yıkımı, jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) aktivitesi ile meydana gelir (49). Enzim aktivitesi, reaktif oksijen türleri, trombin, plazmin, MMP-MMP etkileşimi, pro-MMP proteinlerinin bölünmesi ile aktive olan post-translasyon ve gen ekspresyonunun artışı tarafından regüle edilir (49).

Kondritin sülfat depozitleri, heparin sülfat, proteoglikanlar ve fibronektin damar duvarındaki ekstraselüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından sorumludur.

Kollajen molekülleri damar duvarına güçlü gerilim sağlar, çözünmez hidrolitik enzimler bilgileri sunulduktan sonra karşılıklı olarak bağlanırlar. Bu moleküller arası bağlantıların bütünlüğünün bozulması kollajen matriksin çözülmesine neden olur. Bu durum kollajen içeriğinin artmasına yol açar ve sonuç olarak daha fazla organize olmamış ve disfonksiyone fiber dağılımı ortaya çıkar. Elastin molekülleri, izodezmozin ve dezmozinin karşılıklı bağlantısı ile stabilize edilir. Üstelik değişik serin ve metalloproteaz ürünleri elastin moleküllerini kırar ve hasara uğratar (46).

Arteryal stiffness glutasyon son ürünlerinin ilerlemesine (advanced glycation and products (AGE)) sebep olur. Bu durum kollajen gibi proteinlerin glutatyona uzun süre karşılıklı olarak, nonenzimatik şekilde geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile sonuçlanır. AGE kollajen bağlantısı, hidrolitik dönüşü daha az yatkın hale getirir ve serttir. Böylelikle yapısal olarak yetersiz kollajen molekülleri birikir (46). Benzer şekilde elastin molekülleri duvardaki elastik matriksi azaltır, AGE karşı zincir bağlantısına yatkın hale getirir. AGE ayrıca nitrik oksit tarafından sağlanan endotelial hücre fonksiyonunu etkiler ve peroksinitrit gibi oksidan türlerini artırır (46). İmmunoglobülin süper familya reseptörlerine rağmen, AGE damar adezyon moleküllerini, growth faktör, proinflamatuvar sitokinler, oksijen radikallerinin oluşumları, NF-Kb, p12 (ras) ekspresyonunun artışı inflamatuvar cevapları ve stresi stimule eder.

Bu gibi mediyatörler MMP'lar aracılığı ile arteryal stiffness'ı artırır ve böylece endotelial disfonksiyona da katkıda bulunurlar ki; sonuçta endotelial disfonksiyon, artmış düz kas tonusu, akım aracılı dilatasyonda azalma, damar endoteli hasarına yetersiz cevap, anjiyogenezde azalma ve aterosklerotik plak formasyonunda artışa sebep olur (47-48). Aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve damar duvarındaki lipid depozitlerinin yalnız başına arteryal stiffness'a katkıda bulunması çok açık değildir. İzole hiperkolesterolemili genç insanlarda arteryal stiffnes artmış ya da normaldir. İlerleyen yaşla birlikte LDL ve arteryal kompliyans arasındaki ilişki negatiftir ve endotelial disfonksiyon gelişiminde daha fazla etkilidir (50).

Aterosklerozun patofizyolojisinde proteaz, oksidatif stres ya da remodelling kaskadı benzer birçok inflamatuvar sürece dahil olduğu açıktır. Bu durum elastin ve

kollajen yapısında değişiklikler vasküler remodelingde değişmeye yol açar. Buna rağmen stiffness ve ateroskleroz sıklıkla birlikte, fakat bu birliktelik açık değildir.

2. Aortik Stiffness'in Fizyolojisi

Endotel, damar yatağını döşeyen tek sıralı hücre tabakasıdır. Kardiyovasküler hemostazda önemli rol oynar. Bu hücreler NO ve endotelin 1'i de içeren bir takım vazoaaktif maddeler salgırlar. Potent bir vazodilatör olmasının yanı sıra NO'in önemli anti-aterosklerotik etkileri vardır; trombosit kümelenmesinin, adezyon molekül ekspresyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi bunlardan bazılarıdır. Bir takım farmokolojik ve kimyasal uyanların NO üretimini düzenlemesine rağmen shear stres in vivo olarak en önemli fizyolojik uyanıdır (49).

Azalmış NO üretimi, arteryal sertliğin ilerlemesine katkıda bulunur. NO sentez blokajının lokal arteryal stiffness'ta artışa yol açtığı gösterilmiş ve bu da in vivo olarak endotelial NO'in arteryal stiffness regülasyonundaki rolü hipotezini desteklemiştir (52).

Ateroskleroz giderek inflamatuvar bir durum olarak algılanmaktadır. Gerçekte akut faz reaktanı olan CRP seviyelerinin, KAH olan ve komorbid başka bir hastalığı olmayan bireylerde gelecekteki kardiyovasküler olay riskini öngördüğü bilinmektedir (53). Yakın zamanda aşikar aterosklerotik hastalığı veya geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olmayan bireylerde CRP ile büyük arter sertliği arasında ilişki gösterilmiştir (54). İlginç olarak deneysel veya hastalığa sekonder akut sistemik inflamasyonlar geri dönüşümlü aortik sertliğe yol açmaktadır (53). Tüm bunlar inflamasyonun muhtemelen endotel disfonksiyonuna sekonder arteryal sertleşmede rolü olduğunu göstermektedir.

Aort stiff hale geldikçe, tamponlama mekanizmasının azalmasına ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olur (55,57). Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü koroner kan akımını azaltır, durumu iyice kötüleştirir ve iskemiye yol açar. Artmış nabız basıncı karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için remodelling başlar ve intima –media

kalınlığı artmaya başlar. Arter sertleşmesi aynı zamanda arteryal duvardaki dairesel stresi ve elastik liflerin yorgunluk kırılmasını artırır, damarın iyice sertleşmesine ve bir kısır döngüye sebep olur.

2.3.5. Aortik Stiffness'i Etkileyen Faktörler

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır.

1. Fizyolojik faktörler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı.

2. Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz.

3. Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik (58).

2.3.5.1. Aortik Stiffness'i Etkileyen Fizyolojik Etkenler

1-Yaş

Vasküler sistemde yaşla ile ilişkili bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu da kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli rol oynar. Yaş, sol ventrikül ön yükü ve kan basıncındaki etkileri adaptasyonda kritik rol oynar. Bu değişiklikler kan akımındaki değişikliklere, ateroskleroza, mikrovasküler bozukluklara katkıda bulunur (59). Leorayd ve Taylor'ın çalışmalarında insan damar duvarının viskoelastik özelliğinin yaşla değiştiği gösterilmiştir (60).

2- Cinsiyet

Sağlıklı bir kadında arteryal sertlik menapoza kadar erkeklerden düşük olma eğilimindedir, ancak postmenapozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki fark azalmaktadır (61).

Rajkumar ve arkadaşları östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını nitrik oksit mediatörlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir (62). Ayrıca akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve koroner arter

hastalıklı ya da hastaliksız postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımalarını düşürmektedir.

Kadınlara ve erkekler sadece hormonlar açısından farklı değildir. Ayrıca ortalama kadının boyu erkeğin boyundan daha kısadır. London ve arkadaşları, kadınların elektif arteriyel sisteminin daha kısa olmasından dolayı artış indeksinin daha büyük olduğunu bildirmiştir. Premenapozal kadınlarda bu zararlı etkiler, östrojenin yararlı etkileriyle telafi edilmektedir (62).

3- Boy

Kısa boy yüksek sistolik basınç, yüksek nabız basıncı ve yüksek sıklık arteriyel stres anlamına gelmektedir. Kısa boylu kadınlarda menapozdan sonra östrojenin yararlı etkileri azaldığı için artmış arteriyel sertliğe maruz kalabilirler. London ve arkadaşları son dönem renal yetmezlikli hastalarda kısa boyun, artmış sertlik indeksiyle ilgili en önemli faktör olduğunu göstermiştir (63).

4- Kan Basıncı

Hayvan ve insan otopsiğinde kronik hipertansiyon ile arter duvar kalınlaşması ve sol ventrikül hipertrofisi gösterilmiştir. Hipertansiyonda vasküler rezistansın artması damar yapısının değişmesi ile açıklanabilir. Medya tabakasının kalınlığı artmakta ve lümen çapı azalmaktadır. Yüksek gerilim basıncı aortu genişletir ve gücünü büyük bölümünü elastin fiberler yerine daha az genişleyebilen kollajen fiberlere taşır. İn vivo çalışmalarda insanda arteriyel sertliğin basınçla değişimi yaşla ilgili olandan ya da hipertansiyonun indüklediği yapısal değişikliklerden zorlukla ayrılabilir. Fakat kan basıncının sadece hipertansiyonlu hastalarda değil, normal populasyonda da arteriyel sertlik için önemli ve bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur (64).

Taguet ve arkadaşları tarafından asemptomatik kadınlarda nabız dalga hızı ile sistolik kan basıncı arasında güçlü bir korelasyon tanımlanmıştır (65). Çoklu progresyon analizleri göstermiştir ki; aortik nabız dalga hızı için kan basıncı, aterosklerozun iyi bilinen yaş, kan lipidleri ve sigara gibi diğer risk faktörlerinden daha belirleyicidir.

Sayın ve arkadaşlarının yatığı çalışmada JNC 7 kriterine göre Evre 1 hipertansiyon hastalarında karvedilol ve nebivololün aortik strain ve distensibilitiyete etkisi araştırılmıştır. 3 aylık tedaviden sonra bakılan ölçümler sonucunda başlangıca göre aortik strain ve distensibilitide artış tespit edilmiştir (66).

5- Hormonal Durum

Östrojen; premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile hormon replasmanı alan ve almayan postmenopozal kadınların elastik arter özelliklerindeki farklarla ilgili belirleyicidir. Hormonal değişimin yer aldığı diğer bir olay gebeliktir. Pappas ve arkadaşları hamileliğin arteriyel sertlik üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Post menopozal dönemde arteriyel sertlik artmaktadır (68).

6- Genetik Faktörler

Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan proteini kodlayan polimorfik genler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek riskli hastaları belirleyebilir. Benetos ve arkadaşları renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolünü değerlendirmiştir (69).

2.3.5.2. Aortik Stiffness'i Etkileyen Çevresel Etkenler

1- Beslenme

Dark ve arkadaşları yeni göçmenlerle, 10 yıldır batı tarzında yaşayan Çinli göçmenleri karşılaştırarak yaşa bağlı aortik sertliğin artışında genel diyetin etkisini araştırmışlardır. Yaş baz olarak alındığında 10 yıldır batı tarzında yaşayan göçmenlerde yüksek arteriyel sertlik tespit edilmiştir (70).

Hamazaki ve arkadaşları Japonya'da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanları karşılaştırdıklarında, yüksek balık tüketenlerde aortik sertliğin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Balık yağının hücresel büyüme faktörlerini ve monosit migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirmiştir (71).

2- Sigara

Sigaranın arteryel sertlik üzerindeki akut etkileri, düzenli sigara kullananlar üzerinde Kool ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (72). Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir. Akut sigara içiminin aort genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı Stefanadias ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur (73).

Babae Bigi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kokain kullanan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Kokain kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde aortik strain ve distensibilitenin azaldığı gösterilmiştir. Kokainin etki mekanizmasının sigaradakine benzer olduğu düşünülmektedir (75).

3- Egzersiz

Vaitkevicius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arteryel sertlik parametrelerinin fiziksel aktiviteyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur (76). Monolon egzersiz testinde ölçülen maksimum oksijen tüketimiyle aortik nabız dalga hızı ile artış indeksi ters orantılı olarak değişmektedir.

2.3.5.3. Aortik Stiffness'i Etkileyen Hastalıklar

1- Hipertansiyon

Genellikle yaşla görülen olumsuz etkiler hipertansiyonda artmaktadır. Artmış düz kas tonusu, heterojen yapısal değişiklikler (intima media kalınlaşması) ve azalmış vazovazorum akımının hipertansiyona bağlı arteryal elastik özelliklerin fonksiyonel değişiminde rol aldığı görülmektedir (77).

Hasegawa ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda ve normotansif kontrol grubunda aort nabız dalga hızı ile yaş arasında güçlü korelasyon gösterilmiştir (77). Böylece hipertansif hastaların nabız dalga basınçları normal kişilerinkinin 15 yıl sonraki değerine denk gelir.

Asmar ve arkadaşları, normotansiflerle tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hipertansiflerdeki aort sertliğini karşılaştırmıştır (78). Nabız dalga basıncı tedavi edilmişlerde edilmeyenlere göre daha düşüktür. Fakat benzer sistolik kan basıncına rağmen, yaşa bağlı nabız dalga basıncındaki artış normotansiflere göre iyi kontrol edilmiş hipertansiflerde daha belirgindir.

2- Hiperkolesterolemi

Arteriyel sertlik ve yüksek kolesterol seviyeleri teorik olarak yakın ilişkilidir. Arteriyel duvarda ateromatöz plak oluşumu ve sklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipidleri tarafından indüklenmektedir. Farrar ve arkadaşları tarafından maymunlarda aortik sertliği yakından yansıtan nabız dalga basıncının düşük kolesterolü diyetle beslenildiğinde gerilediği ve normal diyetle eskiye döndüğünü göstermiştir. İnsanlarda kan lipidleriyle arteriyel sertlik arasındaki ilişki araştırılmış ancak kesin sonuçlar belli değildir (77).

Lehmann ve arkadaşları ailesel hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek aortik distensibilite olduğunu saptamıştır (79).

Yapılan çalışmaların bazılarında yaşa bağlı aort sertliğinin aterosklerozdan kaynaklanmadığı, fakat hipertansiyon prevalansıya daha fazla ilişkili olduğu bildirilmektedir (80).

Tomochika ve arkadaşları, ailesel hiperkolesterolemisi olanlarda aort sertliğinin normal gruba göre önemli ölçüde büyük olduğunu ve tedavi öncesi kolesterol seviyesiyle korele olduğunu göstermişlerdir (81). Bazı hastalarda diyetle ve lipid düşürücü ilaçlarla belirgin olarak azaltılan kolesterol düzeyinin düşük aort sertliği ile korele olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde normotansiflerde ve tedavi almayan hipertansiflerde aort kompliyansının artmış total kolesterol ve trigliserid seviyesiyle alakalı olduğu belirtilmiştir (82).

3- Koroner Arter Hastalığı

Anjiyografik olarak normal aortası olan, koroner arter hastalıklı normotansif hastaların aortik distensibilitesi, aynı yaş grubundaki normal sol ventrikül fonksiyonlu ve koroner arterli göğüs ağrılı hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (83). Cameron ve arkadaşları tarafından aortik elastik özellikleri gösteren noninvaziv tekniklerin kardiyovasküler risk ile ilgili bilgiler verilebileceği, fakat koroner kalp hastalığı için kesin diyagnostik test olmadığı bildirilmiştir. Stefanadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirilmiş, ve koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisitenin kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (84).

4- Serebrovasküler Hastalıklar

Stroklı popülasyonda artmış aortik sertlik olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (85).

5- Renal Yetmezlik

Yaşla ve basınçla eşleştirilen normal kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgası daha fazla yükselmiştir. Arteriyal duvar sertliği femoral ve brakial arterlere göre aortada daha belirgindir (86). Son dönem böbrek hastalarında mortalite oranları Blacher tarafından analiz edildiğinde, bütün sebepler içinde ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, aortik sertliğin kardiyovasküler mortalitede güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (87).

6- Diabetes Mellitus

Diyabet ile arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucunda bu kişilerde artmış mortalite ve morbidite gözlenmiştir (88). Diyabetik hastalarda patogeneizde aterosklerotik orijin sorumlu tutulmuştur. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatöz hastalık gözlenmiştir (89). Diyabetin damar duvarında yaptığı bir takım değişiklikler arteriyal

kompliyans ve stiffnesi değiştirmektedir. Monier ve arkadaşları insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre stiffnes'ta artma bulmuşlardır (90). ARIC çalışmasında tip 2 diyabetik hastalarda karotis arterin artan stiffnesi glukoz seviyesiyle pozitif olarak korele bulunmuştur (91).

Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aort damar sertliği ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasındaki yakın bağlantıyı göstermesine rağmen nedensel bir ilişkinin olup olmadığı kesin değildir. Bu ilişkinin iki olası mekanizması bulunmaktadır. Birincisi hipertansiyon ve diyabetes mellitus nedeniyle kardiyak ve aort duvarında paralel değişimler meydana gelebilir. Yani diyabetin ve hipertansiyonun karakteristiği olan miyokard ve aort hasarına sekonder olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve damar sertliği oluşmuş olabilir. Diyabetli hastalarda glikozidlerin miyokarddaki birikimine rağmen aynı değişikliklerin bu hastalığın erken evresinde kardiyak ve aort duvarında oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. İkinci olası mekanizma ise; sol ventrikülün miyokardiyal yapısal değişikliklerine ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açacak şekilde artan aort damar sertliği aynı şekilde kalpten çıkan yükü, afterload'u, artırabilir. Kardiyak hipertrofinin artışına yol açan en önemli faktör artmış sistol sonu duvar basıncıdır. Bu sistol sonu basıncını yenmek üzere miyokardiyumda sistolik ve diyastolik miyokardiyal sertliği arttıran yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu çalışma koroner arter hastalığı dışlansa dahi hipertansiyonlu ve diyabetli hastalarda aort damar sertliğinde bir artış olduğunu bildirmiştir (92). Sonuç olarak genel kabul gören, diyabetli hastalarda aortik stiffnesin arttığı ve bunun sonucunda da kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığıdır.

Doğan arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bozulmuş açlık glukozunun aortik strain ve distendibilite üzerine olan etkisi araştırılmıştır. 50 kişiden oluşan bozulmuş açlık glukozu olan hastalarla 50 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Aortik strain ve aortik distensibilitenin, bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda ileri derecede istatistiksel anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (93). Ayrıca Tip 2 Dm'li hastalarda sıkı glisemik kontrolün aortik strain ve distendibileteye olan etkisi Karakaş M tarafından araştırılmış, sıkı glukoz kontrolü sağlanan hastalarda aortik strain ve aortik stiffness'de

istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Metabolik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (94).

2.3.6. Aortik Stiffness'in Klinik Önemi

Büyük arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ya da sebebi olabilir veya koroner aterosklerozdan tamamen bağımsız olarak koroner iskeminin oluşmasında rol oynayabilir. Koronerlerdeki ve aortadaki ateroskleroz paralel olarak gelişebilir ve büyük arter sertliği her iki bölgedeki ateroskleroz için basit bir ölçüm olarak ele alınabilir (95). Büyük arter sertliği ile ateroskleroz arasında kompleks olmakla beraber açık bir ilişki vardır. Arteriyal sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunur ve bazı çalışmalarda aterosklerotik yük ile aort sertliği arasında korelasyon tanımlamıştır. Hepsinin ötesinde arter sertliği ilerideki kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında yol göstericidir.

Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği ile (nabız dalga hızı) koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır (96). Nabız dalga hızını da içeren arteriyal stiffness indeksleri anjiyografik olarak KAH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (97-98). Diğer bazı çalışmalar da arter sertliği ile KAH ciddiyeti arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve çalışma dizaynı

Bu çalışma prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvuran, 18-40 yaş arası, Maraş otu veya sigara kullanan, ek risk faktörleri olmayan erkek hastalar alınmıştır. Çalışmaya toplam 90 hasta alınmıştır. Hastalar kontrol, sigara kullananlar ve Maraş otu kullananlar olmak üzere 30 kişiden oluşan 3 gruba ayrılmıştır. Maraş otu kullanan grupta 27 kişinin 5 yıl ve üzeri, 1 kişinin 2 yıl, 1 kişinin 3 yıl ve 1 kişinin 4 yıl Maraş otu kullanım öyküsü mevcuttu. Sigara kullanan grupta 28 kişinin 5 yıl ve üzeri, 1 kişinin 3 yıl ve 1 kişinin ise 4 yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Çalışmaya orta veya ileri kapak darlığı, orta veya ileri kapak yetmezliği, kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, taşiaritmi veya bradikardiler, elektrokardiyografik dal bloğu, koroner arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kalp yetersizliği, sistemik hastalıklar ve aort anevrizması olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen her birey bilgilendirilerek onayı alındı ve insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

3.2. Biyokimyasal Analiz

Tüm olguların yaklaşık 10 saatlik açlıktan sonra biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Kan parametrelerinden açlık glukozu, kreatin, LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol'e bakıldı. Alınan parametrelerinin ölçümü KSÜ Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Advia 1800 Chemistry System cihazı kullanılarak yapıldı.

3.3. Genel Ölçümler

Hastaların yaşı, boy ve kiloları, beden kitle indeksleri, alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, hipertansiyon ve diğer hastalıkları kaydedildi. Tüm hastaların sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakiyal arterden havalı manometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı aleti ile ölçüldü. Boy ölçümleri; ayakta durmakta iken 0,01 m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Beden kitle indeksi (BKI); vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

3.4. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastaların M-mod ve 2-D imajlar ve spektral renkli akım dopler kayıtları, değişik frekansda düzenlenen (2,5-3,5 MHz) transdüserle GE Vingmed Vivid 7 ekokardiyografi cihazı kullanılarak alındı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. M-mod asendan aort kayıtları aort kapağın yaklaşık 2-3 cm üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı. Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı.

Bu parametrelere ek olarak tüm hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül posteriyor duvar kalınlığı ve interventriküler septum kalınlığı gibi ekokardiyografik parametreler ölçüldü.

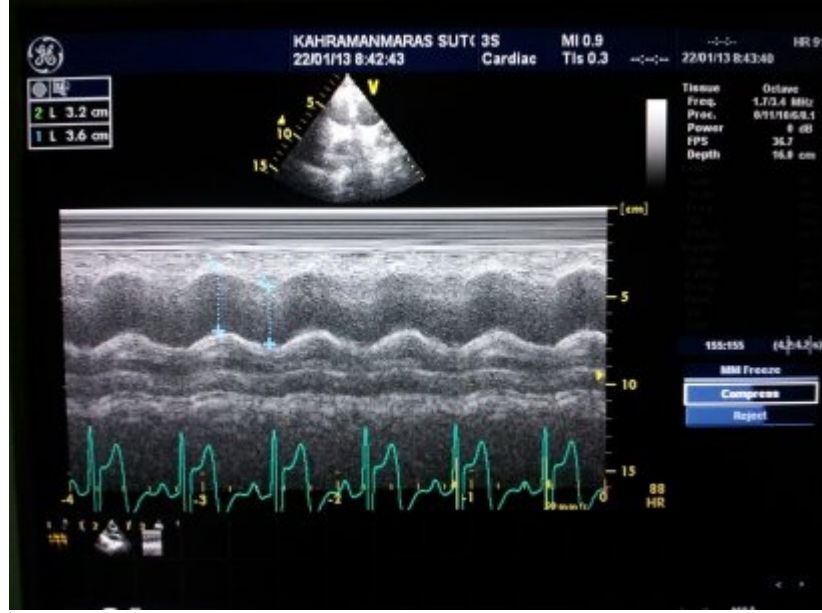
3.5. Aortik Stiffness Parametrelerinin Hesaplanması

Aort elastisite parametreleri olarak; aortik 'strain', 'distensibilite' alındı. Bu parametrelerin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı.

Aortik Strain (%) = (sistolik çap-diyastolik çap)*100/diyastolik ap

Distensibilite (cm²/dyn/10³) = 2(aortik strain)/(sistolik basınc-diyastolik basınc)

Beta Sertlik Indeksi = ln(Sistolik basınc/Diyastolik basınc)/Aortik strain



Şekil 4: Transtorasik ekokardiyografik yaklaşımla aort elastisitesinin ölçülmesi.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılması için 'one-way ANOVA'testi kullanıldı. İstatistiksel analizler yapılırken p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Sigara, Maraş otu ve Kontrol grubundan oluşan 30'ar kişilik 18-40 yaş arası hastalar alındı. Kontrol grubunda yaş ortalaması 28.96 ± 2.1 , sigara grubunda yaş ortalaması 28.5 ± 1.8 ve Maraş otu grubunda yaş ortalaması 31.6 ± 2.2 idi. Tablo 2'de çalışmaya alınan grupların demografik ve klinik parametreleri özetlenmektedir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan grupların demografik ve klinik parametreleri

	Grup 1 (Kontrol) n=30	Grup 2 (Sigara) n=30	Grup 3 (Maraş otu) n=30	P
Yaş (yıl)	28,9 ±2,1	28,5 ±1,8	31,6 ±2,2	>0,05
Vki (kg/m ²)	25,4 ±1,4	23,6 ±1,2	25,3 ±1,4	>0,05
Kullanım Süresi (yıl)		9,40 ± 3,97	10,6 ± 6,25	>0,05
Glukoz (mg/dl)	92,6 ±6,7	92 ±4,7	94,5 ±4,3	>0,05
Kre	0,96 ±0,055	0,97 ±0,052	0,91 ±0,055	>0,05
T.Kol (mg/dl)	180,4 ±15,6	180,7 ±20,01	169,3 ±13,2	>0,05
LDL (mg/dl)	119,2 ±23,4	108,99 ±18,3	95,83 ±12,2	>0,05
HDL (mg/dl)	42,8 ±2,8	43,15 ±4,9	40,33 ±3,4	>0,05
TG (mg/dl)	170,66 ±36,52	169,32 ±43,55	151,83 ±43,09	>0,05
Sistolik KB(mm/Hg)	112 ±3,5	114 ±3,2	114,83 ±3,9	>0,05
DiyastolikKB(mm/Hg)	74 ±2,3	74,33 ±2,4	74 ±2,7	>0,05
Nabız Basıncı (mm/Hg)	86,5 ±2,5	86,65 ±2,6	87,2 ±2,7	>0,05

SKB=Sistolik Kan Basıncı, DKB=Diyastolik Kan Basıncı, Kre=Kreatinin,
Glu=Glukoz, VKİ=Vücut Kitle İndeksi, TG: trigliserit

Tablo-2'e bakıldığında kontrol grubu, sigara grubu ve Maraş otu grubu arasında yaş, vücut kitle indeksi, sigara ve Maraş otu kullanım süresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Biyokimyasal değerler olarak açlık glu, kre, total kolesterol, LDL, HDL ve TG bakımından 3 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo-3’de grupların ekokardiyografik parametreleri ve karşılaştırmaları özetlenmektedir. Gruplar arasında aort sistolik ve diyastolik çaplar bakımından istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. Aortik strain Maraş otu grubunda beklediğimiz üzere kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca Maraş otu kullanan grupta aortik strain değeri sigara kullanan gruba göre daha düşük olduğu bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 3. Grupların ekokardiyografik parametreleri ve karşılaştırmaları

	Grup 1 (kontrol) n=30	Grup 2 (sigara) N=30	Grup3 (Maraş otu) n=30	P değeri
A.Sistolik Çap (cm)	2,99 ± 0,092	2,97 ± 0,105	2,95 ± 0,097	>0,05
A.Diyastolik Çap (cm)	2,52 ± 0,084	2,52 ± 0,099	2,533 ± 0,094	>0,05
Aortik Strain (%)	18,48 ± 2,02	17,75 ± 1,93	17,61 ± 2,22	>0,05
Aortik Distensibilite (cm ² /dyn/10 ³)	9,9 ± 1,12	9,14 ± 0,96	9,03 ± 1,12	>0,05
BSİ	2,37 ± 0,71	2,59 ± 0,88	2,72 ± 1,07	>0,05

BSİ: Beta Sertlik İndeksi

Benzer şekilde Aortik distensibilite beklediğimiz gibi sigara ve Maraş otu grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aortik distensibilite en düşük, Maraş otu kullanan grupta saptandı. BSİ (beta sertlik indeksi) kontrol grubuna göre sigara ve Maraş otu kullanan grupta daha yüksek ölçüldü. Ancak bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada, dumansız bir tütün olan Maraş otu ve sigaranın 40 yaş altı sağlıklı erkeklerde aort elastikiyeti üzerindeki etkileri transtorasik ekokardiyografi kullanılarak noninvazif olarak değerlendirilmiş; hem sigara hem de Maraş otunun aort kompliyansını azaltma eğilimi göstermesine rağmen, aort elastikiyetini anlamlı oranda etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

Sigaranın en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Sigara kullanımının aterosklerotik olayları kötüleştiren ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi artıran fizyolojik, patolojik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu gösteren birçok dökümente edilmiş kanıt mevcuttur (12-13).

Sigara, kanda serbest radikallerin artışına bağlı olarak, aterosklerozun başlangıç evresi olarak kabul edilen endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (1,3,16). Endotelyal disfonksiyon gelişiminde ayrıca endotelden salgılanan NO yıkımının artması ve prostosiklin salınımının azalması da önemli rol oynar (24). Sigarada bulunan nikotin, sempatik sinir sistemini aktive ederek kalp hızında, periferik dirençte, kan basıncında ve kardiyak debide artışa neden olmaktadır (14-20). Ayrıca sempatik sinir sisteminin nikotin ile uyarılması plazma serbest yağ asitleri ve düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) artışı ile sonuçlanır (28). İlaveten kolesterol ve trigliserit metabolizmasında önemli bir faktör olan lipoprotein lipazı etkileyerek lipoprotein metabolizmasında indirekt bir etki oluşturur, ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini düşürerek bu lipoprotein anti-aterojenik etkinliğini azaltır (18,29). Bu etkilerle birlikte sigara kullanımı endotel hücre hasarını artırır ve vasküler tamir mekanizmasını bozar.

Dumansız tütün çoğunlukla erkekler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar dumansız tütün kullanımının gençler arasında yaygınlaştığını, on beş yaş ve altı dumansız tütün kullanımının %20'lere kadar artmış olduğunu göstermektedir (32). Yurdumuzda ise; Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde özellikle Kahramanmaraş, Gaziantep ve Adıyaman illerinde *Nicotiana rustica* L.(deli tütün) bitkisinden elde edilen dumansız tütün formu olan Maraş otu yaygın olarak kullanılmaktadır (32). Maraş otunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, Maraş otunun sigaraya benzer şekilde kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (34,35).

Aortun en önemli fizyolojik görevlerinden biri kalbin pompaladığı kanı periferik dolaşıma iletmektir ve bu noktada aortun elastik özellikleri önemli rol oynar. Aortik stiffness, aort duvarının kompliyansındaki azalma olarak tanımlanır ve kardiyovasküler ve total mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür. Ayrıca aterosklerozun erken belirlenmesinde önemli bir araç olup KAH, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve inme gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir. Bu yüzden son zamanlarda aortik stiffness'teki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (86,87).

Aort elastikiyetinin değerlendirilmesinde invazif yöntemlerin yerine ekokardiyografi veya MRI gibi noninvazif yöntemlerin güvenle kullanılabilmesi bildirilmiştir (43,44). Tanstörasik ekokardiyografi kolay ulaşılabilir, maliyeti düşük, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeniyle aort distensibilitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle yapılan birçok çalışma sonucunda prediyabet, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve kokain kullanımı gibi durumların aortun elastik özelliklerini etkilediği ortaya çıkarılmıştır (69, 70, 91, 93, 99, 100).

Sigaranın aort elastikiyeti üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunların birçoğunda kronik sigara kullanımının aortun elastikiyetini azalttığı, aortik stiffness'ı artırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonucunda, sigara kullanan grupta aort elastikiyetini gösteren parametrelerden aortik strain (AS) hafif azalmış, aortik distensibilite (AD) hafif azalmış, ve beta sertlik indeksi (BSİ) ise hafif artmış olmasına rağmen sigara içmeyen gruptan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Bu noktada, çalışmamızın sonuçları önceki çalışmaların birçoğu ile çelişmektedir. Kardeşoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik sigara içiminin aortik elastikiyet parametreleri üzerine etkisi araştırılmış, AS ve AD sigara içenler grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur (100). Benzer şekilde, Stefanadias ve ark., Sassalos K ve ark., ve Erturk ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, sigaranın hem akut hem de kronik süreçte aort distensibilitesini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (70, 73, 99). Yine son yıllarda Malayeri ve ark. tarafından yapılan, 45-64 yaş arası 6814 erişkinin alındığı MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasında, aort duvar kalınlığı ve aort distensibilitesinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ileri yaş, kan basıncı

ve sigara kullanımının artmış aort duvar kalınlığı ve azalmış aort elastikiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Diğer yandan literatürde bizim çalışma sonuçları ile paralellik gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kupari M ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerde aortik stiffnes'in ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmada kan basıncı, LDL/HDL kolesterol oranı, serum insulin düzeyi, ve tuz alımı aortik stiffness'in potansiyel prediktörleri olarak bulunurken, aortik stiffness'in vücut kitle indeksi, sigara ve alkol tüketimi ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (102). Yazarlar bu durumu, sigara ve obezitenin periferik arterlerin distensibilitesini azaltabildiği, ancak arter duvarı bileşenlerinin (elastin, kolajen, düz kas) aorttan perifere doğru değiştiği ve elastikiyetin tüm arter trasesi boyunca aynı olmayacağı şeklinde açıklamışlardır.

Çalışmamızda ayrıca, sigara içenlerde sigara içim süresi ile aort distensibilitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuca benzer şekilde Konstantinos S ve ark. ve Price JF ve ark. yaptığı çalışmalarda, aort distensibilitesinin sigara kullanım süresi ile ilişkili olmadığı ve sigaranın arter üzerinde etkilerinin doz bağımlı olmadığını bildirmişlerdir (75, 103).

Dumansız bir tütün çeşidi olan Maraş otu, içeriğindeki yüksek oranda nikotin nedeniyle kardiyovasküler sistem üzerinde sigaraya benzer zararlı etkilere sahiptir. Sigaranın aort elastikiyeti üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, Maraş otunun aort elastikiyeti üzerine etkileri bilinmemektedir. Bizim çalışmamız bu konuyu araştıran ilk çalışmadır. Biz çalışmamızda Maraş otunun aort elastikiyeti üzerine olan etkisini sigara içen ve içmeyen bireylerle karşılaştırmalı olarak araştırdık. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre aortik strain ve distensibilitenin en düşük Maraş otu kullanan grupta olduğu ve sigaranın da kontrol grubuna göre hafif düşük olduğu gözlemlendi. Beta sertlik indeksine bakıldığında en yüksek Maraş otu kullanan grupta olduğu ve kontrol grubuna göre sigara kullanan grupta hafif yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak gruplar arasında farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir başka deyişle, biz bu çalışmada sigara kullanan, Maraş otu kullanan veya bunların hiçbirini kullanmayan bireylerin aort elastikiyetleri arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Literatürde Maraş otu gibi dumansız tütünlerin aort elastikiyeti üzerine etkisi ile ilgili çalışma olmadığında elde ettiğimiz verileri kıyaslayamıyoruz. Ancak başka bir keyif verici madde olan kokain ile yapılan bir çalışmada kokain kullanan grupta aortik strain ve distensibilitenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir. Bu

neticede sigaradakine benzer olarak sempatik aktive artışının neden olduğu, vazokonstriksiyon cevabı, kokainin neden olduğu hipertansiyona bağlı aterosklerotik süreçte hızlanma ve aort duvarında mukopolisakkarid birikiminin etkili olduğu düşünülmektedir (74). Son zamanlarda Güven ve ark. yaptığı bir çalışmada, Maraş otunun ve sigaranın NO (nitrik oksit) seviyesi ve kardiyovasküler risk parametreleri üzerine olan etkileri karşılaştırılmış, NO'nun Maraş otu ve sigara kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düştüğü gözlenmiştir. Maraş otu ve sigara grubu kendi arasında karşılaştırıldığında NO düzeyleri benzer bulunmuştur (35). NO düzeylerinin azalması endotelial disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla Maraş otunun da aortik stiffnes üzerinde etkisi olabileceği bir gerçektir.

Çalışmamızın hem Maraş otu hem de sigara grubundan elde ettiğimiz sonuçlar, daha önce sigara ile yapılan birçok çalışmanın sonucu ile çelişmektedir. Bunun birkaç nedeni olabilir. Öncelikle, çalışmaya alınan birey sayısı farkı ortaya çıkarmak için yeterli olmayabilir. Çalışılan birey sayısının artırılması farklı sonuçlar ortaya çıkarabilir. Ayrıca çalışma grubumuz genç erişkinlerden oluşmuş olup yaş ortalaması 29.7'dir. Genç bireylerde sigara ve Maraş otunun aort elastikiyeti üzerindeki olumsuz etkileri henüz tespit edilebilir düzeyde olmayabilir. Çalışmamızda sigara ve Maraş otunun kullanım miktarını sorgulamamış olmamız da testin anlamlı çıkmamasında rol oynayabilir. Çünkü sigaranın etkilerinin doz bağımlı olduğu ve günde 25 veya daha fazla sigara içen kişilerde mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (15). Maraş otunun günlük kullanım miktarları, bir defada ağza uygulanan ot miktarı bireysel olarak değişmekte ve sigara gibi standardize edilememektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada sigara ve Maraş otunun 40 yaş altı sağlıklı bireylerde aort elastikiyeti üzerinde belirgin bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. Pryor, W.A, Stone K, Latha MS, Vijayammal PL, Kurup PA. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite. *Ann. NYAc.Sci* 1996; 686: 12-27.
2. Witztam J.I, Moore M, Falsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet Pres* 1994;344:793-95.
3. Lakier J.B.Smoking and cardiovascular disease. *Am. J.Med.*1992; 93(1A):8-12.
4. Deanfield J.E, Shea, M.J, Wilson R.A, Harlock P, Landsheere C.M. and Selwyn A.P. Direct effects of smoking on the heart: Silent ischemic disturbances of coronary flow. *Am J Cardiol* 1986;57:1005-09.
5. Gür M.Genel Tütüncülük Ders Notları. İstanbul Üniversitesi Tütün Ekspertleri Yüksek Okulu Yayınları, 1979:2-5.
6. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J Am Coll Cardiol* 20;38:1633-8.
7. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 2003;Vol 88, Lyon, France.
8. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate. *Ann NY Acad Sci* 1993;686:12-28.
9. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
10. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P .Heart Disease 6 th ed.Philadelphia:WB Saunders. 2001;1010-40.
11. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:29-32.
12. Carstensen Jm, Perhagen G, Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking:16 years observation of 25,000 Swedish men. *J Epidemiol Commun Health* 1987;41:16-72.
13. US Department of Education and Welfare: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Cardiovascular Disease. Rocville, MD,

U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Office of Smoking and Health. DHHS 1983, Publication No(PHS 84-50204).

14. Milikan R, Logothetis C. Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost United States. 1990.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:645-9.

15. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors. *BMJ* 1976;2:1525-36.

16. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull O, Thomas J, Robinson JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.

17. Krupski WC. The peripheral vascular consequences of smoking. *Ann Vasc Surg* 1991;5:291-304.

18. US Department of Health, education, and Welfare: The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No (CDC) 1990;90-8416.

19. Blankenhorn DH, Nesim SA, Johnson RI, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects to combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-40.

20. Allred EN, Bleeker ER, Chaitman BR, Dahms T.E, Gottlieb S.O, Hackney JD. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989;321:1426-32.

21. Klein LW, Knopp R.H, Zhu X, Bonet B. Cigarette smoking, atherosclerosis and the coronary hemodynamic response. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:972-97.

22. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General Rockville, Md: Department of Health and Human Services. 1990. (DHHS publication no(CDC) 90-8416).

23. Folts JD, Gering SA, Laibly SW, Bertha B.G, Bonebrake F.C, Keller J.W. Effect of cigarette smoke and nicotine on platelets and experimental coronary artery thrombosis. In Diana J (ed): *Tobacco Smoking and Atherosclerosis: Pathogenesis and Cellular Mechanisms*. New York, Plenum Publishing 1990;339-58.

24. Nowak J, Murray JJ, Oates JA, BiochFitzerald GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987;76:6-14.
25. Benowitz L: Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction *N.Engl J Med* 1988;319:1318-30.
26. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function *Am Heart J* 1988;115:267-71.
27. Belch JJF, McArdle BM, Burns F, Stanford W. The effects of acute smoking on platelet behavior, fibrinolysis and hemorrheology in habitual smokers. *Thromb Haemost* 1984;51:6-8.
28. Bizi A, Tacconi MT, Medea A, Garattini S. Some aspects of the effect of nicotine on plasma FFA and tissue triglyserides. *Pharmacology* 1972;7:216-24.
29. Hegarty KM, Turgius LE, Mulligan JJ. Effect of cigarette on high density lipoprotein phospholipids. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;104:212-9.
30. Barrett-Connor E, Tee KhawK, Reaven G, Tsao P.S. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 1989;111:783-7.
31. Glantz S, Parmley W, Taylor A, Johnson D, Kazemi H. Passive smoking and herth disease. *Circulation* 1991;83:1-12.
32. Erenmemişoğlu ve arkadaşları. The Use of a Smokeless in Our Country 'Maras Powder'. *Doga-Turkish Journal of Medical Science* 1992;16:567-76.
33. Erenmemişoğlu ve arkadaşları. Turkish Smokeless Tobacco 'Maras powder'. *Preventive Medicine* 1999;28:616-7.
34. Güven A, Köksal N, Büyükmeşe A, Çetinkaya A, Sökmen G, Aksu E. Effects of Using a Different Kind of Smokeless Tobacco on Cardiac Parameters 'Maras powder'. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3:230-5.
35. Güven A, Tolun F. Effects of smokeless tobacco 'Maraş powder' use on Nitric Oxide and cardiovascular risk parameters. *J Medical Sciences* 2012; 9(9):786-92.
36. Schoen FJ, Cotran RS. Blood Vessels. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *ROBBINS BASIC PATHOLOGY*, 7. Edition. Philadelphia Elsevier. 2003:326-360.
37. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanisms for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289-95.

38. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
39. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamontopoulos L, Michaelidos A. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:390-6.
40. Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997;96:4254-60.
41. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88:980-6.
42. Asmar R, Benetos A, Topouchian JP, Laurent P, Pannier B, Brisac AM. Assessment of arterial distensibility by automatic wave velocity measurement. *Hypertension* 1995;26:85-90.
43. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproductibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity. *J Biomed Eng* 1993;15:221-8.
44. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennigs G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13:1040-5.
45. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990-6.
46. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen 1 lattice. *Diabetologia* 2001;44:433-6.
47. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stem DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:228-37.

48. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes. The RAGE connection *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:430-36.
49. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Savletti A, Bernini G, Magagna A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38:274-9.
50. Giannattasio C, Mngoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancina G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124:249-60.
51. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG, Edward G. Arterial aging :is it an immutable cardiovascular risk factor?. *Hypertension* 2005;46:454-62.
52. Schachinger V, Britten MB, Zeiher Am, Minner SJ. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
53. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, McEniery C.M, Cockcroft J.R, Wilkinson B.C. Reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.
54. Duprez DA, Somagunderam P.E, Hoke L, Florea N, Cohn J.N, Sigurdsson G. Relationship between CRP and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-9.
55. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: A set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
56. Brentaupt-Grögler K, Belz G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie* 1999;47:604-13.
57. 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.
58. Brentaupt-Grögler K, Belz G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie* 1999;47:604-13.
59. Leith ME, Hermiller JB, Magorien RD, Unverferth DV, Leiver CV. The effect of age on central and regional hemodynamics. *Geontology* 1984;30:40-46.
60. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278-92.

61. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, Jamerson A, Weder B, Schark R. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992;1:27-34.
62. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, Jennigs G.L. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:350-6.
63. 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.
64. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Viochopoulos C, Tsiomis E, Dernellis J, Toutouzas K. Aortic structure and function in arterial hypertension. *Lancet* 1996;25;347:1422-3.
65. Taguet A, Bonithan-Koop C, Simon A, Levenson J, Scarabin Y, Malmejac A. Relation of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993;9:298-306.
66. Sayın M, Aydın M, Doğan S, Karabag T, Çetiner A, Aktop Z. Aortic elastic properties. Effect of carvedilol versus nebivolol. *Herz* 2012; D01 10. 1007/s00059-012.
67. Erdodogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Baycan S, Ciftci O. The influence of circadian blood pressure changes on aortic distensibility and left ventricular diastolic function in hypertensive individuals. *The Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22:157-65.
68. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Benetos A, Gautier S, Ricard S. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992;9:114-19.
69. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:98-103.
70. Dart AM, Qi WL. Determinants of arterial stiffness in Chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995;117:263-72.
71. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, Yamazaki K, Taki H, Yano S. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988;73:157-60.
72. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, Van Bortel L.M, Arnold P.G, Mirian J.F. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-6.

73. Stefanadis C, Tsiamis E, Ulahopoulos C, Viachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997;95:31-8.
74. Bigi M, Aslani A and Mehrpour M. Effect of chronic cocaine abuse on the elastic properties o aorta. *Echocardiography* 2008;25:308-11.
75. Sassalos K, Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Gialernios T, Aznaouridis K, Stefanidis C. The acute and chronic effect of cigarette smoking on the elastic properties of the ascending aorta in healthy male subjects. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:263-68
76. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healtley adults. *Circulation* 1993;44:1456-62.
77. Farar Adj, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991;83:1754-63.
78. Hasegawa M, Nao K, Kinoshita Y. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology* 1997;88:147-51.
79. Lehmann ED, Watts GF, Langgrodr B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992;83:717-21.
80. Aolio AP, Deng FQ, Cheng HM, Chen CH, Shih YT, Sun YJ. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparation between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71:202-10.
81. Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N, Wasaki T, Tokisawa I, Aoyagi S. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;71:202-10.
82. Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF, Weber M.A. Depence of arterial compliance on circulation neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1340-44.
83. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-4.

84. 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 Cardivasc Risk*. 1996;3:495-500.
85. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995;89:247-53.
86. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F. Aortic and large artery compliance in end–stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137-42.
87. 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
88. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Lusher T.F, Thuillez C. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995;26:327-31.
89. Fredman DS, Grunchow HW, Bamrah HS, Anderson AJ, Barboriak JJ. Diabetes mellitus and arteriographically–documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988;41:659-68.
90. Monnier VM, Wishvhanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen –linked fluorescence. *N Eng J Med* 1986;314:403-8.
91. Eren M, Görgülü S, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes or both. *Heart* 2004;90:37-43.
92. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom A.R. Non insülin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insülin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995;91:432-43.
93. Dogan M, Aktop Z, Aydın M, Karabağ T, Atmaca H, Bilici M. Effects of impaired fasting glucose on aortic elasticity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:424-7.
94. Karakaş M. Tip 2 diyabetik hastalarda sıkı glisemik ve kontrolün aortik sertlik üzerine etkisi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.*
95. Vihert AM. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in coronary heart disease . *Bull Worth Health Organ* 1976;53:585-96.

96. 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.
97. 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.
98. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, Benjamin EJ, Chen MH, Vasen RS. Heritability and a genomewide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection and mean arterial pressure. The Framingham Hearth Study. *Circulation* 2005;112:194-9
99. Levent E, Ozyurek AR, Ulger Z. Evaluation of aortic stiffness in tobacco-smoking adolescents. *J Adolesc Health* 2004;34(4):339-43.
100. Kardeşoğlu E, Aparcı M, Uz Ö, Özmen B, Cebeci T, Çelik A. Kronik sigara içiminin aortik elastikiyet üzerine etkisi. *Kor Hek* 2008;7(2):147-52.
101. Malayeri AA, Natori S, Bahrami H, Bertoni AG, Kronmal R, Lima J, Bluemke DA. Relation of aortic wall thickness and distensibility to cardiovascular risk factors (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)). *Am J Cardiol* 2008;102:491-6
102. Kupari M, Hekali P, Keto P, Poutanen VP, Tikkanen MJ, Standertskjöld-Nordenstam CG. Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arterioscler Thromb* 1994;14:386-94
103. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Edinburgh Artery Study. Eur Hearth J* 1999; 20:344-53.