

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TORAKAL VE ABDOMİNAL AORT ANEVİZMALARINDA
ARTERYAL STİFNES İNCELEMESİ

INVESTIGATION OF ARTERIAL STIFFNESS IN
THORACIC AND ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS

DR. ZEYNEP KAZAZ
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR. İSMET DURMUŞ

TRABZON 2010

İÇİNDEKİLER

Önsöz	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Birinci Bölüm: Ateroskleroz	6
2.1.1. Tanım ve Patogenez	6
2.1.2. Aterogenezde Rol Alan Hücreler	7
2.1.3. Aterogenezde Rol Alan Maddeler	9
2.1.4. Aterosklerozun Histopatolojisi	11
2.2. İkinci Bölüm: Aort Anevrizmaları	12
2.2.1. Torakal Aort Anevrizmaları	13
2.2.2. Abdominal Aort Anevrizmaları	18
2.3. Üçüncü Bölüm: Arteryal Stifnes	23
2.3.1. Arteryal Stifnesin Mekanizmaları	23
2.3.2. Arteryal Stifnesin Temel Prensibleri	25
2.3.3. Arteryal Stifnes Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri	27
2.3.4. Refleksiyon Dalgalarının Noninvaziv Değerlendirilmesi	29
2.3.5. Santral Nabız Basıncı, AIx ve Arteryal Stifnes	30
2.3.6. Sphygmocor Cihazı İle Arteryal Stifnesin Değerlendirilmesi	30
2.3.7. Santral Dalganın Analizi	31
2.3.8. Arteryal Stifnesi Etkileyen Parametreler	32
2.3.9. Arteryal Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi	33

3. MATERYAL ve METOD	35
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu	35
3.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Aort Anevrizması	36
3.3. Arteryal Stifnes Ölçümü	36
3.3.1. Kan basıncı ölçümü	36
3.3.2. Nabız dalgası analizi	36
3.3.3. Nabız Dalgası Hızının (PWV) Ölçümü	37
3.4. Kan Lipid Değerlerinin Elde Edilmesi	38
3.5. İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. ÖZET	47
8. SUMMARY	48
9. KAYNAKLAR	49

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, hoşgörüsü, insanlığı ve hekimliğiyle bana örnek olan **Yrd.Doç.Dr.İsmet DURMUŞ** hocama,

Yetişmemde emeği geçen ihtisas hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan başta Ana Bilimdalı başkanımız **Prof.Dr. Merih KUTLU** olmak üzere, **Prof.Dr. Mustafa GÖKÇE**, **Doç.Dr. Cihan ÖREM**, **Doç.Dr. Şahin KAPLAN** ve **Doç.Dr.Ömer GEDİKLİ** hocalarıma,

Kendisini tanımaktan onur duyduğum, bilgisi ve hekimliği ile kendime örnek aldığım **Prof.Dr. Şükrü ÇELİK** hocama,

Asistanlık hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen ve her anıyla mükemmel 5 yıl geçirmeme vesile olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen Kalp-Damar Cerrahisi bölümündeki asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgilerini ve yardımlarını esirgemeyen aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Zeynep KAZAZ

2010-TRABZON

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde görülen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri halen kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıkların başında da aterosklerotik hastalık grubu gelmektedir. Arterlerde görülen patolojik değişiklerin başlangıcı ve ilerlemesiyle ilgili araştırmalar hızla devam etmektedir. Büyük arterlerin noninvaziv olarak değerlendirilmesi, elastik ve anatomik özellikleri ile ilgili bilgilerin çoğalması bu konuya ışık tutacak bilgiler sağlayacaktır (1).

Aterosklerotik lezyonların prevalansının en yüksek olduğu bölgeler; abdominal aorta, koroner arterler, femoro-popliteal arterler, internal karotis arterler ve vertebrobasiler arterlerdir. İnternal mammariyal arter ve radyal arter gibi bazı arterler nadiren veya hiçbir zaman aterosklerozdan etkilenmezler (1).

Abdominal aorta, sistemik aterosklerozun hedefi ve en ağır hacimle plak formasyonunun görüldüğü bölgedir. Aterosklerotik anevrizmal hastalığın en sık görüldüğü bölge infrarenal abdominal aortadır. Abdominal aortik anevrizma ile birlikte polikistik böbrek hastalığı ve kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi hastalıkların görülmesi, matriks dejenerasyonunun ortak bir özellik olduğuna işaret eder. Koroner arterlerde, aterosklerotik plak gelişimine rağmen medianın laminasyonlu yapısı korunurken, abdominal aortada mediada tama yakın harabiyet ve internal elastik laminada kollajen ve elastin kaybı vardır. Media harabiyetinden, inflamatuvar aterosklerotik uyarıya yanıt olarak ortaya çıkan, daha yüksek matriks metalloproteinaz aktivitesinin sorumlu olduğundan şüphe edilmektedir. Altmışlı yılların sonlarında Wolinsky ve Glagov, insanlarda abdominal aortanın en dış bölgelerinde vasa vasorumların olmadığını gözlemlemişler ve bu durumun, abdominal aortanın aterogeneze karşı özellikle hassas olmasının nedenlerinden bir tanesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Torakal aort anevrizmaları, abdominal aort anevrizmalarından çok daha nadirdir. Tutulan aort segmentine göre sınıflandırılırlar. Modern serilerde en sık çıkan aort anevrizmaları görülür. Çıkan aort anevrizmaları en sık kistik mediyal dejenerasyondan gelişirken, aterosklerotik anevrizmalar nadir olarak ortaya çıkar ve mevcut olduklarında diffüz aort aterosklerozu ile beraber olma eğilimindedirler. İnen aorttaki anevrizmaların ise önde gelen nedeni aterosklerozdur.

Arteryal stifnes, aterosklerozun bir göstergesi olup özellikle büyük arterlerin duvarında kalınlaşma ve elastisitelerinin kaybolması sonucu meydana gelmektedir. Arteryal stifneste artmaya bağlı olarak sistolik ve nabız basıncı artarken diyastolik kan basıncı azalmaktadır. Artmış sistolik basınç SV hipertrofisine ve kalbin oksijen ihtiyacında artmaya neden olurken azalmış diyastolik basınç koroner akımın bozulmasına ve iskemiye neden olur. Yaş ve kan basıncı arteryal stifnesi artıran iki büyük etkidir. Arteryal stifnesin moleküler belirleyicileri ekstraselüler matriksin fibrotik komponentleri ile ilişkilidir (elastin, kollajen, fibronektin). Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi süreklilik gösteren hastalıklarda arteryal stifnes yüksekliği tespit edilmiştir (2–4).

Arteryal stifnes artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (5). Arteryal stifnese zemin hazırlayan hücresel ve yapısal özellikler arteryal damarın aterosklerozunu hızlandırırsa da ateroskleroz ile arteryal stifnes arasındaki ilişkinin araştırılmasına devam edilmektedir (6). Bugün için, arteryal stifnes ve dalga refleksiyonun santral basınçları artırdığı, stroke ve miyokart infarktüsü gibi kardiyovasküler olaylara neden olduğu iyi bilinmektedir.

Çalışmamızda torakal ve abdominal aort anevrizmaları ile arteryal stifnes arasındaki ilişkiyi inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Birinci Bölüm: Ateroskleroz

2.1.1 Tanım ve Patogenez

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteryel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir.

Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteryel yapıları tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır. Tüm dünyada başta gelen morbidite ve mortalite sebebidir (7-13).

Ateroskleroz gelişimindeki temel bağımsız risk faktörleri arasında yükselmiş plazma total kolesterolü (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDLc), sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, ileri yaş, düşük plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDLc) ve ailede prematür koroner arter hastalığı öyküsünün olması vardır.

Aterosklerozun patogenezinde; uzun yıllar boyunca risk faktörlerine kümülatif olarak maruz kalma sonucunda bir hasar-tamir döngüsü veya döngü serilerinin ortaya çıktığı ve bunun sonucunda akut koroner sendromlar, angina, intermitan kladikasyo, akut arteryel oklüzyon, iskemik inme, aort anevrizması ve aort rüptürü gibi klinik olayların meydana geldiği gösterilmiştir.

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşarak esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterleri (aorta, karotis ve iliyak arterler), büyük ve orta büyüklükte musküler arterleri (koroner ve popliteal arterler) etkilediği gibi, nadiren daha küçük arterleri de etkileyebilir (14).

2.1.2 Aterogenezde Rol Alan Hücreler

Endotel hücreleri: Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albüminin daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Endotel zedelendiğinde, bu engel özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, ateroskleroz gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar (oksidasyon vs.) olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (15). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDLc' nin oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır.

Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı prostasiklin (PGI₂) ile nitrik okside (NO) bağlı olarak trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey oluşturur. PGI₂ kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. NO, güçlü anti-agregan ve anti-inflamatuvar özelliğe sahiptir.

Ateroskleroza kolaylaştırdığı bilinen hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içilmesi ya da süperoksit düzeyinin artışı gibi durumlarda, endotelde NO yapımının azaldığı ya da yıkımının arttığı gösterilmiştir.

Düz kas hücreleri: Normal arter duvarının media tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın oluşumu sırasında mediadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alırlar. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi, ilerlemiş lezyonun göstergesi olarak kabul edilir (16).

Düz kas hücrelerindeki proliferasyon trombosit kaynaklı büyüme faktörüne (PDGF) cevaben ortaya çıkar. Epidermal büyüme faktörü (EGF), temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) düz kas hücre proliferasyonunda rol oynayan diğer mediyatörlerdir (17).

Düz kas hücreleri ayrıca, makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak “köpük hücreleri”ni (foam cells) oluştururlar.

Makrofajlar: Bebeklik çağından başlayarak endotel altı dokularda görülmeye başlarlar. En yoğun buldukları yerler, kan akımına uyum sağlamak için kalınlaşmış intima tabakasının olduğu kesimlerdir. Bu evrede makrofajlar genellikle lipid damlacıkları içermemekle birlikte, kan kolesterol düzeyi çok yüksek kişilerde genç yaşlardan başlayarak köpük hücrelerine dönüşebilirler (18).

Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Her inflamatuvar olayda olduğu gibi aterosklerotik plakta da yoğunlukla bulunurlar. Monositi kandan intimaya çeken güç, okside LDLc partiküllerinin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlar arasında en iyi bilineni makrofaj kemotaktik proteini-1(MCP-1)' dir (19). MCP-1, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)' ün etkisiyle makrofaja dönüşür. M-CSF de, yine okside LDLc'nin etkisiyle endotel hücrelerinden salınır. Makrofajlar birkez lezyona yerleştikten sonra kendileri de pek çok biyolojik madde salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücrelerini, fibroblastların çoğalmasını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar.

Köpük hücrelerini oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDLc partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülünün üzerindeki apoB proteini, “scavenger” (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekle dönüşürler. Makrofajlar bu reseptörleri aracılığı ile okside LDLc' yi fagosite edip parçalarlar. Oluşan kolesterol bileşikleri kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Böylelikle lipid damlacıkları ile dolan makrofajlar “köpük hücreleri”ne dönüşür.

Aterosklerotik plaktaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Ancak etkinleşmiş makrofajlarda apoptozis (programlanmış hücre ölümü) sık görülür. Ölen hücrenin içeriği plağın çekirdeğine katılır ve böylelikle plağın büyümesine katkıda bulunur (20).

Trombositler: Endotel hasarının geliştiği bölümlerde irreversibl adezyonda görev yapar. ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotonin trombositleri uyaran önemli agonistlerdir. Aktive plateletlerden açığa çıkan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktik özelliğe sahiptir. Ayrıca trombositler serotonin ve tromboksan A2 (TxA2) gibi vozoaktif maddeleri salgılayarak aterosklerotik

lezyonların başlangıcında önemli rol oynar ve yağlı çizgilerde lipid kaynağı olarak görev yaparlar (21–23).

T-Lenfositler: Aterosklerotik lezyonlarda hem CD 4+ hem de CD 8+ hücrelerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sistemine, hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerinde rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, okside LDLc'nin temel antijenik yapılardan biri olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya konmuştur (24).

2.1.3 Aterogeneizde rol alan maddeler

Adezyon molekülleri : Normal endotel hücreleri, özellikle ürettikleri NO aracılığı ile, lökositlerin tutunmasına direnç gösterirler. Buna karşılık endotel fonksiyonlarının bozulması ile birlikte hücrelerinin yüzeyinde daha çok adezyon molekülleri belirmeye başlar (up-regülasyon). İmmünoglobulin üst ailesinden olan “**vasküler hücre adezyon molekülü-1**” (**VCAM-1**) ve “**hücreler arası adezyon molekülü-1**” (**ICAM-1**) gibi moleküller lökositlerin endotel hücrelerine daha kolay tutunmasına yol açarlar. İnsanda henüz kanıtlanamasa bile inflamasyon hücrelerinin (özellikle monosit ve T-lenfositlerin) endotele tutunup daha sonrada endotel bariyerini aşması aterosklerozu başlatan olaylardan biri olarak kabul edilmektedir. Endotel hücreleri dışında VCAM-1 ve ICAM-1'in düz kas hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Bunlar aracılığı ile lökositler ve düz kas hücrelerinin etkileşmesi sonucunda, düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu uyarılır (25).

TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerle hücre yüzeyindeki **selektinlerin** yoğunluğu artar. Bu olay, lökositlerin endotel hücrelerine tutunmasını ve oradan da subendotelyuma geçişini sağlar.

Sitokinler ve inflamasyon mediyatörleri: Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan adezyon moleküllerinin miktarının artırılmasında, gerekse aterom plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler endotel hücrelerinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Aterom plağında bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeker. MCP-1 okside LDLc yada başka

inflatuar bileşiklerin uyarısı ile endotel hücresi tarafından yapılır. İnsanda, MCP-1'in, aterosklerotik plaklarda, öbür damar kesimlerine göre çok daha yoğun olduğu gösterilmiştir (26). Lezyonlarda bulunan T-lenfositlerin salgıladığı interferon- δ 'nın (INF- δ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığı inanılmaktadır (27,28). IL-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek metalloproteinaz salgılamalarını uyarırlar. Bu maddenin akut koroner sendromların oluşumundaki yeri bilinmektedir (15,16).

İnflamasyon göstergeleri:

Aterosklerotik sürecin tüm evreleriyle ilişkisi bakımından en çok bilgiye sahip olunan molekül C-reaktif protein (CRP)' dir. Komplemanı bağlayıp etkinleştirmesi, hücre adezyon moleküllerinin ve doku faktörünün yapımını uyarması, LDLc'yi opsonize ederek endotel makrofajları tarafından fagosite edilmelerini sağlaması, arter duvarına monositlerin göçüşünü tetiklemesi ve monosit komotaktik protein-1'in üretimini artırması, CRP' nin aterosklerozda üstlendiği işlevlerdir (29-33). Yapılan bir çalışmada LDLc düzeyi düşük olsa bile, CRP düzeyi yüksek kişilerde, gelecekte damar olayları görülme riskinin yüksek olduğu ortaya konmuştur (34).

Büyüme faktörleri:

Platelet aracılı büyüme faktörü (PDGF): Güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarıcı güce sahiptir. Aynı zamanda kemotaktik etki de gösterir. Bu mitojen ile karşılaşan düz kas hücrelerinde, hem proliferasyon hem de bağ dokusu sentezi artar.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde proliferasyon yapar.

Dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β): Düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarır. Yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca bağ dokusu sentezini uyaran en güçlü ajandır.

2.1.4 Aterosklerozun Histopatolojisi

Yağlı çizgi, yaygın intima kalınlaşması ve fibröz plak diye üçe ayrılır (35).

Yağlı çizgi; 10 yaşındaki çocuklarda bile görülebilen ateroskleroz lezyonudur. Endotel altında birikmiş olan, içleri yağ damlacıkları ile dolu köpük hücrelerinden oluşur. Makroskopik incelemede kan akım yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür ve kan akımını etkilemezler.

Yaygın intima kalınlaşması; intimada bağ dokusu ile çevrelenmiş düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri öbür elemanlarıdır.

Fibröz plak; aterosklerozun karakteristik lezyonu ve en ileri biçimidir. Klinikte iskemik kökenli göğüs ağrısının nedeni fibröz plaktır. Makroskopik olarak beyaz renklidir. Lümene doğru büyür ve lümeni kritik düzeyde daraltır ise klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Mikroskopik olarak bu lezyonda büyük miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur.

Bu evrede mediyadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık (“fibrous cap”) oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümandeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeği birbirinden ayırmaktır. Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri ekstraselüler matriks yapma yeteneği olan onarıcı fenotiptedir. Bir plakta fibröz başlığı onarma yeteneği bir tek bu hücrede vardır (36,37). Fibröz başlıkta düz kas hücreleri yanında kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur (38). Fibröz başlığın hacminin bütün plağın hacmine oranı, oluşacak klinik durumları belirlemede en önde gelen etmendir (39). İnce fibröz başlığa ve lipid ve enflamatuar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Bu riskin plağın büyüklüğüne bağlı olmadığı düşünülmektedir (40).

2.2. İkinci bölüm: Aort Anevrizmaları

Anevrizma terimi Yunanlılarda ki “aneurysmos” kelimesinden alınmış olup herhangi bir damarın lokalize ya da diffüz, anormal dilatasyonudur. Herhangi bir arterin çapı, kendi normal çapının 1,5 katı ya da daha fazlasına ulaştığı zaman, dilate segment anevrizma olarak kabul edilir (41). Ektazi, arterin hafif dilatasyonu olup arter çapının kendi çapının 1,5 katından daha az genişlemesidir (42). Bununla birlikte bir arterin çapı hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu ile değişkenlik gösterebilir (43). Anevrizmalar, vücutta en sık aortada olmak üzere herhangi bir arter ya da vende oluşabilirler (44).

Histolojik olarak anevrizmalar gerçek ve yalancı anevrizmalar olarak ikiye ayrılırlar. Gerçek anevrizmalarda, anevrizma duvarı arterin her üç tabakasını da (intima, media, adventisya) içerir. Damar duvarı komponentlerinin yapısında nitelik ya da nicelik olarak değişim vardır. Gerçek anevrizmaların en sık nedenleri ateroskleroz ve kistik medial dejenerasyondur (42,44,45). Yalancı anevrizmalar (pseudoanevrizma) intravasküler boşlukla ilişkisi olan ekstrasvasküler hemotomlardır. Kanın intima tabakasındaki bir delikten lümen dışına çıkması sonucu oluşurlar. Yalancı anevrizma duvarı, arterin sadece dış tabakasından (adventisya) ya da trombüs ve periarteryel dokulardan oluşur (41,44,45,46).

Morfolojik olarak anevrizmalar sıklıkla makroskopik şekil ve büyüklüklerine göre sınıflandırılırlar. Berry anevrizmalar; küçük, sferik, çapları en fazla 1-1,5 cm'ye ulaşan anevrizmalar olup sıklıkla beyinde bulunurlar. Sakküler anevrizmalar, anevrizmatik değişikliğin damar duvarının sadece bir kısmını kapsadığı sferik konturlu anevrizmalardır. Fusiform anevrizma damarın tüm çevresinin progresif olarak genişlemesidir (44,45,46).

Aort anevrizmaları birincil olarak aorta duvarının dejeneratif değişiklikleri sonucu oluşurlar. Bu dejenerasyona neden olan temel faktörler aortayı fokal ya da diffüz olarak etkileyen yaş, ateroskleroz, hipertansiyon ve enfeksiyöz, inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklarıdır (47). Kendisine elastisite ve güç veren yapısal proteinlerin özel dizilimine sahip olan aorta duvarında, yukarıda belirtilen nedenlere bağlı olarak ekstrasellüler matriks proteinlerinin media tabakasındaki dizilimleri değişebilir ve “elastik lamella”nın bozulması ile aorta sistolik basınca karşı koyabilme özelliğini yitirebilir (43). Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla inen aorta ve abdominal aorta anevrizmaları ile birliktelik gösterirken, çıkan aorta

anevrizmaları medial nekroz olarak adlandırılan, aortanın media tabakasındaki dejenerasyonla birliktelik gösterir (47).

2.2.1. Torakal Aort Anevrizmaları:

Torakal anevrizmalar bir ya da daha fazla segmenti tutabilirler (aort kökü, çıkan aorta, arkus aorta, inen aorta). Torakal aort anevrizmalarının % 60'ı aort kökü ve çıkan aortayı, % 40'ı inen aortayı, % 10'u arkus aortayı tutar. Hastalığın etyolojisi, doğal seyri ve tedavisi tutulan segmente göre değişiklik gösterir (48).

Çıkan torakal aorta anevrizmalarının en sık nedeni kistik medial dejenerasyondur (48,49). Kistik medial dejenerasyon, elastik liflerde fragmantasyon ve dejenerasyon, düz kas hücreleri kaybı ve bazofilik boyanan maddenin interstisyel alanda birikimi ile karakterizedir. Sıklığı yaş ile beraber artar. Yüksek arteriyel tansiyon gibi durumlar oluşumunu hızlandırabilir (47,49). Medial dejenerasyon, aorta duvarını güçsüzleştirerek genişleme ve anevrizma oluşumuna neden olur. Bu çeşit anevrizma aorta kökünü etkilediğinde “anuloaortik ektazi” olarak isimlendirilir (44,48,49). Medial dejenerasyonun eşlik ettiği proksimal aorta anevrizmaları Turner sendromu, Noonan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, biküspid aortik valf gibi birçok hastalıkla birliktelik gösterebilir (47,50).

Bazı ailelerde, herhangi bir konnektif doku hastalığı olmadan, çıkan aorta anevrizması gelişim sıklığı artmıştır. Bu durum, “ailesel torakal aort anevrizması sendromu” olarak adlandırılır ve otozomal dominant geçiş gösterir (49,53,57). Bu sendromdaki mutasyon, kistik medial dejenerasyon oluşumuna yol açar ve görülen aorta hastalıkları çıkan aortayı etkileyen anevrizma ve hipertansiyon öyküsü olmadan gelişen diseksiyon ile karakterizedir (47). Ailesel torakal aorta anevrizması sendromunda hastalar sporadik olgulara göre daha erken yaşta tanı alırlar ve hastalığın daha hızlıdır (52).

Enfeksiyon, çıkan aorta anevrizmalarının nadir nedenlerindedir. Bakteriyel (mikotik) anevrizmalar sıklıkla enfektif valvüler endokarditin bir sonucu olarak ortaya çıkarlar (57). En sık izole edilen ajanlar S. aureus, S. Epidermidis, Salmonella ve Streptokoklardır. Treponema pallidum enfeksiyonu sonucu oluşan sifilitik anevrizmalar, antibiyotik tedavisindeki gelişmeler öncesinde çıkan aorta anevrizmalarının en sık nedeniydi (48,49). Ancak, günümüzde nadir olarak görülmektedirler.

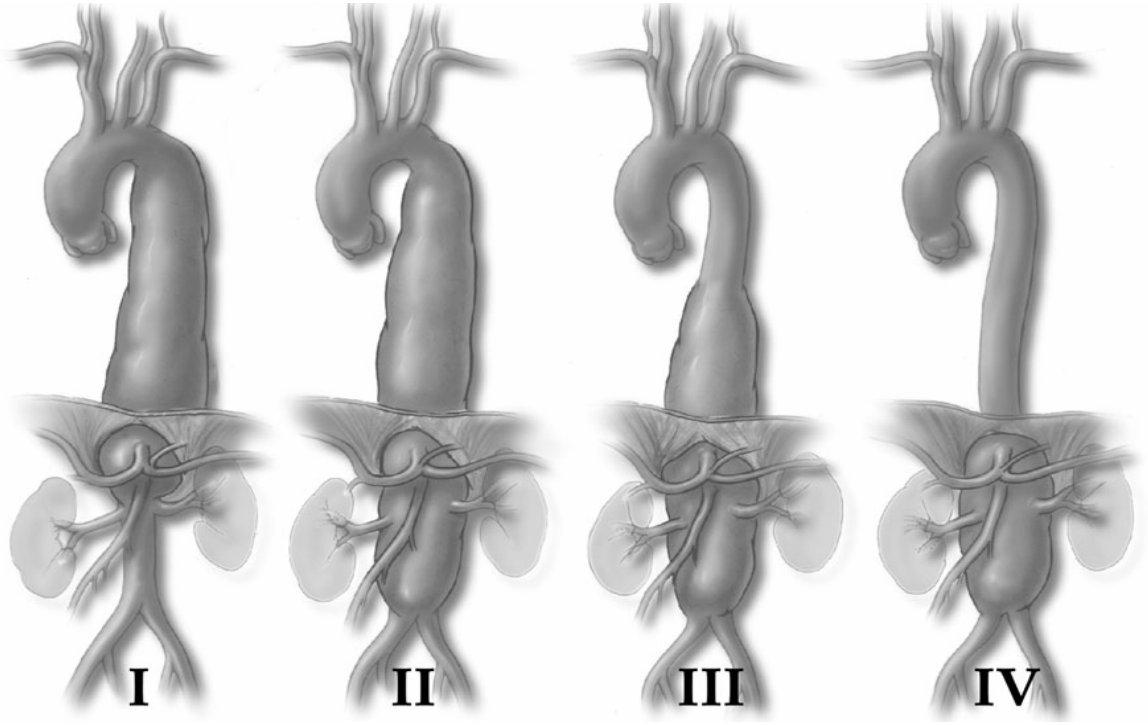
Çıkan aorta anevrizmaları Kawasaki hastalığı, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit gibi inflamatuvar bozukluğa bağlı hastalıklar sonucu gelişebilirler. Kadınları daha sıklıkla etkileyen Takayasu arteritinde genellikle aortik ark tutulmakla birlikte aortanın tüm segmentleri etkilenebilir (49,58). Takayasu arteriti genellikle obstrüktif lezyonlara neden olmakla birlikte olguların %15'inde aortik dilatasyon ve anevrizma görülebilir (48,49). Dev hücreli arterit tipik olarak temporal arter ya da kranial arterleri etkilemekle birlikte aorta duvarında güçsüzlük ve anevrizma oluşumuna da sebep olabilir (59,60). Bu hastalıkta inflamatuvar süreç aorta duvarında media tabakasında destrüksiyona neden olmaktadır (49). Yapılan bir çalışmada temporal arteritte torakal aorta anevrizması gelişme riskinin 17 kat arttığı gösterilmiştir (61).

Kronik aort diseksiyonları zamanla genişleme eğilimindedirler (48). Bu anevrizmal dilatasyonlar sıklıkla diseksiyonun yalancı lümeninden gelişirler (49). Yalancı lümenin dış duvarı kısmen media ve adventisya tabakalarını içerir. Bu anevrizmaların genişleme hızı diğer anevrizma türlerinden daha fazla olup görüntüleme yöntemleri ile yakın takip edilmelidirler (48,49).

İnen torakal aorta anevrizmaları (İTAA), sol subklavyan arterin hemen distali ile diafragma seviyesi arasındaki aortik segmenti tutarlar (48,49). Torakoabdominal aorta anevrizmalarında (TAAA), diafragmatik hiatusuda içine alan anevrizma toraks ve abdomene de ilerler. Crawford sınıflaması, anevrizmanın torakoabdominal aortadaki yayılımını temel alır. Risk değerlendirilmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesi, morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesinde yararlıdır.

Crawford sınıflamasına göre torakoabdominal aorta anevrizmaları dörde ayrılır;

- (1) inen torakal aortanın tamamı ya da büyük kısmını ve abdominal aortanın suprarenal segmentini tutan anevrizmalar;
- (2) inen torakal aortanın tamamı ya da büyük kısmını ve infrarenal abdominal aortu tutan anevrizmalar;
- (3) torakal aortanın distal yarısını ve abdominal aortayı değişen oranlarda etkileyen anevrizmalar;
- (4) abdominal aortanın tamamı ya da büyük çoğunluğunun etkilendiği anevrizmalardır (Resim-1) (49).



Resim-1. Torakoabdominal aort anevrizmalarında Crawford sınıflaması

Daha öncede belirtildiği gibi İTAA ve TAAA, aterosklerotik anevrizmalar olarak değerlendirilmekle birlikte, ateroskleroz ve aorta anevrizmaları ortak risk faktörlerini paylaşarak birlikte görülen hastalıklardır. İTAA ve TAAA, yaşa bağlı medial dejenerasyon sonucu oluşurlar. Yaşlanan aortada meydana gelen histolojik değişiklikler elastin fragmantasyonu, fibrozis, kollajen artışı ve medial dejenerasyondur. Kronik aorta diseksiyonu, İTAA' nın bir diğer nedenidir (48,49). Marfan sendromu gibi konnektif doku hastalıkları, kronik aortitler, Takayasu ve dev hücreli arterit gibi otoimmün hastalıklar aortik media tabakasında harabiyet, duvarda güçsüzlük ve aorta anevrizmasına neden olabilirler (49,59,60).

Travmatik torakal aorta yaralanmaları çoğunlukla ölümcüldür (62,63,64). Künt travmalar tipik olarak deselerasyon yaralanmaları olup inen aortanın, sol subklavyan arter distali düzeyinde, parsiyel ya da tam transeksiyonu ile sonuçlanırlar (48,62). Bu lokalizasyon aortik istmus olarak adlandırılan ligamentum arteriosumun aorta tutunduğu bölgededir (25). Bu hastaların büyük çoğunluğu ilk 1 saat içinde kaybedilir (48,49,62).

%1-2 olguda aortik transeksiyon fark edilmez ve kronik yalancı anevrizma gelişir. Bu yalancı anevrizmalar tipik olarak lokalize, kalsifiye, sakküler anevrizmalardır (62).

Torakal aorta anevrizması olan hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan görüntüleme sonucu tesadüfen tanı alırlar (49,66). Aort kökü ya da çıkan aorta anevrizmaları aortik regürjitasyona ve nadiren de konjestif kalp yetersizliğine neden olurlar. Bu anevrizmalar büyük boyuta ulaştıklarında bası etkisi yaparlar ve bası etkisi oluşturdukları lokalizasyona göre semptom verirler. Trakea ve ana bronşlara bası sonucu dispne, öksürük, tekrarlayan pnömoni; özefagus basısı sonucu disfaji; rekürren larengeal sinir basısı ile ses kısıklığı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Nadiren, disekan olmayan anevrizmalarda göğüs ya da sırt ağrısı, diğer intratorasik yapılara bası ya da komşu kemik yapılarda erozyon sonucu ortaya çıkabilir (48,49). Torakal anevrizmaların korkulan komplikasyonu aortik diseksiyon ya da rüptürdür (67). Akut aortik sendrom olarak adlandırılan bu durumun tipik semptomları ani başlangıçlı göğüs, boyun, sırt ya da karın ağrısıdır (48).

Torakal aorta anevrizmaları, sıklıkla ilk olarak postero-anterior (PA) akciğer grafilerinde tanı alırlar (49). Akciğer grafilerinde mediastende genişleme ya da yuvarlak, oval bazen periferik kalsifikasyonun eşlik ettiği yumuşak doku kitlesi biçiminde izlenirler. Aorta topuzunda genişleme ve trakeal deviasyon önemli bulgulardır. Torakal aorta anevrizmalarında sternumda basınç erozyonuna bağlı defekt ve komşu vertebra korpuslarında çanaklaşma izlenebilir (68). Aorta anatomisini değerlendirmede kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi ve magnetik rezonans (MR) anjiyografi tercih edilen yöntemlerdir (48). BT incelemesi ile anevrizmanın yeri, büyüklüğü, yayılımı, kalsifikasyon, diseksiyon ve mural trombüsler non-invaziv olarak saptanabilir. BT incelemesi ile elde edilecek üç boyutlu görüntüler tedavi planlamasında önemlidir (49). Transtorasik ekokardiografi (TTE) aorta kökünü incelemede önemli bir yöntemdir. Transözefageal ekokardiografi (TEE) tüm torasik aortu görüntüleyebilmekle birlikte yarı-invaziv olduğundan dolayı torakal aort anevrizmalarının rutin değerlendirilmesinde tercih edilmemektedir (48).

Torakal aort anevrizmalarında hastalığın doğal seyri iyi tanımlanabilmiş değildir. Bunun nedenleri arasında, torakal anevrizmaların abdominal anevrizmalara oranla daha nadir

görölmeleri, anevrizmanın etyolojisi ve lokalizasyonundaki farklılıkların anevrizmanın genişlemesi, rüptüre ya da disseke olması üzerine farklı etkileri olması sayılabilir (48).

Torakal aort anevrizmalarının yıllık büyüme miktarı çıkan aorta ve arkus aortada (ortalama 0,07 cm/yıl) torakoabdominal lokalizasyona göre daha azdır (ortalama 0,19 cm/yıl). Arkus aorta ve torakoabdominal aorttaki anevrizmaların tanı anındaki çapları (ortalama 5,9 cm, 5,7 cm) çıkan aorta anevrizmalarının tanı anındaki çaplarına oranla daha büyüktür (ortalama 4,8 cm). Yıllık büyüme miktarı, inen aortada çıkan aortaya göre (ortalama 0,14 cm/yıl) ve disseke anevrizmalarda disseke olmayan anevrizmalara göre (ortalama 0,07 cm/yıl) daha fazladır (67). Anevrizmaların tanı anındaki çapları, anevrizmanın seyri için önemli bir gösterge olmakla birlikte, büyüme hızlarındaki önemli farklılıklar anevrizmanın doğal seyri için tahmin yapmayı zorlaştırmaktadır. Büyüme hızında en önemli iki risk faktörü anevrizmanın tanı anındaki çapı ve sigara kullanım öyküsüdür (69). Yapılan bir çalışmada, anevrizma boyutları ve rüptür ya da disseksiyon riski, 5 cm'den küçük anevrizmalarda yıllık %2, 5-5,9 cm'lik anevrizmalarda yıllık %3 ve 6 cm'den büyük anevrizmalarda yıllık %6,9 olarak gösterilmiştir (67). Hastalığın etyolojisi de torakal anevrizmaların seyrinde önemli rol oynar. Marfan sendromu ya da ailesel anevrizma hastalarında komplikasyonlar (disseksiyon, rüptür), daha erken dönemde ve daha küçük anevrizma çaplarında ortaya çıkmaktadır (49).

Çıkan aorta anevrizmalarının tedavisi cerrahidir. Hastalığın doğal seyrindeki belirsizlikler nedeniyle elektif cerrahi onarım için en uygun zamanlama tartışma konusudur. Çıkan aorta anevrizmalarında cerrahi onarım endikasyonu aorta çapının 5,5 cm'den büyük olmasıdır. Operasyon riskinin arttığı durumlarda (yaşlı hastalar, başka hastalıkların eşlik ettiği durumlar) bu çap 6 cm'ye çıkarılabilir (48). Ancak, Marfan sendromu, kronik disseksiyon, disfonksiyone bikuspid valf hastalıklarının eşlik ettiği durumlarda, bu çap 4,3- 4,8 cm arasında değişmektedir.

İTAA tedavisinde en önemli parametre aorta çapıdır. Aorta çapının 5-6 cm'nin üzerinde olduğu ya da yıllık büyüme miktarının 1 cm'yi geçtiği asemptomatik olgularda elektif operasyon önerilir (49). Ancak, Marfan sendromu gibi konnektif doku hastalıklarının eşlik ettiği olgularda, rüptür riski arttığı için aorta çapına bakılmaksızın anevrizma onarımı yapılır (70). İTAA tedavisinde diğer bir metod da transluminal yolla yerleştirilen endovasküler aortik stent-greft'lerdir. Bu teknik, cerrahi prosedürden daha az invaziv olup postoperatif komplikasyonları ve morbiditesi daha azdır (48,49,62).

Torakal aorta anevrizması hastaları görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidirler. Torakal aorta anevrizması ilk saptandığında büyüme hızı bilinmediğinden 6 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Anevrizmada büyüme saptanmazsa yıllık takip yeterli olacaktır. Bununla birlikte, Marfan sendromu gibi konnektif doku hastalıklarında ya da anevrizma çapının iki inceleme arasında değiştiği durumlarda takip süresi 3-6 aya indirilebilir (48).

2.2.2. Abdominal Aort Anevrizmaları

Abdominal aorta anevrizmaları (AAA) torakal aorta anevrizmalarına göre daha sık görülen, çoğunluğu gerçek anevrizmalardır (48,71). Sıklıkla sessiz ilerler ve anevrizma rüptürü gibi komplikasyonlar olmadıkça çoğunlukla semptom vermezler (72,73).

Bu anevrizmalar sıklıkla aortanın infrarenal segmentinden kaynaklanırlar (43,74,75). Tipik olarak fusiform karakterde olup daha az sıklıkla sakkuler anevrizmalar da gelişebilir (74). AAA genel olarak aorta çapının 3 cm'den büyük olması olarak tanımlanır (71,75,76). Bununla birlikte, anevrizma için infrarenal-suprarenal çap oranının 1,5'den büyük olması gibi tanımlar da kullanılmaktadır (78).

AAA sıklıkla ileri yaşlarda ortaya çıkar ve Amerika Birlesik Devletleri'nde ileri yaşta görülen ölüm nedenleri arasında onuncu sıradadır (43,48,75). AAA görülme sıklığı, erkeklerde 55 yaşın ve kadınlarda 70 yaşın üzerinde hızlı bir artış gösterir (48,78). Erkeklerde kadınlara oranla 4-5 kat daha sıklıkla izlenir ve erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık %5'tir (79,80,81). Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve artan popülasyonun ortalama yaşı bu görülme sıklığını arttırmaktadır (78).

AAA'nın infrarenal segmentte daha sık görülmesinin nedenleri; infrarenal segment duvarının torakal aorttan daha ince olması, daha az sayıda vasa vasorum içermesi, bu segmentin sistolde en fazla genişleyen ve diastolde en fazla kontraksiyona uğrayan segment olması ve fizyolojik olarak ateroskleroz oluşumuna daha yatkın olmasıdır (43).

AAA etyolojisine bakıldığında erkek cinsiyet ve ileri yaş değiştirilemez risk faktörleridir (75). Aile öyküsü bu hastaların %1-5'inde pozitifdir. AAA hastalarının birinci derece yakınlarında AAA görülme sıklığı %15-29 arasında değişmektedir (43,48). AAA, Kuzey Avrupalılarda, Asya ve Afrika kökenlilere oranla daha sık görülür (78). Sigara

kullanımı, AAA gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörüdür (43,48,78). Sigara kullanımının devam etmesi aynı zamanda rüptür riskini arttırır ve prognozu kötüleştirir (75). Plazma kolesterol seviyeleri yüksek olanlarda ya da bu nedenle tedavi görenlerde AAA gelişme riski artar (78). Obesite ve serumda artmış adipokinlerin (rezistin, leptin), AAA gelişmesinde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (82).

Klasik olarak AAA'nın altta yatan nedeni aterosklerozdur. İnfrarenal aorta, aterosklerozun en sık etkilediği segmenttir. Ancak, yeni çalışmalar aterosklerozun altta yatan neden değil anevrizmalarla birlikte görülen bir hastalık olduğunu göstermektedir (48). Torakal aorta anevrizmalarında sıklıkla karşılaşılan kistik medial nekroz, vaskülitler, enfeksiyöz hastalıklar ve travma nadiren abdominal aortayı da etkileyebilir (43).

Hastalığın patogenezinde altta yatan sebep aorta duvarının güçsüzleşmesi olup ilerleyici dilatasyona ve tedavi edilmezse aorta rüptürüne neden olur (75). İlerleyen yaş ya da diğer nedenlerden aorta duvarı media tabakasında ekstraselüler matriks proteinlerinin dağılımı değişir (43). Anevrizmalardaki en önemli histolojik bulgu, kronik adventisyal ve medial inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve elastin fragmantasyonudur (74). Kollajen sentezi anevrizmanın erken dönemlerinde artarken, ilerleyen dönemlerde kollajen yıkımı sentezini aşar (74). Elastinin azalması aorta duvarında genişlemeye, kollajen yıkımı da duvarda rüptüre neden olur (83,84). AAA'nda inflamatuvar hücreler luminal trombüste ve aorta duvarında bulunarak sitokin, kemokin, reaktif oksijen molekülleri gibi inflamatuvar faktörler ve aktif proteazlar salgılayarak aorta duvarında yıkıma neden olurlar (74,84). Medial neovaskülarizasyon ve azalmış düz kas hücresi AAA'sı için karakteristiktir. AAA'da görülebilen intraluminal trombüs intima ve media tabakalarında hipoksiye ve bunun sonucu olarak neovaskülarizasyon ve inflamasyona neden olur (74).

AAA'nın büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve sessiz olarak büyürler. Sıklıkla diğer nedenler ile yapılan rutin fizik muayene, BT, ultrasonografi ya da MR görüntülemesinde tesadüfen tanı alırlar (43,48). Anevrizmaların yaklaşık %50'si direkt grafilerde anevrizma duvarının kalsifikasyonu ile tanımlanabilirler (43). Semptomlar ortaya çıktığında ağrı tipik şikayet olup sıklıkla hipogastrium ya da bel bölgesine lokalizedir (48). Ani başlangıçlı sırt ve karın ağrısı ve hassasiyet anevrizma rüptürünü işaret edebilir. Hastaların çoğunluğunda fizik muayenede abdomende ele gelen pulsatil kitle saptanır (43,48).

AAA'nın tanı ve takibinde birçok tanısal görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Abdominal ultrasonografi anevrizma taramasında kullanılabilecek en pratik yöntemdir (43,48,73). Ucuz olması, invaziv olmaması, X-ışını olamaması ve kontrast madde kullanılmaması önemli avantajlarıdır (48,78). Ultrasonografinin duyarlılığı %100'e yakındır (43,73,78). Obez hastalarda, batında aşırı gaz bulunduğu ve periaortik hastalıkların varlığında güvenilirliğinin azalması temel dezavantajlarıdır. Bununla birlikte, ultrasonografi yöntemi ile anevrizmanın uzanımlarının ve visseral dallarının değerlendirilmesi kısıtlıdır (78).

BT incelemesi AAA tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT, anevrizmanın şekil ve uzanımlarının değerlendirilmesinde, visseral dallar ve renal arterlerle ilişkisinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler verir (43,48,78). BT görüntüleme ile anevrizma çapı ultrasonografiye oranla daha kesin olarak saptanır (78,85). BT anjiyografi incelemesi ve oluşturulan üç boyutlu görüntülerle anevrizmanın anatomisi ve aortanın dalları ile ilişkisi daha iyi değerlendirilir. Daha pahalı ve daha zor ulaşılabilir olması, X-ışını varlığı ve kontrast madde kullanımı temel dezavantajları olup bu dezavantajları nedeniyle anevrizma taramasında kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte, anevrizmaların tedavi öncesi ve sonrası takibinde ve tedavi yöntemi seçimi ve planlamasında BT incelemesi değerlidir (48,78).

MR görüntüleme, anevrizma ölçümlerinde ve anevrizmanın anatomisinin belirlenmesinde değerli bir yöntemdir. MR görüntülemesinde X-ışını kullanılmaması, farklı planlarda görüntü oluşturulabilmesi (koronal, sagittal, transvers) ve invaziv olmaması temel avantajlardır. MR görüntülemenin yaygın olmaması, pahalı olması, "pace-maker" kullanan ve klostrofobik hastalarda kontraendike olması kullanılabilirliğini sınırlamaktadır (43,48,78).

Günümüzde, AAA'da anjiyografik değerlendirme cerrahi ya da endovasküler tedavi öncesi değerlendirme amacıyla yapılmaktadır. Aortografi sadece lümen hakkında bilgi verdiği için anevrizma çapının değerlendirilmesinde uygun bir yöntem değildir (43,78).

Kardiyovasküler risk faktörü bulunan 60-85 yaş arası tüm erkekler ve kadınlar ile aile öyküsü bulunan 50 yaşın üzerindeki tüm erkek ve kadınların AAA yönünden taranması önerilmektedir (86).

Hastalığın doğal seyirinde en önemli risk yüksek oranda ölümcül seyreden anevrizma rüptürüdür (48). Rüptüre anevrizmalarda, hastaların %25'i hastaneye ulaşmadan, %51'i hastanede operasyon öncesi kaybedilirler. Rüptüre anevrizmalarda, operasyon mortalitesi yaklaşık %46 olup rüptür sonrasındaki 30 gün içerisinde hayatta kalma oranı ise yaklaşık %11'dir (88). AAA'nın rüptür riski anevrizma çapı ile birlikte artar. 4 cm'den küçük, 4 – 4,9 cm, 5 -5,9 cm çapındaki anevrizmalarda yıllık rüptür riski sırasıyla %0.3, %1.5, %6.5 olarak saptanmıştır (75,86). Yapılan farklı çalışmalarda elde edilen değerler değişkenlik gösterse de anevrizma çapı 6 cm üzerine çıktığında rüptür riski belirgin olarak artmakta olup 6,0-6,9 cm çapındaki anevrizmalarda yıllık rüptür riski %26'lara kadar yükselmektedir (48,87,88,89). AAA'da yıllık genişleme ortalama yaklaşık 0.4 cm/yıl olmakla birlikte, genişleme oranları aynı popülasyon içerisinde bile belirgin farklılık göstermektedir. Abdominal aorta anevrizmaları, kadınlarda erkeklere oranla daha az izlenmekle birlikte, rüptür erkeklerden 3 kat fazla ve daha küçük çaplarda izlenir (48).

Anevrizma boyutlarının artımında en önemli risk faktörü anevrizmanın tanı anındaki çapıdır (75). Anevrizmanın tanı anındaki çapı arttıkça yıllık genişleme miktarı da artmaktadır (86). Brown ve ark. yaptıkları çalışmada, başlangıç çapları 2,5-2,9 cm, 3,0-3,4 cm, 3,5-3,9 cm, 4,0-4,5 cm, 4,5-4,9 cm olan anevrizmalarda yıllık ortalama genişleme miktarlarını sırasıyla 0.22 cm/yıl, 0.33 cm/yıl, 0.41 cm/yıl, 0.54 cm/yıl, 0.71 cm/yıl olarak saptanmıştır (86).

AAA'nın rüptür riskini değerlendirmede yeni bir teknik de "duvar stress" analizidir (48,88). Fillinger ve ark. yaptıkları çalışmada, rüptür riski için duvar stres analizi yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünü anevrizma tanı anındaki çapından daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca yapılan bu çalışmada, kadınlardaki anevrizmalarda duvar stresi erkeklerinkinden daha yüksek bulunmuştur (90).

AAA'nın tedavisinde temel amaç rüptürün önlenmesi ve hayat beklentisinin uzatılmasıdır (88). Cerrahi tedavi için hasta seçiminde dört parametre önem kazanır; (1) anevrizmanın rüptür riski, (2) elektif operasyonun mortalite riski, (3) hayat beklentisi, (4) hastanın tercihi.

AAA'nın tanı, takip ve tedavisi ile ilgili yapılan iki büyük çalışmada (The UK Small Aneurysm Trial, Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study), anevrizma çapının 4-5,5 cm arasında olduğu olgularda, erken elektif

cerrahi ve sadece takip uygulanan hasta grupları arasında, hayatta kalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu iki çalışmanın sonucu olarak 5,5 cm'den küçük asemptomatik anevrizmalarda erken elektif cerrahi uygulaması tavsiye edilmez (72,91). Ancak, bu iki çalışmanın önemli kısıtlaması, populasyonlarının hemen tamamının erkeklerden oluşmasıdır. Kadınlarda, anevrizma rüptür riskinin daha fazla olması ve daha küçük çaplı anevrizmalarda rüptür görülmesi nedeniyle bu sonuçlar genellenemez (48). Son dönemlerde yayınlanan bir kılavuzda, elektif cerrahi için anevrizma çapı erkeklerde 5,5 cm, kadınlarda 4,5-5 cm olarak belirtilmiştir (88). Elektif cerrahinin, anevrizma çapının 5,5 cm'ye ulaşması için geciktirilmesi operasyona bağlı mortalitede yükselmeye ya da tekrar operasyon gereksiniminde artışa neden olmaz (91). Anevrizma çapına bakılmaksızın tüm semptomatik olgularda ve anevrizma rüptüründe acil cerrahi uygulanır.

Torakal aorta anevrizmalarında olduğu gibi AAA'da da beta-bloker kullanımı anevrizmanın genişleme ve rüptür riskini azaltmaktadır (92). Anevrizma genişlemesi ve rüptüründe riski arttıran sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi faktörler kontrol altına alınmalıdır (48,78). AAA'nın cerrahi öncesi takibinde periyodik olarak BT görüntüleme yapılmalı ve anevrizma çapı büyüme miktarı değerlendirilmelidir. Anevrizma çapı arttıkça incelemenin zaman aralığı daraltılmalıdır. Yapılan farklı çalışmalar farklı populasyonları kapsadığı, anevrizma çapında farklı eşik değerleri kullandığı için incelemenin zaman aralığı konusunda ortak bir görüş henüz oluşmamıştır (76). Ancak, genel olarak 4 cm'den küçük anevrizmalarda, 4-4,4 cm, 4,5-4,9 cm, ve 5-5,5 cm çaplı anevrizmalarda inceleme aralığı sırasıyla 24 ay, 12 ay, 6 ay, 3-6 ay olarak önerilmektedir (48,76).

2.3. Üçüncü Bölüm: Arteryal Stifnes

Arteryal stifnes aterosklerozun bir göstergesi olup, arteryal duvarın kalınlaşması ve elastik kabiliyetinin kaybolması sonucu gelişir. Özellikle büyük arterleri etkiler. Etkilenen arterlerin histopatolojik incelemesinde kollajen miktarında artış ve elastin yapısında bozulma görülür (93). Arteryal stifnes artışı sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda hedef organ hasarının ve artmış kardiyovasküler olayların da bir prediktörüdür.

Kardiyovasküler sistemdeki (KVS) büyük damarların fonksiyonları arteryal stifnes, distensibilite ve kompliyansla değerlendirilebilir. Arteryal stifnes, damar duvarındaki sertlik, katılık ya da genişleme kabiliyetindeki azalma olarak tanımlanmasına rağmen genel olarak bunların hepsi arter duvarının elastiklik özelliklerini gösteren terimlerdir. Distensibilite arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder, kompliyans ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir (94-95).

Bu vasküler değişiklikler hemodinamik faktörlerden, hormonlardan, glukoz ve tuz regülasyonundan etkilenir (98). Arteryal stifnes tüm damar boyunca uniform olarak dağılmayıp, genellikle segmenter dağılım gösterir (96,97).

2.3.1. Arteryal Stifnesin Mekanizmaları

Arteryal stifnesi etkileyen 3 farklı mekanizma;

- 1) arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- 2) endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- 3) ortalama arteryal basınçta artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların toplam etkisiyle olur ve bu etkiler yaşlanma ile birlikte arteryal stifnes artışına sebep olmaktadır. Diğer bir mekanizma ise endotel ve düz kas etkileşimi sonucu dinamik olarak arteryal sistemin stifnesini kontrol eder, bu mekanizma musküler arterlerdeki arteryal stifnesin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteryal basınç ise pasif olarak bütün arteryal sistemi etkileyerek arteryal stifnesi arttırmaktadır.

Arteryal stifnesi artmış damarların intima tabakalarının histolojik incelenmesinde dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, artmış kollajen, bozulmuş ve parçalanmış elastin, düz kas hücre infiltrasyonu, makrofaj ve mononükleer hücreler, matriks metalloproteinazların artışı, intraselüler adezyon molekülleri ve sitokinler görülmüştür (99).

Matriks metalloproteinazlar kollajen ve elastini yıkma özellikleri sayesinde ekstraselüler matriksi yıkarak daha az etkin olan kollajen yapısının oluşmasına ve elastin yapısında bozulmaya neden olur.

Nonenzimatik protein glikasyonları sonucu oluşan glikasyon ürünleri, kollajen yapıları arasında geriye dönüşümsüz çapraz bağlantılara neden olarak arteryal stifnese katkıda bulunur (100,101). Bu kollajen yapıları daha sert olup hidroliz ile yıkıma dirençlidir. Benzer olarak arteryal yapıda elastin miktarı da azalır (102). Glikasyon ürünleri nitrik oksit yapımını azaltıp oksidan maddelerin yapımını artırarak endotel fonksiyonlarını etkileyebilir (103). Glikasyon ürünleri immunoglobulin reseptörleri aracılığıyla stres sinyallerini ve inflamatuvar cevabı stimüle ederek, okside radikallerin, proinflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hücresel adezyon moleküllerinin yapımını artırarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar (104,105). Vasküler hasara cevabı azaltarak, anjiyogenezi etkilerler ve aterosklerotik plak oluşumunu provoke ederler (106–108). Bu yolla arteryal stifnesi artırılır. Ateroskleroz ve arteryal stifnes sıklıkla birlikte bulunsa da aradaki ilişki henüz net değildir.

Anjiyotensin-2 (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar arteryal stifnesde etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle ederken, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini deprese eder. Endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etkiye neden olur. Diyetle alınan tuz; kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar ve arteryal stifnesi artırır (109).

Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi lokal olarak renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminin aktivasyonuna ve vasküler dokularda anjiyotensin-1 reseptörlerinin ekspresyonuna (110), vasküler duvarlarda fibroz ve hipertrofiye (111,112) neden olur. Diyabetli ve metabolik sendromlu hastalarda hemen her yaş grubunda arteryal stifnesin artmış olduğu gözlemlenmektedir (109).

2.3.2. Arteryal Stifnesin Temel Prensibleri

Günümüz rutin KVS klinik değerlendirmesi nabız hızı ve karakterinin incelenmesi, kan basıncı ölçümü ve dinleme bulgularından oluşmaktadır. KVS hastalıkları morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu nedenle, KVS etkilenmesinin geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde ve etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek kadar daha detaylı bilgi gerekmektedir. Ekokardiyografi ve invaziv yöntemler KVS hakkında rutin muayeneye göre daha detaylı bilgi sağlayabilir. Ancak; herkes tarafından kolayca ulaşılamamaları, işlem ve değerlendirme zorluğu, temel patolojik durumu her zaman ve erkenden ortaya koyamamaları bu yöntemlerin dezavantajlarıdır. Bu nedenle basit, non-invaziv, güvenilir, kolay kullanılabilen ve yukarıda bahsedilen zorlukları aşabilecek bir tanı metoduna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, arteryel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir.

Brakiyal arter kan basıncı ölçümlerinde benzer sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Pompa olarak kalp ve yük olarak arteryal sistem arasındaki etkileşim, arteryal sistemin elastik ve geometrik özelliklerini belirler(113,114). "Sphygmos" yunanca pulse (nabız) kelimesinden gelmekte olup, "sphygmograph" (nabız dalga şekli grafisi) ve "Sphygmocardiograph" (nabız ve ventrikül basınç grafisi) bu kelimeden türetilmişlerdir. "Sphygmocardiography" ise kan basıncı dalga şeklinin analizi yoluyla sol ventrikül ve arteryel sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesidir (113).

Arteryal nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 1800'lü yılların son dönemlerine doğru yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed, 1872 de sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon ve yaşlanmayla birlikte arteryel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı. Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede kompleks olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hemde teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu tespit edildi. Arterlerde belirgin anizotropi olduğu (eşyönsüzlük), non-lineer viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü adaptif mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (115).

Arteryal sistemin incelenmesi için 2 farklı model ortaya atılmıştır. Windkessel modelinde, arteryal sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Büyük arterlere benzetilen ters çevrilmiş hava dolu bir kubbe intermittan çalışan bir pompa tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar, geniş kalibreli yangın hortumu bir kanal olarak hareket eder ve hortumun ucundaki ağızlık periferik arteriollere benzer (114–116). Bu model arteryal ağacın iletim ve tamponlama fonksiyonlarını ayırır. Sadece direnç arttığı zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında eşit derecede artışla birlikte ortalama kan basıncı artar. Kompliansda ek bir azalma olduğunda ortalama kan basıncı aynı miktarda artar, fakat kan basıncı osilasyonları artarak sistolik kan basıncını orantısız biçimde artırırken, diyastolik kan basıncında belirgin bir değişim olmaz (116). Bununla birlikte Windkessel modeli 2 önemli sınırlamaya sahiptir (3). Birincisi, arteryal sistemin tamponlama ve iletim fonksiyonları ayrı değildir, aorta ve major dalları her iki özelliğe de eş zamanlı sahiptir. Ek olarak, en elastik arter aortadan daha musküler ve daha az elastik periferik arterlere doğru gidildikçe tamponlama fonksiyonu progresif olarak azalır ve iletim fonksiyonunda artışta bir baskınlık olur. İkincisi, Windkessel modeli nabız dalgası hızı (pulse wave velocity (PWV))'nin sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar. Arteryal sistem boyunca basınç dalga hızı (velosite) heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteryal segmentlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle, sağlıklı kişilerde periferik arterlerin stifnesi santral arterlerden daha fazladır ve bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artışa yol açar. Bu durum basınç amplifikasyonu olarak bilinir. Orta çaplı periferik arterlerin stifnesi vazomotor tonus tarafından düzenlenir, vazomotor tonus ise endotel fonksiyonu, sempatik sinir sistemi (117,118) veya renin-anjiyotensin sistemi (119) tarafından düzenlenir.

Windkessel modelindeki kısıtlamalardan dolayı, arter boyunca taşınan nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değer olduğunu varsayan propagatif modeli (yayılmı modeli) arteryal sisteme uygulamak daha doğru bir yaklaşımdır. 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 (120,121) distal damarlardaki yüksek rezistansı göz önüne alarak arteryal sistemde ilerleyen dalgaların geriye yansıdığını ve retrograde dalgaların oluştuğunu göstermişlerdir. Bu retrograd dalgalar diyastolde basınç dalgalarında oynamalara, santral ve periferik arterlerde görülen

basınç amplitüdlerindeki farklılıklara neden olmaktadır. Retrograd dalga hipotezi, arteryal stifnesin santral ve sistolik kan basıncını nasıl artırdığını açıklamaktadır.

İnsan vücudunda dalga refleksiyonları (yansımaları) bifürkasyon noktalarında (122) ve daha küçük musküler arterleri de içeren çeşitli lokalizasyonlarda olabilmektedir. Arteryal yapının geometrisi, arteriollerin sayısı ve mikrovasküler yapılar dalga refleksiyonunda önemli rol oynarlar. Arteryal ve arteriyolar konstriksiyonlar kalbe daha yakın yerlerde refleksiyon noktaları oluşturarak, erken aortik dalga refleksiyonuna neden olurlar (123–125). Artmış arteryal stifnes varlığında yansıyan dalgalar arteryal sistemde daha hızlı ilerler. Böylece küçük ve büyük arteryal yapılar erken sistolde arteryal sistemde ilerleyen dalganın üzerine süperempose olacak şekilde erken yansıyan dalganın oluşumuna katkı sağlarlar. Bu erken yansıyan dalgaya bağlı olarak sistolik basınç artarken, diyastolik basınçta hızlı bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteryal stifnes artışı, aort kökü basıncının (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteryal basıncın artmasına neden olur.

Arteryal yapıların elastik özelliği proksimalden distale gidildikçe azalmaktadır. Bu farklılık arteryal sistem boyunca değişen moleküler, hücresel ya da histolojik özelliklere bağlıdır (126–128). Örneğin asendan aortada PWV 4–5 m/s iken, abdominal aortada 5–6 m/s, iliak ve femoral arterlerde ise 8–9 m/s olabilmektedir (120,128)

2.3.3. Arteryal Stifnes Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri

Arteryal stifnes analizi klinik olarak birbirini bütünleyen iki farklı yöntemi içerir.

- a) Arteryal stifnes saptanması
 - i. regional (bölgesel) stifnes
 - ii. lokal stifnes
 - iii. sistemik stifnes
- b) Dalga refleksiyon (yansıyan nabız dalgası) analizi

Sistemik arteryal stifnes sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir. Bölgesel ve lokal arteryal stifnes arteryal sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bölgesel arteryal stifnes değerlendirilirken sıklıkla aorta

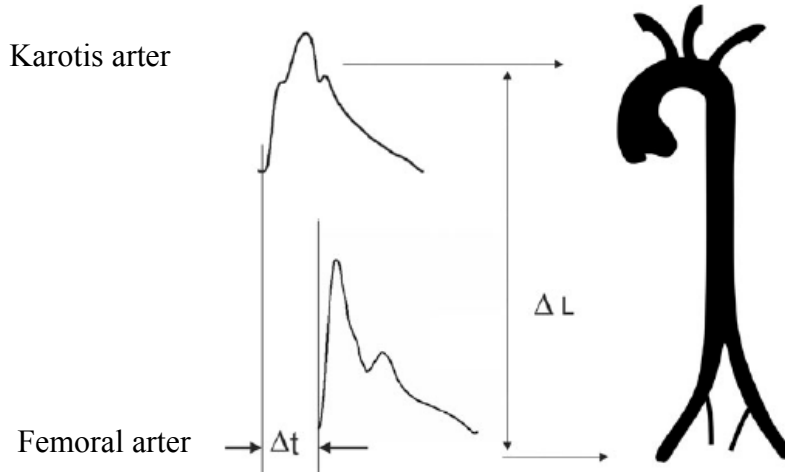
kullanılır. Torasik ve abdominal aorta arteriyel tampon fonksiyonuna en fazla katkıda bulunan yapılardır (120, 128, 129–131) ve aortik PWV değişik hasta gruplarında bağımsız bir prediktördür (132–134). Bununla birlikte tüm arteriyel sistem bölgesel arteriyel stifnesin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Pulse Wave Velosite Ölçümü

Pulse wave velosite arteriyel stifnesin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arteriyel stifnes için altın standart olan noninvaziv bir yöntemdir. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup, model olarak propagative (yayılmacı) modele uymaktadır. Karotis – femoral PWV'nin epidemiyolojik çalışmalarda KV olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (135).

Karotis - femoral PWV ölçülürken genellikle sağ common karotis arteri ve sağ femoral arter kullanılır (karotis-femoral PWV). Dalgalar arasındaki mesafe (ΔL) yüzeysel alana uyarlanmış olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek

PWV = ΔL (metre)/ Δt (saniye) formülü ile hesaplanır (Şekil-2).



Şekil-2: PWV'nin hesaplanması. ΔL (m), Δt (sn)

Transit zamanı belirlemede en sık kullanılan 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.

Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Ölçümdeki küçük hatalar PWV 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 (136).

2.3.4. Refleksiyon Dalgalarının Noninvaziv Değerlendirilmesi

Daha önceden açıklandığı gibi arteriyel dalga ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve refleksiyon dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Elastik damarlarda PWV küçük olduğu için yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Stifnesin artmış olduğu durumlarda PWV yüksek olduğu için refleksiyon dalgası diyastolde daha erken aort köküne ulaşır, ileriye doğru olan dalgaya süperempoze olarak dalganın amplitütünde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen augmentasyon indeksi (Aix) kullanılarak hesaplanabilir (137). Aix, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalarda yalnızca diyastolik kan basıncının değil aynı zamanda yaş ve PWV'nin Aix'in önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir (138). Arterial basınç dalga analizi asendan aorta gibi santral düzeyde analiz edilmelidir. Çünkü geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radial arter dalgalarından ya da kommon karotid arter dalgalarından analiz edilebilir (139-141). Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşun kalem boyutundaki problemlerle elde edilebilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arterial tonometri olup Sphygmocor aleti ile kolaylıkla hesaplanabilmektedir.

2.3.5. Santral Nabız Basıncı, Aİx Ve Arteryal Stifnes

Brakial arterden ölçülen ve periferik basınçları gösteren sistolik ve nabız basınçlarıyla, karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferik arterlerde refleksiyon noktaları santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının amplitüdü periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları, santral basınçları daha yüksek gösterir (142).

Yaş, diabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile birlikte santral sistolik ve nabız basıncının, Aİx'in artması; bunların sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbüminüri ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarıyla ve klinik sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle Santral basınçlar ve Aİx arteryal stifnesin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Santral basınçların ve Aİx'inin çeşitli faktörlerden etkilendiği hesaba katıldığında bu durumun bir genelleme olduğu ve her zaman geçerli olmaması gerektiği görülebilir. Santral basınçlar ve Aİx ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın amplitütüne, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilesine bağlıyken, PWV intrinsik olarak arteryal stifnesin bir göstergesidir Ayrıca patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve Aİx'i değiştirebilir (143). Bunlara ek olarak Aİx, PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (144).

2.3.6. Sphygmocor Cihazı İle Arteryal Stifnesin Değerlendirilmesi

Periferik nabız dalgası, cilt üzerine uygulanan ve altta kalan arteryal segmentin volüm veya kuvvetindeki dinamik değişimlere cevap verebilecek uygun bir transdüserle non-invaziv olarak saptanır. SphygmoCor cihazında bu amaçla aşırı hassas basınç sensorleri içeren aplanasyon tomometresi (Millar Instruments) kullanılmaktadır (145,146).



Şekil-3: Aplanasyon tonometrisinin şematik gösterimi

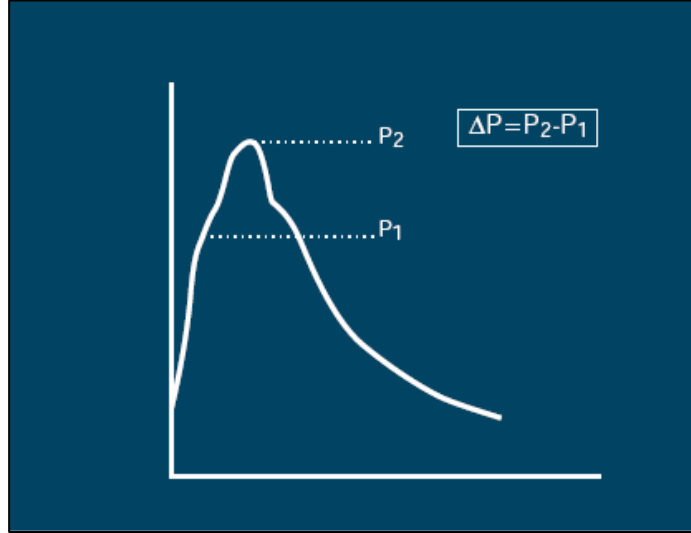
2.3.7. Santral Dalganın Analizi

Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında pik akım ile pik basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz ve pik basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) pik akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur (P1) ve sonra basınç artışı devam ederek pik sistole ulaşır (P2). Bu iki basınç noktası arasında augmentasyon basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik pik de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark (ΔP) augmentasyon basıncını göstermektedir (şekil-4). Ayrıca, augmentasyon indeksi (Aix), ejeksiyon süresi, subendokardiyal viabilite oranı (SEVR), gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) gibi birçok parametre santral nabız dalgasından türetilir. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi Augmentasyon indeksi (Aix) ile yapılır. Aix, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (113,147,148). Wilkinson ve ark. Aix'nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hıza göre normalize edilmiş (Aix@75) olarak kullanımını önermişlerdir (148).

Subendokardiyal viabilite oranı (SEVR), sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranıdır (145) ve normal durumda yüksektir (~ %130-200). Bu oranın %100'ün altında olması subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu bildirir. Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir ve gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak bilinir, diyastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını dolayısıyla da enerji desteğini gösterir.

Arteryal stifnes değerlendirilmesinin iki ana metodu karotis-femoral PWV ölçümü ve augmentasyon indeksidir (147).

$$\begin{aligned} \text{AIx} &= \text{Augmentasyon basıncı (P2-P1) / Nabız basıncı} \\ &= \text{P2-P1} / \text{P1} \\ &= \text{Nabız basıncı} / \text{P1} \end{aligned}$$



Şekil-4: Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi P1: Erken sistolik çentik; P2: Geç sistolik çentik; ΔP sistolik ve diyastolik basınç farkı. (Kaynak 42 den uyarlanmıştır.)

2.3.8. Arteryal stifnesi etkileyen parametreler

Arteryal stifnesi etkileyen parametreler demografik, klinik ve yaşam tarzı özellikleri olmak üzere üçe ayrılabilir (Tablo-1) (149). Yaş (özellikle 55 yaş sonrası) KV risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin stifnesini belirleyen temel unsurdur. Yaş ilerledikçe arteryal duvarda elastik komponentlerin remodelingi ve dejenerasyonu artmaktadır. Yaş ile birlikte kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük stifnes artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisiyle olduğu düşünülmektedir (149,150). Arteryal HT, DM, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi birçok KV risk faktörü ve hastalıkları arteryal stifnesi etkilemektedir. Bunların dışında koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliğinde endotel disfonksiyonu geliştiğinden dalga refleksiyonlarında artış izlenmektedir (150, 151).

Yaşam tarzına bakıldığında uzun süreli sigara ve kafein kullanımı sinerjistik etki ile arteriyel stifnesi artırmaktadır. Sedanter yaşam sürenlerde arteriyel stifnesin artmış olduğu gözlenmiştir (150,151).

2.3.9. Arteriyel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteriyel stifnes değerlerinin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve KV hastalık riski ile korele olduğu tespit edilmiştir (152). Yaşlı hasta popülasyonunda aortik stifnes artışı bilinç bozukluğunun bağımsız bir belirteçidir (153). Daha genç hastalarda ise artmış dalga refleksiyonları KAH'nı gösterebilmektedir (154). Dalga refleksiyonları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda KV risk ile korele bulunmuştur (155).

Nabız basıncı, ventriküler volume dayanan basit bir arteriyel stifnes parametresidir ve düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda KV ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Framingham çalışmasında KV hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı popülasyonlarda nabız basıncı KAH'nın bağımsız risk faktörü olarak gözlenmiştir (156). Yaşlı ve sağlıklı insanlarda, aortik stifnes KAH'nın, inme ve total mortalitenin prediktörüdür. Özellikle >70 yaş insanlarda aortik elastikiyetin total mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (157).

Arteriyel stifnes artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapar. Artan dalga refleksiyonunun sonucu olarak sistolik kan basıncı (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar, hem de SV hipertrofisine yol açar, SV hipertrofisi ise kalp yetmezliği, KAH ve inme için risk faktörüdür (158). Diğer yandan, stifnes artışı diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına yol açar, angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. Ayrıca, arteriyel stifnesde ortalama arteriyel basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır.

Sonuç olarak, arteriyel stifnes artışının renal hastalık, inme, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları iyi bilinmektedir (147). Bizde çalışmamızda BT'de torakal ve abdominal anevrizması olan hastalarda arteriyel stifnesi değerlendirdik.

Tablo-1: Arteryal Stifnesi Etkileyen Parametreler (kaynak 154' ten uyarlanmıştır)

1. Yaş	
2. Cinsiyet	
3. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Koroner arter hastalığı• Periferik arter hastalığı• Kalp yetmezliği• Kardiyak sendrom X• Endotelial disfonksiyon
4. Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• Diyabetes mellitus• Bozulmuş glukoz toleransı• Dislipidemi• Metabolik sendrom• Hipotiroidizm• Hiperhomosisteinemi
5. Beslenme ve yaşam tarzı	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek oranda tuz tüketimi• Obezite• Sigara• Kahve, kafein• Kronik alkol tüketimi• Sedanter yaşam tarzı•
6. Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Genetik• Menapoz• İnflamasyon• Son dönem böbrek hastalığı• Uyku apne sendromu• Ailesel aterosklerotik hastalık

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

01.11.2009 – 30.09.2010 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim dalı polikliniğine başvuran hastaların rutin değerlendirilmesi yapıldıktan sonra, çekilmiş olan BT'lerinde ayrı ayrı abdominal ve torakal aort anevrizması olan hastalar bilgilendirildikten sonra onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Anevrizması olmayan hastalar ise kontrol grubu olarak kaydedildi.

-Hastaları dışlama kriterleri ;

- Normal sinus dışı ritm,
- Malign hipertansiyon ($>180/110$),
- Bilinen bağ dokusu hastalıkları,
- Bilinen valvüler ve konjenital kalp hastalığı,
- Periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı,
- Geçirilmiş aort veya kalp cerrahisi,
- Bilinen aort duvar hastalığı (marfan, vb.),
- Aktif infeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar,
- Bilinen malignensisi olanlar olarak tanımlandı.

Çalışmamız prospektif olarak planlandı. Çalışma için toplam 3 grup oluşturuldu: Grup 1 de yirmi torakal anevrizma hastası (7 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 65 ± 7 yıl), grup 2 de onsekiz abdominal anevrizma hastası (7 kadın, 11 erkek, ortalama yaş 69 ± 4 yıl) ve grup 3 de yirmi normal kontrol hastası (7 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 66 ± 6 yıl) vardı. Çalışmaya toplamda 58 hasta dahil edildi.

3.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Aort Anevrizması

Bilgisayarlı tomografi aort anevrizmalarını belirlemek ve ± 0.2 hata payıyla çaplarını ölçmek için çok hassas bir yöntemdir. BT incelemesi ile anevrizmanın yeri, büyüklüğü, yayılımı, kalsifikasyon, diseksiyon ve mural trombüsler non-invaziv olarak saptanabilir. BT incelemesi anevrizmaların tedavi öncesi ve sonrası takibinde ve tedavi yöntemi seçimi ve planlamasında değerlidir (48,78).

Bizim çalışmamızda hastalara aort anevrizması tanısı Siemens Somatom Sensation 16 CT Scanner ile konuldu. TAA grubuna çıkan aort çapı 4,5 cm ve üzerinde olan hastalar alınırken, AAA grubuna o bölgedeki aort çapı 3 cm' in üzerinde olan hastalar alındı (71).

3.3. Arteriyel Stifnes Ölçümü

Arteriyel stifnes ölçümünde SphygmoCor cihazı kullanıldı. Hastalar, ölçüm öncesinde 15 dakika kadar istirahat ettikten sonra brakial tansiyonları ölçüldü, boy ve kilo değerleri saptandı.

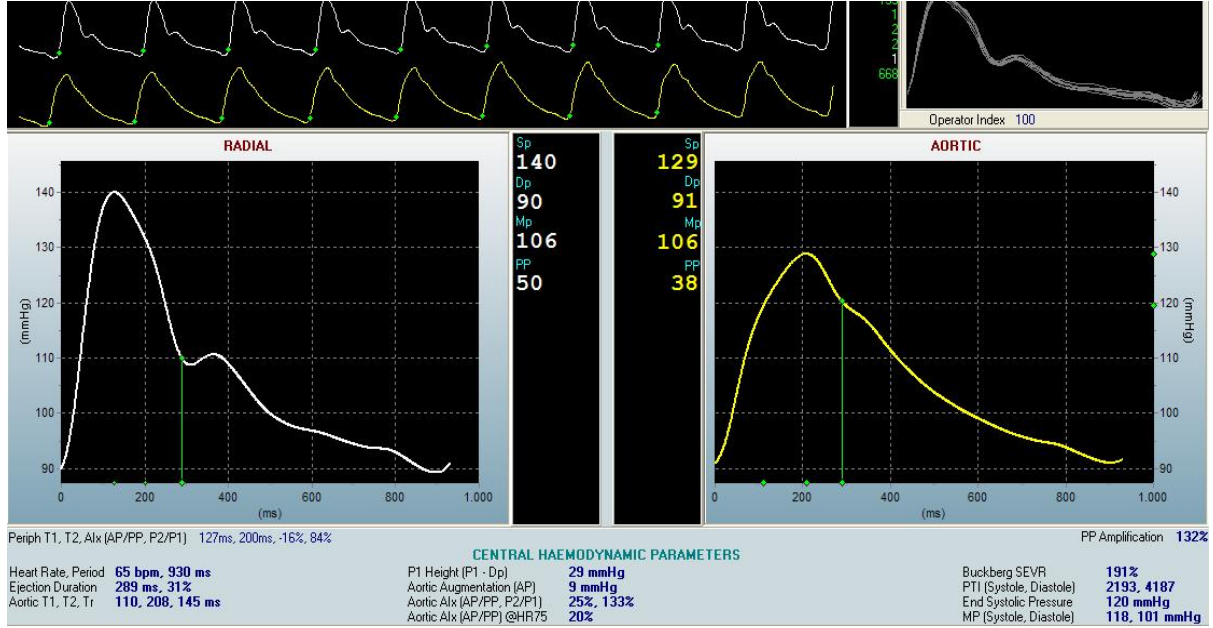
3.3.1. Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümü en az 10 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkof faz I ve V seslerine göre sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak belirlendi. İki ölçümün ortalaması alınarak cihaz kalibrasyonunda kullanıldı. Joint National Committee (JNS)'nin 7. raporuna göre kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg ve diyastolik ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlandı.

3.3.2. Nabız dalgası analizi

Yaklaşık 23-24 C° lik oda ısısında ve hasta en az 5 dakika yatar pozisyonda beklemeden sonra ölçüm yapıldı. Cihaz ölçüm ayarları yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometrisi ile radial arter nabız dalgası kaydı yapıldı ve ardışık 10 nabız dalgası elde edildi. Cihaz, otomatik olarak yirmi nabız dalgasının ortalamasını aldı ve transfer fonksiyonu kullanarak santral aortik nabız basıncı dalgasını oluşturdu. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, augmentasyon basıncı,

augmentasyon indeksi (Aix ve Aix@75), SEVR, TTI, ejeksiyon süresi ve diğer santral hemodinamik parametreler türetildi (Şekil-5). Ölçüm ile elde edilen değerlerin doğruluğu cihaz tarafından belirli bir yüzde ile verilmektedir ve %80 üzeri (yüksek kaliteli kayıt) doğruluk cihaz tarafından kabul edilmektedir. Çalışmamızda >%80 olan analiz değerleri kayıt edildi.



Şekil-5: SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalga analizi (pwa) ve diğer hemodinami parametreleri

3.3.3 PWV ölçümü

Radial arterden nabız dalgası analizi yapıldıktan hemen sonra PWV ölçümü için hastalara cihazın elektrokardiyografik (EKG) puarları bağlandı. Cihaz ölçüm ayarları için önceki hasta bilgilerine ek olarak karotid ve femoral ölçüm yerleri arası mesafe elastik bir metre yardımı ile saptandı. Mesafe ölçümünde karotis-femoral arası total mesafe kullanıldı, elde edilen değer mm olarak cihaza kaydedildi.

Karotid-femoral PWV ölçümü için önce karotis hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı yapıldı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması alındı, her iki ölçüm alanında EKG deki R dalgası ile nabız ayağı arası

zaman ölçüldü, zaman gecikmesi (transit zamanı) hesaplandı ve total mesafeye bölünerek PWV hesaplandı (m/s). (şekil-6)



Şekil -6: SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.

3.4. Kan Lipit Değerlerinin Elde Edilmesi

Total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) ve trigliserit (TG) düzeyleri ölçüm öncesi poliklinik kontrolünde bakılan kan değerlerinden alındı.

3.5. İstatiksel Analiz

Tüm değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için varyans analizi (tek yönlü ANOVA) yapıldı. Tukey ve Tamhane testleri kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare (X^2) testi kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS (16.0, Inc, Chigaco, Illinois) programı ile yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma populasyonunun demografik, laboratuvar ve medikasyon özellikleri **tablo-2** de gösterildi. Grup 1 de yirmi torakal anevrizma hastası (7 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 65 ± 7 yıl), grup 2 de onsekiz abdominal anevrizma hastası (7 kadın, 11 erkek, ortalama yaş 69 ± 4 yıl) ve grup 3 de yirmi normal kontrol hastası (7 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 66 ± 6 yıl) vardı. Yaş, cinsiyet, HT, DM, VKİ, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipit paneli ve sigara kullanımı açısından her 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

İlaç kullanımına bakıldığında beta-bloker kullanımı grup 2 de grup 1 ile karşılaştırıldığında $p= 0.01$, grup 3 ile karşılaştırıldığında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı olarak fazla bulundu. ADE inhibitörü kullanımı ise grup 1 ve 3 te grup 2 ile karşılaştırıldığında $p= 0.04$ anlamlılık düzeyinde fazla bulundu.

Arteriyel stifnes parametrelerinin her üç gruptaki değişimi **tablo-3** de gösterildi. Santral aortik sistolik ve diyastolik basınçlar açısından her üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Stifnes parametrelerinden augmentasyon basıncı abdominal aort anevrizması bulunan grupta; torakal aort anevrizması bulunan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p= 0,028$) olarak daha yüksek bulunurken, kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunamadı.

Kalp hızına (75/dk) göre düzeltilmiş augmentasyon indeksinde ($AIx@75$) ise abdominal aort anevrizması olan grupta kontrol grubu ve torakal aort anevrizması grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artış saptandı (sırasıyla $p= 0.008$, $p= 0.019$).

PWV değeri abdominal aort anevrizması olan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p= 0.002$), torakal grup ile arasında anlamlı fark bulunamadı ($p= 0.06$).

Tablo - 2 : Çalışma gruplarının demografik, laboratuvar ve medikasyon özellikleri

	Torakal anevrizma	Abdominal anevrizma	Kontrol grubu	p değeri
	(n : 20)	(n : 18)	(n : 20)	
Yaş (yıl)	65 ± 7	69 ± 4	66 ± 6	AD
Cinsiyet (kadın, %)	7 (%35)	7 (%38.9)	7 (%35)	AD
HT	15 (%75)	12 (%66.7)	12 (%60)	AD
DM	1 (%5)	2 (%11.1)	3 (%15)	AD
Sigara	1 (%5)	4 (%22.2)	6 (%30)	AD
VKİ (kg/m ²)	29.6 ± 4.2	26.7 ± 4.4	29.5 ± 4.4	AD
Kalp hızı	67.6 ± 11.5	62.1 ± 10.8	65.3 ± 9.1	AD
SKB (mmHg)	128 ± 13	127 ± 12	125 ± 16	AD
DKB (mmHg)	80 ± 8	78 ± 7	75 ± 12	AD
LDL (mg/dl)	115 ± 39	132 ± 41	131 ± 34	AD
HDL (mg/dl)	47 ± 17	42 ± 8	46 ± 9	AD
T.kolesterol (mg/dl)	189 ± 29	202 ± 58	200 ± 41	AD
Trigliserit (mg/dl)	162 ± 63	153 ± 53	150 ± 85	AD
Aspirin	2 (%10)	4 (%22.2)	0 (%0)	AD
Beta-Bloker	4 (%20) †	11 (%61.1)	1 (%5)	<0.001**
ADE inhibitörü	5 (%25)*	0 (%0)	5 (%25)	0.04*
ARB	5 (%25)	10 (%55.6)	5 (%25)	AD
Statin	2 (%10)	2 (%11.1)	0 (%0)	AD
Kalsiyum kanal bloker	2 (%10)	2 (%11.1)	0 (%0)	AD

ADE : Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB : Anjiotensin reseptör blokeri, AD: Anlamli değil, DM : Diabetes mellitus, HT : Hipertansiyon, VKİ : Vucut kitle indeksi (kg/m²) , * : p = 0.04, grup1- 2 ve 2-3 arasında ; ** : p < 0.001 , grup 2 ve 3 arasında ; † : p = 0.01 , grup 1 ve 2 arasında ;

Tablo - 3 . Aortik stifnes parametreleri				
	Torakal anevrizma	Abdominal anevrizma	Kontrol grubu	p değeri
	(n:20)	(n:18)	(n:20)	
Santral aortik basınç				
sistolik (mmHg)	120 ± 13	114 ± 29	110 ± 28	AD
diyastolik (mmHg)	82 ± 8	79 ± 7	76 ± 12	AD
PWV(m/s)	11.3 ± 3.9	14.8 ± 4.9	10.0 ± 1.7	0.002**
AP	11.5 ± 4.7	17.1 ± 7.1	16.7 ± 11.5	0.028*
AIx@75 (%)	25.9 ± 7.1†	33.2 ± 8.9	25.1 ± 7.8	0.008**
AD : Anlamli değil, AIx@75 : 75/dk kalp hizına normalize edilmiş augmentasyon indeksi, AP : Augmentasyon basıncı, PWV : pulse wave velosite, * *grup 2 ve 3 arasında, *grup 1 ve 2 arasında, † grup 1 ve 2 arasında p:0.019				

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda prospektif olarak torakal ve abdominal aort anevrizması olan hastalarda arteriyel stifnesi inceledik. Çalışmanın sonuçlarına baktığımızda abdominal aort anevrizması olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arteriyel stifnesin artmış olduğu görülürken, torakal aort anevrizması olan hastalarda artış izlenmedi.

Yoram Agmon ve ark.(163) torakal aort anevrizmalarının etiyojisi ile ilgili yapmış oldukları bir çalışmada; yaş cinsiyet ve vücut yüzey alanının torakal aort çapının majör belirleyicileri olduğunu, aterosklerotik risk faktörleri ve aortik aterosklerotik plağın distal aortik dilatasyon ile zayıf ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu popülasyonda aortik dilatasyonda aterosklerozun minör rol oynadığı söylenebilir.

K.sing ve ark.(164) yapmış oldukları bir çalışmada aterosklerotik risk faktörlerinin daima AAA için artmış riskle ilişkili olduğunu gösterdi. Yine Frank A. Lederle ve ark.(165) yapmış olduğu çalışmada AAA'nın multifaktöryel olduğunu göstermişler. Sigara, en önemli risk faktörü bulunmuş. Yaş, koroner arter hastalığı, herhangi bir ateroskleroz, yüksek kolesterol seviyesi ve AAA için aile öyküsü daima AAA ile ilişkili iken; DM, kadın cinsiyet ve siyah ırkın AAA ile negatif ilişkisi bulunmuş. Bu çalışmalar ışığında klasik olarak AAA'nın altta yatan nedeninin ateroskleroz olduğu söylenebilir. İnfrarenal abdominal aorta, aterosklerozun en sık etkilediği segmenttir. Ancak, yeni çalışmalar aterosklerozun altta yatan neden değil anevrizmalarla birlikte görülen bir hastalık olduğunu göstermektedir (48). Torakal aorta anevrizmalarında sıklıkla karşılaşılan kistik medial nekroz, vaskülitler, enfeksiyöz hastalıklar ve travma nadiren abdominal aortayı da etkileyebilmektedir (43).

Arteriyel stifnes parametrelerinden augmentasyon basıncı abdominal aort anevrizması olan grupta; torakal aort anevrizması olan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p= 0,028$) olarak daha yüksek bulunurken, kontrol grubu ile anlamlı fark bulunamadı. Fakat abdominal aort anevrizması olan grupta; kalp hızına (75/dk) göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi ve PWV değeri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p= 0.008$ ve $p= 0.002$). Yine kalp hızına (75/dk) göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi abdominal aort anevrizması olan grupta torakal aort anevrizması ile

karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p= 0.019$). PWV değeri açısından abdominal ve torakal grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p= 0.06$).

Augmentasyon basıncının eşitlenmesi Augmentasyon indeksi (AIx) ile yapılır. Wilkinson ve ark. AIx'nin kalp hızından etkilenebildiğini ve 75/dk hıza göre normalize edilmiş (AIx@75) olarak kullanımını önermişlerdir. Klinik çalışmalarda da kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi augmentasyon basıncının anlamlılığını değerlendirmede kullanılmıştır (149). Thomas Weber ve ark.(162) yapmış olduğu bir çalışmada AIx ve AP'nin, arteryal sertleşme ve artmış dalga refleksiyonu manifestasyonlarının non-invaziv bir göstergesi ve prematür koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Pulse wave velosite ise arteryal stifnesin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir ve arteryal stifnes için altın standart olan yöntemdir. Karotis – femoral PWV'nin epidemiyolojik çalışmalarda KV olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (135).

Arteryal stifnes, aterosklerozun bir göstergesi olup özellikle büyük arterlerin duvarında kalınlaşma ve elastisitelerinin kaybolması sonucu meydana gelmektedir. Arteryal stifnes artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (5). Arteryal stifnese zemin hazırlayan hücresel ve yapısal özellikler arteryal damarın aterosklerozunu hızlandırır da ateroskleroz ile arteryal stifnes arasındaki ilişkinin araştırılmasına devam edilmektedir (6). Bugün için, arteryal stifnes ve dalga refleksiyonun santral basınçları artırdığı, stroke ve miyokart infarktüsü gibi kardiyovasküler olaylara neden olduğu iyi bilinmektedir.

Ruegg G ve ark. (166) hızlı ve yavaş ilerleyen AAA'lı 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 arteryal stifnes için altın standart olan PWV değerlerine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda hem aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılan arteryal stifnes parametrelerinden altın standart olan PWV hem de kalp hızına (75/dk) göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi (AIx@75) değerlerine bakılmıştır. Ve abdominal aort anevrizması olan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç abdominal aort anevrizmaları ile ilgili yukarıda bahsi geçen

çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Literatürde bizim çalışmamıza benzer bir çalışma bulunmamaktadır .

Shingu Y ve ark. (161) tarafından torakal aort anevrizma ve diseksiyonu olan hastalarda Alx' in değerlendirildiği bir çalışmada; Alx aort anevrizma ve diseksiyonu olan hastalarda normal hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş. Fakat bu çalışmada Alx ekokardiyografik yöntemle değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda ise arteriyel stifnes parametreleri SphygmoCor cihazı kullanılarak aplanasyon tonometresi ile ölçülmüş. Sonuçta torakal aort anevrizması olan hastalarda hem Alx hemde PWV değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Bu sonuçlar torakal aort anevrizmalarının etyolojisinde aterosklerozun kısıtlı yer aldığı gösterildiği çalışmalar ile uyumludur. Fakat bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Arteriyel stifnesin iyi bilinen risk faktörleri yaş, cinsiyet, kan basıncı, hiperlipidemi, DM, taşikardi ve sigara kullanımınıdır. Ayrıca KAH ve kalp yetmezliği de arteriyel stifnesi etkilemektedir. Bizim çalışmamızda KAH ve kalp yetmezliği dışlama kriterleri arasında olup, demografik ve laboratuvar özellikleri açısından her 3 gruptaki hastalar birebir randomizedir. İlaç kullanımı açısından ise gruplar arasında farklılıklar mevcuttu.

Güncel çalışma sonuçlarına göre kısa dönemden ziyade uzun süreli kullanımda ADE inhibitörleri, ARB'ler, kalsiyum kanal blokerleri, beta bloker ve alfa bloker ajanların aortik stifnesi azalttığı; tiyazid diüretiklerin aortik stifnesi azaltma üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür (167–170).

Hayvan çalışmalarında anjiyotensin-2'nin arteriyel düz kas hücrelerinde kollajen sentezini arttırdığı; tip-1 anjiyotensin-2 reseptör blokajı ile bu sentezin önlenileceği görülmüştür. Anjiyotensin-2 reseptör blokerlerinden kandesartanın hipertansif hastalarda NO sekresyonunu artırdığı, endotelin-1'in kontraksiyon gücünü baskıladığı ve KAH'da endotelial disfonksiyonu önlediği gösterilmiştir (171).

Beta bloker ajanlarla yapılmış çalışmalarda (159-160) arteriyel stifneste anlamlı azalma sağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda beta bloker kullanımı grup1 ve 2 de, grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede fazlaydı. ADE inhibitörü kullanımı ise grup 1 ve 3 te, grup2 ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede fazlaydı. Diğer ilaçlar açısından gruplar arasında fark yoktu. Sonuç olarak medikasyon özellikleri açısından gruplar randomize değildi. Ayrıca hastaların ilaç kullanım süreleri bilinmiyordu.

Çalışmamızda BT ile tespit edilen aort anevrizmaları ile arteryal stifnes arasındaki ilişkiyi inceledik. Ateroskleroz ile ortak ilişkisi olan bu iki patolojinin arteryel stifnes ölçümünde altın standart yöntem olan karotis-femoral PWV'yi veren SphygmoCor cihazının kullanılarak birbiri ile kıyas edildiği benzer bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı, çalışma sonuçlarımız orijinaldir ve literatüre katkı yapacak değerdedir.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. Hasta sayımızın az olması çalışmadaki en önemli kısıtlamayıdır. Çünkü, hasta sayısı istatistiksel analizi önemli derecede etkileyebilmektedir. Bunun yanında torakal aort anevrizmaları bir bütün olarak değerlendirildi. Eğer ayrı ayrı değerlendirilseydi farklı sonuçlar ortaya çıkabilirdi.

Sonuç olarak, daha geniş popülasyonlu hasta grubu ile yapılacak yeni çalışmalar daha net bilgiler edinmemizi sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada torakal ve abdominal aort anevrizması olan hastalarda arteriyel stifnes araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1) Çalışma grupları arasında hasta karakteristikleri açısından (ADE inhibitörü ve bata bloker kullanımı hariç) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
- 2) Gruplar arasında elde edilen nabız dalga analizinde AP, abdominal anevrizma olan grupta torakal anevrizma olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermedi. Fakat AP'yi değerlendirmede kullanılan $AIX@75$ değeri, abdominal grupta kontrol ve torakal grup ile karşılaştırıldığında her ikisinde de anlamlı olarak yüksek tespit edildi.
- 3) Arteriyel stifnes için altın standart metod olan karotis-femoral PWV ise abdominal aort anevrizması olanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek tespit edilirken, torakal aort anevrizmasında yükseklik saptanmadı.

Sonuç olarak, abdominal aort anevrizmalarında tespit edilen arteriyel stifnes artışı ve aterosklerozla benzer histopatolojik bulguları olması aterosklerotik bir etyolojiyi düşündürmektedir. Abdominal aort anevrizması ve arteriyel stifnes morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde görülen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri halen kardiyovasküler hastalıklardır. Büyük arterlerin kardiyovasküler olaylara önemli bir katkısı olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Arterlerde görülen patolojik değişikliklerin başlangıcı ve ilerlemesiyle ilgili araştırmalar hızla devam etmektedir. Büyük arterlerin noninvaziv olarak değerlendirilmesi, elastik ve anatomik özellikleri ile ilgili bilgilerin çoğalması bu konuya ışık tutacak bilgiler sağlayacaktır. Aterosklerozun erken dönem bulgularından olan endotel disfonksiyonunda arteriyel stifnes artışı olmaktadır. Erken dönemde stifnes artışının tespit edilmesi ve uygun tedavisi ile mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilir. Basit ve ucuz bir yöntem olan karotis-femoral PWV bu amaç için kullanılabilir.

7. ÖZET

Torakal ve Abdominal Aort Anevrizmalarında Arteriyel Stifnes İncelenmesi

Amaç: Torakal ve abdominal aort anevrizması olan hastalarda arteriyel stifness artışı araştırılarak ikisi arasındaki etyopatogenetik ilişkiyi incelemek.

Yöntem: Çalışmaya torakal aort anevrizması olan 20 hasta (7 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 65 ± 7 yıl), abdominal aort anevrizması olan 18 hasta (7 kadın, 11 erkek, ortalama yaş 69 ± 4 yıl) ve anevrizması olmayan 20 hasta (7 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 66 ± 6 yıl) dahil edildi. Tüm hastalara SphygmoCor cihazıyla non-invaziv olarak arteriyel stifnes ölçümü yapıldı. Karotis-femoral nabız dalga hızı (karotis-femoral PWV), augmentasyon basıncı (AP) ve kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi (AIx@75) arteriyel stifnes parametreleri olarak kullanıldı.

Bulgular: Demografik özellikler, lipit paneli ve medikasyon açısından (beta-bloker ve ADE inhibitörü hariç) her üç grup arasında fark yoktu. AP, abdominal grupta torakal gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p= 0.028$), AIx@75 abdominal grupta hem torakal hemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.008$). Karotis-femoral PWV abdominal grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0.002$).

Sonuç: Abdominal aort anevrizması olan hastalarda arteriyel stifnes artışı olurken, torakal aort anevrizmalarında artış saptanmadı. Bu durum abdominal anevrizmanın lokal bir hastalık olmaktan çok sistemik bir patoloji olduğunu ve etyolojide ateroskleroz gibi sistemik bir sebebin rol aldığını düşündürür.

Anahtar kelimeler : arteriyel stifnes, aort anevrizmaları, pulse wave velosite

8. SUMMARY

Investigation of Arterial Stiffness in Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms

Aim: To research arterial stiffness increase in patients with thoracic and abdominal aortic aneurysms and to investigate the etiopathogenic relationship between aortic aneurysms and arterial stiffness.

Method: Study population included 20 patients with thoracic aortic aneurysm (13 male, 7 female, mean aged 65 ± 7 years), 18 patients with abdominal aortic aneurysms (11 male, 7 female, mean aged 69 ± 4 years), and 20 patients who had no aortic aneurysm (13 male, 7 female, mean aged 66 ± 6 years). Arterial stiffness measurement was performed in all patients by non-invasive SphygmoCor device. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), augmentation pressure (AP), and augmentation index normalized for heart rate of 75 bpm (AIx@75) were used as arterial stiffness parameters.

Findings: There was no difference among the three groups in terms of demographic characteristics, parameters of lipid status, and medications (except for using beta-blocker and ADE inh.). While AP was found to be significantly higher ($p=0,028$) in abdominal aortic aneurysms group compared with thoracic aortic aneurysm group, AIx@75 was found to be significantly higher in abdominal aortic aneurysms group compared with both thoracic aortic aneurysm group and control group ($p=0.019$ and $p=0.008$ respectively). Carotid-femoral PWV was found to be significantly higher ($p=0.002$) in abdominal aortic aneurysm group compared with control group.

Conclusion: While arterial stiffness increased in patient with abdominal aortic aneurysms, it did not increase in patients with thoracic aortic aneurysm. This condition suggests that abdominal aortic aneurysms is a systemic pathology rather than a local disease and its etiology consists of a systemic cause such as atherosclerosis.

Keywords : arterial stiffness, aortic aneurysms, pulse wave velocity

9. KAYNAKLAR

1. Yancy CW: Heart Disease in Varied populations. In: Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp., 8th edition, 2008, pp:23-34.
2. Boutouyrie P, Laurent S, Briet M. Importance of arterial stiffness as cardiovascular risk factor for future development of new type of drugs. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22:241–246.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al; the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588–2605.
4. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753–1760.
5. 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.
6. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864 – 2869.
7. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1791-1796.
8. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 1-12.

9. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37: 1053-1059.
10. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Intern Med*. 2001; 250: 105-120.
11. Tokgözoğulu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
12. Farmer JA., Gotto A. Risk factor for coronary artery disease. In: Braunwald Heart Disease A Textbook of cardiovascular medicine. 4th ed An HBJ International Edition, 1992; Volume 1, Chapter 37, 1125-55.
13. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
14. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
15. Schwenke DC, Carew TE, Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible site of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9:908-918
16. Ross R, The Pathogenesis of atherosclerosis – an update. *NEJM* 1986; 314:488
17. Irani K, Herzlinger S, Finkel T. RAS proteins regulate multiple mitogenic pathways in a vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202:1252-58.
18. Stary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Partheonon Publishing Group, New York, USA, 2003; 13-15

19. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69:19-29
20. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149:251-266
21. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992; 86:959.
22. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992 Apr;39 (2):110-27.
23. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 2.13.1-19
24. Libby P. Atherom. More than mush. *Lancet* 1996;348 (supp-1): s4-s7.
25. Braun M, Pietsch P, Schror K, et al. Cellular adhesion molecules on vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 41:395-401
26. Salonen JT, Yla Hertkuala S, Yamamoto R et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339:883-887
27. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-2850
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption, *Circulation* 1995; 92:657-671
29. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET, Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-2168

30. Pasceri V, Chang J, Willerson JT et al. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103:2531-2534
31. Du Clos TW, Function of C-reactive protein, *Ann Med* 2000;52:561-571
32. Yasojima K, Schwap C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 58:1039-1051
33. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J, C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:2531-2534
34. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965
35. Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis. Braunwald E. *Heart Disease* 5th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1997;1105-1125
36. Frenette PS, Wagner DD, Adhesion molecules-part 1. *N Engl J Med* 1996, 334:1526-1529
37. Weissberg P, Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147 (sup 1): S3-S10
38. Shah PK, New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997;79:17-23
39. Shanahan CM, Weissberg PL, Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:333-338
40. Michael H Crawford, John P Dimarco, David W, Kjell A. Atherosclerosis pathogenesis. *Crawford Cardiology* 2003; 1-11

41. Zwiebel WJ, Pellerito JS. Introduction to Vascular Ultrasonography 5th ed. WB Saunders Co (2005)
42. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JM. Diagnostic Ultrasound 3rd ed. Mosby (2005)
43. 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
44. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic Basis of Disease 5th ed. W B Saunders Co (1994)
45. Ring WS. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Aortic Aneurysm, Sinus of Valsalva Aneurysm, and Aortic Dissection. Ann Thorac Surg; 69: 147–163,2000
46. Prokop M, Galanski M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. Thieme (2003)
47. 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
48. Isselbacher EM. Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. Circulation;111:816-828,2005
49. Cohn LH. Cardiac Surgery in the Adult 3rd ed. McGraw-Hill (2008) 119
50. 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
51. Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, Judge DP, Dietz HC, van Breemen C. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the

upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan Syndrome. *Circulation Research*;101:512-522,2007

52. Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, Hammond GL, Kopf GS, Elefteriades JA. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg*;134(4):361-367,1999

53. 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

54. Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, Campagna R, Roman MJ, Milewicz DM, Devereux RB, Basson CT. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation*;103(20):2469-2475,2001

55. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 118:588-596, 1999

56. Schmid FX, Bielenberg K, Schneider A, Haussler A, Keyser A, Birnbaum D. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 23;537–543,2003

57. Feigl D, Feigl A, Edwards JE. Mycotic aneurysms of the aortic root. A pathologic study of 20 cases. *Chest*;90(4):553-557,1986

58. Procter CD, Hollier LH. Takayasu's arteritis and temporal arteritis. *Ann.Vasc Surg*;6:195–198,1992

59. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-

artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.*;48(12):3522-3531,2003

60. Salisbury RS, Hazleman BL. Successful treatment of dissecting aortic aneurysm due to giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.*;40(5):507-508,1981

61. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med*; 122(7):502-507,1995 121

62. Demers P, Miller C, Scott Mitchell R, Kee ST, Lynn Chagonjian RN, Dake MD. Chronic traumatic aneurysms of the descending thoracic aorta: mid-term results of endovascular repair using first and second-generation stent-grafts. *Eur J Cardiothorac Surg.*;25(3):394-400,2004

63. Kato N, Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Razavi MK, Kee ST. Traumatic thoracic aortic aneurysm: treatment with endovascular stent-grafts. *Radiology*;205(3):657-662,1997

64. Rousseau H, Soula P, Perreault P, Bui B, Janne d'Othée B, Massabuau P, Meites G, Concina P, Mazerolles M, Joffre F, Otal P. Delayed treatment of traumatic rupture of the thoracic aorta with endoluminal covered stent. *Circulation*;99(4):498-504,1999

65. O'Gara PT, DeSanctis RW. Acute aortic dissection and its variants. Toward a common diagnostic and therapeutic approach. *Circulation*;92(6):1376- 1378,1995

66. Patel HJ, Deeb GM. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation*;118:188-195,2008

67. 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

68. Sutton D. *Textbook of Radiology and Medical Imaging* 5th ed. Churchill Livingstone (1993)

69. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, Lansman SL, Mezrow CK, de Asla RA, Quintana C, Wallenstein S, Ergin AM, Griep RB. The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.*;107(5):1323-1332,1994
70. LeMaire SA, Carter SA, Volguina IV, Laux AT, Milewicz DM, Borsato GW, Cheung CK, Bozinovski J, Markesino JM, Vaughn WK, Coselli JS. Spectrum of aortic operations in 300 patients with confirmed or suspected Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.*;81(6):2063-78,2006
71. Rakita D, Newatia A, Hines JJ, Siegel DN, Friedman B. Spectrum of CT findings in rupture and impending rupture of abdominal aortic aneurysms. *Radiographics.*;27(2):497-507,2007
72. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet.*;352(9141):1649-1655,1998
73. Powell JT, Brady AR. Detection, management, and prospects for the medical treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;24(2):241-245,2004
74. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;26(5):987-994,2006 123
75. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;26(12):2605-2613,2006
76. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT; UK Small Aneurysm Trial Participants. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation.*;110(1):16-21,2004
77. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, Krupski WC, Barone GW, Acher CW, Ballard DJ. Prevalence and associations of abdominal aortic

aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med.*;126(6):441-449,1997

78. Ernst CB. Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med*;328:1167-1172,1993

79. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. *Circulation*;115(22):2865-2869,2007

80. Brady AR, Fowkes FG, Thompson SG, Powell JT. Aortic aneurysm diameter and risk of cardiovascular mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;21(7):1203-1207,2001

81. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. 124 Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med.*;160(10):1425-1430,2000

82. Golledge J, Clancy P, Jamrozik K, Norman PE. Obesity, adipokines, and abdominal aortic aneurysm: Health in Men study. *Circulation*;116(20):2275- 2279,2007

83. Vorp DA, Vande Geest JP. Biomechanical determinants of abdominal aortic aneurysm rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;25(8):1558-1566,2005

84. Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms. Involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb.*;11(6):1667-1677,1991

85. Sprouse LR 2nd, Meier GH 3rd, Lesar CJ, Demasi RJ, Sood J, Parent FN, Marcinyck MJ, Gayle RG. Comparison of abdominal aortic aneurysm diameter measurements obtained with ultrasound and computed tomography: Is there a difference?. *J Vasc Surg.*;38(3):466-471 (2003)

86. Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. *J Vasc Surg.*;23(2):213-220,1996
87. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilkink AB, Quick CR, Ashton HA, Scott RA. Growth rates and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.*;85(12):1674-1680,1998 125
88. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS; Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.*;37(5):1106-1117,2003
89. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Ballard DJ, Jordan WD Jr, Blebea J, Littooy FN, Freischlag JA, Bandyk D, Rapp JH, Salam AA; Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA.*;287(22):2968-2972,2002
90. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg.*;37(4):724-732,2003
91. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, Ballard DJ, Messina LM, Gordon IL, Chute EP, Krupski WC, Busutil SJ, Barone GW, Sparks S, Graham LM, Rapp JH, Makaroun MS, Moneta GL, Cambria RA, Makhoul RG, Eton D, Ansel HJ, Freischlag JA, Bandyk D; Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.*;346(19):1437-1444,2002 126
92. Gadowski GR, Pilcher DB, Ricci MA. Abdominal aortic aneurysm expansion rate: effect of size and beta-adrenergic blockade. *J Vasc Surg.*;19(4):727- 731,1994

93. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–7.
94. Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988, pp.947-954
95. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27:2588–2605,2006.
96. J Beattie D, Xu C, Vito R, Glagov S, Whang MC. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng.* 1998;120: 602–607.
97. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 1994; 19:426–434.
98. Wolinsky H, Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res.* 1964;14:400–413.
99. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003;107:490–497.
100. Lee A, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;663:63–70.
101. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev.* 2001;122:735–755
102. Winlove CP, Parker KH, Avery NC, Bailey AJ. Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia.* 1996;39:1131–1139.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Stern D, Du YS, Fang YS, Marie SA. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:1615–1625.
108. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2:430–436.
109. Bagrov AY, Lakatta EG: The dietary sodium-blood pressure plot “stiffness”. *Hypertension*, 44: 22–24,2004.
110. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001;38:429–433.

111. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*. 1998;98:2453–2460.
112. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2021–2026.
113. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al: Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4:405-417,1970.
114. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Oxford University Pres, 5th ed, 2005, p.624
115. O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh:Churchill, 1982.
116. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 10:327–335,1972
117. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S: Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *The American Journal of Physiology*, 267(4 Pt 2):1368–1376,1994.
118. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al: Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension*, 45:608–611,2005.
119. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*, 26:491–496,1995.
120. 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

121. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005. p624.
122. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327–335.
123. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill; 1964. p343–347.
124. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier H. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001;104: 35–740.
125. Safar ME, Van Bortel LMAB, Struijker Boudier HAJ. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension *J Vasc Res* 1997;34:67–81.
126. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003;2:S19–S23.
127. Bezie Y, Lamaziere JM, Laurent S, Challande P, Cunha RS, Bonnet J, Lacolley P. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*1998;18:1027–1034.
128. Fischer GM, Llaurodo JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 966;19:394–399.
129. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050–1055.
130. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, London GM, Diebold B, Safar ME. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:399–405.

131. Laurent S, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, Hoeks A, Safar M. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;23:878–883.
132. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Ombroni S, Brunner H, Mancia G, Safar M. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1993;11:89–98.
133. 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;99:2434–2439.
134. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
135. 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.
136. 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.
137. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992;2:10–19.
138. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, van de Borne Ph, Van Bortel L. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.
139. Chen C-H, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.

140. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
141. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38:1461–1466.
142. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–550.
143. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–30.
144. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652- 1659
145. Nichols WW, O'Rourke MF, eds. McDonald's blood flow in arteries, 4th ed. London: Edward Arnold, 1998, 170–222, 284–315, 347–95, 450–76
146. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, et al: Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*, 36:952–956,2000.
147. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596.
148. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ: The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270,2000.

149. Nicols WW, O'Rourke MF, eds. McDonald's blood flow in arteries, 4th ed. London: Edward Arnold, 1998, 170–222, 284–315, 347–95, 450–76
150. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111–7.
151. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI, Towers B, Paglia D, et al: Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 30:67-81,1972.
152. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005;23:1211–6.
153. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184–9.
154. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407–14.
155. Benetos A, Safar M, Rudnichie A, et al. Pulse pressure: a predictor of longterm cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–5.
156. 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.
157. 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
158. Gadrin JM, McClellandR, Kitzman D, et al: M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 87:1051-1057,2001

159. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens*. 2008;21:663–667.
160. Van Bortel L. Focus on small artery stiffness. *J Hypertens*. 2002;20: 1707–1709
161. 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
162. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease Thomas Weber, Johann Auer, Michael F. O'Rourke, Erich Kvas, Elisabeth Lassnig, Robert Berent and Bernd Eber *Circulation* 2004;109;184-189; originally published online Dec 8, 2003;
163. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process?: Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. Yoram Agmon, Bijoy K. Khandheria, Irene Meissner, Gary L. Schwartz, JoRean D. Sicks, Angela J. Fought, W. Michael O'Fallon, David O. Wiebers, and A. Jamil Tajik *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1076–83) © 2003 by the American College of Cardiology Foundation
164. Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study The Tromsø Study K. Singh,^{1,2} K. H. Bønaa,² B. K. Jacobsen,² L. Bjørk,¹ and S. Solberg³ *Am J Epidemiol* 2001; 154:236–44
165. Prevalence and Associations of Abdominal Aortic Aneurysm Detected through Screening Frank A. Lederle, MD; Gary R. Johnson, MS; Samuel E. Wilson, MD; Edmund P. Chute, MD; Fred N. Littooy, MD; Dennis Bandyk, MD; William C. Krupski, MD; Gary W. Barone, MD; Charles W. Acher, MD; and David J. Ballard, MD, for the Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group* *Ann Intern Med*. 1997;126:441-449.

166. 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
167. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 38:922-926, 2001
168. Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, Raveau-Landon CM, Safar ME. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 72:794-798, 1993
169. Barenbrock M, Spieker C, Hoeks AP, Zidek W, Rahn KH. Effect of lisinopril and metoprolol on arterial distensibility. *Hypertension* 23(Suppl):I161-I163, 1994
170. Mahmud A, Feely J. Effects of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 15:1092-1095, 2002.
171. Ghiadoni L, Virdis A, Magna A, Taddei S, Salvetti A. Effects of the angiotensin II receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 35:501-506, 2000.