

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALARINDA TROMBOKSAN B2 İLE ARTERİYEL
STİFİNESİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan AHN

TRABZON 2010

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALARINDA TROMBOKSAN B2 İLE ARTERİYEL
STİFİNESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan AHN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ömer GEDİK

Ç İNDEK İLER

Kısaltmalar	5
Önsöz	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Asetilsalisilik Asit Direnci	10
2.1.1. Asetilsalisilik Asit Hakkında Genel Bilgiler	10
2.1.2. Asetilsalisilik Asit Etki Mekanizması	11
2.1.3. Asetilsalisilik Asit Direnci Tanımı	14
2.1.4. Asetilsalisilik Asit Direncinin Laboratuvar Yöntemleri ile Belirlenmesi	15
2.1.5. Asetilsalisilik Asit Rezistansının Potansiyel Mekanizmaları	17
2.1.6. Asetilsalisilik Asit Rezistansının Klinik Sonuçları	21
2.1.7. Asetilsalisilik Asit Rezistansı için Terapötik Yaklaşımlar	22
2.2. Arteryel Stifnes	25
2.2.1. Arteryel Stifnesin Mekanizmaları	25
2.2.2. Arteryel Stifnesi Etkileyen Yapısal Komponentleri	25
2.2.3. Arteryel Stifnesin Temel Prensipleri	27
2.2.4. Modeller Ve Basınç Ölçümleri	28
2.2.5. Arteryel Stifnes Ölçüm Metodları	30
2.2.6. Arteryel Stifnesin Bölgesel Değerlendirilmesi	31
2.2.7. Pulse Wave Velosite Ölçülmesi	31
2.2.8. Yansıyan Dalgaların Noninvazif Değerlendirilmesi	32
2.2.9. Santral ve Periferel Basınçlar	33
2.2.10. Santral Nabız Basıncı, AIx Ve Arterial Stifnes	33
2.2.11. Sphygmocor Cihazı ile Arterial Stifnesin Değerlendirilmesi	34
2.2.12. Aort Basınç Dalgaları	35

2.2.13. Basınç Dalga Formları	35
2.2.14. Santral Dalganın Analizi	35
2.2.15. Arteryel Stifnesi Etkileyen Parametreler	37
2.2.16. Arteryel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi	37
3. MATERYAL ve METOD	40
3.1. Hasta Grubu	40
3.2. Kan Örnekleri Elde Edilmesi	40
3.2.1. Serum TXB2 ölçümü	41
3.2.2. Kan Lipid ve Biyokimya Değerlerinin Elde Edilmesi	41
3.3. Arteryel Stifnes Ölçümü	41
3.3.1. Kan basıncı ölçümü	41
3.3.2. Nabız dalgası analizi	41
3.3.3. Pulse Wave velosite Ölçümü	42
3.1. statiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTI MA	48
6. SONUÇ	51
7. ÖZET	52
8. SUMMARY	53
9. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

ASA	: Asetilsalisilik asit
COX	: Siklooksijenaz
KV	: Kardiyovasküler
TX	: Tromboksan
CABG	: Koroner arter bypas greft
HT	: Hipertansiyon
ADP	: Adenozin difosfat
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
ESM	: Ekstraselüler matrix
Ang II	: Anjiyotensin II
PWV	: Pulse-wave velocity
AIx	: Augmentasyon index
SEVR	: Subendokardiyal viabilite oranı
TTI	: Gerilim zaman indeksi
LVH	: Sol ventrikül Hipertrofisi
NSAID	: Non -steroid antiinflamatuvar
PG	: Prostoglandin
GP	: Glikoprotein
VWF	: Von Willebrand faktörü
PCI	: Perkutan koroner i lem
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol

HDL	: Yüksek yo unluklu lipoprotein- kolesterol
ACE	: Anjiyotensin dönü türücü enzim
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
VK	: Vücut kitle indeksi
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
AIx@75	: 75/dk kalp hızına normalize edilmi augmentasyon indeksi
AP	: Augmentasyon basıncı
BSB	: Brakiyal sistolik basınç
BDP	: Brakiyal diyastolik basınç
BMB	: Brakiyal ortalama basınç
ASB	: Aortik sistolik basınç
ADB	: Aortik diystolik basınç
AMB	: Aortik ortalama basınç

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasının her a amasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Ömer GED KL hocama, yeti memde eme i geçen ihtisas hayatım boyunca ilgilerini esirgemeyen Anabilim Dalı ba kanımız Prof. Dr. Merih KUTLU hocama ve Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Prof. Dr. ükrü ÇEL K, Doç. Dr. Cihan ÖREM, Doç. Dr ahin KAPLAN, ve Yrd. Doç. Dr. smet DURMU hocalarıma, Biyokimya Anabilim Dalından ö retim görevlisi Prof. Dr. Caner KARAHAN ile aynı bölümde çalı an ara tırma görevlisi Ahmet Mentee arkada ıma ve her zaman yanımda olan ve deste ini esirgemeyen sevgili e ime de erli katkılarından dolayı te ekkür ederim.

Dr. Sinan AH N

2010-TRABZON

1.G R VE AMAÇ

Geli mi ülkelerde görülen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri kardiyovasküler (KV) hastalıklardır (1). KV hastalıkların ba nda da aterosklerotik hastalık gelmektedir. Ateroskleroz çok de i ik ekillerde ortaya çıkabilen sistemik bir hastalıktır. En sık görülen ölüm nedenlerinden biridir ve ciddi morbiditeye neden olmaktadır. Elastik arterlerin (aorta, karotis ve iliak arterler), büyük ve orta büyüklükte m üsküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalı ıdır. Ancak daha küçük arterler de nadiren etkilenirler. Büyük arterlerin noninvaziv olarak de elendirilmesi, elastik ve anatomik özellikleri ile ilgili bilgilerin ço alması bu konuda ık tutacak bilgiler sa layacaktır (2).

Arteriyel stifnes aterosklerozun bir göstergesi olup arteriyel duvarın elastisitesinin kaybolması ve kalınlaması sonucu meydana gelmektedir. Arteriyel stifnes genellikle büyük arterleri etkilemektedir. Bu arterlerin histopatolojik incelemesinde elastin yapısında bozulmalar ve kollajen miktarında artma görülmektedir (3). Artmış arteriyel stifnes sadece vasküler ya lanmanın bir göstergesi olmayıp aynı zamanda hedef organ hasarının ve kardiyovasküler olayların da bir prediktörüdür. Artmış arteriyel stifnes özellikle büyük santral arterlerin tamponlama yeteni ini bozarak organ perfüzyonu ve kardiyak performans üzerinde negatif etkiler yapmaktadır. Aort ve büyük dallarında artmış stifnes sonucu santral ve periferik arterler arasındaki elastik gradient ortadan kalkmaktadır. Bunun sonucu olarak santral arterlerdeki artmış basıncın periferik arterlere yansması birçok organ ve dokudaki mikrovasküler yapılar üzerinde belirgin olumsuz etkilere neden olmaktadır. Artmış nabız basıncının plak rüptürüne neden oldu u gösterilmiştir (4).

Aterosklerotik kalp hastalı ının temelini plak rüptürü ve bunun trombüs formasyonu ile tam veya tama yakın tıkanması olmaktadır (5). Aterotrombotik hastalıkların patofizyolojisinde plateletlerin kritik fonksiyonu olması nedeni ile bu olayları önlemeye yönelik ilaç tedavileri uygulanmaktadır (6). Asetilsalisilik asit (ASA) günümüzde bu amaçla en sık kullanılan ajanlardan birisidir. Antiagregan tedavi almasına rağmen hastalarda tromboembolik olayların gözlenmesi bu ilaçlara direnç geli tmesini göstermektedir. Bu direncin göz ardı edilemeyecek kadar yüksek oldu u yapılan çalı malarda görülmü tür.

Çalı mamızda poliklini imize ba vuran daha öncesine ait stabil koroner arter hastalık (anjiografik olarak dökümante edilmi) hikayesi olan ve 100 mg ASA kullanan hastalarda; ASA direncini gösteren parametrelerden biri olan serum tromboksan (TX) B2 seviyesi ile arteryel stifnes parametreleri arasında ili ki olup olmadı ını ara tırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asetilsalisilik Asit Direnci

2.1.1. Asetilsalisilik Asit Hakkında Genel Bilgiler

Aterosklerotik kalp hastalığı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin ana sebeplerinden birisidir. ABD’de her yıl 2 milyondan fazla kişi aterosklerotik kalp hastalığı nedeniyle yatmaktadır ve aterosklerotik kalp hastalığı tüm nedenlere bağlı ölümlerin % 30’unu oluşturmaktadır. Aterosklerotik kalp hastalığının temelinde aterosklerotik plak rüptürü ve bunu izleyen tıkaçıcı trombüs formasyonu yatmaktadır. Endotel hasarı vasküler hastalığının en erken özelliğidir ve antiagregan kuvvetlerle proagregan kuvvetler arasındaki dengenin tercih edilmeyen yöne kaymasına sebep olmaktadır. Rüptüre olmuştuk plak trombosit adhezyon ve aktivasyonunu aktive eder. Aktive trombositler TXA2 ve Adenozin difosfat (ADP) salarak platelet agregasyonuna katkı sağlamaktadır (5).

Trombosit agregasyonu ve aktivasyonu; miyokart infarktüsü (MI), stroke, akut ekstremitte iskemisi gibi tromboembolik olaylarda anahtar role sahiptir. Bu sebepten dolayı platelet aktivasyonunu inhibe eden ilaçlar kardiyovasküler korumada önemli bir yere sahiptirler (6). Antitrombosit ajanların tümü aterosklerotik plak parçalanmasından arteriyel tromboza kadar olan biyolojik basamaklardan biri ya da birkaçını engellerler. Bu yollardan birisini engelleyerek trombosit aktivasyonunu önleyen ilaçlardan bir tanesi de ASA’dır.

Asetilsalisilik asitin büyüleyici öyküsü antik çağlara kadar dayanmaktadır. Asurlular ve Mısırlılar eklem ağrısı için, kaynatılmış mersin ağacı veya söğüt yapraklarını kullanarak analjezik etkisinin olduğunu bulmuşlardır (7). O zamandan beri Hipokrat, Celsus, Dioscorides ve Galen söğüt ağacı kabuğundan yapılmış ilaçları antipiretik ve antiromatizmal tedavilerde kullanmışlardır (8).1838 yılında İtalyan kimyager Rafaella Piria söğüt ağacı kabuğunun aktif bileşeni olan ‘salisilik asiti’ keşfetmiştir (9). 60 yıl sonra 1897 yılında Bayer firmasında çalışan kimyager Felix Hoffman salisilik asiti asetilleyerek tüm zamanların en çok kullanılan ilacı ASA’yı keşfetmiştir (10). ASA’nın potansiyel antitrombotik etkisi ile ilgili ilk bilgiler 1953 yılında Mississippi Valley Medical Journal ‘da yayınlanmıştır (11). Bu zamandan beri çok sayıda araştırmacı aspirinin antiplatelet etkisini

ve aterorombotik hastalıkların tedavisindeki potansiyel rolü anlamıza katkıda bulunmuşlardır. 1971 yılında John Vane ASA'nın etkisini, platelet siklooksijenaz (COX) enzimini geri dönüşü asitleme yaparak gösterdiği bulmuştur.

Günümüz yüzyılında yeni antiplatelet ilaçların gelişmesine rağmen ASA hala oldukça sık kullanılan bir ilaçtır. ASA yaklaşık 100 yıldır etkili ve ucuz antitrombotik ilaç olarak birincil ve ikincil koruma amaçlı kullanılmaktadır. Günümüzde serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklarda tanı konduktan itibaren kontrendikasyon olmadığı sürece ASA tedavisine başlanmakta ve yaşam boyu sürdürülmektedir (12). Akut veya önceden geçirilmiş yüksek riskli vasküler hastalık öyküsü olan hastaların alındığı metaanalizde antitrombotik tedavi ciddi vasküler olaylarda 1/4 oranında, ölümcül olmayan inme de 1/3 oranında, vasküler ölüme 1/6 oranında ölümcül olmayan MI'da 1/3 oranında azalma gözlenmiştir (13).

Bununla birlikte ASA'nın antiagregan etkisi tüm hastalarda aynı düzeyde gözlenmemiştir. ASA kullanımına rağmen bazı hastalarda tromboembolik olaylar gözlenmektedir. Bu hastalar klinik olarak ASA'ya yanıtız veya ASA direnci olan hastalar olarak tanımlanmaktadır (14). İlaç rezistansı veya direnci bir ilacın farmakolojik hedefine ulaşamadığı yetersizlik olarak tanımlanır.

Hiç bir ilaç % 100 hedefine ulaşamamakta ve bir çok önemli ilaçta rezistans olmaktadır (6). Literatürde de değerlendirilen ASA direncinin % 5,5-% 45 arasında değiştiği söylenmektedir (5). 2004 yılında Lancet dergisinde yayımlanan yayına göre ASA kullanan hastaların % 40'ında ASA rezistansı olduğu bildirilmiştir (15).

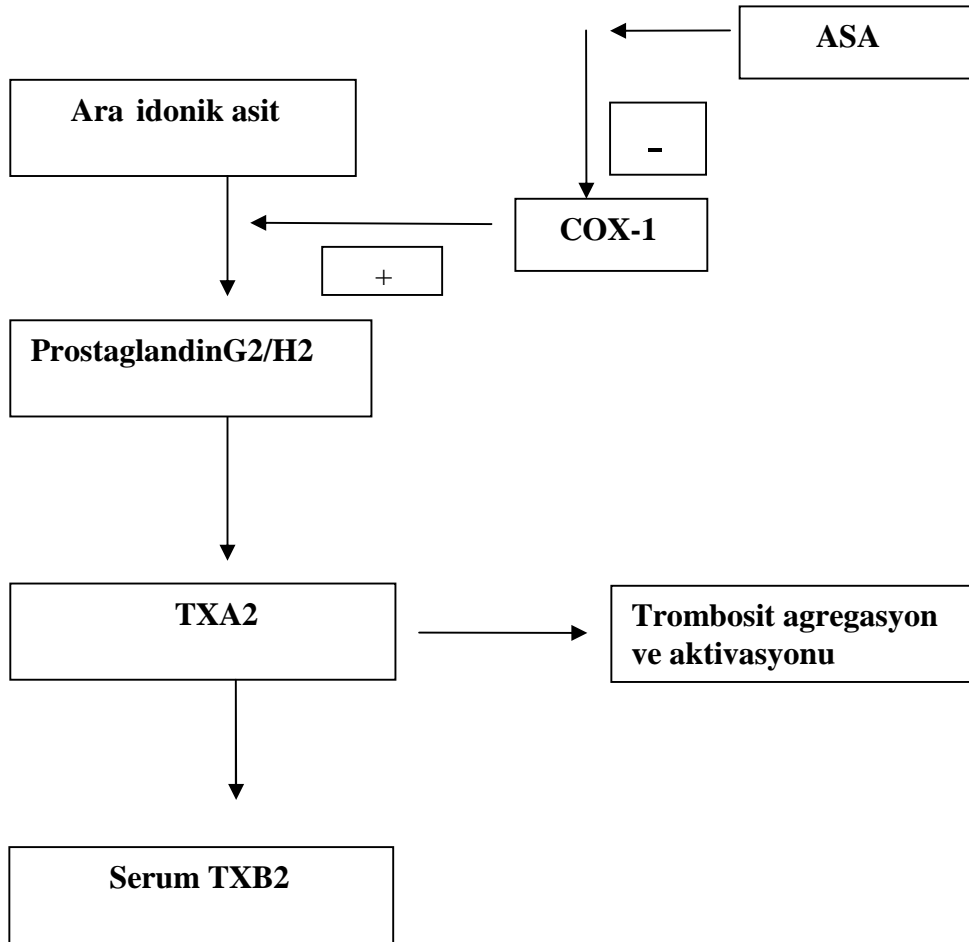
2.1.2. Asetilsalisilik Asit'in Etki Mekanizması

Asetilsalisilik asit'in antitrombotik etkisi iyi tanımlanmış olup bir çok yayında belirtilmiştir (16,17). ASA primer antitrombotik etkisini trombosit agregasyonunu bozarak göstermektedir. Bu olayı da trombositteki aradonik asit metabolizmasında anahtar enzim olan COX enzimini inaktive ederek yapar. COX enziminin inhibe olması ile aradonik asitten TXA2 ve diğer PG'lerin presürkörü olan PGH2 sentezi bloke olur (5).

nsan trombositlerinde TXA2; kollajen, ADP, trombin, trombosit aktive edici faktör gibi stimuluslara cevap olarak sentez edilir ve salınır. Salınan TXA2 de vazokonstriksiyona ve irreversible trombosit agregasyonuna sebep olur. İnhibisyonun mekanizması; enzimin

peptid zincirinin 529 sayılı konumundaki serin rezidüsünün hidroksil grubunun ASA'dan transfer edilen asetil grubu tarafından asetillenmesidir. Böylece ara idonik asidin TXA2'ye dönüümü bloke olmaktadır (18). ASA'nın etki mekanizması ekil 1'de gösterilmiştir.

ekil-1: ASA tarafından platelet TXA2 yolunun inhibisyonu



ASA:Asetilsalisilik Asit, TX: Tromboksan ,COX: Siklooksijenaz

iki tür COX izoformu vardır. Bunlardan ilki olan COX-1 olgun trombositler tarafından oluşturulmaktadır. Trombositlerin protein sentezi kapasitesi oldukça düşüktür. Bu sebepten dolayı tek doz ASA'nın yaptığı geri dönüşün inhibisyon yeni üretilen trombositler, inhibe edilenlerin yerini alana kadar (yaklaşık 7-10 gün) tam olarak ortadan kalkmaz (5). COX-1 inhibisyonu hızlı, düşük dozlarda ve irreversible olmaktadır.

Yeni oluşan trombositler COX-2 üretilmektedir. PGE₂; COX-2 aktivitesinin ana ürünüdür (19). Artmış platelet turnover döneminde COX-2'den elde edilen TXA2'nin

ölçülebilir miktarda üretilebilmesi için yeni olu mu platelet konsantrasyonu yeterlidir (20). Fakat bu de erlendirmenin klinikle ili kisi tam olarak bilinmemektedir. COX-2 çe itli hücrelerde ve dokularda tespit edilmi tir. nflamatuar bozukluklardaki rolü ayrıntılı bilinmektedir. Dü ük dozlardaki ASA'nın (81-325) rölatif zayıf antiinflamatuvar etkisi; COX-1'i, COX-2'den 170 kat daha fazla inhibe etmesiyle kısmen açıklanmaktadır (16).

Asetilsalisilik asit gastrointestinal sistemden hızlıca emilir. 30-40 dakika içinde plazma konsantrasyonları pik seviyeye ula maktadır. ASA'nın ciddi trombosit inhibitor etkisi emildikten 60 dakika içerisinde ba lar. Birçok bireyde 100 mg ASA'nın tek doz alımı TXA2 üretimini komple bloke eder (21,22). Bu durum ASA gibi dola ımdaki yarı ömrü yakla ık 20 dakika olan bir ilacın günde tek doz verilmesinin bile terapötik etkisinin oldu unu ve günde bir kez verilen dü ük doz ASA'nın neden kümülatif bir etki olu turdu unu açıklamaktadır (18).

Randomize çalı malarda aspirinin terapötik faydasının 30-1500 mg/gün arasında de i en dozlarda gözlendi i bildirilmi tir. Fakat optimal günlük belirsizdir (13,23). nsanlarda yapılan ara tırmalarda ASA'nın belirgin antitrombotik etkili en küçük dozu 30-50 mg olarak bulunmu tur. Etkili bir antitrombotik tedavi için 300 mg yükleme dozunda verilip sonrasında 75-100 mg ile tedaviye devam edilmesi önerilir. Genel olarak yüksek dozun (500-1500mg/gün) önemli derecede ek yarar sa lamadı ı, ASA'nın antitrombotik etkisini arttırmadı ı ve artımı yan etki riski ile ili kili oldu u gözlenmi tir (24,25).

'Antithrombotic Trialist Colloboration' çalı masında ASA'nın farklı dozlarının yüksek riskli hastalarda ciddi vasküler hastalık üzerine etkileri tablo 1'de gösterilmi tir (13). Tüm dozlar birlikte de erlendirildi inde ASA ciddi vasküler olay sıklı nı % 23 azalttı mı tir. En etkin korumanın 75-100 mg arasında oldu u görülmü tür. Yüksek dozlarda yan etkinin artması ve prostasiklinin inhibe olmasının etkisiyle ASA'nın antitrombotik yararlanımı azalmaktadır.

Yakın zamanda yapılan iki çalı mada 'Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries' (GUSTO) ve 'Platelet 2B/3A in Unstable Anjina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy' (PURSUIT) çalı malarında dü ük doz ASA ile orta doz ASA alan hastalar arasında 6 aylık sonuçlarında önemli farklılıklar görülmemi tir (26).

Tablo-1:ASA'nın farklı dozları ve ciddi vasküler olaylara etkisi

ASA dozu	Vasküler olaylara etkisi
500-1500 mg	% 19
160-325 mg	%26
75-100 mg	% 32
<75 mg	% 13
Toplam	% 23

ASA: Asetilsalisilik Asit, Kaynak 13'ten alınmıştır.

2.1.3. Asetilsalisilik Asit Direnci Tanımı

Asetilsalisilik asit direnci laboratuvar ve klinik olarak tanımlanmaktadır:

Labaratuvar ASA direnci: Platelet TXA2 üretimi ya da platelet tromboksan üretimi ile ilgili platelet fonksiyon testlerindeki inhibisyon eksikliği olarak tanımlanmaktadır (15).

Klinik ASA direnci: ASA'nın düzenli ve terapötik dozlarda kullanılmasına rağmen embolik ve trombotik olayların gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (14).

Bir başka farklı sınıflama da Weber ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama olup ASA direnci 3 farklı grupta toplanmıştır.

-Tip1 direnç: in vitro ASA ile tam trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunun inhibisyonu sağlandı fakat in vivo koşullarında inhibisyonun sağlanamadığı direnç.

-Tip2 direnç: ASA'nın hem in vivo hem de in vitro koşullarda tromboksan oluşumunu bloke edemediği durum.

-Tip3 (yalancı) direnç: ASA tedavisi ile tromboksan oluşumunun tam olarak önlenmesine rağmen düşük doz kollajen ile trombosit agregasyonunun induklenmesine denir (27).

2.1.4 Asetilsalisilik Asit Direncinin Labaratuar Yöntemleri le Belirlenmesi

Günümüzde bir çok yöntemle ASA resistansı tespit edilmektedir. ASA resistansını belirlemek için kullanılan trombosit fonksiyon testleri a a ıdaki tablo 2’de görülmektedir.

Tablo-2:ASA rezistansını belirlemek için kullanılan testler

Son nokta TX
- Serum TXB2
- Üriner 11-dehidro TXB2
Stimulus olarak Ara idonik asit
- VerifyNow Aspirin Assay (Ultegra RPFA)
- Trombosit fonksiyon analizörü (PFA-100)
- Optik agregometri (turbidometrik)
- Optik agregometri (impedans)
- Tromboelastogram
- Platelet surface P-selektin, lökosit platelet agregatları
- Impact cone and platelet analyzer
- Plateletworks
TX: Tromboksan, ASA: Asetilsalisilik asit

-PFA-100: invitro ko ullaarda primer hemostazı taklit eden bir sistemdir. Cihaz sodyum sitratlı antikoagüle 800 ul tam kan örne ini 147 um çapındaki açıklıktan kollajen ve platelet aktive ediciler ile kaplı membranın içine aspire eder. PFA-100 testin ba langıcından bu açıklı ın trombosit tıkacı ile kapanması arasındaki zamanı ölçer. Kapanma zamanı (CT) in vitro ko ullaarda trombosit fonksiyonlarını gösterir (28-29). Avantajı basit, hızlı olması, tam kan örne i de erlendirmesi ve küçük numune volumu gerektirmesi, dezavantajı ise von Willebrand faktör (VWF) ve hematokrit ba ımlı olmasıdır.

-Tromboksan B2: TXA2 platelet agregasyonun ve aktivasyonunun anahtar mediatörlerinden biridir. Trombositlerin indüklediği koroner arter konstruksiyonun önemli mediatörüdür. Ara idonik asitten elde edilen TXA2 hızla stabil ve inaktif olan TXB2'ye dönüşmektedir. Laboratuvar ölçümlerinde TXB2 seviyesi çalılı olarak ASA direnci tespit edilmektedir. Serum TXB2 seviyesi trombositlerin aktivasyon baımlı salınmasını yansıtmaktadır. Esas avantajı ASA tarafından inhibe edilen spesifik enzim olan COX-1'e baımlı olmasıdır. Bununla birlikte TXB2 seviyeleri lökosit kökenli COX-2 tarafından üretilen PG'lerden etkilenmektedir. Bu yüzden TXB2 tamamen COX-1 ve platelet spesifik değildir (30).

-Optik agregometri: Platelet agregometri Gustavo Born tarafından tanımlanan önemli bir teknik olup ara tırmacılar tarafından çalılı malarda kullanılmıtır. Sıklıkla modifiye spektrofotometrik teknik kullanılmaktadır (14). Platelet fonksiyonunu de erlendirmek için plateletten zengin plazma kullanılmaktadır. Trombositlerin agregasyonu ile kan örneğinin optik dansitede olu an de i imin saptanmasına dayanan bu yöntemde ADP, ara idonik asit infüzyonu agregasyon amacı ile kullanılmaktadır. 10mM ADP ile % 70; 0,5 mg/ml ara idonik asit ile % 20 lik ortalama trombosit agregasyonu olanlarda ASA direnci var kabul edilmektedir. Günümüzde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat testin zaman alması, operator deneyimine baımlı olması ve kan örneklerinin hazırlanmasındaki zorluklar, oda sıcaklığı ında saklanması gibi nedenler yüzünden günlük pratikte zorlukla uygulanılan bir yöntemdir (31).

-Ultegra RPPA: in vitro artlarda hızlı (5 dakika), basit ve do ru sonuç veren turbodimetrik bir yöntemdir. Optik agregometri ile benzer korelasyon gösterdiği görülmü tür. ASA ve glikoprotein (GP) 2B/3A inhibitörlerinin farmakodinamik etkilerini belirlemede kullanılmaktadır. Cihaz reaksiyon odacıklarında trombin aktive edici peptid içermekte olup fibrinojen kaplı yuvalarına tam kanın yerleştirilmesi ile trombosit agregasyonu gerçekleştirilmektedir. Örnekteki optik dansitede olu an fark ölçülmektedir (32)

-Tromboelastogram: Tromboelastogram tam kan örneklerinde gerçekleştirilen visko-elastik kan pıhtısı testidir. Pıhtılaşma kaskadı, trombosit fonksiyonu, trombosit-fibrin etkileşimi ve fibrinoliz hakkında bilgi verir (33).

-Plateletworks: Girişimsel kalp işlemleri sırasında taze tam kan örneklerinde trombosit agregasyonun yüzdesini saptamak üzere hızlı trombosit agregasyon cihazı olarak

planlanmı tır. Kan örne inde fonksiyonel trombositlerin agregasyonuna ba lı olarak trombosit sayısında olu an de i iklikleri saptar (30).

Günümüzde sık kullanılan platelet fonksiyon testlerinin avantajları, dezavantajları tablo 3’de gösterilmi tir.

2.1.5. Asetilsalisilik Asit Resistansının Potansiyel Mekanizmaları

Aspirin resistansının mekanizması tam olarak aydınlatılmasa da klinik, biyolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Tablo-4’de ASA resistansının potansiyel sebepleri görülmektedir.

Klinik açıdan günlük alı kanlıklar (sigara içimi), reçetelenmi tedaviye uyum, e zamanlı tedaviler, ASA tedavisinin süresi, ASA cevapsızlarda bireysel farklılıklara katkıda bulunabilir. Sigara kullanımını bazı ara tırmacılar tarafından platelet aktivasyonunu arttırdı ı ve trombus formasyonunu iddetlendirdi i gösterilmi tir (34). Günümüzde bilimsel çalı malar ise bu görü ü desteklememektedir (35).

Bazı ara tırmacılar ASA almasına ra men tekrarlayan olaylardaki artmı riski tedaviye uyumsuzlu a ba lamaktadır. Cotter ve arkadaş larının çalı masında 73 hastaya MI sonrası ASA reçete edilmi olup 12 ay içerisinde ölüm, MI, unstable anjina gibi olayların daha çok tedaviye uyumsuzluk gösterenlerde oldu u tespit edilmi tir (36). Kardiyovasküler hastalı ı olan hastalarda % 40’lara kadar ASA tedavisine uyumsuzluk görülmektedir (37-38). ASA tedavisine kötü uyum sık olup genellikle göz ardı edilmektedir.

Farmakokinetik mekanizmaların yanı sıra ASA resistansına sebep olan kanıtlanmı farmakodinamik mekanizmalar vardır. Bunlardan biri ASA’nın antiplatelet etkisini önleyen non-steroid antienflamatuar ilaçlardır (NSAID) (ibuprofen, naproxen ...). NSAID’lerin aspirinin uzun dönem antitrombotik faydalarını azalttı ı rapor edilmi tir. Nonselektif NSAID’ler platelet COX-1 enziminin spesifik bölgesine güçlü ba lanma afinitesine sahiptirler ve böylece ASA ba ımlı asetilasyon ve enzim inhibisyonunu önlerler (5). NSAID’lerin plazma seviyeleri dü tükten sonra (genellikle birkaç saat içinde) platelet COX-1 aktivitesi düzelir. Çünkü NSAID’lerin COX-1’i inhibisyonu geri dönü ümlüdür. (39-40).

Tablo-3: Güncel trombosit fonksiyon klinik testlerinin özellikleri

<i>TEST</i>	<i>AVANTAJ</i>	<i>DEZAVANTAJ</i>	<i>ASA</i>	<i>TIENOPİRİDİN</i>	<i>GP2B/3A</i>
Optik agregometri	Altın standart	Pahalı, zaman alıcı, örnek preparat	Evet	Evet	Evet
Verifynow	Basit, hızlı, tam kan de erlendirmesi	-	Evet	Evet	Evet
Plateletworks	Tam kan de erlendirmesi, az numune örne i	Sınırlı çalı ma	Evet	Evet	Evet
Tromboelastogram	Tam kan de erlendirmesi,	Sınırlı çalı ma	Evet	Evet	Evet
PFA-100	Basit, hızlı, preparatsız, Tam kan de erlendirmesi	Htc, vWF faktörüne ba ımlı olması	Evet	Önerilmiyor	Önerilmi yor
Serum TX B2	COX-1 ba ımlı	ndirekt, platelete spesifik de il	Evet	Hayır	Hayır
Üriner 11-dehidro thromboksan B2	COX-1 ba ımlı	ndirekt, platelete spesifik de il	Evet	Hayır	Hayır
Platelet surface P selektin	Tam kan de erlendirmesi,	Pahalı, deneyimli ki i ,akım sitometri gerektirmesi	Evet	Evet	Evet
mpact cone and platelet analyzer	Basit, hızlı, az numune örne i, tam kan de erlendirmesi	-	Evet	Evet	Önerilmi yor

TXB2: Tromboksan B2, HTC: hemotokrit, VWF: von Willebrand faktörü, ASA: Asetilsalisilik asit, GP2B/3A: Glikoprotein 2B/3A, PFA: Platelet fonksiyon analizörü COX: Siklooksijenaz. (Kaynak 30'dan uyarlanmı tır)

Tablo-4: ASA resistansının potansiyel mekanizmaları**Klinik:**

- 1-Reçetelenmi ASA tedavisine uyumsuzluk
- 2-Tütün: Artmı platelet fonksiyonları

Farmakodinamik:

- 1- Doz-cevabı: ASA'nın antiplatelet ve antiinflamatuvar etkisi doz ikli kili olabilir.
- 2- Tedavi süresi: ASA'nın biyolojik cevabı uzun süreli tedavi ile azalabilir.
- 3- laç etkile imleri: NSAID ilaçlar ASA ili kili COX-1 asetilasyonu inhibe edebilir.

Biyolojik:

- 1- ASA duyarsız TXA2 biyosentezi: ndüklenmi COX-2 yada yeniden üretilmi COX-1 aktive makrofaj ve vasküler endotelyal hücreler TXB2 üreetimini artırabilirler.
- 2- Trombosit aktivasyonu için alternative yollar
 - a) ASA cevapsızlarda artmı kollajen duyarlılı ı artmı platelet adezyonuna yol açabilir.
 - b) Katekolamin indükledi i trombosit aktivasyon inhibisyonundaki yetersizlik
 - c) Non TXA2 ili kili trombosit aktivasyonu inhibisyonundaki yetersizlik
- 3- PG bile ikleri: soprostan, ara idonik asitten üretilir.TXA2'yi arttırır.
- 4- Vasküler inflamasyon: CD40 ligandın artmı trombosit membran expresyonu trombosit aktivasyonu için yeni yolak sa layabilir.

Genetik:

- 1- COX-1 genin mutasyonu veya polimorfizmi: ASA ili kili COX-1 asetilasyonu önleyebilir.
- 2- GP 2B/3A receptör polimorfizm.

TX: Tromboksan, ASA: Asetilsalisilik asit, NSAID: Non steoridal antiinflamatuvar, COX: Siklooksijenaz, PG: Prostoglandin, GP: Glikoprotein, (kaynak 5'ten uyarlanmı tır)

Tedavi süresinde ASA cevapsızlığı ile ilgili olabilir. Pulcinelli ve arkadaşlarının yakın zamanda ASA tedavisinin 2, 6, 12, 24 aylık etkilerini 150 hastada değerlendirilmiştir. 2 aylık ASA tedavisiyle yeterli platelet cevabı olmasına rağmen, uzun süreli ASA tedavisi ile platelet cevabında azalma tespit edilmiştir. (41). Ayrıca bu çalışmada önceki gözlemlerle uyumlu olarak ASA sensitivitesinin doza bağımlı olmadığı tespit edilmiştir.

Trombosit aktivasyon yolları ve reseptörlerin fazlalığı, ASA resistansı nedenlerine katkıda bulunabilir. Spesifik olarak non-TXA2 bağımlı aktivatorler (trombin, ADP, epinefrin) içeren yollar ASA ilgili yola atlayarak trombosit aktivasyonu ve trombozise yol açabilirler. Katekolamin indüklediği trombosit aktivasyonu bu yollardan biri olup ASA tarafından yeterince inhibe edilmeyebilir (5). Hurlen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada geçirilmiş MI'ya sahip hastalarda istirahatde yeterli kadar antitrombosit etkiye sahip olurken, egzersizle ilgili artan platelet agregasyonunda ise yetersiz olduğu görülmüştür (42).

Trombositlerin eritrosit ya da vasküler endotel hücreleri ile etkileşimleri ASA ilgili inhibisyonu etkileyebilmektedir. Eritrositler serotonin, ADP, beta-tromboglobulin salarak artmış trombosit TXB2 sentezini başlatabilirler (5).

TXA2 sentezi için alternatif yollar ve PG benzeri ürünlerin varlığı (isoprostane) ASA resistansı sendromu için potansiyel mekanizmalardır. Lokal inflamatuvar stimulus sonucu monosit, makrofaj ya da endotel hücrelerin COX-2 induksiyonuyla ASA duyarsız TXA2 biyosentezi olur (43-44). Ayrıca bu hücreler TXA2 veya prekürsörlerini salabilirler. Ek olarak COX-2 yeni olarak trombositlerde bulunur ve artmış trombosit turnover boyunca TXA2 seviyeleri ölçülebilir düzeydedir (17). Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan isoprostane unstable anjina, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara içen hastalarda artmıştır. Ek olarak vazokonstriktör gibi davranarak isoprostane trombositlerin diğer agonistlere cevabın artmasında rolü sahiptir (16,45).

Son olarak da ASA resistansı COX-1 geni veya GP 2B/3A reseptör kompleksindeki genetik farklılıkla açıklanabilir (5). COX-1 polimorfizmi ASA'nın COX-1 asetilasyonunu bozmaktadır (16). Trombosit – GP 2B/3A kompleksi fibrinojen için bir reseptör olup trombosit agregasyonunu sağlamaktadır. 3A subunitlerin polimorfizmi tanımlanmıştır. Spesifik alleleri P1A1/A2 ve P1A2/A2 artmış trombin oluşumu, alfa granül salınımı, fibrinojen bağlama ve trombosit aktivasyonu için düzenleyici ile ilgilidir. Kardiyovasküler hastalığı olanların %30'undan fazlasında P1A2 polimorfizmi tespit edilmiştir (46,47,48).

Kararsız anjinası olanlarla birlikte erken ya larda kalp hastalı ı öyküsü bulunanlarda P1A2 prevelansı yüksek bulunmu tur. ASA'nın antitrombotik etkisi P1A2 polimorfizmi ta ıyıcılarında azalabilir. P1A1 polimorfizmin varlı ıda stent sonrası restenoz ile ili kili bulunmu tur (49). COX-1 genin mutasyonu veya polimorfizmi ASA resistansı olan bazı hastalarda yapısal durumu açıklamaya yardımcı olabilir.

2.1.6. Asetilsalisilik Asit Rezistansının Klinik Sonuçları

Asetilsalisilik asit rezistansının klinik ili kisi çe itli hasta gruplarında çalı ılmı tur. ASA direncinin klinik kardiyovasküler olaylara ili kisini anlatan 326 stabil koroner arter hastanın alındı ı çalı mada % 5 oranında optikal agregometri yöntemiyle ASA resistansı tespit edilmi tir. Yakla ık 2,1 yıl takiplerin sonunda ASA resistansının MI, stroke ve ölüm riskinde ciddi bir artı ile li kili oldu u görülmü tür (50). 'Heart Outcomes Prevention Evaluation' (HOPE) çalı masının bir altgrup çalı masında ASA resistansının kardiyovasküler sonuçlara etkisi üriner 11 dehidro TXB2 ölçümleri yapılarak ara tırılmı tur. TXB2 düzeyleri yüksek olan grupta dü ük olan grup kar ıla tırıldı ında yüksek olan grupta 2 kat daha fazla artımı MI oranı, 3,5 kat daha fazla kardiyovasküler ölüm oranı gözlenmi tir (51).

Yapılan ba ka bir çalı mada elektif perkutan koroner i lem (PCI) sonrası miyokart kökenli kreatin kinaz (CK-MB) seviyesi ile ASA direnci arasındaki ili kinin de erlendirildi i çalı mada PCI öncesi yeterli tedaviye ra men ASA direnci olanlarda olmayanlara göre 2,9 kat artımı myonekroz tespit edilmi tir (52). Akut koroner sendromlu 105 hastanın alındı ı bir kohort çalı masında PFA-100 yöntemiyle % 19'unda ASA resistansı saptanan hastaların 12 aylık takiplerinde ASA resitansı olanlarda % 45 oranında major kardiyak olay gözlenirken, ASA resistansı olmayanlarda ise % 11,7 major kardiyak olay gözlenmi tir (53).

ntermitant kladikasyonu olup balon anjioplasti yapılan ve ASA ile tedavi edilen 100 hastayı kapsayan bir çalı mada ise ASA direnci tespit edilen olguların 18 aylık takipleri sonucunda yakla ık % 87 oranında re-okluzyon riski ile kar ı kar ıya oldukları tespit edilmi tir (54). Major kardiyak olay ve trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu arasındaki ili kinin de erlendirildi i bir çalı mada trombosit fonksiyonlarının % 70'den

daha az inhibe edildi i hastalarda zaman major kardiyak olaylar % 70'den fazla inhibe edilenlere göre % 25 daha fazla gözlenmi tir (55).

'Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms' (PRISM-PLUS), 'Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events' (ESSENCE),' ve 'Thrombolysis in Myocardial Infarction-11B' (TIMI11-B) gibi büyük randomize çalı malarda önceden ASA kullanımının akut koroner sendromlu hastalar arasında artımı kardiyovasküler riskin ba ımsız bir prediktörü oldu u belirtilmi tir (56).

Oklude saphen ven graftı olan koroner arter bypass greftli (CABG) hastaların alındı ı bir çalı mada oklude grupta ASA direncinin önemli oranda artımı oldu u gözlenmi tir (57).

Koroner arter hastalı ı olan hastalarda gözükten ASA direnci ile serebrovasküler hastalı ı olan hastalardaki ASA direnci benzer oranlarda görülmektedir. (58,59). Yapılan bir çalı mada 180 inme geçirmi hastanın takiplerinde ba langıçta % 33 oranında ASA direnci tespit edilmi . Bu grupta tekrarlayan vasküler olay oranının 9 kat arttı ı görülmü tür.(60).

2.1.7. Asetilsalisilik Asit Resistansı için Terapotik Yakla ımlar

Asetilsalisilik asit resistansı multifaktöryel fenomen olup tedavi edilmesi gereken bir durumdur. COX-1 ba ımlı veya ba ımsız faktörler hasta uyumu, ASA dozu ve ilaç etkile imleri gibi durumlar göz önüne alınarak tedavisi düzenlenmelidir. Sigara, hipertansiyon (HT), hiperglisemi, hiperlipidemi, kalp yetmezli i, infeksiyon ve inflamasyonun yeterli tedavisi ASA'nın antitrombosit etkisini artırabilir (61).

Bazı hastalarda ASA'nın artımı doz uygulanımı akut koroner sendrom, inflamasyon gibi durumlarda fayda gösterdi i görülmü tür. Bu yakla ım kronik kalp yetmezli i, romatizmal kalp hastalı ı, diabetlilerde gereksiz ve ba arısız bulunmu tur. Ek olarak da ASA'nın 81 mg'dan fazla kullanımının etkili ve güvenli oldu una dair yeteri kadar veri yoktur (62).

En mantıksal ve umut verici yakla ım ASA direnci olan veya tahmin edilen hastalarda ASA'nın yerine veya ASA'ya ek olarak di er antitrombosit veya antitrombotik

ilaçların kullanılmasıdır. Bazı çalışmalarda trombosit sensitiv ADP düzeylerinin ASA resistansı bulunan hastalarda önemli derecede arttı ı gösterilmiştir (63-64).

Klopidogrel ve ASA'nın beraber kullanıldığı ikili antiplatelet tedavisi, 'Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial' (COMMIT), 'Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial' (CURE), 'Clinical Implications of Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Study' (PCI-CURE) ve 'Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation' (CREDO) gibi çalışmalarda ASA monoterapisine göre, ASA direncini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı ı gösterilmiştir. (65-68).

ki büyük çalışma 'Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance' (CHARIZMA) ve 'Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke' (MATCH) çalışmaları 15,603 ve 7.599 yüksek riskli kardiyovasküler ve serebrovasküler öyküsü olan hastaları kapsamaktaydı. Tek veya ikili ilaç alan kollarında istatistiksel olarak primer sonlanım noktaları açısından fark bulunmamıştır (69). İkili tedavinin ASA direncini anlamlı derecede azaltmadığı görülmüştür.

'The Plavix Use for Treatment Of Congestive Heart Failure Trial' (PLUTO-CHF) çalışmasında laboratuvar olarak ASA direnci bulunan kalp yetmezliği hastalarında ikili tedavi ve 1 aylık izlem sonunda laboratuvar olarak platelet aktivasyon düzeylerinde önemli farklılıklar gözlenmiştir. Pamukcu ve arkadaşlarının yaptığı 128 koroner arter hastasını içeren bir çalışmada, ikili tedaviyi 12 ay alan hastaların klopidogrel 6 aydan sonra kulanmayanlara göre daha az sayıda kardiyovasküler olay görüldü ü gözlenmiştir (70).

Klopidogrel-ASA kombinasyonu ASA resistansı olanlarda en başarılı terapötik yaklaşımdır. Ancak son zamanlarda hızla artan klopidogrel direnci ve ikili ilaç direnci ile ilgili yayınlar artmaktadır. Bu gözlemler daha etkili ilaçların geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir (71-73).

Diğer bir yaklaşım da ASA'nın antiplatelet etkisini geliştirmek için tedaviye dipiridamol eklemektir. Önceki olayından sonra sekonder koruma amacıyla ASA ve dipiridamol kombinasyon tedavisi kullanılmıştır. 'European Stroke Prevention Study 2' (ESPS -2) çalışmasında ASA-dipiridamol tedavisi alan hastaların; ASA tek başına alanlara göre major vasküler olaylarda % 22 relative risk azalması gözlenmiştir. Ancak vasküler

ölümler üzerine önemli derecede etkisi olmadığı görülmüştür. Dipiridamolun tek başına veya ASA ile kombinasyonu, serebrovasküler iskemik olayları sekonder önlemede etkili bulunduğu halde vasküler ölümü azalttığı yönünde kanıt bulunamamıştır (74).

Asetilsalisilik aside dirençli hastalarda ASA'ya P2Y₁₂ reseptör inhibitörlerinin, dipiridamol veya silastazol eklenmesi etkili olacaktır. Bu önlemlerin ileri araştırmalarla desteklenmesi lazımdır.

2.2. Arteriyel Stifnes

KV sistemdeki büyük damarların fonksiyonları arteriyel stifnes, kompliyans ve distensibilite ile de erlendirilebilir. Arteriyel stifnes, damar duvarındaki sertlik, ya da geni leme kabiliyetindeki azalma olarak tanımlanmasına ra men genel olarak bunların hepsi arter duvarının elastiklik özelliklerini gösteren terimlerdir. Kompliyans arterin geni leyebilme yetene ini, distensibilite ise arter duvarının gerilebilirli ini ifade eder. Genel olarak arteriyel stifnes, distensibilite ve kompliyans hatalı bir ekilde birbirlerinin yerine kullanılmaktadır (75,76).

2.2.1. Artım Arteriyel Stifnesin Mekanizmaları

Arteriyel stifnes damar yapısını olu turan hücresel ve yapısal elemanlarda meydana gelen stabil ve dinamik de i iklikler arasındaki kompleks bir etkile ime ba lı meydana gelmektedir. Bu vasküler de i iklikler hemodinamik faktörlerden, hormonlardan ve glukoz-tuz regülasyonundan etkilenmektedir. Arter duvarındaki elastik yapının tahribatı, ortalama arteriyel basınçda artı , endotel - düz kas mekanizmasının bozulması arteriyel stifnesi etkileyen 3 farklı mekanizma olarak kar ımıza çıkar.

Ya lanmaya ba lı arteriyel stiffnes artı ndaki temel mekanizma arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisine maruz kalan elastik yapının tahribatıdır. İkinci bir mekanizma olarak endotel ve düz kas etkile imi dinamik olarak arteriyel sistemin stifnesini kontrol eder. Bu mekanizma musküler arterlerdeki arteriyel stifnesin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteriyel basınç ise pasif olarak bütün arteriyel sistemi etkileyerek arteriyel stifnesi arttırmaktadır.

2.2.2. Arteriyel Stifnesi Etkileyen Yapısal Komponentleri

Arteriyel yapıda bulunan elastin ve kollajen arteriyel stabilite, esneklik ve komplansta önemli rol oynamaktadır. Bu yapıların yava fakat düzenli olarak yapımı ve yıkımı sayesinde elastin ve kollajenin miktarı belirli bir düzeyde stabil kalır. Bu dengenin bozulması sonucu elastin miktarında azalma olurken, anormal kollajen yapımında artma meydana gelmektedir. Kollajen elastin dengesinin; kollajen lehine dönmesi artım arteriyel

stifnese katkıda bulunur (77). Hipertansiyon ya da lümen içi basınç artışı kollajen yapımını indükler (78). Vasküler örneklerin patolojik incelemesinde bu moleküller de i ikli e ba lı olarak 20-90 ya arasında intima-media kalınlığı 2-3 kat kadar artmaktadır (79-80). Arteriyel stifnesi artmış olan damarların intima tabakalarının histolojik olarak incelenmesinde anormal ve dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, artmış kollajen, bozulmuş ve parçalanmış elastin, makrofaj ve mononükleer hücreler, düz kas hücre infiltrasyonu, artmış matriks metalloproteinazlar (MMP), intraselüler adezyon molekülleri ve sitokinler görülmüştür (81).

Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstraselüler matrix (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir. Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir. Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler örneğin makrofaj ve polimorf nükleer notrofiller bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (82).

Nonenzimatik protein glikasyonları sonucu ortaya çıkan glikasyon ürünleri kollajen gibi uzun ömüre sahip proteinler arasında geriye dönüşümsüz çapraz bağlanımlar yaparak artmış arteriyel stifnese katkıda bulunur (83,84). Bu kollajen yapıları sert olup hidrolitik yıkıma dirençlidir. Bunun sonucunda arteriyel yapıda yetersiz kollajen moleküllerinin birikmektedir (85). Benzer olarak elastin de glikasyon ürünlerine duyarlıdır ve bu duyarlılık nedeniyle arteriyel yapıda miktarı azalır (86). Ayrıca bu glikasyon ürünleri nitrik oksit yapımını azaltıp, nitrit peroksit gibi oksidan maddelerin yapımını arttırarak endotel fonksiyonlarını etkileyebilir (87). Glikasyon ürünleri immunoglobulin reseptörleri vasıtasıyla inflamatuvar cevabı ve stres sinyallerini stimüle ederek okside radikallerin, proinflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hücresel adezyon moleküllerinin yapımını artırır (88,89). Bu mediatörler matriks metalloproteinazlar aracılığıyla arteriyel stifnesi artırır, endotel disfonksiyona neden olurlar, vasküler hasara cevabı azaltırlar, angiogenezi etkilerler ve aterosklerotik plak oluşumunu provoke ederler (90,91).

Yapısal değişikliklerin yanında arteriyel stifnesi belirgin olarak vasküler düz kas hücrelerinin tonusundan ve endotelial hücre sinyallerinden etkilenir. Düz kas hücre tonusu kalsiyum sinyalindeki değişikliklerden, hücre geriliminden, anjiyotensin II (Ang II) (92), endotelin (93), oksidatif stres (94) ve nitrik oksit gibi parakrin mediatörlerden etkilenir. Endotel disfonksiyonunda asetilkoline bozulmuş vazodilatasyon cevabı vardır. Bu

bozulmu cevap vazodilator ve vazokonstriktör hormonlar ile oksijenazlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Nitrik oksit yapımının azalması ve nitrik oksit sentaz inhibitörünün yapımındaki artı arteryal stifnes ile ili kilidir (95). Stres, hormonal de i iklikler, reaktif oksitler ya da glikolizasyon ürünlerine ba lı olarak nitrik oksitin biyoyarlanımı azalmı tır (96).

nsan vucudundaki bir çok hormonun arteryel stifnesi etkiledi i bilinmektedir. AII kollajen formasyonunu uyarır, matriks remodelingini ve hipertrofiyi tetikler, nitrik oksit ba lı sinyal sistemini bloke eder, oksidatif stresi artırır ve elastin sentezini azaltır (92) . Ayrıca AII inflamatuvar cevabı artıran sitokin ve büyüme faktörlerinin yapımını artırır (97). Aldosteron sentezi AII tarafından regüle edilir. Aldosteron düz kas hücrelerinde hipertrofiye, fibrozise ve fibronektin yapımında artı a neden olarak stifnesin artmasına neden olur (98,99) .

Metabolik sendromlu (100) ve diabetik hastalarda (101) arteryel stifnes ve insülin rezistansı arasında pozitif bir ili ki gösterilmi tir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, A1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonunu arttırarak fibrozis ve hipertrofiye (102) dolayısıyla da stifnes artı na yol açar. Hiperinsülineminin kendisinin proliferatif bir etkisi vardır (103). Bozulmu glukoz toleransı kollajenin nonenzimatik glikazasyonunu indükler ve arteryel yapıların mekanik özelliklerini de i tirir (104). Arteryel stifnes sadece a ikar diyabetin bir sonucu olmayıp insulün direncinin ba ladı ı erken dönemlerde meydana gelen hormonal ve metabolik anormalliklerin de bir sonucudur.

2.2.3. Arteryel Stifnesin Temel Prensipleri

KV hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Günümüz rutin KV sistem klinik de erlendirmesi nabız hızı ve karakterinin incelenmesi, kan basıncı ölçümü ve dinleme bulgularından olu maktadır. nvaziv yöntemler ve ekokardiyografi KV sistem hakkında rutin muayeneye göre daha detaylı bilgi sa layabilir. Ancak; herkes tarafından kolayca ula ılamaları, i lem ve de erlendirme zorlu u, temel patolojik durumu her zaman ve erkenden ortaya koyamamaları bu yöntemlerin dezavantajlarıdır. Bu nedenlerden dolayı basit, non-invaziv, güvenilir, kolay kullanılabilen ve yukarda bahsedilen zorlukları a abilecek bir tanı metoduna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, arteryel nabız dalgası

eklinin kan basıncı de erlerine ilaveten ba ka hemodinamik bilgiler içerdi inin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmi tir. Bu analiz için geli tirilen “Sphygmocardiography” cihazı ile kan basıncı dalga eklinin yorumlanarak sol ventrikül ve arteryel sistemin dinamik etkile iminin incelenmesi amaçlanmı tir. Arteryel stifnes ile ilgili çalı malar yeni olmayıp 1800’li yıllara kadar gitmektedir. Çe itli yöntemlerle arteryel stifnes de erlendirilmi tir. Erken dönem yapılan çalı malarda büyük arterlerin mekanik davranı larının hem teorik hem de pratik anlamda kompleks oldu u görülmü tür. Aslında arteryel damarlarda belirgin bir anizotropi ve çok güçlü adaptif mekanizmalar bulunmakta ve arteryel damarlar lineer olmayan bir visko elastik özellikler göstermektedir (105). Ayrıca arteryel segmentlerin vizkoelastik özellikleri farklıdır ve bir segmentteki arteryel viskoelastik özellikler tüm arteryel yapıya uygulanamaz. Tüm bu güçlüklerle ra men Windkessel ya da arteryel wave propagaiton (arteryel dalga yayılımı) yöntemleri kullanılarak arteryel stifnesi de erlendirmede kullanılabilir yöntemler geli tirilmi tir. O’Rourke ve Safar bu uygulamanın klinik olarak kullanımında oldukça fazla katkı sa lamı lardır.

2.2.4. Modeller ve basınç ölçümü

Arteryel sistemin de erlendirilmesi için 2 farklı model ortaya atılmı tir. Windkessel modelinde, arteryel sistem yangın hortumuna benzetilir. Büyük arterlere benzetilen ters çevrilmı hava dolu bir kubbe, intermittan çalı an bir pompa tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar. Geni kalibreli yangın hortumu bir kanal olarak hareket eder ve hortumun ucundaki a ızlık periferik arteriollere benzer (106,107). Bu modelde arteryel a acın tampon ve ileti özelli i ayrı olarak de erlendirilmekte ve arteryel hipertansiyonda gözükten yapısal de i ikliklerin total periferal dirençte artma, arteryel komplansta azalma de erlendirilmesinde kolaylık sa lamaktadır. Dirençte artma oldu u zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında e it derecede artı la birlikte ortalama kan basıncı artar. Bununla birlikte, komplansta ek bir azalma oldu unda ortalama kan basıncı aynı miktarda artar, fakat kan basıncı osilasyonları artarak sistolik kan basıncını orantısız biçimde artırırken diyastolik kan basıncında belirgin bir de i im olmaz (107). Bununla birlikte Windkessel modeli 2 önemli sınırlamaya sahiptir. Birincisi aort ve onun büyük dallarının ileti ve tampon özellikleri birbirinden ayrı de ildir. Ayrıca arteryel yapıların tampon özellikleri en

elastik arteryel yapıda olan asendan aortadan; daha fazla musküler fakat daha az elastik olan periferel arterlere do ru gidildikçe progresif olarak azalmaktadır. İletim fonksiyonu ise buna zıt olarak proksimalden distale gidildikçe artmaktadır. İkincisi, Windkessel modelinde pulse-wave velocity (PWW) sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayılır. Arteryel sistem boyunca basınç dalgası hızı heterojen olduğu için bu varsayımın doğru olmadığı görülmektedir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteryal segmentlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle yaşlı kişilerde periferel arterler santral arterlere göre daha sert olup kalpten distal periferel yapılara gidildikçe basınç dalgalarının amplitüdü artmaktadır. Bu fenomen pressure amplification (basınç artımı) olarak bilinmektedir (108). Ek olarak orta çaplı periferik arterlerin stifnesi vazomotor tonus tarafından düzenlenir. Endotel disfonksiyonu, sempatik sinir sistemi (109,110) ve RAS sistemi vazomotor tonus üzerine etki yapmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, bir arter boyunca taşıyan nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değere olduğunu varsayan propagatif modeli (yayılmı modeli) arteryel sisteme uygulamak daha doğru bir yaklaşımdır. Basınç dalgasının yayılımı arterial distensibilite ile ters orantılıdır. Bu model, periferik direnç noktalarında sonlanan ve de iken elastik özellikleri olan basit tüpten oluşur (105,106). Tüpün distal elastik özellikleri ileri yönlü nabız dalgası oluşumuna izin verir, böylece tüp sonu direnç noktasından ve çok sayıda dallanma noktasından yansıyan nabız dalgası oluşur. Oluşan nabız dalgasının yayılımı arteryel tüpün distensibilitesi ile ters yönlü ilişkilidir (108).

O'Rourke ve diğerleri (105,106) distal damarlardaki yüksek rezistansı göz önüne alarak arteryel sistemde ilerleyen dalgaların geriye yansıdığını ve retrograde dalgaların oluştuğunu önermişlerdir. Bu retrograde dalgalar diastolde basınç dalgalarında oynamalara neden olmakta, santral ve periferel arterlerde görülen basınç amplitütlerindeki farklılıklardan sorumlu tutulmaktadır. Retrograde dalga hipotezi arteryel stifnesin santral ve sistolik kan basıncını nasıl artırdığını açıklamaktadır.

İnsan vücudunda dalga yansımaları bifürkasyon noktalarında (111) ve daha küçük musküler arterleri de içeren çeşitli lokalizasyonlarda olabilmektedir. Arteryel yapının geometrisi, arteriollerin sayısı ve mikrovasküler yapılar dalga refleksiyonunda önemli rol oynarlar. Arteryel ve arteriol konstriksiyonlar kalbe daha yakın yerlerde refleksiyon noktaları oluşturarak erken aortik dalga refleksiyonuna neden olurlar (112,113). Artmış arteryel stifnesi varlığında yansıyan dalgalar arteryel sistemde daha hızlı ilerler. Böylece

küçük ve büyük arteryel yapılar erken sistolde arteryel sistemde ilerleyen dalganın üzerine süperempose olacak ekilde erken yansıyan dalganın olu umuna katkı sa larlar. Bu erken yansıyan dalgaya ba lı olarak sistolik basınç artarken diastolik basınçta hızlı bir dü ü olmaktadır.

Arteryel yapıların elastik özelli i proksimalden distale gidildikçe azalmaktadır. Arteryel yapıdaki bu heterojenitenin fizyolojik ve fizyopatolojik önemli sonuçları vardır. Refleksiyon noktaları olmayan elastiki bir arteryel yapıda ilerleyen bir basınç dalgasının amplitüdü arteryel yapıda progresif olarak azalır. Buna kar ın dalları olan bir arteryal yapıda ilerleyen basınç dalgasının amplitüdü refleksiyonlara ba lı olarak progresif olarak artar.

Santral ve periferel arterlerdeki basınç amplifikasyonu nedeniyle özellikle gençlerde brakial basıncı, santral aortik ya da karotid basıncın e de eri olarak kullanmak do ru de ildir.

2.2.5. Arteryel stifnes ölçüm metodları

Arteryel stifnes analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir.

- a) Arteryel stifnes saptanması
 1. Regional (bölgesel) stifnes
 2. Lokal stifnes
 3. Sistemik stifnes
- b) Dalga refleksiyon (yansıyan nabız dalgası) analizi

Sistemik arteryel stifnes sadece dola ım modellerinden tahmin edilebilir, bunun tersine bölgesel ve lokal arteryal stifnes arteryel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radial arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çe itli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır.

2.2.6. Arteriyel stifnesin bölgesel de erlendirilmesi

Bölgesel arteriyel stifnes saptanmasında en sık aorta kullanılır, çünkü torasik ve abdominal aorta arteriyel tamponlama fonksiyonuna en büyük katkıyı yapar ve PWV çok çe itli populasyonlarda sonuçların ba ımsız prediktörüdür (105,107,114,115,116).

2.2.7. Pulse Wave Velosite ölçülmesi

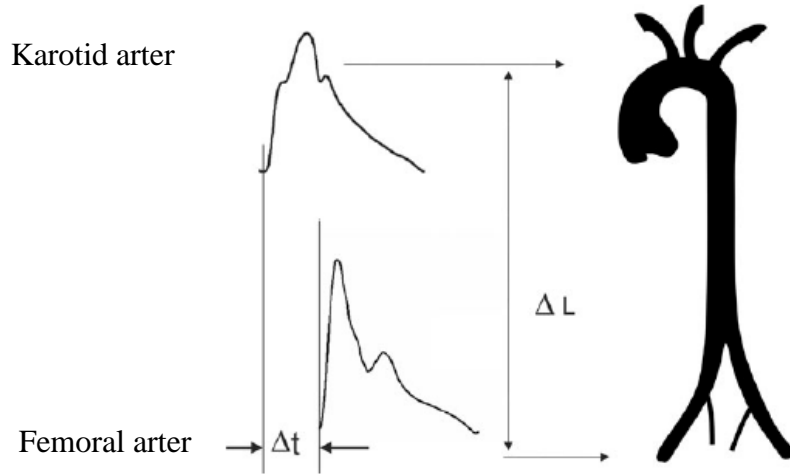
Pulse wave velosite ölçümü arteriyel stifnesin de erlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilirli i yüksek noninvaziv bir yöntemdir. Arteriyel stifnes için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup model olarak yayılımcı modele uymaktadır. Klinik açıdan en uygun ölçüm aortik ve aortik-iliak yol boyunca yapılandır. Çünkü aort ve onun ilk dalları arteriyel stifnesin patofizyolojik etkilerinin ço undan sorumludur. Karotis-femoral PWV'nin epidemiyolojik çalı malarda kardiyovasküler olayların ba ımsız bir prediktörü oldu u gösterilmiştir. Buna kar ın brakiyal veya femoro-tibial PWV'nin son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda ba ımsız bir belirleyici olmadığı bulunmu tur(117).

Karotis-femoral PWV ölçülürken genellikle sa common karotis arteri ve sa femoral arter kullanılır. Doppler, basınç, ya da farklı dalgalar kullanılabilir (118,119). Dalgalar arasındaki mesafe (L) yüzeyel alana uyarlanmı olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır. Böylece $PWV = L(\text{metre}) / t(\text{saniye})$ olarak hesaplanır.

Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Çünkü ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük de i ikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi geçi zamanının kısa olarak de erlendirilmesine yol açar. Ölçümde hata payını en aza indirebilmek için ara tırcıların bu konuda birkaç önerisi vardır:

- 1) Karotis ve femoral ölçüm yapılan noktalar arasındaki mesafenin toplam ölçümü,
- 2) Karotisteki kayıt noktası ile sternal çukur arasındaki mesafenin hesaplanıp bunun toplam mesafeden çıkarılması,
- 3) Karotis sternal çukur arasındaki mesafenin sternal çukur femoral kayıt noktası arasındaki mesafeden çıkarılması (120).

Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obezite, diabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis-femoral arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar vardır. PWV ölçülmesi ekil 2’de gösterilmiştir.



ekil-2: PWV’ nin hesaplanması. $L(m)$, $t (sn)$

Transit zamanı belirlemede en sık kullanılan yöntem foot-to-foot yöntemidir. Nabız dalgasının dik yükselişine geçiş kısmı dalga ayağı olarak kabul edilir. Dalga ayağının kat ettiği belirli bir mesafenin süresi transit zamanını verir.

2.2.8. Yansıyan Dalgaların Noninvasif Değerlendirilmesi

Arteriyel dalga ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve refleksiyon dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. PWV’si küçük olan elastik damarlarda yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. PWV’nin yüksek olduğu yani stifnesin artmış olduğu durumlarda refleksiyon dalgası diyastolde daha erken aort köküne ulaşır, ileriye doğru olan dalgaya süperempoze olarak sistolik basınç dalgasının amplitütünde

artmaya neden olur. Bu fenomen augmentation index (AIx) kullanılarak hesaplanabilir (121). AIx, yüksek PWV dı ında refleksiyon noktalarındaki de i ikliklerden de etkilenir. Klinik ara tırmalarda yalnızca diyastolik kan basıncının de il aynı zamanda ya ve PWV'nin AIx'in ana belirleyicilerinden oldu u gösterilmi tir (122). Geni santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha do ru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radial arter dalgalarından ya da kommon karotis arter dalgalarından analiz edilebilir (123-125). Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kur un kalem boyutundaki problarla elde edilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arteryel tonometridir. Karotid arterin tersine radial arter kemik doku tarafından desteklendi i için optimal kayıt kolayca ba arılmaktadır.

2.2.9. Santral ve Periferel Basınçlar

Periferik sistolik ve nabız basınçları genellikle brakiel arterden ölçülmektedir. Karotis damarından ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karı tırılmaması gerekmektedir. Daha öncede belirtildi i gibi periferel arterlerin refleksiyon noktaları santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferel arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının amplitüdü periferel arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları, santral basınçları oldu undan daha yüksek gösterir(126).

2.2.10. Santral Nabız Basıncı, AIx Ve Arterial Stifnes

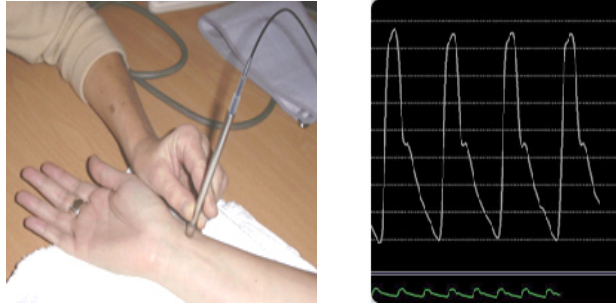
Santral sistolik ve nabız basıncı, AIx, PWV 'ya , diabet, HT ve hiperkolesterolemi' ile artmaktadır. Bunların sol ventrikül hipertrofisi (LVH), mikroalbuminüri ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarıyla ve klinik sonuçlarla ili kili olması sebebiyle santral basınçlar ve AIx arteryel stifnesin bir göstergesi olarak de erlendirilmektedir.

AIx ve santral basınçlar ilerleyen dalganın hızına, yansıma noktasına, yansıyan dalganın amplitütüne, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilesine ba lıyken, PWV intrinsik olarak arteryel stifnesin bir göstergesidir (127). Ayrıca patofizyolojik durumlar ve

ilaçlar PWV'yi de i tirmeden santral basınçları ve Aİx'i de i tirebilir (124). Bunlara ek olarak Aİx, PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (128,129). 50 ya ından önce ya lanmanın Aİx üzerine etkisi fazla iken, 50 ya ından sonra ise ya lanmanın aortik PWV üzerine etkisi daha fazladır (130).

2.2.11. Sphygmocor Cihazı ile Arterial Stifnesin De erlendirilmesi

Periferik nabız dalgası, cilt üzerine uygulanan ve altta kalan arteryel segmentin kuvvet veya volümündeki dinamik de i imlere cevap verebilecek uygun bir transdüserle non-invaziv olarak tespit edilir. **SphygmoCor** cihazında bu amaçla a ırı hassas basınç sensorleri içeren applanation tomometrisi (Millar Instruments) kullanılır (131). (ekil-3). Arter üzerinde cilde bası yapılarak arter kemik gibi sert bir yapı ile tonometri arasına hafifçe sıkı tırılır ve invaziv nabız kaydına benzer nabız dalgaları elde edilir.



ekil 3: Arterial tonometri (Sphygmocor) ile periferik nabız dalgasının elde edilmesi. Arter 0,5 mm çaptaki sensorlerle kısmi olarak komprese edilir ve arter duvarındaki kuvvetler kaydedilir.

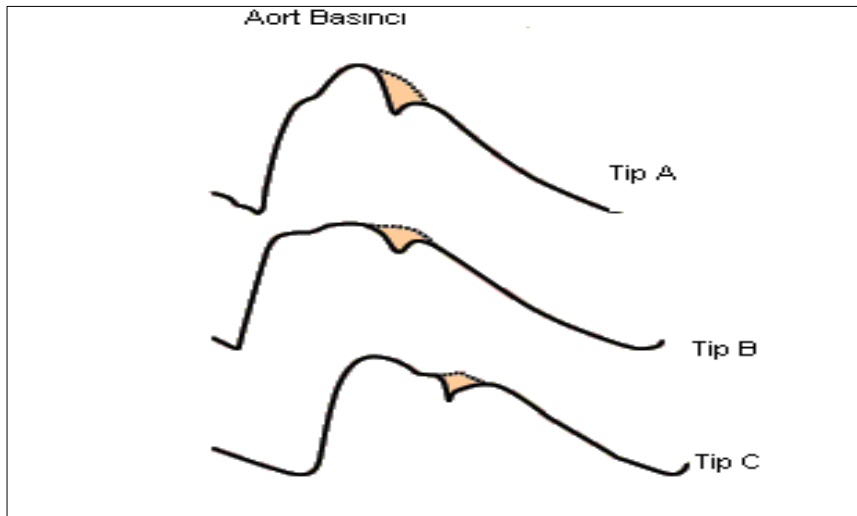
Periferik dalga bir kez elde edildikten sonra cihaz tarafından otomatik olarak santral dalgaya dönü türülür. Bunun için "transfer fonksiyonu" adı verilen yöntem kullanılır. Transfer fonksiyonu bir sistemin input (giri) ve output (çıkı) arasındaki ili kisini belirler. Arteryel sistem için "generalize transfer fonksiyonu" olarak ve tersinden kullanılır, periferik nabız dalgası input olurken, santral nabız dalgasıda output olarak türetilmi olur (132-134). Transfer fonksiyonu arteryel yapının fizyolojik özelliklerine ba lı olup duvar kalınlı ı, damar çapı ve elastisitesi, dallanma miktarından etkilenir.

2.2.12. Aort Basınç Dalgaları

Aort basınç dalgası ventrikül ejeksiyonu ve arteryel sistemin fizyolojik özelliklerine bağlıdır. Ejeksiyon süresince ventrikül üzerindeki yük sistoldeki basınç olarak tanımlanmaktadır. Dalga yansıması olmadığı durumlarda ejeksiyon dalgası ve asendan aortanın elastik ve geometrik özellikleri basınç dalgasının eklini belirler.

2.2.13. Basınç Dalga Formları

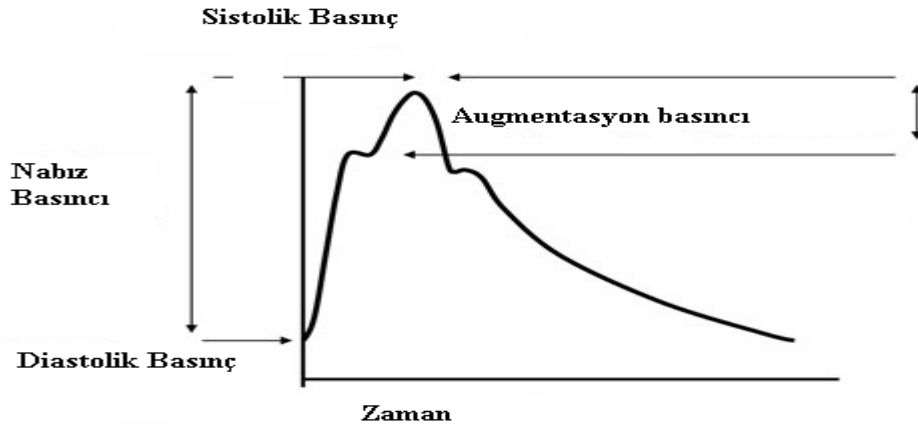
Genel olarak aort dalga formları A, B, C olarak üç kategoride değerlendirilir. Tip A dalgasında erken sistolik bir omuz, geç sistolik pik ve positif augmentasyon basıncı vardır. Tip B dalgasında augmentasyon basıncı sıfırdır. Tip C dalgasında pik basıncı pik flow ile karışır, geç sistolik omuz vardır, augmentasyon basıncı sıfırdır ve augmentasyon indeksi negatiftir. Basınç dalga formları ekil 4'te gösterilmiştir.



ekil-4: Geç sistolik dalga yansımalarına bağlı olarak oluşan farklı basınç traseleri

2.2.14. Santral Dalganın Analizi

Kalbin kanı aortaya pompalaması aort basıncını oluşturur. Genellikle pik aort basıncı ile pik flow zaman olarak çakışmazlar. 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 arasına augmentasyon basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası ekinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik pik de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark ($P_2 - P_1$) augmentasyon basıncını göstermektedir. Augmentasyon basıncının elastik gösterimi ekil 5'te gösterilmiştir.



ekil 5: Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının ematik gösterimi
(Kaynak 109'dan uyarlanmıştır.)

Arteriyel stiffnes arttıkça AIX artar. 15-25 ya grubunda neredeyse augmentasyon basıncı görülmez. Bu durumda pik basınç pik flow ile karılaştırılır ve sistolik çentik pikten sonra olur. Bu durumun bilinmesi benzer santral sistolik ve diastolik basınçları olan fakat farklı periferik sistolik ve diastolik basınçları olan hastaları ayırmada önemlidir. Pik sistolik değerleri benzer olsa da augmentasyon basıncı sistolde ventrikül üzerinde farklı bir yüklenme olur (135).

Ayrıca, AIX, ejeksiyon süresi, subendokardiyal viabilite oranı (SEVR), gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) gibi birçok parametre santral nabız dalgasından türetilir. Augmentasyon basıncının eklemlenmesi AIX ile yapılır. AIX, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde olarak ifade edilir (108,134). Wilkinson ve ark. AIX'nin kalp hızından etkilenmediğini ve 75/dk hıza göre normalize edilmiş (AIX@75) olarak kullanımını önermişlerdir (135). SEVR, sistol ve diastolde santral nabız ekrisinin altında kalan alanın oranıdır (136) 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 TTI olarak bilinir, diastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını dolayısıyla da enerji desteğini gösterir.

2.2.15. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler

Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler ya am sili, klinik ve demografik özellikleri olmak üzere üçe ayrılabilir (134). Ya (özellikle 55 ya üzeri) KV risk faktörlerinden ve kan basıncından ba ımsız olarak geni elastik arterlerin stifnesini belirleyen temel unsurdur. Çünkü ya artmasıyla birlikte arteriyel duvarda elastik komponentlerin dejenerasyonu ve remodelingi meydana gelmektedir. Ya ile birlikte erkek ve kadınlarda arteriyel stifnes artı ı gözlenmektedir, ancak kadınlarda aynı ya taki erkeklere göre daha dü ük stifnes artı ı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisi oldu u dü ünülmektedir (134,137).

Ya tan farklı olarak birçok durum arteriyel stifnesi etkilemektedir. Fizyolojik durumlar, KV risk faktörleri, kardiyovaskuler hastalıklar ve non KV hastalıklar arteriyel stifnesi etkilemektedir. Bir çok çalı ma ve derlemelerde (138, 139,140) artımı arteriyel stifnes ile ili kili çe itli patofizyolojik durumlar yayınlanmı tır. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler tablo 5'te gösterilmi tir.

2.2.16. Arteriyel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel HT'u olan hastalarda arteriyel stifnesin artımı de erlerinin, KV hastalık riski ve aterosklerotik hastalı ın yaygınlı ı ile korele oldu u tespit edilmi tir (141). Genç hastalarda ise artımı dalga refleksiyonları koroner arter hastalı ını gösterebilmektedir (142). Ya lı hasta popülasyonunda artımı aortik stifnes bilinç bozuklu unun ba ımsız bir belirtecidir. Dalga yansımaları aterosklerotik hastalı ı olan hasta grubunda kardiyovasküler risk ile koreledir (143).

Nabız basıncı, ventriküler volüme dayanan basit bir arteriyel stifnes parametresidir ve dü ük riskli asemptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler ve özellikle koroner mortalite ile ili kili oldu u gösterilmi tir. Framingham çalı masında KV hastalık kanıtı olmaksızın, orta ya lı ve ileri ya lı popülasyonlarda nabız basıncı koroner arter hastalı ının ba ımsız risk faktörü olarak gözlenmi tir(144). Ya lı ve sa lıklı insanlarda, aortik stifnes koroner arter hastalı ı, inme ve total mortalitenin prediktörüdür.

Tablo 5. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler

1. Ya	
2. Diğer fizyolojik durumlar	<ul style="list-style-type: none"> • D�k do um a ırlı ı • Fiziksel aktivite eksikli i • Menapoz durumu
3. Kardiyovasküler risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Obezite • Hiperkolesterolemi • Tip 1 diyabet • Tip 2 diyabet • Metabolik sendrom • Sigara içimi • Yüksek CRP seviyeleri
4. Kardiyovasküler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Koroner kalp hastalı ı • Konjestif kalp yetmezli i • Fatal inme
5. Genetik yatkınlık	<ul style="list-style-type: none"> • Ailesel hipertansiyon �k�s� • Ailevi diyabet �k�s� • Genetik polimorfizm • Ailevi MI �k�s�
6. Non kardiyovasküler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Son dönem böbrek hastalı ı • Sistemik vaskülit • Sistemik Lupus Eritamatozis • Romatoid artrit

Arteryel stifnes artı ı santral kan basıncı de erlerinde de i iklikler yapar. Artan dalga yansımalarının sonucu olarak sistolik kan basıncı (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezli ine zemin hazırlar, hem de LVH'a yol açar. LVH ise kalp yetmezli i, koroner arter hastalı ı ve inme için risk faktörüdür (145). Di er yandan, stifnes artı ı diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına yol açarak angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir.

Sonuç olarak, arteryal stifnes artı ının renal hastalık, inme, myokard infarktüsü ve kalp yetmezli i gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ili kili oldu u ve klinik sonuçları etkiledi i bilinmektedir. Ateroskleroza olan hastalarda trombosit aktivitesi ve agregasyonu trombotik olayların önemli tetikleyicisidir Bizde bu çalı mada stifnes ile ASA etkinli ini gösteren serum TXB2 seviyeleri arasındaki ili kiyi ara tırmayı amaçladık.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta Grubu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine 30.08.2009 – 30.11.2009 tarihleri arasında başvuran stabil koroner arter hastalığı olan (anjiyografik olarak dökümente edilmiş) en az 1 hafta boyunca 100 mg ASA kullanan 82 ardışık hasta çalışmaya alındı.

-Hastaları dışlama kriterleri ;

- Atrial Fibrilasyon
- A-V tam blok
- GP2B/3A inhibitörü kullanımı
- Bilinen valvüler ve konjenital kalp hastalığı,
- Periferik arter hastalığı,
- Trombosit sayısının 110000 altında olması
- 1 ay içerisinde karasız anjina, akut MI geçirenler
- Tienopiridin grubu ilaç kullananlar
- Aktif infeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar
- Kronik böbrek yetmezliği

3.2. Kan örnekleri elde edilmesi

Tüm hastalar 100 mg ASA tedavisini en az 1 hafta boyunca almaktaydı. Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben en son aldığı dozdan 2-6 saat sonra sabah 8 ile öğle 12 saatleri arasında alındı. Kan örnekleri diurnal etkiden kaçınmak için her gün aynı zaman aralığında alındı.

3.2.1. Serum Tromboksan B2 ölçümü

Antikoagüle edilmeyen kandan serum ayrılıp -80 derecede analiz yapılana kadar bekletildi. Serum TXB2 düzeyleri eliza kiti (Cayman medikal) kullanılarak ölçüldü.

3.2.2.Kan Lipit, Biyokimya De erlerinin Elde Edilmesi

Total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) ve trigliserit düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreler ölçüm öncesi poliklinik kontrolünde bakılan kan değerlerinden ölçüldü.

3.3. Arteriyel Stifnes Ölçümü

Arteriyel stifnes ölçümünde SphygmoCor cihazı kullanıldı. Hastalar, ölçüm öncesinde 15 dakika kadar istirahat ettikten sonra boy, kilo ölçümü ve brakial kan basıncı değerleri saptandı. Kan alımından 30 dakika önce stifnes ölçüldü.

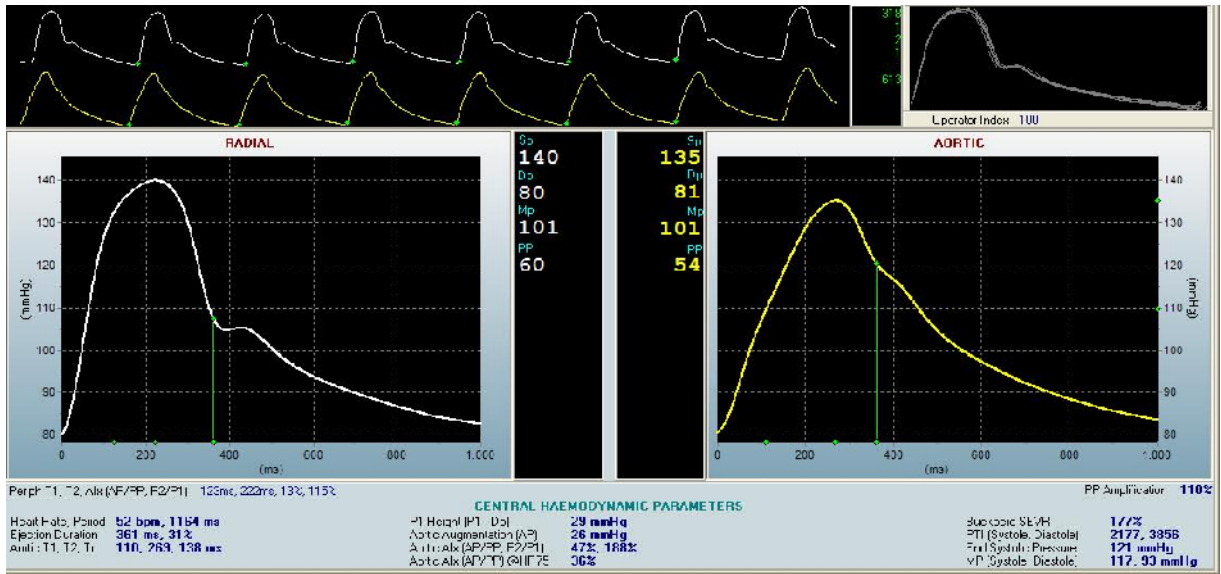
3.3.1. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümü en az 15 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkof faz 1. ve 5. sesleri 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 5-10 dakika yatar pozisyonda bekledikten sonra ölçüm yapıldı. Cihaz kalibrasyon ayarları yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometrisi ile radial arter nabız dalgası kaydı yapıldı ve ardından 20 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 diyastolik basınç, sistolik basınç, augmentasyon basıncı, augmentasyon indeksi (AIx ve AIx@75), SEVR, TTI, ejeksiyon süresi ve diğer santral hemodinamik parametreler türetildi (ekil-6). 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 >%90 olan analiz değerleri kayıt edildi.



ekil 6. SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalga analizi ve diğer hemodinami parametreleri

3.3.3. Pulse Wave Velosite Ölçümü

Radial arterden nabız dalgası analizi yapıldıktan hemen sonra PWV ölçümü için hastalara cihazın elektrokardiyografik (EKG) leadleri 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 ve elde edilen değerler mm olarak cihaza girildi.

Karotid-femoral PWV ölçümü için önce karotis hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG e li inde ard ık nabız dalgası kaydı yapıldı. Cihaz tarafından 10 kardiyak

siklusun ortalaması alındı, her iki ölçüm alanında EKG deki R dalgası ile nabız ayağı arasındaki zaman ölçüldü, zaman gecikmesi (transit zamanı) hesaplandı ve total mesafeye bölünerek PWV hesaplandı (m/s). (ekil 7)



ekil 7. SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.

3.4. statiksel Analiz

Tüm değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Serum TXB2 düzeyleri ile sürekli değişkenler arasındaki bivariante pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Çeşitli demografik özelliklerin serum TXB2 üzerine etkisi de student t test ile değerlendirildi. Tüm istatistik analizler SPSS (14.0, Inc, Chigaco, Illinois) programı ile yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Çalı ma populasyonunun demografik, laboratuvar özellikleri tablo-6'da gösterilmiştir. Çalı maya katılan hastaların ortalama yaşı 63 ± 9 idi. Hastaların % 89) erkek bireyler olmaktadır. 16 kişide (%19,5) diabet, 63 kişide (%76,8) HT öyküsü mevcuttu. Ortalama LDL de erleri 108 ± 36 mg/dl, HDL de erleri 46 ± 10 mg/dl, T.Kolesterol de erleri 165 ± 44 mg/dl, trigliserit de erleri 122 ± 78 mg/dl idi. Çalı maya alınan hastaların % 41'inde PCI, % 32'sinde CABG öyküsü mevcuttu.

Tablo-6. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

	Hasta populasyonu (n : 82)
Ya (yıl)	63 ± 9
Erkek (%)	89
HT (%)	76,8
DM (%)	19,5
Sigara (%)	8,5
VK (kg/m^2)	28 ± 4
Kalp hızı	61 ± 8
SKB (mmHg)	127 ± 13
DKB (mmHg)	79 ± 6
LDL (mg/dl)	108 ± 36
HDL (mg/dl)	46 ± 10
T.kolesterol (mg/dl)	165 ± 44
Trigliserit (mg/dl)	122 ± 78
PCI (%)	41,4
CABG (%)	32,9
Medikal (%)	21,9

HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; VK : Vücut kitle indeksi; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; OKB: Ortalama kan basıncı; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein- kolesterol; PCI: Perkutan koroner arter lemi; CABG: koroner arter bypas greft

Hastaların hepsi 100 mg ASA ilacı kullanmaktaydı. Diğer ilaçların kullanım sıklığı tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo-7. Hastaların Medikasyon Özellikleri

	Hasta popülasyonu (n : 82)
Aspirin (%)	100
Beta-Bloker (%)	73,2
ACE inhibitörü (%)	61
ARB (%)	18,3
Diüretik (%)	8,5
Kalsiyum kanal bloker (%)	20,7
Nitrat (%)	14,6
Statin (%)	85,4
Insulin (%)	3,7
OAD (%)	14,6
Cordorone (%)	3,7

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri; OAD: Oral antidiyabetik ilaç

Çalışma grubunun arteriyel stiffnes parametre sonuçları tablo 8’de gösterilmiştir. Ortalama PWV $11,7 \pm 2,8$ m/sn, AP: 14 ± 6 , AIx@75 (%): 28 ± 9 , SEVR (%) 161 ± 29 tespit edildi.

Tablo-9’da ise hasta karakteristikleri ve medikasyonu ile TXB2 arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu gruplar arasında TXB2 düzeyleri benzer bulundu.

Bivariate analizde TXB2 ile ilişkili parametrelerde LDL ve total kolesterol arasında anlamlı ilişki bulundu (tablo-10). Diğer parametrelerle TX arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo – 8. Arteryal Stifnes Parametreleri

	Hasta populasyonu (n:82)
Santral aortik basınç	
Sistolik (mmHg)	121 ± 12
Diyastolik (mmHg)	81 ± 6
Ortalama (mmHg)	98 ± 8
Nabız basıncı (mmHg)	40 ± 9
PWV (m/s)	11,7 ± 2,8
AP	14 ± 6
AIx@75 (%)	28± 9
SEVR (%)	161±29

AP: Augmentasyon basıncı; AIx@75: 75/dk kalp hızına normalize edilmi augmentasyon indeksi, PWV: pulse wave velosite. SEVR: Subendokardial viabilite oranı

Tablo – 9: TXB2 ile Hasta Karakteristikleri Arasındaki İlişki

	Var	Yok	p değeri
Erkek	466±1387	118±100	0,4
HT	334±1142	741±1768	0,3
DM	214±341	480±1451	0,4
Sigara	2173±3606	265±719	0,2
Beta Bloker	320±1154	723±1167	0,3
ACE	484±1455	340±1059	0,6
ARB	124±209	496±1442	0,3
Statin	439±1405	362±540	0,8
Kalsiyum kanal blokeri	96±133	515±1463	0,1
OAD	250±386	459±1411	0,6
PCI	322±952	503±1522	0,5
CABG	496±1223	388±1353	0,7

OAD: Oral antidiyabetik ilaç; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; ACE: Anjiyotensin dönü türücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri;

Tablo–10: Bivariate Analizde TXB2 ile li kili Parametreler

	r	p de eri
Ya	-0,29	0,7
Glukoz	0,11	0,3
Kreatin	-0,05	0,6
T. Kolesterol	0,21	0,05
Trigliserit	-0,03	0,7
LDL-K	0,25	0,02
HDL-K	-0,03	0,7
Boy	-0,12	0,2
Kilo	-0,07	0,4
VK	-0,01	0,8
BSB	0,05	0,6
BDB	0,004	0,9
BMB	0,02	0,8
BNB	0,07	0,5
ASB	0,06	0,5
ADB	0,002	0,9
AMB	0,01	0,8
ANB	0,08	0,4
AP	0,1	0,3
AIx@75	0,09	0,4
SEVR	0,08	0,4
PWV	-0,01	0,8

AP: Augmentasyon basıncı; AIx@75: 75/dk kalp hızına normalize edilmi augmentasyon indeksi, PWV: Pulse wave velosite. SEVR: Subendokardial viabilite oranı, VK : Vücut kitle indeksi; LDL: Dü ük yo unluklu lipoprotein- kolesterol; HDL: Yüksek yo unluklu lipoprotein- kolesterol; BSB: Brakiyal sistolik basınç; BDP: Brakiyal diyastolik basınç; BMB: Brakiyal ortalama basınç; BNB: Brakiyal nabız basıncı; ASB: Aortik sistolik basınç; ADB: Aortik diystolik basınç; AMB: Aortik ortalama basınç; ANB: Aortik nabız basıncı, PWW: Aortik pulse wave velosite

5. TARTI MA

Bu çalı mada stabil koroner arter hastalı ı olan hastalarda ASA direnci ile arteryel stifnes arasındaki ili kinin incelenmesi amaçlanmı tır. Arteryel stifnes PWV ve AIX ile de erlendirildi. Çalı mamızda serum TXB2 ile AIX (r: 0,09 p:0,4) ve PWV (r: -0,01 p:0,8) arasında anlamlı ili ki bulunmadı. Hasta demografik özelliklerin ve aldı ı ilaçların serum TXB2 düzeylerini anlamlı olarak etkilemedi i bulundu. Sadece LDL (r: 0,25 p:0,02) ve total kolesterol düzeyleri (r: 0,21 p:0,05) ile anlamlı ili ki bulundu.

Arteryel stifnes ve artmı dalga refleksiyonları KV hastalıkların belirteçidir ve KV riskin ba ımsız prediktörüdür. Büyük arterlerin stifnesi ve artmı dalga refleksiyonları sol ventrikül afterload da artı a, koroner perfüzyon bozulmasına ve arterial duvarın mekanik yorgunlu una sebep olur. PWV'nin aterosklerotik kardiyovasküler hastalı ın risk faktörleriyle HT, diyabet, sigara, hiperlipidemi, ya ile ili kilidir. Laurent ve ark.ları (146) hipertansif hastalardaki aortik stifnes artı ının kardiyovasküler ve tüm sebeblere ba lı mortalitenin ba ımsız prediktörü oldu unu göstermi ler. Boutouyrie ve arkadaşları da (147) artmı aortik stifnesin, primer koroner olayların ba ımsız prediktör oldu unu göstermi lerdir. Artmı arteryel stifnes ve kardiyovasküler olayların yüksek insidansı arasındaki ili ki ateroskleroz varlı ı ile açıklanabilir. Hirai ve ark.ları abdominal aorta ve karotis arteryel stifnes ve koroner arter hastalı ı derecesi arasındaki güçlü ili kiyi göstermi lerdir (148) .

Bilgilerimize göre daha önce arteryel stifnes ile ASA direnci arasındaki ili kiyi inceleyen çalı ma yapılmamı tır. Yamazaki ve ark.nın (149) yaptı ı çalı mada platelet aktivasyonu ile arteryel stifnes arasında önemli korelasyon bulunmu tur. Hastalar normal sa lıklı insanlar olup, trombosit aktivasyonunu de erlendirmek amacıyla P- selektin düzeyi ölçülmü tür. Bu çalı mada P-selektin ile PWV (r: 0,43 p: < 0,01) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bizim çalı mamızda ise stabil koroner arter hastalı ı olan ve ASA kullanan hastalarda trombosit agregasyonunun ve ASA etkinli inin bir göstergesi olan serum TXB2 seviyesi ile arteryel stifnes arasında anlamlı ili ki bulamadık.

Geli mi ülkelerde görülen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri KV hastalıklardır. KV hastalık grubunun en önemli alt grubunu aterosklerotik hastalık grubu olu turmaktadır. Bu olayların patogenezinde trombosit aktivasyonu ve agregasyonu

önemli rol oynamaktadır. Trombosit agregasyonu ve aktivasyonunu önlemeye yönelik ilaçlardan en sık kullanılanı ASA'dır.

Klinik olarak önemli bir konu olan ASA rezistansı çeşitli metodlar kullanılarak birçok çalışmada değerlendirilmiştir. ASA rezistansı hem klinik hem de laboratuvar olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak; bilinen koroner veya serebrovasküler hastalığı varlığında ASA tedavisi gören bir hastanın aterotrombotik olay geçirmesi olarak tanımlanabilir. Laboratuvar olarak; ASA tedavisi sürüyorken trombosit fonksiyonlarına yönelik testlerde yeterli antitrombosit etkinliğinin gösterilememesi olarak tanımlanmaktadır (150,12).

Tablo 2'de gösterildiği gibi ASA etkinliğini de erlendirmek amacıyla çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Literatürde trombosit fonksiyon testlerini karşılaştıran bir çalışmada ASA'nın antiplatelet etkisini belirlemede trombosit fonksiyon testleri arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (151). Bazı parametreler ile ASA direnci % 5 tespit ediliyorken, kimi parametreler ile de ASA direnci % 20 tespit edilmektedir. Günümüzde kabul edilen ASA direncini tespit etmede en güvenilir parametreler platelet agregometri ve TXB2'dir. Platelet agregometri altın standart yöntem olmasına rağmen deneyim gerektirmesi ve pahalı tetkik olması nedeni ile çalışmamızda kullanılmadı. Çalışmamızda TXB2 kullanılmıştır. Tromboksan B2, TXA2'nin metaboliti olup trombosit agregasyonun ana mediyatörüdür. ASA rezistansı artmış KV olaylarla ilişkilidir. Niccoli ve arkadaşının (152) yaptığı çalışmada bazal TXB2 seviyelerinin primer PCI sonrası no-reflowun bağımsız belirleyicisi olduğunu belirtmiştir. Eikelboom ve arkadaşlarının (153) yaptığı çalışmada yüksek 11 dehidro TXB2 düzeylerinin KV olay gelişme riskini arttırdığını bulunmuştur.

Daha önce yapılan bir çalışmada ASA'nın arteriyel fonksiyonları bozduğunu ifade edilmiştir. Bundan da sorumlu mekanizma olarak ASA'nın vazodilatör PG'leri inhibe etmesi gösterilmiştir. Meune ve arkadaşının yaptığı çalışmada (154) kalp yetmezliği olan hastalara 100 ve 325 mg ASA tedavisi başlanmıştır. 100 mg ASA tedavisi alan grup ile plasebo grubu karşılaştırıldığında 100 mg ASA tedavisinin arteriyel stifnes parametrelerini anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür. 325 mg ASA alan grupta ise arteriyel stifnes parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmiştir. 100 ve 325 mg alan iki grup arasında TXB2 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ASA etkisini gösteren TXB2 düzeyi ile AIX ve PWV arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Meune ve arkadaşının çalışması ile bizim çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde 100 mg ASA'nın arteriyel fonksiyonları bozmadığı söylenebilir.

Çalı mamızda LDL ve total kolesterol düzeyleri ile TXB2 arasında anlamlı ili ki saptanmı tır. Literatürde yapılan çalı malarda hiperlipideminin özelliklede artmı LDL konsantrasyonlarının ara idonik asiti arttırdı ını, artan ara idonik asitinde TXB2 olu umunu arttırdı ı gösterilmi tir (155). Statinler hiperlipidemi tedavisinde günümüzde sık kullanılmakta olup, son yayınlarda statinlerin koroner arter hastalı ı olanlarda platelet agregasyonu azalttı ı görülmü tür Tırnaksız ve ark.nın yaptı ı çalı mada (156) yüksek doz statin tedavisinin ASA resistansını azalttı ı gözlenmi tir. Çalı mamızda hastaların % 85'i statin tedavisi almaktaydı. Statin kullananlar ve kullanmayanlar arasında sayı farkı çok oldu u için statin ile TXB2 arasında istatikselsel olarak anlamlı ili ki tespit edilmedi. Ayrıca statin dozları arasında bir kar ıla tırma yapılmadı. Hastaların büyük ço unlu u statin kullanmasına ra men LDL ve total kolesterol düzeyinin yüksek olması, bize hedefledi imiz LDL ve total kolesterol de erlerinin daha dü ük seviyelere çekilmesi gerekti ini dü ündürmektedir.

Friend ve ark.nın yaptı ı çalı mada (157) statin almakta olan hastalarda LDL ve total kolesterol de eri yüksek olanlarda, ASA cevabının kötü oldu u gözlenmi tir. Di er parametrelerde HDL, trigliserid sigara, diyabet ile TXB2 arasında ili ki bulunmadı.

Bu etki statinlerin pleotropik ve antiinflamatur etkilerine ili kili olabilece i dü ünülebilir. Fakat kesin mekanizması konusunda hala tam bir fikir birli i yoktur. Santos ve ark.nın (158) atorvastatin ve TX A2 ile ilgili yaptı ı çalı mada atorvastatinin ASA ile beraber kullanımı önemli ölçüde TXA2 ba lı ASA direncini azalttı ı görülmü tür. Bu da statinlerin platelet üzerine etkisini kuvvetli olarak desteklemektedir.

Çalı mamızın çe itli sınırlamaları mevcuttur. Hasta sayısının az olması çalı madaki kısıtlamalardan biriydi. Belki de daha fazla hasta grubu ve daha çok hasta sayısı ile TXB2 ile arteryel stifnes arasında ili ki bulunabilirdi. Di er bir kısıtlama da kullanılan ASA dozuydu. Çalı mamızda sadece 100 mg ASA kullanılmı tı. Daha yüksek doz ile yapılan çalı malarda arteryel stifnes parametreleri ile anlamlı ili ki tespit edilebilirdi. Son bir kısıtlama olarak da çalı manın platelet agregometri ile de il de TXB2 yöntemi ile yapılmasıydı. Çünkü ASA direnci tespitinde platelet agregometri en spesifik yöntemdir.

SONUÇ

Bu çalı mada 100 mg ASA kullanan ve stabil koroner arter hastalı ı olan hastalarda ASA etkinli ini gösteren serum TXB2 düzeyleri ile arteryel stifnes arasında anlamlı ili ki bulunmadı. Arteryel stifnes için altın standart metod olan PWV ve AIx ile TXB2 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Hasta karakteristikleri açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. TXB2 ile LDL ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ili ki tespit edildi. Sonuç olarak yüksek LDL ve total kolesterol de erlerinin ASA fonksiyonlarını etkiledi i görülmü tür. LDL ve total kolesterol düzeylerini ne kadar dü ük de erde tutulursa ASA fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi az olacaktır.

6. ÖZET

Koroner Arter Hastalarında Tromboksan B2 ile Arteriyel Stifness Arasındaki İlişki

Amaç: Bu çalışmada 100 mg Asetilsalisilik asit (ASA) kullanmakta olan hastalarda, arteriyel stifness ile ASA etkinliğinin bir göstergesi olan serum tromboksan (TX) B2 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kardiyoloji polikliniğine başvuran koroner arter hastalığı öyküsü olan ve 100 mg ASA kullanan 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan kan örneklerinden serum TXB2 seviyesi çalışıldı. E zamanlı hastaların arteriyel stifnessi sfingmocer cihazı ve arteriyel tonometri ile ölçüldü. Arteriyel stifness Augmentasyon indeksi (AIx) ve pulse wave velocity (PWV) değerlendirildi.

Bulgular: Serum TXB2 düzeyleri 428 ± 1312 idi. Çalışma grubunda AIx 28 ± 9 ve PWV $11,7 \pm 2,8$ olarak tespit edildi. Serum TXB2 düzeyleri ile AIx ($r:0,09$ $p:0,4$) ve PWV ($r:-0,01$ $p:0,8$) arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ayrıca yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabet mellitus varlığı, obezite ilaç kullanımı ve arteriyel stifness arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. Sadece bivariante pearson korelasyon analizi sonucu LDL ($r:0,25$ $p:0,02$) ve total kolesterol ($r:0,21$ $p:0,05$) ile TXB2 arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: Çalışma bulgularına göre arteriyel stifness ASA direncini etkilememektedir. Ayrıca çalışmamızda TXB2 ile LDL ve total kolesterol arasında anlamlı ilişki bulunması yüksek LDL ve total kolesterol düzeylerinin ASA direncine neden olabileceğini göstermektedir. ASA direncini etkileyen faktörlerin tespiti için daha büyük ve değişik doz tedavi gruplarını içeren çalışmalarla ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

The Relation Between Thromboxane B2 and Arterial Stiffness in Patients With Coronary Artery Disease

Aim: In this study it is aimed to examine the relation between arterial stiffness and tromboxane (TX) B2 levels that is an indicator of acetylsalicylic acid (ASA) effectiveness in patients who are using 100 mg ASA.

Metod: 82 patients with coronary artery disease history who applied cardiology outpatient clinic and were using 100 mg ASA enrolled to this study. Serum TXB2 levels measured from patients blood samples. Arterial stiffness measured by sfingmocar and arterial tonometry concurrently. Arterial stiffness was evaluated with augmentation index (AIx) and pulse wawe velocity (PWV) parameters.

Findings: Serum TXB2 levels were 428 ± 1312 . n the study group AIx and PWV were found as $11,7 \pm 2,8$ and 28 ± 9 respectively. There were no significant relation between TXB2 levels with AIx ($r:0,09$ $p:0,4$) and PWV ($r:-0,01$ $p:0,05$). Likewise no significant relation obtained between arterial stiffness and age, gender, hipertension, diabetes mellitus, obesity and drug use. The only significant relation was obtained between TXB2 levels and LDL ($r:0,25$ $p:0,02$) and total cholestrol ($r:0,21$ $p:0,05$) levels by bivariate pearson corrolation analysis.

Conclusion: According to the results of this study arterial stiffness does not influence ASA resistance. Also the significant relation observed between TXB2 and LDL and total cholestrol levels idicates that high LDL and total cholestrol levels may cause ASA resistance. In order to determine the factors that cause ASA resistance larger studies with different doses of treatment groups are needed.

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. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
3. 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.
4. Ku DN, Biz S, Downing JM, Glagov S. Haemodynamics aspects of plaque disruption. In: Fuster V, editor. *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque*. New York, NY: Futura Publishing, 1999;317–326.
5. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 986-993.
6. Zimmermann N, Aron A, Hohlfeld T. Aspirin Resistance. *Herz* 2008,33: 270-278.
7. Levesque H, Lafont O. Aspirin throughout the ages: a historical review. *Rev Med Interne* 2000;21 suppl 1: 8-17.
8. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000;51: 573-586.
9. Marson P, Pasero G. The italian contributions to the history of salicylates. *Reumatismo* 2006 ; 58: 66-75.
10. Vainio H, Morgan G. Aspirin for the second hundred years: new uses for an old drug. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81: 151-152.
11. Craven LL. Experiences with aspirin in the non-specific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley MED J* 1953;75: 38-44.
12. Aktürk E, Topal E, Atasoy Y. Aspirin direnci. *Türk Kardiyoloji Ar* .2005;33 480-487.
13. Antiplatelet Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71-86.

14. Pamukçu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 213-222.
15. Graeme J Hankey, John W Eikelboom. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367; 606-17
16. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet active drugs the relationships among dose, efektifiveness, and side effects. *Chest* 2001;119: 39-63.
17. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101: 1206-1218.
18. Kayaalp SO, Tibbi Farmakaoloji,11 baskı: sayfa 523
19. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombozsis. *Arterioscler Thromb Vasc biol* 2004;24: 246-55.
20. Rocca BSP, Ciabattoni G, Ranelletti FO, et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99; 7634-7639.
21. Patriginani P, Filabozzi P, Patrono C. Selektive cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69: 1366-72.
22. Weksler BB, Pett SB, Alonso D et al. Diferantial inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983;308: 800-5.
23. 'Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients *BMJ* 1994;308: 81-106.
24. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbı farmakoloji 9.baskı Ankara 2000;3,45:s 581-612.
25. Jack H, James ED, Valentine F, et al. Aspirin and other platelet active drugs: The relationship among dose, efektifiveness and side effects. *Chest* 1995, suplement; 108,4: 247-257.
26. Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM, et al. Aspirin dose and six month outcome after an acute coronary syndrome *J Am Col Cardiol* 2004;43: 972-8.
27. Weber AA, Przytulski B, Schanz A,Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance a typological approach. *Platelets* 2002;13: 37-40.

28. Mammen EF, Alsameeri RS, Comp PC preliminary data from a field trial of the PFA100 system. *Semin Thromb Hemost* 21(suppl2):113-121.
29. Bock M, De Haan J, Beck KH et al. Standardization of the PFA-100 platelet function test in 105 mmol/l buffered citrate: Effect of gender, smoking and oral contraceptives. *Br J Haematol* 1999;106:898-904.
30. Braunwald E, Angiolillo D, Bates E, et al Assessing The Current Role of Platelet Function testing. *Clin Cardiol*.2008; (supple-1)31 110-116.
31. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF,et all.Assesment of platelet function assays.*Am Heart J* 1998;135:S170-8.
32. Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff M, et al. Rapid platelet function assay: An automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999;99: 620-625.
33. Harrison P, Keeling D Clinical tests of platelet function, in Michelson AD, ed *Platelets*.2nd ed.Elsevier inc/Academic Pres San Diego, CA 2007: 445-474.
34. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92: 2432-2436.
35. Brockmann MA, Beythien C, Magens MM, et al. Platelet hemostasis capacity in smokers. n vitro function analyses with 3,2% citrated blood. *Thromb Res* 2001;104:333-342.
36. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004;147: 293-300.
37. Tarjan J, Salamon A, Jager R, et al. The rate of acetylsalicylic acid non-responders among patients hospitalized for acut coronary disease, previously undergoing secondary sallicylic acid prophylaxis. *Orv Hetil* 1999;140: 2339-2343.
38. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of miyocardial infarction *Am J Cardiol* 2005;95: 973-975.
39. Quellet M, Riendeau D, Percival MD. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selektivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 1483-1488.

40. Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA, et al. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human antiplatelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008;6: 166-73.
41. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long term treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 :979-984.
42. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 2000;99: 487-494.
43. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 246-255.
44. Maclouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemost* 1998;79: 691-705.
45. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, et al. A series of prostaglandin F₂- like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87: 9383-9387.
46. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIA. *Br J Haematol*:110(4):965-967.
47. Szczeklik A, Sanak M, Undas A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and effects of aspirin on thrombin generation. *Circulation*.2001 13;103: 33-34.
48. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P et al. Platelet GPIIIa/PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000;101:1013-1018.
49. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, et al. PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 84-89.
50. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 961-965.

51. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin –resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-1655.
52. Chen WH, Lee PY, Ng W et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel treatment *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-1126.
53. Pamukçu B, Oflaz H, Oncul A, et al. The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22(2):103-110.
54. Mueller MR, Salat A, Stangl P et al. Variable platelet response to low dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-1007.
55. Steinhubl SR, T Alley JD, Braden GA, et al. Point of care measured platelet inhibition correlates with reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;103:2572-2578.
56. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. PURSUIT investigators. Platelet IIB/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *Am J Cardiol* 1999;83: 1147-1151.
57. Yılmaz MB, Balbay Y, Caldır V, et al. Late saphenous vein occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance *Thromb Res.*2005;(1-2)25-29.
58. Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M et al. New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:suppl1:7-16.
59. Hohlfeld T, Weber A-A, Junghans U, et al. Variable platelet response to aspirin in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;24: 43-50.
60. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two year follow up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot study including 180 post stroke patients. *Thromb Res* 1993;71: 397-403.
61. Gasparyan AY, Watson T, Lip GY, et al. The role of aspirin in cardiovascular prevention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1829-1843.

62. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018–2024.
63. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002; 107: 45–49.
64. Borna C, Lazarowski E, Van Heusden C, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005; 3: 10.
65. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621.
66. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
67. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
68. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411–2420.
69. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1982– 1988.
70. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, et al. Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 187–192.
71. Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD, et al. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression

- in patients with heart failure: the Plavix Use for Treatment Of Congestive Heart Failure (PLUTO-CHF) trial. *Platelets* 2004;15: 117–125.
72. Michos ED, Ardenali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardenali H. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 518–526.
 73. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.
 74. The ESPS-2 Group. European Stroke Prevention Study 2: efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997;151 Suppl:S1–77.
 75. Peterson LN, Jensen RE, Parnell R: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960;8:622-639.
 76. 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.
 77. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol* 2001;54: 139–145.
 78. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2566–2572.
 79. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98: 1504–1509.
 80. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
 81. 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.
 82. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38: 274–279.

83. Lee A, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1992; 663: 63–70.
84. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev* 2001;122:735–755.
85. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000;275:39027–39031.
86. 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.
87. 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.
88. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889 –9897.
89. 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.
90. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, et al. 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.
91. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2: 430–436.
92. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8: 553–559.
93. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411– 415.
94. Gurtner GH, Burke-Wolin T. Interactions of oxidant stress and vascular reactivity. *Am J Physiol* 1991;260:L207–L211.
95. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99: 1141–1146.

96. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38: 274–279.
97. Benetos A, Safar ME Aortic collagen, aortic stiffness, and AT1 receptors in experimental and human hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 1996 ; 74(7): 862-866.
98. Kato H, Suzuki H, Tajima S et al. Angiotensin-2 stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1991; 9: 17-22.
99. Lacolley P, Labat C, Pujol A, et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone salt treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002;106: 2848–2853.
100. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al: Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with metabolic syndrome. *Hypertension*, 2005; 45: 997–1003.
101. Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH: Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine* 1992;9: 114–119.
102. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by post transcriptional mechanisms. *Circulation* 1998;98: 2453–2460.
103. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, et al. Structural alteration in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238–1244.
104. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311–320.
105. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005. p624.
106. O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh: Churchill, 1982.
107. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37: 1236-1241.

108. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27: 2588–2605.
109. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, et al. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994;267(4 Pt 2):1368–1376.
110. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension* 2005;45: 608–611.
111. 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. 343–347.
112. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier H. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001;104: 35–740.
113. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003; 2:19–23.
114. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72: 1257–1269.
115. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, et al. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 399–405.
116. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;23: 878–883.
117. 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.
118. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26: 485–490.

119. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000; 35: 637–642.
120. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445–452.
121. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 2: 10–19.
122. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeelew, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004; 22: 511–517.
123. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27: 168–175.
124. Chen C-H, Nevo E, Fetics B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95: 1827–1836.
125. 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.
126. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38: 1461–1466.
127. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004;22: 1633–1634.
128. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15: 24–30.
129. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001;38: 949–952.
130. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1753–1760.

131. 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.
132. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, et al: An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993;14: 160-167.
133. Chen CH, Nevo E, Fetics B, et al: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*, 1997;195(7):1827-1836.
134. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998 170–222, 284–315, 347–95, 450–476.
135. 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. *J Physiol* 2000;525:263–270.
136. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, et al: Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 1972;30: 67-81.
137. 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.
138. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;95: 67–74.
139. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 554–566.
140. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 932–943.
141. 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.
142. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20: 2407–14.
143. Benetos A, Safar M, Rudnichie A, et al. Pulse pressure: a predictor of long term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30: 1410–1415.

144. 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.
145. Gadrin JM, McClelland R, 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). *Am J Cardiol* 2001;87: 1051-1057.
146. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37: 1236-1241.
147. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study. *Hypertension* 2002;39: 10-15.
148. Hirai T, Sasayama S, Kawazaki T et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80(1): 78-86
149. Yamasaki F, Furuno T, Sato K, et al: Association between arterial stiffness and platelet activation: *J Hum Hypertens* 2005;19: 527-533.
150. Abacı A, Çalı kan M, Bayram F, Yücel Yılmaz, et al. A new definition of aspirin non responsiveness by platelet function analyzer-100 tm and its predictors. *Platelets* 2006; 17(1) 7-13.
151. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28: 1702-1708.
152. Niccoli G, Giubilato S, Russo E, et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008;29: 1843-1850.
153. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* 2008;118:1705-1712
154. Meune C, Mahe , Mourad JJ et al. Aspirin alters arterial function in patients with chronic heart failure treated with ACE inhibitors: a dose-mediated deleterious effect. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 271- 279.

155. Dobner Petra, Engelmann Bernd. Low-density lipoproteins supply phospholipid-bound arachidonic acid for platelet eicosanoid production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 275: 777-784.
156. Tirnaksiz E, Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27: 24-28.
157. Friend M, Vucenk I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hiperlipidemia. *BMJ* 2003;326: 82-83.
158. Santos Teresa M, Fuset Paz M, Ruano M et al. Effect of atorvastatin on platelet thromboxane A2 synthesis in aspirin-treated patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1618-1623.