

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İZOLE KORONER ARTER EKTAZİLİ OLGULARDA
ARTERYEL STİFNES İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Abdulkadir KIRIŞ

Trabzon – 2009

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İZOLE KORONER ARTER EKTAZİLİ OLGULARDA
ARTERYEL STİFNES İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Abdulkadir KIRIŞ

Tez Danışmanı : Yard. Doç. Dr. Şahin KAPLAN

Trabzon – 2008

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri.....	3
2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi.....	4
2.3. Koroner Arter Ektazisi	
2.3.1. Tanımlama ve Sınıflandırma.....	7
2.3.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	7
2.3.3. Histopatoloji ve Patofizyolojisi.....	8
2.3.4. Klinik Manifestasyonlar ve Doğal Seyir	9
2.3.5. Koroner Ektazi Tanı Metodları	10
2.3.6. Koroner Arter Dışı Tutulum.....	10
2.4. Arteryel Stifnes	
2.4.1. Arteryel Stifnesin Mekanizmaları.....	11
2.4.2. Arteryel Stifnesde Temel Presipleri.....	12
2.4.3. Arteryel Stifnes Ölçüm Metodları ve Parametreleri	15
2.4.4. Arteryel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi.....	24
3. MATERYAL VE METOD	
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu.....	26
3.2. Koroner Anjiyografi.....	26
3.3. Arteryel Stifnes Ölçümü.....	27
3.4. Kan Lipit Değerlerinin Elde Edilmesi.....	29
3.5. İstatiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
7. ÖZET.....	38
8. SUMMARY.....	39
9. KAYNAKLAR.....	40

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca her konuda yardımını esirgemeyen ve hertürlü desteği veren başta bölüm başkanımız Prof.Dr.Şükrü ÇELİK ve tez hocam Yard.Doç.Dr.Şahin KAPLAN olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Vücudun gereksinim duyduğu bütün metabolik ihtiyaçlar kardiyovasküler sistem tarafından sağlanmaktadır. Bu nedenle, kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir (1). Damarlardaki normal akım fizyolojisinin bozulması ilgili organların fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Kan akımının normal fizyoloji içinde sürdürülmesi damar çapı ve damar direnci gibi bir çok faktöre bağlıdır. Günümüzde, ateroskleroza bağlı damar daralmaları KVS ile ilişkili mortalite ve morbiditenin çoğundan sorumludur. Ancak, daralma olmadan kan akımının bozulduğu ‘yavaş koroner akım’ ve ‘koroner arter ektazisi’ (KAE) gibi patolojilerin önemi son yıllarda artmaktadır.

Koroner ektazi, bitişik normal segment çapını veya en geniş koroner arter çapını 1.5 kat geçen, lokalize veya diffüz koroner lümen genişlemesini ifade eder (2). Anjiyografi serilerinde anevrizmal koroner hastalığın sıklığı % 0.2 – 10 bulunmuştur (2-6). Genellikle, aynı veya farklı damarda aterosklerotik stenoza birlikte bulunur. Bununla birlikte, daha seyrek rastlanan ve koroner stenoz veya kapak hastalığı gibi başka bir kardiyolojik patolojinin eşlik etmediği olgulara ‘izole koroner ektazi’ adı verilir (3). Etiyoloji tam olarak ortaya konamamış olmasına rağmen aterosklerozun (~ %50) ön planda olduğu düşünülmektedir (2-4,8). Aterosklerozis dışında iyatrojenik, inflamatuvar hastalıklar (vaskülitler, kollajen ve konnektif doku hastalıkları gibi), bakteriyel infeksiyonlar ve nadiren de konjenital sebepler etiyolojide bulunabilir (7). Koroner ektazilerin klinik prezentasyonu asemptomatik durumdan atipik göğüs ağrısı, stabil angina ve akut koroner sendroma kadar değişmektedir. Histopatolojik olarak, internal ve eksternal elastik laminada bozulma ile birlikte medial kollajen ve elastin fiberlerinde belirgin bir ayrışma gözlenir (2,8,9). Aynı zamanda, mediada intramural hemoraji ve neo-vaskülarizasyonun yanı sıra media ve adventisyada lenfosit ve monositlerin kronik inflamatuvar infiltrasyonu tanımlanmaktadır (10).

Arteriyel stifnes (katılık), arter duvarının elastiklik ve gerilebilirlik (distensibilite) özelliklerini gösterir (11,12). Damar duvarının media tabakasındaki bozulma stifneste artmaya ve distensibilitede azalmaya yol açar. Önceleri yaşlanma ve hipertansiyonla arteriyel stifnes artışı gösterilmişken daha sonraları ateroskleroz, diabetes mellitus ve romatoid artrit gibi çok sayıda kardiyovasküler ve temelde kardiyovasküler olmayan hastalıkta arteriyel stifnes artışı saptanmıştır (13,14,15,16). Son zamanlarda, aortik stifnes artışının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ve morbidite için prediktör olduğu gösterilmiştir. (17). Arteriyel stifnes analizi, invaziv ve non-invaziv olarak yapılabilmektedir. Günümüzde, non-invaziv ölçüm için farklı metodları kullanan (ekokardiyografi, tonometri, dopler ve manyetik rezonans gibi) farklı cihazlar geliştirilmiştir (18).

KAE'nin etyolojisinde ateroskleroz ön plandadır ve koroner arter ektazili hastalarda yapılan daha önceki çalışmalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı ile birlikte olan hastalarda arteriyel stifnes artışı bulunmuştur (19). Ancak, koroner anjiyografide izlenebilen herhangi bir stenotik lezyonu olmayan (kritik veya non-kritik) izole KAE hastalarında böyle bir ilişki araştırılmamıştır. Bu çalışmada, görülebilen herhangi bir stenotik lezyon olmayan izole koroner arter ektazisi hastalarında arteriyel stiffness artışı araştırılarak ikisi arasındaki etyopatogenetik ilişki incelenecektir.

2 - GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri

Kardiyovasküler sisteminin (KVS) iki damar ağından birisi olan arteryel sistem, tüm vucut boyunca benzer damar duvarı yapısına sahip olmayıp heterojen bir yapı gösterir. Vucunun farklı bölgelerinde farklı biyomekanik özelliklere ihtiyaç duyulması bu heterojeniteye sebep olur. Arterler damar duvarı yapısı bakımından elastik ve musküler olmak üzere ikiye ayrılır. Elastik arterler, elastik liflerden daha zengin olup, sistolde genişleme ve diyastolde tekrar eski hallerine dönme özellikleri vardır. Kan pompalanmasından kaynaklanan basınç dalgalarının tamponlanmasını sağlarlar. Bu sayede, basınç dalgaları yumuşatılarak arteryel basınç düzenlenir, dolayısıyla da kan akımının sürekliliği sağlanır. Aorta ve büyük dalları (karotis, iliak arterler) elastik arterlere örnek gösterilebilir. Musküler arterler ise orta büyüklükte (genellikle 2.5-7 mm) damarlar olup, daha az elastik materyal ve daha fazla düz kas içerirler ve elastik arterlere göre daha az genişleme kapasitesiteleri vardır. Düz kas içeriğinin fazla olması damar çapının farklı metabolik ihtiyaçlara göre otoregülasyonla dinamik olarak düzenlenmesine imkan tanır. Brakiyal, radial ve koroner arterler musküler arterlere örnek olarak verilebilir.

Kan damarları, histolojik açıdan tunika intima, tunika media ve tunika adventisya şeklinde 3 tabakalı bir yapıya sahiptir. İntima; endotel hücrelerini ve internal elastik laminadan oluşur. Arteryel sistemin işleyişi için son derece önemli olan endotel hücrelerini içerir. Endotel hücreleri, tüm dolaşım sistemini döşeyen tek katlı özel bir epitel hücreleridir. Media tabakasındaki düz kas hücreleri tarafından üretilen bir ekstraselüler matrikse gömülmüştürler. Kan basıncı düzenlenmesi, pıhtılaşma sistemi ve inflamasyon gibi bir çok hayati sürece parakrin katkı yaparlar. Damar tonusuna etkili bir çok vasoaktif kimyasal madde (NO, endotelin, prostasiklin ve anjiotensin konverting enzim gibi) salgılayarak arteryel distensibilite (gerilebilirlik) ve stifnes (sertlik) üzerinde önemli etki yaparlar. IL-1, IL-6, IL-8 ve adezyon molekülleri aracılığıyla inflamasyonda rol alırlar. Öte yandan,

heparan sülfat, trombomodülin ve doku plazminojen aktivatörü üretimi ile pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemi düzenler.

Media; internal ve eksternal elastik lamina arasında kalan tabakadır ve başlıca düz kaslardan oluşur. Düz kas miktarı damar büyüklüğü ile orantılı olarak artar ve kas katmanları arasında elastik laminalar yer alır. Düz kas hücrelerinin fonksiyonları damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre (otoregülasyon) kan akımını düzenlemektir.

Adventisya; damar duvarının en dışında ve organın bağ dokusu ile devamlılık gösteren tabakasıdır. Bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, yağ dokusu hücreleri, vasovazomurlar, sinir sonlanmaları ve lenfatik damarlar bulunur.

2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi

Myokardın oksijen (O₂) ve diğer metabolik ihtiyaçları, koroner arterler tarafından, aortaya pompalanan kanın bir kısmının kalp dokularına taşınması ile sağlanır. Koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk ve myokardın O₂ tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Myokardın O₂ ihtiyacının artması durumunda istem-sunu dengesini sağlayan esas mekanizma koroner kan akımı artışıdır (20) ve ihtiyaç halinde 4-7 kat artırılabilir (21). Koroner dolaşımın bu ek kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir.

2.2.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler

Vucudun herhangi bir damarında olduğu gibi koroner arterlerde de kan akımını belirleyen iki faktör; sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve kan akımına karşı dirençtir. Koroner dolaşımında sistemin bir ucunda aort bulunurken diğer uçta sağ atriyum vardır. Bu iki uç arasındaki basınç farkına koroner perfüzyon basıncı denilir. Sistemin ikinci ucuna, sağ atriyum yerine sol ventrikül diyastolik basıncını koyan görüşlerde vardır. Dolayısıyla, koroner perfüzyon basıncı aşağıdaki gibi formülize edilebilir (22)

$$\text{Koroner perfüzyon basıncı} = \text{Aort Diyastolik basıncı} - \text{Sağ atriyum basıncı} - \text{(sol ventrikül diyastol sonu basıncı)}$$

Koroner kan dolaşımını kontrol eden ikinci ve en önemli faktör akıma karşı olan dirençtir (rezistans). Her hangi bir damarda direnci belirleyen major mekanizmalar damar çapında değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir. Koroner damar direncinin 3 komponenti vardır (22),

- i) Bazal visköz rezistans
- ii) Otoregülatuvar rezistans
- iii) Kompresif rezistans

Bazal visköz rezistans; koroner arteriyel sistemdeki minimum dirençtir ve koroner yatağın tam dilatasyonu halindeki direnci yansıtır. Temel olarak kesit alanına ve kanın viskozitesine bağlıdır. Subepikardiyumda, subendokardiyuma göre daha yüksektir ve bu sayede kanın subendokardiyuma yönelmesi için gerekli gradyent sağlanmış olur.

Otoregülatuvar rezistans; kalbin metabolik ihtiyaçlarına göre koroner kan akımını ayarlayan primer mekanizmadır (22). Ek olarak, perfüzyon basıncındaki değişimlere rağmen koroner akımın sabit tutulmasında da en önemli role sahiptir (22). Kalbin farklı bölgelerindeki metabolik ihtiyaçlara göre bölgesel direnç farklılığı gösterebilir ve birkaç kardiyak siklusda bir değişebilir. Bu dirençten esas sorumlu olan prekapiller sfikterlerdir ve arteriollerdir. Temel belirleyicileri arteriollerin çapı ve fonksiyonel kapillerlerin sayısıdır. Bazal koşullarda otoregülatuvar rezistans oldukça yüksektir ve myokardın metabolik ihtiyaçları arttıkça rezistans azaltılarak aynı arteriyel basınçta koroner kan akımı 4-6 kat artırılabilir (21). Kan akımındaki bu artışın çoğu metabolik otoregülasyona sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyonla (genişleme) gerçekleşir. Genişleyebilme miktarı, damarın sertlik (stifnes) ve intralüminal-eksternal basınç farkı olan “genişleme basıncına” bağlıdır.

Kompresif rezistans; ventrikül duvarının ve ventrikül içi basıncın koroner arterlere yaptığı basınçla oluşur. Subendokardiyumda yüksektir ve kanı subepikardiyuma yöneltecek gradyent oluşturur.

Sistol esnasında sol ventrikül (SV) intramiyokardiyal basıncı, SV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşarak, miyokard içindeki damarlar da belirgin olarak kompresyona sebep olur. Bu nedenle ileri akım engellenir, hatta bazen geri akım oluşur (23). Ek olarak, sistol esnasında koroner damarların kıvrılma hareketi shear stresi artırır ve koroner kan akımı engellenir (24). Sonuç olarak, koroner kan akımı ve kalbin beslenmesi esas olarak diyastolde (~ % 60) olmaktadır. Kalp esas olarak diyastolde beslendiği için aort ve koroner yatak arasındaki diyastolik basınç farkının (diyastolik gradyent) ve diyastol süresinin uzunluğunun KKA'nın major belirleyicileri olduğu söylenebilir.

2.2.2. Koroner Kan Akımı Otoregülasyonu

Perfüzyon basıncının belirli bir aralıktaki değişimlerinde myokardial kan akımının sabit bir seviyede tutulabilmesine koroner akım otoregülasyonu denir. Yapılan insan ve deneysel hayvan çalışmalarında 40-130 mmHg arasındaki perfüzyon basıncı değişimlerinde koroner kan akımının sabit tutulduğu gösterilmiştir (25). Bu basınç aralığına otoregülatuvar aralık denir ve koroner kan akımının perfüzyon basıncından bağımsız olduğu aralığı gösterir. Perfüzyon basıncı alt limite ulaştığında koroner vazodilatasyon maksimum olur ve koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağlı olur. Basınç daha da düştüğünde artık dilatasyonla kompanse edilemeyeceğinden kan akımı lineer olarak azalır ve 20 mmHg altına indiğinde ise akım tamamen kesilir, bu nokta “kritik kapanma basıncı”, “kritik akım basıncı” veya “sıfır akım basıncı” olarak adlandırılır (22). 130 mmHg ise otoregülatuvar aralığın üst sınırı olup maksimum vazokonstriksiyonun olduğu noktadır. Bu değer üzerindeki perfüzyon basıncında ise kan akımı eksponansiyel bir artış gösterir.

Normal koronerlerde, miyokardın metabolik ihtiyacı attığında koroner kan akımı artar ve bu artışın büyük kısmı kan basıncından bağımsız olarak otoregülasyonla karşılanır. Epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik darlık olması durumunda istirahat halinde bile darlık distalinde perfüzyon basıncında düşme olur. Otoregülasyon sayesinde koroner vazodilatasyon olur ve darlık distalindeki perfüzyon basıncı düşüşü kompanse edilerek

koroner kan akımı sabit tutulur. Darlığın şiddeti arttıkça perfüzyon basıncı daha fazla azalır ve kullanılan otoregülatuar kompensasyon miktarı artar. Sonuçta, bir noktada maksimum vazodilatasyon kapasitesi kullanılmış olur (~ %90 darlık) ve koroner kan akımı perfüzyon basıncına bağımlı hale gelir. Perfüzyon basıncındaki düşüş veya oksijen ihtiyacının artması kompanse edilemez ve angina oluşur.

2.3. Koroner Arter Ektazisi

2.3.1. Tanım ve Sınıflama

Koroner ektazi, bitişik normal segment çapını veya en geniş koroner arter çapını 1.5 kat geçen lokalize veya difüz koroner lümen genişlemesi olarak tanımlanır (2). İzole koroner ektazi ise eşlik eden tıkaçıcı koroner arter hastalığı, kardiyomyopati ve valvüler kalp hastalığı gibi ek bir kardiyak patoloji olmayan durumları ifade eder. Sınıflandırma, ektazik segmentin lümen çapına, topografik yerleşimine, geometrisine ve duvar yapısına göre 4 farklı şekilde yapılabilir. Koroner lümen çapına göre küçük (<5 mm), orta (5-8 mm) veya büyük (>8 mm) olarak sınıflandırılır (26). Geometrik sınıflamaya göre sakküler ve fusiform olarak sınıflandırılır (27). Sakküler ektazi, maksimum transvers çapın longitudinal çapı geçtiği durumlarda kullanılırken veya longitudinal çap transvers çapı geçtiğinde ise fusiform ektazi olarak sınıflandırılır (27). Damar duvarı yapısına göre, tüm normal vasküler tabakaları içeriyorsa gerçek anevrizma, normal arterial duvar tabakalarının ve vasküler duvar bütünlüğünün olmadığı ince duvarlı bir yapı varlığında pseudoanevrizma olarak sınıflandırılır (27). Ektazinin epikardiyal koroner arterlerdeki topografik yerleşimine göre de 4 kategoriye ayrılır, tip 1 iki veya üç arterin difüz dilatasyonu, tip 2 bir arterde difüz ve diğerinde lokalize ektazi, tip 3 sadece bir arterin difüz ektazisi, tip 4 lokalize veya segmental ektazik lezyonlar (2).

2.3.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

KAE prevalansı farklı anjio serilerinde % 0.2 – 10 arasında bulunmuştur (2-6). Koroner arter hastalıklarının tanısında koroner anjiografinin giderek daha fazla kullanılması nedeniyle KAE sıklığı zamanla artmaktadır. Bununla birlikte, ektazinin

anjiyografik tanısı operator bağımlıdır, inter-observer değişkenlik farklı gruplardaki prevalans farklılıklarından sorumlu olabilir.

Etyolojide, koroner ektazi ile sebep-sonuç ilişkisi kesin olarak ispatlanmış bir patoloji yoktur. Bununla birlikte, aterosklerozla sık birlikteliği ve benzer histopatolojik değişiklikler göstermesi KAE'nin aterosklerotik hastalığın bir varyantı olduğu (2-4,8) fikrini gündeme getirdi. Böyle bir ilişki kesin olarak ispatlanamamış olmasına rağmen KAE etyolojisinin %50 sinden ateroskleroz sorumlu tutulmaktadır (28). Ateroskleroz dışında, konnektif doku bozuklukları (örn: romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, skleroderma, ankilozan spondilit), sistemik inflamatuvar vaskülitler (örn: poliarteridis nodoza, kawasaki hastalığı, takayasu arteriti, Behçet hastalığı), herediter kollajen defektleri (örn: ehlers danlos sendromu, marfan sendromu, herediter hemorajik telenjektazi), bakterial enfeksiyonlar ve kollajen malformasyonlar etyolojide rol alırlar (7). Ek olarak, çoğunlukla yalancı anevrizma olmak üzere balon anjioplasti, stent implantasyonu, direksiyonal koroner atektomi, laser koroner anjioplasti ve brakiterapi gibi koroner girişimler sonrası da koroner anevrizmalar ortaya çıkabilir (7).

2.3.3. Histopatoloji ve Patofizyoloji

Histopatolojik açıdan ektazi ve ateroskleroz arasında çok sayıda benzerlik vardır. Ektazik koroner segmentelerde, mediadaki elastin ve kollajen fibrillerde yıkım ve düz kas hücre kaybına bağlı medial duvar incilmesi izlenir (2,8,9,29). Media tabakasındaki bu dejenerasyon artışı nedeni ile düz kas hücreleri hyalinize kollajenle yer değiştirir ve sonuç da temel bulgu olarak mediadaki muskuloelastik komponentin kaybı görülür (28). Bu bulgular, medianın enzimatik yıkımının koroner ektazi patogenezisinde anahtar bir rol oynadığını gösterir, çünkü, media tabakası intakt ve tutulmamış olan vakalarda ektazi bulunmamaktadır (2). Ek olarak, Kajinami ve ark. media tabakasındaki değişikliklerin ciddiyetinin ektazik lezyonun çapı ile pozitif yönde korele olduğunu gösterdiler (30). Ayrıca, mediada intramural hemoraji ve neo-vaskülarizasyon ile media ve adventisyada kronik inflamatuvar lenfosit ve monosit infiltrasyonu tanımlanmıştır (31).

Patofizyolojik olarak, koroner ektazilerin arteryel remodellingin lokal plak büyümesine yanıt olarak ortaya çıkan özel bir formu olduğu öne sürülmektedir (32). Arteryel remodelling, lokal hemodinamik ve biyokimyasal faktörlere yanıt olarak arterin

total kesit alanındaki değişimi gösterir (33). Üç farklı remodelling paterni tanımlanmıştır; a) external elastik membran ve lümen alanının büzülerek daralmasını yansıtan **konstriktif remodelling**, b) total external elastik membran alanının arttığı fakat lümen alanının korunduğu **kompensatuvar genişleyici remodelling**, c) hem external elastik membran hemde lümen alanının arttığı **aşırı genişleyici remodelling** (34-37). Antoniadis ve ark. (32) media extraselüler matriksinin (ESM) enzimatik yıkımının her iki durumda da temel patobiyolojik süreç olduğunu dolayısıyla da koroner ektazinin aşırı genişleyici remodellingin abartılı bir formu olarak düşünülmesi gerektiğini öne sürdü.

Yapılan deneysel çalışmalarda, matrix metalloproteinazların (MMPs) ekspresyonundaki artışın arter duvarındaki remodellingle ilişkili olduğu (38) ve supresyonunun remodellingi ters yönde etkilediği (39) bulunmuştur. Postmortem çalışmalar da MMPs'lerin ektazi patogenezinde rol aldığını düşündürmüştür (40). Lamblin ve ark. MMP-3 geninin artmış ekspresyonunun koroner anevrizmalar için bağımsız bir prediktör olduğunu bildirilmiştir (41). ESM yıkımı yapan diğer proteolitik enzimlerde (sistein proteazlar ve serin protezlar gibi) koroner ektazi patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. (42-45).

2.3.4. Klinik Manifestasyonlar ve Doğal Seyir

Hem izole ektazilerde hemde koroner stenoza birlikte olan ektazilerde klinik çok değişkindir ve asemptomatik durumdan hayati tehdit eden tablolara kadar değişir. Koroner aterosklerotik stenozun eşlik ettiği vakalar asemptomatik olabileceği gibi atipik veya tipik göğüs ağrısına, aritmiye ve hatta akut koroner sendroma (AKS)(ör: myokart infarktüsü) kadar değişik klinik tablolar gösterebilir. Bu vakalarda semptomların ciddiyeti stenozun derecesi ve yaygınlığıyla ilişkili bulunmuştur (2,3). Stenozun olmadığı izole koroner ektazi vakalarında ise en karakteristik klinik semptom efor anginasıdır. Bu vakalarda da stabil angina (28), pozitif efor testi (46), biyokimyasal markerlerde artış (47) ve hatta myokart infarktüsü (48) görülebilir.

Ektazilerin doğal seyirleri hakkında oturmuş bir algoritim yoktur. Genellikle klinik seyir önceden tahmin edilemez ve her hastada aynı seyir görülmez. Fakat, hayvan deneylerinde elde edilen sonuçlar bazı ipuçları vermektedir. Chatzizisis ve ark. arteriyel duvarın ektazik bölgelerinde ciddi lipit infiltrasyonu, inflamasyon ve ince fibroz kapsüllü

yüksek riskli plakların geliştiğini gösterdi (34). Sonuç olarak, koroner ektazinin plak instabilitesi ile ilişkili olduğu ve bununda gelecekteki advers kardiyovasküler olay riskini artırdığı söylenebilir (32). Valente ve ark. AKS ile başvuran ektazi hastalarının üçte birinde ektazinin culprit lezyonla ilişkili olduğunu gösterdi (49). Endoh ve ark. ise ektazi ile takip ettikleri hastalarda major kardiyak olay sıklığını %37 olarak buldular (50)

2.3.5. Koroner Ektazi Tanı Metodları

Koroner ektazi tanısında invaziv ve non-invaziv metodlar kullanılabilir. Koroner anjiyografi ve IVUS invaziv metodları oluştururken, bilgisayarlı tomografi (51,52), manyetik rezonans görüntüleme (53) ve transtorasik ekokardiyografide (54) non-invaziv metodlardır.

Tanıda altın standart koroner anjiyografi'dir ve bitişik normal segment çapını veya en geniş koroner arter çapını 1.5 kat geçen lokalize veya difüz koroner lümen genişlemesi tanısal bulgusudur. Anjiyografi hem koroner ektazinin geometrik ve topografik özellikleri hakkında hemde eş zamanlı koroner stenoz varlığı hakkında bilgi verir. KAE, koroner dolaşımdaki laminer akımı türbülant akıma çevirerek koroner dolaşımın fizyolojisini bozar. Bununla, tipik anjiyografik özellikleri koroner dolaşımda yavaşlama, kontrast maddenin yavaş temizlenmesi ve girdap akım'dır. Akımdaki bu yavaşlamaya bağlı viskozite artışının tetiklediği trombosit agregasyonu ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu (55) semptomların oluşumunda etkili olduğu düşünülen mekanizmadır.

Diğer bir tanısal metod intravasküler ultrasonografidir (56,57). Koroner anjiyografi ile sadece lümen incelenebilirken IVUS arteriyel duvarın detaylı olarak incelenmesini sağlar. Bu sayede, konvansiyonel anjiyografi ile sıklıkla ektazik olarak değerlendirilen stenotik segmente komşu normal segmentlerin tam olarak ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca, yalancı ve gerçek anevrizma ayırımında yapılabilir (58).

2.3.6. Koroner Arter Dışı Tutulum

KAE'nin başka damarsal patolojilerle eş zamanlı birlikteliğini bildiren yayımlar vardır. Befeler ve ark. asendan ve abdominal aorta, pulmoner arter ve popliteal arterde anevrizmatik dilatasyonu olan hastalarda artmış koroner arter anevrizma prevalansını ve eşzamanlı koroner ven varikozitesinin sık bulunduğunu bildirdi (28). Androulakis ve ark.

varikoz venlerin (59) koroner ektazi hastalarında sık olduğunu, Yetkin ve ark. ise artmış varikosel (60) prevalansını gösterdi. Bu veriler, KAE nin lokal olmaktan çok hem arteriyel hemde venöz sistemi etkileyen ortak ve generalize bir patoloji sonucunda oluştuğunu düşündürmektedir.

2.4. Arteriyel Stifnes

KVS deki büyük damarların fonksiyonları arteriyel stifnes, distensibilite ve kompliyansla değerlendirilebilir. Arteriyel stifnes, damar duvarının sertliği yada katılığı olup genişleme kabiliyetindeki azalmayı gösterir. Distensibilite arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder, kompliyans ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir. Bu üç terimde arter duvarının elastiklik özelliklerini gösterir (11,12) ve rutin pratikte hatalı olarak sıklıkla birbiri yerine kullanılır.

2.4.1. Arteriyel Stifnesin Mekanizmaları

Arteriyel stifnes 3 farklı mekanizma ile artırılır.

- i) arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- ii) endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- iii) ortalama arteriyel basınç da artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı stifnes artışındaki temel sebep bu mekanizmadır. İkinci mekanizma olan endotel/düz kas etkileşimi ise arteriyel sistemin stifnesini dinamik olarak kontrol eder ve muskuler (conduit) arterlerdeki arteriyel stifnesin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteriyel basınç artışı ise pasif etki olarak bütün arteriyel sistemin stifnesini artırır.

Patolojik olarak arteriyel stifnes oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Mediadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur (18). 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 (PMN ve makrofaj gibi) bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (61) .

Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücrel elementlerden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur. Stif damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (62). Kollajen ve elastin de bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olur, buda artmış düz kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar (63-65).

Anjiotensin-II (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar ve tuz arteryel stifnesde etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini ve ESM remodellingini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini deprese eder. Diğer bir vazoaaktif ajan olan endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etki yapar. Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteryel stifnesi artırır. Kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar (66).

Metabolik sendromlu (67,68) ve diabetik hastalarda (15) arteryel stifnes artışının ortaya çıkması insülin resistansı ile arteryel stifness arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye (69) dolayısıyla da stifnes artışına yol açar.

2.4.2. Arteryel Stifnesin Temel Prensipleri

Günümüz rutin KVS klinik değerlendirmesi nabız hızı ve karakterinin incelenmesi, kan basıncı ölçümü ve oskültasyondan oluşmaktadır. KVS tahribatı çok sayıda hastalık için son ortak yol olup bir çoğunda morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu nedenle,

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

Geleneksel brakial arter kan basıncı ölçümlerinde elde edilen benzer sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Nabız dalgasının şeklini, pompa olarak kalp ve yük olarak arteryel sistem arasındaki etkileşim (70) ile arteryel sistemin elastik ve geometrik özellikleri (71) belirler. "Sphygmos" yunanca pulse (nabız) kelimesinden gelmekte olup, "sphygmograph" (nabız dalga şekli grafisi) ve "Sphygmocardiograph" (nabız ve ventrikül basınç grafisi) bu kelimeden türetilmişlerdir. "Sphygmocardiography" ise kan basıncı dalga şeklinin analizi yoluyla sol ventrikül ve arteryel sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesi manasına gelmektedir (70).

Arteryel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 19. yy orta ve geç dönemlerinde yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed adlı hekim, 1872 de sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon ve yaşlanmayla birlikte arteryel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı. Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede kompleks olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hemde teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu saptandı. Arterlerde belirgin anizotropi olduğu (eşyönsüzlük), non-lineer viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü adaptif mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (72,73). Üstelik, hiçbir arteryel segment benzer viskoelastik özelliklere sahip değildir ve bütün arteryel sistem için segmental arteryel özellikleri tahmin etmek imkansızdır (18).

Bu önemli engellere rağmen arteryel sistemin incelenmesi için 2 farklı model ortaya atılmıştır. Windkessel modelinde, arteryel sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Büyük arterlere benzetilen ters çevrilmiş hava dolu bir kubbe intermittan çalışan bir pompa

tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar, geniş kalibreli yangın hortumu bir kanal olarak hareket eder ve hortumun ucundaki ağızlık periferik arteriollere benzer (72,74). Bu model arteryel ağacın iletim ve tamponlama fonksiyonlarını ayırır. Sadece resistans arttığı zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında eşit derecede artışla birlikte ortalama kan basıncı artar. Bununla birlikte, kompliyansda ek bir azalma olduğunda ortalama kan basıncı aynı miktarda artar fakat kan basıncı osilasyonları artarak sistolik kan basıncını orantısız biçimde artırırken diyastolik kan basıncında belirgin bir değişim olmaz (74). Bununla birlikte Windkessel modeli 2 önemli sınırlamaya sahiptir (18). Birincisi, arteryel sistemin tamponlama ve iletim fonksiyonları ayrı değildir, aorta ve major dalları her iki özelliğede eş zamanlı sahiptir. Ek olarak, en elastik arter aortadan daha muskuler ve daha az elastik periferik arterlere doğru gidildikçe tamponlama fonksiyonu progresif olarak azalır ve iletim fonksiyonunda artışlı bir baskınlık olur. İkincisi, Windkessel modeli nabız dalgası hızı (pulse-wave velocity (PWV))'nin sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar. Arteryel sistem boyunca basınç dalga hızı (velosite) heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteryel segmentlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle, sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha stiftir ve bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artışa yol açar, bu durum **basınç amplifikasyonu** olarak bilinir. Ek olarak, orta çaplı periferik arterlerin stifnesi vazomotor tonus tarafından düzenlenir, vazomotor tonus ise endotel fonksiyonu, sempatik sinir sistemi (75,76) veya renin-anjiyotensin sistemi (77) tarafından düzenlenir.

Öte yandan, bir arter boyunca taşınan nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değer olduğunu varsayan propagatif modeli (yayılmı modeli) arteryel sisteme uygulamak için daha doğru bir yaklaşımdır. Bu model, periferik direnç noktalarında sonlanan ve değişken elastik özellikleri olan distensibıl basit bir tüpten oluşur (72,73). Tüpün dağılmış elastik özellikleri ileri yönlü nabız dalgası oluşumuna izin verir, ek olarak tüp sonu direnç noktasından ve çok sayıda dallanma noktasından yansıyan nabız dalgası oluşur. Oluşan nabız dalgasının yayılımı arteryel tüpün distensibilitesi ile ters yönlü ilişkilidir (18).

Bu modeller ortaya atıldıktan sonra O'rouke ve diğer araştırmacılar (72,73) tüpün sonunun yüksek bir dirence sahip olduğunu, ileri yönlü dalgaların bu yüksek direnç noktalarından yansıdığını ve retrograd dalgaların üretildiğini gösterdiler. İnsan vücudundaki dalga refleksiyonları (geri yansıma) iletim arterlerinin periferik bifurkasyon

noktaları ve daha küçük muskuler arterler gibi farklı lokalizasyonlardan kaynaklanabilir. Hatta, arteryel sistem boyunca herhangi bir yerde oluşabilecek stifnes gradyenti bile dalga refleksiyonuna sebep olabilir.

Normal bir arteryel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur ve periferden yansiyarak (reflected wave) diyastolde geri dönerek sekonder fluktuasyonlar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteryel stifnes arttığı zaman arteryel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (18). Bu ise nabız dalgasının perifere daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla superimpose olurlar ve sistolik basınç artar, öte yandan diastolik fluktuasyonların azalması nedeni ile kan basıncında diastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç itibariyle, arteryel stifnes artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteryel basıncın artmasına sebep olur.

2.4.3. Arteryel Stifnes Ölçüm Metodları ve Parametreleri

Arteryel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan itibaren nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Sonraları, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli non-invaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği ispatlandıktan ve artmış arteryel stifnesin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Önceleri sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteryel stifnes değerlendirilmesinin önü açılmıştır. Arteryel stifnes analizi klinik olarak birbirini bütünleyen iki farklı yöntemi içerir.

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

Sistemik arteryel stifnes sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir, bunun tersine bölgesel ve lokal arteryel stifnes arteryel sistem boyunca farklı yerlerde direk 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 çeşitli analizler yapılmasını içerir (aşağıda tartışıldı). Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, dopler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır. Bu cihazların ve kullandığı metodolojinin avantajları ve sınırlamaları farklıdır ve aşağıda tartışılacaktır (**tablo-1**).

2.4.3.1. Bölgesel Arteryel Stifnes Ölçümü

Bölgesel arteryel stifnes saptanmasında en sık olarak aorta kullanılır, çünkü iki sebepten dolayı ilgilenilen major damardır: torasik ve abdominal aorta arteryel tamponlama fonksiyonuna en büyük katkıyı yapar ve aortik pwv çok çeşitli populasyonlarda sonuçların bağımsız prediktörüdür (17). Bununla birlikte, bütün arteryel alanlar değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel stifnes için kullanılan metod "Pulse wave velosite" (PWV) ölçümüdür

2.4.3.1.1. Pulse Wave Velosite Ölçümü

Arteryel stifnes saptanmasında kullanılan en basit, non-invaziv, sağlam, üretilebilir metoddur ve "altın standart" olarak kabul edilir (18). Karotid-femoral PWV direk bir ölçümdür ve arteryel sistemin geniş çaplı kabul gören propogatif modeline uygundur. Klinik açıdan en uygun ölçüm aortik ve aorta-iliak yol boyunca yapılanıdır, çünkü aorta ve onun ilk dalları arteryel stifnesin patofizyolojik etkilerinin çoğundan sorumludur. Ayrıca, karotid-femoral PWV, kardiyovasküler olaylar için aortik stifnesin prediktif değerini gösteren epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bunun tersine, brakial veya femoro-tibial pwv gibi aortik track dışındaki PWV ölçümlerinin prediktif değeri kısıtlıdır (78). PWV ölçümünün temel prensibi arteryel nabız dalgasının arteryel tüpün belirlenen 2 farklı noktaya ulaşma hızındaki farklılığın ölçümüdür. Ölçüm için genellikle sağ kommon karotid arter ve sağ femoral arter kullanılır (ör: karotis-femoral pwv).

Tablo-1 Arteriyel stifnes ve dalga refleksiyonu analizinde kullanılan cihaz ve metodlar

	Cihaz	metod	ölçüm alanı
Bölgesel stifnes			
	Complior	Mekanotransduser	Aortik PWV
	SphygmoCor	Tonometre	Aortik PWV
	WallTrack	Ekotraking	Aortik PWV
	Ultrasound systems	Dopler probu	Aortik PWV
Lokal stifnes			
	WallTrack	Ekotraking	KKA, KFA, BA
	NIUS	Ekotraking	RA
	Artlab	Ekotraking	KKA, KFA, BA
	Vasküler ultrason sist.	Ekotraking	KKA, KFA, BA
	Manyetik rezonans	Cine-MRI	Aort
Sistemik stifnes			
(dalga şekli biçim analizi)	Alan metodu	Diastolik gecikme	
	HDI PW CR-2000	Modifiye Windkessel	
	SV/PP	Strok volüm ve nabız basıncı	
Dalga refleksiyonu			
	SphygmoCor	AIx	Tüm yüzeyel arterler
	Pulce Trace	Parmak fotopletismografisi	

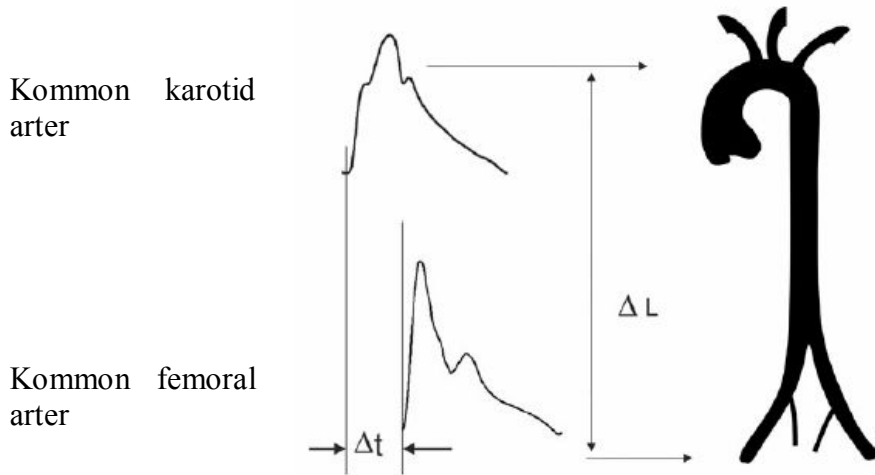
BA:brakiyal arter; KFA: kommon femoral arter; KKA:kommon karotid arter; PWV: pulse wave velosite; RA: radial arter , kaynak 18 den modifiye edilmiştir.

Bu alanlardan transkutan elde edilen iki dalga nabız dalgasının ayakları arasındaki zaman gecikmesi (Δt veya transit time) ölçülür (**şekil 1**).Dalganın katettiği mesafe (distance, D) olarak genellikle 2 kayıt alanı arasındaki yüzey mesafesi kullanılır. Hesaplama aşağıdaki formüle göre yapılır.

$$PWV = D \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}$$

Transit zamanı belirlemede en sık kullanılan foot-to-foot metodudur. Nabız dalgasının dik yükselişe geçtiği kısım dalga ayağı olarak kabul edilir. Dalga ayağının katettiği belirli bir

mesafenin süresi transit zamanını verir. Basınç (79), distansiyon (80) ve Doppler (81) gibi pek çok çeşit farklı dalga formları kullanılabilir.



Şekil-1 Foot-to-foot metodu ile karotis-femoral PWV ölçümü, kaynak 18 den modifiye edilmiştir. (Δt : transit zamanı , ΔL : mesafe farkı)

Basınç dalgalarını kullanan cihazlar arasında SphygmoCor system ve Complior system en bilinenleridir. **SphygmoCor system** (ArtCor, Sydney, Australia)'da iki farklı alandaki (proksimal ve distal) nabız dalgaları yüksek hassasiyetli tek bir aplanasyon tonometresi (aşağıda anşatıldı) ile kısa süre içinde ayrı ayrı ölçülür ve eş zamanlı yapılan EKG kaydındaki R dalgasıyla ilişkisine göre transit zamanı belirlenir (EKG ve proksimal nabız arasındaki zaman EKG ve distal nabız arasındaki nabızdan çıkarılır). Ölçümler kısa bir zaman aralığı içinde yapıldığından, kalp hızı değişkenliğinde veya izovolümik peryottaki değişim ölçülen transit zamanına hiçbir etki yapmaz. İki alan arasındaki mesafe yüzeysel olarak saptanır ve ölçüm öncesi kan basıncı değeri ile birlikte cihaza girilir. Transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. **Complior System** (Colson, Les Lilas, France)'de ise mekanotransduser kullanılarak proksimal ve distal alanlardan eş zamanlı nabız kaydı yapılır. Transit zamanı bu dalgalar arasındaki korelasyon algoritmi ile belirlenir. Hem mekanotransduser hemde yüksek hassasiyetli tonometri kullanılarak yapılan karotid-femoral PWV ölçümleri iyi kabul görmüştür (18).

Distansiyon dalgaları kullanılarak PWV hesaplanması yüksek netlikli (high definition) ekotraking cihazlarıyla yapılır. SphygmoCor için daha önceden tanımlandığı gibi, kısa bir zaman farkı ile iki arteriyel alan arasında (ör. common carotid ve femoral arter) ardışık olarak elde edilen dalgalardan ve zaman gecikmesini hesaplamak için EKG'deki R dalgasını kullanarak hesaplanır (80, 82). Transit zamanı, ya continuous Dopler probu (81) ile simultane (eşzamanlı) kaydedilmiş iki akım vurusu (pulse) arasında veya EKG aracılı sequential (sırasal) olarak ölçülebilir. Ölçümler genellikle sol subclavian arterin kökünde (ör. cilt üzerinde suprasternal çentik) veya abdominal aorta bifurkasyonu yakınında (ör. cilt üzerinde umblikulus seviyesi) yapılır. PWV ölçümü yapmak için başka cihazlarda mevcuttur. Bu cihazlar yukarıda bahsedilenler kadar kesin ve kabul görmüş değildir.

2.4.3.2. Lokal Arteriyel Stifnes Ölçümü

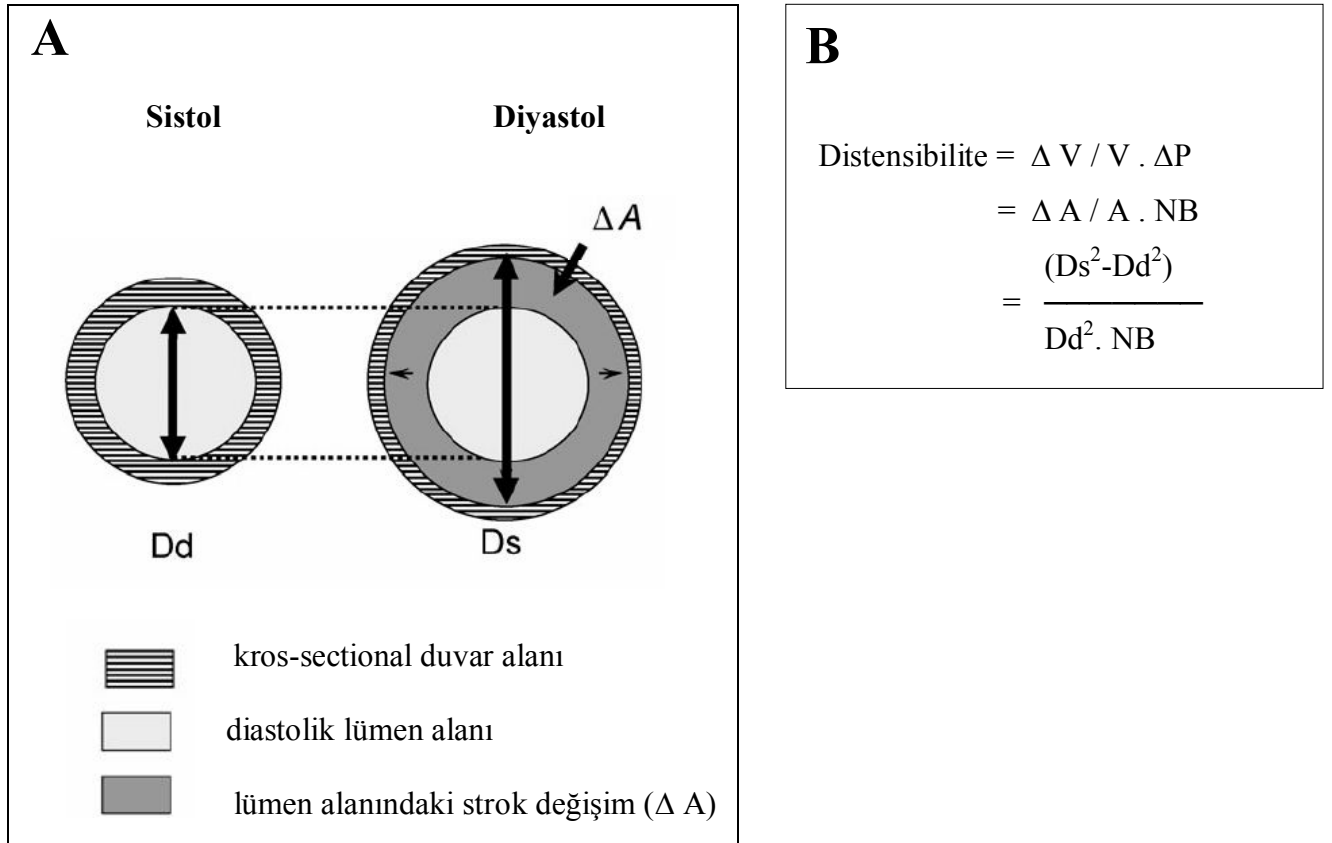
Lokal arteriyel stifnes ölçümünde ultrason cihazları kullanılır ve bu nedenle esas olarak superfisyel arterlerde ölçüm yapılabilir. Bununla birlikte, son dönemlerde sine-manyetik rezonans (cine-MRI) teknolojisi kullanılarak daha derin arterlerden de lokal stifnes ölçümü yapılabilmektedir (**tablo-1**).

Ultrason teknolojisine dayanan metodla lokal stifnes saptanmasında ilgilenilen arterdeki çap değişimi kullanılır (**şekil-2**). Klasik, iki boyulu vasküler ultrasonla sistolik-diyastolik çap ve strok çap değişimi saptanabilir. Ancak, klasik cihazlarda video-image analizi yapıldığı için ölçümler her zaman yüksek kesinlikte olmaz, bu nedenle sonraları ölçümleri yüksek hassasiyetle yapabilmek için ekotraking cihazları geliştirildi.

Geliştirilen ilk cihazlar **Wall Track System** (57) ve **NIUSO2** (58) dir. Bu aletler rediofrekans sinyallerini kullanırlar ve video-image sistemlerinden 6-10 kat daha kesin görüntü sağlarlar. Ayrıca, ekotraking sistemleri ile IMT ve arter çap-basınç eğrisi elde edilmesi ile lokal PWV hesaplanmasına imkan tanır. Arter çap-basınç eğrisi herhangi bir kan basıncı için arteriyel stifnes saptanmasını sağlarken, IMT arteriyel duvarın elastik özelliklerini saptamada kullanılabilir (18).

Lokal stifnes ölçümünün major avantajı herhangi bir dolaşım modeli kullanma zorunluluğunun olmamasıdır fakat yüksek derecede uzmanlık gerektirmesi ve daha fazla zaman alması olumsuz yönleridir. Çünkü, lokal stifnes parametrelerinin ölçümü için

brakiyal arter ortalama ve diyastolik basınçlarına göre dalga formlarının kalibrasyonunun yapılmış olması ve araştırılan damardan aplanasyon tonometrisi lokal basıncın elde edilmiş olması gerekir. Bu nedenlerle, epidemiyolojik çalışmalardan daha ziyade sadece patofizyolojik, farmakolojik ve tedavide mekanistik analizler için endikedir.



Şekil-2 : Lokal arteryel distensibilite. A, lümen kesitsel alanındaki strok değişimin şematik gösterimi. B, distensibilite hesaplanması (Ds: sistolik çap, Dd: diyastolik çap, NB: nabız basıncı, ΔV : volüm değişimi, ΔP : çap değişimi, ΔA : alan değişimi)

2.4.3.3. Sistemik Arteryel Stifnes Ölçümü

Sistemik arteryel stifnes ölçümü, çeşitli dolaşım modellerinin kullanıldığı ve bir periferik parametre ölçümünü takiben çok sayıda teorik tahminlere dayanan zor ve kullanışsız bir ölçümdür. Üstelik, PWV nin major KVS olaylardaki prediktif değerine ait çok sayıda yayınlanmış kanıt (18) varken sistemik arteryel stifnes ve sistemik arteryel

kompliyansın, KV olaylar için bağımsız prediktif değerini gösteren herhangi bir longitudinal çalışma yoktur.

Hesaplanmasında genellikle "alan metodu" veya "modifiye Windkessel metodu" kullanılır. Modifiye Windkessel modeli temelinde "Proksimal kapasitif kompliyans" ve "Distal osilatuar kompliyans" (HDI/Pulse Wave CR-2000 Research Cardiovascular Profiling System ; Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, MN, USA) saptanabilir. Bu sistem radial arter seviyesinde arteriyel nabız kaydı ve diastolde reflectionların tanımlanması esasına dayanır (18).

2.4.3.4. Non-invaziv Dalga Refleksiyonu Analizi

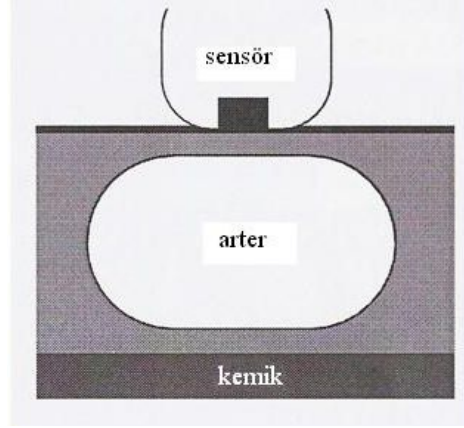
Santral ve periferik arterler arasındaki amplifikasyon fenomeninden (yukarda bahsedildi) dolayı brakial arter gibi periferik kan basıncı ölçümleri her zaman santral basınç ve hemodinami hakkında güvenilir bilgi vermez. Oysa, sol ventrikül üzerindeki (afterload) ve büyük arterlerin duvarındaki yükün belirlenmesinde, koroner perfüzyonun sürdürülmesinde ve major KVS komplikasyon riskinde periferik basınç değerlerinden ziyade aort ve karotid gibi santral basınçlar (ör: sistolik, diyastolik ve nabız basıncı) önemlidir.

Dalga refleksiyonu analizinde non-invaziv olarak periferik bir arterden nabız basıncı dalgası elde edilir ve bundan cihaz tarafından otomatik olarak santral nabız dalgası türetilir, daha sonra türetilmiş olan bu nabız dalgası tekrar cihaz tarafından analiz edilerek çok sayıda santral hemodinamik parametre elde edilir. Günümüzde kullanımda olan farklı cihazlarla bu işlem otomatik olarak ve kısa sürede yapılabilmektedir (**tablo-1**).

2.4.3.4.1. Periferik Nabız Dalgası Elde Edilmesi

Periferik nabız dalgası, cilt üzerine uygulanan ve altta kalan arteriyel segmentin volüm veya kuvvetindeki dinamik değişimlere cevap verebilecek uygun bir transdüserle non-invaziv olarak saptanır. Bizim çalışmamızda kullanılan **ShygoCor** cihazında bu amaçla aşırı hassas basınç sensorleri içeren applanation tomometri (Millar Instruments) kullanılır (70,83) (**Şekil-3**). Arter üzerindeki cilde bası yapılarak arter kemik gibi sert bir

yapı ile tonometri arasına hafifçe sıkıştırılır ve invaziv nabız kaydına benzer nabız dalgaları elde edilir.

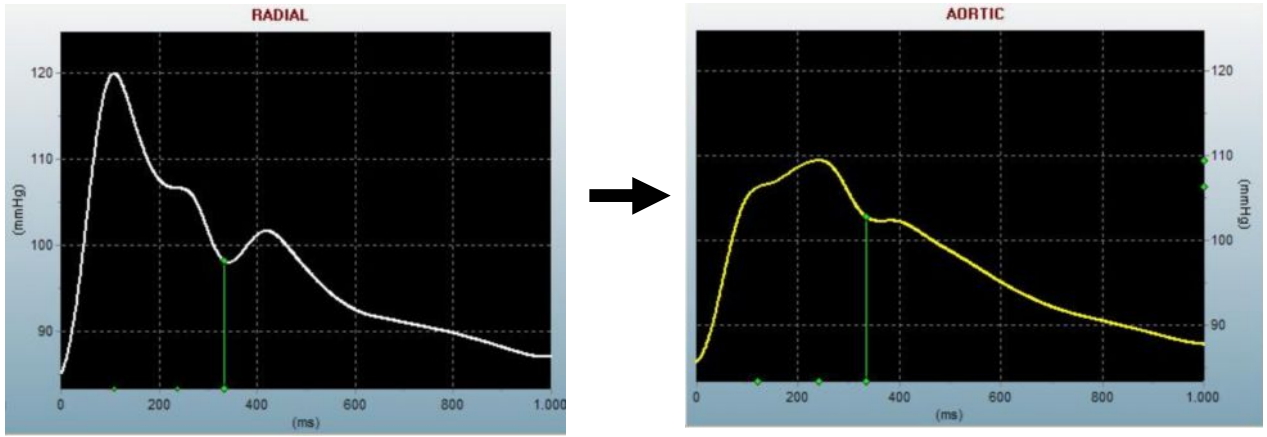


Şekil-3 . Aplanasyon tonometrisinin şematik gösterimi, SphygmoCor kılavuzundan uyarlanmıştır.

2.4.3.4.2. Santral Nabız Dalgası Oluşturulması

Periferik dalga bir kez elde edildikten sonra cihaz tarafından otomatik olarak santral dalgaya dönüştürülür. Bunun için "transfer fonksiyonu" adı verilen yöntem kullanılır. Transfer fonksiyonu bir sistemin input (giriş) ve output (çıkış) arasındaki ilişkisini belirler. Arteriyel sistem için "generalize transfer fonksiyonu" olarak ve tersinden kullanılır, periferik nabız dalgası input olurken, santral nabız dalgası output olarak türetilmiş olur (**şekil-4**). Yapılan bir çok araştırmada yaşlanma ve ilaç etkisi gibi bir çok durumda transfer fonksiyonunda belirgin değişiklik görülmedi ve sonuç olarak klinik kullanıma uygunluğu gösterildi (70, 84,85).

Bundan başka, tonometri ile direkt olarak karotis nabız dalgası elde edilebilir (**şekil-5**) ve transfer fonksiyonunu kullanılmaz. Karotis ve Aort santral arterler olarak kabul edilir ve yaşlanmaya bağlı değişimlerde benzer bilgiler verdiği için birbirlerinin vekili olarak kullanılır. Ancak diabetes ve hipertansiyon gibi yüksek riskli durumlarda aorta daha fazla stifleştiği (86) için birbiri yerine kullanımları uygun olmaz.

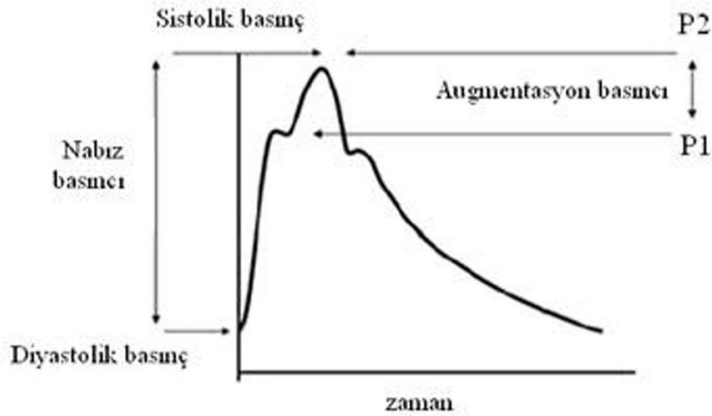


Şekil-4 . Transfer fonksiyonu kullanılarak santral (Aort) nabız dalgasının elde edilmesi, SphygmoCor cihazından elde edilen görüntüler.

2.4.3.4.3. Santral Dalga'nın Analizi

Santral nabız kaydında, sistol esnasında pik akım ile pik basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz ve pik basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) pik akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur (P1) ve sonra basınç artışı devam ederek pik sistole ulaşır (P2). Bu iki basınç noktası arasına **augmentasyon basıncı** denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik pik de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark (ΔP) augmentasyon basıncını göstermektedir (**şekil-5**). Ayrıca, augmentasyon indeksi (AIx) , ejeksiyon süresi, subendokardiyal viabilite oranı (SEVR), gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) gibi bir çok parametre santral nabız dalgasından türetilir. Santral nabız analizinde 3 temel parametre vardır: santral nabız basıncı, santral sistolik basınç ve augmentasyon indeksi. Augmentasyon basıncının quantifikasyonu **Augmentasyon indeksi (AIx)** ile yapılır. AIx, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (18,70,87). Wilkinson ve ark. AIx'nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hız göre normalize edilmiş (AIx@75) olarak kullanımını önermişlerdir (88).

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



Şekil-5 . Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi, kaynak 18 den uyarlanmıştır.

Subendokardiyal viabilite oranı (SEVR), sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranıdır (89) ve normal durumda yüksektir (~ %130-200). Bu oranın %100'ün (veya 1) altında olması subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu bildirir. Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir ve **gerilim zaman indeksi** (tension time index, TTI) olarak bilinir, diastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını dolayısıyla enerji desteğini gösterir.

Arterial stifnes değerlendirilmesinin iki ana metodu karotis-femoral PWV ölçümü ve augmentasyon indeksidir (18).

2.4.4. Arteriyel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Arteriyel stifnes artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapar. Artan dalga refleksiyonunun sonucu olarak sistolik kan basıncı (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar hemde sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar, LVH ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve strok için risk faktörüdür (90). Öte yandan, stifnes artışı diastolik basıncı ve diastol süresini azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına yol açar, angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. Ayrıca, arteriyel stifnesde ortalama arteriyel basınç artışı nedeniyle strok riski de artmaktadır (18).

Yapılan araştırmalarda, hipertansiyon ve diabet (91) gibi bir çok KVS risk faktörü oluşturan hastalıkta, yaşlanma gibi fizyolojik süreçlerde, KVS hastalıklarında, kollajen hastalıklarda ve renal hastalıklarda arteriyel stifnes artışı tespit edildi (18). Daha sonra arteriyel stifnes artışının renal hastalık, strok, MI ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları predikte ettiği bulundu. Stifnes parametresi ve bağımsız prediktif değere sahip olduğu durum **tablo-2** de gösterildi.

Tablo-2 . Arteriyel stifnes parametreleri ve bağımsız prediktif değeri

parametre	Hastalık	predikte edilen durum
Aortik PWV (karotis-femoral)	HT	KV mortalite, KKH ve fatal strok
	Tip 2 DM	Tüm sebeblerden mortalite
	SDBY	KV mortalite
	Yaşlı ve genel populasyon	KV mortalite ve olay, KKH
Karotid stifnes	SDBH ve renal transplant	KV olaylar
Santral Aİx	SDBY	Tüm sebeblerden ve KV mortalite
	HT	KV olaylar
	PCI sonrası	KV olaylar
Santral nabız basıncı	SDBY	Tüm sebeblerden mortalite
	HT (ASCOT alışması hasta grubu)	KV olaylar

KKH : koroner kalp hastalığı, KV mortalite : kardiyovasküler mortalite, KV olay : kardiyovasküler olay * Kaynak 18 den uyarlanmıştır.

3 - MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

30.09.2006 – 30.09.2007 tarihleri arasında anginal yakınma ile KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurup koroner anjiyografi yapılan hastaların anjiyografi filmleri retrospektif olarak tarandı. Koroner arter ektazisi olan hastalar tespit edildi, daha sonra rutin poliklinik kontrollerine gelenler ve telefonla ulaşılabilenler çalışmaya alındı. Normal sinus dışı ritm, malign hipertansiyon, bağ doku hastalığı, bilinen valvüler ve konjenital kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, geçirilmiş aort veya kalp cerrahisi, bilinen aort duvar hastalığı (marfan, anevrizma vb.), aktif infeksiyöz veya inflamatuvar hastalık ve bilinen malignensisi olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu olarak, endikasyon dahilinde koroner anjiyografi yapılan, koroner arterleri normal olan, dışlama kriterleri olmayan ve hasta grubu ile yaş açısından uyumlu olan hastalar seçildi. Çalışma için toplam 3 grup oluşturuldu; grup 1, izole ektazi hastalarından (15 erkek, 10 kadın, ortalama yaş 55 ± 13 yıl) ; grup 2, ektazi + koroner arter hastalığı olanlardan (20 erkek, 5 kadın, ortalama yaş 61 ± 10 yıl) ve grup 3, normal koroner arter (NKA) olanlardan (10 erkek, 14 kadın, ortalama yaş 55 ± 9 yıl) oluştu.

3.2. Koroner Anjiyografi

Tüm koroner anjiyografiler Judkins yöntemiyle, 6-french sağ-sol kalp kateterleri kullanılarak ve Siemens Axiom Artis koroner anjiyografi cihazı ile yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda, kraniyal-kaudal açılındırmalar kullanılarak ve en az 30 saniyelik kayıtlar alınarak görüntülendi. Koroner ektazi olan tüm hastaların anjiyografi görüntüleri hasta bilgilerinden habersiz 2 bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Koroner ektazi, bitişik normal segment çapını veya en geniş koroner arter çapını 1.5 kat geçen lokalize veya difüz koroner lümen genişlemesi olarak tanımlandı (2). Koroner arterlerde herhangi bir stenoz veya ektazi olmayan segmentler normal olarak tanımlandı.

Berberinde stenotik koroner arter hastalığı olanlar ektazi + koroner arter hastalığı grubu, eşlik eden herhangi bir koroner stenoza olmayanlar (kritik ve non-kritik) izole koroner ektazi grubu ve herhangi bir damarsal patoloji olmayanlarda normal koroner grubu olarak belirlendi.

3.3. Arteriyel Stifness Ölçümü

Arteriyel stifnes ölçümünde SphygmoCor cihazı kullanıldı. Son 12 saat içinde alkol, çay, kahve veya sigara içmemiş olan hastalara ölçüm yapıldı, bu duruma uymayanlar ise sonraki kontrolde ölçüldü. Cihazın kalibrasyonu için brakial kan basıncı, boy ve kilo ölçümü yapıldı.

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 üç kez yapıldı. Korotkof faz 1. ve 5. seslerine göre sistolik ve diyastolik kan basıncı belirlendi. Üç 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 (92).

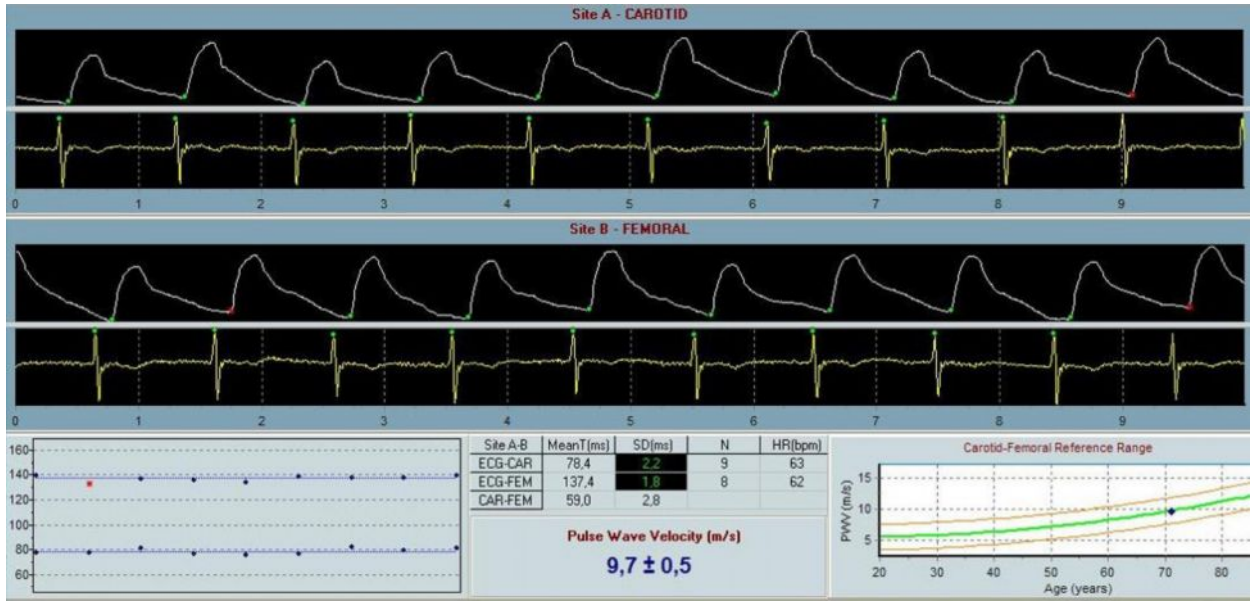
3.3.2. Nabız dalgası analizi

Yaklaşık 23-24 C° lik oda ısısında ve hasta en az 10 dakika yatar pozisyonda bekleddikten sonra ölçüm yapıldı. Cihaz kalibrasyonu yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometrisi ile radial arter nabız dalgası kaydı yapıldı ve ardışık 20 nabız dalgası elde edildi. Cihaz, otomatik olarak yirmi nabız dalgasının ortalamasını aldı ve transfer fonksiyonu kullanarak santral aortik nabız basıncı dalgasını oluşturdu (**şekil-4**). Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, augmentasyon basıncı, augmentasyon indeksi (AIx ve AIx@75), SEVR, TTI, ejeksiyon süresi ve diğer santral hemodinamik parametreler türetildi. Sadece yüksek kaliteli kaydı olanlar (cihaz tarafından belirlenen operatör indeksi $> \%80$) analize alındı.

3.3.3. PWV ölçümü

Radial arterden nabız dalgası analizi yapıldıktan hemen sonra PWV ölçümüne geçildi. Cihaz kalibrasyonu için önceki hasta bilgilerine ek olarak karotid ve femoral ölçüm yerleri arası mesafe elastik bir metre yardımı ile saptandı. Mesafe ölçümünde karotis-femoral arası total mesafe kullanıldı, elde edilen değer mm olarak cihaza girildi ve kalibrasyon yapıldı.

Karotid-femoral PWV ölçümü foot-to-foot metoduna göre yapıldı. Önce karotis hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı yapıldı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması alındı, her iki ölçüm alanında EKG deki R dalgası ile nabız ayağı arası zaman ölçüldü, zaman gecikmesi (transit zamanı) hesaplandı ve total mesafeye bölünerek PWV hesaplandı (m/s). (şekil 6)



Şekil - 6 . PWV ölçümü, SphygmoCor cihazından elde edildi.

3.4. Kan Lipit Değerlerinin Elde Edilmesi

Total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) ve Trigliserit düzeyleri anjiyografi öncesi veya poliklinik kontrolünde bakılan kan değerlerinden alındı.

3.5. İstatiksel Analiz

Tüm değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için varyans analizi (tek yönlü ANOVA ve tek yönlü MANOVA) yapıldı. Tukey ve Tamhane testleri kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare (X^2) veya Fisher's exact testi kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS (13.0, Inc, Chigaco, Illnois) programı ile yapıldı. $P<0,05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 – BULGULAR

Çalışma popülasyonunun demografik, laboratuvar ve medikasyon özellikleri **tablo-3** de gösterildi. Grup 1 de yirmidört izole ektazi hastası (ortalama yaş 55 ± 13 yıl), grup 2 de yirmibeş ektazi + koroner arter hastası (ortalama yaş 61 ± 10 yıl) ve grup 3 de yirmi dört normal koroner arterleri olanlar (ortalama yaş 55 ± 9 yıl) vardı. Yaş, HT, DM, obezite, VKİ, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipit paneli ve ilaç kullanımı açısından her 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. VKİ ≥ 30 olanlar obez kabul edildi. Cinsiyet açısından grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark yokken grup 2 ve 3 arasında anlamlı farklılık bulundu (p : 0.009). Yine sigara kullanımı açısından grup 2 ve 3 arasında p 0.022 anlamlılık düzeyinde, grup 1 ve 2 arasında 0.002 anlamlılık düzeyinde farklılık bulunurken grup 1 ve 3 arasında farklılık izlenmedi.

Arteriyel stifnes parametrelerinin her üç gruptaki değişimi **tablo-4** de gösterildi. Stifnes parametrelerinden santral basınçlar, augmentasyon basıncı, augmentasyon indeksleri ve subendokardiyal viabilite oranı arasında her üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. PWV de ise grup 2 ve 3 arasında 0.004 anlamlılık düzeyinde farklılık bulundu, fakat, hem grup 1 ve 2 hemde grup 1 ve 3 arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo - 3 . Çalışma gruplarının demografik, laboratuvar ve medikasyon özellikleri

	İzole ektazi (n : 24)	Ektazi+KAH (n : 25)	Normal koroner (n : 24)	p değeri
Yaş (yıl)	55 ± 13	61 ± 10	55 ± 9	AD
Cinsiyet (erkek, %)	15 (%62.5)	20 (%80)	10 (%40)	0.009 *
HT	11 (%45.8)	15 (%60)	12 (%50)	AD
DM	4 (%16.7)	5 (%20)	2 (%8)	AD
Obezite (vki ≥30)	13 (%54,2)	10 (%40)	12 (%48)	AD
Sigara	3 (%12.5) †	15 (%60)	6 (%24)	0.022 **
VKİ (kg/m ²)	31 ± 3	29 ± 4	30 ± 4	AD
Kalp hızı	66 ± 12	67 ± 10	65 ± 9	AD
SKB (mmHg)	128 ± 18	128 ± 25	123 ± 19	AD
DKB (mmHg)	75 ± 10	76 ± 13	74 ± 15	AD
LDL (mg/dl)	126 ± 38	116 ± 47	118 ± 31	AD
HDL (mg/dl)	43 ± 11	38 ± 10	45 ± 11	AD
T.kolesterol (mg/dl)	192 ± 46	177 ± 37	185 ± 34	AD
Trigliserit (mg/dl)	166 ± 72	164 ± 81	144 ± 77	AD
Aspirin	8 (%33.3)	12 (%48)	10 (%40)	AD
Beta-Bloker	7 (%29.2)	13 (%52)	7 (%28)	AD
ADE inhibitörü	9 (%37,5)	8 (%32)	5 (%20)	AD
ARB	2 (%8,3)	2 (%8)	4 (%16)	AD
Statin	6 (%25)	7 (%28)	4 (%16)	AD
Kalsiyum kanal bloker	5 (%20,8)	2 (%8)	4 (%16)	AD
Nitrat	2 (%8,3)	5 (%20)	4 (%16)	AD

ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB : Anjiotensin reseptör blokeri, AD: Anlamlı değil, BMİ : Vucut kitle indeksi, DM : Diabetes mellitus, HT : Hipertansiyon, KAH : Koroner arter hastalığı, VKİ : Vucut kitle indeksi (kg/m²) , * : p = 0.009, grup 2 ve 3 arasında ; ** : p = 0.022 , grup 2 ve 3 arasında ; † : p = 0.002 , grup 1 ve 2 arasında .

Tablo - 4 . Aortik stifnes parametreleri

	izole ektazi (n:24)	ektazi+KAH (n:25)	normal koroner (n:24)	p değeri
Santral aortik basınç				
sistolik (mmHg)	115 ± 20	116 ± 23	114 ± 19	AD
diyastolik (mmHg)	77 ± 10	77 ± 13	76 ± 14	AD
nabız basıncı (mmHg)	38 ± 16	39 ± 16	38 ± 12	AD
PWV (m/s)	10 ± 3	12 ± 3	9 ± 2	0.004 *
AIx	18 ± 14	23 ± 14	26 ± 13	AD
AIx@75 (%)	13 ± 13	19 ± 13	21 ± 12	AD

AD : Anlamli değil, AIx : Augmentasyon indeksi, AIx@75 : 75/dk kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi, PWV : pulse wave velosite, * grup 2 ve 3 arasında

TARTIŞMA

Çalışmamızda, ektazi+KAH (grup 2) ile NKA (grup 3) grubu arasında anlamlı PWV farklılığı (p: 0.004) bulduk. İzole ektazi ile ektazi+KAH grubu ve izole ektazi ile NKA grubu arasında ise anlamlı farklılık bulamadık. Çalışmamızın sonuçları 2 açıdan önemlidir. İlk olarak, çalışmamızın izole ektazi grubuna alınan hastalarda herhangi bir görünür stenotik lezyon (kritik veya non-kritik) yoktu ve bu şekilde aterosklerozun arteriyel stifnes üzerindeki etkisinin engellenmesi amaçlandı. Oysa, literatürde ve önceki çalışmalarda kullanılan izole ektazi tanımı, koroner ektazi ile birlikte < %50 olan non-kritik aterosklerotik stenozları da içermektedir. Çalışmamız bu yönüyle diğerlerinden farklıdır ve literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. İkinci olarak, çalışmamızda arteriyel stifnes ölçümünde kullanılan metod, altın standart yöntem olan karotis-femoral PWV ölçümüdür. Önceki çalışmalarda ise arteriyel stifnes ölçümünde ekokardiyografik yöntem kullanıldı. Bu yönleriyle çalışmamız ilktir ve literatüre katkı yapacak değerdedir.

Arteriyel stifnesin, HT ve DM gibi bir çok hastalıkta mortalite ve morbiditeye katkı yaptığı ve bağımsız prediktif değere sahip olduğu daha önceki çalışmalarda gösterildi (tablo-2). Laurent ve ark.(17) hipertansif hastalardaki aortik stifnes artışının kardiyovasküler ve tüm sebeplerden mortalitede, Boutouyrie ve ark (93) ise primer koroner olaylarda bağımsız prediktör olduğu gösterdi. Öte yandan, koroner arter ektazileri de olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir (32,49,50) ve klinik prezentasyonu asemptomatik durumdan atipik göğüs ağrısı, stabil angina ve akut koroner sendroma kadar değişebilmektedir. Etyolojisinde çok çeşitli etkenlerin (28) rol oynadığı gösterilse de vakaların %50 kadarından ateroskleroz sorumlu tutulmaktadır(7).

KAE ve arteriyel stifnes arası ilişki daha önce iki çalışmada araştırıldı ve ektazili hastalarda arteriyel stifnes parametrelerinin bozulduğu gösterildi (19,94). Koşar ve ark.(19) çalışma popülasyonu, koroner ektazili grup (sağ koroner ektazi), koroner arter hastalığı grubu (< %50 lezyon) ve NKA olan üç grubdan oluştu. Fakat, ektazi grubunda stenotik koroner lezyon (< %50 olmak kaydıyla) olan hastalarda vardı. Bizim çalışmamızda ise

ektazi ile birlikte herhangi bir koroner stenoz (kritik veya non-kritik) olan hastalar ektazi+KAH grubu olarak tanımlandı. Bu nedenle, Koşar ve ark. çalışmasında bizim izole ektazi olarak sınıfladığımız hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirilmedi. Ek olarak, arteriyel stifnes ölçümünde altın standart metod olan PWV ölçümü yerine ultrasonografik yöntem (ekokardiyografi) kullandılar ve stifnes parametreleri olarak aortik distensibilite, aortik çap değişimi, aortik stifnes indeksi ve aortik strain incelendi. Ektazi hastalarında normal koroner arterli hastalara göre stifnes parametrelerinde anlamlı farklılık buldular (Aortik strain ve distensibilite düşük, stifnes indeksi yüksek). Bununla birlikte, stifnes parametrelerindeki istatistiksel farklılık çalışma grubu (ektazi grubu ve KAH grubu) ile normal grup arasında olup, ektazi ve KAH grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tuzun ve ark (94) çalışması da ektazi grubu, KAH (>%50 stenoz) grubu ve normal koronerli grup olmak üzere 3 hasta grubundan oluştu. İzole ektazi olarak sınıfladığımız hasta grubu Tuzun ve ark çalışmasında da ayrı bir grup olarak değerlendirilmedi. Ayrıca, arteriyel stifnes ölçümü için ekokardiyografi kullanıldı. Aortik strain, strain indeksi ve distensibilite değerleri, ektazi ve KAH grubunda benzer olup normal gruptan anlamlı farklılığa sahipti.

Çalışmamızın asıl amacı üç grup arasında PWV açısından farklılık araştırılmasıydı. Bununla birlikte, periferik nabız dalga analizinden elde edilen diğer stifnes parametreleri de üç grup arasında karşılaştırıldı. PWV için ektazi+KAH ve NKA grubu arasında anlamlı farklılık (p: 0.004) varken, izole ektazi ile ektazi+KAH grubu ve izole ektazi ile NKA grubu arasında anlamlı farklılık bulunamadı. AP, AIx ve AIx@75 için her üç grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Bu çalışmanın sonuçları önceki çalışma sonuçları ile uyumludur, çünkü, Koşar (19) ve Tuzun'un (94) çalışmalarındaki hem ektazi hemde KAH gruplarını bizim çalışmamızdaki ektazi+KAH grubu içermektedir ve bu grup ile normal koroner grubu arasında karotis-femoral PWV açısından anlamlı farklılık vardır. Bununla birlikte, önceki iki çalışmada da izole ektazisi olan hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirilmedi. Bu çalışmada ise izole ektazisi olan hastaları ayrı bir grup olarak değerlendirdik ve bu hastalardaki PWV 'yi ektazi+KAH grubundan düşük ve normal gruptan yüksek bulduk (istatistiksel anlamlı değil) (tablo-3) .

Bu sonuçlar birkaç olası mekanizma ile açıklanabilir. İlk olarak, ektazi hastalarında NKA grubuna göre arteriyel stifnes artışı saptanması bu hastalar için hem koroner hemde

sistemik arterleri etkileyen difüz bir patolojinin varlığını gösterir. Gerçektende, Schwartzkopff ve ark. arteryel stifnes oluşumuna yol açan histopatolojik değişikliklerin arteryel sistem ile eş zamanlı olarak koroner arterlerde de oluştuğunu gösterdi (95). Ayrıca, KAE'nin başka damarsal patolojilerle eş zamanlı birlikteliğini bildiren yayınlarda bu tezi desteklemektedir (28,59,60). Befeler ve ark. ascenden aorta, abdominal aorta, pulmoner arter ve popliteal arterde anevrizmatik dilatasyonu olan hastalarda artmış koroner arter anevrizma prevalansını gösterdiler (28).

İkinci olarak, ektazi+KAH grubunda diğer iki gruba göre anlamlı PWV artışı saptanması (ateroskleroz stifnesi artırır) ve yapılan histopatolojik çalışmalarda (2-4,8) koroner ektazi ile ateroskleroz arasında benzer histopatolojik özelliklerin bulunması aterosklerozun etyolojide önemli rol oynadığını göstermektedir. Ateroskleroz, tüm evrelerinde inflamasyonun rol aldığı sistemik bir hastalıktır ve C-reaktif protein seviyeleri artışı mevcuttur (96). Turhan ve ark (97) koroner ektazisi olan hastalarda High-sensitive C-reaktif protein (HsCRP) seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğunu gösterdiler. HsCRP yüksekliği ise ektazik hastalarda kronik bir inflamasyonun varlığını ve dolaylı olarak ateroskleroza göstermektedir.

Öte yandan, endotel/düz kas etkileşimi ise arteryel sistemin stifnesini dinamik olarak kontrol eder ve muskuler arterlerdeki arteryel stifnesin temel mekanizmasıdır. Endotelden salınan nitrik oksit (NO) ve asetilkolin gibi ajanlar arteryel stifnesi azaltırlar. Bu nedenle, endotel disfonksiyonu ve bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon arteryel stifnese sebep olur. Ateroskleroz, HT ve DM gibi hastalıklarda endotel disfonksiyonu meydana gelmektedir. Çalışmamızda, HT ve DM açısından gruplar arası farklılık yoktur. Ayrıca, sigara kullanımı, ektazi+KAH grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ve sigaranın endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir.

Sonuç olarak, ektazi oluşumundan sorumlu patolojinin, difüz olması, endotel disfonksiyonu yapması, inflamatuvar olması ve KAH grubunda daha fazla stifnes artışı olması etken olarak ateroskleroza ön planda düşündürmektedir. Ancak, her aterosklerotik koroner arterde ektazi gelişmemesi başka ek faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, aterosklerozla ektazi arasındaki etyolojik ilişkinin tam olarak ortaya konması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bunlarla birlikte, çalışmamızın çeşitli sınırlamaları mevcuttur. Hasta sayımızın az olması çalışmadaki en önemli kısıtlamayı, çünkü, hasta sayısı istatistiksel analizi

etkileyebilmektedir. İkinci olarak, ektazi hastalarında CRP artışı ve inflamasyon varlığı önceki çalışmalardan elde edilen bir bilgidir. Bu çalışmada CRP bakılmaması ve CRP yüksekliği ile PWV ilişkisi net olarak ortaya konmaması diğer bir kısıtlayıcı faktördür. Üçüncü olarak, her üç grup cinsiyet açısından tam randomize değildi ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık vardı. Fakat, arteryel stifnesle ilgili çalışmalarda cinsiyet farkının stifnes üzerine etkisini gösteren bir kanıt yoktur. Son olarak, hastalara ekokardiyografi yapılmaması dışlama kriterleri açısından optimal değerlendirme yapılmasını etkilemiş olabilir. Bununla birlikte, arteryel stifnes ölçümünden önce yapılan muayenede dışlama kriterlerinin herhangi bir şüphesi varsa (ör: üfürüm duyulması) hasta çalışmaya alınmadı ve bu kısıtlama giderilmeye çalışıldı.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada KAE'li hastalarda arteriyel stifnes araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1) Çalışma grupları arasında hasta karakteristikleri açısından (sigara ve cinsiyet dışında) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
- 2) Her üç grup arasında periferik dalga analizinden elde edilen stifnes parametreleri benzerdi.
- 3) Arteriyel stifnes için altın standart metod olan karotis-femoral PWV ise ektazi+KAH grubunda normal koroner grubundan daha yüksekti.
- 4) İzole ektazi ve normal koroner grupları ile izole ektazi ve ektazi+KAH grupları arasında karotis-femoral PWV farkı bulunamadı.

Sonuç olarak, KAE de tespit edilen arteriyel stifnes artışı, inflamasyon varlığı, KAE'nin ateroskleozla benzer histopatolojik bulguları olması ve koroner dışı damarsal patolojilerle birlikteliği aterosklerotik bir etyolojiyi düşündürmektedir. KAE ve arteriyel stifnes morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Aterosklerozun erken dönem bulgularından olan endotel disfonksiyonunda arteriyel stifnes artışı olmaktadır. Erken dönemde stifnes artışının tespit edilmesi ve uygun tedavisi ile mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilir. Basit ve ucuz bir yöntem olan karotis-femoral PWV bu amaç için kullanılabilir.

ÖZET

İzole Koroner Ektazilerde Arteriyel Stifnes İncelenmesi

Amaç: İzole koroner arter ektazisi olan hastalarda arteriyel stifness artışı araştırılarak ikisi arasındaki etyopatogenetik ilişkiyi incelemek.

Yöntem: Çalışmaya anjiyografik olarak izole koroner ektazi saptanan 24 hasta (15 erkek, 9 kadın, ortalama yaş 55 ± 13 yıl), ektazi ile birlikte stenotik koroner arter hastalığı olan 25 hasta (20 erkek, 5 kadın, ortalama yaş 61 ± 10 yıl) ve normal koroner arterleri olan 24 hasta (10 erkek, 14 kadın, ortalama yaş 55 ± 9 yıl) alındı. Tüm hastalara SphygmoCor cihazıyla non-invaziv olarak arteriyel stifnes ölçümü yapıldı. Karotis-femoral nabız dalga hızı (karotis-femoral PWV), augmentasyon basıncı (AP), augmentasyon indeksi (AIx) ve kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi (AIx@75) srteriyel stifnes parametreleri olarak kullanıldı.

Bulgular: Sigara ve cinsiyet dışındaki demografik özellikler ile lipit paneli ve medikasyon açısından her üç grup arasında fark yoktu. AP, AIx ve AIx@75 açısından her üç çalışma grubu arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Karotis-femoral PWV ektazi+KAH grubunda normal koroner grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte, izole ektazi ile ektazi+KAH ve normal koroner grubu arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Sonuç: Koroner ektazi olan hastalarda arteriyel stifnes artışı olmaktadır. Bu durum ektazinin lokal bir hastalık olmaktan çok sistemik bir patoloji olduğunu ve etyolojide ateroskleroz gibi sistemik bir sebebin rol aldığını düşündürür.

Anahtar kelimeler : arteriyel stifnes, koroner ektazi, pulse wave velosite

SUMMARY

Investigation of Arterial Stiffness in Isolated Coronary Ectasia

Aim: Assessment of arterial stiffness in patients with isolated coronary ectasia and to investigate the etiologic relationship between coronary ectasia and arterial stiffness.

Method: Study population included 24 patients with isolated coronary ectasia (15 male, 9 female, mean aged 55 ± 13 years) and 25 patients who have coronary ectasia and atherosclerotic coronary stenoses (20 male, 5 female, mean aged 61 ± 10 years) diagnosed by coronary angiography. 24 patients who have normal coronary epicardial arteries in coronary angiography also were recruited as a control group (10 male, 14 female, mean aged 55 ± 9 years). Arterial stiffness measures were performed by non-invasive SphygmoCor device in all patients. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), augmentation pressure (AP), augmentation index (AIx) and augmentation index normalized for heart rate of 75 bpm (AIx@75) was used as arterial stiffness parameters.

Results: The demographic characteristics (except for smoking and gender), parameters of lipid status and medications of three groups were similar. There were no differences statistically among three study groups for AP, AIx vs AIx@75. Carotid-femoral PWV was found significantly higher ($p:0.004$) in ectasia plus coronary artery disease group compared with normal epicardial coronary group. However, among the isolated ectasia group and ectasia plus coronary artery disease group or normal coronary group were not found differences statistically for carotid-femoral PWV.

Conclusions: Arterial stiffness have increased in patient with coronary ectasia. This condition suggest that ectasia is a diffuse pathology rather than a local disease and its etiology consist a systemic cause as atherosclerosis.

Keywords : arterial stiffness, coronary ectasia, pulse wave velocity

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- Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R: Clinical significance of coronary arterial ectasia. *American Journal of Cardiology*, 37:217-222,1976.
- 3- Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al: Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation*, 67:134-138,1983.
- 4- Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Damvopoulou E, Parcharidis GE, Louridas GE: Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *American Journal of Cardiology*, 98:314-318,2006.
- 5- Syed M, Lesch M: Coronary artery aneurysm:a review. *Progress in Cardiovascular Disease*, 40:77-84,1997.
- 6- Sharma SN, Kaul U, Sharma S, et al: Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. *Indian Heart Journal*, 42:365-369,1990.
- 7- Manginas A, Cokkinos D: Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *European Heart Journal*, 27:1026-1031,2006.
- 8- Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-people MM, WilliamsBT: Coronary artery ectasia-a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *British Heart Journal*, 40:393-400,1978.

- 9- Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA: Aneurysms of the coronary artery, report of ten cases and review of literature. *American Journal of Cardiology*, 11:228-237,1963.
- 10- Collins MJ, Borges AJ, Singh G, et al: A giant coronary artery aneurysm in the right coronary artery. *Cardiovascular Pathology*, 15:150-152,2006.
- 11- Peterson LN, Jensen RE, Parnell R: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circulation Research*, 8:622-639,1960.
- 12- 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
- 13- Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al: Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 14:479-482,1994.
- 14- Avolio AP, Chen S, Wang R, Zhang C, Li M, O'Rourke MF: Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*, 68:50-58,1983.
- 15- Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH: Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine*, 9:114-119,1992.
- 16- Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London: Edward Arnold; 1990, pp.77-114.
- 17- 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*, 37:1236-1241,2001.
- 18- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27:2588-2605,2006.
- 19- Kosar F, Sincer İ, Aksoy Y, Topal E, Cehreli S: Increased aortic stiffness in patients with coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*, 16:499-504,2005.

- 20- Braunwald E, Sarnoff SJ, Case RB, Stainby WN, Welch GH: Hemodynamic determinants of coronary flow: Effect of changes in aortic pressure and cardiac output on the relationship between myocardial oxygen consumption and coronary blood flow. *The American Journal of Physiology*, 192:157-163,1958.
- 21- Bassenge E, Heusch G: Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*, 116: 77-165,1990.
- 22- Kılıçkap M, Alpman A: Koroner Dolaşım ve İskemi In: *Kardiyoloji*. Ed: Candan İ, Oral D. ANTIP A.Ş.Yayımları, 2002, s.630-646
- 23- Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM: Inotropic effects of calcitonine gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 134: 69-76,1987.
- 24- Bache RJ, Dymek D: Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Progress in Cardiovascular Disease*, 24(3):191-212, 1981
- 25- Kern JM: Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: *Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed., Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp, 2005, pp:1103-1127
- 26- Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al: Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 89:916-922,1994.
- 27- Aqel RA, Zoghbi GJ, IskandrianA: Spontaneous coronary artery dissection, aneurysms, and pseudoaneurysms: a review. *Echocardiography*, 21:175-182,2004.
- 28- Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R: Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *American Journal of Medicine*, 62:597-607,1977.
- 29- Williams MJ, Stewart RA: Coronary artery ectasia: local pathology or diffuse disease? *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 33:116-119,1994.

- 30- Kajinami K, Kasashima S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H: Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Modern Pathology*, 12:1174–1180,1999.
- 31- Collins MJ, Borges AJ, Singh G, et al: A giant coronary artery aneurysm in the right coronary artery. *Cardiovascular Pathology*, 15:150–152,2006.
- 32- Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD: Pathogenetic mechanisms of coronary ectasi. *International Journal of Cardiology*, doi:10.1016/j.ijcard.2008.05.071
- 33- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*, 316:1371–1375,1987.
- 34- Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al: Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation*, 117:993–1002,2008.
- 35- Bentzon JF, PasterkampG, Falk E: Expansive remodeling is a response of the plaque-related vessel wall in aortic roots of apoE-deficient mice: an experiment of nature. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 23:257–262,2003.
- 36- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH: Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *Journal of American Collage of Cardiology*, 49:2379–2393,2007.
- 37- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Stone PH, Feldman C: Risk stratification of individual coronary lesions using local endothelial shear stress: a new paradigm for managing coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology*, 22:552–564, 2007.
- 38- Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D, et al: Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circulation Research*, 85:1179–1185,1999.
- 39- Prescott MF, Sawyer WK, Von Linden-Reed J, et al: Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL

- receptor-deficient mice overexpressing MMP-3, MMP-12, and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878:179–190,1999.
- 40- Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, et al: Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis*, 150:245–253,2000.
- 41- Lamblin N, Bauters C, Hermant X, Lablanche JM, Helbecque N, Amouyel P: Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *Journal of American Collage of Cardiology*, 40:43–48,2002.
- 42- Liu J, Sukhova GK, Yang JT, et al: Cathepsin L expression and regulation in human abdominal aortic aneurysm, atherosclerosis, and vascular cells. *Atherosclerosis*, 184:302–311,2006.
- 43- Schneiderman J, Bordin GM, Engelberg I, et al: Expression of fibrinolytic genes in atherosclerotic abdominal aortic aneurysm wall. A possible mechanism for aneurysm expansion. *The Journal of Clinical Investigation*, 96:639–645,1995.
- 44- Cheng XW, Kuzuya M, Sasaki T, et al: Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries. *The American Journal of Pathology*, 164:243–251,2004.
- 45- Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, Krettek A, Shapiro SD, Libby P: Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation*, 107:2829–2836,2003.
- 46- Sayin T, Doven O, Berkalp B, Akyurek O, Gulec S, Oral D. Exercise induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 78:143–149,2001.
- 47- Kruger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A: Exercise induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“dilated coronopathy”). *Journal of American Collage of Cardiology*, 34:1461–1470,1999.

- 48- Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, et al: Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease: angiographic and clinical follow-up report. *American Heart Journal*, 109:785–791,1985.
- 49- Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, et al: Clinical expression of coronary artery ectasia. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, 8(10):815–820,2007.
- 50- Endoh S, Andoh H, Sonoyama K, Furuse Y, Ohtahara A, Kasahara T: Clinical features of coronary artery ectasia. *Journal of Cardiology*, 43:45–52,2004.
- 51- Weininger M, Meesmann M, Hahn D, Beissert M: Assessment of a left coronary artery aneurysm with 64-channel multi-slice cardiac computed tomography. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 30:381–382,2006.
- 52- Chen JK, Johnson PT, Fishman EK: Detection of a fusiform coronary artery aneurysm using CT angiography. *Emergcy Radiology*, 13:99–101,2006.
- 53- Mavrogeni SI, Manginas A, Papadakis E, et al: Correlation between magnetic resonance angiography (MRA) and quantitative coronary angiography (QCA) in ectatic coronary vessels. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 6:17–23,2004.
- 54- Manginas A, CokkinosDV: Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *European Heart Journal*, 27:1026–1031,2006.
- 55- Bal ET, Plokker T, Van den Berg E, et al: Predictability and prognosis of PTCA induced coronary artery aneurysm. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 22:85,1991.
- 56- Ge J, Liu F, Kearney P, et al: Intravascular ultrasound approach to the diagnosis of coronary artery aneurysms. *American Heart Journal*, 130:765–771,1995.
- 57- Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, et al: An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *American Journal of Cardiology*, 88:365–370,2001.

- 58- Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, et al: Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *American Journal of Cardiology*, 89:466–468,2002.
- 59- Androulakis AE, Katsaros AA, Kartalis AN, et al: Varicose veins are common in patients with coronary artery ectasia. Just a coincidence or a systemic deficit of the vascular wall? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 27:519–524, 2004.
- 60- Yetkin E, Kilic S, Acikgoz N, et al: Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*, 16:261–264,2005.
- 61- Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 38: 274 –279,2001.
- 62- Schmidt AM, Stern D: Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Current Atherosclerosis Report*, 2(5): 430–436,2000.
- 63- 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. *Circulation Research*, 86:E50–4,2000.
- 64- Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW: Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*, 44: 433– 436,2001.
- 65- Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, et al: Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Current Atherosclerosis Report*, 4: 228 –237,2002.
- 66- Bagrov AY, Lakatta EG: The dietary sodium-blood pressure plot “stiffens”. *Hypertension*, 44: 22–24,2004.
- 67- Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al: Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with metabolic syndrome. *Hypertension*, 45: 997–1003,2005.
- 68- Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, et al: The effects of changes in the metabolic syndrome detection status affect on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res*, 29: 673–678,2006.

- 69- Nickenig G, Røling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M: Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*, 98:2453–2460,1998.
- 70- Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998.
- 71- Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al: Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4:405-417,1970.
- 72- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Oxford University Press, 5th ed, 2005, p.624
- 73- O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh:Churchill, 1982.
- 74- Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 10:327–335,1972.
- 75- Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S: Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *The American Journal of Physiology*, 267(4 Pt 2):1368–1376,1994.
- 76- Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al: Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension*, 45:608–611,2005.
- 77- Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*, 26:491–496,1995.
- 78- 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*, 45:592–596,2005.
- 79- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*, 26:485–490,1995.

- 80- Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, Van Bortel LM: Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*, 35:637–642,2000.
- 81- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*, 106:2085–2090, 2002.
- 82- Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, et al: Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*, 36:952–956,2000.
- 83- Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al: Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*, 80:1652-1659,1989.
- 84- 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. *European Heart Journal*, 14:160-167,1993.
- 85- Chen CH, Nevo E, Fetis B, et al: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*, 195(7):1827-1836,1997.
- 86- Pains A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S: Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension*, 47:371–376,2006.
- 87- O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP: *The arterial pulse*. Lea & Febiger, London, 1992
- 88- Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ: The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270,2000.
- 89- Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI: Towers B, Paglia D, et al: Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 30:67-81,1972.
- 90- Gadrin JM, McClellandR, Kitzman D, et al: M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart

failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 87:1051-1057,2001.

- 91- Wilkinson IB, Huppertz PC, Van Thoor CJ, et al: Increased arterial stiffness in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 15(supl 1):107,1998.
- 92- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289:2560–2572,2003.
- 93- 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*, 39:10-15,2002.
- 94- Tuzun N, Tanrıverdi H, Evrengül H, Kuru DS, Ergene AO: Aortic Elastic Properties in Patients With Coronary Artery Ectasia. *Circulation Journal*, 71:506-510,2007.
- 95- Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE: Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*, 88:993–1003,1993.
- 96- Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al: C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 20:2094– 2099,2000.
- 97- Turhan H, Erbay A, Yasar A, Balçım, Bicer A, Yetkin E: Comparison of CReactive Protein Levels in Patients With Coronary Artery Ectasia Versus Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *American Journal of Cardiolohy*, 94:1303–1306,2004.