

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AORTİK KALSİFİKASYONDA ARTERYEL STİFNES
İNCELENMESİ

DR. SERKAN ÖZTÜRK
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞÜKRÜ ÇELİK
TRABZON 2009



İÇİNDEKİLER

Önsöz	3
1. GİRİŞ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Birinci Bölüm : Ateroskleroz	6
2.1.1. Tanım ve Patogenez	6
2.1.2. Arter Duvarının Hücreleri	7
2.1.3. Aterosklerozun Histopatolojisi	8
2.2. İkinci bölüm : Aort Kalsifikasyonu	9
2.2.1. Damar kalsifikasyonun klinik önemi	9
2.2.2. Damar kalsifikasyonun mekanizmaları	10
2.2.3. Aort kalsifikasyonu risk faktörleri	11
2.2.4. Aorta kalsifikasyonunun kardiyovasküler olaylar üzerine etkisi	12
2.3. Üçüncü Bölüm : Arteriyel Stifnes	12
2.3.1. Arteriyel Stifnesin Mekanizmaları	12
2.3.2. Arteriyel Stifnesin Temel Prensipleri	14
2.3.3. Modeller ve basınç ölçümü	15
2.3.4. Arteriyel stifnes ölçüm metodları	16
2.3.5. Arteriyel stifnesin bölgesel değerlendirilmesi	17
2.3.6. PWV ölçülmesi	17
2.3.7. Refleksiyon Dalgaların Noinvaziv Değerlendirilmesi	18

2.3.8. Santral Nabız Basıncı, AIx Ve Arteriyel Stifnes	19
2.3.9. Sphygmocor Cihazı İle Arteriyel Stifnesin Değerlendirilmesi	20
2.3.10. Santral Dalganın Analizi	21
2.3.11. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler	22
2.3.12. Arteriyel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi	23
3. METODLAR	26
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
ÖZET	38
İNGİLİZCE ÖZET	39
KAYNAKLAR	40

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Şükrü ÇELİK'e, yetişmemde emeği geçen Ana Bilimdalı başkanımız Prof. Dr. Merih BAYKAN'a ihtisas hayatım boyunca ilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Doç. Dr. Cihan ÖREM, Doç. Dr Şahin KAPLAN, Yrd. Doç. Dr. Ömer GEDİKLİ ve Yrd. Doç. Dr. İsmet DURMUŞ'a, veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen annem, babam ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Serkan Öztürk

2009-TRABZON

1.GİRİŞ VE AMAÇ

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

Ateroskleroz çok değişik şekillerde ortaya çıkabilen sistemik bir hastalıktır, en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir ve ciddi morbiditeye neden olur. Elastik arterlerin (aorta, karotis ve iliak arterler), büyük ve orta çaptaki müsküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır; ancak daha küçük arterler de nadiren etkilenirler. Koroner ve koroner dışı arteryel yataklarda kalsiyum depolanması aterosklerotik lezyonların yaygınlığını gösterebilir ve subklinik kardiyovasküler hastalıkların belirteçi olabilir (1).

Arteryel stifnes yaşlanmanın bir bulgusu olup diyabet, ateroskleroz ve kronik böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıkların bir sonucudur. Arteryel stifnes artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (2). Arteryel stifnese zemin hazırlayan hücresel ve yapısal özellikler arteryel damarın aterosklerozunu hızlandırır da ateroskleroz ile arteryel stifnes arasındaki ilişkinin araştırılmasına devam edilmektedir (3). Bugün için, arteryel stifnes ve dalga refleksiyonun santral basınçları artırdığı, stroke ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olaylara neden olduğu iyi bilinmektedir.

Büyük arterlerin kardiyovasküler olaylardaki önemi uzun zamandır bilinmektedir. Akciğer grafisinde kalsifik aort kavsi, ekokardiyografide (EKO) valvüler kalsifikasyon veya bilgisayar tomografide (BT) karotis arteri ve vertebral

arterlerde kalsifikasyonlar, vasküler ateroskleroz için bir markır olarak değerdendirilebilir (4).

Çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastalardan, postero-anterior (PA) akciğer grafisinde aort kalsifikasyonu bulunan hastaların arteryel stifnes parametrelerini değerdendirerek, aort kalsifikasyonu ile arteryel stifnes arasındaki ilişkiyi inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Birinci Bölüm : Ateroskleroz

2.1.1. Tanım ve Patogenez

Ateroskleroz çok değişik şekillerde ortaya çıkabilen sistemik bir hastalıktır, en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir ve ciddi morbiditeye neden olur. Elastik arterlerin (aorta, karotis ve iliak arterler), büyük ve orta büyüklükte müküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır, ancak daha küçük arterler de nadiren etkilenirler. Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak terim arterlerin sertleşmesi anlamına gelen “arteriyoskleroz”dur. Bu gruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile beliren arteriyoskleroz ve müküler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan mediyal kalsifik sklerozdur(1).

Aterosklerozun hastalık süresi, primer olarak arter duvarının intima tabakasında sınırlıdır. Bu tabakaya, lipidlerle birlikte enflamatuar hücreler infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir(5). Bu gözlem aterosklerozun en azından kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtların aktivasyonuna bağlı olduğu düşüncesine neden olmuştur. Arteryel travma, mediyal düz kas hücrelerinin intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferasyon gösterir ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır. Bu durum, iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile

engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Böylelikle, aterosklerotik plakların gerilemek yerine neden büyümeye devam ettikleri de açıklanabilir(6).

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki mediya tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi olur. Bu durum, mediya tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve mediyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olduğu gerçeğine bağlı olabilir. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak arterde ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik olarak normal görünebilir.

Ateroskleroz arterleri düzenli bir şekilde tutmaz, fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum sistemik risk faktörlerinin lokal faktörler ile uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan **shear** stresidir. Aterosklerotik plaklar arteriyel sistem içinde tesadüfen gelişmezler. Daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Vasküler permeabilite üzerinde etkisi olabilecek diğer bir risk faktörü, homosisteinemidir, çünkü homosisteinin yüksek konsantrasyonları , endotel tabakasındaki hücrelerde hasara neden olabilir(7).

2.1.2. Arter Duvarının Hücreleri

-Endotelyum hücreleri ;

Endotelyum hücresi, bariyer oluşturmak ve kan-arter permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş, ince uzun bir epitelyum hücresidir. Endotelyumun üç önemli

fonksiyonu vardır: Kan-doku permeabilitesini sağlamak, damar tonusunu kontrol etmek, hemostaz ve enflamasyona göre damar yüzeyinin özelliklerini düzenlemektir(8).

-Düz kas hücreleri ;

Düz kas hücresi arterlerde en fazla bulunan hücre tipidir. Erişkin arterinde, neredeyse düz kas hücrelerinin tümü mediyal tabakada bulunur. Düz kas hücreleri damar gerilim kuvvetini arttırlar, ayrıca arteryel düz kas boyunca, hücreler arasında sinyal moleküllerinin hızlı transferini de sağlarlar(8).

-İnfiltr eden lökositler ve diğer nonvasküler hücreler ;

Makrofajlar normal arterde hücre popülasyonunun küçük ama önemli bir kısmını oluşturur. Kan monositlerinden kaynaklanırlar, lökosit adhezyon molekülleri ile etkileşerek endotelyuma girerler. Arterde makrofajlar kadar lenfositler de bulunur. T hücreleri intima ve adventisyada bulunurlar buna karşılık B hücreleri büyük ölçüde adventisyada sınırlı kalırlar(8).

2.1.3. Aterosklerozun Histopatolojisi

Uzun yıllar boyunca patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemelerin ışığında, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir:

- Yağlı çizgilenmeler,
- Fibröz plaklar ve
- Komplike lezyonlar(8).

Yağlı çizgilenmeler, çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşurlar. Makroskopik incelemede kan akım yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür ve kan akımını etkilemezler.

Fibröz plaklarda, lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstraselüler matriks içinde bulunurlar. İntima kalınlaşmıştır. Koroner arterlerde, fibröz plaklar damarın sadece bir kısmını kaplar. Fibröz plaklar, damarın lümenini önemli derecede daraltacak kadar büyüseler bile, sağlam kaldıkları sürece, major klinik semptomu neden olmadıklarına inanılır. Ancak fibröz plaklar, bir taraftan lipid ve enflamatuar hücrelerin miktarı, diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye

bağlı olarak heterojendirler. İnce fibröz şapkası ve lipid ve enflamatuar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Bu riskin plağın büyüklüğüne bağlı olmadığı düşünülmektedir(8).

Komplike lezyonlar, lipidler, enflamatuar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak, hematoma veya kanama ve trombotik depozitlerde içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişirler. Diğer muhtemel neden adventisyel vaza vazorumdan plağa giren kapillerde kanama olabilir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite, esas olarak bu lezyonlara bağlıdır. Daha yaşlı kişilerde bu lezyonlar çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerir. Bu kalsiyum depozitlerinin patofizyolojik önemi belirgin değildir, ama bunlar, plakları daha kırılabilir ve gerilme stresine yanıt olarak yırtılmaya daha eğilimli hale getirebilirler(8).

2.2. İkinci Bölüm : Aort Kalsifikasyonu

2.2.1. Damar kalsifikasyonunun klinik önemi

Kemikten net kalsiyum sızıntısı olduğunda vasküler kalsiyum birikimi görülür (9). Vasküler ve iskelet kalsiyum miktarları arasındaki ters ilişki, damar kalsifikasyonunun neden sıklıkla osteoporoz ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır (10).

Kalsifikasyon yaşla birlikte artmaktadır ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde yaygın olarak bulunur. Kalsifikasyon daha önceden mevcut olan dokuda olduğu için, genellikle plak gelişimine katkıda bulunmaz. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi net olmamak ile birlikte, lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir(5). Sonuç olarak damar kalsifikasyonu kardiyovasküler mortalite açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Neredeyse tüm anjiyografik aterosklerotik lezyonlar kalsifiedir (11). Genel popülasyonda vasküler kalsifikasyon varlığı, daha kötü bir 5 yıllık yaşam sürecinin göstergesidir (12). Hemodiyaliz veya periton diyalizine giren son dönem böbrek hastaları (ESRD) gibi siddetli vasküler kalsifikasyona sahip hastalarda düzeltilmiş kardiyovasküler mortalite genel popülasyona göre 10-20 kez daha fazladır (13).

Akciğer grafisinde kalsifik aort kavsi, ekokardiyografik (EKO) değerlendirilmede valvüler kalsifikasyon veya bilgisayarlı tomografide (BT) aort,

karotis arteri ve vertebral arterlerde kalsifikasyonlar, vasküler ateroskleroz için bir markır olarak değerlendirilebilir(4). Koroner ve koroner dışı arteriyal yataklarda kalsiyum depolanması aterosklerotik lezyonların yaygınlığını gösterebilir ve subklinik kardiyovasküler hastalıkların belirteci olabilir(4).

2.2.2. Damar kalsifikasyonun mekanizmaları

Damar kalsifikasyonu, sadece pH , kalsiyum ve fosfatın fizikokimyasal etkilerine bağlı olmayan, bu iyonlar kadar paratiroid hormonu (PTH) ve kalsitriol tarafından düzenlenen düz kas faktörlerine de bağlı olan karmaşık bir süreçtir. Vasküler kalsifikasyon kabaca aterosklerotik intimal kalsifikasyon, valvuler kalsifikasyon ve mediyal arter kalsifikasyonu olarak sınıflandırılabilir. İntimal arter kalsifikasyonu ateroskleroz, okside-düşük dansiteli lipoproteine cevap olarak subendoteliyal alana infiltre olan T-helper tip I hücresi, damar hasarı bölgesinde vasküler düz kas hücreleri (VSMC) birikimi ve makrofaj aktivasyonu ile ilişkilidir. Aktive makrofajlar IL-1 β , IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar (14,15). Bu değişiklikler vasküler duvar ve myokardiyum remodelingde yeri olan matriks metalloproteinazların (MMP) ve bağ dokusu enzimlerinin üretimini artırır. Bunlar plağın stabilitesini bozarak yırtılmasına ve lümen içinde tromboz oluşumuna neden olur. MMP-2 ve MMP-9 yoksunu farelerde vasküler kalsifikasyon olmadığı gösterilmiştir (16). Ayrıca, MMP aktivitesinin engellenmesi kemirgenlerin arter duvarında kalsiyum birikimini azaltabilmektedir (17).

Mediyal arter kalsifikasyonu arteriyel VSMC tabakasında konsantrik kalsiyum birikimi ile karakterizedir. VSMC'lerin temel biyolojik etkisi kalsifikasyon inhibitörlerinin üretimidir. Hidroksiapatit oluşum inhibitörü olan hücre dışı pirofosfat üretimine neden olan enzimi olmayan insanlarda şiddetli mediyal kalsifikasyon gelişir ve bu veri inhibisyon yokluğunda normal kalsiyum ve fosfat düzeylerinde kalsifikasyon gelişebileceğini göstermektedir. Mediyal kalsifikasyon arteriyel sertliğe yol açarak, istenmeyen hemodinamik sonuçlara neden olur ve sol ventrikül hipertrofi ile ilişkilidir (14). Mediyal kalsinozis gelişimi için böbrek yetmezliği ve diyabet risk faktörleri arasında sayılmaktadır (18,19). Son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) hastalarında, damar kalsifikasyonu son derece sık izlenir. Kalsiyum fosfat çarpımının yükselmesi

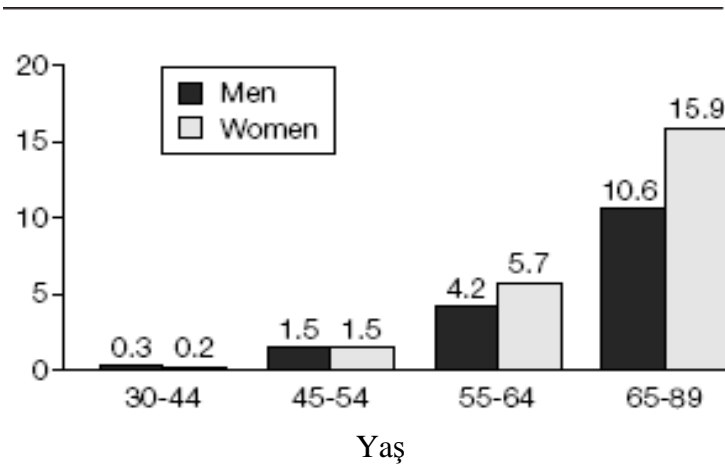
(>72) ve yüksek serum fosfat düzeyleri (>6.5 mg/dl) artmış mortalite ve kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (20).

Kültür ortamında VSMCs'lerinde kalsifikasyon incelenmişse de, bu hücreler osteoblast-benzeri hücrelere doğru fenotipik değişikliklere uğrarlar ve in vivo mediyal kalsifikasyonun temel yeri olan elastin de dahil olmak üzere normal hücre dışı matriks içermezler. Yakın zamanda VSMC'lerde yapılan çalışmalar in vivo vasküler kalsifikasyonun karmaşık düzenlenişinin ex-vivo veya in-vitro modellerde kolayca taklit edilemediğini göstermektedir (21). Bu nedenle, uzun vadeli kültürlerde normal histoloji ve canlılığı devam ettirecek in vitro koşullar altında sıçan aortalarında vasküler kalsifikasyon modeli geliştirilmiştir. Bu deneysel model, hemodiyaliz sonrası izlenen alkalemi aralıklarında kalsifikasyonun arttığını, ve PTH ve kalsitriolün kalsifikasyonu direkt olarak etkilemediğini göstermiştir (22).

2.2.3. Aort kalsifikasyonu risk faktörleri

Yaşlanma ile birlikte hem erkeklerde hemde kadınlarda aort kalsifikasyonu prevalansı artmaktadır(Şekil 1). Yapılan bir çalışmada, diğer risk faktörleri hipertansiyon, yüksek serum kolesterol seviyesi, devam eden sigara kullanımı, beyaz ırk ve diyabetes mellitus olarak değerlendirilmiştir(23).

Şekil 1. Yaş ile arkus aorta kalsifikasyonu prevalansı (23)



2.2.4. Aorta kalsifikasyonunun kardiyovasküler olaylar üzerine etkisi

Aort kavsi kalsifikasyonu olan hastalar, olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında; koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, iskemik inme anlamlı olarak daha fazla gözlenmektedir(23).

2.3. Üçüncü Bölüm : Arteriyel Stifnes

Kardiyovasküler sistemdeki (KVS) büyük damarların fonksiyonları arteriyel stifnes, distensibilite ve kompliyansla değerlendirilebilir. Arteriyel stifnes, damar duvarındaki sertlik, katılık ya da genişleme kabiliyetindeki azalma olarak tanımlanmasına rağmen genel olarak bunların hepsi arter duvarının elastiklik özelliklerini gösteren terimlerdir. Distensibilite arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder, kompliyans ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir. Genel olarak arteriyel stifnes, distensibilite ve kompliyans hatalı bir şekilde birbirlerinin yerine kullanılmaktadır(24,25).

2.3.1. Arteriyel Stifnesin Mekanizmaları

Arteriyel stifnesi etkileyen 3 farklı mekanizma ;

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

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

Patolojik olarak arteriyel stifnes oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Media tabakasındaki düz kas dokusunun, düzensiz olarak hyalinize kollajen ile yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı damar duvarındaki yapısal bozulmayı oluşturmaktadır(26). 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 bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (27).

Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücrel elementlerden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur. Sert damarların histolojik incelemesinde intima tabakası içinde; sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, tümör growth faktör, 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 (28). Bu anormal bozulmuş endotel hücreleri, endotelyal disfonksiyon gelişimine sebep olarak, artmış düz kas tonusuna, damar hasarına karşı yetersiz cevaba, akım hızına bağlı dilatasyonun bozulmasına, anjiogenezis bozukluklarına ve aterosklerotik plak gelişimine yol açmaktadır (29-31).

Arteriyel stifnesi etkileyen diğer faktörler anjiotensin-II (Ag-II) ve Endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlardır. 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 etkisiyle basınç artışına ve damarlarda fibrozis gelişimine sebep olmaktadır. Ayrıca arteriyel stifnesi değişik etkileri ile arttıran bir faktör de diyetle alınan tuzdur. Tuz kollajen ve elastin yapımını stimüle eder, vasküler düz kas tonusunu artırır ve nitrik oksit üretimini azatır. Sonuç olarak diyetle alınan tuz endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (32).

Metabolik sendromlu (33,34) ve diyabetik hastalarda (35) arteriyel stifnes artışının ortaya çıkması arteriyel stifnes ve insülin rezistansı arasında pozitif bir ilişki varlığını göstermektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAS)

aktivasyonunu arttırarak fibrozis ve hipertrofiye (36) dolayısıyla da stifnes artışına yol açar.

2.3.2. Arteriyel Stifnesin Temel Prensipleri

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

Brakiyal arter kan basıncı ölçümlerinde benzer sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Pompa olarak kalp ve yük olarak arteriyel sistem arasındaki etkileşim, arteriyel sistemin elastik ve geometrik özelliklerini belirler(37,38). "Sphygmos" yunanca pulse (nabız) kelimesinden gelmekte olup, "sphygmograph" (nabız dalga şekli grafisi) ve "Sphygmocardiograph" (nabız ve ventrikül basınç grafisi) bu kelimedenden türetilmişlerdir. "Sphygmocardiography" ise kan basıncı dalga şeklinin analizi yoluyla sol ventrikül ve arteriyel sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesidir (37).

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 1800'lü yılların son dönemlerine doğru yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed, 1872 de sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı. Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede kompleks olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hemde teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu tespit

edildi. Arterlerde belirgin anizotropi (eşyönsüzlük) olduğu, non-linear viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü adaptif mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (39,40).

2.3.3. Modeller ve basınç ölçümü

Arteriyel sistemin incelenmesi için 2 farklı model ortaya atılmıştır. Windkessel modelinde, arteriyel 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 arteriyollere benzer (39,41). Bu model arteriyel ağacın iletim ve tamponlama fonksiyonlarını ayırır. Sadece rezistans 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 (41). Bununla birlikte Windkessel modeli 2 önemli sınırlamaya sahiptir (26). Birincisi, arteriyel 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 bakıldığında tamponlama fonksiyonu progresif olarak azalır ve iletim fonksiyonunda artışla bir baskınlık olur. İkincisi, Windkessel modeli nabız dalgası hızının (pulse-wave velocity) sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar. Arteriyel sistem boyunca basınç dalga hızı (velosite) heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteriyel segmentlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle, sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha serttir ve bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artışa yol açar, bu durum basınç amplifikasyonu olarak bilinir. Öte yandan, bir arter boyunca taşınan nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değer olduğunu varsayan propagatif modeli (yayılmı modeli) arteriyel sisteme uygulamak için daha doğru bir yaklaşımdır. Bu model, periferik direnç noktalarında sonlanan ve değişken elastik özellikleri olan distensiblen basit bir tüpten oluşur (39,40). Tüpün dağılmış elastik özellikleri ileri yönlü

nabız dalgası oluşumuna izin verir, böylece tüp sonu direnç noktasından ve çok sayıda dallanma noktasından yansıyan nabız dalgası oluşur. Oluşan nabız dalgasının yayılımı arteryel tüpün distensibilitesi ile ters yönlü ilişkilidir (26).

Bu modeller ortaya atıldıktan sonra, tüpün sonunun yüksek bir dirence sahip olduğu, ileri yönlü dalgaların bu yüksek direnç noktalarından yansıdığı ve geriye doğru dalgaların üretildiği gösterildi(39,40). İnsan vücudundaki dalga refleksiyonları (geri yansıma) iletim arterlerinin periferik bifurkasyon noktaları ve daha küçük muskuler arterler gibi farklı lokalizasyonlardan kaynaklanabilir. Öyleki, 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 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 (26). Bu ise nabız dalgasının perifere daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımasına yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla superimpose olurlar ve sistolik basınç artar, öte yandan diyastolik fluktuasyonların azalması nedeni ile kan basıncında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteryel stifnes artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteryel basıncın artmasına sebep olur.

2.3.4. Arteryel stifnes ölçüm metodları

Arteryel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Daha sonra, 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 tamamlayan iki farklı yöntemi içerir.

- a) Arteryel stifnes saptanması
 - 1. Bölgesel stifnes
 - 2. Lokal stifnes
 - 3. 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 direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır.

2.3.5. Arteryel stifnesin bölgesel değerlendirilmesi

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 pulse wave velosite (PWV) çok çeşitli popülasyonlarda sonuçların bağımsız prediktörüdür (42). Bununla birlikte, bütün arteryel alanlar değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel stifnes için kullanılan metod "Pulse wave velosite" ölçümüdür

2.3.6. Pulse wave velosite ölçülmesi

PWV arteryel stifnesin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arteryel stifnes için gold standart olan noninvaziv bir yöntemdir. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup model olarak propagative (yayımcı) modele uymaktadır. Karotis –femoral PWV'nin epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olayların bağımsız bir predikörü olduğu gösterilmiştir.

Buna karşın brakiyal veya femoro-tibial PWV'nin son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda bağımsız bir prediktör değeri bulunamamıştır(43).

Karotis-femoral PWV ölçülürken genellikle sağ common karotis arteri ve sağ femoral arter kullanılır. Basınç, doppler ya da farklı dalgalar kullanılabilir(44,45). Dalgalar arasındaki mesafe (D) yüzeyel alana uyarlanmış olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır. Böylece $PWV = D(\text{metre})/\Delta t(\text{saniye})$ olarak hesaplanır.

Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir çünkü ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük değişikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Ölçümde hata payını en aza indirebilmek için araştırmacıların bu konuda birkaç önerisi vardır:

- 1) Karotis ve femoral ölçüm yapılan noktalar arasındaki mesafenin toplam ölçümü
- 2) Karotisteki kayıt noktası ile sternal çukur arasındaki mesafenin hesaplanıp bunun toplam mesafeden çıkarılması
- 3) Karotis sternal çukur arasındaki mesafenin sternal çukur femoral kayıt noktası arasındaki mesafeden çıkarılması (45)

Bazı kısıtlamaların vurgulanmasında fayda vardır. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obez, diyabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Adominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis-femoral arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar vardır.

2.3.7. Refleksiyon Dalgaların Noinvaziv Değerlendirilmesi

Daha önceden açıklanıldığı gibi arteryel dalga ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve refleksiyon dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Elastik damarlarda PWV küçük olduğu için yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Stifnesin artmış olduğu durumlarda PWV yüksek olduğu için refleksiyon dalgası diyastolde daha erken aort köküne ulaşır, ileriye doğru olan dalgaya süperempoze olarak dalganın amplitütünde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen

augmentation index(AIx) kullanılarak hesaplanabilir(46). AIx, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalarda yalnızca diyastolik kan basıncının değil aynı zamanda yaş ve PWV'nin AIx'in önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir(47). Arteryel basınç dalga analizi asendan aorta gibi santral düzeyde analiz edilmelidir. Çünkü geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radyal arter dalgalarından ya da kommon karotid arter dalgalarından analiz edilebilir(48-50). Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşun kalem boyutundaki problarla elde edilebilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arteryel tonometri olup Sphygmocor aleti ile kolaylıkla hesaplanabilmektedir.

2.3.8. Santral Nabız Basıncı, Augmentasyon İndeks ve Arteryel Stifnes

Brakial arterden ölçülen ve periferal basınçları gösteren sistolik ve nabız basınçlarla, karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferal arterlerde refleksiyon noktaları santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferal arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının amplitüdü periferal arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları, santral basınçları daha yüksek gösterir(51).

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

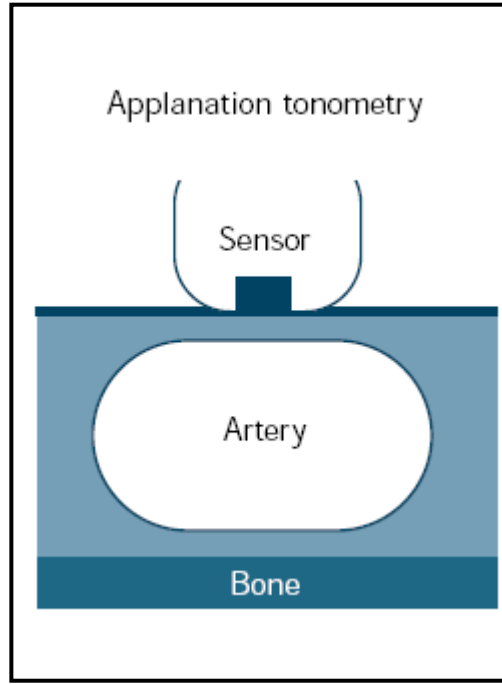
Santral basınçların ve AIx'inin çeşitli faktörlerden etkilendiği hesaba katıldığında bu durumun bir genelleme olduğu ve her zaman geçerli olmaması gerektiği görülebilir. Santral basınçlar ve AIx ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın amplitütüne, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilitesine bağlıyken, PWV intrinsik olarak arteryel stifnesin bir göstergesidir. Ayrıca

patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve AIX'i değiştirebilir(52). Bunlara ek olarak AIX, PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır(53).

2.3.9. Sphygmocor Cihazı İle Arteriyel Stifnesin Değerlendirilmesi

Arteriyel dalga arter boyunca ilerlerken şeklinde değişiklik meydana gelir ve bu arteriyel dalganın en temel fizyolojik bir özelliğidir (şekil 2). Seyir boyunca dalganın amplitüdünde artma ve şeklinde değişme olur. Santralden periferine doğru gidildikçe dalgaların dar ve daha dik sistolik pikleri olmaktadır(54).

Normalde nabız basınç amplifikasyonu (artışı) kalp hızına bağlı olarak belirgin değişkenlik gösterebilir. Kalp hızı arttıkça periferel nabız basınçları aortaya göre ortalama 3-4 kat daha fazla olabilmektedir(55). Normal kalp hızında brakial arterden elde edilen nabız basıncı aortaya göre %20-50 daha fazladır. Yine bu değişim yaşa bağlı olup gençlerde yaşlılara göre fark daha belirgindir(54). Konvansiyonel olarak brakial arterden yapılan nabız basınç ölçümlerinde basınç amplitüdünün kalpten uzaklaştıkça ve yine kalp hızı arttıkça, arttığı göz önüne alınmamaktadır. Dolayısıyla konvansiyonel olarak nabız basıncının ölçümünde kalp üzerinde olan basıncın tam olarak ölçümünü göstermez. Herhangi bir nedenle kalp hızının arttığı durumda nabız basıncının konvansiyonel olarak ölçümü abartılı sonuçlar verebilir.

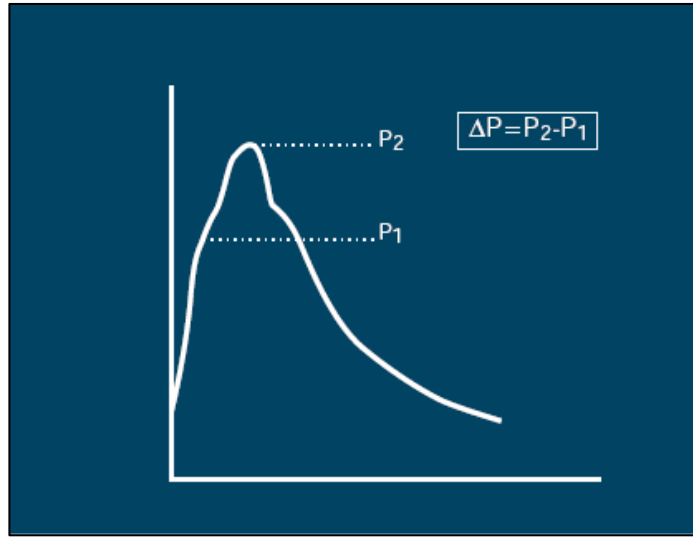


Şekil 2: Arteriyel tonometri (Sphygmocor) ile değerlendirilmesinin temel prensibi. Arter 0,5 mm çaptaki sensorlerle kısmi olarak komprese edilir ve arter duvarındaki kuvvetler kaydedilir (Sphygmocor kılavuzundan uyarlanmıştır).

2.3.10. Santral Dalganın Analizi

Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında pik akım ile pik basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz ve pik basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) pik akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur (P1) ve sonra basınç artışı devam ederek pik sistole ulaşır (P2). Bu iki basınç noktası arasında augmentasyon basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik pik de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark (ΔP) augmentasyon basıncını göstermektedir (şekil3). Ayrıca, augmentasyon indeksi (AIx), ejeksiyon süresi, subendokardiyal viyabilite oranı (SEVR), gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) gibi birçok parametre santral nabız dalgasından türetilir. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi Augmentasyon indeksi (AIx) ile yapılır. AIx, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (37,42,56). Wilkinson ve ark. AIx'nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hıza göre normalize edilmiş (AIx@75) olarak kullanımını önermişlerdir (57).

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



Şekil 3: Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi
P1: Erken sistolik çentik; P2: Geç sistolik çentik; ΔP sistolik ve diyastolik basınç farkı.(Kaynak 42 den uyarlanmıştır.)

Subendokardiyal viyabilite oranı (SEVR), sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranıdır (58) ve normal durumda yüksektir (~ %130-200). Bu oranın %100'ün altında olması subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu bildirir. Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir ve gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak bilinir, diyastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını dolayısıyla da enerji desteğini gösterir.

Arteriyel stifnes değerlendirilmesinin iki ana metodu karotis-femoral PWV ölçümü ve augmentasyon indeksidir (42).

2.3.11. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler

Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler demografik, klinik ve yaşam stili özellikleri olmak üzere üçe (59) ayrılabilir (tablo-1). Yaş (özellikle 55 yaş sonrası)

kardiyovasküler risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin stifnesini belirleyen temel unsurdur. Çünkü yaşla birlikte arteryel duvarda elastik komponentlerin remodelingi ve dejenerasyonu meydana gelmektedir. Yaş ile birlikte erkek ve kadınlarda arteryel stifnes artışı gözlenmektedir, ancak kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük stifnes artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisi olduğu düşünülmektedir(59,60).

Birçok kardiyovasküler risk faktörü ve hastalıkları arteryel stifnesi etkilemektedir. Bunlardan başlıcaları; arteryel hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve metabolik sendromdur. Bunların dışında koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinde de dalga refleksiyonlarında artış izlenmektedir. Hem koroner arter hastalığında hem de kalp yetmezliğinde endotelyal disfonksiyon olmaktadır(59,60).

Yaşam stiline bakıldığında uzun süreli sigara kullanımı ve uzun süreli kafein alınması sinerjistik etki ile arteryel stifnesi arttırmaktadır. Obezite ve diyetle alınan tuz miktarı da arteryel stifnesi etkilemektedir. Ayrıca düzenli egzersiz yapanlar ile sedanter yaşam sürenlere bakıldığında sedanter yaşam sürenlerde arteryel stifnes artmış olarak gözlenmiştir(59,60).

2.3.12. Arteryel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteryel stifnes değerlerinin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile korele olduğu tespit edilmiştir(61). Yaşlı hasta popülasyonunda artmış aortik stifnes bilinç bozukluğunun bağımsız bir belirteçidir(62). Daha genç hastalarda ise artmış dalga refleksiyonları koroner arter hastalığını gösterebilmektedir(63). Dalga refleksiyonları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda kardiyovasküler risk ile koreledir(64).

Pulse pressure, ventriküler volüme dayanan basit bir arteryel stifnes parametresidir, ve düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(65). Framingham çalışmasında kardiyovasküler hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı popülasyonlarda pulse pressure koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörü olarak gözlenmiştir(66).

Tablo 1. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler (kaynak 65'den uyarlanmıştır)

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

Yaşlı ve sağlıklı insanlarda, aortik stifnes koroner arter hastalığı, inme ve total mortalitenin prediktörüdür. Özellikle >70 yaş insanlarda aortik elastikiyet total mortalitenin bağımsız prediktörüdür(67).

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 (SVH) yol açar, SVH ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme için risk faktörüdür (68). Diğer yandan, stifnes artışı diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına yol açar, angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. Ayrıca, arteriyel stifnesde ortalama arteriyel basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır (42).

Sonuç olarak, arteriyel stifnes artışının renal hastalık, inme, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda da hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları iyi bilinmektedir. Çalışmamızda günlük pratikte çok sık kullandığımız akciğer grafisinde, aort kavsi kalsifikasyonu ile arteriyel stifnes arasındaki ilişkiyi inceledik.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

30.09.2006 – 30.09.2007 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastaların rutin değerlendirilmesi yapıldıktan sonra, akciğer grafisi çekilmiş olanlar, bilgilendirildikten sonra onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Akciğer grafisinde aort kavsi kalsifikasyonu tespit edilenler hasta grubu, aort kavsi kalsifikasyonu tespit edilmeyenler ise kontrol grubu olarak kaydedildi.

-Hastaları dışlama kriterleri ;

- Normal sinus ritmi dışındaki ritimler,
- Malign hipertansiyon ($>180/110$),
- Bilinen bağ dokusu hastalıkları,
- 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 hastalıklar
- Bilinen malignensisi olanlar olarak tanımlandı.

Çalışmamız randomize kontrollü ve prospektif olarak planlandı. Hasta grubu ve kontrol grubu, dışlama kriterleri olmayan hastalar tarafından belirlenmeden önce; yaş,

hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus ve diğer özellikleri bakımından birebir olarak eşleştirildi. Bu eşleştirmeye uymayan hastalar çalışmadan dışlandı. Böylece 40 kişilik hasta grubu ile 40 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubunda akciğer grafisinde aort kalsifikasyonu olanlar ile kontrol grubunda aort kalsifikasyonu olmayanlar eşleştirildi. Böylece, 40 kişilik hasta grubu 17 erkek ve 23 kadın (yaş ortalaması 69 ± 6 yıl) ve 40 kişilik kontrol grubu 17 erkek 23 kadın (yaş ortalaması 70 ± 6 yıl) hastadan oluştu.

3.2. Akciğer grafisi ve aort kavsi kalsifikasyonu

Göğüs radyografisi, klinik olarak kullanılan X ışını film tiplerinden biridir. Halen en yaygın olarak kullanılan röntgen tetkikidir ve iyi yorumlanması gereklidir. Normal bir göğüs filmi bir ön cepheden ve bir de dışyandan çekilir. Frontal görüntü, hasta göğsünü filme dayamış halde ayakta iken çekilen bir ön arka filmidir. Bu filmde X ışını tüpü filminden iki metre uzakta tutulur. Çalışmamızda hastalara derin soluk aldirarak nefeslerini tutmaları söylendikten sonra, göğüs filmleri çekildi.

Normal bir göğüs filminde aort arkaya doğru seyrettiği ve hava ile çevrili olduğu için aort kavsi genellikle görülebilir (şekil 4). Çalışmamızda akciğer filminde aort kavsi kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar olarak belirlendi.

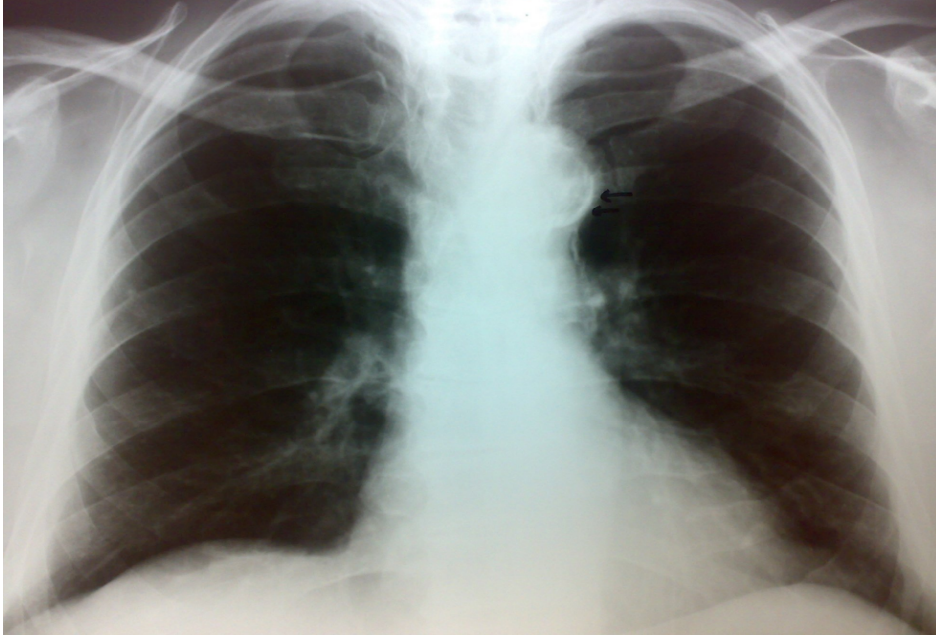
3.3. Arteriyel Stifnes Ölçümü

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

3.3.1. Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümü en az 10 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkof faz I ve V seslerine göre sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak belirlendi. İki ölçümün ortalaması alınarak cihaz kalibrasyonunda kullanıldı. Joint National Committee

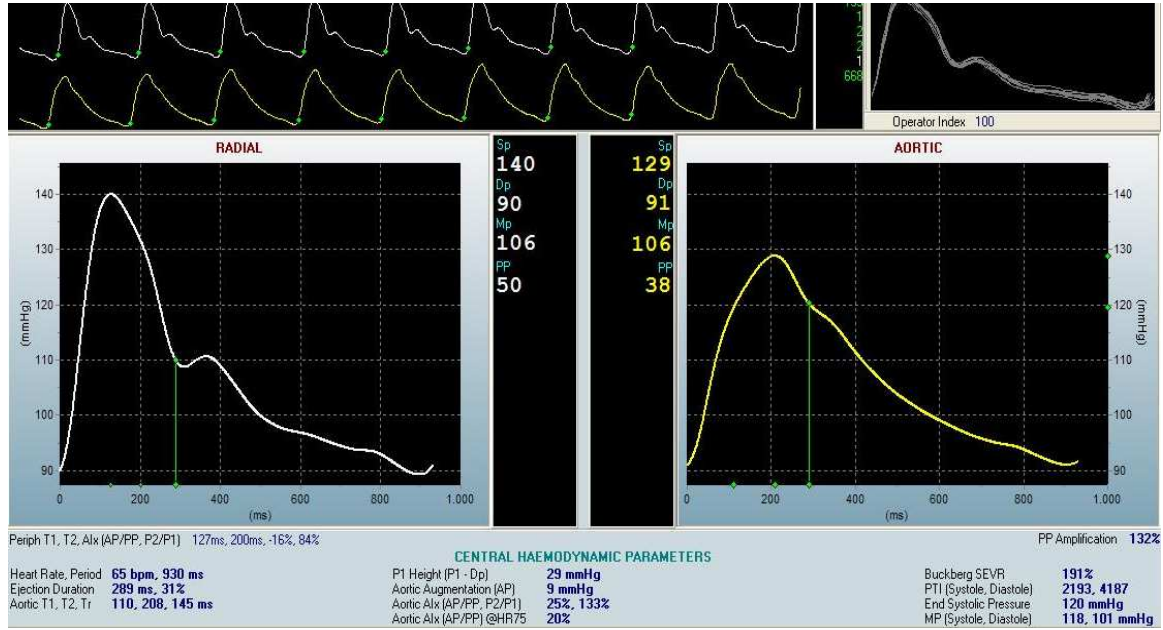
(JNS)'nin 7. raporuna göre kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg ve diyastolik ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlandı (69).



Şekil 4. Çalışmamıza katılan hastalardan elde edilen postero-anterior akciğer grafisinde orta dereceli aort kavsi kalsifikasyonu (oklar) izlenmektedir.

3.3.2. Nabız dalgası analizi

Yaklaşık 23-24 C° lik oda ısısında ve hasta en az 5 dakika yatar pozisyonda bekledikten sonra ölçüm yapıldı. Cihaz ölçüm ayarları yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometrisi ile radyal 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. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, augmentasyon basıncı, augmentasyon indeksi (AIx ve AIx@75), SEVR, TTI, ejeksiyon süresi ve diğer santral hemodinamik parametreler türetildi (Şekil-5). Ölçüm ile elde edilen değerlerin doğruluğu cihaz tarafından belirli bir yüzde ile verilmektedir ve %80 üzeri (yüksek kaliteli kayıt) doğruluk cihaz tarafından kabul edilmektedir. Çalışmamızda >%80 olan analiz değerleri kayıt edildi.

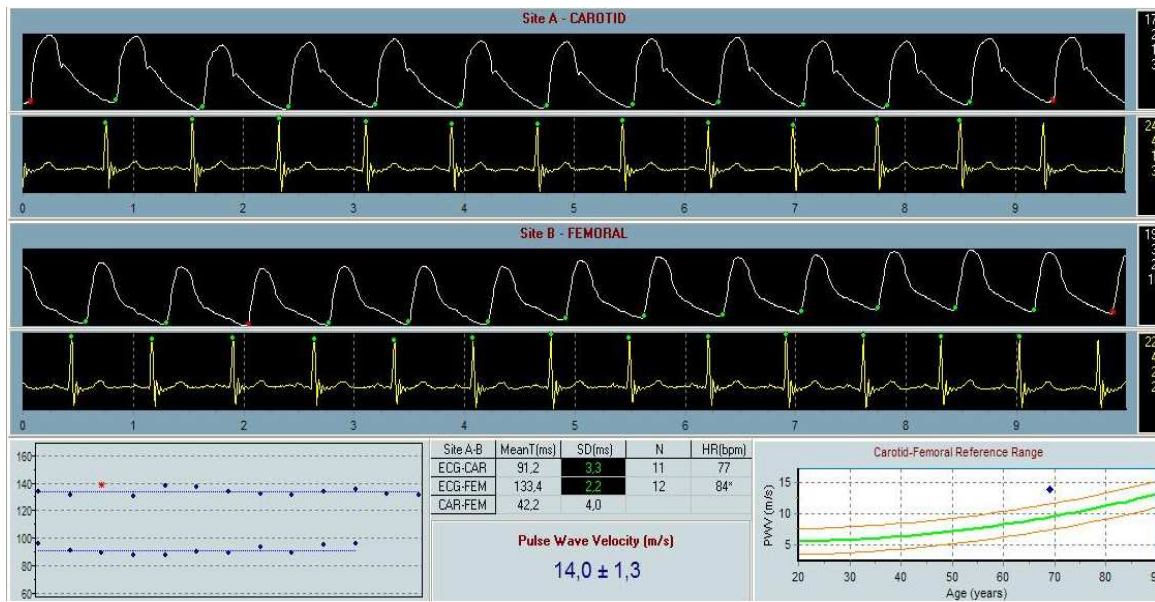


Şekil 5. SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalgası analizi (pwa) ve diğer hemodinami parametreleri

3.3.3. Pulse Wave Velosite ölçümü

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

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



Şekil 6. SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.

3.4. Kan Lipid Değerlerinin Elde Edilmesi

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

3.5. İstatiksel Analiz

Tüm değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için varyans analizi (tek yönlü ANOVA) yapıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare (X^2) veya Fisher's exact testi kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS (14.0, Inc, Chigaco, Illinois) programı ile yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonunun demografik, laboratuvar ve medikasyon özellikleri tablo-2’de gösterildi. Aortik kalsifikasyonu olan hasta grubunda 17 erkek ve 23 kadın hasta bulunmaktaydı ve hastaların yaş ortalaması 69 ± 6 idi. Aortik kalsifikasyonu olmayan hasta grubunda ise 17 erkek ve 23 kadın bulunmaktaydı, hastaların yaş ortalaması 70 ± 6 idi. Grupların yaş ortalamasına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($P = 0,619$). Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ve her iki grupta daha önceden bilinen 31 hipertansiyon hastası bulunmaktaydı. Her iki grupta da 5’er diyabetik hasta bulunmaktaydı. Vücut kitle indeksi, kalp hızı, hipertansiyon öyküsü, arteriyel manşon ile ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı, lipid paneli ve ilaç kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak tansiyon ölçümlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamakla birlikte aort kavsi kalsifikasyonu olan grupta arteriyel tansiyon daha yüksek olma eğilimindeydi. $VKİ \geq 30$ olanlar obez kabul edildi. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Yine sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalışmaya alınan hastalar her iki grup açısından birebir randomize edildi.

Her iki grubun arteriyel stifnes parametrelerinin sonuçları tablo-3’de gösterildi. Sphygmocor cihazından elde edilen santral basınçlara baktığımızda diyastolik santral basınçlar ve nabız basınçları gruplar arasında benzer (sırasıyla $P=0,074$ ve $0,627$) iken, sistolik santral basınçlarda iki grup açısından anlamlı fark bulunmaktaydı ($P=0,041$). Stifnes parametrelerinden augmentasyon basıncı aort kalsifikasyonu bulunan grupta anlamlı ($p=0,002$) olarak daha yüksek bulundu, ancak kalp hızına ($75/dk$) göre düzeltilmiş augmentasyon indeksleri her iki grup arasında benzer olarak değerlendirildi. Diğer parametrelerden subendokardiyal viyabilite oranı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. PWV de ise her iki grup arasında anlamlı fark ($p<0,0001$) bulunmaktaydı.

Tablo-2. Hastaların demografik, laboratuvar ve medikasyon özellikleri.

	Aort kalsifikasyonu(+) (n : 40)	Aort kalsifikasyonu(-) (n : 40)	p değeri
Yaş (yıl)	69 ± 6	70 ± 6	AD
Cinsiyet (erkek, %)	17 (%42,5)	17 (%42,5)	AD
HT	31 (%78,5)	31 (%78,5)	AD
DM	5 (%12,5)	5 (%12,5)	AD
Obezite (vki ≥30)	12 (%30)	16 (%40)	AD
Sigara	4 (%10) †	6 (%15)	AD
VKİ (kg/m ²)	28 ± 4	29 ± 4	AD
Kalp hızı	68 ± 11	67 ± 11	AD
SKB (mmHg)	134 ± 12	129 ± 12	AD
DKB (mmHg)	82 ± 7	79 ± 9	AD
LDL (mg/dl)	122 ± 30	130 ± 36	AD
HDL (mg/dl)	47 ± 12	46 ± 8	AD
T.kolesterol (mg/dl)	184 ± 33	196 ± 44	AD
Trigliserit (mg/dl)	136 ± 58	151 ± 74	AD
Aspirin	15 (%42,5)	15 (%42,5)	AD
Beta-Bloker	3 (%7,5)	3 (%7,5)	AD
ADE inhibitörü	11 (%27,5)	11 (%27,5)	AD
ARB	11 (%27,5)	12 (%30)	AD
Diüretik	7 (%17,5)	6 (%15)	AD
Kalsiyum kanal bloker	2 (%5)	1 (%2,5)	AD
Nitrat	2 (%5)	2 (%5)	AD

AD : Anlamli değil

Tablo – 3. Arteryal stifnes parametreleri

	Aort kalsifikasyonu (+) (n:40)	Aort kalsifikasyonu (-) (n:40)	p değeri
Santral aortik basınç			
Sistolik (mmHg)	126 ± 12	120 ± 13	0,042
Diyastolik (mmHg)	83 ± 7	80 ± 9	AD
nabız basıncı (mmHg)	42 ± 11	41 ± 9	AD
PWV (m/s)	13 ± 2	10 ± 1	<0.0001
Ap	25 ± 10	18 ± 8	0,002
AIx@75 (%)	18 ± 10	28 ± 10	AD
SEVR%	35±4	35±4	AD

AD : Anlamlı değil, Ap : Augmentasyon basıncı, AIx@75 : 75/dk kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi, PWV : Pulse wave velosite.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda prospektif olarak, birebir randomize edilen ve akciğer grafisinde aort kavsi kalsifikasyonu ile arteryel stifnes arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızın sonucuna baktığımızda gördük ki, akciğer grafisinde aort kavsi kalsifikasyonu bulunan hastalarda arteryel stifnes artmaktadır. Günümüzde gerek poliklinik gerek ise acil servislerde hemen hemen en sık kullanılan tetkik olan akciğer grafisini tüm hekimler kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Genel sağlık muayenesinde akciğer filminde tespit edilen aort kavsi kalsifikasyonu, kardiyovasküler risk faktörleri, yaş, ırk, hipertansiyon ve sigara kullanımı ile anlamlı olarak ilişkilidir(4). Pratik olarak akciğer grafisinde gözlenen aort kalsifikasyonunun klinik olarak arteryel stifnes ile ilişkisinin tespit edilmesi, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve kardiyovasküler mortalitenin prediktörü olması bakımından önemlidir. Sonuçlara baktığımızda aort kavsi kalsifikasyonu ile hem PWV hemde augmentasyon basıncı arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Bu anlamlılık özellikle PWV’de daha yüksek gözlendi ($p<0,0001$). Elde ettiğimiz sonuçlara baktığımızda aort kalsifikasyonu arteryel stifnesi arttırmaktadır.

Hem aort kalsifikasyonu hem de arteryel stifnesin ortak noktası iki durumda, koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olmasıdır (4,63,65). Son birkaç yıla baktığımızda, arteryel kalsifikasyona ve arteryel kalsifikasyon ile ilgili klinik sonuçlara artan bir ilgi söz konusudur. Torasik aort kalsifikasyonun aterosklerozis ile ilişkisi (4) iyi bilinmektedir, ancak aterosklerotik yangının basit bir belirteci olarak kabul edilmemektedir ve henüz direkt zararlı etkileri net olarak bilinmemektedir. Koroner arterler ile ilgili çalışmalara bakıldığında, kalsifikasyon ile özellikle myokard infarktüsü ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki gösterilmiştir(70,71). Diğer çalışmalara baktığımızda PWV hem tüm sebeplere bağlı mortalitenin hemde kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir göstergesidir(63-67). Yapılan birkaç çalışma artmış PWV ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkinin mekanizmalarını açıklayabilir. Geç sistolde refleksiyon dalgalarının prematür geriye dönüşü arteryel stifnesi arttırmaktadır ve refleksiyon dalgaları, artmış

santral nabız basıncı, ventrikül ön yükü, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve artmış myokardiyal oksijen tüketiminden etkilenmektedir(72). Ayrıca arteriyel stifnes sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofisi hem konjestif kalp yetmezliği hemde kardiyovasküler olaylar açısından bilinen bir risk faktörüdür(72,73). Artmış sistolik kan basıncı, sol ventrikül afterloadunu ve myokardiyal iş yükünü artırır ve diyastolik kan basıncını azaltır, sonuç olarak koroner perfüzyon azalır ve subendokardiyal iskemi oluşur(72,73).

İnflamasyon, sitokinler, matriks metalloproteinazları hem aortik kalsifikasyonu hemde arteriyel stifnesi etkilemektedir, çalışmamızda PWV'nin aort kalsifikasyonu olan hasta grubunda daha yüksek çıkması daha önceki çalışmalar ile de uyumludur(15-17).

Augmentasyon basıncı (Ap) kalsifikasyon grubunda anlamlı (P=0,002) olarak daha yüksek bulunmasına rağmen kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi (AIX@%75) her iki grup arasında benzer olarak saptandı. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi Augmentasyon indeksi (AIX) ile yapılır(37,42,56). Wilkinson ve ark. AIX'nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hıza göre normalize edilmiş (AIX@75) olarak kullanımını önermişlerdir (57). Klinik çalışmalarda da kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi augmentasyon basıncının anlamlılığını değerlendirmede kullanılmıştır(57). Diğer yandan arteriyel manşon ile ölçülen kan basıncı değerlerinde gruplar arası anlamlı fark yok iken sphygmacor cihazı ile ölçülen arteriyel basınç değerlerine baktığımızda diyastolik basınç değerleri gruplar arası benzer iken sistolik basınç değerleri kalsifikasyon grubunda minimal düzeyde (P=0,042) anlamlı olarak tespit edildi. Bunu açıklayacak en önemli faktör muhtemelen hasta sayısının az olmasıdır.

“Arteriyel yaş” büyük arterleri etkileyerek bilinen ve bilinmeyen risk faktörleri oluşturmaktadır. Arteriyel yaşlanma incelendiğinde kronolojik yaştan farklı olabilmektedir çünkü arteriyel elastisite üzerine etkili hem genetik ve hemde çevresel risk faktörleri vardır. Hedef organ zedelenmesi olmaksızın arteriyel sertlik artışı olabilmektedir ve son ESH (Avrupa hipertansiyon topluluğu)/ESC (Avrupa kardiyoloji topluluğu) hipertansiyon tedavi rehberinde vasküler zedelenmenin belirlenmesi için dalga refleksiyonlarının ve PWV'nin ölçülmesi tavsiye edilmektedir(74). Klinik açıdan bakıldığında, arteriyel yaşlanmaya göre hastalar farklı risk kategorilerinde yeniden sınıflandırılması ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi sağlanarak daha agresif

tedaviye verilebilir. Bu özellikle konvansiyonel risk faktörlerine göre beklenmeyen ancak arteryel yaşlanmanın hızlandığı (akselere olduğu) hasta grubunda önemlidir. Üstelik, hipertansiyon, dislipidemi gibi hasta gruplarında arteryel stifnes değişiklikleri ve dalga refleksiyonları, periferik kan basıncı ve kan lipid seviyelerine ek olarak tedavinin etkinliğini gösterebilmektedir(59).

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar da bulunmaktaydı. Aort kavsi kalsifikasyonunun sadece anteroposterior akciğer grafisinde değerlendirilmesi kısıtlayıcı bir faktördü. Eğer lateral akciğer grafisi de çekilseydi aort kalsifikasyonu daha iyi değerlendirilebilirdi. Diğer bir kısıtlayıcı faktör hasta sayısının göreceli olarak az olması olabilir.

Çalışmamızı farklı kılan özelliklerden birisi aort kalsifikasyonunun akciğer grafisinde incelenmesidir. Çalışmamız bu yönüyle diğerlerinden farklıdır ve literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. İkinci olarak, çalışmamızda arteryel stifnes ölçümünde kullanılan metod, altın standart yöntem olan karotis-femoral PWV ölçümüdür. Önceki çalışmalarda ise arteryel stifnes ölçümünde ekokardiyografik yöntem kullanılmaktaydı. Bu nedenlerden dolayı, çalışma sonuçlarımız orijinaldir ve literatüre katkı yapacak değerdedir.

Aortik arkus değerlendirilmesinde düz akciğer grafisi ile bilgisayarlı tomografi (BT) karşılaştırıldığında, BT daha yüksek çözünürlük ile objektif olarak kalsiyum depozitlerini gösterebilir (75) ve daha fazla anatomik bilgi verebilmektedir. Diğer yandan hastaların daha fazla radyasyon maruziyeti, rutin olarak yapılamaması BT'nin dezavantajlarıdır. Böylelikle düz akciğer grafisi, aortik arkus değerlendirmesinde BT'ye karşı iyi bir alternatif olabilmektedir.

Bu çalışmamız randomize ve prospektif olması bakımından ve akciğer grafisinde aort kavsi kalsifikasyonu ile arteryel stifnes arasında anlamlı ilişki saptanması bakımından literatüre önemli katkıda bulunacaktır. Akciğer grafisi gibi çok kolay yapılabilen bir tetkik ile hastalar için çok önemli risk faktörleri hakkında bilgi sunulabilir. Ancak daha geniş populasyonlu hasta grubu ile yapılacak yeni çalışmalar daha net bilgiler edinmemizi sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada aort kalsifikasyonu olan hastalarda arteryel stifnes araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1) Çalışma grupları arasında hasta karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.
- 2) Gruplar arasında elde edilen nabız dalga analizinde augmentasyon basıncı farklı olmasına rağmen, augmentasyon basıncını değerlendirmede kullanılan augmentasyon indeksi ve kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi değerleri benzerdi.
- 3) Arteryel stifnes için altın standart metod olan karotis-femoral PWV ise aort kalsifikasyonu olanlarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Sonuç olarak, aort kalsifikasyonunda tespit edilen arteryel stifnes artışı, aort kalsifikasyonunun ateroskleozla benzer histopatolojik bulguları olması ve koroner dışı damarsal patolojilerle birlikteliği aterosklerotik bir etyolojiyi düşündürmektedir. Aort kalsifikasyonu ve arteryel stifnes morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Aterosklerozun erken dönem bulgularından olan endotel disfonksiyonunda arteryel 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.

Aort kalsifikasyonu ile arteryel stifnes arasındaki bu ilişkiye göre, akciğer grafisinde aort kalsifikasyonu bulunan hastalar, gerek koroner arter hastalığı gerek ise kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

ÖZET

Aortik Kalsifikasyonda Arteriyel Stifnes İncelenmesi

Amaç: Aortik kalsifikasyonu olan hastalarda arteriyel stifnes artışı araştırılarak ikisi arasındaki etyopatogenetik ilişkiyi incelemek.

Yöntem: Çalışmaya rutin poliklinik kontrolüne başvuran hastalardan akciğer grafisinde aortik kalsifikasyon bulunan 40 hasta (23 kadın ve 17 erkek, ortalama yaş 70 ± 6 yıl) ve akciğer grafisinde aortik kalsifikasyonu olmayan 40 hasta (23 kadın ve 17 erkek, ortalama yaş 69 ± 6 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) arteriyel stifnes parametreleri olarak kullanıldı.

Bulgular: Tüm hastalar demografik özellikler ile lipid paneli ve medikasyon açısından birebir olarak eşleştirildi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. AP kalsifikasyon grubunda anlamlı olarak ($P=0,002$) farklı bulundu ancak, AIx ve AIx@75 açısından her iki çalışma grubu arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Karotis-femoral PWV aortik kalsifikasyon grubunda, kalsifikasyon olmayan gruba göre anlamlı olarak ($P<0,0001$) yüksek bulundu.

Sonuç: Akciğer grafisinde aortik kalsifikasyonu olan hastalarda arteriyel stifnes artışı olmaktadır. Aortik kalsifikasyonun etyolojisinde ateroskleroz gibi sistemik bir sebebin rol aldığını düşündürmektedir. Akciğer grafisinde aort kalsifikasyonu tespit edilen hastalarda aterosklerotik hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler : arteriyel stifnes, aortik kalsifikasyon, pulse wave velosite

SUMMARY

Investigation of Arterial Stiffness in Aortic Calcification

Aim: Assessment of arterial stiffness in patients with aortic calcification, and investigation of the etiologic relationship between aortic calcification and arterial stiffness.

Method: Study population included 40 patients with aortic calcification on chest film (17 male, 23 female, mean aged 70 ± 6 years) and 40 patients who have no aortic calcification on chest film (17 male, 23 female, mean aged 69 ± 6 years) on routine examination. Arterial stiffness measures was 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, parameters of lipid status and medications between two groups were similar. Augmentation pressure was found significantly higher ($P=0,002$) in aortic calcification group but there were no differences statistically among two study groups for AIx ve AIx@75. Carotid-femoral PWV was found significantly higher ($P<0,0001$) in aortic calcification group compared non-aortic calcification group.

Conclusions: Arterial stiffness have increased in patient with aortic calcification. This condition suggest that aortic calcification etiology consist a systemic cause as atherosclerosis. The patients with aortic calcification detected on chest film sould be evaluated for atherosiclorethic diseases.

Keywords : arterial stiffness, aortic calcification, pulse wave velocity

KAYNAKLAR

- 1- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42
- 2- Vaccarino V, Berger A, Abramson J, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol.* 2001;88: 980–986.
- 3- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on artery stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864 –2869.
- 4- Carlos Iribarren, MD, MPH, PhD Stephen Sidney, MD, MPH Barbara Sternfeld, et al. Calcification of the Aortic Arch Risk Factors and Association With Coronary Heart Disease, Stroke, and Peripheral Vascular Disease *JAMA.* 2000;283:2810-2815
- 5- Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26
- 6- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J of Med* 1989;320:915-25
- 7- Schwenke Dc, Carew TE. Initiation of atherosclerotics lesions in cholesterol-fed rabbits.II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-18
- 8- Michael H Crawford, John P Dimarco, David W, et al. Atherosclerosis pathogenesis. *Crawford Cardiology* 2003; 1-11

- 9- Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:817-824.
- 10- Banks LM, Lees B, MacSweeney JE, et al. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in postmenopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur J Clin Invest* 1994; 24:813-817.
- 11- Honye J, Mahon DJ, Jain A, et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85:1012-1025.
- 12- Margolis JR, Chen JT, Kong Y, et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology* 1980; 137:609-616.
- 13- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3):S112-S119.
- 14- Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev* 2004; 25:629-672.
- 15- Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3:349-363
- 16- Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation* 2004; 110:3480-3487.
- 17- Qin X, Corriere MA, Matrisian LM, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1510-1516.
- 18- London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1943-1951.

- 19- Schinke T, Karsenty G. Vascular calcification: a passive process in need of inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1272-1274.
- 20- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-617.
- 21- Wu-Wong JR, Noonan W, Ma J, et al. Role of phosphorus and vitamin D analogs in the pathogenesis of vascular calcification. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318:90-98.
- 22- Lomashvili K, Garg P, O'Neill WC. Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int* 2006; 69:1464-1470.
- 23- Peterson LN, Jensen RE, Parnell R: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circulation Research*, 8:622-639,1960.
- 24- Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the artery wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988, pp.947-954
- 25- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al: Expert consensus document on artery stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27:2588–2605,2006.
- 26- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 38: 274 –279,2001.
- 27- Schmidt AM, Stern D: Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Current Atherosclerosis Report*, 2(5): 430–436,2000.
- 28- Rojas A, Romay S, Gonzalez D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin derived advanced glycosylation end products. *Circulation Research*, 86:E50–4,2000.
- 29- Kuzuya M, Asai T, Kanda S, et al. Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*, 44: 433– 436,2001.

- 30- 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.
- 31- Bagrov AY, Lakatta EG: The dietary sodium-blood pressure plot “stiffness”. *Hypertension*, 44: 22–24,2004.
- 32- 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.
- 33- 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.
- 34- Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine*, 9:114–119,1992.
- 35- Nickenig G, Röllig J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*, 98:2453–2460,1998.
- 36- Nichols WW, O’Rourke MF: McDonald’s blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998
- 37- Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al: Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4:405-417,1970.
- 38- Nichols WW, O’Rourke MF. McDonald’s blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Oxford University Press, 5th ed, 2005, p.624
- 39- O’Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh:Churchill, 1982.

- 40- Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 10:327–335,1972.
- 41- 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.
- 42- Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596.
- 43- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arteryel distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.
- 44- Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637–642.
- 45- London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arteryel wave reflections. *Hypertension* 1992;2:10–19.
- 46- Lemogoum D, Flores G, Van den AbeeleW, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arteryel stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511–517.
- 47- Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
- 48- Chen C-H, Nevo E, Fetics B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radiyal tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.
- 49- Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radiyal artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.

- 50- Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38:1461–1466.
- 51- Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541–550.
- 52- Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and artery stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24–30.
- 53- Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human artery pulse. *Circulation* 1989;80:1652- 1659
- 54- Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, et al. Effect of exercise on aortic input impedance and pressure wave forms in normal humans. *Circ Res* 1981; 48(3):334-343
- 55- O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP: *The artery pulse*. Lea & Febiger, London, 1992
- 56- Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central artery pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270,2000.
- 57- Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, et al. Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 30:67-81,1972.
- 58- C Vlachopoulos, K Aznaouridis, C Stefanadis Clinical appraisal of artery stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006;92:1544–1550. doi: 10.1136/hrt.2005.067025
- 59- Nichols WW, O'Rourke MF, eds. *McDonald's blood flow in arteries*, 4th ed. London: Edward Arnold, 1998, 170–222, 284–315, 347–95, 450–76.
- 60- Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111–7.

- 61- Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arteryl stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005;23:1211–6.
- 62- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arteryl stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184–9.
- 63- Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407–14.
- 64- Benetos A, Safar M, Rudnichie A, et al. Pulse pressure: a predictor of longterm cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–5.
- 65- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease: the Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354–60.
- 67- Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects .70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046–50.
- 68- 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.
- 69- 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
- 70- Alexopolus D, Toulgaridis T, Davlouros P, et al. Prognostic significance of coronary artery calcium in asymptomatic subjects with usual cardiovascular risk. *Am Heart J*. 2003;145:542–548.

- 71- O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, et al. Prognostic value of coronary electro-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol.* 2000; 85:945–948.
- 72- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed., London, England: Oxford University Press; 1990:77–142,216–269, 283–359,398–37.
- 73- Stéphane Laurent, Pierre Boutouyrie, Roland Asmar et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-1241.
- 74- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–53.
- 75- Bazan HA, Pradhan S, Mojibian H, et al. Increased aortic arch calcification in patients older than 75 years: implications for carotid artery stenting in elderly patients. *Journal of Vascular Surgery* 2007; 46: 841–845.