

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI VE YAYGINLIĞI İLE
AORTİK NABİZ DALGA HIZI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Özkan DUMAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ

İZMİR-2011

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ ,Doç. Dr. Nezihi BARIŞ ve Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Prof.Dr.Özhan GÖLDELİ'ye, çeşitli aşamalarındaki yardımlarından dolayı Uzm.Dr.Ebru ÖZPELİT'e ve tezin yazım aşamasında katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Ömer Özkan DUMAN

İZMİR 2011

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri	5
4.2. Koroner Arter Hastalığı	7
4.2.1. Epidemiyoloji	7
4.2.2. Risk Faktörleri	8
4.2.3. Yeni Risk Faktörleri	13
4.2.4. Ateroskleroz	13
4.2.5. Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Değerlendirilmesi (Gensini Skoru)	15
4.3. Arteriyel Stiffness	17
4.3.1. Arteriyel stiffness'ın İlişkili Olduğu Durumlar	18
4.3.2. Arteriyel Stiffness İndeksleri	22
4.3.3. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity)	24
4.3.4. Arteriyel Stiffness Yapısal Bileşenleri	25
4.3.5. Arteriyel Stiffness ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki	27
5. MATERYAL VE METODLAR	29
6. BULGULAR	32

7. TARTIŞMA	38
8. SONUÇ	42
9. KAYNAKLAR.....	43

1. ÖZET:

Giriş ve Amaç: Arteriyel sertliğin birçok çalışmada hipertansiyon, inme, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Arteriyel sertliği gösteren parametrelerden biri olan nabız dalga hızı; kardiyovasküler hastalıkların bir prediktörü olarak farklı hasta gruplarında çalışılmıştır. Direkt olarak koroner arter hastalığının yaygınlığı ve nabız dalga hızı arasındaki ilişki ile ilgili yayınlar çok fazla olmasada; klinik çalışmalar nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığı mevcudiyeti arasındaki ciddi klinik bağlantıyı ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızdaki amaç nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığı ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metodlar: Çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı olmayan ancak semptom, bulgu ve koroner risk profilleri değerlendirilerek koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi planlanan 33-73 yaş arası 34'ü kadın, 69'u erkek olmak üzere toplam 103 ardışık hasta dahil edildi (yaş ortalaması $55,2 \pm 8,5$). SphygmoCor (AtCor Medical Instruments) markalı tonometri cihazı ile tüm hastaların aortik NDH hesaplandı. Tüm hastalara koroner arter hastalığı öntanısı ile koroner anjiyografi uygulandı. 103 hastadan 59' unda KAH tesbit edilirken 44 hastada KAH saptanmadı. Hastalar KAH olan ve olmayan gruplar adı altında değerlendirildi. Koroner arter hastalığı saptanan grupta koroner arter hastalığının ciddiyeti açısından her hastanın Gensini skoru hesaplandı.

Bulgular: Tüm hasta grubunun ortalama NDH $7,0 \pm 2,6$ olarak saptanırken, KAH grubunda NDH $8,6 \pm 2,0$ diğer grupta $5,0 \pm 1,8$ olarak istatistiksel farklı bulundu ($p < 0.001$). NDH ile koroner arter hastalığı mevcudiyeti arasındaki istatistiksel anlamlılığın yanı sıra KAH yaygınlığı ile NDH arasında ciddi korelasyon saptandı. NDH'nın KAH'lığını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisine göre belirlendi. NDH cutoff değeri olarak 7,3 alındığında duyarlılık % 83,1, özgüllük ise % 86,4 bulundu. Aynı cutoff değeri için nabız dalga hızının koroner arter hastalığını saptamada pozitif prediktif değer % 89, negatif prediktif değer ise % 79,1 saptandı.

Sonuç: Koroner arter hastalığını öngörmede çeşitli noninvaziv tetkikler kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin basit olması yanında KAH'lığını tahmin etmede doğruluk oranı yüksek olması gerekmektedir. Günümüzde KAH öngörmede kullanılan tetkiklerde ciddi mesafeler katedilmiştir ancak halen hiçbir testin duyarlılığı ve özgüllüğü tüm hasta grubunu tahmin etmede yeterli değildir. Bu nedenle her zaman tanıyı öngörmede yeni destekleyici yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu açıdan bakıldığında nabız dalga hızı; poliklinik şartlarında tonometri cihazı ile maliyetsiz ölçülebilen non invaziv bir yöntem olarak önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, nabız dalga hızı

2. SUMMARY :

Introduction and objective: It was shown in several studies that arterial stiffness is a predictor of hypertension, stroke, cardiovascular events and mortality. Pulse wave velocity (PWV) , one of the parameters showing arterial stiffness, was studied in many different patient groups. Even though there are few publications about relationship between extent of coronary artery disease and pulse wave velocity, clinical studies indicate a relation between pulse wave velocity and presence of coronary artery disease. Purpose of this study is to demonstrate a relationship between pulse wave velocity and presence and extent of coronary artery disease.

Material and methods: 103 consecutive patients for whom coronary angiography planned because of symptoms and risk profiles were included in this study. 69 were male and the patients were between 33-73 years old (mean age: $55,2 \pm 8,5$). Aortic PWV's of all patients were calculated by using SphygmoCor (AtCor medical Instruments) tonometry. Coronary angiography was performed for all patients due to coronary artery disease suspicion. Coronary artery disease was diagnosed in 59 of 103 patients, 44 patients were free of the disease. Patients were subdivided into two groups as patients with coronary artery disease and patients without coronary artery disease. Gensini score showing the severity of coronary artery disease was calculated in patients with coronary artery disease.

Findings: Mean PWV of all patients was $7.0 \pm 2,6$. Mean PWV of patients with coronary artery disease was 8.6 ± 2.0 while it was $5,0 \pm 1.8$ in patients without coronary artery disease. The difference was statistically significant.($p < 0,001$) while there was a significant relationship between presence of coronary artery disease and PWV, there was a strong correlation between PWV and the extent of coronary artery disease. Sensitivity and specificity of PWV in determination of coronary artery disease were calculated by ROC curve. When the cut off value of PWV was taken as 7.3, the sensitivity was 83.1% and specificity was 86.4 %. For the same cut off value the positive predictive value of PWV in determination of coronary artery disease was 89% and negative predictive value was 79.1 % .

Results: Several non invasive techniques are being used to detect coronary artery disease. These techniques are required to be easily applicable and to have a high positive predictive values. Remarkable achievements are carried out in predicting coronary artery disease but still no tests are effective enough to predict coronary artery disease in all patients. So always there's a need for additional methods in screening and diagnosis. By this view PWV calculated by using tonometry in daily practice represents a valuable and non invasive method

Key Words: Coronary artery disease, pulse wave velocity.

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığını (KAH) ve inmeyi içeren kardiyovasküler hastalıklar, yetişkinlerde erken ölümün başlıca nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar Avrupa'da tüm ölümlerin %49'undan sorumludur(1). 65 yaşından önce meydana gelen her üç ölümden neredeyse biri kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Kardiyovasküler hastalıklar önemli düzeyde engelliliğe ve işgücü kaybına yol açar ve sağlık maliyetlerinin artmasına katkıda bulunur. Ateroskleroz, gelişimi uzun yıllar alan bir süreçtir. Klinik bulgular ortaya çıktığında, artık organ tutulumu gerçekleşmiştir. Bu aşamada uygulanacak olan tedavi, palyatif veya sekonder etkene yönelik olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkları önlemedeki amaç mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak ve böylece yaşam kalitesini koruyarak yaşam beklentisini uzatma olasılığını arttırmaktır.

Ateroskleroz gelişimindeki temel bağımsız risk faktörleri arasında yükselmiş plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDLc) , sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, ileri yaş, düşük plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDLc) ve ailede koroner arter hastalığı hikayesinin olmasıdır. Bilindiği gibi ciddi koroner arter hastalığı herhangi bir belirti ya da yakınma olmaksızın da bulunabilir. Miyokard enfarktüsü geçiren hastaların önemli bir bölümünde geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin fazla olmadığı saptanmıştır. Gizli aterosklerotik kalp hastalığının gelişmiş ülkelerdeki prevalansı oldukça yüksek olup patolojik incelemelerde koroner arter hastalığının rastlantısal bulunması tahmin edilenden çok daha fazla olduğu görülmüştür. Sessiz aterom plaklarının ve belirgin risk altındaki hastaların erken saptanması; miyokard enfarktüsü ve anjının önlenmesi için gereklidir. Ateroskleroza yol açan etkenler azaltıldığında veya erken dönemde tanı konulduğunda hasta primer tedavi ile sağlıklı yaşamını sürdürebilir. İşte bu nedenle, araştırmacılar ateroskerozun önlenmesi ve yeni erken tanı belirteçleri üzerinde çalışmaktadır.

Aortik stiffness (aort sertliği) aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtan bir parametre olup arteriyel sertleşme kardiyovasküler yaşlanmanın doğal bir süreci olarak gelişirken bazı kardiyovasküler risk faktörleri bu sürecin hızlanmasına neden olmaktadır (2,3). Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), ateroskleroz, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Aort sertliği kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkili olup KAH varlığında, aort sertliğinin arttığı ve aort sertliğinin KAH'nı öngördüğü bilinmektedir (4). KAH ile aortik stiffness arasındaki ilişki; asendan aortanın koroner arterlerden kaynaklanan vazo vazorumlarla beslenmesi ve

genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun koroner arterlerin yanı sıra aortu da etkilemesi ile açıklanabilir. KAH ciddiyeti ile aortun aterosklerozu arasında kuvvetli bir ilişki varolup aortun aterosklerozu aortik stiffness üzerinde direkt etkiye sahiptir.

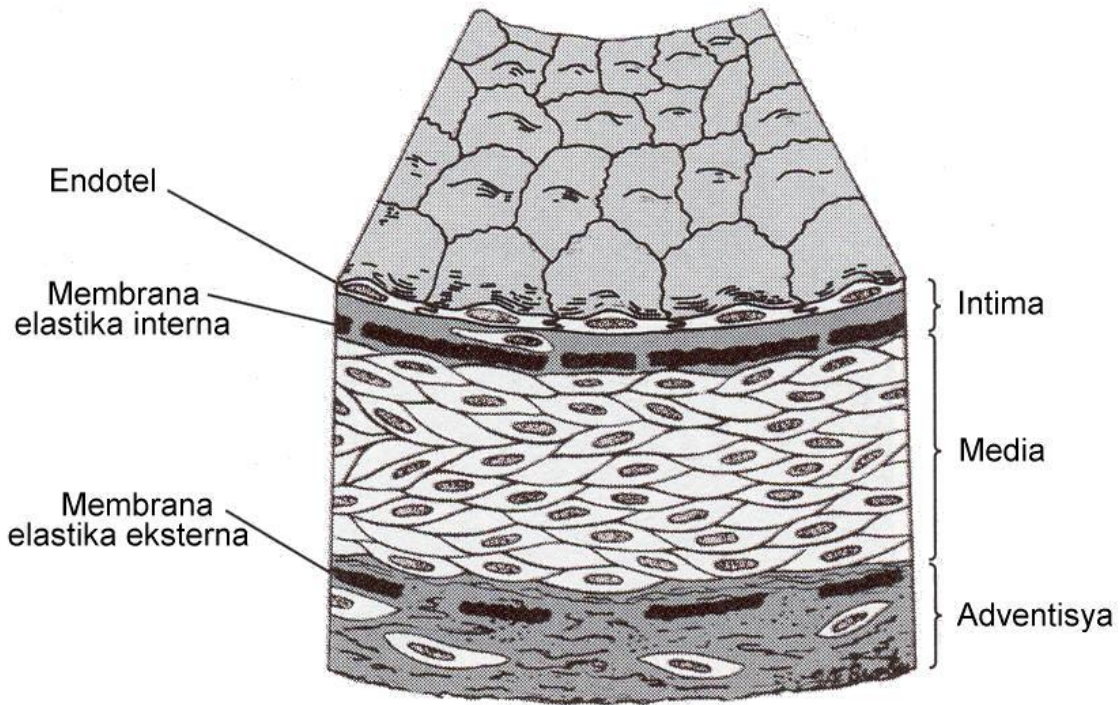
Arteriyel stiffnessın değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter temelli invaziv ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. M-Mode ekokardiyografik olarak ölçülen aortik sistol ve diastol çapları aracılığıyla, aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir. Aynı zamanda arteriyel tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi, arteriyel stiffness tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir.

Nabız dalga hızı normal sağlıklı bireylerde 3-5 m/sn dir. Nabız dalga hızı hipertansif, diyabetik, yaşlı ve son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu çalışmalarda desteklenmektedir(5,6,7). Nabız dalga hızı; KAH ve kardiyovasküler olayların bir prediktörü olsa da koroner arter hastalıklarının ciddiyeti ve yaygınlığı hakkında çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada stabil KAH olan hastalarda noninvaziv olarak tonometri cihazı ile ölçülen aortun elastik parametrelerinden nabız dalga hızı ile koroner anjiyografileri yapılan hastaların KAH yaygınlığı ve ciddiyetini gösteren Gensini skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri:

Arterler çaplarına göre büyük boy, orta boy ve küçük boy arterler olmak üzere üç tip gösterirler; ayrıca, histolojik yapılarına göre de, hakim doku elementleri bakımından, elastik tip (büyük boy arterler) ve müküler tip (orta ve küçük tip arterler) olarak iki gruba ayrılır.(8) Kapiller damarlar ve venüller dışındaki bütün kan damarları histolojik olarak tunika intima (iç tabaka), tunika media (orta tabaka) ve tunika adventisya (dış tabaka) olmak üzere üç tabakadan oluşur.



Şekil 1: Tipik bir damarın duvar yapısı (Ross R, Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976; 295:369)

Büyük tip arterler (elastik arterler, iletici arterler): Aorta, arteria pulmonalis, arteria carotis communis, arteria subclavia ve arteria iliaca communis bu gruba girer. Bu arterlerin duvarları çaplarına göre daha incedir. Media tabakasındaki elastik fibriller fazla olduğu için canlı dokuda sarı renkte görülürler. Kalbin yakınındaki büyük iletici damarların sistol sırasında duvarlarındaki elastik fibrilleri uzar, diastolde ise bu fibriller geri çekilerek kan basıncını korurlar. Böylece elastik arterler, kalp vurumları aralıklı olmasına rağmen akımın devamlılığını sağlayan yardımcı bir pompa olarak görev yaparlar.

Orta tip arterler (müsküler arterler, dağıtıcı arterler): Koroner arter, arteria brakialis, arteria femoralis, arteria radialis ve dalları bu grupta yer alır. Arteriyel sistemdeki damarların çoğu orta tip arterdir.

Koroner arterdeki histolojik katlar;

Tunika intima: Lümene bakan yüzünü tek sıra endotel hücre dizisi oluşturur. Endotel altında ince bir subendotelyal tabaka bulunur. Media tabakasına yakın dış kısımda damar enine kesitlerinde kıvrıntılı bir yapı olarak membrana elastika interna belirgin şekilde görülür. Endotel, damarsal yapıların iç yüzeyini döşeyen, kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyunca travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilecek, içte ekstrasellüler matrikse gömülü tek sıralı hücre tabakasıdır. İntimanın iç yüzeyini döşer ve metabolik olarak aktiftir. Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalarında önemli görevlere sahip olup yüzeyinde bulunan heparan sülfat sayesinde antitrombin III'ün trombin'e bağlanarak, onu inaktif hale getirmesini sağlar. Ayrıca endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin, trombin'e bağlanarak protein S ve C'yi aktive ederek, antitrombotik özellikler gösterir. Trombüs oluşmaya başladığında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmaları açığa çıkartırlar. Bu durumda doku plazminojen aktivatörlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmine aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tanımlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamlılığını sağlar. Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstrasellüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur. Bu matriks damar düz kasları tarafından üretilir.

Tunika media: Bu tabakanın kalınlığı düz kas hücrelerinin dairesel şekilde oluşturduğu 3-4 tabakadan 40 tabakaya kadar değişmektedir. Düz kas hücreleri arasında bu hücreler tarafından sentez ve salgılanan kollajen ve elastik fibriller görülür. Media tabakasının iç 1/3 bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasa vasorumlar tarafından beslenmektedir.

Tunika adventisya: Müsküler arterlerde adventisya tabakası tunika media kadar ya da daha kalın olabilir. Uzunlamasına düzenlenmiş elastik fibriller ve daha az miktarda da kollajen fibriller içerir. Müsküler arterlerin duvarındaki elastik fibrillerin çoğu adventisyada bulunur. Media tabakasına yakın iç kısımda sınırları belirgin olmaksızın çevre bağ dokusu ile devam eden membrana elastika eksterna gözlenir. Adventisyada ayrıca vazomotor sinirlerden oluşan bir sinir ağı ve lenfatik damarlar da yer alır.

4.2. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığının %99 nedeni aterosklerotik süreç sonucu tıkanmasıdır. Ayrıca koroner arter hastalığının sık olmasada aterosklerotik olmayan nedenleride vardır. Bunlardan bazıları konjenital anomaliler, emboli (tümör, vejetasyon vb.), travma, spazm, disseksiyon, koroner arterleri de tutabilen arteritler, metabolik hastalıklar, hiperkoagülabiliteye neden olan hastalıklar (polisitemi, trombositoz vb.) ve madde bağımlılığıdır.

Koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce endotel disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. Epikardiyal koroner arterlerdeki aterosklerozun karışık olmasında endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu sonrası enflamasyon, lipid birikimi, fibröz hiperplazi ve sonuçta aterosklerotik plak meydana gelir.

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde en fazla mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıkların başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların önemli bir kısmını oluşturan koroner arter hastalığı tüm yaş gruplarında önemli bir morbidite nedeni olup tüm dünyada yaşlı nüfusun artışı ile birlikte KAH prevalansı artmaktadır. KAH hastalığının önlenmesi, tanısı, tedavisi bu nedenle önemli bir halk sağlığı problemidir.

4.2.1. Epidemiyoloji:

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 2002 yılında yaklaşık olarak 17 milyon kişi kalp damar hastalıklarından ölmüştür ve bu ölümlerin 7.2 milyonu koroner arter hastalığından olmuştur (9). Koroner arter hastalığının tüm ölümler içindeki oranı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Koroner arter hastalığına bağlı ölümler 2001 yılında dünyadaki tüm ölümlerin %29,3'ünü oluşturmuştur. Gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin yarıya yakını, gelişmekte olan ülkelerde ise dörtte biri KAH'na bağlıdır. KAH'na bağlı ölümlerdeki bu oransal artışın devam ederek 2020 yılına kadar %36.3'e çıkacağı öngörülmektedir (10). Pekçok gelişmekte olan ülke, epidemiyolojik dönüşüm adı verilen ölüm nedenlerinin enfeksiyöz nedenlerden kronik hastalıklara dönüştüğü süreci yaşamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde malnutrisyon ve bulaşıcı hastalıkların azaltılması sonucu nüfus yaşlanmakta ve sigara içmede gözlenen belirgin artışa bağlı olarak KAH ve diğer kronik hastalıklar artmaktadır (11).

Koroner ateroskleroz, iskemik Kalp Hastalığına yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombüs eklendiğinde, iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan miyokard enfarktüsü gelişir ki, bu durum tek başına ABD'deki ölümlerin % 20-25'inden sorumludur(12). KAH açısından genelde gelir düzeyi yüksek, endüstrileşmiş Kuzey Amerika, Kuzey ve Orta Avrupa ülkeleri, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ülkeler ilk sıraları paylaşıırken, Yunanistan, Yugoslavya, İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde KAH sıklığı ilk grubun 1/3'ü kadardır. Japonya gibi Asya ülkelerinde ise KAH sıklığı çok düşüktür (13)

Koroner mortalite açısından Türkiye Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya'dan sonra ikinci sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır (14). Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir.

Türkiye'de 20 yaş üzeri popülasyonda 1990'da yapılan çalışmada, KAH sıklığı erkeklerde %4.1, kadınlarda %3.5 olarak bildirilmektedir (15). Aynı araştırma grubunun 5 yıllık izlemi sonucunda KAH'na bağlı yıllık ölüm hızı erkeklerde binde 4.3, kadınlarda ise binde 4.0 olarak saptanmıştır. TEKHARF çalışması 2007/08 tarama sonuçlarına göre KAH varlığı halkımızda 1990 yılından beri yılda %6.4 hızında diğer bir ifadeyle yılda 200 bin kişi arttığını göstermektedir. Bu dönemde 35 yaş ve üzerindeki nüfus yılda %3.3 hızıyla yükseldiğine göre, KAH; nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız hayat tarzımıza bağlı değişiklikler sonucu yılda ortalama %3 artmaktadır. Genel mortalite nedenleri açısından KAH %40'lık bir pay ile başı çekmekte, onu kanser %22'lik ve de serebrovasküler neden %10'luk oranla izlemekteydi (16).

4.2.2. Risk Faktörleri :

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. KAH risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiş ve daha sonra birçok araştırmada doğrulanmıştır. Koroner arter hastalığının patofizyolojisinde her ne kadar primer etken dislipidemi olsa da diğer risk faktörlerinde önemli rolleri vardır. Uzun süredir bilinen risk faktörleri arasında: yaş, erkek cinsiyet ve aile öyküsünün olması gibi modifiye edilemeyen risk faktörleri vardır. Temel modifiye edilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus, obezite, fiziksel inaktivite, aterojenik diyet, trombojenik/ hemostatik durumdur.

a.Yaş ve Cinsiyet:

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir.(17) Aterosklerozun erken lezyonlarının başlangıcı çocukluk çağında başlamasına rağmen koroner kalp hastalığının aşikar olarak ortaya çıkması ve bu nedenle ölüm ileri yaşlarda olur ve risk her dekada artar. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopozal dönemde kadında KAH riski erkeğe göre 1/7 iken, oran gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir.

b.Hipertansiyon:

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner arter hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (18). Sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık ve diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artış koroner kalp hastalığına ve inmeye bağlı mortalite oranını iki kat arttırmaktadır. Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel sertliğin (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (19).

c.Diabetes Mellitus:

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olup erkek ve kadında riski, sırası ile iki ile dört kat artırır (20, 21).Ulusal Kolesterol Eğitim Programı raporunda DM bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmekte ve bu şekilde en yüksek risk kategorisine girmektedir.Miyokard enfarktüsü hikayesi olmayan tip 2 DM hastalarındaki MI riskinin %20,mortalite riskinin %15 saptanması ve bu risk oranının diyabeti olmayan MI öyküsü olan hastalarla benzer olması nedeni ile bu sonuca varılmıştır(22). Tip 2 diyabeti olan bir hasta miyokard enfarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür (23,24). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid, artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör

inhibitörü-1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (17). Ayrıca insülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (25,26). Tip 2 DM ile ortaya çıkan riskin önemli bir kısmı, yükselmiş küçük yoğun-LDL (“small dense LDL”, sdLDL), düşmüş HDL ve yükselmiş trigliserid düzeylerinden oluşan karakteristik lipid triad profili ile ilgili olabilir. Hastalar tip 2 DM tanısı konulduğunda çoğunda ilerlemiş ateroskleroz gelişmiş olmaktadır. Tip 2 DM olan kadınlarda erkeklere göre kardiyovasküler risk daha fazla olup bu kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (27).

d. Dislipidemi:

Dislipidemi; en önde gelen ölüm nedeni olan KAH için en önemli modifiye edilebilir risk faktörüdür. Aterosklerotik vasküler hastalık riskinin plazma kolesterol düzeyleri ile doğrudan bağlantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Lipoproteinler, lipid ve protein içeren yüksek molekül ağırlıklı kompleks partiküllerdir. Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir (28). LDL lipoproteinlerin heterojen bir koleksiyonudur ve farklı boyut ve yoğunlukta olan en az 15 farklı alt tipi vardır. Ama tüm LDL partikülleri aynı aterosklerotik potansiyele sahip değildir. LDL üç sınıfa ayrılabilir: büyük hafif LDL, orta LDL, küçük yoğun LDL. LDL ‘nin boyutu aterosklerotik risk ile ters orantılıdır. LDL, akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Antiaterojenik özellikteki HDL-C ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder. Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (29). Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (30). Serum total kolesterol (TC) düzeyi arttıkça, KAH riskinin arttığı kabul edilmektedir. LDL-C düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir(31). KAH olan ve çoklu risk faktörleri eşlik eden çok yüksek riskli hastalarda LDL-C düzeyinin 70 mg/dl altında olması hedeflenir (32). Ancak, klinik çalışmalarda, LDL-C düzeyi arzu edilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL-C düşüklüğünün de, KAH riski oluşturduğu belirtilmektedir (33,34,35). “Framingham Çalışması” bulgularına göre, TC < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60

mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir (36). Amerika’da KAH olanların %40’ında, Türkiye’de daha da geniş oranda, LDL normal, HDL’nin düşük olduğu yayınlanmıştır (37). Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar hipertrigliserideminin çeşitli aterojenik faktörler ile güçlü bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu faktörler arasında aterojenik dislipidemi (artmış serum trigliseridleri, küçük yoğun LDL partikülleri ve düşük HDL kolesterol’den oluşan lipid triadı) ve metabolik sendrom sayılabilir. Bu nedenle, hipertrigliseridemili hastaların tedavisine klinik yaklaşım geniş tabanlı bir stratejiyi gerektirir; yani böyle bir yaklaşım, aterojenik trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin azaltılması, lipid triadının düzeltilmesi, ve metabolik sendromun uygun biçimde modifiye edilmesini kapsamalıdır (38).

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

Tablo 1. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (“National Cholesterol Education Programme”, NCEP), Erişkin Tedavi Paneli (“Adult Treatment Panel”, ATP) III rehberine göre serumda lipid düzeylerinin sınıflandırılması

e. Aile Öyküsü :

35 yaşın üzerinde vaka kontrollü çalışmalarda, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (39). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (40, 41). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (42,43).

f. Sigara :

Koroner arter hastalığının önlenmesi açısından düşünüldüğünde sigara kullanımının bırakılması diğer tüm modifiye edilebilir risk faktörlerinden daha fazla bir risk azalması sağlamaktadır. Günde 20 veya daha fazla sigara kullanımı riski 2-3 kat arttırır ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda riskte sinerjistik bir artış görülür. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (44). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (34). Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (45). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (46). Miyokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır (47).

Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (48,49). On sekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (50).

Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (51). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (51,52). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini arttırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış plazma fibrinojen seviyeleri, artmış trombosit agregasyonu ve azalmış NO ile birlikte (53).

g. Obezite ve Fiziksel İnaktivite:

Obezite dünya çapında bir epidemidir ve prevalansı düzenli bir şekilde artmaktadır. Kilonun fazla olması artmış mortalite ve kardiyovasküler risk ile bağlantılıdır. Vücuttaki fazla yağın kardiyovasküler sistemi etkileme mekanizmaları sadece dislipidemi, hipertansiyon, obstruktif uyku apnesi veya insülin direnci gibi risk faktörleri aracılığı ile değil; ayrıca vücutta artmış

inflamatuvar durum ve miyokard hücreleri üzerinde lipotoksik etki yaratan yüksek serbest yağ asiti turnoverı ile oluşturur. Amerika Kalp Derneği obeziteyi bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Ancak obezitenin akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda teşhisi ve tedavisi konusunda gereken önemin verilmediği bildirilmektedir.

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (54). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (55). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır (56). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (57), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (58), insüline duyarlık artmakta (59), kan basıncı düşmekte (60,61), endotele bağlı vazodilatasyon (62) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (63).

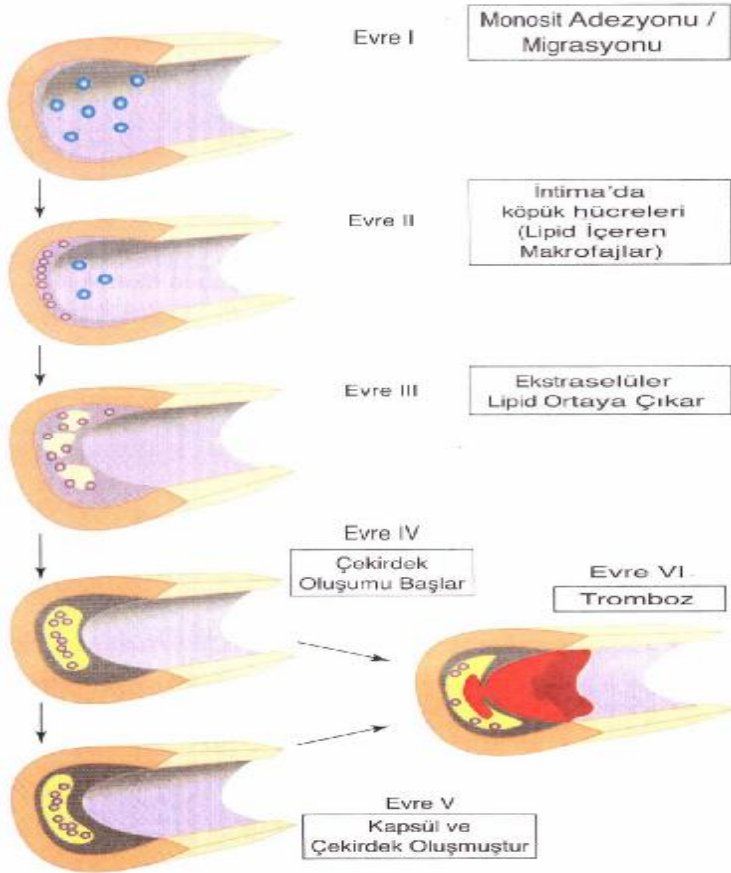
4.2.3. Yeni Risk Faktörleri:

Koroner arter hastalığının etiyojisini ortaya koymada klasik majör risk faktörleri bazı hastalarda yeterli olmamaktadır. Bu nedenle yeni risk belirteçlerinin saptanması, yeni önleyici ve terapötik yaklaşımlara gerek duyulmaktadır. Yapılan araştırmalarda yeni risk faktörleri olarak high-sensitive C-reactive protein(hsCRP), fibrinojen, homosistein, lipoprotein (a), küçük LDL partikül boyutu; potansiyel risk faktörleri olarak lipoprotein bağlantılı fosfolipaz A2, hamilelik ile bağlantılı plazma fosfataz, asimetric dimetil-arjinin, B tip natriüretik peptit, miyeloperoksidaz, oksidatif stres ölçümleri ve aday gen polimorfizmleri belirtilmiştir. Günümüzde yeni veya potansiyel risk belirteçlerinin birçoğu klinisyenlerin ulaşabildiği tetkikler haline gelmiştir. Ancak hala bu risk belirteçlerine yönelik tedavi yaklaşımının kardiyovasküler olayları azalttığını gösterecek büyük epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2.4. Ateroskleroz:

Aterosklerotik damar hastalığı ve komplikasyonları kardiyovasküler hastalıkların en önemli bölümünü oluşturur. Aterosklerozun karışık mekanizmalarını açıklamak için dislipidemi, hiperkoagulopati, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve infeksiyonun ön planda rol aldığı değişik teoriler bildirilmiştir(64). Ateroskleroz multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir

hastalık olarak tanımlanmaktadır.(64) İnflamasyon hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisinin yanında plak yırtılmasında ve trombüs oluşmasında da önemli rol oynar.(65,66) Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır.(67,68) Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında başlayan ve klinik sorunların daha çok orta ve geç yaşlarda ortaya çıktığı progresif bir hastalıktır. Ateroskleroz; intimal düz kas hücre proliferasyonu, monositin oluşan makrofaj ve T lenfositlerinin infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol veya kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir.(Şekil 2)(69,70,71,72) Bu komponentler çoğunlukla intimayı etkilemektedirler ancak media ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenebilmektedir(73).Yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklar koroner damarlarda darlıklara neden olarak veya plakların yırtılması sonucu akut koroner sendromlara yol açarak kendisini göstermektedir.Bu nedenle aterosklerozun erken tespit edilip tedavi uygulanması halinde, durdurulabilmesi hatta geriletilebilmesi önem kazanmaktadır.



Şekil 2: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri.

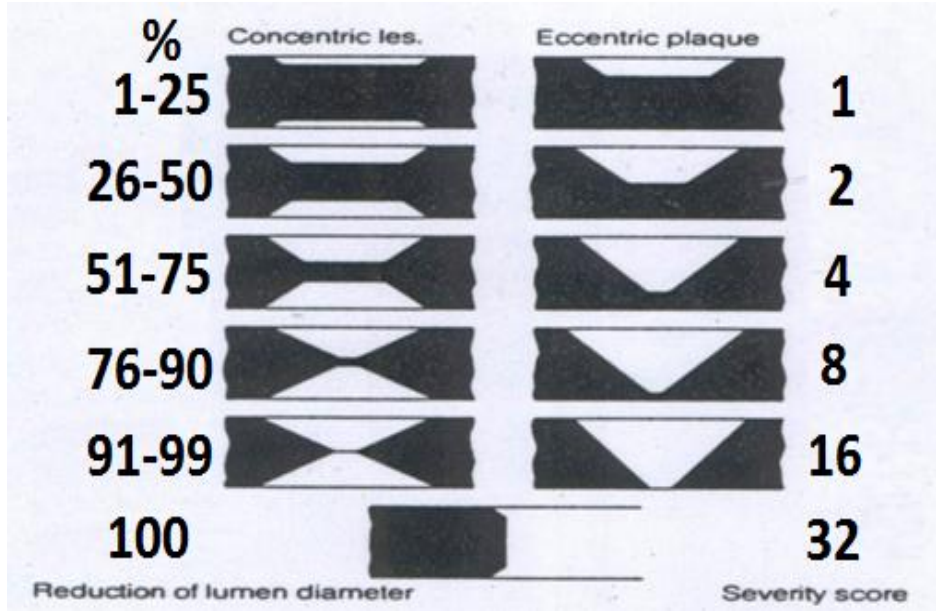
4.2.5. Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Değerlendirilmesi :

Koroner arter hastalığının yaygınlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde yapılan çalışmalarda çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır.

Koroner anjiyo skorlamaları

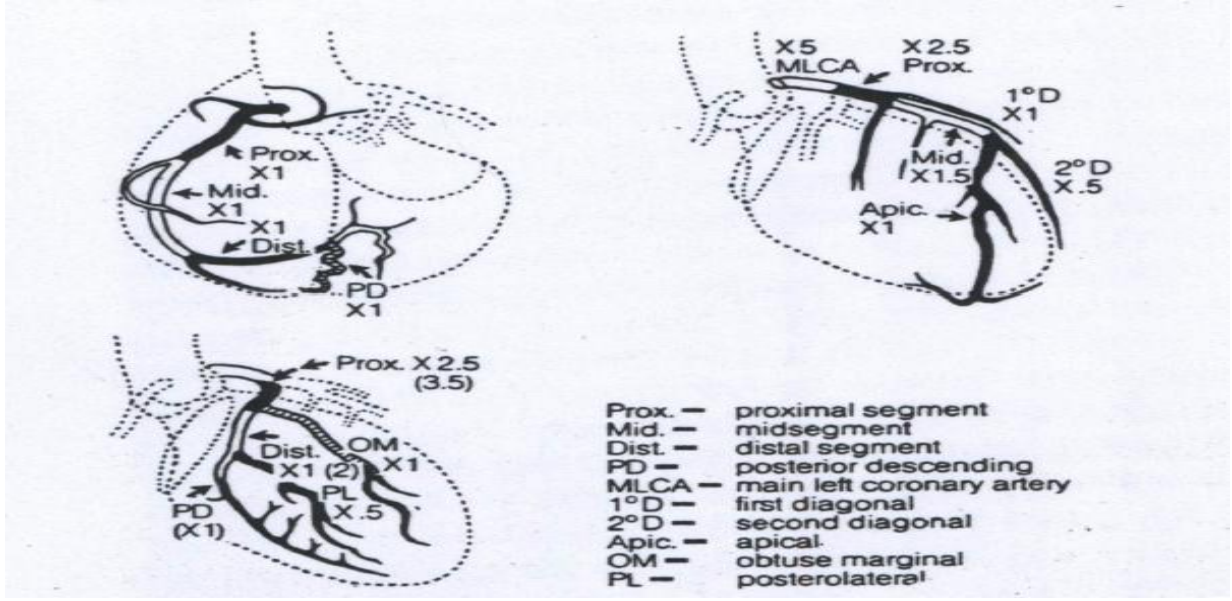
1-Damar skorlaması: Anlamli darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

2-Stenoz skorlaması: Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (74,75). Anjiyografik stenoz derecesine göre; %1-25 arası darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 3).



Şekil 3. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve karşılığı olan skorlar

Daha sonra hesaplanan skorlar koroner arterlerin her bir segmenti için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanarak Gensini skoru hesaplanır.(Şekil 4).



Şekil 4: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.

Bir örnek vererek Gensini skorunu hesaplayacak olursak;



Resim 1



Resim 2

Koroner anjiyografisinde sol ön inen arter (LAD) mid %95 ve sağ koroner arter (RCA) distal %99 darlık saptanan hastanın Gensini skoru:

LAD için $16 \times 1.5 = 24$, RCA için $16 \times 1 = 16$ ve toplam Gensini skoru $24 + 16 = 40$ olarak hesaplanmış olur.

3-Yaygınlık skorlaması: 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç herbir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır (76). Sol ana koroner damar: 5, LAD:20, ana diagonal:10, ilk septal perforator:5, sol sirkumflex, obtus marginalis ve posterolateral dal:10, sağ koroner:20, PDA:10, eğer ana lateral duvar dalı büyük bir obtus marginalis veya intermediate ise çarpım faktörü olarak 20 kullanılır. Eğer bir damar tıkalı ise ve distal yatak görülemiyor ise görülemeyen kısmın ortalama skoru verilir. Her damar için skorlar toplanarak (azami 100) sonuç değeri elde edilir.

4.3. Arteriyel Stiffness:

Arteriyel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap (yada alan) değişikliği yani arteriyel duvarların genişleyebilirliğidir. Stiffness (sertlik) ise; damar duvarında elastik doku kaybindan kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimler olup kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite' dir. Arteriyel stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

Kan damarlarının duvar bileşenleri; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar iç basıncı ve otheregülatuar mekanizmalar arteriyel kompliyansı oluşturmaktadır (77). Damar duvar bileşenlerinin oluşturduğu kompliyansın damar çapı ve transmural basınçla ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır. Damarların biçimi ve damar duvar bileşenleri ile kan volümü ve damar iç basıncı arasındaki doğrusal olmayan ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkide damar duvar bileşenlerinin fiziksel özelliği belirleyicidir. Damarların kompliyansındaki değişiklikler sistolik kan basıncı ve kardiyak debi üzerinde önemli etkilere neden olabilmektedir. Sol ventrikül (SV) sistolü sırasında atılan stroke volüm basınç oluşturmaktadır. Buna karşı arteriyel sistemde genişleme meydana gelir. Arterlerdeki depo volümü de (diyastol sonunda arterde kalan kan miktarı) arteriyel kompliyansa bağlıdır. Sistol sırasındaki aorta ve büyük arterlerde fazla miktarlarda volüm depolanabilir. Bu da arterlerdeki kompliyansa bağlıdır. Bu yüzden proksimal aorta ve majör dalları arteriyel sirkülasyon kompliyansı üzerine en çok paya sahiptir.(78) Azalan arteriyel kompliyans kan damarlarının mekanik olaylara tavır değişikliğine neden olur. Bu da sol ventrikül, büyük arter, küçük arter ve arteriyollerin yeniden şekillenmesi ve büyümesini etkiler.(79)

Arteriyel stiffness; sigara, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelmektedir.(80–81). Artmış aortik stiffness veya azalmış kompliyans; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (82,83). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteriyel stiffness; KAH (83), serebrovasküler (84) ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir (85). Arteriyel stiffness aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucunda arteriyel sertlik artmaktadır.(86). Artmış arteriyel sertlik sistolik kan basıncı ve nabız basıncında artışa,diyastolik kan basıncında ise düşüğe neden olmaktadır.

Arteriyel stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, renal yetmezlik, stroke ve demans gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (81,87).

4.3.1.Arteriyel stiffness'ın İlişkili Olduğu Durumlar :

1.Yaş :

Vasküler sistemde yaş ile ilişkili bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu da kardiyovasküler hastalık gelişmesinde rol oynar. Bizim için majör problem yaşın kardiyovasküler sistemdeki etkilerinin hastalığa bağlı değişikliklerle karışabilmesidir. Yaşın, sol ventrikül önyüğü ve kan basıncındaki etkileri adaptasyonda kritik rol oynar. Bu değişiklikler kan akımındaki değişikliklere(88) , ateroskleroza (89), mikrovasküler bozukluklara katkıda bulunur. Arteriyel sistemin yapısında yaşa bağımlı değişiklikler yapısal ve fonksiyonel özellikler içerir.Yaşın etkileri arteriyel intımayı içersede göze çarpan en önemli değişiklik mediadadır. Kollajen içeriği artar ve elastin bozulur. Yaş artmasıyla elastik lifler kaybolur, incelme ve kırılmalar gözlenir. Yaşlanmayla birlikte artmış elastaz aktivitesi hem elastinin parçalanmasına hem de içeriğinde bir azalmaya katkıda bulunur. Dejenere olan mediada kalsiyum depolanır. Santral damarlarda periferik damarlara göre arteriyel stiffness artar.Leorayd ve Taylor'ın çalışmalarında (90) insan damar duvarının viskoelastik özelliği yaşla değişmektedir. Beta-adrenerjik medyatörlerin yaşla birlikte azalması vasküler tonus, vasodilatör kapasite ve damar kompliyansındaki değişikliklere katkıda bulunabilmektedir (91). Arter intımasındaki endotelden salgılanan dilatatör faktörlerin yaşa bağımlı azalması düz kas tonusunun azalmasına katkıda bulunabilir. Vasküler stiffness'ın artması, kompliyansın azalması yaşlı popülasyonda sol ventrikül kitlesinin artması ile sonuçlanır. Otopsi ve EKO ile yapılan

kardiyak morfoloji çalışmalarında ilerleyen yaşla çeşitli derecelerde miyokardiyal hipertrofi gösterilmiştir. Adaptif sol ventrikül hipertrofisi de kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur.(92)

2. Ateroskleroz:

Arteriyel kompliyanstaki değişiklikler aterosklerozla birlikte dökümente edilmiştir. Farror ve arkadaşlarının maymunlarda yaptığı çalışmada aterosklerozun gelişmesiyle nabız dalga hızı ile saptanan aortik distensibilitenin hasarlandığı gösterilmiş, aterosklerozun gerilemesiyle aortik distensibilite düzelmiştir.(93) Karşıt olarak insan aortasında yapılan in vitro çalışmada aterom içeren ve içermeyen örneklerde farklılık gösterilememiştir. Benzer olarak aterosklerozun yüksek ve düşük olduğu popülasyonda yapılan çalışmada nabız dalga hızında her iki grup arasında fark gösterilememiştir. (94) Daha yeni çalışmalarda ultrason teknikleri kullanılarak plak bulunan koroner arterlerin fiziksel karakteristiklerindeki değişikliklerle duvar distensibilitesi (belli bir basınç artışına karşılık gelen göreceli çap yada alan değişikliği) azalmıştır. Buda plağın büyüklüğü, intrinsik karakteristikleri ve tavrıyla ilişkili görülmüştür.(95) Bazı otoriteler şu hipotezi öne sürmektedirler; aortanın aterosklerotik hastalığı stiffness'ı arttırmakta, buna aortik nabız dalga hızı artması eşlik etmektedir. Bu da subklinik ateroskleroz için marker olarak kullanılabilir.

3.Hipertansiyon:

Hayvan ve insan otopsilerinde kronik hipertansiyon ile arter duvar kalınlaşması ve sol ventrikül hipertrofisi gösterilmiştir. Hipertansiyonda vasküler rezistansın artması damar yapısının değişmesi ile açıklanabilir. Media tabakasının kalınlığı artmakta ve lümen çapı azalmaktadır. Bundan sorumlu olan ise büyümeden daha çok yeniden şekillenme gelişmesidir. Esansiyel hipertansiyon olan hastalarda antihipertansif tedavi damar yapısını seyrek olarak normalleştirir. Damar duvar kalınlığının artması sonucu arteriyel kompliyans azalır, stiffness artar ve bu da nabız basıncını arttırır. Sistemik rezistans veya ortalama arteriyel basınca etki etmeksizin diyastolik kan basıncında azalma ve sistolik kan basıncında artma olmaktadır. Hipertansiyon sırasında arter düz kas hücre fenotipinde değişiklikler ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler mekanik ve kimyasal stimuluslar sonucu olmaktadır. Fenotipteki bu değişiklik immatüriteye doğru olup buda düz kas hücre kontraktıl özelliğinin kaybıyla ilişkilidir. Bu olayı ilginç olarak diüretik tedavi verilmesinin önlediği bu etkininde kan basıncı ve vasküler medial hipertrofidan bağımsız olduğu rapor edilmiştir (96). Sonuç olarak; hipertansiyon

damar ve kalp yapısını etkilemektedir ,sol ventrikül hipertrofisinde gelecekteki kardiyovasküler olayların bağımsız belirleyicisidir.

4.Diabetes Mellitus:

Diyabet ile arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucunda bu kişilerde artmış mortalite ve morbidite gözlenmiştir.(97) Diyabetik hastalarda patogeneizde aterosklerotik neden sorumlu tutulmuştur. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatöz hastalık gözlenmiştir.(98) Diyabet damar yatağında birtakım değişiklikler oluşturur. Bunu da hastaların arter duvarında konsantrik hiyalin kalınlaşması, bazal membran kalınlaşması ve doku proteinlerinin yıkımını içeren değişiklikler oluşturarak yapar. Bu değişiklikler arteriyel kompliyans ve stiffness'ı değiştirmektedir. Diyabetiklerde yapılan çalışmalarda rapor edilen arter segmentinin stiffness'ının arttığıdır. Monier ve arkadaşları (99) insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre stiffnessta artma bulmuşlardır. ARIC çalışmasında Tip 2 diyabetik hastalarda glikoz seviyesi ile karotis arterin artan stifness değeri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (100).

5.Cinsiyet :

Sağlıklı bir kadında arteriyel sertlik menapoza kadar erkeklerinkinden düşük olma eğilimindedir ancak postmenapozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki fark azalmaktadır(101,102). Rajkumar ve arkadaşları östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını nitrik oksit mediatörlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir (103). Ayrıca akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve koroner arter hastalıklı ya da hastaliksız postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımalarını düşürmektedir. Kadınlar ve erkekler sadece hormonlar açısından farklı değildirlere. Ayrıca ortalama kadının boyu erkeğin boyundan daha kısadır. London ve arkadaşları, kadınların elektif arteriyel sisteminin daha kısa olmasından dolayı, artış indeksinin daha büyük olduğu bildirilmiştir. Premenopozal kadınlarda bu zararlı etkiler, östrojenin yararlı etkileriyle telafi edilmektedir(103).

6.Boy :

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

olduğunu göstermiştir (104).

7.Hormonal Durum :

Östrojen; premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile hormon replasmanı alan ve almayan postmenopozal kadınların elastik arter özelliklerindeki farklarla ilgili belirleyicidir. Postmenopozal dönemde arteriyel sertlik artmaktadır (105).

8.Genetik Faktörler:

Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan proteini kodlayan polimorfik genler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek riskli hastaları belirleyebilir. Benetos ve arkadaşları renin- anjiotensin- aldosteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolünü değerlendirmiştir (106). Gen analizinde arteriyel stiffness'ın ölçülmesi için çift bölge tanımlanmıştır. Örneğin; değişik vasküler stiffness modelleri IGF-1, fibrillin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör, anjiyotensin tip 1 reseptör ya da anjiyotensin-dönüştürücü enzim polimorfik genleri ile ilişkilidir . Ancak, bu çalışmalar görece küçük çalışma grupları nedeniyle gerçek popülasyona genellenemez.

9.Beslenme :

Dark ve arkadaşları yeni göçmenlerle, 10 yıldır batı tarzında yaşayan Çinli göçmenleri karşılaştırarak yaşa bağlı aortik sertliğin artışında genel diyetin etkisini araştırmışlardır. Yaş baz olarak alındığında 10 yıldır batı tarzında yaşayan göçmenlerde yüksek arteriyel sertlik tespit etmiştir(107). Hamazaki ve arkadaşları Japonya'da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanları karşılaştırdıklarında, yüksek balık tüketenlerde aortik sertliğin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Balık yağının hücresel büyüme faktörlerini ve monosit migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirmiştir(108).

10.Sigara :

Sigaranın arteriyel sertlik üzerindeki akut etkileri, düzenli sigara kullananlar üzerinde Kool ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır(109). Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir. Akut sigara içiminin aort genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı Stefanadias ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (110).

11.Egzersiz :

Vaitkevics ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arteriyel sertlik parametrelerinin fiziksel aktiviteyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur (111). Monolon egzersiz testinde ölçülen maksimum oksijen tüketimiyle aortik nabız dalga hızı ile artış indeksi ters orantılı olarak değişmektedir.

12.Serebrovasküler Hastalıklar :

İnme öyküsü olan popülasyonda artmış aortik sertlik olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (112).

13.Renal Yetmezlik:

Yaşla ve basınçla eşleştirilen normal kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgası daha fazla yükselmiştir. Arteriyel duvar sertliği femoral ve brakiyal arterlere göre aortada daha belirgindir(113). Son dönem böbrek hastalarında mortalite oranları Blacher tarafından analiz edildiğinde bütün sebepler içinde ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalitede aortik sertliğin güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (114).

14.Marfan Sendromu :

Yaşa bağlı aortik sertlik artışının Marfan sendromlu olgularda sağlıklı kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu görülmüştür (115).

15.Growth Hormon Eksikliği:

Growth hormon eksikliği olan semptomsuz yetişkinler büyük ihtimalle artmış intima media kalınlığına bağlı olarak yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az distensibiliteye sahip olduğu bildirilmiştir (116).

4.3.2. Arteriyel Stiffness İndeksleri:

Arteriyel stiffnessın değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter temelli invaziv ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümü ile aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir. Aynı zamanda arteriyel tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi, arteriyel stiffness tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir. Arteriyel kompliyansı

ve stiffnessı indirekt olarak ölçmede en sık nabız dalga hızı kullanılmıştır (117,118) Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (119).

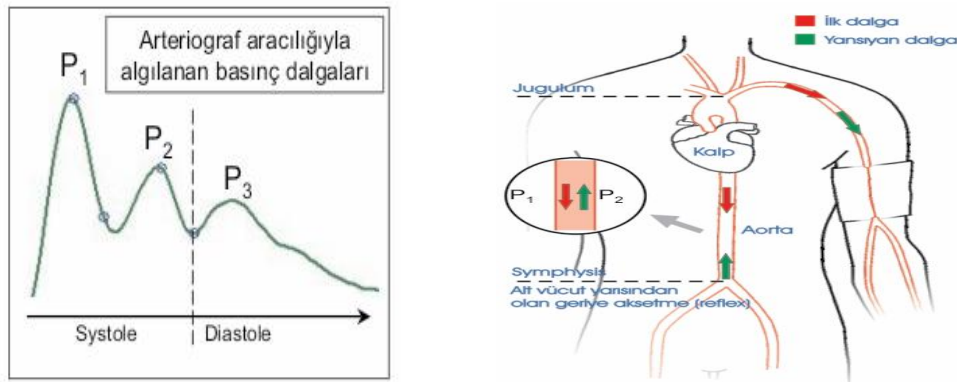
Parametre	Tanım	Formülü
Nabız Dalga Hızı (m/sn)	Arteriyel segment boyunca yayılan nabızın hızı	Uzaklık farkı/zaman farkı
Aortik strain (%)	Sistol ve diastoldeki aortik çap değişimi	(sistolik aort çapı-diyastolik aort çapı) x100 / diyastolik çap
Arteriyel Distensibilite (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	Basınç artışındaki rölatif çap değişimi	2 x (aortik strain) / (sistolik P-diyastolik P)
Arteriyel Kompliyans (cm/mmHg)	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi	(sistolik aort çapı-diyastolik aort çapı)/ (sistolik P-diyastolik P)
Elastik modulus (mmHg)	Bazal çapın %100 artması için gereken basınç	[(sistolik P-diyastolik P) x diyastolik çap]/(sistolik aort çapı-diyastolik aort çapı)
Augmentasyon indexi (%)	Periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı	(P2-P1 / Nabız Basıncı) x 100

Tablo 2. Arteriyel stiffnessı değerlendirmek için kullanılan parametreler (120)

Aortik strain,arteriyel distensibilite, ve arteriyel kompliyansın düşük olması ; augmentasyon indeksi , elastik modulus ve nabız dalgasının yüksek olması aortik stiffness artışı lehine bulgudur.

4.3.3. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity) :

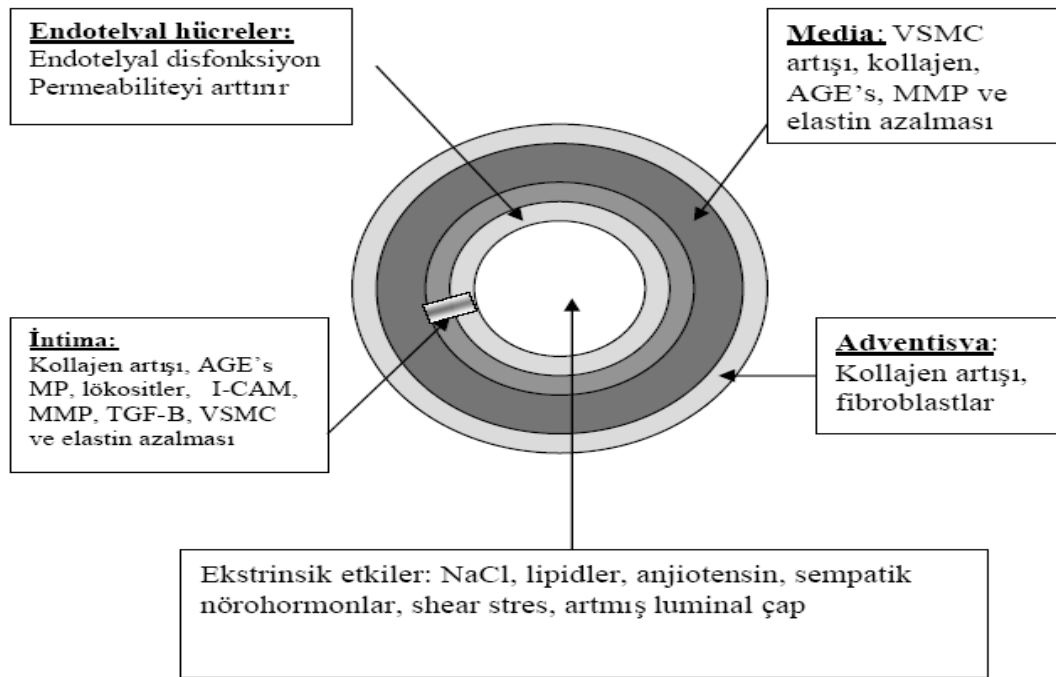
Arteriyel nabız kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım arteriyel dolaşım boyunca pulsasyonlara neden olur. Bu pulsasyonların çoğu nabız olarak düşünülür, fakat sıklıkla klinisyenler nabızını sadece büyük arterlerde palpe edilebilen arteriyel basınç olarak algırlar. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontur açısından değişiklikler olmaktadır. Noninvaziv basınç transdüserinin avantajı nabız dalgasının farklı arter bölgelerinde kaydedilebilmesidir.(121)Arteriyel sistemin özellikleri ve ventriküler kontraksiyonlara bağımlı olan arteriyel pulsasyonun anlaşılması ile arteriyel hemodinamiklerin ve dalga taşınma modelinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece santral ve periferik arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenmiş olup nabız basıncının iki veya üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıktığı anlaşılmıştır.(122)Birinci dalga kalpten perifere taşınan dalga,ikinci dalga periferden gelen dalganın yansıması ve üçüncü dalga kalbe yansıyan dalgadır. (Şekil 5) Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arteriyel sertliğe bağlı olup yansıyan dalga ise arteriyel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir.Genç sağlıklı erişkinlerde arterler daha çok esnektir;bu nedenle dalganın taşınma hızı düşüktür,yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir.Yaşlı insanlarda arterlerin esnekliği azalmış ,nabız dalga hızı yükselmiş ve yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülür hale gelir.Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aort sertliğinin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmaktadır.Böylece sistemik arterlerde basınç ve akım dalgasının amplitüd ve konturu arteriyel hemodinamiklerin,sertliğin ve dalga yansımasının temelini dayanarak açıklanabilir. Arteriyel kompliyansı ve stiffnessı indirekt olarak ölçmede en sık nabız dalga hızı kullanılmıştır. Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir.



Şekil 5. P₁ erken sistolik dalga, P₂ geç sistolik periferden yansıyan dalga, P₃ diyastolde kalbe yansıyan dalga

4.3.4. Arteriyel Stiffness Yapısal Bileşenleri :

Arteriyel stiffness, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (Şekil 6). Bu damarsal değişiklikler glikoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler. Hipertansiyon, DM gibi sistemik hastalıklar veya sadece yaşlanma sonucu vasküler sisteme olan etkiler güçlenmekte ve sonuçta arteriyel sertlik meydana gelmektedir. Stiffness damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (123,124).



Şekil 6. Arteriyel stiffness'ın oluşum mekanizmaları (VDT: Vasküler düz kas tonusu, MMP: Matriks metalloproteinazlar, GSU: Glikolizasyon son ürünleri, TGF- β : Tümör growth faktör)

Damar duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesi; damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki protein: kollajen ve elastin tarafından sağlanır. Bu proteinler damar duvarını stabilize ederken diğer yandan üretim ve yıkım süreci devam etmektedir. Bu dengenin bozulmasında, esas olarak inflamatuvar stimulasyon sonucu anormal aşırı kollajen üretimi ve normal elastin kalitesinin azalması rol oynamaktadır. Sonuçta, bu etkenler arteriyel stiffness'a

katkıda bulunur (125). Artmış luminal basınç ya da hipertansiyon, aşırı kollajen üretimini stimüle eder (126). İncelenen vasküler patolojik spesmenlerde 20-90 yaş arası görülen en belirgin moleküler değişikliğin intima-media kalınlığında artış olduğu görülmektedir. Histolojik incelemelerde, sertleşmiş damarların intimasında; sitokinler, intrasellüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)- β , artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, yıpranmış ve kırılan elastin molekülleri, artmış kollajen, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (127). Damar duvarındaki ekstrasellüler matriks (ECM); proteoglikan, glikoprotein, elastin ve kollajenden oluşur. Elastikiyet ve bütünlüğü sağlayan elastin ve kollajen, katabolik matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından düzenlenir. MMP'ların kollajenolitik ve fibrinolitik etkilerine rağmen, iyi dolanmamış MMP'ların elastin ve kollajen moleküllerinin üzerine daha az etkilidir.

Vasküler hücreler, polimorfonükleer, nötrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler, kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler (128). Ayrıca, kemotaktik ajanların stimülasyonu ve ekstrasellüler bazal membran yıkımı, jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) aktivitesi ile meydana gelir (129). Enzim aktivitesi, reaktif oksijen türleri, trombin, plazmin, MMP-MMP etkileşimi, pro-MMP proteinlerinin bölünmesi ile aktive olan posttranslasyon ve gen ekspresyonunun artışı tarafından regüle edilir (130,131). Kondritin sülfat depozitleri, heparin sülfat, proteoglikanlar ve fibronektin damar duvarındaki ekstrasellüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından sorumludur. Kollajen molekülleri damar duvarına güçlü gerilim sağlar, çözünmez hidrolitik enzimler bilgileri sunulduktan sonra karşılıklı olarak bağlanırlar . Bu moleküller arası bağlantıların bütünlüğünün bozulması kollajen matriksin çözülmesine neden olur. Bu durum kollajen içeriğinin artmasına yol açar ve sonuçta, daha fazla organize olmamış ve disfonksiyone fiber dağılımı ortaya çıkar. Elastin molekülleri, izodezmozin ve dezmozinin karşılıklı bağlantısı ile stabilize edilir. Üstelik değişik serin ve metalloproteaz ürünleri elastin moleküllerini kırar ve hasara uğratar (124). Arteriyel stiffness glukatyon son ürünlerinin ilerlemesine (advanced glycation and products (AGE)) sebep olur. Sonuçta, kollajen gibi proteinlerin glutatyona uzun süre karşılıklı olarak, nonenzimatik şekilde geri dönüşümsüz olarak bağlanması ile sonuçlanır. AGE kollajen bağlantısı hidrolitik dönüşümü daha az yatkın hale getirir ve serttir. Bu sonuçta yapısal olarak yetersiz kollajen molekülleri birikir (132). Benzer şekilde, elastin molekülleri duvardaki elastik matriksi azaltır, AGE karşı zincir bağlantısına yatkın hale getirir. AGE ayrıca nitrikoksit tarafından sağlanan endotel hücre fonksiyonunu etkiler ve peroksinitrit gibi oksidan türlerini artırır (133). İmmunglobulin süper ailesi reseptörlerine

rağmen, AGE damar adezyon moleküllerini, growth faktör,proinflamatuvar sitokinler, oksijen radikallerinin oluşumları, NF-kB, p12 (ras) ekspresyonunun artışı, inflamatuvar cevapları ve stresi stimule eder. Bu gibi mediyatörler MMP'lar aracılığı ile arteriyel stiffness'ı arttırmaları ve böylece endotelial disfonksiyona da katkıda bulunurlar ki; sonuçta, endotelial disfonksiyon, artmış düz kas tonusu, akım aracılı dilatasyonda azalma, damar endoteli hasarına yetersiz cevap, anjiyogenezde azalma ve aterosklerotik plak formasyonunda artışa sebep olur (133). Aterosklerotik lezyonların gelişmesi ve damar duvarındaki lipid depozitlerinin yalnız başına arteriyel stiffness'a katkıda bulunması çok açık değildir. İzole hiperkolesterolemili genç insanlarda arteriyel kompliyans artmış ya da normaldir . İlerleyen yaşla birlikte, LDL ve arteriyel kompliyans arasındaki ilişki negatiftir ve endotelial disfonksiyon gelişiminde daha fazla etkilidir(134). Aterosklerozun patofizyolojisine proteaz, oksidatif stres ya da remodeling kaskadı benzer birçok inflamatuvar sürece dahil olduğu açıktır. Bu durum elastin ve kollajen yapısında değişiklikler vasküler remodelinginde değişmeye yol açar. Buna rağmen, stiffness ve aterosklerozis sıklıkla birlikte, fakat bu birliktelik açık değildir.

4.3.5. Arteriyel Stiffness ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki:

Aort ve büyük damarların elastikiyeti ile kardiyovasküler mortalite arasında yakın ilişki bulunmaktadır.(135) Genel kabul gören mekanistik görüşe göre arteriyel sertliğin artması sistol sonunda yansıyan dalganın erken geri dönüşüne yol açmakta, bu da nabız basıncının, sistolik kan basıncının artması ve diyastolik kan basıncının azalması ile sonuçlanmaktadır. Nabız basıncı ile KAH arasındaki kuvvetli ilişkiler arter sertliğinin KAH'nda risk faktörü olabileceğini düşündüren ilk kanıt olarak kabul edilir (136,137). 2002 yılında Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı (138) 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği ile (nabız dalga hızı) koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır. Nabız dalga hızını da içeren arteriyel stiffness indeksleri anjiyografik olarak KAH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (139). Yaklaşık 15.000 hasta içeren birbirine paralel 17 çalışmanın metaanalizinde; kardiyovasküler olay, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümden klasik risk faktörlerine (HT, DM, yaş) eşlik eden artmış nabız dalga hızının anlamlı olarak ek risk artışına neden olduğu saptanmıştır.(140) Normal şahıslarda çıkan aorta abdominal aortadan daha distansibildir. (141) Bu segmental farklılık aort mediasının yapısı ve kan gereksinimi ile ilgilidir; çıkan aortanın media tabakası koroner arterden orjin alan vasa vasorumlar aracılığı ile beslenirken, abdominal aortanın media tabakası çıkan aortaya göre daha ince ve avaskülerdir (142). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda interkostal arterlerin bağlanması torasik aorta

mediasında infarktüs oluşturmuş (143);çıkan aortanın vasa vasorumlarının etkilenmesini ise distansibilite azalması takip etmiştir(144).Koroner arter ateroskerozu ile azalmış aort distansibilitesi arasında ilişki mevcuttur;bu ilişki çıkan aortada abdominal aortadan daha belirgindir(145).Azalmış aort distansibilitesi veya artmış nabız dalga hızı sol ventrikül artyükünün bir indeksidir.(145) Ciddi koroner ateroskerozunda azalmış aort distansibilitesi; sol ventrikül ejeksiyonuna karşı bir direnç oluşturur ve efektif koroner kan akımı azalır; bunun sonucu miyokard oksijen istem/sunum oranı bozulur ve miyokard iskemisi şiddetlenir.

5. MATERYAL VE METODLAR:

Hasta Seçimi: Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı. Araştırmaya dahil edilmek üzere DEÜTF kardiyoloji bölümüne stabil anjina pektoris şikayeti ile başvuran, koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılma kararı alınan ve bu nedenle kardiyoloji servisine yatışı yapılan hastalar belirlendi. Bu kişiler içinden aşağıda belirtilen dahil edilme - hariç edilme kriterlerine uygun olanlara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastaların, koroner anjiyografiye hazırlık aşamasında alınan anamnezde koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri, rutin biyokimyasal test sonuçları ve tonometri cihazı ile nabız dalga hızları tespit edildi. Hastaların bağımsız uzmanlar tarafından Judkins yöntemiyle femoral arterden girilerek koroner anjiyografileri yapıldı. Hastalar koroner anjiyografi sonrası koroner arter hastalığı olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Koroner anjiyografi sonrası tüm hastaların Gensini skorları hesaplandı.

Dahil edilme kriterleri:

Kardiyoloji polikliniğine stabil anjina pektoris şikayeti ile başvuran ve koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografisi yapılması planlanan ,ardışık 30-75 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hariç edilme kriterleri:

1. Önceden anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar ve bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olanlar.
2. Anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmamakla beraber anstabil anjina pektoris veya ST elevasyonsuz MI tanısı ile yatan hastalar.
3. Orta ve ciddi kapak yetmezliği veya kapak darlığı olanlar.
4. Bilinen periferik damar hastalığı olanlar.
5. Atriyal fibrilasyonu, atriyal flutter, diğer taşiaritmi ve bradiaritmileri mevcut hastalar
6. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (EF < %40).
7. Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar.
8. Konjenital kalp hastalığı olanlar
9. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıkları bulunanlar.
10. Aortu tutan sistemik hastalıklar (Marfan, Ehler-Dahnlos gibi)
11. Aort anevrizması olan hastalar

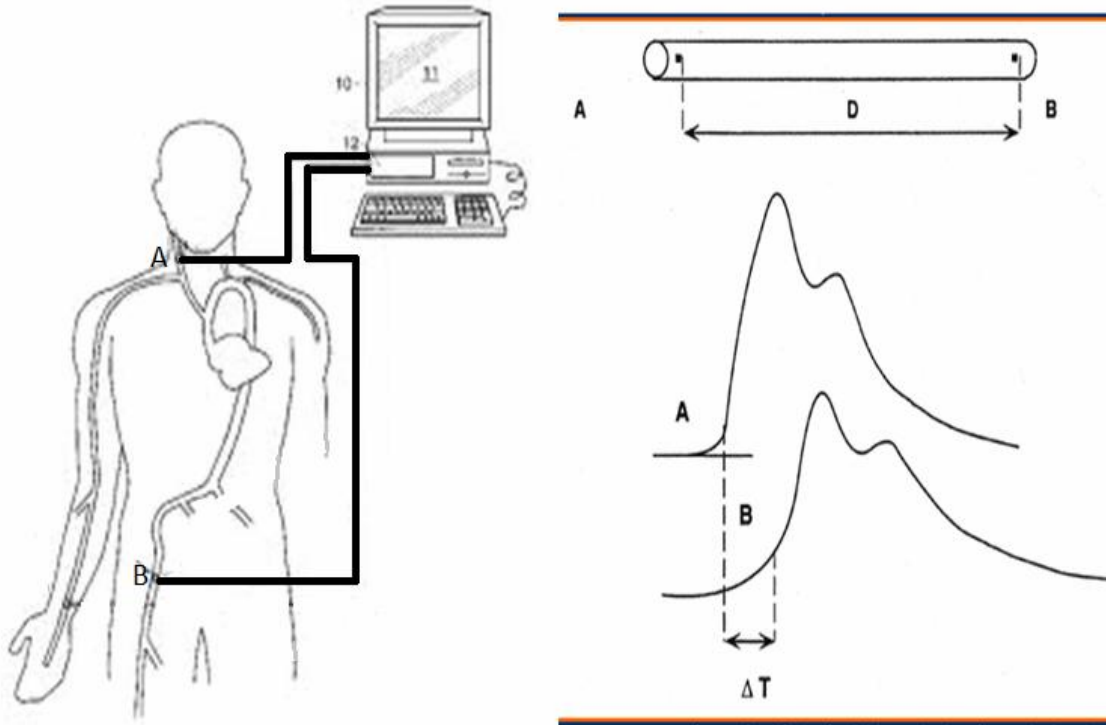
Nabız Dalga Hızı (NDH) Ölçümü:

Nabız dalga hızı, SphygmoCor (AtCor Medical Instruments) markalı tonometri cihazı kullanılarak hesaplandı. Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınç nabızı aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Nabız dalga hızını, arteriyel sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Hastaların karotis ve femoral arter basınç dalga formları basınca duyarlı transduser yardımı ile, boyun ve kasıkta ilgili yerlere konularak noninvaziv olarak ölçüldü. Bu iki basınç dalga eğrisi arasındaki gecikme ile karotis- femoral arter arasındaki yüzeyel mesafe kullanılarak nabız dalga hızı hesaplandı.

$$\text{Nabız Dalga Hızı (PWV) (m/sn)} = D \text{ (m)} / T \text{ (sn)}$$

D: Karotis ile femoral arter arasındaki mesafe

T: Karotis ile femoral arter arasındaki gecikme zaman farkı



Şekil 7.Nabız dalga hızı ölçümü

Gensini Skoru Hesaplama :

Hastaların “Philips Digital Cardiac Imaging” markalı cihaz ile judkins yöntemi ile femoral arterden girilerek koroner anjiyografileri yapıldı. Koroner anjiyografi değerlendirmesi hastaların noninvaziv parametreleri açısından bağımsız uzmanlar tarafından yapıldı. Koroner anjiyografileri yapılan hastaların koroner arter hastalığı ciddiyetlerinin belirlenmesi açısından Gensini skorları hesaplandı. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra hesaplanan skorlar koroner arterlerin her bir segmenti için tanımlanmış olan katsayılar ile çarpıldı ve sonuçlar toplanarak Gensini skorları tespit edildi.

(Şekil 3,4)

İstatistiksel Yöntemler:

İstatistiksel analizler SPSS 15,0 programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Dağılım örneğine uygun olacak şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Chi-Square Testi yapıldı. Sürekli değişkenler arası ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon saptanan parametreler için lineer regresyon analizi ile model oluşturuldu. Nabız dalga hızının yaygın koroner arter hastalığını tanımlama açısından duyarlılık ve özgüllüğü Med Calc 9.2.0.1 paket programı kullanılarak yapılan ROC analizi ile belirlendi. İstatistiksel analizler yapılırken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR:

Çalışmaya 34'ü kadın, 69'u erkek olmak üzere toplam 103 ardışık hasta dahil edildi. Çalışma hastalarımızın yaş ortalaması $55,2 \pm 8,5$ (33 ile 73 yaş arası) ve ortalama nabız dalga hızı (NDH) $7,0 \pm 2,6$ m/sn saptandı. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Veriler	
Yaş (ortalama \pm SD*)	$55,2 \pm 8,5$
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	34/69
Diyabet (n**, %)	28 (27,2)
Hipertansiyon (n**, %)	42 (40,8)
Hiperlipidemi (n**, %)	35 (34)
Sigara kullanımı (n**, %)	37 (35,9)
Aile öyküsü (n**, %)	29 (28,2)
Vücut Kitle İndeksi (ortalama \pm SD*)	$27,4 \pm 3,7$
Trigliserid (mg/dl) (ortalama \pm SD*)	$140,5 \pm 7,4$
LDL (mg/dl) (ortalama \pm SD*)	$127,6 \pm 9,6$
HDL (mg/dl) (ortalama \pm SD*)	$40,8 \pm 3,0$
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama \pm SD*)	132 ± 7
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama \pm SD*)	75 ± 4
NDH ^a (m/sn) (ortalama \pm SD*)	$7,0 \pm 2,6$
Gensini skoru (ortalama \pm SD*)	$8,5 \pm 8,9$

* SD: Standart Deviasyon , ** n: Hasta Sayısı , ^a NDH: Nabız Dalga Hızı

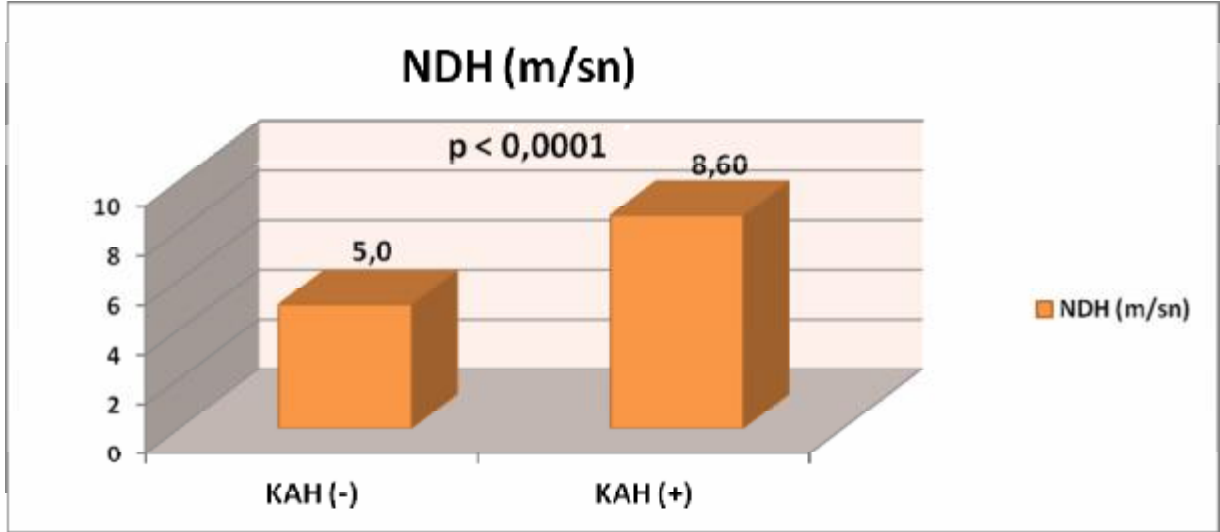
Koroner arter hastalığı olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılan hastaların 44'ünde koroner arter hastalığı saptanmazken 59'unda koroner arter hastalığı tespit edildi. Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, LDL, HDL düzeyi ve nabız dalga hızları arasında anlamlı farklılığın olduğu saptandı.

Tüm hasta grubunun NDH ortalaması $7,0 \pm 2,6$ m/sn olarak bulunurken (Tablo 3) KAH grubunda NDH ortalaması $8,6 \pm 2,0$ m/sn diğer grupta $5,0 \pm 1,8$ m/sn olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 8). Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4: Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	KAH ¹ olmayan	KAH ¹	P değeri
Yaş (ortalama \pm SD*)	52,1 \pm 6,9	57,5 \pm 8,9	0,001
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	20/24	14/45	0,020
Diyabet (n**, %)	8 (18,2)	20 (33,9)	0,076
Hipertansiyon (n**, %)	17 (38,6)	25 (42,4)	0,703
Hiperlipidemi (n**, %)	14 (31,8)	21 (35,6)	0,689
Sigara kullanımı (n**, %)	15 (34,1)	22 (37,3)	0,738
Aile öyküsü (n**, %)	11 (25)	18 (30,5)	0,539
Vücut Kitle İndeksi (ortalama \pm SD*)	27,0 \pm 2,2	27,7 \pm 4,5	0,638
Trigliserid (mg/dl) (ortalama \pm SD*)	139,4 \pm 9,5	141,3 \pm 5,2	0,091
LDL (mg/dl) (ortalama \pm SD*)	124,7 \pm 9,6	129,8 \pm 9,2	0,012
HDL (mg/dl) (ortalama \pm SD*)	42,5 \pm 3,3	39,4 \pm 2,0	<0,0001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama \pm SD*)	131 \pm 7	133 \pm 7	0,139
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) (ortalama \pm SD*)	75 \pm 5	76 \pm 3	0,109
NDH ^a (m/sn) (ortalama \pm SD*)	5,0 \pm 1,8	8,6 \pm 2,0	<0,0001
Gensini skoru (ortalama \pm SD*)	0	14 \pm 7	<0,0001

* SD: Standart Deviasyon, ** n: Hasta Sayısı , ^a NDH: Nabız Dalga Hızı , ¹ KAH: Koroner Arter Hastalığı



Şekil 8: Hasta grupları arası nabız dalga hızı ortalaması

Hastaların nabız dalga hızı, Gensini skoru ile diğer demografik ve klinik özelliklerine ait parametreler arasındaki ilişkilere bakıldığında: nabız dalga hızı ile Gensini skoru, yaş ve HDL düzeyi arasında; Gensini skoru ile de yaş, LDL ve HDL düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 5) .

Tablo 5: NDH ve Gensini Skoru ile Klinik Parametrelerin Korelasyon Tablosu

	NDH		Gensini		Yaş		Cinsiyet		VKİ***		TG		LDL	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Gensini	0,001	0,838												
Yaş	0,001	0,326	0,001	0,362										
Cinsiyet	0,549	-,060	0,119	-,154	0,90	0,013								
VKİ	0,652	-,045	0,806	0,024	0,169	-,137	0,352	0,093						
TG	0,388	0,086	0,187	0,131	0,081	0,173	0,402	-,080	0,600	-,052				
LDL	0,168	0,137	0,023	0,224	0,492	0,068	0,233	-,119	0,746	0,032	0,702	0,038		
HDL	0,001	-,320	0,001	-,450	0,722	-,036	0,439	0,077	0,190	-,130	0,292	-,105	0,665	0,043

***VKİ vücut kitle indeksi

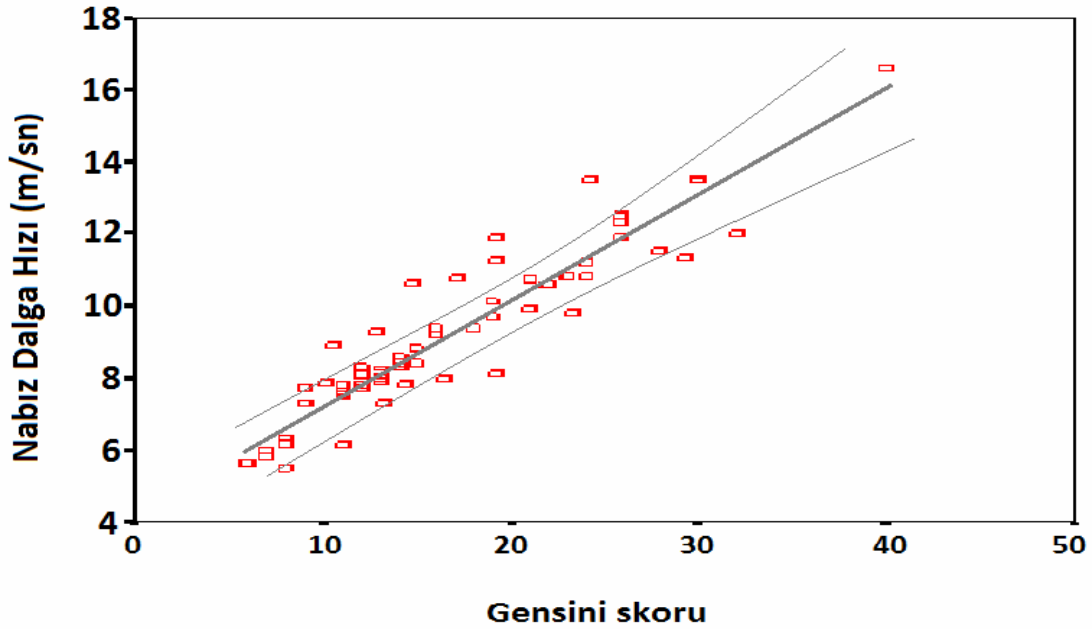
Bağımlı değişken olarak koroner arter hastalığı alındığında yapılan çoklu regresyon analizinde en güçlü nabız dalga hızı ile olmak üzere LDL ve HDL düzeyleri ile de anlamlı ilişki saptandı (Tablo 6) .

Tablo 6: Koroner arter hastalığının çok değişkenli lineer regresyon analizinde belirleyicileri

	β^*	p
Yaş	0,0077	0,06
LDL	0,0097	0,004
HDL	-0,0550	< 0,0001
Sistolik KB	-0,0039	0,39
Diastolik KB	0,0094	0,26
Nabız Dalga Hızı	0,0942	<0,0001

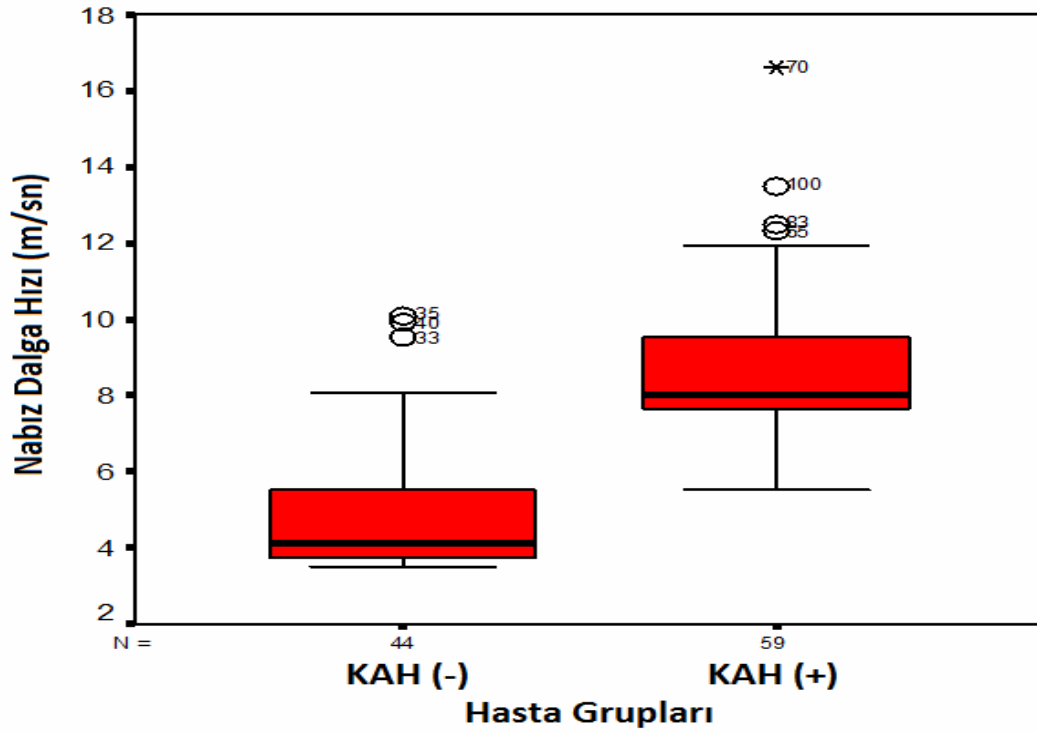
β^* regresyon katsayısı

Nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığının arasındaki istatistiksel anlamlılığın yanı sıra KAH yaygınlığı ile nabız dalga hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı olan yüksek korelasyonun varlığı saptandı (**p 0,001 , r 0,838**) (Şekil 9).

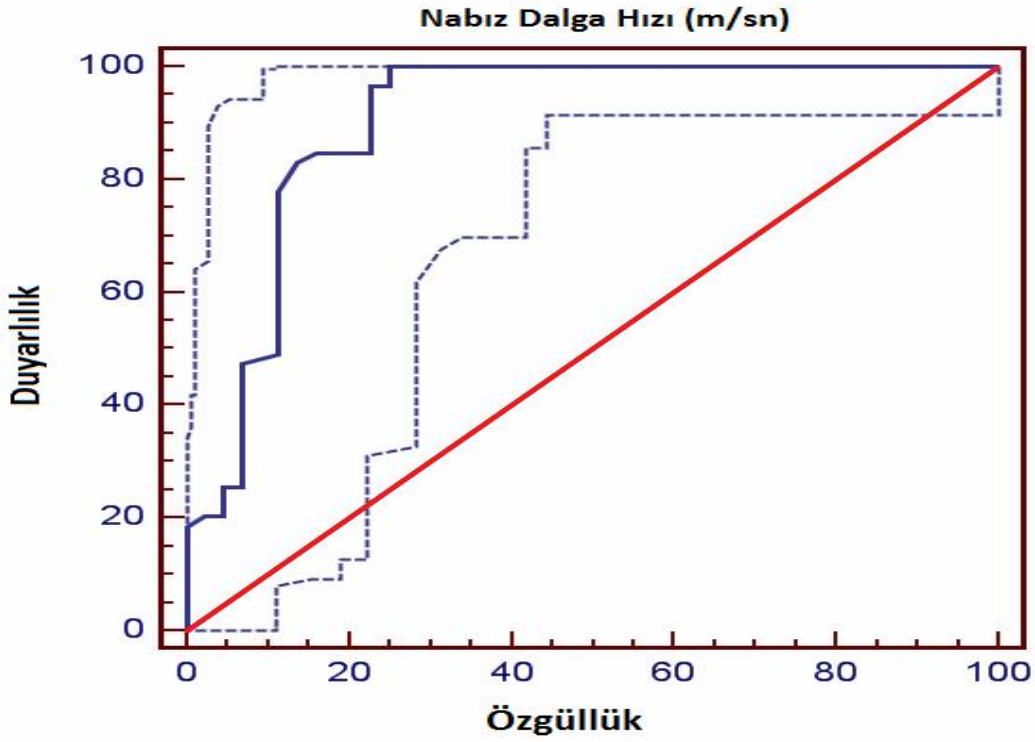


Şekil 9: Nabız dalga hızı ile Gensini skoru arasındaki korelasyon eğrisi (p : 0,001 , r :0,838)

Hasta grupları arasında nabız dalga hızı dağılımının farklı olduğu saptandı. (Şekil 10) Yüksek nabız dalga hızının koroner arter hastalığını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisine göre belirlendi (Şekil 11). Elde edilen ROC eğrisine göre nabız dalga hızı cutoff değeri 7,3 olarak alındığında duyarlılık % 83,1, özgüllük ise % 86,4 bulundu. (Şekil 12) Aynı cutoff değeri için grubumuzdaki koroner arter hastalığı prevalansının % 57 olduğu grup için nabız dalga hızının koroner arter hastalığını saptamada pozitif prediktif değer % 89, negatif prediktif değer ise % 79,1 saptandı.

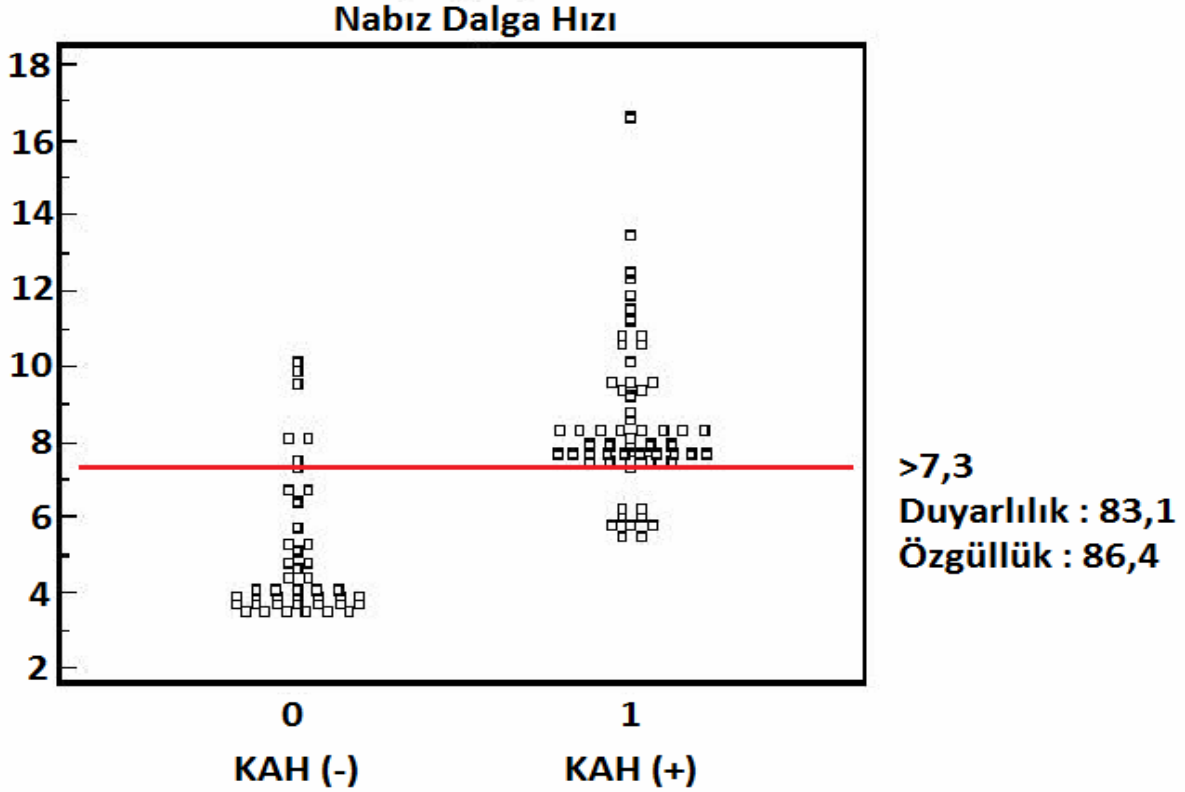


Şekil 10: KAH olan ve olmayan hasta gruplarında NDH dağılımının gösterilmesi



Şeki

11:ROC curve analizi ; NDH-Koroner arter hastalığı (Duyarlılık ve Özgüllük analizi)



Şekil 12 : Nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığının arasındaki ilişki: dot diagram (Duyarlılık ve Özgüllük analizi)

7. TARTIŞMA:

Çalışmamızda stabil koroner arter hastalarında tonometri cihazı ile belirlenen arteriyel sertlik parametrelerinden aortik nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişki araştırılmıştır. Günümüze kadar yapılan ve aterosklerozun varlığını ve şiddetini öngörmedeki yerini araştıran çalışmaların neredeyse tamamında koroner anjiyografi sonuçları esas alınmıştır.(139,146) Biz de çalışmamızda koroner anjiyografi sonuçlarına göre hesaplanan Gensini skorunu baz alarak değerlendirmede bulunduk.

Birçok çalışmada arteriyel sertliğin hipertansiyon, inme, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (147). Her hasta grubu için çok az farklı değerler bulunsa da birbirine paralel 17 çalışmanın (15.877 hasta içermekte) yapılan metaanalizinde aortik nabız dalga hızında her 1 m/sn 'lik artışın kardiyovasküler hastalık ve ölüm açısından %10, 1 standart sapma artışın ise %40 risk artışına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu metaanaliz sonucunda aortik nabız dalga hızının klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir prediktif değere sahip olduğu birkez daha görülmüştür (140). ESC 2007 hipertansiyon klavuzunda subklinik organ hasarını belirleme açısından önerilen karotis-femoral nabız dalga hızının klinik önemi birkez daha vurgulanmıştır.(148)

Büyük arterlerdeki artmış stiffness, sol ventrikül tarafından oluşturulan nabız dalgasının daha yüksek bir velositede iletilmesine neden olur. Sol ventrikül sistolü sırasında daha erken dönen bu iletilmiş dalga santral aortik dalga amplitüdünde artmaya neden olur. Böylece sol ventrikül afterloadunda ve santral nabız basıncında artma olur. Artmış afterload myosit hipertrofisine ve sol ventrikülün yavaş relaksasyonuna neden olabilir. Eşlik eden santral diyastolik kan basıncı azalması koroner perfüzyonu bozar, bu da miyosit hipertrofisi ve artmış afterload ile beraber subendokardiyal iskemiye arttırır.(149,150) Bunun sonucunda miyokardiyal perfüzyon ve miyokardiyal ihtiyaç arasında denge bozulmuş olur.

Yapılan çalışmalarda; KAH varlığı ile aortun elastik parametrelerinde bozulma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (151). Yıldız ve ark.'nın yaptığı çalışmada KAH varlığı ve ciddiyeti ile aort distensibilitesi ve aortik strain arasında ilişki gösterilmiştir (152). Ayrıca anjina ile başvuran hastalarda hasta koroner arter sayısı ile aort distensibilitesi arasında ciddi ilişki bulunmuştur (153). Tüm bu çalışmaların yanında nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki düşünülmüş ve çalışılmıştır. Yamashina ve ark. bir çalışmada nabız dalga hızının koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve KAH grubunda olmayan gruba göre nabız dalga hızının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir

(154). Hipertansif ve Framingham risk skoru yüksek hastalarda yapılan çalışmada koroner olaylar ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile nabız dalga hızının korele olduğu ortaya konulmuştur (155). Kwingel ve ark. yaptığı çalışmada koroner arter hastalarında iskemik eşiği; arteriyel sertleşme ile öngörebildiklerini göstermişlerdir. Laurent ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada artmış nabız dalga hızının hipertansif hastalarda kardiyovasküler mortalitenin bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (5). Tüm bu çalışmalarda gösteriyor ki direkt olarak koroner arter hastalığının yaygınlığı ve nabız dalga hızı arasındaki ilişki ile ilgili yayınlar çok fazla olmasada; klinik çalışmalar nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığı mevcudiyeti arasındaki ciddi klinik bağlantıyı ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda bu yönüyle nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığının mevcudiyeti ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi ortaya koyması açısından önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada anjina ve benzeri semptomlar nedeniyle kliniğimize başvurup, noninvaziv değerlendirme sonrası koroner anjiyografi uygulanan hastaların %43'ünde anjiyografik olarak KAH saptanmadı. Bu durum hastaların non-invaziv değerlendirilmesinde kullanılan testlerin yetersizliğini ve tanı duyarlılığını arttıracak yeni yöntemlere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda KAH olan grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha fazla bulundu. (52.1 vs 57,5 p=0,001) Erkek cinsiyet oranı da yine KAH olan grupta anlamlı düzeyde fazla idi (%54 vs %76, p=0,02) Yaşın artması ile KAH yaygınlığının artması arasında da anlamlı korelasyon saptandı (p 0,001 , r 0,362) . Bu veriler KAH ile ilişkili klasik literatür bilgileri ile uyumludur. Çeşitli metaanaliz ve kayıt verileri KAH'nın erkeklerde daha fazla görüldüğünü ve ilerleyen yaşla beraber KAH insidansının arttığını ortaya koymaktadır. Bu nedenledir ki erkek cinsiyet ve ileri yaş KAH risk faktörlerinden ikisi olarak kabul edilmektedir (157).Yine KAH olmayan grupta kadın cinsiyet oranının daha fazla olması kadınlarda efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi noninvaziv testlerin güvenilirliğinin erkeklere göre daha az olduğu bilgisini doğrulamaktadır.

Koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında diğer klasik risk faktörlerinden DM, HT, hiperlipidemi , sigara ve aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı .Bu sonuç her ne kadar klasik bilgilerimizle uyumsuz gibi görünse de, bu çalışmanın toplum tabanlı bir çalışma olmaması ve hasta grubunun koroner anjiyografiye yönlendirilen riskli hastalardan oluşması itibarıyla şaşırtıcı değildir.Ancak yine de DM prevalansı açısından KAH olan grupta anlamlılığa yakın bir artış saptandı.(% 18,2 vs % 33,9 , p= 0,076).

LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. KAH olan grupta LDL düzeyi anlamlı olarak daha yüksekken, HDL düzeyi anlamlı olarak

daha düşüktü (sırasıyla LDL değerleri $124,7 \pm 9,6$ vs $129,8 \pm 9,2$ $p=0,012$; HDL değerleri $42,5 \pm 3,3$ vs $39,4 \pm 2,0$ $p < 0,0001$). Yapılan korelasyon analizinde KAH yaygınlığı ile LDL arasında anlamlı bir pozitif korelasyon varken ($r 0,224$, $p=0,023$), HDL düzeyleri ile KAH yaygınlığı arasında da anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r -,450$, $p=0,001$). Tüm bu bulgular hiperlipidemi ve KAH ilişkisine dair klasik literatür bilgileri ile uyumludur (30,31).

Aortik sertliği yansıtan parametrelerden biri olan nabız dalga hızı ile yaş , Gensini skoru ve HDL düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptandı. Arteriyel sertliğin bir diğer adının da arteriyel yaşlanma (aortik aging) olduğu düşünülürse ve ilerleyen yaş ile artmış arteriyel sertliğin ilişkisini gösteren literatür verileri gözönüne alındığında yaş ile beraber nabız dalga hızının artması beklenen bir bulgudur (90,91). İlerleyen yaşla birlikte aort ve diğer conduit arterlerde nonelastin fiberlerde fragmentasyon meydana gelmekte, bu da arteriyel sertliğe neden olmaktadır. Arteriyel sertliğin pek çok hayvanda gelişmeyip insanlarda gelişmesi, insanların daha uzun yaşamasına, dolayısıyla da aort ve diğer ana damarların daha fazla kardiyak siklusa maruz kalmasına dayandırılmaktadır. Artan yaşla beraber stiff hale gelen damarlar nedeniyledir ki 50 yaş üzerinde sistolik hipertansiyon ve kardiovasküler olay prevalansı belirgin artmaktadır. Ancak yaş arteriyel sertlik için tek belirleyici unsur değildir. Özellikle aynı yaş grubundaki farklı toplumlar ve hasta grupları arasında arteriyel sertlik açısından yüksek değişkenliğin gözlenmesi diğer pek çok unsurun arteriyel sertlik gelişmesinde rol oynadığını ortaya koymaktadır. Literatürde arteriyel sertlik ile ilişkisi gösterilen başlıca klinik durumlar hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği , KAH , kronik obstruktif akciğer hastalığı ve obezitedir. Hiperlipidemi ile arteriyel sertlik ilişkisi ve statin tedavisinin arteriyel sertlik üzerindeki geriletici etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (158). Çalışmamızda nabız dalga hızı ile HDL arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-,320$, $p=0,001$). Ancak beklenenin aksine LDL ile nabız dalga hızı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu farklılık, çalışmaya alınan hastalarının çoğunun statin kullanmaları ve statin tedavisinin LDL düşürücü etkisinin belirgin iken HDL yükseltici etkisinin zayıf olması ile ilişkilendirilebilir.

KAH olan grupta NDH ortalaması $8,6 \pm 2,0$ m/sn, diğer grupta ise $5,0 \pm 1,8$ m/sn olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,0001$). Çok değişkenli lineer regresyon analizinde KAH mevcudiyeti açısından en yüksek prediktif değere sahip olan değişken nabız dalga hızı saptandı. Nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığı mevcudiyeti arasındaki istatistiksel anlamlılığın yanı sıra KAH yaygınlığı ile nabız dalga hızı arasında da istatistiksel olarak anlamlı yüksek korelasyon saptandı (**p 0,001** , **r 0,838**). Elde edilen ROC eğrisine göre nabız dalga hızı cutoff değeri 7,3 olarak alındığında duyarlılık % 83,1 , özgülük

ise %86,4 bulundu. Aynı cutoff değeri için nabız dalga hızının koroner arter hastalığını saptamada pozitif prediktif değer % 89 , negatif prediktif değer ise % 79,1 saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda koroner arter hastalığı ve yaygınlığı ile nabız dalga hızı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında klasik risk faktörlerinin çoğunda fark saptanmazken, nabız dalga hızında belirgin farklılık saptanması ve yine korelasyon analizinde KAH yaygınlığını öngörmeye en yüksek prediktif değere sahip parametrenin nabız dalga hızının olması rutin pratiğimizi değiştirebilecek oldukça önemli bir bulgu olarak göze çarpmaktadır.

ÇALIşMANIN KISITLILIKLARI:

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması hasta sayısının az olması ve kesitsel bir çalışma olmasıdır. Ayrıca hasta gruplarının almakta oldukları ilaç tedavileri kesilmedi ve iki grup bu açıdan karşılaştırılmadı.

8. SONUÇ:

Koroner arter hastalığını öngörmeye çeşitli noninvaziv tetkikler kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin basit olması yanında KAH'lılığı tahmin etmede doğruluk oranı yüksek olması gerekmektedir. Günümüzde KAH öngörmeye kullanılan tetkiklerde ciddi mesafeler katedilmiştir ancak halen hiçbir testin duyarlılığı ve özgüllüğü tüm hasta grubunu tahmin etmede yeterli değildir. Bu nedenle her zaman tanıyı öngörmeye yeni destekleyici yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu açıdan bakıldığında nabız dalga hızı; poliklinik şartlarında tonometri cihazı ile maliyetsiz ölçülebilen non invaziv bir yöntem olarak önem kazanmaktadır. Nabız dalga hızının birçok çalışmada kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır ancak yaş, cinsiyet, ek risk faktörlerinin varlığına göre olası eşik değerleri günümüzde net olarak tespit edilmiş değildir. Çalışmamızda koroner arter hastalığı mevcudiyeti ve yaygınlığı ile nabız dalga hızı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Mevcut çalışmalara ek olarak yapılacak çalışmalar ile nabız dalga hızının etkin bir şekilde KAH tanısında direkt yada indirekt olarak klinik kullanım alanı kazandırmak gerekmektedir. Gelecekte farklı popülasyonlarda yapılacak karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda belirlenecek cutoff nabız dalga hızlarının tespiti ile aortik nabız dalga hızının günlük klinik kullanımımıza girmesi beklenmektedir.

9 . KAYNAKLAR :

- 1-British Heart Foundaton.European Cardiovascular Disease Statistics,2000.London: British Heart Foundation
- 2- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-66. Epub 2003 Feb 6.
3. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-43. Epub 2005 Feb 24.
4. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-1304.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients *Hypertension* 2001;37:1236-41.
6. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension *Stroke* 2003;34:1203-6. Epub 2003 Apr
7. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function *Circulation* 2002;106:2085-90.
8. Erbenli T, Clara M. Histoloji Atlası. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1979: 107-9.
9. WHO. The World Health Report 2002. 2002. Geneva, WHO/ OMS.
10. Charles H, Hennekens, MD,DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation*. 1998; 97: 1095-1102
11. Ebrahim S, Smith GD. Exporting failure? Coronary heart disease and stroke in developing countries. *Int.J.Epidemiol*. 2001;30:201-5.
12. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Temmuz 2000. Sayfa 283-289
13. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57
14. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J*. 2008;29:1316-26.

15. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ et al. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1996;**24**:8-15.
16. Onat A, Uğur M, Tuncer M, ve ark. TEKHARF taramasında ölüm yaşı: 56,700 kişi-yıllık izlemede dönemsel eğilim ve bölgesel dağılım. Türk Kardiyol Dern Arş 2009 37; 155-160.
17. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10.Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
18. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endotelialfunction in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 2000; 342;454-60
19. 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
20. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002
21. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134
22. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339: 229
23. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. J Am Coll Cardiol 1989; 14:49
24. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 54:718
25. Hergenc G., Schulte H., Assmann G., von Eckardstein A.: Associations of Obesity Markers, Insulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. Atherosclerosis , 145:147-156, 1999.
26. İçli A., Gök H., Altunkeser BB., Ozdemir K., Gurbilek M.,Gederet TY.,Sokmen G. :Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken donem yeni bir risk onbelirleyicisi

olarak"Geliş İnsulin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin değerlendirilmesi.Anadolu Kardiyol Derg , 3:194-201, 2002.

27. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyseride and cholesterol concentrations. N Eng J Med 1984; 311: 953

28. Bagdade J.D., Ritter M.C., Subbaiah P.V.: Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-depent diabetes mellitus.Eur J Clin Invest, 21:161-7,1991.

29. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al. High dencity lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. Circulation 1989; 79:8-15

30. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002

31. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education 46 Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285:2486-2497,2001.

32.Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.2004 Jul Circulation 13; 110(2):227-39

33. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. :Comparison of Creactive protein and low-density protein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med ,347:1557-65, 2002.

34. Bersot T.P., Palaoglu E., Mahley W.M.: Managing dyslipidemia in Turkey: Suggested guidelines for population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. Anadolu Kardiyol Derg., 4:315-22, 2002.

35. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R,: High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. Atherosclerosis, 168:195-211, 2003.

36. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M.,Castelli W.P., Wilson P.W.:Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res. , 35:871-882, 1994.

37. Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., Pepin G.M., Palaoglu K.E. :The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. Turk J Endocr Metab ,1:1-12, 2002.

38. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190

39. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303
40. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
41. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
42. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294
43. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology* . Dallas: American Heart Association; 1994:93
44. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
45. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
46. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83 : 1194
47. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365
48. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988; 319: 1452
49. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
50. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920
51. Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133

52. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
53. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
54. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94:857
55. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:468
56. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:173
57. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46
58. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303
59. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52
60. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-4375
61. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73
62. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
63. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7
64. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22
65. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71
66. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50
67. Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Edinburgh: Saunders Elsevier 2008

68. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 Suppl 1:1-6
69. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Arterioscler Thromb* 1992;12:120-34
70. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 1992;85:391-405
71. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:2462-78
72. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43
73. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:2504-11
74. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, NY: Futura, 1975:271-74.
75. Gensini GG. Coronary arteriography. In: E. Braunwald (ed). *Heart Disease*, Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders;1980:352-53.
76. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262-1266.
77. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1289-95.
78. Westerhof N, Bosman R, DeFries CJ, Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech* 1969; 2:121-43.
79. Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension. A prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10-4.
80. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634-639; 1999.
81. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. *Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. Am J Hypertens* 14: 798-803; 2001.
82. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434-2439; 1999.
83. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J,

- Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351; 1998.
84. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997.
85. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251–262; 2002.47
86. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986; 2001.
87. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 90 –97; 1993.
88. Leithe ME, Hermiller JB, Magorien RD, et al. The effect of age on central and regional hemodynamics. *Gerontology* 1984; 30:240-6.
89. Stout RW. Aging and atherosclerosis. *Age Aging* 1987;16:65-72.
90. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966; 18:278-92.
91. Walsh RA. Cardiovascular effects of aging process. *Am J Med* 1987; 82 (supp 1B):34-40.
92. Capasso JM, Sonnenblick EH. Myocardial hypertrophy and diastolic heart failure in the aging heart. *Heart Failure* 1986; 3:219-27.
93. Farrar DJ, Green HD, Wagner WD, Bond MG. Reduction in pulse wave velocity and improvement of aortic distensibility accompanying regression of atherosclerosis in the rhesus monkey. *Circ Res* 1980; 47:425-33.
94. Avolio AP, Chen S-G, Wang R-P, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a Northern Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50-8.
95. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, et al. Constrictor and dilator responses in intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary disease. *Circulation* 1994; 89:45-51.
96. Contard F, Abbelkarim S, Glukhova M, et al. Arterial smooth muscle cell phenotype in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 22:665-76.
97. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26:327-31.

98. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah HS, et al. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:659-68.
99. Monnier VM, Wishvhanath V, Frank KE et al. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen- linked fluorescence. *N Eng J Med* 1986; 314:403-8.
100. Salomaa v, Riley W, Kark JD, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995; 91: 1432-43.
- 101 . Lehmann ED, Gosling R, Sonksen P. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992; 9:114-119.
102. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27-34.
103. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997 ; 30:350-56 .
104. London GM, Guerin A P, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995; 26:514-519.
105. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992; 9:114 -119.
106. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin- converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:698-703.
107. Dart AM. Determinants of arterial stiffness in chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995; 117:263-272.
108. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan .*Atherosclerosis* 1988; 73:157-160.
109. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1881-1886.
110. Stefanadis C, Tsiamis E, Ulachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997; 95:31-38.
111. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 44:1456-1462.
134. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 339-347.
112. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in

patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995; 89:247-253.

113. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37:137-142.

114. Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. Third International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998, abstract.

115. Jeremy RW, Huang H, Mc Carron H, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74 : 369-73.

116. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling LG, et al. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19:683-710.

117. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1996; 26:485-90.

118. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng* 1993; 15:221-8.

119. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutoutaz P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11:990-6.

120. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.

121. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90

122. Asmar R: Pulse wave velocity, principles and measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity, Clinical applications*. France Elsevier, 1999:25-55

123. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-497.

124. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170-175; 1998.

125. 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 I lattice. *Diabetologia* 44: 433-436; 2001.

126. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 4: 228–237; 2002.
127. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2: 430–436; 2000.48
128. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 38: 274–279; 2001.
129. Lyons D, Roy S, Patel M, Benjamin N, Swift CG. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci (Lond)* 93: 519–525; 1997.
130. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141–1146; 1999.
131. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 38: 274–279; 2001.
132. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lefeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 275:39027–39031; 2000.
133. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 86: E50–E54; 2000.
134. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancia G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 124:249–260; 1996.
135. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7
136. Darne B, Girerd X, Safar M. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis on CV mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
137. Domanski MJ, Mitchell GF, et al. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-958.

138. Boutouyrie P, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-15.
139. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ: Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004;13:369-375.
140. Charalambos Vlachopoulos, MD, Konstantinos Aznaouridis, MD, Christodoulos Stefanadis, *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27
141. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, et al: Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, trainin and coronary artery disease, *Br Heart J* 1989;62:90-6
142. Wolinsky H, Clagov S: Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. *Circ res* 1969;25:677-86
143. Wilens SL, Malcolm JA, Vazquez JM: Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Am J Pathol* 1965;47:695-711
144. Stefanadis C, Karayannakos P, Toutouzas P, Skalkeas G, Boudoulas H: Aortic distensibility: effect of vasa vasorum flow. *Circulation* 1988;78:404
145. Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, et al: A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiologica* 1993;221-33
146. Matsushima Y, Kawano H, Koide Y, Baba T, Toda G, Seto S, et al. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27:629-34.
147. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients *Hypertension* 2001;37:1236-41.
148. Rachel D, Rustam R. Microalbuminuria: how informative and reliable are individual measurement for? *J Hypertension*. 2003;21:1229–1233.
149. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105– 87.
150. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1497–506.

151. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21:806–13.
152. Apostolos A, Athanas B, Georgios S, Katerina A, Konstantinos K, Frederique T, Theodore M: Determinants of arterial stiffness in Greek and French hypertensive men. *Blood Pressure* 2002;11:218-222.
153. Yıldız A, Gur M, Yılmaz R, Demirbağ R: The association of elasticity indexes of ascending aorta and the presence and the severity of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2008;19:311-317.
154. Giannattasio C, Capra A, Facchetti R, et al: Relationship between arterial distensibility and coronary atherosclerosis in angina patients. *J Hypertens* 2007; 25: 593-598.
155. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002;25:359-64.
156. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacombe P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
157. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4
158. Meng X, Qie L, Wang Y, Zhong M, Li L. Assessment of arterial stiffness affected by atorvastatin in coronary artery disease using pulse wave velocity. *Clin Invest Med*. 2009 Dec 1;32(6):E238.