



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA ARTERİYEL
SERTLİK VE AORT AUGMENTASYON İNDEKSİNİN KORONER ARTER
HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ali UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2016



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**STABİL ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA ARTERİYEL
SERTLİK VE AORT AUGMENTASYON İNDEKSİNİN KORONER ARTER
HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ali UYSAL

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Osman Akın SERDAR

Bursa-2016

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı	2
2.1.1. Kronik Koroner Arter Hastalığı	2
2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi	3
2.2. Ateroskleroz Patogenezi	4
2.2.1. Endotel Fonksiyon Bozukluğu.....	5
2.2.2. Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Etkisi	7
2.2.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu	7
2.2.4. Köpük Hücre Oluşumu.....	9
2.2.5. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu	9
2.2.6. Fibröz Kılıf Oluşumu	10
2.3. Ateroskleroz Gelişim Evreleri	10
2.3.1. Klasik Sınıflama	10
2.3.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması	11
2.4. Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki	13
2.4.1. Kararlı (Stabil) Plak.....	13
2.4.2. Kararsız (Stabil Olmayan) Plak.....	14
2.4.3. Kararlı (Stabil) Angina Pektoris.....	15
2.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	16
2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	16
2.5.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri.....	17
2.5.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri	20

2.6. Arteriyel Sertlik.....	21
2.6.1. Arteriyel Sertlik Mekanizmaları	23
2.6.2. Dalga Yansımasının Fizyopatolojisi	24
2.6.3. Augmentasyon İndeksi (AIX)	25
2.6.4. Arteriyel Sertlik ve Yaş.....	25
2.6.5. Arteriyel Sertlik ve Genetik.....	28
2.6.6. Koroner Arter Fizyolojisi İle Arteriyel Sertliğin İlişkisi	28
2.6.7. İskemik Kalp Hastalığı için Risk Faktörü Olarak Arteriyel Sertlik	29
2.6.8. Arteriyel Sertlik Ölçüm Metodları	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1. Çalışma Grupları ve Protokolü	33
3.2. Klinik Değerlendirme	33
3.3. Laboratuvar Ölçümleri.....	34
3.4. Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi	34
3.5. Arteriyel Sertlik Ölçümü.....	38
3.6. İstatistiksel Analiz.....	39
3.7. Araştırmanın Etik Yönü	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hastaların ve Kontrol Grubu Bireylerin Demografik, Temel Klinik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri	41
4.2. Hastaların ve Kontrol Grubu Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Gruplar Arasında Dağılımı	42
4.3. Hastaların ve Kontrol Grubu Bireylerin Non-invaziv Arteriyel Sertlik Parametreleri	43
4.4. KAH Grubu Bireylerde Augmentasyon İndeksi ile Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu	51

4.5. Koroner Arter Hastalığı Gelişiminin Regresyon Analizi	53
4.6. Koroner Arter Hastalığını Öngörmede Augmentasyon İndeksinin Duyarlılık ve Özgüllüğü.....	54
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR	59
TABLO LİSTESİ	68
KISALTMALAR	70



ÖZET

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

Çalışmaya semptom, bulgu ve koroner risk profilleri değerlendirilerek koroner arter hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi planlanan 22'si kadın, 58'i erkek olmak üzere toplam 80 hasta (yaş ortalaması 59 ± 8) ve herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan 20 sağlıklı olgu dahil edildi. Uscom marka arteriograf cihazı ile tüm hastaların augmentasyon indeksi hesaplandı. Tüm hastalara koroner arter hastalığı öntanısı ile koroner anjiyografi uygulandı. Hastalar koroner arter hastalığı açısından klinik olarak anlamlı olan ve olmayan gruplar adı altında değerlendirildi. Koroner arter hastalığı saptanan grupta koroner arter hastalığının ciddiyeti açısından her hastanın Gensini skoru hesaplandı.

Augmentasyon indeksi hasta grubunda [% 131 (79-198)] kontrol grubuna [% 72.5 (69-96)] göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$). Hasta grubunda; augmentasyon indeksi ile Gensini skoru, LDL-kolesterol, vücut kitle indeksi ve HbA1c arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Yapılan ROC analizinde augmentasyon indeksi için eğri altında kalan alan (AUC) 0,701 ($p < 0,001$) hesaplandı. AIX %121 üzerinde iken %94,8 duyarlılık ve %80,9 özgüllük ile koroner arter hastalığını öngörmekteydi.

Koroner arter hastalığını öngörmede çeşitli non-invaziv tetkikler kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin basit olması yanında koroner arter hastalığını

tahmin etmede doğruluk oranı yüksek olması gerekmektedir. Günümüzde koroner arter hastalığını 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 augmentasyon indeksi; poliklinik şartlarında arteriyograf cihazı ile maliyet etkin bir şekilde hastalardan non invaziv ölçüm alınabilen bir yöntem olarak önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, augmentasyon indeksi, arteriyel sertlik, Gensini skoru

SUMMARY

Evaluation of Relationship Between Augmentation Index with Coronary Artery Disease Severity in Stabil Angina Pectoris Patients

It was shown in several studies that arterial stiffness is a predictor of hypertension, stroke, cardiovascular events and mortality. Augmentation index (AIX), 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 (CAD) and AIX, clinical studies indicate a relation between AIX and presence of coronary artery disease. Purpose of this study is to demonstrate a relationship between AIX and presence and extent of coronary artery disease.

80 consecutive patients for whom coronary angiography planned because of symptoms and risk profiles were included in this study. 58 were male and the patients were between 33-73 years old (mean age: 59 ± 8), AIX of all patients were calculated by using Uscom arteriograph. Coronary angiography was performed for all patients due to coronary artery disease suspicion. 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.

Mean AIX of control group was 72.5% (69-96). Mean AIX of patients with coronary artery disease was 131% (79-198). The difference was statistically significant ($p < 0,001$) while there was a significant relationship between presence of coronary artery disease and AIX ($r=0,910$, $p < 0,001$). We examined a positive correlation between augmentation index with body mass index, LDL-cholesterole and HbA1c. Sensitivity and specificity of AIX in determination of coronary artery disease were calculated by ROC curve. When the cut off value of AIX was taken as 121%, the sensitivity was 94,8% and specificity was 80,9%

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. Therefore, at each time, supporting new methods are needed to predict diagnosis. By this view AIX calculated by using arteriograph in daily practice represents a valuable and non invasive method.

Key Words: Coronary artery disease, augmentation index, arterial stiffness, Gensini score

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) endüstriyel batı toplumlarında olduğu gibi ülkemizde de başlıca ölüm nedenidir (1,2). Yapılan araştırmalar toplumumuzda KAH prevalansının ve KAH' a bağlı ölümlerin Batı Avrupa ülkelerine ve Amerika Birleşik Devletleri'ne göre 2–3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (3,4).

Arteriyel sertlik, arteriyel sistemin bölgesel veya lokal segmentlerinin tamponlama özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Arteriyel sertliğin temel parametreleri, nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksidir (Aix). Arteriyel sertlik arttıkça NDH artar, nabız dalgası aort köküne normalden erken döner. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı (NB) artar. Aort NB arteriyel sertliğin en basit belirleyicisidir. Artmış aort NB, yansımış erken dalgalarla birlikte sol ventrikül ve büyük arterlerin dolumunu arttırır. Bu eninde sonunda ventriküler ve arteriyel hipertrofi ve fibrozise neden olur. Arteriyel sertlik arttıkça aort NDH, aort Aix ve santral NB artmaktadır.

Koroner arter hastalarında yapılan takiplerde arteriyel sertliğin majör kardiyovasküler olayları belirlemede klasik risk faktörlerinden daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma aterosklerotik süreç ile ilgili olduğu düşünülen arteriyel sertlik ve aort augmentasyon indeksinin stabil angina pektorisle başvuran ve koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmayı ve arteriyel sertlik ile aort augmentasyon indeksinin koroner arter hastalığı ile ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, miyokardın oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasındaki dengesizlik sonucunda gelişen birbiriyle yakından ilişkili sendromlar grubuna verilen isimdir (Tablo 1) (5,6).

Tablo-1: Miyokardın oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasındaki dengesizlik sonucunda gelişen birbiriyle yakından ilişkili sendromlar.

KORONER ARTER HASTALIĞI

Kronik Koroner Arter Hastalığı	Akut Koroner Sendrom
*Stabil Angina Pektoris	*Anstabil Angina Pektoris
*Varyant Angina	*ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)
*Kardiyak Sendrom X	*ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
*Sessiz Miyokard İskemisi	
*Kronik Koroner Arter Hastalığı	

2.1.1. Kronik Koroner Arter Hastalığı

Koroner dolaşımın görevi, miyokarda tükettiği kadar oksijen taşınmasını sağlamaktır. Bu dengede bir bozukluk olması miyokard iskemisine neden olur ve bunun kliniğe yansması stabil angina pektoris, varyant angina, kardiyak sendrom X, sessiz miyokard iskemisi ve iskemik kardiyomiyopati şeklinde olur (5).

Stabil angina pektoris'te stres kaynaklı iskemiye neden olan durum kritik epikardiyal koroner arter stenozudur. Tanıda birinci basamak test, egzersiz testidir. Prognoz iyi olup yıllık mortalitesi %2'nin altındadır. Düşük eforda miyokardiyal iskemi gelişen, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan

veya çok damar tutulumu ile birlikte stabil angina pectoris klinik tablosu olan hastalarda majör kardiyak olay riski yüksektir (5).

Varyant angina koroner arter spazmı neden olur ve efor toleransı korunurken istirahat halinde gelen angina ile karakterizedir (5). Tanı için ergonovin, asetilkolin veya hiperventilasyon gibi provakasyon testleri kullanılır. Bu testler sırasında EKG'de ST elevasyonu olması veya anjiyografik olarak koroner arter spazmının gösterilmesi tanı koydurur. Hastalığın prognozunda tekrarlayan angina sıklığı (%39), ancak miyokard infarktüsü (MI) (%6,5) ve kardiyak ölüm (%3,5) daha nadirdir (6).

Kardiyak sendrom X'in tipik özelliği, normal koroner anjiyografiye rağmen egzersiz sırasında angina gelişmesidir. Kardiyak sendrom X hastalarında, prognoz iyidir (5).

Sessiz miyokard iskemisi veya asemptomatik iskemik ataklar koroner arter hastalığı ile ilişkili hemen her klinik durumda (stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris [USAP] ve MI sonrasında) görülebilir. Bazı hastalar, koroner arter lümenini daraltıcı lezyon olmasına ve ambulatuvar EKG monitörizasyonu sırasında ST depresyonu saptanmasına rağmen ağrı hissetmezler ve koroner iskemi tamamen asemptomatiktir (7).

İskemik kardiyomyopatiye sol ventrikül fonksiyon bozukluğu semptomları baskındır ve prognozu çoğunlukla bozulma derecesinin şiddeti belirler.

2.1.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Koroner arter hastalığı, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Akut miyokard infarktüsü olgularında başlıca neden koroner arterlerdeki aterosklerozdur. Miyokard infarktüsünün yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken; koroner arter hastalığından ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (8). Koroner arter hastalığı, ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Resmi veriler ile Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp

hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (9). Ülkemiz genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir (10).

Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur. Risk faktörlerinin azaltılması, koroner arter hastalığının neden olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için en önemli yapılması gereken yaklaşımdır. Koroner arter hastalığındaki major risk faktörleri; hipertansiyon (HT), dislipidemi, sigara ve diyabetes mellitus (DM)'dur. Diğer risk faktörleri; aile anamnezi, fiziksel hareket azlığı, cinsiyet, obezite, hemostatik faktörler, homosisteinemi, alkol kullanımı, psikolojik faktörlerdir. Düzeltilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınabilmesi tedavinin etkinliğini artırır. Toplumumuzda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, HT, obezite ve trigliserid yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi düşüklüğü ön plana çıkmaktadır.

2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozudur. Türkiye'de her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan bireylerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflatuar bir yanıt başlatır. Epidemiyolojik çalışmalar; sigara, kolesterol, HT, DM gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar.

Ateroskleroz; arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıtıdır (11). Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının

intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (12). Arteriyel travma, mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modifikasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler, intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi ile ilgili "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir (13). Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (14). Bu durum, diğer iyileşme reaksiyonlarında gelişen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (15).

Aterosklerotik lezyonlar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük akım stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren kan akımını önemli miktarda sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur (%70'den fazla lümen daralması).

2.2.1. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel, insan vücudundaki en büyük organ sistemidir ve özelleşmiş tek tabaka hücrelerden oluşup mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve bazı fonksiyonları gören vazoaktif maddeleri salıverme becerisine sahiptir. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun idamesi, antiinflamatuvar ve antitrombotik süreçler de yer almaktadır (16). Prostaglandin (PGI₂), nitrik oksit (NO), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)

gibi büyüme faktörleri ve tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddelerin üretimi, bu çok sayıdaki vazoaaktif maddenin karşılıklı etkileşimi, vazokonstrüksiyonla vazodilatasyon, trombozla antikoagülasyon arasında dengenin sağlanması ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde rol alır. Endotel fonksiyon bozukluğu başladıktan sonra (endotel aktivasyonu), aterosklerotik olaybaşlamış olarak kabul edilir.

Endotel hücre yüzeyinde, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) olarak adlandırılan İki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır (17). Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektinin erken dönem aterogenezle çok az ilgisi olup genellikle polimorfonükleer lökositleri bir araya getirmektedir. Nadir olarak ta erken dönem ateromlarda saptanmaktadır (18). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşımda bulunan inflamatuvar hücreleri çeker ve yakalar, bunların subendotelyal aralığa geçişini kolaylaştırır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer olup (19), "non-trombojenik" bir yüzey ve pek çok vazoaaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu olan metabolik olarak aktif bir dokudur. Endotel hücreleri arasındaki bağlar oldukça sıkıdır. Lipoproteinler gibi büyük moleküller, endotel bariyerini sadece plazmalemma vezikülleri aracılığıyla geçebilirler. Bu mekanizma kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelenmesi ile lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen oksidasyon gibi olaylar olduğu gösterilmiştir (20). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL kolesterolün oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır. Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı PGI2'e bağlı olarak nontrombojenik bir yüzey oluşturur. PGI2 kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Bununla beraber, prokoagülan etkileri de olan ve von

Willebrand faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri de salgılayan endotelin, bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünülmektedir. Damarlar normal şartlarda endotelial NO sentezi ve salıverilmesine bağlı olarak vazodilatasyon durumundadır. Endotel kaynaklı NO bilinen en güçlü vazodilatördür (21). NO ayrıca, konstriktif faktörlerin salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, trombosit agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (22). Bu saydığımız etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (23). Endotel fonksiyon bozukluğunda rol alan bir diğer faktör Endotelin-1'dir (ET-1) ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen güçlü bir vazokonstriktör polipeptittir (24).

Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır (25). Endotel fonksiyon bozukluğunun karakteristik özelliği NO'nun biyoaktivitesindeki azalmadır. Endotelial hasar genellikle LDL'nin oksidasyonu ile sonuçlanır. İnflamatuvar hücreler de okside LDL ile reaksiyon göstererek köpük hücreleri oluştururlar. Endotelial fonksiyon bozukluğu daha sonra subklinik ateroskleroza ve nihayetinde akut koroner ve vasküler sendromlara ilerleyebilir. Endotelial disfonksiyon genellikle aterosklerotik hastalıktan önce gelişmektedir ve şiddeti ne kadar fazlaysa kardiyovasküler hastalık riski o kadar fazladır.

2.2.2. Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Etkisi

Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan ve yukarıda sözü edilen adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse aterosklerozun komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 geninin "transkripsiyonuna" neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Aterosklerozda bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1), daha çok sayıdaki monositin plağın bulunduğu bölgeye çeker (26,27). Lezyonda bulunan T-lenfositlerden salgılanan interferon- γ 'nin (IFN- γ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığına

inanılmaktadır (27,28). İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek metalloproteinaz salgılamalarını uyarırlar ki bu maddenin akut koroner sendromların oluşumundaki yeri bilinmektedir (19,20).

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), trombositlerin α granülleri içerisinde depo edilen güçlü bir mitojendir ve hücreler üzerine aynı zamanda kemotaktik etki de gösterebilmektedir. Düz kas hücre reseptörlerine bağlanan PDGF ile bu hücreler hem proliferer olur hem de bağ dokusu sentezini artırır.

Fibroblast Büyüme Faktörünü (FGF), yaralanan endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar salgırlar. Açığa çıkan fibroblast büyüme faktörü, hem düz kas hücrelerinin hem de endotel hücrelerinin çoğalmasını uyarır.

Transforming growth factor β (TGF- β), endotel hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. TGF- β düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarır, yüksek dozlarda ise güçlü hücre proliferasyon inhibitörü olan bir büyüme faktörüdür. Ayrıca bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran şu ana kadar tanımlanmış en güçlü ajandır.

2.2.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu

Düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotelyum hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (29). Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında bir takım değişiklikler olur. İlk saptanan değişiklik, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotelyum yüzeyinde lökosit adhezyon moleküllerinin görülmesidir. Sonuçta bu durum lökosit adezyon molekülü olan, VCAM-1'in ekspresyonuna yol açar.

Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal geçirgenliğin arttığı, arteriyel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL oksidasyonu, makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (30). Okside LDL (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp yalnızca aterosklerotik lezyonlardaki

makrofajlarda bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması ile LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümü artmaktadır (31). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlardaki Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL miktarının korele olduğu bildirilmiştir (32)

2.2.4. Köpük Hücre Oluşumu

Makrofajlar okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücresi aterosklerozun öncü hücresidir. Brown ve Goldstein, makrofajların temizleyici reseptörler yoluyla, büyük miktarlardaki Ox-LDL'yi içlerine alabildiğini göstermişlerdir (33). Bu hücre yüzey reseptörleri birikmiş negatif yük içeren büyük moleküler şekilleri tanırlar; böyle şekiller, Ox-LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunurlar (34). Böyle ligandlar lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Ox-LDL'de bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur, serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar ve tekrar esterifiye olarak kolesterol ester havuzu, makrofajlar içerisinde, intraselüler damlacıklar oluşturmaya başlar. Ox-LDL alımının devam etmesi ile makrofajın lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşmesine kadar bu lipid damlacıkları birikir.

2.2.5. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyon ilerlemeye başladıkça hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstraselüler lipidin muhtemel iki kaynağı vardır; dolaşımdaki LDL'nin direkt olarak intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin daha çok bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta meydana gelen lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada bahsettiğimiz lipid çekirdeği üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

2.2.6. Fibröz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üzeri fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların üretmiş olduğu bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücre sayısı da artar. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyon fibroaterom olarak adlandırılır (Şekil 1).

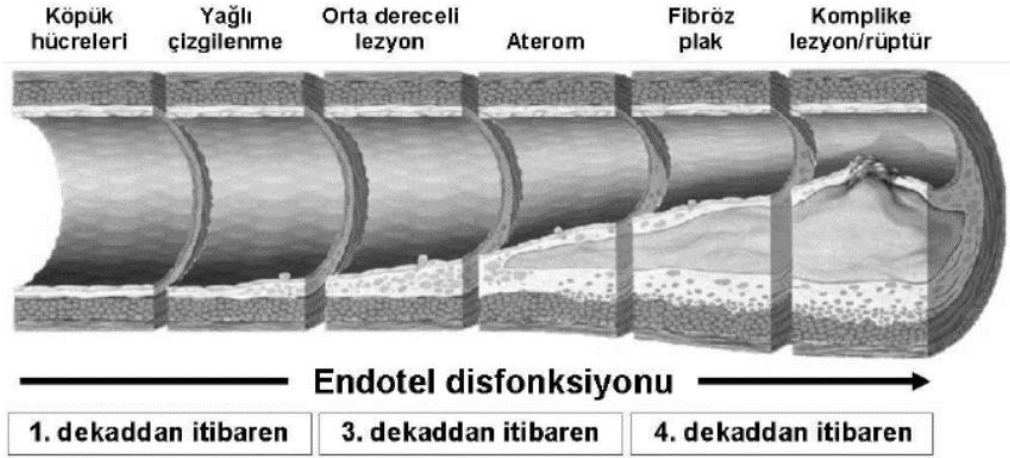
2.3. Ateroskleroz Gelişim Evreleri

2.3.1. Klasik Sınıflama

a. Yağlı çizgi: Esasen intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan (köpük hücreler) oluşur. Laboratuvar hayvanlarında yağlı çizgiler en kolay üretilen lezyonlardır ve serum kolesterol düzeyleri düşüncü tamamen gerilerler. Aynı anatomik bölgelerde oluştukları ve ara geçiş evreleri gözlemlendiği için genellikle yağlı çizgilerin daha ileri lezyonlara gelişebileceği kabul edilir (36). İnsanlarda da bu lezyonların bir kısmı aynı şekilde kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerindekiler ise uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b. Yaygın intima kalınlaşması: İntimada, bağ dokusu içinde çok sayıda düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri ise yapıyı oluşturan diğer elemanlarıdır.

c. Fibröz plak: Makroskopik olarak beyaz renkte olup ve genellikle damar yüzeyinden kabarıkırlar. İntima matriksi içerisinde çok sayıda düz kas hücresi, farklı miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve dışı yağ birikimi mevcuttur. Çok yoğun bağ dokusundan oluşan bir fibröz başlık ile örtülü olup bu lezyona kanama, tromboz veya kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyondan söz edilir.



Şekil-1:Ateroskleroz Gelişim Evreleri

2.3.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

Amerikan Kalp Birliği (AHA), ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek altı tipe ve beş evreye ayırmıştır (37).

Evre 1: Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler.

- **Tip I** lezyon en erken lezyondur. Az miktarda yağ birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.
- **Tip II** lezyonda ise makrofaj sayısı artmıştır, ayrıca az sayıda T-hücresi, mast hücresi ve yağ yüklü düz kas hücreleri de bulunur.
 - Tip IIa lezyonlar, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur.
 - Tip IIb lezyonlar ise ilerlemezler.
- **Tip III** lezyonlar, klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II'den ayırım gösteren en önemli özelliği hücre dışı yağ birikintilerinin olmasıdır.

Evre 2: Bu evrede semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Va lezyonları içerir.

- **Tip IV** lezyonun özelliği, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon

hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır.

- **Tip Va** lezyonun temel özelliği, lipid çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Damarlanma ise daha da belirgindir. Evre 2 lezyonlarkomplike olmaya açık lezyonlardır. İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, HT ve DM gibi faktörler semptoma yol açabilecek plakların sayısını artırır.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir.

Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliş ve atrofiye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İnvasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır.

Evre 3: Tip VI lezyonları içerir.

- **Tip VI** lezyonlar, evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, ülserasyonu, erozyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşan lezyonlardır. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarı tıkarsa evre 4 lezyon oluşur şayet tıkaçıcı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina pectorise neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut “komplike” olmuş tip IV lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3’tekilerden farkı duvardaki oluşan trombüsün büyüklüğüdür. Tıkaçıcı bir trombüstür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5: Evre 3 ile 4’teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oluşan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkaçıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur.

- **TipVb** ve **Vc** lezyonlar, damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturdıklarından dolayı angina pectorise neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşturmuş ise sessiz kalıp klinik bulgu vermeyebilirler (38).

2003 yılında AHA' nın bu sınıflamasına iki tip daha eklenmiştir.

- **Tip VII** lezyonlar ellili yaşlardan sonra plakların mineral içeriğinin artmaya başlamasıyla kalsiyumun ilk sırayı aldığı minerallerin, plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kapladığı aterosklerotik lezyonlar olarak adlandırılmaktadır.
- **Tip VIII** lezyon ise lipid çekirdeğin bulunmadığı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı durum olarak adlandırılmaktadır.

Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüşebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur.

2.4. Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki

2.4.1. Kararlı (Stabil) Plak:

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Kararlı plakta baskın yapı fibröz başlıktır. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu özellik plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır (39). Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır; düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir (12,40). Düz kas hücresi ise, plağın mekanik gücünü hem artırıp ayrıca proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak yaralanmış olan plağın onarılmasını da sağlarlar (41). Yani aterom plağına kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı (stabil) angina pectoris olacaktır.

Şayet büyüme lümenine değil de dış tarafa doğru gelişirse, hacim olarak büyümüş bir aterom plağı olsa bile bu şekilde oluşan bir aterom plağının anjiyografik olarak görüntülenmesi mümkün olmayabilir (42).

2.4.2. Kararsız (Stabil Olmayan) Plak

Kolay hasar görebilecek, başka bir deyişle komplikasyon riski yüksek olan plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan lipid çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresine karşılık az sayıda düz kas hücresi içermektedir. Tip IV ve V lezyonlar, AHA sınıflamasına göre kararsız plaklardır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmakta olup, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal kısımlarında yerleşmiştir (43).

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, "omuz" bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. inflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. İnflamasyon hücrelerinin meydana getirdiği tahribat olaylarının hemodinamik olarak önemli olmayan ve klinik bulgu vermeyen, anjiyografik olarak görülmeyen küçük plaklarda da olabileceğini unutmamak gerekir.

Netice olarak zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşır trombüs oluşumunu tetikler (44). Endotel hasarı ile başlayan trombosit adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi kararsız angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, veya ani ölümlerle de sonlanabilir. Sonuçta plak yırtıldıktan sonra oluşan akut koroner sendromların(AKS) ciddiyeti meydana gelen trombüsün miktarı ile yakından ilişkilidir. Damar duvarındaki hasarın ciddiyeti, plak içindeki doku faktörü ile diğer trombojenik materyal, kanın hiperkoagülabilesi ve vazospazm gibi

hemodinamik faktörlerin karşılıklı etkileşimi trombusun en önemli belirleyicileridir.

Aterom plağının medya tabakasına kadar uzanan derin yırtılmalarıyla klinik olarak MI, yüzeysel plak hasarında ise USAP oluşur (45).

2.4.3. Kararlı (Stabil) Angina Pektoris

Angina pektoris, miyokard iskemisi sonucu gelişen sendromu anlatan bir terimdir. Semptomların sıklığı ve süresine göre kararlı veya kararsız olarak sınıflandırılır. Anginal yakınmalar şayet haftalar içerisinde bir ilerleme göstermiyorsa kararlı (stabil) olarak tanımlanır. Stabil anginada semptomlar zaman içerisinde miyokard oksijen tüketimi, emosyonel strese veya sıcaklık değişikliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Genel olarak stabil angina pektoris tanımı, aterosklerotik plağın stabilitesi veya sessizliği ile bağlantılıdır. Ağrının süresi genellikle on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor ya da duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitratla bir-iki dakika içinde hızla kaybolur ve rezidüel ağrı kalmaz (46). Kararlı anginası olan hastaların yarısında istirahat EKG'si normaldir (47). Son 60 günden daha önce başlamış olması ve son 60 gündür tipik göğüs ağrısının sıklığı, süresi ya da başlatan nedenlerin özelliklerinde değişiklik olmaması ile USAP'tan ayrılır (48).

Stabil anginası olan hastaların çoğunda miyokard iskemisi, bir veya daha fazla koroner arterde kritik darlık sonucu gelişir (49). İstirahatte lezyonlu damardan gelen kan akımı yeterli iken, efor sırasında artan gereksinimi karşılayamaz ve angina gelişir. Artan iskeminin en önemli nedeni, kalpte ve vasküler yatakta egzersiz, mental ve emosyonel strese fizyolojik yanıt olarak norepinefrin salınmasıdır. Sempatik aktivasyon, taşikardi, hipertansiyon ve artmış kontraktileteye neden olarak miyokardiyal oksijen gereksiniminde artışa sebep olur (50, 51). Stabil koroner arter darlığında; ateş, tirotoksikoz, ağır yemek, terleme, hipoglisemi gibi kalp hızını artıran durumlar anginal atak oluşturabilir.

Kronik kararlı anginada da kararsız anginada olduğu gibi koroner vazokonstriksiyon nedeniyle oksijen sunumunda azalma gözlenebilir ve bu durumda oluşan angina "sunum anginası" olarak adlandırılır (52). Sabit eşikli

anginada, angina oluşumunda vazokonstriksiyonun yeri azdır, angina sabit fiziksel aktivitelerde oluşur buna karşın değişken eşikli anginada ise aterosklerotik daralma zemininde dinamik vazokonstriksiyon mevcuttur. Stabil anginalı hastalarda miyokardiyal enzimlerde değişiklik olmadığı gibi troponin düzeyleri de artmaz. Ağrı sırasında geçici fizik muayene bulguları olabilir, ancak istirahatta fizik muayene genellikle normaldir

2.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz, genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, koroner kalp hastalığı gelişip gelişmeyeceğini belirler.

Erkeklerde yapılan otopsielerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör olan yüksek kolesterol, düşük HDL düzeyi ve yüksek kan basıncının, üçü birlikte bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklayabilmektedir. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır (53). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır. Aynı koroner arterde bulunan yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir.

2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

Bunlar; yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik gruptur. Ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek risk oluşturduğu iyi bilinmektedir. Erkek cinsiyet olması birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda ise 55 yaş ve üstünde olmak birçok çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir. KAH'a bağlı mortalitede, belirgin ve farklı coğrafi varyasyonlar, ilk bakışta önemli ırksal

farklılıklar olduğuna işaret eder. Ancak, değişik risk modellerine sahiptoplumdan, başka bir topluma göç edenlerde, insidans da hızla belirginleşen büyükdeğişiklikler, yaşam tarzı ve davranışta farklılıkların, coğrafi heterojenitenin önemli birbölümünü açıklayabildiğini gösterir (54).

2.5.2. Değişirilebilen Risk Faktörleri:

2.5.2.1. Dislipidemi:

Yüksek serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük yüksek HDL düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridirler (55). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır (56). Plazmadaki yüksek LDL düzeyleri, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (57). Bunların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığını gösterilmiştir. Okside LDL kolesterolün oluşması ile aterogenezde bir dizi zincirleme olayın başlangıcı tetiklenmiş olur.

Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL düzeyi KAH'ı öngören önemli bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL-kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir (56). En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme ile KAH riski %2-3 artırmaktadır (58).

Son meta-analizler trigliserid yüksekliğinin de KAH için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar.

2.5.2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KAH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (59). Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (60). Artık izole sistolik HT'nin de toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (61). Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olaylar açısından risk artışı ile ilişkilidir (62).

2.5.2.3. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile üç ile yedi kat artırmaktadır (63). KAH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir (50). Tip II DM'li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış trigliserid düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili mevcuttur. MI hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (64).

Diyabetin birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir. DM trombotik olaylarda artışa neden olarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artmış olup plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör I (PAI-I) düzeyleri yükselir. Diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu sıklıkla gözlenir ve koroner tromboz nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu

ön plandadır (65). Metabolik sendrom ve insülin direnci de major kalp damar hastalığı risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış KAH'a eşit derecede riskli kabul edilmektedir.

2.5.2.4. Sigara

Sigara ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1950'lerde bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan prospektif çalışmalarda, sigaranın kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkileri açıkça ortaya konmuştur. Sigara tüketimi KAH açısından tek, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içmek kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle günde sadece birkaç sigara içmek bile risk oluşturmakta olup ve MI'nın riski, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır (66).

Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (67). Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir (68). Sigaranın kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki istenmeyen akut etkileri ve miyokardiyal oksijen sunumunu azaltmasının ötesinde aterotromboz üzerinde farklı mekanizmalar aracılığıyla da etkileri vardır. Sigara içimi HDL kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Ayrıca sigara kullanımı spontan trombosit agregasyonunda, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunda artma ve endotel kaynaklı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerin işlevlerinde veya düzeylerinde bozulmalara neden olmaktadır (69,70).

2.5.2.5. Sedanter Yaşam Tarzı

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz yağlanmayı engelleyerek, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler inflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstererek kalbi korur. Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyli fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakika süren orta düzeyde aktiviteyi hedefler (71). Egzersiz

ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirir; insülin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırır. Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL kolesterolü yükseltir ayrıca kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur

2.5.2.6. Obezite

Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ: 18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (72). Obez bireylerde CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (73). Ayrıca bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında, HT, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermektedir.

2.5.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri:

2.5.3.1. Homosistein

Homosistein diyetle bulunmayan esansiyel olmayan bir aminoasittir. Yüksek homosistein düzeyi, düz kas hücre proliferasyonu, endotel fonksiyon bozukluğuna ve ateroskleroz gelişimine yol açması nedeniyle koroner hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (74). Homosistein düzeyi artmasının, endotel fonksiyon bozukluğu, LDL kolesterol oksidasyonunun artması, arteriyel vazodilatasyonun bozulması, trombosit aktivasyonu, inflamasyona yol açan interlökin-8 miktarının ve oksidatif stresin artması gibi olumsuz etkileri mevcuttur.

2.5.3.2. Yüksek Duyarlıklı CRP (Hs-CRP)

CRP, karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir ve inflamasyonun spesifik olmayan biyokimyasal bir belirtecidir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür. CRP'nin yüksek duyarlıklı analiz ile ölçüldüğünde (Hs-CRP) kişilerde; MI, inme, periferik arter hastalığı (PAH) ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Hs-CRP düzeyinin artması, tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar, kararsız angina pectoris ve koroner bypass sonrası kötü prognozla ilişkilidir (76).

2.5.3.3. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a), disülfid bağı ile Apoprotein A polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden meydana gelmekte olup Lipoprotein (a) seviyelerinin yüksek bulunması; kardiyovasküler hastalık, MI, beyin damar hastalığı, PAH, balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven bypass greft operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (77).

2.6. Arteriyel Sertlik

Birim alana düşen kuvvete stres denir. Bu strese bir örnekte basınçtır. Meydana gelen deformasyonun normal haline oranına ise strain adı verilir. Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa elastiktir. Stresin büyüklüğü maddelerde oluşan deformasyonun temel belirleyicisidir. Arteriyel yapı içerdiği sıvı ve elastik özelliği sayesinde viskoelastiktir. Elastisitenin tersi stiffness (sertlik) olarak adlandırılır. Arteriyel sertlik terimi arteriyel sistemin global tamponlama özelliklerini, sistemin bölgesel veya lokal segmentlerini tanımlamak için kullanılır. Uygulanan metod intraarteriyel basıncı, akım değişikliğini ve damar çapındaki değişimlerin kaydını içermelidir. Aort nabız basıncı arteriyel sertliğin en basit belirleyicisidir. Artmış aort nabız basıncı, yansımış erken dalgalarla birlikte sol ventrikül ve büyük arterlerin dolumunu artırır. Bu eninde sonunda ventriküler, arteriyel hipertrofi ve fibroze yol açar (78). Anormal ventrikül arter ilişkisi, yüksek arter nabız basıncı ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkinin daha açık ortaya çıkmasına sebep olabilir. Genel olarak arteriyel sertlik, periferik dolaşımın, damar yapısı ve kardiyovasküler fonksiyon (hemodinamik özellikler, kas tonusu vb) tarafından belirlenen (intrinsik duvar karakteristikleri) dinamik bir özelliği olarak belirtilir. Yaş, cinsiyet, kalp hızı, kan basıncı ve vücut-kitle indeksi gibi birçok fizyolojik durumdan etkilenir. Yüksek kan basıncı sert damarlarla ilişkilidir (79). Arteriyel yapı fonksiyonel olarak üç ana kompartmandan oluşur. Büyük santral arterler, musküler iletim (conduit) arterleri ve küçük arterler-arterioller (80). Bu farklı kompartmanlar yaşlanma

ve hastalıklara farklı tepki verirler. Her kompartman diğerinden bağımsız ve onunla ilişkili olarak fonksiyon görür. Arterlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri damar yapısı, duvar kalınlığı ve içeriğine (kollajen, elastin ve vasküler düz kas oranları) bağlıdır. Santral arterler (aorta, innominant, proksimal karotidler) ince duvarlıdır. Kardiyak pulsasyonu kesintisiz bir akım paternine dönüştürmek üzere sirkülatuar bir aracı olarak görev yapan elastik yapıya sahiptirler. Aortik empedans (Z_c) ile temsil edilen, santral arteriyel kompartman sertliği NB genişliğinin temel belirleyicisidir. Daha küçük aort çapına sahip insanlarda (genellikle kadınlar) Z_c daha yüksektir. Yaşlanma ile kollajen içeriği ve duvar kalınlığının artmasına bağlı olarak Z_c artar. Musküler iletim arterleri santral damarlardan daha küçük iç çaplara ve orantısız olarak daha büyük duvar kalınlıklarına (duvar/lümen oranı) sahiptir ve intrinsik olarak santral arterlerden daha serttir. İletim arterlerinde çapların azalması giriş empedansında progresif artışa neden olur, bu özellik nabız basıncının genişlemesine yol açar. Bu fizyoloji brakial kan basıncı ölçümünün santral arteriyel ve mikrosirkülatuar basınç göstergesi olarak yetersiz kalması nedeniyle önemlidir. Küçük arterler ve arterioller (çapı $<0,05$ mm olanlar) intrinsik miyojenik tonusları, kontraktıl özellikleri ve vasküler lümeni daraltan arterioller düz kas hipertrofisi sonucunda sistemik vasküler direnci oluştururlar. Arteriollerde endotel ve alttaki düz kas arasında oldukça yakın bir ilişki vardır. Endotel kökenli vazodilatörler akım ve basınçtaki akut değişikliklere karşı verilen konstriktör yanıtları tamponlayabilir. Arterioller konstriksiyon nabız dalga yansımalarını artırır. Küçük damarlarda konstriksiyon ve vasküler düz kas hipertrofisi sistemik vasküler dirençte ve ortalama arteriyel basınçta artışa yol açar. İzole sistolik hipertansiyon ve geniş nabız basıncı yüksek sistemik vasküler direncin varlığında gelişen santral arteriyel sertlik artışı sonucu ortaya çıkar (81). Santral arteriyel sertlikte artma yaşlanmanın bir işaretidir (82). Arteriyel sertliğin hipertansiyon, diyabet ve kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi belirlemedeki değeri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (83-85).

2.6.1. Arteriyel Sertlik Mekanizmaları

Arteriyel stiffness 3 farklı mekanizma ile artırılır.

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

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı stiffness artışındaki temel sebep bu mekanizmadır. İkinci mekanizma olan endotel/düz kas etkileşimi ise arteriyel sistemin stiffnessını dinamik olarak kontrol eder ve müküler (conduit) arterlerdeki arteriyel stiffnessın temel mekanizmasıdır.

Ortalama arteriyel basınç artışı ise pasif etki olarak bütün arteriyel sistemin stiffnessını artırır. Patolojik olarak arteriyel stiffness oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Mediadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur. Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstraselüler matrix (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir (86).

Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir. Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler (PMN ve makrofaj gibi) bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler. Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücre elementlerinden zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur (87).

Stiff damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (88,89). Kollajen ve elastin de bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olur, bu da artmış

düz kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar.

Anjiotensin-II (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar ve tuz arteriyel stiffnesde etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini ve ESM remodellingini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini deprese eder. Diğer bir vazoaaktif ajan olan endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etki yapar.

Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteriyel stiffnessi artırır. Kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelyal disfonksiyon yapar.

Metabolik sendromlu ve diyabetik hastalarda arteriyel sertlik artışının ortaya çıkması insülin resistansı ile arteriyel stiffness arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye dolayısıyla da stiffness artışına yol açar (88-90).

Aortik stiff anlatıldığı üzere birçok faktör yanında hemodinamik komponentlerinin de etkisi altındadır, bu nedenle periferik damarlardan çok santral damarlar etkilenir. Arteriyel sertliğin artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur (90) Arteriyel stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktusu gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (91). Son zamanlarda Safar ve ark. Arteriyel sertliğin stresle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir (92).

2.6.2. Dalga Yansımasının Fizyopatolojisi

Yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik eden arter sertleşmesinde; aralarında elastin liflerinin kopması, elastin ağ içerisinde

çapraz bağlantıların oluşması, kollajen birikimi, fibrozis, inflamasyon, medyal düz kas hücre nekrozu, kalsifikasyonlar ve arteriyel duvar içine makromolekül difüzyonunu kapsayan çeşitli mekanizmalar sorumludur (93). Arteriyel ağaç çok sayıdaki dalıyla viskoelastik bir tüptür. Tüpün ucunda (arterioller) direnç yüksek olduğu için dalgalar yansır ve retrograd dalgalar oluşur. Arteriyel sertlik arttığında ileri doğru giden ve yansıyan dalgaların hızı artar, bu da yansıyan dalganın aort köküne daha erken ulaşmasına ve sistol sonu basıncının artmasına yol açar. Diyastol basıncı düşer, nabız basıncı artar. Bu artış aort nabız basıncında yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden aort güçlenme indeksi (augmentasyon indeksi = Aix) olarak ifade edilebilir (94).

2.6.3. Augmentasyon indeksi (AIX)

Augmentasyon indeksi denilince arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga (erken sistol-P1) ile geriye yansıyan (geç sistol-P2) dalga amplitüdüleri arasındaki farkın nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır.

$$Aix (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$

P2 değeri P1 değerinden küçük olursa Aix negatif olacaktır. Tersi durumda periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalganın (P2) amplitüdünün direkt dalga (P1) amplitüdünden büyük olması durumunda Aix pozitif olacaktır. Aix değerini arteriyel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse Aix değeri de o kadar küçük olacaktır ve bunun tersi de doğrudur. Aix'in %10 artışı koroner hastalık kökenli ölüm riskini %28 oranında arttırmaktadır (95).

2.6.4. Arteriyel Sertlik ve Yaş

Elastik özelliğin arteriyel ağaç boyunca devamlılığı yoktur. Arteriyel ağacın proksimal kısmı (aorta ve ana dalları) kısmen genç yaşlarda rölatif olarak daha az sertliğe sahiptir. Aorta esas olarak elastin ve kollajen sekrete eden nöral krest kökenli vasküler düz kas hücrelerinden meydana gelmiştir. Elastin/kollajen oranı aort elastikiyetini belirlemede ana role sahiptir. Hem

sistolik kan basıncı (SKB), hem de diyastolik kan basıncı (DKB) 50-60 yaşlarına dek yaşla artar. Daha sonraki dönemde olguların büyük bölümünde yaşla birlikte sistolik kan basıncında görülen artış diyastolik kan basıncına göre orantısız gerçekleşir. Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki korelasyonun kopmasının en sık nedeni arter duvarındaki elastin/kollajen oranının giderek azalması ve arter duvarının giderek sertleşmesidir (96). Yaş arttıkça arter sertleşmesi kollajen artışı yanında bazı yapısal ve işlevsel değişikliklerin sonucunda ortaya çıkar. Büyük arterlerde esnekliğin azalması ve sertlik gelişmesinin başlıca yapısal belirleyicileri damar duvarı hipertrofisi, kalsiyum çöktürmeleri ile fibrinojen miktarında artış, elastin ağında parçalanma ve düzensizlik, enzimatik ve enzimatik olmayan çapraz bağlantılar gibi hücre dışı matriks değişiklikleri ve etkileşimleridir (97). Artan yaşla birlikte damar endoteli işlev ve damar esnekliği kaybı daha fazladır. Yaş arttıkça nöroendokrin hormonlara ve tuzun etkisine duyarlılık artar. Vasküler sertliği düzenlediği bilinen pek çok hormon mevcuttur. Anjiyotensin II, kollajen oluşumunu uyarır, matriks yeniden yapılanmasını ve vasküler hipertrofiyi tetikler, NO etkilerini baskılar, oksidatif stresi artırır ve elastin sentezini azaltır. Ek olarak Anjiyotensin II matrikste sitokinler ve büyüme faktörlerinin oluşumunu uyarır. Enflamatuvar yanıtın artmasına yol açar. Bu değişikliklerin çoğu Anjiyotensin II'nin uyardığı NADPH oksidaz ve NOS aracılığıyla olmaktadır (98).

Aldosteron sentezi esas olarak Anjiyotensin II'nin anjiyotensin tip 1 reseptörü üzerine etkisi ile kontrol edilir. Aldosteron vasküler düz kas hipertrofisini, fibronektini ve fibrozisi uyararak hipertansiyon ve vasküler sertliğe yol açar. Aldosteronun etkisi önemli ölçüde endotelin-1'e bağımlıdır. Aldosteron infüzyonu endotelin-1 üretimini artırır ve bu da damarda vazokonstriktif ve fibrotik etkilere yol açar (99). Tuz yaşla birlikte vasküler sertliği artırır ve yaşlılarda sodyumdan düşük diyetler arteriyel uyumu düzeltmektedir. Tuza yanıt olarak damar düz kas hücre tonusu artmakta ve damar düz kas hücresi anormal kollajen ve elastin üretimine yol açarak damar media tabakasında kalınlaşmaya yol açmaktadır (98). Tuz alımı anjiyotensin tip I reseptörleri, NO ve aldosteron sentaz genlerinin genetik

polimorfizmleri ile etkileşmektedir. Sodyum ayrıca NOS aktivitesini azaltarak, NOS inhibitörü asimetrik dimetilarginin oluşumunu aktive ederek ve NADPH oksidaz aktivitesini azaltarak NO üretimini azaltmaktadır (100).

2.6.5. Arteriyel Sertlik ve Genetik

Arteriyel sertlikte genetik giderek ilgi görmeye başlamıştır. Yaş ve artan kan basıncı arteriyel sertliğin önemli belirleyicisidir. Hipertansiyon için genetik temel, çok genli ve birçok gen polimorfizmini içeren yapıdadır ayrıca çevresel faktörler de etkilidir. Bu faktörler arasındaki etkileşim ve kan basıncı kontrol mekanizmaları üzerindeki etkileri klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden daha önemli görünmektedir. Durier ve ark. koroner arter baypas greft işlemi geçirmiş hastalarda aortik NDH ile ilişkili aort örneklerinde gen ekspresyon düzeylerini çalışmıştır (101). Çalışma mekanik özellikleri belirleyen genler (hücre iskeleti-hücre membranı-ekstrasellüler matriks) ve hücre sinyal genleri üzerine yoğunlaşmıştır. Affymetrix GeneChip ile U95 ve Av2 sıralarını kullanmışlardır. Sert olan aortlarda 32 transkript, hücre iskeleti, hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks alanında farklı eksprese olmuştur. Bunlar arasında integrinler, $\alpha 2b$, $\alpha 6$, $\beta 3$ ve $\beta 5$ 'in transkript seviyeleri farklı olmuştur. Aynı şekilde bazı proteoglikan ve benzer aile (dekorin, osteomodulin, aggrekan-1, nöroglikan-c ve dermatopontin) transkriptleri farklıdır. Osteopontin ve vitronektin farklı eksprese olmamıştır. Mekanik regülasyon ile ilgili genler, büyük sayıda sinyal/komunikasyon ile ilgili transkript veya basınç dalga hızı ile ilgili gen ekspresyonu (PPICB, Yotiao, P85- α , sinaptogenin, PKC B1 ve RGS16) saptanmıştır.

Telomer biyoloji (ortalama ve bireysel telomer uzunluğu ve aşınması) ve biyolojik yaşlanma (vasküler yaşlanma) arasındaki bağlantı arteriyel sertlik çalışmalarıyla ilgili anahtar faktördür. Telomer boyutları hücrelerin replikasyon geçmişleri hakkında bilgi sağlar (102). Telomer uzunluğu biyolojik yaşlanmanın kayıtları gibi kabul edilir. Genç ikizler üzerinde yapılan araştırmalar beyaz kan hücrelerindeki terminal restriksiyon parçalarının ortalama uzunluğunun nabız basıncıyla ters orantılı olduğunu göstermiştir (103). Çalışmada nabız basıncı ve terminal restriksiyon parçalarının kalıtılabilir olduğu, uzun telomerli bireylerin daha küçük nabız basıncına sahip

oldukları sonucu çıkmıştır. Kadınlarda yaşla ilgili uzun telomer bulunamamıştır. Erkeklerde, yaşla ilgili kısa telomer uzunluğu daha sert arterlerle (yüksek nabız basıncı ve yüksek nabız dalga hızı) ilişkilidir.

2.6.6. Koroner Arter Fizyolojisi İle Arteriyel Sertliğin İlişkisi

Büyük arter sertliği ile ateroskleroz arasında kompleks olmakla beraber açık bir ilişki vardır. Arteriyel sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunur ve bazı çalışmalar aterosklerotik yük ile aort sertliği arasında korelasyon tanımlamıştır. Hepsinin ötesinde arter sertliği ilerideki kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında yol göstericidir. Arter sertliği ve ateroskleroz her ne kadar ikisi de ortak risk faktörlerini (hipertansiyon, sigara gibi) paylaşıyorlar da patolojik ve klinik olarak ateroskleroz ve arterosklerozu farklı başlıklar altında değerlendirmek gerekir. Büyük arterlerin sertliği kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna farklı mekanizmalarla katkıda bulunur (104,105).

Aort stiff hale geldikçe, tamponlama mekanizmasının azalmasına ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olur. Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü, koroner kan akımını azaltır, durumu iyice kötüleştirir ve iskemiye yol açar. Artmış nabız basıncı karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için remodelling başlar ve intima-media kalınlığı artmaya başlar. Arter sertleşmesi aynı zamanda arteriyel duvardaki dairesel stresi ve elastik liflerin yorgunluk kırılmasını artırır, damarın iyice sertleşmesine ve bir kısır döngüye sebep olur.

Endotel, damar yatağını döşeyen tek sıralı hücre tabakasıdır. Kardiyovasküler homeostazda önemli rol oynar. Bu hücreler NO ve endotelin-1'i de içeren bir takım vazodilatör salgırlar. Potent bir vazodilatör olmasının yanı sıra NO'in önemli anti-aterosklerotik etkileri vardır, trombosit kümelenmesinin, adezyon molekül ekspresyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi bunlardan bazılarıdır. Bir takım farmakolojik ve kimyasal uyarıların NO üretimini düzenlemesine rağmen

shear stress invivo olarak en önemli fizyolojik uyarandır. Arterler stiff hale geldikçe ortalama shear stress artabilir fakat shear stres oranı düşer böylece endotelial NO üretimi azalır, ateroskleroz oluşumunda bir başlangıç anahtarıdır. Gerçekte karotislerdeki ateroskleroz plaklarının belirgin olarak düşük shear stress oranı olan bölgelerde yerleştiği bilinmektedir (106). NO'nun biyoyararlanımının azaldığı endotel disfonksiyonu da KAH ve hipertansiyonu olanlarda, kardiyovasküler ve koroner olaylar için öngörücüdür (107). Azalmış NO üretimi, arteriyel sertliğin ilerlemesine katkıda bulunur. NO sentez blokajının lokal arteriyel sertlikte artışa yol açtığı gösterilmiş ve bu da in vivo olarak endotelial NO'nun arteriyel stiffness regulasyonundaki rolü hipotezini desteklemiştir (108).

Ateroskleroz, giderek inflamatuvar bir durum olarak algılanmaktadır. Gerçekte akut faz reaktanı olan CRP seviyelerinin, KAH olan ve komorbid başka bir hastalığı olmayan bireylerde gelecekteki kardiyovasküler olay riskini öngördüğü bilinmektedir (109). Yakın zamanda aşırı aterosklerotik hastalığı veya geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olmayan bireylerde CRP ile büyük arter sertliği arasında ilişki gösterilmiştir (110,111).

İlginç olarak deneysel veya hastalığa sekonder akut sistemik inflamasyonlar geri dönüşümlü aortik sertliğe yol açmaktadır (110-112). Tüm bunlar inflamasyonun muhtemelen endotel disfonksiyonuna sekonder arteriyel sertleşmede rolü olduğunu göstermektedir.

2.6.7. İskemik Kalp Hastalığı için Risk Faktörü Olarak Arteriyel Sertlik

Nabız basıncı ile KAH arasındaki kuvvetli ilişkiler arter sertliğinin KAH' da risk faktörü olabileceğini düşündüren ilk kanıt olarak kabul edilir (91).

Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği ile (nabız dalga hızı) koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır. Nabız dalga hızında içeren arteriyel stiffness indeksleri anjiyografik olarak KAH olanlarda , olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (105). Diğer bazı çalışmalar da arter sertliği ile KAH ciddiyeti arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Büyük arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ya da sebebi olabilir veya koroner aterosklerozdan tamamen bağımsız olarak koroner iskeminin

oluşmasında rol oynayabilir. İlk olasılığa göre koronerlerdeki ve aortadaki ateroskleroz paralel olarak gelişebilir ve büyük arter sertliği her iki bölgedeki ateroskleroz için basit bir ölçüm olarak ele alınabilir (107). Başka bir açıdan bakıldığında büyük arter sertliğinin kalıtsal olabileceği gösterilmiş (108) ve arter yapısını düzenleyen bir takım genlerle arter sertliği ilişkilendirilmiştir (108-111). Stiff büyük arterlere sahip olan bireylerin artmış nabız basıncına sahip olduğu ve bunun da ateroskerozu arttıracak hemodinamik profile sebep olabileceği beklenir.

İster büyük arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ister sebebi olsun bunlardan tamamen bağımsız olarak arter sertliğinin miyokardiyal kan akımı ile ihtiyacı arasındaki dengeye zararlı etkisinin olacağı beklenir. Büyük arter sertliğine bağlı olarak artmış nabız basıncı, koroner sonuçları artmış sistolik basınç ve art yük üzerinden de etkilemektedir (106). Kronik art yük artışı sol ventrikül hipertrofisine ve azalmış kapiller/miyosit oranına sebep olmaktadır (107,108). Koroner perfüzyon ayrıca diyastolik basınç azalmasına sekonder olarak da azalmaktadır.

2.6.8. Arteriyel Sertlik Ölçüm Metodları

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Daha sonra, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli noninvaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği, ispatlandıktan ve artmış arteriyel stiffnessin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Önceleri sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteriyel sertlik değerlendirilmesinin önü açılmıştır.

Sistemik arteriyel sertlik sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir, bunun tersine bölgesel ve lokal arteriyel stiffness arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde

nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır.

2.6.8.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler

Basınç dalga formları, bazı aygıtlar kullanılarak eşzamanlı olarak otomatik kaydedilebilir. Complior sisteminde (Colson, Les Lilas, Fransa) deri üzerine doğrudan uygulanan mekanotransdüserler kullanılır (113). Geçiş süresi eşzamanlı kaydedilen her bir dalga arasındaki algoritma korelasyonu ile belirlenir. Operatör, kaydedilen nabız dalgasının biçimini görselleştirebilir ve değerlendirebilir. Karotis-femoral, karotis-brakiyal, femoral-dorsalis pedis olmak üzere üç ana arteriyel bölge bu yöntemle değerlendirilebilir.

SphygmoCor sistemi (ArtCor, Sidney, Avustralya) ve hayfi aplanasyon tanometresi (Millar, Houston, TX USA) basınç dalgalarını farklı bölgelerden ölçebilir. Eş zamanlı alınan EKG kayıtları ile proksimal arterdeki (karotis arter) kayıt zamanı arasındaki süreden, distal damardaki nabız kayıt süresi çıkartılarak nabız transit süresi hesaplanır.

2.6.8.2. Arteriyel Sertliğin Lokal Olarak Değerlendirilmesi

Arteriyel lokal sertleşme iki boyutlu vasküler ultrason aygıtları kullanılarak belirlenebilir. Ancak video imaj analizlerini kullandıkları için diyastol ve vuru sırasında arterin çapını tam doğrulukla belirleyemeyebilirler. Arteriyel duvarın elastik özellikleri, intima-medya kalınlığı ile elastik özellikler arasındaki ilişkiyi, remodelling etkisini belirlemenin en basit yolu ultrasondur (114). Ekokardiyografik izleme aygıtları diyastol sonu ve vuru sırasındaki çap değişikliklerini büyük bir hassasiyetle ölçebilir. Transtorasik ekokardiyografik aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik "strain", beta indeksi ve aortik "distensibilite" arteriyel sertlik tahmininde önerilmiştir (115).

Aortik Strain (%)= (sistolik çap-diyastolik çap) x 100 /diyastolik çap

Beta indeksi= ln (sistolik basınç/diyastolik basınç) /aortik strain

Distensibilite (cm² dyn-1)= 2(aortik strain) / (sistolik basınç-diyastolik basınç)

2.6.8.3. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi

Arteriograf ile yapılan ölçümün temelinde, basit olması ve üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör olarak kullanılması yatmaktadır. Bu sensörü yüksek doğruluk ve çözünürlük kabiliyeti olan osilometre ile bağlantıya geçirerek elde edilen zayıf nabız dalgası sinyalleri yeterli kalitede kaydedilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grupları ve Protokolü:

Bu araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 15.05.2015-10.11.2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın hasta grubu kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran ve klinik, laboratuvar ve elektrokardiyografik olarak stabil angina pectoris tanısı alarak efor stres testi ya da miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanıp koroner anjiyografi endikasyonu konulan 30-80 yaş arası bireylerden rastgele olarak seçildi. Koroner anjiyografi yapılan hastalar çalışmaya alınırken son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirme öyküsü olan, anstabil angina pectoris ile başvuran, kanser öyküsü olan, son 3 ay içinde major cerrahi veya travma geçiren, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin>2 mg/dl) veya karaciğer yetmezliği (ALT >2x üst limit) olan, ciddi kalp yetmezliği (NYHA sınıf III-IV) olan ve akut ya da kronik enfeksiyöz hastalık ya da otoimmün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Aynı şekilde koroner anjiyografi ile ilişkili komplikasyon gelişen (Mİ, ölümcül aritmi, koroner diseksiyon, girişim bölgesinde cerrahi müdahale gerektirecek ciddi hematoma, ölüm vb.) hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 58 erkek, 22 kadın olmak üzere 80 olgu, hasta grubumuzu oluşturdu. Çalışmanın kontrol grubunu ise 30-80 yaş arası, herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan ve efor stres testi negatif saptanan 13'ü erkek, 7'si kadın olmak üzere toplam 20 sağlıklı birey oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm bireylere aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve 14 Mayıs 2015 tarih ve 2015-12/35 nolu karar ile onaylandı.

3.2. Klinik Değerlendirme:

Antihipertansif bir ajan kullanılsın veya kullanılsın yaşamının herhangi bir safhasında hipertansiyonu olduğunu bildiriyorsa bu

hipertansiyon öyküsü açısından pozitif kabul edildi. Tüm hastaların açlık serum glukoz değerleri ölçülmüş olup eğer glukoz değeri 126 mg/dl ve üzerinde ise bu kişilerin diyabet öyküsü pozitif kabul edildi. Ayrıca anti-diyabetik bir ajan (insülin veya oral anti-diyabetik) kullanılması diyabet öyküsü açısından pozitif kabul edildi. Kolesterol düşürücü herhangi bir ajan kullanan hastaların dislipidemi öyküsü pozitif kabul edildi. Ayrıca tüm hastalara 12 saatlik açlık sonrası biyokimyasal analiz yapıldı. Bu analiz sonucu total kolesterol düzeyi 200 mg/dl ve üzeri olan, LDL-K düzeyi 130 mg/dl ve üzeri olan veya HDL-K düzeyi 40 mg/dl altında olan olgular dislipidemik olarak kabul edildi. Her türlü sigara veya benzeri ürün (pipo, nargile, puro vs.) kullanımı, miktarı ne olursa olsun eğer düzenli ise hastanın sigara öyküsü pozitif kabul edildi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2) hesaplandı.

3.3. Laboratuvar Ölçümleri

Tüm hastalarda;

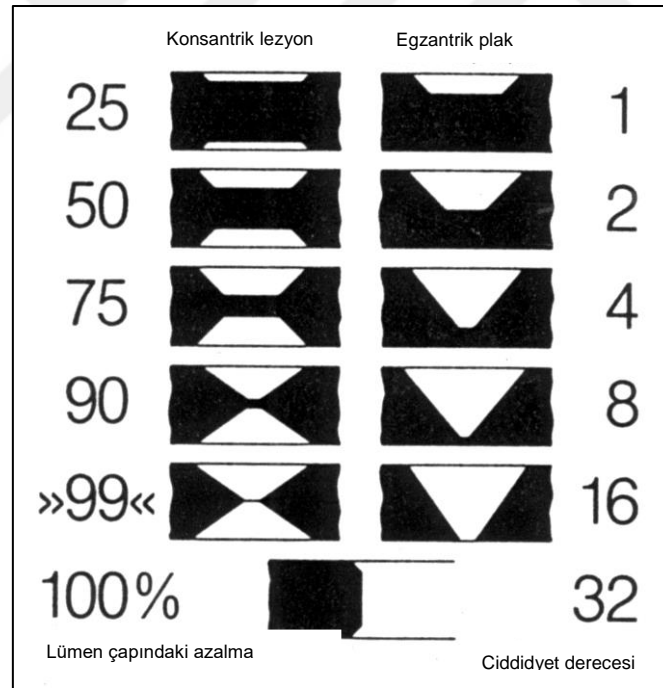
- Rutin biyokimya değerleri
- Açlık plazma glukozu (mg/dl)
- Total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL),
- Hemoglobin, trombosit, lökosit sayıları
- HbA1c (% mg/dL) değerleri kaydedildi.

Total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL kolesterol düzeyleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Abbott Architect C16000 marka cihaz kullanılarak çalışıldı. Hemogram ise Sysmex XT-1800i marka cihaz ile çalışıldı.

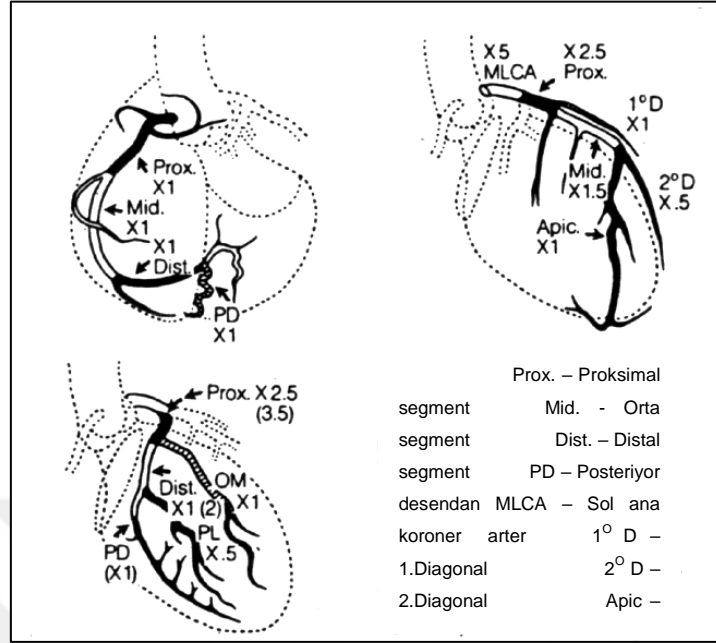
3.4. Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi:

Koroner Anjiyografi işlemleri Judkins tekniği ile femoral arterden 6F kılıf kullanılarak Siemens koroner anjiyografi cihazı ile (Axiom Artis BC)

gerçekleştirildi. Tüm koroner anjiyografiler DICOM formatında “compact” disklerle kaydedildi ve daha sonra “off-line” ve görsel olarak incelendi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi. Hastalar koroner anjiyografi sonucuna göre iki gruba ayrıldı. Herhangi bir koroner arterde, anjiyografik olarak %25 ve üzeri darlık saptanması KAH olarak kabul edildi. Herhangi bir koroner damarda %50'nin üzerinde darlık varlığı klinik olarak anlamlı KAH olarak kabul edildi. KAH'ın ciddiyetinin derecelendirilmesinde Gensini skoru kullanıldı. Buna göre 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 (Şekil 2). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı ve sonuçlar toplandı (Şekil-3) (116).

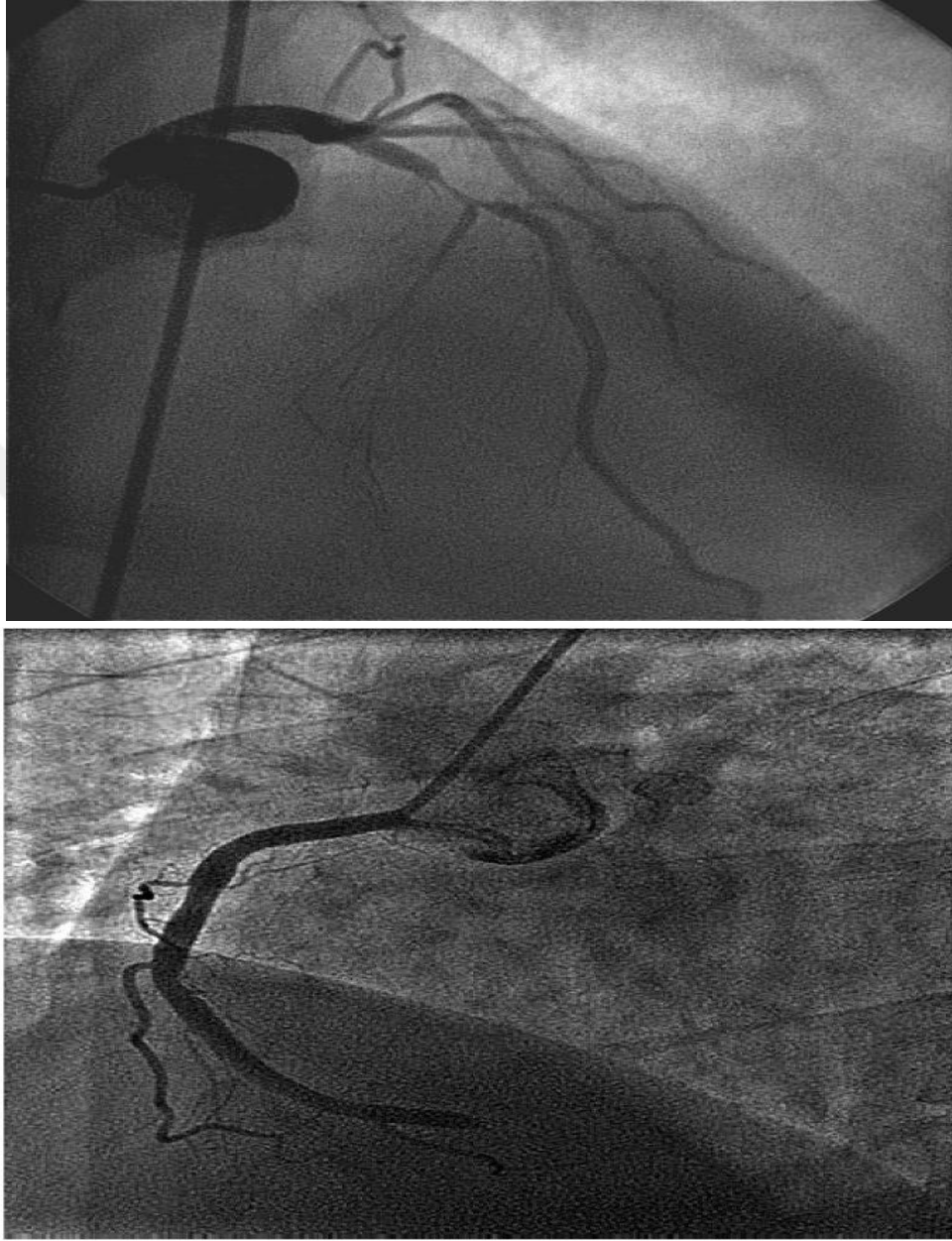


Şekil-2: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri(129)



Şekil-3: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

Gensini skorunu hesaplamak için örnek olarak Şekil-4'deki sol ön inen koroner arter ve sağ koroner arterdeki lezyonlarını ele aldığımızda LAD diyagonal 1 ve diyagonal 2 arasındaki lezyona yeri itibari ile katsayı olarak 1,5 çarpanı, %90'lık darlık için ise 4 puan verilip bu değerler çarpılır. $1,5 \times 4 = 6$ puan. RCA'daki lezyon için 1 çarpanı ve %100 tıkanıklık için verilen 32 puan çarpılır; $1 \times 32 = 32$. Daha sonra her bir segment için bulunan değerler toplanarak; $32 + 6 = 38$ Gensini skoru hesaplanmış olur.



Şekil-4: Gensini Skorlaması için koroner anjiyografi örneği

3.5. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Hastalar hemodinami laboratuvarında koroner anjiyografi öncesi dış uyaranlardan uzak duracak şekilde 15 dakika dinlendirildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (ortalama 8-20 saniye) işlem koşulu olarak kan akımı durduruldu. Bu çok özel durumda "stop-flow condition" akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt P1) ve geç (geriye akseden P2) sistolik ve diyastolik dalgalar, oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında tıpkı pulsatil akıma sahip olan kanın bir zara vurması gibi membranda sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktararak generalize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller işlenmesi ile ölçülenaugmentasyon indeksi ve santral aort basıncı değerleri kaydedilmektedir.

Çalışmamızda arteriyel sertlik ölçümleri invaziv olmayan ve kardiyoloji anabilim dalının demirbaş cihazları arasında bulunan BP+ Central Blood Pressure CardioScope II cihazı ile brakial arterden yapılmıştır (Şekil-5). Ölçülen nabız dalgasının iki komponenti, kalpten gelen atım dalgası ile periferdeki yansıma dalgası analiz edilmiştir.



Şekil-5: Arteriyograf cihazı

3.6. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS Statistics 21 programı ile yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistiki değer olarak ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum), kesikli değişkenler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. İki grup karşılaştırmasında verilerin dağılımı yapısına göre bağımsız örneklem t testi veya Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelemesinde Spearman's korelasyon katsayısı kullanılmış ve çok değişkenli analizlerden çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Koroner arter hastalığı öngermeye augmentasyon indeksinin performansını

değerlendirmek amacı ile receiver operating characteristic (ROC) analizi yapılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. Araştırmanın Etik Yönü

Prospektif, kesitsel, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, vaka kontrollü bir kohort çalışma yapıldı. Tüm olgulardan yazılı onam formu alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların ve Kontrol Grubu Bireylerin Demografik, Temel Klinik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri

Çalışmaya toplam 100 olgu alındı. Bunlardan 80'ini stabil angina pektorisle başvuran ve hemodinami laboratuvarında koroner anjiyografisi yapılan hasta grubu, 20'sini ise sağlıklı kontrol grubu oluşturmaktaydı. Hasta grubunun 58'i (%72,5) erkek, 22'si (%27,5) kadın olup yaş ortalaması 59 ± 8 yılıdır. Kontrol grubunda ise 13 (%65) erkek, 7 (%35) kadın bulunmaktaydı, yaş ortalamaları 45 ± 8 yılıdır. İki grup karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,84$) fakat yaş açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı; hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

Olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Sigara kullanımı değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlendi; KAH grubunda sigara içiciliği daha fazla izlendi ($p=0,045$). Vücut kitle indeksine baktığımızda yine iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlendi; KAH grubunda ortalama $29,1 \pm 4,1$ kg/m^2 bulunarak daha yüksek saptandı ($p=0,003$). Koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde sırasıyla DM; 36 (%45) kişide, HT; 50 (%62,5) ve de HL34 (%42,5) kişide belirtilen oranda saptandı.

Tablo-2: Olguların demografik, temel klinik özellikleri ve klasik risk faktörleri

	KAH grubu	Kontrol grubu	p değeri
	(n=80)	(n=20)	
Erkek/Kadın	58/22	13/7	0,84
Yaş (yıl)	59 ± 8	45 ± 8	< 0,001
Sigara (n/%)	38 (%47,5)	6 (%30)	0,045
HT (n/%)	50 (%62,5)	-	-
DM(n/%)	36 (%45)	-	-
HL(n/%)	34(%42,5)	-	-
Statin kullanımı(n/%)	29(%36,2)	-	-
VKİ (kg/m²)	29,1±4,1	24.3±3.7	< 0,001

n: Olgu sayısı, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2. Hastaların ve Kontrol Grubu Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Gruplar Arasında Dağılımı

Koroner arter hastası ve kontrol grubu biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı (Tablo-3). Total kolesterol ve LDL-K düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi. HDL-K düzeyleri KAH grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$), trigliserid değerleri ve açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümleri ise KAH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,003$ ve $p<0,001$). HbA1c düzeylerinde iki grup arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ve çalışmada KAH grubunda HbA1c düzeyleri daha yüksekti ($p=0.025$).

Tablo-3: Biyokimya parametrelerin gruplar arasında dağılımı

	KAH grubu (n=58)	Kontrol grubu (n=21)	p değeri
T Kol. (mg/dl)	189±40	181±22	0,384
LDL-K (mg/dl)	121±33	115±16	0,442
HDL-K (mg/dl)	36±7	47±9	<0,001
TG (mg/dl)	151±69	102±50	0,003
AKŞ (mg/dl)	119 ± 43	91 ± 11	<0,001
HbA1c (% mg/dl)	6.1 (5.1-12.5)	5.3 (5.0-6.5)	0.025

KAH: Koroner arter hastalığı, T Kol: Total kolesterol, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük yoğunluklu lipoproteinler, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler, TG: Trigliserid, HbA1c: Glukozillenmiş hemoglobin

4.3. Koroner Arter Hastası ve Kontrol Grubu Bireylerinin Santral Kan Basıncı, Augmentasyon İndeksi (AIX) ve Gensini Skoru Parametreleri

Hastalar hemodinamik parametreler açısından değerlendirildiğinde santral sistolik kan basıncı (sSKB) ve santral diyastolik kan basıncı (sDKB) değerlerinin KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Hastalarda arteriyel sertlik değerlendirmek için ölçümü yapılan augmentasyon indeksi (AIX); KAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). KAH'ın ciddiyetinin derecelendirilmesinde kullanılan Gensini skoru ortalaması tüm KAH'da 23 (2-88) olarak bulundu.

Koroner arter hastası grubu; en az bir damarında %50'den fazla kritik darlığı olan hastalar (K-KAH) ve herhangi bir damarında %50'den fazla kritik darlık olmayan hastalar (N-KAH) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik, temel klinik özellikleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

K-KAH grubunda DM sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu fakat yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HL, VKİ ve HT açısından farklılık saptanmadı. (Tablo-4).

Tablo-4: KAH gruplarında demografik, temel klinik özellikleri ve klasik risk faktörleri

	K-KAH (n=37)	N-KAH (n=43)	p değeri
Erkek/Kadın	26/11	29/14	0,764
Yaş (yıl)	60 ± 7	56 ± 9	0,546
Sigara (n/%)	17 (%49,5)	19(%44)	0,045
HT (n/%)	24 (%66)	22 (%62)	0,856
DM(n/%)	20 (%55)	16 (%38)-	< 0,001
HL(n/%)	16(%45)	17 (%40)	0,145
Statin kullanımı(n/%)	13(%38)	15 (%35)	0.670
VKİ (kg/m²)	29.3±5.1	28.3±4.7	<0,081

n: Olgu sayısı, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, VKİ: Vücut kitle indeksi

İki koroner arter hastası grubu daha sonra biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık sadece HbA1c bulundu ve K-KAH grubunda yüksek saptandı. Total kolesterol, açlık kan şekeri, LDL-K, HDL-K, TG değerleri iki grup arasında benzer saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: Biyokimya parametrelerinin KAH grupları arasında dağılımı

	K-KAH (n=37)	N-KAH (n=43)	p değeri
T Kol. (mg/dl)	189±39	183±27	0,474
LDL-K (mg/dl)	124±33	125±16	0,442
HDL-K (mg/dl)	33±8	37±6	0,089
TG (mg/dl)	161±58	154±45	0,356
AKŞ (mg/dl)	123 ± 33	115 ± 11	0,678
HbA1c (% mg/dl)	6.4 (5.1-12.5)	5.7 (5.0-6.5)	0.003

n: Olgu sayısı, KAH: Koroner arter hastalığı, T Kol: Total kolesterol, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük yoğunluklu lipoproteinler, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler, TG; Trigliserid HbA1c: Glukozillenmiş hemoglobin

İki hasta grubu ve kontrol grupları arasında santral kan basınçları, arteriyel sertlik parametresi olarak augmentasyon indeksi ve Gensini skoru karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan kritik darlık olan koroner arter hastalarında (K-KAH), kritik darlık olmayan koroner arter hastalarında (N-KAH) ve kontrol grubunu oluşturan bireylerde non-invaziv olarak ölçülen santral sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulundu. (sSKB/sDKB; K-KAH: 143±7/91±4 mm/Hg, N-KAH: 133±8/83±6mm/Hg Kontrol: 127±5/75 ± 8 mm/Hg p<0.05). Santral sistolik kan basıncı K-KAH grubunda en yüksek değere sahipti, N-KAH grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksekti. Santral diyastolik kan basıncı ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05), fakat K-KAH ve N-KAH grupları arasında santral diyastolik kan basıncında fark saptanmadı (p=0,532) (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların arteriyel sertlik parametreleri ve santral kan basıncı değerleri

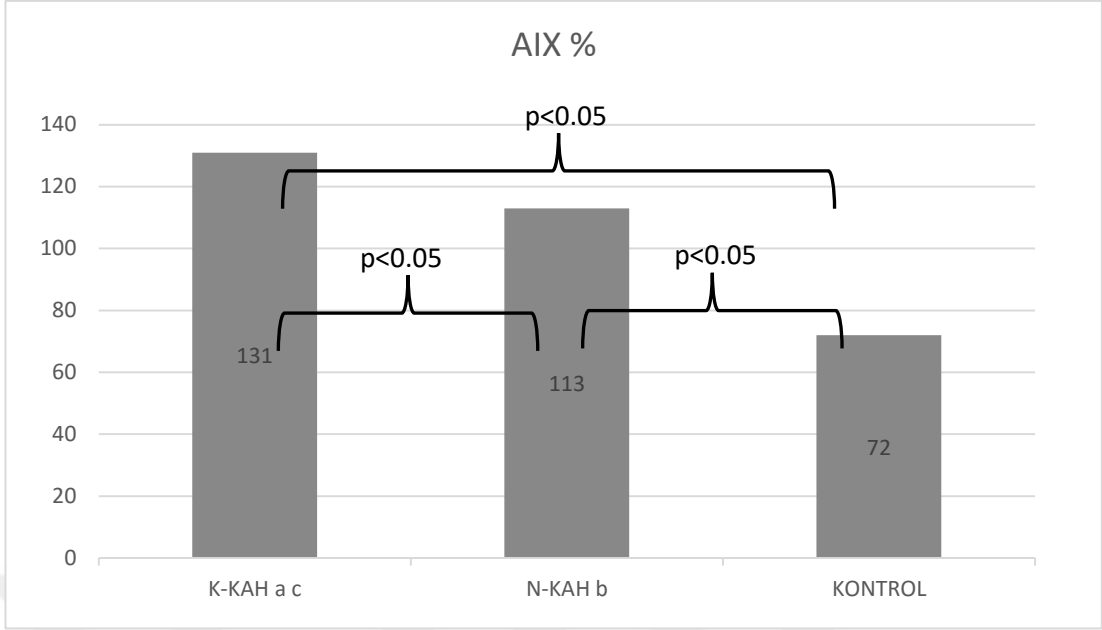
	K-KAH (n=37)	N-KAH grubu (n=43)	Kontrol grubu (n=21)
Santral Sistolik Kan Basıncı (mm/hg)	143±7 ^{a c}	133±8 ^b	127±5
Santral Diyastolik Kan Basıncı (mm/hg)	91±4 ^a	88± 6 ^b	75 ±8
Augmentasyon indeksi (%)	131 (79-198) ^{a c}	113 (71-176) ^b	72.5 (69-96)
GENSİNİ SKORU	29 (2-88) ^c	9(0-36)	-

a: K-KAH ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

b: N-KAH ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

c: K-KAH ve N-KAH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var (p<0.05)

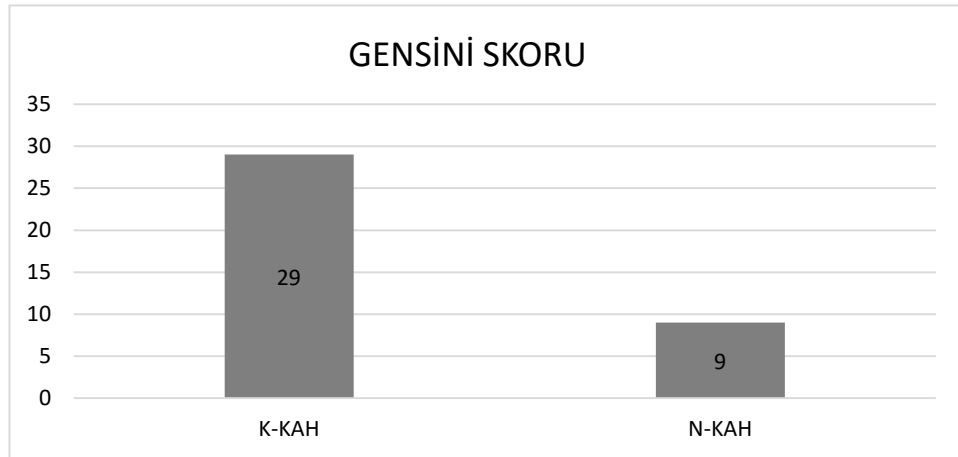
Tüm koroner arter hastalarında, kontrol grubuna kıyasla arteriyel sertliği değerlendirmede kullandığımız AIX'de anlamlı farklılık olduğu saptandı. Gruplar arasında en yüksek ortalama değer K-KAH grubunda izlenmekle beraber N-KAH grubunda da ortalamanın kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (K-KAH; %131, N-KAH; %113, Kontrol; %72,5) (Tablo-6) (Şekil-6).



- a: K-KAH ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var ($p<0.05$)
b: N-KAH ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var ($p<0.05$)
c: K-KAH ve N-KAH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var ($p<0.05$)

Şekil-6: Hastaların ve kontrol grubunun ortalama augmentasyon indeksi değerleri

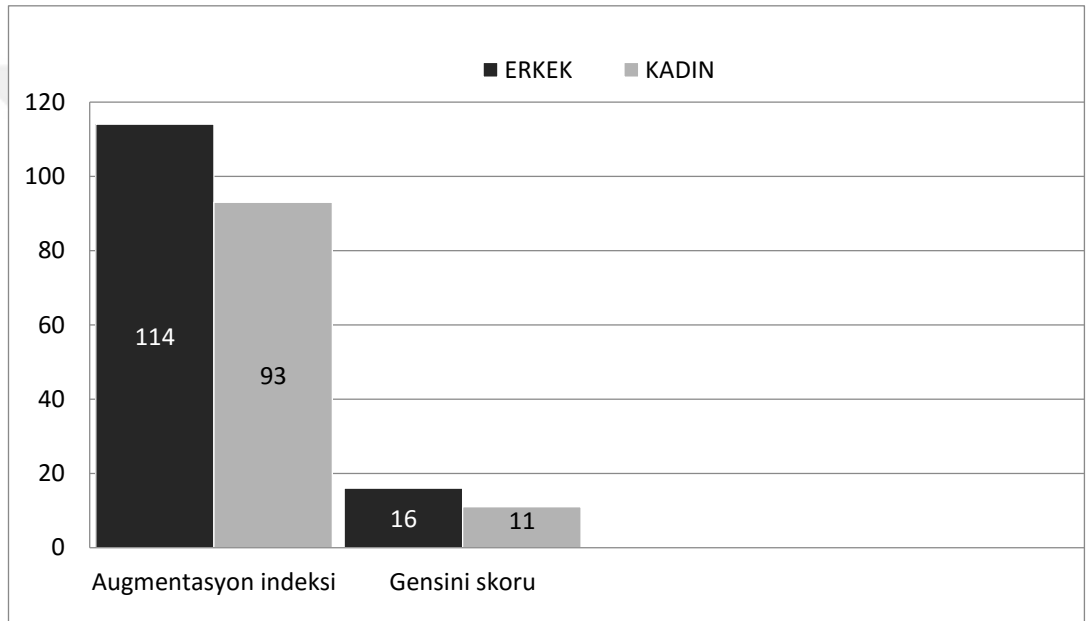
KAH'ın ciddiyetinin derecelendirilmesinde Gensini skoru hasta grupları arasında anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0.05$). Klinik olarak anlamlı KAH grubunda 29 (2-88) bulunurken diğer grupta 9 (0-36) saptandı (Şekil-7).



Şekil-7: Koroner arter hastalarında Gensini Skoru ortalamaları

4.3. Koroner Arter Hastası ve Kontrol Grubu Bireylerinin Augmentasyon İndeksi ve Gensini Skoru ile KAH Risk Faktörlerinin İlişkisi

Tüm koroner arter hastalarında cinsiyetlere göre AIX ve Gensini skoru değerleri karşılaştırıldığında erkeklerde kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak her iki değer daha yüksek bulundu ($p=0,003$, $p<0,001$) (Şekil-8).



Şekil-8: Cinsiyet ile augmentasyon indeksi ve Gensini Skoru düzeyi ilişkisi

Çalışmaya katılan tüm bireyler ele alındığında sigara kullanımı açısından AIX düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,248$). Hiperlipidemi ve statin kullanımı açısından AIX düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken ($p=0,285$, $p=0,766$) hipertansiyon ve diyabet varlığında AIX düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$, $p=0.003$) (Tablo-7).

Tablo-7: Kardiyovasküler risk faktörleri ve statin kullanımının augmentasyon indeksi ile ilişkisi

		AIX %	p değeri
Sigara	Var	103	0,248
	Yok	97	
HT	Var	121	<0,001
	Yok	107	
DM	Var	113	0,003
	Yok	99	
HL	Var	109	0,285
	Yok	103	
Statin kullanımı	Var	110	0,766
	Yok	105	

HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; HL: Hiperlipidemi, AIX: Augmentasyon indeksi

Kardiyovasküler risk faktörlerine göre Gensini skoru karşılaştırıldı. Sigara kullanımı (p=0,462), statin kullanımı (p=0,592) açısından karşılaştırıldığında tüm gruplarda Gensini skorunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi varlığında Gensini skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla p<0,001, p=0.003, p<0,001) (Tablo-8).

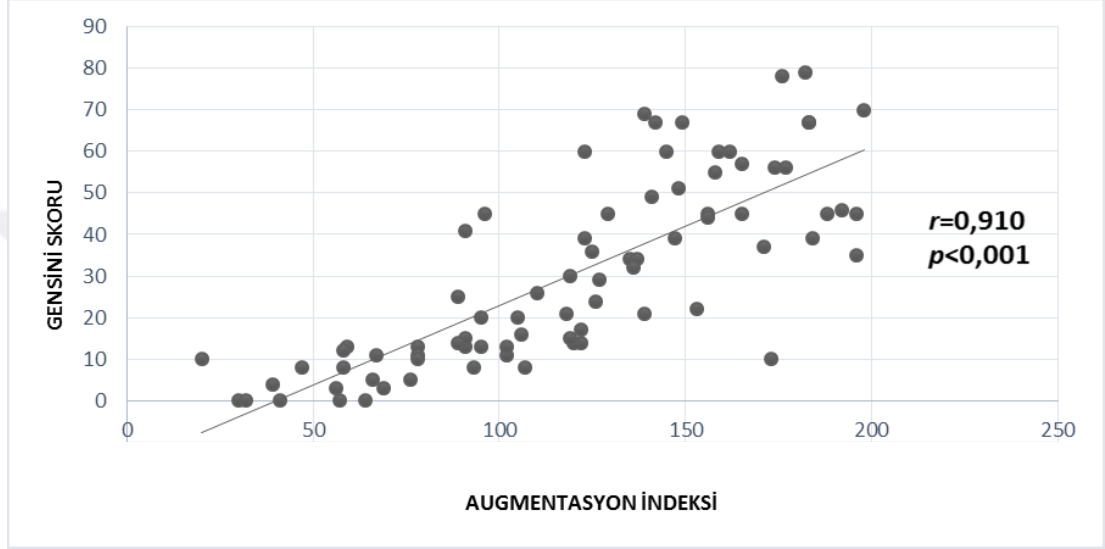
Tablo-8: Kardiyovasküler risk faktörleri ve statin kullanımının Gensini skoru ilişkisi

		GENSİNİ SKORU	p değeri
Sigara	Var	17,5	0,462
	Yok	16	
HT	Var	16,6	<0,001
	Yok	16,2	
DM	Var	16,5	<0,001
	Yok	16,5	
HL	Var	16,4	0.003
	Yok	16,6	
Statin kullanımı	Var	15,9	0,592
	Yok	17,5	

HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; HL: Hiperlipidemi

4.4. KAH Grubu Bireylerde Augmentasyon İndeksi ile Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu

Koroner arter hastalarında korelasyon analizi incelendiğinde augmentasyon indeksi ile Gensini skoru arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı ($r=0,910$, $p<0,001$) (Şekil-9).



Şekil-9: KAH grubunda Gensini skoru ve augmentasyon indeksi ilişkisi

Koroner arter hastalarında laboratuvar parametreleri ve AIX arasında korelasyon incelendiğinde LDL-kolesterol, VKİ ve HbA1c ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon izlendi (Tablo-9).

Tablo-9: Augmentasyon indeksi ve diğer değişkenlerin korelasyon analizi

	Korelasyon katsayısı(r)	p değeri
AKŞ	0.410	p>0.05
Total-kolesterol	0.066	p>0.05
HDL-kolesterol	0.126	p>0.05
LDL-kolesterol	0.775	p<0.01
TG	-0.077	p>0.05
Hemoglobin	0.166	p>0.05
Vücut kitle indeksi	0.802	p<0.01
HbA1c	0.763	p<0.01

AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük yoğunluklu lipoproteinler, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler, TG; Trigliserid, HbA1c: Glukozillenmiş hemoglobin

4.5. Koroner Arter Hastalığı Gelişiminin Regresyon Analizi

Augmentasyon indeksi bağımlı değişken olarak alındığı çoklu doğrusal regresyon analizinde ise AIX' ni etkileyen değişkenlerden VKİ ($p<0,001$), Gensini skoru ($p<0,001$) ve AKŞ ($p<0,001$) anlamlı bulunmuştur (Tablo-10).

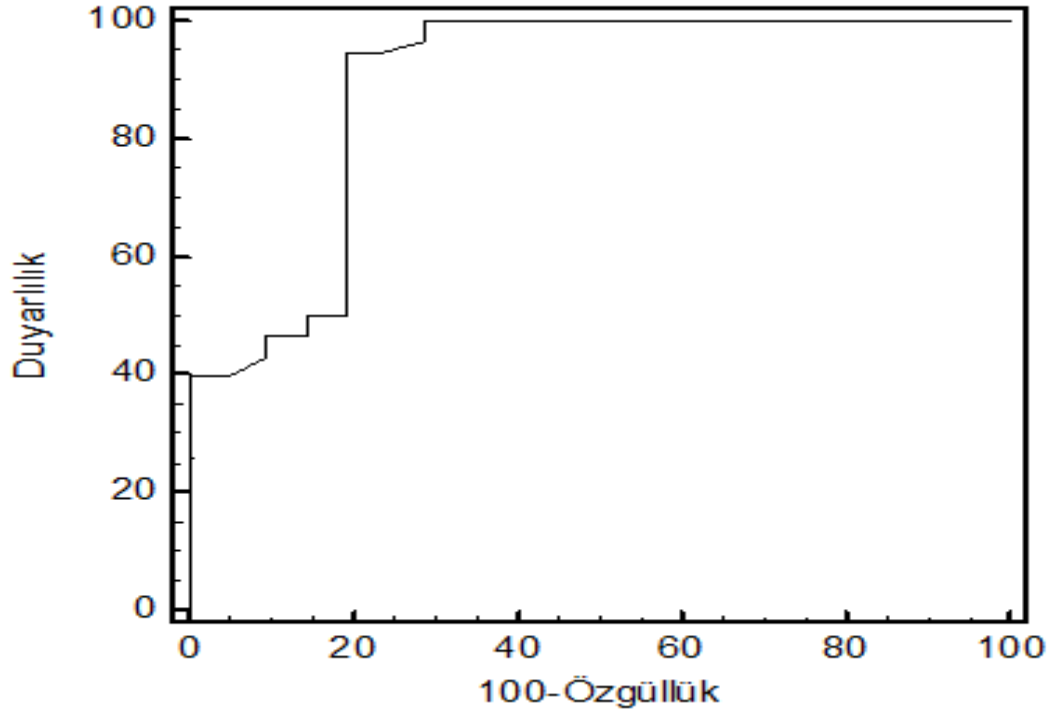
Tablo-10: Augmentasyon indeksi ile diğer değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi

	β	%95 CI	p değeri
Gensini skoru	-0,719	-0,085-(-0,060)	<0,001
Yaş	-0,060	-0,010-0,004	0,385
VKİ	0,279	0,017-0,058	<0,001
Sistolik Kan Basıncı	-0,089	-0,014-0,005	0,341
Diyastolik Kan Basıncı	0,042	-0,011-0,018	0,639
T Kol.	0,020	-0,009-0,009	0,954
LDL	-0,043	-0,010-0,008	0,876
HDL	0,103	-0,007-0,018	0,371
Trigliserid	0,187	-0,004-0,001	0,238
AKŞ	0,921	-10,7-(-7,54)	<0,001

AIX: Augmentason indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, LDL: Düşük yoğunluklu lipoproteinler, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler, KAH: Koroner arter hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.6. Koroner Arter Hastalığını Öngörmeye Augmentasyon İndeksinin Duyarlılık ve Özgüllük

Koroner arter hastalığını belirlemede AIX rolü, yapılan ROC analizi ile belirlendi. AIX için eğri altında kalan alan AUC 0,890 ($p < 0,001$) hesaplandı ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı (Şekil-9). AIX % 121 üzerinde iken %94,8 duyarlılık ve %80,9 özgüllük ile koroner arter hastalığını öngörmekteydi (Şekil-10).



Şekil-10: Koroner arter hastalığını belirlemede AIX için ROC analizi eğrileri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletlerinde KAH'ın temelinde yatan ateroskleroz en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre 2020 yılında insan hayatını olumsuz yönde etkileyen hastalıklar açısından ilk sırada KAH gelmekte olup inme ise dördüncü sırayı almaktadır. Ülkemizde KAH yaygınlık derecesi TEKHARF çalışmasından elde edilen verilere göre erişkin nüfusta % 2,7 düzeyinde belirlenmiştir (117). Diğer yandan 2000 yılında Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı verilere göre, aterosklerotik zeminden gelişen KAH ve inmeye bağlı ölümler, tüm nedenlere bağlı ölüm sebeplerinin %43'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Aterosklerotik kardivasküler hastalık terimi KAH, inme ve periferik vasküler hastalıkları kapsamakta olup hepsinin altında yatan ana patoloji aterosklerozdur (118,119). Aterosklerozda erken dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler patofizyolojik ve yapısal değişiklikler sonucu endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlikte artış izlenmektedir. Kardiyovasküler tutulumu erken asemptomatik fazda belirleyebilen bir yöntem ya da tetkik, bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde tanınmasını ve hastalık ilerlemeden gerekli önlemlerin alınmasını sağlayacaktır. Aterosklerotik vasküler hastalık ilerlemiş olsa da eğer kan akımı korunmuş ise klinik olarak sessiz seyredebilir. Dolayısıyla noninvaziv bir metod ile kliniği ortaya çıkmadan aterosklerotik damar hastalığının tespit edilmesi hastalığın önlenmesi ve komplikasyonların gelişmesinin engellenmesi açısından önem taşımaktadır.

Günümüzde koroner arter hastalığının kesin tanısı girişimsel ve öncesinde belirli prosedürler gerektiren bir işlem olan koroner anjiyografi ile konmaktadır. Her hastaya anjiyografi yapmak hem hastaya getirilen ek riskler hem de maliyet açısından etkin değildir. Bu durumda hastalığı daha erken dönemde ortaya çıkarabilecek ve anjiyografi gerekliliğini ortaya koyacak non-invaziv testlere ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda da arteriyel sertlik

parametrelerinden non-invaziv olarak ölçülen augmentasyon indeksi ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyeti arasında ilişki araştırıldı.

Daha önce yapılan çalışmalarda; KAH varlığı ile arteriyel sertlik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer şekilde Yıldız ve ark. çalışmasında KAH varlığı ve ciddiyeti ile arteriyel sertlik arasında ilişki gösterilmiştir (121). Bu ilişkiyi açıklamak için öne sürülen hipotezde aortu besleyen vasa vasorumların koroner arterlerden orijin aldığı ve bu sebeple KAH varlığında arteriyel duvardaki anormal beslenmenin aortun elastik özelliklerini bozduğu öne sürülmektedir (121).Yine aynı çalışmada bu hipotezi destekleyecek şekilde anjiyografi ve aplanasyon tonometrisi ile elde edilen aortun elastik parametrelerinde bozulma ile KAH varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti arasında ilişki tespit edilmiştir (122125).

Koroner arter hastalığı grubu özellikle diyastolik kan basıncında belirgin olmak üzere sistolik kan basıncında da kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir. Çalışmamızda koroner arter hastalığı grubundaki hipertansiyon sıklığı (%62.5), ülkemizde tespit edilmiş olan hipertansiyon sıklığından (%31.8) belirgin olarak daha yüksektir (9).Hipertansiyonun endotel fonksiyonunu bozarak aterosklerotik vasküler hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir. Yüksek arteriyel kan basıncı sonucu vasküler endotelin vazodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı geçirgenliği artar, damar intimal yapısı zayıflar, endotelin üretimi, inflamatuvar hücrelerin endotele olan migrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımı artar (125). Catena ve ark. yaptığı çalışmada non-diyabetik olan fakat hipertansif seyreden hastalarda hiperglisemi olmasa bile mevcut insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile artmış aortik sertliğin ilişkili olduğunu göstermiştir (126). Bizim çalışmamızda da hipertansif grupta augmentasyon indeksi ile beraber koroner arter hastalığı yaygınlığını gösteren Gensini skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Catena ve arkadaşlarının çalışması bizim verilerimizi desteklemektedir.

Yapılan prospektif çalışmalarda diyabetin KAH için her iki cinsiyette de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (127,128). Mortalite ve morbidite açısından diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetik olup MI geçiren hastalarda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır (129,130). Diyabetik hastalarda aterosklerotik KAH riski insülin rezistansı, diyabetik dislipidemiye bağlanmaktadır. Bu hastalarda düşük HDL ve artmış trigliseritler LDL dikkati çekmektedir (131). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, diyabet prevalansının gittikçe arttığı vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da diyabet sıklığı normal popülasyondan daha sık olduğu gözlemlendi. Analiz sonucunda diyabetik koroner arter hastalarında augmentasyon indeksinin daha yüksek olduğu saptandı.

American Diabetes Association (ADA) diyabetik hastalarda uzun dönem glisemik kontrolü takibi için kan HbA1c'yi önermektedir. Lee ve ark. yaptıkları çalışmada arteriyel sertlik ile HbA1c seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (132). Bizim çalışmamızda da KAH grubunda HbA1c diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde HbA1c düzeyi ile arteriyel sertlik parametresi AIX arasında güçlü ilişki saptandı. Literatürdeki mevcut çalışmalar bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Kobayashi ve ark. yaptığı çalışmada insülin değerlerinin yüksek olduğu insülin rezistansı gelişmiş hastalarda, AIX yüksek saptanmakla beraber; postprandiyal hiperglisemi gibi kan glukozunun ataklar halinde yükseldiği durumlarda; bazal AIX'te yükselmeler olduğu saptanmıştır (133). Bizim çalışmamızda da açlık kan şekeri düzeyi ile augmentasyon indeksi arasında güçlü korelasyon izlendi.

Çalışmamızda KAH grubunda vücut kitle indeksi ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede fazla saptandı. Ortalama değerleri aşırı kilolu sınırında izlendi ($29,1 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$). Risk faktörleri açısından bakıldığında obezite sıklığı KAH grubunda kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Literatüre bakıldığında ise KAH hastalarında vücut kitle indeksinin anlamlı olarak kontrol gruplarında yüksek bulunduğu göze çarpmaktadır. Park ve arkadaşlarının koroner arter hastalarında yaptığı çalışmada VKİ ile

Gensini skoru arasında korelasyon olduğu saptandı (134). Bizim çalışmamızda da AIX ile VKİ ve Gensini skoru arasında korelasyon olduğu saptandı.

KAH ve kardiyovasküler risk faktörleri yaşla birlikte arttığından, sağlıklı kontrol grubunu hasta grubu ile benzer yaş grubundan seçmekte zorlandık. KAH grubunda genel populasyonla da uyumlu olarak kadın hasta sayısı daha azdı. Bu nedenle AIX ile cinsiyet ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Hasta grubundaki kardiyovasküler risk faktörleri ve tedavi rejimleri oldukça heterojendi. AIX bu risk faktörleri arasında anlamlı ilişki saptanmamasında bu heterojenitenin rol oynadığını düşünülebilir.

Tahindi ve ark. yaptığı çalışmada santral aort basınçları ile Gensini skoru arasında korelasyon bulunmuştur (135). Yine Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter hastalarında AIX yüksek bulunmuştur (136). Bizim çalışmamızda da santral aort basıncı ve AIX koroner arter hastalarında yüksek saptandı ve AIX ile Gensini skoru arasında yüksek korelasyon mevcuttu.

Diğer çalışmalardan farklı olarak AIX'in, KAH'in bir belirteci olarak uygunluğunu inceledik. Yapılan ROC analizi ile AIX'in KAH'ı %94,8 duyarlılık ve %80,9 özgüllük ile öngördüğünü belirledik. Bu nedenle non-invaziv olarak yapılan AIX ölçümünün koroner arter hastalığı için bir tanı aracı olarak da kullanılabileceğini ifade edebiliriz.

Sonuç olarak koroner arter hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek augmentasyon indeksi düzeyleri saptanmış ve bu durumun KAH ciddiyeti ile kuvvetli ilişkisi olduğu gözlenmiştir. KAH belirteci olarak augmentasyon indeksinin yüksek duyarlılığa sahip olduğu ve özgüllük anlamında başarılı olduğu görülmüştür. Sonuçların topluma genellenebilmesi için geniş populasyona sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
2. Onat A, Dursunoglu D, Sansoy V. Relatively high coronary death and event rates in Turkish women. Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. *Int J Cardiol* 1997;61:69-77.
3. Razum O. Is mortality from ischaemic heart disease in Turkey among the highest in Europe? *Atherosclerosis* 2001;158:499-500.
4. Mahley RW, Pepin J, Palaoğlu E, et al. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J.Lipid Res* 2000;41:1290-301.
5. Crea F, Camici PG, De Caterina R, Lanza GA. Chronic Ischaemic Heart Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF & Serruys PW, ed. *The Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Pub. 2006. 391-424.
6. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. 1319-53
7. Morrow DA, Gersh BJ. Chronic Coronary Arter Disease. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. 1353-1418.
8. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
9. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001;29:8-19.
10. Onat A (Editör). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. İçinde: TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık; 2000:16-23.
11. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Hurst's *The Heart*. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), 10th edition. USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001:1065-93.
12. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
13. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:420-5.
14. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.

15. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji vol. 1, 1.baskı. Çeviri editörü Turkes U, İstanbul: And Yayıncılık; 2003.
16. Nagai M, Kamide K, Rakugi H et al. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens* 2003;16:223-8.
17. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:842-51.
18. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9:263-8.
19. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
20. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-18.
21. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoglu I et al. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:629-33.
22. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation* 2000;101:2144-8.
23. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003;145:943-51.
24. Irving RJ, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Walker BR. Activation of the endothelin system in insulin resistance. *QJM* 2001;94:321-6.
25. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2005;57:121-7.
26. Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet* 1996, 348 Suppl 1:s4-7.
27. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-850.
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
29. Navab M, Berliner JA, Watson AD et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-42.
30. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2001;29:358-62.
31. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106.
32. Ndrepepa G, Braun S, von Beckerath N et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2005;360:178-86.

33. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
34. Krieger M, Acton S, Ashkenas J et al. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptors. *J Biol Chem* 1993;268:4569-72.
35. Ross R (eds). *The pathogenesis of atherosclerosis*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
36. Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
37. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
38. Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
39. Vallace P. Oxford Text Book of Medicine. In: *Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology*. Weatherall DJ LJ, Warrell DA (eds), 3 edition. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996: 295-300.
40. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999;147:3-10.
41. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993;69:30-7.
42. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J Exp Med* 1972;136:769-89.
43. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90:1385-91.
44. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-8.
45. Kultursay H. (The concept of high risk in coronary artery disease). *Anadolu Kardiyol Derg* 2002, 2:61-4.
46. Roberts KB, Califf RM, Harrell FE, Jr. et al. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983;68:970-8.
47. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992;117:677-83.
48. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 1984;59:247-50.

49. Thadani U. Management of patients with chronic stable angina at low risk for serious cardiac events. *Am J Cardiol* 1997;79:24-30.
50. Freedman SB, Wong CK. Triggers of daily life ischaemia. *Heart* 1998;80:489-92.
51. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;2:753-8.
52. Opie LH. From Cell to Circulation. In: *The Heart*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 287.
53. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-98.
54. Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native-born Australians. *J Chronic Dis* 1970;23:423-31.
55. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-59.
56. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-71.
57. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85:1927-38.
58. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989;63:42-7.
59. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996, 275:1571-6.
60. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.
61. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: *Braunwald's Heart Disease*. Braunwald E, Zipes DP, Libby P(eds), 7th edition: Elsevier Saunders; 2005: 939-59
62. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
63. Mosca L, Grundy SM, Judelson D et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-4.
64. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.

65. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997;336:1312-4.
66. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G et al. Controlled trial of three different anti smoking interventions in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1499-503.
67. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-20.
68. Libby P, Ridker PM. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Braunwald's Heart Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P(eds), 7th edition: Elsevier Saunders; 2005:939-59.
69. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
70. Newby DE, McLeod AL, Uren NG et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-41.
71. Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.
72. World Health Organ Tech Rep Ser. In: Roa W(eds). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000: 894:i-xii.
73. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, Fuster V. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:1102-7.
74. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
75. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-9.
76. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-5.
77. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:519-25.
78. Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1873-80.

79. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15(5):445-52
80. Mitchell GF, Izzo JL Jr. Evaluation of arterial stiffness. *Hypertension Primer*, 3. ed. Dallas, Tex: American Heart Association 2003;351-5.
81. Izzo JL Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(4):341-52.
82. Susan JZ, Vojtech M David A. Kass. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2005;25;932-43.
83. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, Wane Alexander, Robert rourke. 10. baskısının Türkçe çevirisi. And Dnaışmanlık Eğitim Yarıcılık ve Organizason Ltd. Şti. 1. Basım 1065-1109.
84. 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.
85. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45(4):592-6.
86. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction *Circulation* 2007;116:148-304.
87. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, et al. Glycation cross- links inhibit matrix metalloprotein ase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diyabetologia* 200;33:433-6.
88. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status affect on arteryel stiffening: a prospective study. *Hypertens Res* 2006;29:673-8.
89. Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arteryel wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine* 1992;9:114-9.
90. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascularAT1 receptor gene expression 1999:634–9.
91. 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* 2001;14:798-803.
92. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arteryel stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-69.
93. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45(6):1050-5.
94. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426-44.
95. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ. Aortic pressure augmentation predicts

adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005;45(5):980-5.

96. Öven B, Akçiçek F. Yaşlıda hipertansiyon. *Akademik Geriatri Dergisi* 2009;1:13-9.
97. 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(3):490-7.
98. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:35-41.
99. Park JB, Schiffrin EL. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension* 2001;37:1444-9.
100. Pojoga L, Gautier S, Blanc H, et al. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:856-60.
101. Durier S, Fassot C, Laurent S, et al. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation* 2003;108:1845-51.
102. Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(24):1190-4.
103. Jeanclos E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension* 2000;36:195-200.
104. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-62.
105. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. I. Aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
106. Gow BS. The influence of muscular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels; in Bergel DH(ed): *Cardiovascular Fluid Dynamics* London Academic Press, 1972, 66-97.
107. Schachinger V, Britten MB, Zeiher Am. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
108. Schmitt M, Avolio A, Qasem A, et al: Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension* 2005;46:227-31.
109. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
110. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.
111. Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G, et al: Relationship between CRP and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-19.
112. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592-96.

113. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008;26(10):2001-7.
114. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 2000;35(5):1049-54.
115. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13(8):1040-5.
116. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606–7.
117. Onat A, Dursunoglu D, Bulur S, et al. [Turkish Adult Risk Factor Survey 2007: decline in all-cause and coronary mortality continues]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008 36:77-81.
118. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979, 59:607-9.
119. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992, 326:310-18.
120. Achimastos A, Benetos A, Stergiou G, et al. Determinants of arterial stiffness in Greek and French hypertensive men. *Blood Pressure* 2002;11:218-22.
121. Yıldız A, Gür 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;19:311-17.
122. Hope SA, Antonis P, Adam D, et al: Arterial pulse wave velocity but not augmentation index is associated with coronary artery disease extent and severity: implications for arterial transfer function applicability. *J Hypertens* 2007;25:2105-09.
123. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Ascending aortic blood pressure waveform is related to coronary atherosclerosis in hypertensive as well as normotensive subjects. *Blood Press* 2007;16:246-53.
124. Kullo U, Bielak LF, Turner ST, et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community based study. *Hypertension* 2006;47:174-79.
125. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
126. Catena C, Colussi G, Frangipane A, et al. Carotid artery stiffness is related to hyperinsulinemia and insulin-resistance in middle-aged, non-diabetic hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(10):968-74.

127. 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. *Circulation* 2002;106:3143-421.
128. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
129. Stone 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;14:49-57.
130. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54:718-21.
131. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18-25.
132. Lee YH, Shin MH, Choi JS, et al. HbA1c is significantly associated with arterial stiffness but not with carotid atherosclerosis in a community-based population without type 2 diabetes: The Dong-gu study. *Atherosclerosis* 2016;01:21-30.
133. Kobayashi R, Yoshida S, Okamoto T, et al. Arterial stiffness after glucose ingestion in exercise-trained versus untrained men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;27:1151-6.
134. Park SJ, Yang HM, Seo KW et al. The relationship between coronary atherosclerosis and body fat distribution measured using dual energy X-ray absorptiometry. *Atherosclerosis* 2016;248:190-5.
135. Tanindi A, Erkan AF, Alhan A, Töre HF. Central pulse pressure amplification is associated with more extensive and severe coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2014;48(3):167-75.
136. Cho SW, Kim BK, Kim JH. Non-invasively measured aortic wave reflection and pulse pressure amplification are related to the severity of coronary artery disease. *J Cardiol* 2013;62(2):131-7.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Miyokardın oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasındaki dengesizlik sonucunda gelişen birbiriyle yakından ilişkili sendromlar

Tablo 2: Olguların demografik, temel klinik özellikleri ve klasik risk faktörleri

Tablo 3: Biyokimya parametrelerinin gruplar arasında dağılımı

Tablo 4: KAH gruplarında demografik, temel klinik özellikleri ve klasik risk faktörleri

Tablo 5: Biyokimya parametrelerinin KAH grupları arasında dağılımı

Tablo 6: Hastaların arteriyel sertlik parametreleri ve kan basıncı değerleri

Tablo 7: Kardiyovasküler risk faktörleri ve statin kullanımının augmentason indeksi ile ilişkisi

Tablo 8: Kardiyovasküler risk faktörleri ve statin kullanımının Gensini skoru ilişkisi

Tablo 9: Augmentasyon indeksi ve diğer değişkenlerin korelasyon analizi

Tablo 10: Augmentason indeksi ile diğer değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ateroskleroz Gelişim Evreleri

Şekil 2: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri

Şekil 3: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

Şekil 4: Gensini Skorlaması için koroner anjiyografi örneği

Şekil 5: Arteriograf cihazı

Şekil 6: Hastaların ve kontrol grubunun ortalama AIX değerleri

Şekil 7: Koroner arter hastalarında Gensini Skoru ortalamaları

Şekil 8: Cinsiyet ile AIX ve Gensini Skoru düzeyi ilişkisi

Şekil 9: KAH grubunda Gensini skoru ve augmentasyon indeksi ilişkisi

Şekil 10: Koroner arter hastalığını belirlemede AIX için ROC analizi eğrileri

KISALTMALAR

ACE: Angiotensin converting enzyme

AIX: Artırma indeksi (Augmentation index)

AP: Artırma basıncı (Augmentation pressure)

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiyotensin II reseptör blokleri

ASCOT: Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-The Conduit Artery Functional Endpoint Study

AT: Anjiyotensin

sDKB: Santral diyastolik kan basıncı

DM: Diabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyogram

ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology

FMD: Flow Mediated Dilatation (Akım Bağımlı Dilatasyon)

HbA1c: Hemogloblin A1c

HT: Hipertansiyon

IMT: İntima media kalınlığı

JNC: Joint National Committee

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

LV: Sol ventrikül

LVEF: Ejeksiyon fraksiyonu

NB: Nabız basıncı

NDH: Nabız dalga hızı

NO: Nitrik Oksit

OKB: Ortalama kan basıncı

PWV: Pulse Wave Velocity (Nabız Dalga Hızı)

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

sSKB: Sanral sistolik kan basıncı

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences Program

SV: Sol ventrikül

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

TEKHARF : Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle indeksi



TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Osman Akın Serdar olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. İbrahim Baran, Prof. Dr. Bülent Özdemir, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Doç. Dr. Tunay Şentürk ve Uzm. Dr. Saim Sağ'a;

Tez çalışmamda yardımını esirgemeyen eşkıdemlim Dr.Seçkin Dereli'ye ve uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, sevgi ve dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim, uykusuz nöbetlerde beraber sabahladığım küçüğünden büyüğüne tüm asistan arkadaşlarıma;

Hemşiresinden personeline ekip ruhunun ne demek olduğunu bilen başta tüm asistanların ablası Başhemşiremiz Ergül Tunalı olmak üzere tüm değerli Kardiyoloji çalışanlarına;

Yaşamım boyunca verdikleri sonsuz destek ve fedakârlıklarıyla beni bu noktaya getiren sevgili Anne, Babama;

Ve her zaman desteğiyle doğru yolda, ayakta kalmamı sağlayan meslektaşım, sırdaşım, hayat arkadaşım Dr. Kübra'ya;

Sonsuz teşekkürler....

ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD: Ali UYSAL

ADRES: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa

DOĞUM TARİHİ: 06-10-1985

DOĞUM YERİ: Manisa

MEDENİ HALİ: Evli

e-mail: turgutluali@hotmail.com

YABANCI DİLİ: İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU:

1991-1996: Cumhuriyet İlköğretim Okulu Manisa

1997-2003: Turgutlu Lisesi Manisa

2004-2010: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Temmuz 2011'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.