



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

**MEDİKAL TEDAVİ KARARI ALINAN KORONER ARTER
HASTALARINDA DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNİN ARTERYEL
SERTLİK (STIFFNESS) VE ARTERYEL ELASTİSİTE**

ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Çağdaş AKGÜLLÜ

UZMANLIK TEZİ

BURSA -2007

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

**MEDİKAL TEDAVİ KARARI ALINAN KORONER ARTER
HASTALARINDA DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİNİN ARTERYEL
SERTLİK (STIFFNESS) VE ARTERYEL ELASTİSİTE
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Çağdaş AKGÜLLÜ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU

Bursa -2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TÜRKÇE ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR.....	53
TEŞEKKÜR.....	66
ÖZGEÇMİŞ.....	67

KISALTMALAR

- KAH: Koroner Arter Hastalığı
HT: Hipertansiyon
DM: Diyabetes Mellitus
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol
HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol
VLDL-K: Çok Düşük Dansiteli Kolesterol
TG: Trigliserid
NO: Nitrik Oksit
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
KAG: Koroner Anjiyografi
PWV (NDH): Nabız Dalga Hızı
SKB: Sistolik Kan Basıncı
DKB: Diyastolik Kan Basıncı
OKB: Ortalama Kan Basıncı
NB: Nabız Basıncı
NH: Nabız Hızı
KEZ: Kardiyak Ejeksiyon Zamanı
AH: Atım Hacmi
AHI: Atım Hacmi İndeksi
KD: Kardiyak Debi
KI: Kardiyak İndeks
LAEI (C1) (BAEI): Büyük Arter Elastisite İndeksi
SAEI (C2) (KA EI): Küçük Arter Elastisite İndeksi
SVR: Sistemik Vasküler Rezistans
TVE: Total Vasküler Empedans
ADE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
HMG CoA: Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A
PTKA: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti

ÖZET

Amaç: Dislipidemi ateroskleroz ve endotel fonksiyonu arasında önemli ilişkiler bulunmaktadır. Endotel fonksiyonu non-invaziv bir metod olan aplanasyon tonometri yöntemi ile arteriyel sertlik ve elastisite ölçümleri yapılarak ortaya konabilmektedir. Dislipidemi tedavisinin de koroner arter hastalarında arteriyel sertlik (stiffness) ve arteriyel elastisite üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışmada medikal tedavi kararı alınan koroner arter hastalarında, ATP III kılavuzu esas alınarak düzenlenen dislipidemi tedavisinin, arteriyel sertlik (stiffness) ve arteriyel elastisite üzerine etkileri araştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya U.Ü.T.F. Kardiyoloji Polikliniği'nde yapılan tetkikler sonrası koroner anjiyografi uygulanmış ve medikal tedavi ile takip kararı alınmış, ATP III kriterlerine göre statin başlanması endikasyonu bulunan otuzüç koroner arter hastası dahil edildi. Hastalara altı ay süresince 40 mg/gün atorvastatin verildi. Etik nedenlerden ötürü kontrol gurubu oluşturulamadı. Hastalara koroner anjiyografi uygulandıktan sonraki bir hafta içinde supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle sağ radyal arter üzerinden arteriyel sertlik (stiffness) ölçümleri yapıldı ve bu ölçümler atorvastatin tedavisinin altıncı ayında tekrarlandı. Çalışmanın yapıldığı otuzüç hastanın başlangıçtaki ve altıncı ay sonundaki arteriyel sertlik ve elastisite ile ilgili ölçümleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 60 ± 8.75 olan otuzüç kişilik çalışma popülasyonunda çok damar hastalığı oranı %63.6, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ve kalsiyum kanal blokeri gibi endotel fonksiyonunu iyileştirdiği bilinen ilaçların kullanım oranı sırasıyla %69 ve % 51 idi. Başlangıç LDL-K ortalama değeri 144.3 ± 23.87 mg/dl olan olguların 40 mg/gün atorvastatin tedavisi sonrasında altıncı ay sonu LDL-K ortalama

değeri 82.6 ± 19.57 mg/dl'e geriledi. LDL-K'deki düşme anlamlı idi ($p < 0.001$). Büyük arter elastisite indeksi (C1) (BAEI) değeri olumlu ve anlamlı şekilde 11.85 ± 3.46 'dan $13,80 \pm 3.95$ 'e yükselirken ($p < 0.001$); küçük arter elastisite indeksi (C2) (KAEI) değeri de olumlu ve anlamlı olarak 3.84 ± 1.97 'den 8.20 ± 1.98 'e yükseldi ($p = 0.002$). LDL-K değerindeki düşme ile KAEI'deki veya BAEI'deki yükselme arasında bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışma popülasyonu önemli oranda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri gibi ilaçları kullanan, yüksek oranda çok damar hastalığı bulunan olgulardan oluşmaktadır. Bu hasta gurubunda aplanasyon tonometri yöntemi ile başlangıçtaki ve altı aylık statin tedavisinden sonraki endotel fonksiyonları araştırılmış ve statin tedavisi ile endotel fonksiyonundaki düzelme ortaya konmuştur. Bu sonuç, yüksek riskli olarak kabul edilen bu hasta gurubunda endotel fonksiyonunu düzelttiği bilinen ilaçlara eklenecek 40 mg/gün atorvastatin tedavisinin ek katkıları olabileceğini düşündürmektedir.

Bu konunun daha büyük, randomize çalışmalar ile araştırılması statin tedavisi alan pek çok koroner arter hastasının takibinde yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik (stiffness), dislipidemi tedavisi, atorvastatin

SUMMARY

IMPACT OF DYSLIPIDEMIC THERAPY ON ARTERIAL STIFFNESS AND ARTERIAL ELASTICITY IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS OF WHICH MEDICAL THERAPY DECISION WAS MADE

Objectives: There is a strong relation between dyslipidemia, endothelial dysfunction and atherosclerosis. Endothelial function can be shown non invasively by means of arterial stiffness and elasticity measurements via applanation tonometry device. Effects of antidyslipidemic therapy on arterial stiffness and arterial elasticity which is given according to Adult Treatment Panel (ATP) III guide in coronary artery patients have been examined. In this study, we aimed to study the effects of antidyslipidemic therapy on arterial stiffness and arterial elasticity in a population of coronary artery patients that are suitable for medical therapy.

Material and Methods: Thirty three coronary artery patients whose medical therapy decision were made after coronary angiography and have to take antidyslipidemic therapy according to ATP III guide, were examined in this study after they have examined in the Uludag University Faculty of Medicine Cardiology Department. Patients were given 40 mg/day atorvastatin for six months. Due to ethic reasons, no control group was formed. Measurements of arterial stiffness were made in a week after coronary angiography in supin position over radial artery via applanation tonometry device and were repeated after six months. Basal and sixth month's values of thirty three patients were examined.

Results: Thirty three patients' mean age was 60 ± 8.75 , multi vessel disease ratio was 63.6 %. Drugs, known to restore endothelial function like angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers were used in ratios of 69 % and 51 %. Basal low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) mean value was 144.3 ± 23.87 mg/dl where sixth month value after

40 mg/day atorvastatin treatment was 82.6 ± 19.57 mg/dl. LDL-C reduction was statistically significant ($p < 0.001$). Large arterial elasticity index (LAEI) (C1) elevation from 11.85 ± 3.46 to 13.80 ± 3.95 was statistically significant ($p > 0.05$). Small arterial elasticity index (SAEI) (C2) elevation from 3.84 ± 1.97 to 8.20 ± 1.98 was also statistically significant ($p = 0.002$). There was no relation between LDL-C reduction and LAEI or SAEI elevation.

Conclusions: A high proportion of patients in this study population were using endothelial function restoring drugs like angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers. In this population, basal and sixth month's endothelial functions after statin therapy were studied via applanation tonometry device and its positive affects on endothelial function were shown. Thus, addition of 40 mg/day atorvastatin onto this high risk population's treatment with some endothelial function restoring drugs, seem to have additive beneficial effects.

This problem's further investigation with randomized and bigger studies would be very helpful in monitoring statin using coronary artery patients.

Key Words: Coronary artery disease, endothelial dysfunction, arterial stiffness, atorvastatin.

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar insanları, yaşamlarının en üretken yıllarında etkilemektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999 yılında tahminen elliüç milyar dolar sağlık harcamasına ve kırkyedi milyar dolar dolaylı ekonomi kaybına neden olmuştur (1). Doğum, solunum yolu hastalıkları, sindirim yolu hastalıkları ve yaralanmalar hariç tutulursa her yıl koroner arter hastalığı (KAH) nedeni ile hastaneye yatış, diğer tüm teşhis guruplarından fazladır (2). Kardiyovasküler hastalıklar yirminci yüzyılın hemen başlarında tüm ölümlerin %10'undan daha azından sorumlu iken, yirmibirinci yüzyılın başında gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %50'sinin, gelişmekte olan ülkelerdeki ölümlerin % 25'inin nedeni olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılı için yaşamı kısıtlayan nedenler listesinde koroner arter hastalığının birinci, inmenin ise dördüncü sırada yer alacağını bildirmiştir (3).

Ülkemizde kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin öngörüsüne ve koroner arter hastalığı sıklığına ilişkin güvenilir veriler 1990 yılına kadar saptanmamıştı. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan TEKHARF çalışmasının on yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık iki milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu oran 1990 yılında erişkin nüfusun binde otuzbeşine denk gelmektedir. TEKHARF çalışmasında, koroner arter hastalığına bağlı yıllık mortalite erkeklerde % 0.51, kadınlarda ise % 0.33' tür (4). Ülkemizde görülen bu olumsuz epidemiyolojik profil devam ettiği takdirde, ülkemizde hala iki milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 2010 yılında 3.4 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (4).

1700'lü yıllarda başlayıp günümüze kadar uzanan kardiyovasküler hastalık epidemisinden büyük ölçüde sorumlu olan üç faktör, tütün ürünlerinin kullanımında artış, fiziksel aktivitenin azalması ve yağ, kalori ve kolesterolden zengin diyetin benimsenmesidir. Kardiyovasküler hastalığın artan sıklığı yirminci yüzyıla kadar sürmüştü, ama Framingham çalışmasının verileri ile

kardiyovasküler hastalık için sigara, hipertansiyon, ve hiperkolesterolemi gibi bazı modifiye edilebilir faktörlerin tanımlanması ile gerilemeye başlamıştır (5, 6). Aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerinin tanımlanmış olması ve bunlara yönelik geliştirilen tedavi stratejileri ile koruyucu kardiyolojide büyük ilerleme sağlanmıştır. Bu ilerleme, özellikle 1950'lerden sonra gelişmiş ülkelerde ateroskleroz ile mücadelede sağlanan başarının temel nedeni olarak görülmektedir. Aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörleri içerisinde yer alan hiperlipidemi ile mücadele, bütün bu çaba içerisinde önemli bir yere sahiptir (5). Geçtiğimiz son otuz yıl içerisinde, insan lipid ve lipoprotein metabolizması ile ilgili çalışmalar içeren çok sayıda kaynak oluşturulmuştur. Aynı şekilde, lipid profilini değiştirmek amaçlı çok sayıda ilaç geliştirilmiştir ve denenmiştir. Bu alanda en önemli etkiye sahip ilaç gurubu olan statinler sayesinde ateroskleroz ile mücadelede önemli bir yol alınmıştır (7,8,9). Ama tüm bunlara rağmen, kardiyovasküler hastalık prevalansı artış göstermekte, yoğun risk faktörü modifikasyonu yapılan kişilerde bile ateroskleroz gelişebilmektedir (5). Aterosklerozun erken teşhisinde ve onun ile mücadelede kullanılan çeşitli tedavi yöntemlerinin ve risk modifikasyonlarının etkinliklerinin takiplerinde kullanılabilecek ucuz, etkili ve kolay erişilebilir yöntem arayışları dünyada halen tüm hızı ile devam etmektedir. Bütün bu arayış ve yoğun çaba, sağlıklı endotelin fizyolojik özelliklerinin anlaşılması ve aterosklerozun fizyopatolojisinin aydınlatılması ile yakın ilişki göstermektedir.

Endotel:

Fonksiyonel anatomi açısından kan damarları, endotel ve damar düz kası olmak üzere iki tip hücreden oluşmaktadır. Kan damarlarının iç yüzünü döşeyen endotel hücrelerinin bu oluşumun en önemli parçası olduğu son yıllarda yapılan çalışmalardan anlaşılmıştır. İlk kez 1860'lı yıllarda His tarafından kullanılan endotel kelimesi Latince meme başı anlamına gelmektedir. Endotel adı altında toplanan vasküler ve lenf yatağının lümenal yüzeyini kaplayan yassı epitel hücreleri, mezenkimden gelişir. Bazı özellikleri

bakımından endotel bağ dokusu içinde düşünülse de, morfolojik açıdan tipik epitel karakteri taşır (10).

Endotel hücreleri 10-15 mikrometre genişliğinde, 20-25 mikrometre uzunluğunda olup uzamış nukleuslara sahip hücrelerdir. Vasküler endotelyum, damarın uzun eksenini boyunca bir bazal lamina üzerinde yan yana dizilip tekli bir tabaka oluşturan, poligonal hücrelerden oluşmuştur. Endotel hücrelerinin yüzeylerinde bazen mikrovillus, bazen de kıvrımlar şeklinde uzantıların bulunması işlevsel yüzey alanını artırmaktadır. Yetişkin bir insanda endotelin kapladığı ortalama alan 6000 m² ve ağırlığı 2,5 kg civarındadır. Bu endotel hücreleri birbiriyle iki tipte bağlantı yapar (11,12):

- a) Sıkı bağlantı birimleri (tight junction)
- b) Aralıklı bağlantı birimleri (gap junction)

Sıkı bağlantı birimleri intrasellüler aralık boyunca permeabilite kontrolünü sağlarken, aralıklı bağlantı birimleri ise hücreler arası etkileşmeyi gerçekleştirir. Bu bağlantılar her damarın işlevine göre farklı oranlarda bulunurlar. Örneğin; arteriyollerde kuvvetli, venüllerde ise daha gevşek bağlantılar bulunmaktadır (10).

Büyük arterleri, venleri, kapillerleri ve lenf yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinde önemli yapısal ve işlevsel farklılıklar olmasına karşın temel fonksiyonlar benzerlik göstermektedir. Bu hücrelerin vasküler lümene ve düz kas dokusuna bakan yüzeyleri de birbirinden farklıdır. Lümene bakan yüzeyleri ince bir proteoglikan (dermatan sülfat, heparan sülfat, heparin) tabaka oluşturur. Endotel hücreleri tarafından sentez edilen bu proteoglikanlar antitrombotik yüzeyi oluşturmaktadır (11).

Endotelyumun altında, iyi gelişmiş endoplazmik retikuluma sahip düz kas hücrelerinden oluşan bir neointimanın varlığı saptanmıştır. Neointimanın hücreler arası boşluklarının, proteoglikan ve bazal-lamina benzeri maddeler içerdiği gözlemlenmiştir (12).

Ultrastrüktürel incelemeler endotel hücre iskeletinin üç farklı tipte sitoplazmik liflerden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar:

- a) Gerilim lifleri (stress fibre)
- b) Mikroborucuklar (microtubules)
- c) Ara filamentler (intermediate filaments)'dir.

Bütün bu lifler hücreye biçim veren dinamik bir çatıyı oluşturmakla beraber hücrenin üç boyutlu yapısında hızlı değişmelere de imkan vermektedir. Endotelyumu oluşturan hücrelerin iskelet yapısı ve dış etkilere karşı tekrar organize olabilme yeteneği, endotel bütünlüğünün devam ettirilmesinde kritik öneme sahiptir (13,14).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, endotel'in dokular ile kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka hemostaziste de çok önemli işlevleri olan bir doku niteliği taşıdığını göstermiştir. Sağlam endotel aşağıda başlıklar halinde özetlenen son derece kompleks metabolik işlevleri yerine getirir:

- 1-Vazomotor tonusu regüle eder.
- 2-Vasküler hücre büyümesini düzenler.
- 3-Seçici geçirgen bir bariyer oluşturur.
- 4-Lipid oksidasyonunu düzenler.
- 5-Nontrombojenik yüzey ve tromboz/fibrinoliz düzenlenmesini sağlar.
- 6-Lökosit ve trombosit adhezyonunu ve trombojenik cevabı düzenler (15,16).

Endotel birçok iç ve dış uyarı karmaşık hücre zarı reseptörleri ile algılar ve cevap olarak vazoaktif, tromboregülatuar maddelerin ve büyüme faktörlerinin sentez ve salınımını sağlar. Endotel hücresinden salgılandığını bildiğimiz 26 biyoaktif madde mevcuttur. Yüzeyini kaplayan heparan sülfat ve salgıladığı prostosiklin I₂ gibi maddeler sayesinde antitrombojenik kaygan bir yüzey oluşturur. Endotelin damar tonusunu ayarlamak için salgıladığı vazodilatatör ajanlardan başlıcaları nitrik oksit (NO), prostasiklin, "substance

P", bradikinin ve hiperpolarize edici faktördür. Vazokonstriktör ajanlar ise endotelin, prostonoidler, tromboksan ve anjiyotensin II'dir. Endotelden kimyasal ve fiziksel iç ve dış uyarılara karşı vasküler tonusu ayarlamaya yönelik salgılanan vazokonstriktör ajanlardan en önemlisi endotelin, vazodilatatör ajanlardan en önemlisi ise nitrik oksittir. Nitrik oksit vasküler düz kasta siklik guanozin monofosfat yolu ile vazodilatasyona yol açar (16,17).

Vasküler hasar hipotezine göre endotel hasarı, makrofajların migrasyonu ve akümüasyonu, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, büyüme faktörleri ve adhezyon moleküllerinin bölgesel üretimine yol açarak ateroskleroz patogenezinde temel rolü oynar. Yine bu hipoteze göre endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminin ilk basamağını oluşturmaktadır. Ayrıca deneysel ve klinik çalışmalar endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişiminde ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir (18).

Ateroskleroz:

Tarihsel Zemin:

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları, bilim adamlarını 150 yıldan beri şaşırtmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow 1856'da, plazma komponentlerinin arter duvarında inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkardığı zaman aterosklerozun geliştiğini öne sürmüştü. Diğer bir patolog, Von Rokitansky, aterosklerotik lezyonun, arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştü. Son yüzyılın ilk yıllarında, St Petersburg'da , Anitsjkov, aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemledi ve kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürdü. Anitsjkov, tavşanları kolesterol ile besleyerek (insanlarda görülene benzer aterosklerotik lezyonlara neden oldu) bu düşüncüyü test ettiği zaman, bulmacaya büyük bir parça eklemiştir oldu. Birkaç yıl sonra, İki Rus araştırmacı, Strakadomskij ve Sobolev, aortada mekanik zararın,

ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara neden olduğunu gösterdiler. Bu, Virchow'un hipotezine uyuyordu; çünkü zarar (injury), plazma ve komponentlerinin arteri infiltre etmesini artıracaktı. 1950'lerde, Florey ve arkadaşları, de-endotelizan zararın, lipid ve makrofajların arterde birikimini artırdığını göstererek, bu gözlemlerin bazılarını birbirleri ile birleştirmişlerdir (19).

Moleküler tıbbın gelişmesi ile, ateroskleroz patogenezi için, daha spesifik hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Ross ve ark. (20) 1974'de, arteriyel zararın, trombositlerden ve/veya diğer hücrelerden lokal "Platelet Derived Growth factor" (PDGF) salınımına neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu durum, düz kas popülasyonunda proliferatif bir yanıtı başlatabilir ve ateroskleroza yol açabilir. Benditt (21) tarafından öne sürülen alternatif bir hipoteze göre, ateroskleroz, selim bir tümörde görülene benzer şekilde, kontrolsüz olarak gelişen düz kas hücre proliferasyonuna bağlıdır.

Brown ve Goldstein'in (22) LDL reseptörlerini ve kolesterol metabolizmasının mekanizmasını keşfetmesi, "kolesterol hipotezi"nin, etkin farmakolojik ve genetik araçlar ile test edilmesine olanak sağlamıştır. Deneysel modellerde ve insanlarda, serum kolesterolü ve aterosklerozun derecesi arasında direkt bir korelasyon olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Sonuç olarak, ateroskleroz patogenezi ile ilgili her hipotezin, bu hastalıkta kolesterolün rolünü açıklamaya çalışması gerektiği ortaya çıkmıştır. Gen silinmesi veya inaktivasyonu (knockout) uygulanmış sıçanlarda, lipid metabolizması bozukluklarına dayalı olarak oluşturulan yeni genetik hastalık modelleri, patogenezi basamaklarının incelenmesine olanak sağlamış ve son on yıl içerisinde aterosklerozun anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır (22).

Normal Arter:

Sağlıklı arter, histolojik olarak üç ayrı tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa doğru tunika intima, tunika medya ve tunika adventisya olarak adlandırılır. Lümeni çevreleyen en iç tabaka olan tunika intima, tek bir endotel hücre tabakası ve bu tabakaya ait bazal membran ve az miktarda bağ dokusundan oluşur ve internal elastik lamina ile tunika medyadan ayrılır. Tunika medya arter duvarının en geniş tabakası olup ekstrasellüler matriks içinde yer alan vasküler düz kas hücreleri, elastik lamina, kollajen bağ dokusu ve elastik fibrillerden oluşur. Tunika adventisya ise çevresel yoğun bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroelastik doku, besleyici damarlar ve sinirlerden oluşur ve tunika medyadan eksternal elastik lamina ile ayrılır (18,23).

Aterosklerozun fizyopatolojisi:

Ateroskleroz, elastik arterlerin (aorta, karotis ve ilyak arterler) ve büyük ve orta büyüklükteki mürsküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır, buna karşılık daha küçük arterler nadiren etkilenirler. Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık gurubunun bir parçasıdır. Bu hastalıklar için kullanılan ortak terim arterlerin sertleşmesi anlamına gelen "arteriyoskleroz"dur. Bu guruptaki diğer hastalıklar, küçük arterler ve arteriyollerin duvarlarında hiyalen kalınlaşma ve proliferasyon ile beliren arteriyoskleroz ve mürsküler arterlerin medya tabakasının kalsifikasyonu ile karakterize olan Mönckeberg'in medyal kalsifik sklerozudur (19). Arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formu olan ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde kan akımını engelleyebilen subintimal kalınlaşmalar ile (aterom) karakterize bir arteriyoskleroz formudur. Ateroskleroz, lezyonun bulunduğu yere göre klinik sonuçlarda değişiklik gösteren ve ilgili dokularda infarkt ve ölüme kadar varan değişikliklere yol açan iskemik olayların altındaki temel fizyopatolojik mekanizmayı oluşturur. Özellikle aort,

ilyofemoral, koroner, karotis ve daha az oranda intrakraniyel arterler gibi büyük ve orta çaplı arterlerin sıklıkla kan akımının bozulduğu dallanma bölgelerini tutan fokal intimal bir hastalıktır (18,23).

Ateroskleroz genetik risk taşıyan kişilerde, çevresel risk faktörlerinin de katkısı ile ortaya çıkan ve arter intimasında yoğun aterojenik lipoprotein birikimine ve endotel hasarına neden olan karmaşık inflamatuvar - fibrotik bir süreçtir. Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltrate olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (24).

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki medya tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum, medya tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medyal düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olduğu gerçeğine bağlı olabilir. Medyal atrofisinin sonucu olarak arter dilate olur. Ancak, son dönemden önce bile, medyada "remodeling" oluşur ve plak ile uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak, arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir (19).

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

- Yağlı çizgilenmeler
- Fibröz plaklar
- Komplike lezyonlar (19).

Aterosklerotik lezyonlar uzun yıllar içinde gelişir ve birçok safhadan geçer. Histolojik olarak en erken lezyon yağlı çizgilenme olarak bilinen, lipid ile dolu makrofaj köpük hücrelerinin ve T lenfositlerin subendotelyal birikimidir: Yağlı çizgilenmeler asemptomatiktir ve nonstenotiktir. Postmortem incelemeler,

bunların, yaşamın ilk dekadının sonunda aortada, ikinci dekatta serebral dolaşımda görülmeye başlandığını göstermiştir (5). Aterosklerozun bu erken lezyonları özellikle intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza meyilli, hasarlı ve disfonksiyone endotelde gelişir. Bu intimal kalınlaşma ise basınç, çevresel gerilim ve duvar stresi gibi mekanik faktörlere adaptif bir yanıt olarak gelişmektedir. Hasar bölgelerindeki endotel disfonksiyonu da arter duvarında lipoprotein tutulumunun artışına ve endotel hücresi yüzeyinde özgün adhezif glikoproteinlerin ekspresyonuna yol açmaktadır. Bu moleküller; vasküler hücre adhezyon molekülü "(VCAM)- 1", intersellüler adhezyon molekülü "(ICAM)- 1" ve "P-selektindir". Tutulan lipoproteinler de subendotelial boşlukta oksidasyona uğrayıp daha aterojenik potansiyel kazanırlar (25,26).

Zamanla lezyon ilerler ve erken plağın çekirdeği nekrotik olur (hücresel debris, kristalin kolesterol ve özellikle makrofaj köpük hücreleri olmak üzere inflamatuvar hücreler içerir). Bu nekrotik çekirdek, endotelial fibröz bir kapsül ile lüminal tarafa bağlanır. Fibröz kapsül, yaygın kollajenöz ekstrasellüler matriks içinde gömülü vasküler düz kas hücreleri "vascular smooth muscle cell" (VSMC)'den oluşur (5). Fibröz plak aterosklerotik lezyonun en ileri biçimidir. İntima; düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriksteki protein birikimine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Serumdaki aterojenik lipoproteinlerin doğrudan ekstrasellüler matrikste birikmesi ve parçalanan köpük hücrelerinin apoptozisi sonrası açığa çıkan lipidler, ekstrasellüler lipid birikiminin kaynağını oluşturur. İnflamatuvar-fibrotik süreçte devam eden hücre göçü ve proliferasyonu, fibröz karakterli daha ileri lezyonlar ve sonunda fibröz plak oluşumu ile sonuçlanır (27).

Fibröz kapsülde, inflamatuvar hücreler de vardır ve özellikle T hücreleri, mast hücreleri ve makrofajların toplanma eğilimi olduğu "omuz" bölgelerinde yoğunlaşmıştır. İlerlemiş lezyonlar kalsifikasyon, ülserasyon, yeni damar oluşumu ve rüptür veya erozyon bulguları gösterebilir (5).

Komplike lezyonlar ek olarak hematom ve trombotik depozitler içeren plaklardır ve sıklıkla kararsız plaktaki fibröz kapsülün yırtılması ile gelişirler. Ayrıca adventisyal vazo vazorumdan plağa giren kapillerlerde kanama sonucu veya yüzeysel plak erozyonu sonucu da gelişebilirler. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak kararsız plaktaki yırtılmalara bağlıdır (28,29).

Yağlı çizgilenmelerin sadece belirli bir kısmının, daha ileri lezyonlara dönüşme riski vardır. Yırtılmaya yanıt olarak, plak özelliklerinde hızla ortaya çıkan değişikliklerin, göz önünde tutulması gereken önemli klinik etkileri vardır. Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür (30).

Tip 1 lezyon başlangıç lezyonudur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde, tip 1 lezyonlar, çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunur. Doğumdan hemen sonra bebeklerin %45’de, tip 1 lezyon vardır. Bu lezyonlar, çocukluğun ilk yıllarında azalır, ama 10 yaş civarında tekrar artar (19).

Tip 2 lezyonda, makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Tip 2 lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipitle dolu düz kas hücreleri de vardır. Tip 2 lezyonlar çocuklarda nadir değildir ve uzun yıllar, bunların daha ilerlemiş lezyonlara dönüşüp dönüşmeyecekleri tartışma konusu olmuştur. Günümüzde, daha ilerlemiş lezyonların, “tip 2a lezyonları” olarak isimlendirilen bir tür tip 2 lezyon alt popülasyonundan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bunlar, çoğunlukla lezyon gelişmesine eğilimli olan damar dallanma yerleri gibi belli bölgelerde bulunurlar ve adaptif intimal kalınlaşma gösteren bu segmentler, lezyon progresyonu açısından en yüksek riske sahiptirler. Tip 2b lezyonlar, nisbeten ince intiması olan segmentlerde bulunur ve hiperlipidemi veya diğer risk faktörlerinin varlığında bile, nadiren daha ileri plaklara dönüşür (19).

Tip 3 lezyon, klasik patoloji tarafından aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip 2 lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği, küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Lipid depozitleri, ekstraselüler matriks kompartmanını genişletir ve intimanın hücresel organizasyonu bozar. Tip 3 lezyonlar, genç erişkinlerde, tip 2a lezyonların çocuklarda bulunduğu aynı bölgelerde (damar dallanma yerleri) bulunur. Tip 3 lezyonlarının varlığının, gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır (19).

Tip 4 lezyonlarda, ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid, hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanabilir. Eski sınıflandırmaya göre, hastalık artık ilerlemiş safhaya gelmiştir. Lipid çekirdeği, inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Tip 4 lezyonlar, genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırır. Bu safhada, orijinal lümen hacmini korumak için, arterde yeniden yapılanma (remodelling) oluşur. Damarın dış konturu oval şekil alır ve sonuç olarak bu lezyonların, anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Yeni yapılmış anjiyogramda normal görünen koroner arterin bir bölümünde, tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman, bundan çoğunlukla yırtılmış tip 4 lezyonu zemininde trombüs oluşumu sorumludur (19).

Tip 5 lezyonlar, lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis, proliferen olan ve kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Tip 5 lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde yeniden yapılanma ile kompensasyon gerçekleşemez. Sonuçta lümen daralır. Bu daralmaların kontürü düz kalır, ama genellikle anjiyografi ile saptanabilir (19).

Tip 6 lezyonlar, trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip 6 lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz

dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Tip 6 lezyonların vaza vazorumdan plak içine kanama sonucunda olması muhtemeldir. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar, birkaç istisna dışında tip 6 lezyonlara bağlıdır. Ancak tip 6 lezyonların gelişmesi, klinik semptom olmaksızın da gerçekleşebilir. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombüsün çoğu, fibrinolitik sistem tarafından uzaklaştırılabilir, ama materyalin bir kısmı plağın içine geçebilir. Bu süreç, anjiyografi ile birlikte görülebilen, hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal, zaman içerisinde düz kas hücreleri tarafından işgal edilir ve bu hücreler, trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak, lezyon tip 5 morfolojisine geri döner (19).

Tip 7 ve tip 8 lezyonlar, lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (tip 7 lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (tip 8 lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların, hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Kalsifikasyon yaş ile ilişkili bir kavramdır ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde, koroner arterlerde yaygın olarak bulunur. Kalsifikasyon daha önceden mevcut olan dokuda olduğu için, genellikle plak gelişimine katkıda bulunmaz. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir, ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip 8 lezyonlar, tip 5 ve tip 6 lezyonlara göre daha stabildir. Tip 5 ve 6 lezyonlar, tip 8 lezyonlara dönüştürülebilse, klinik açıdan büyük kazanç sağlanmış olurdu. Anjiyografik son nokta kullanan, lipid düşürücü müdahale çalışmaları, kardiyovasküler olaylar üzerindeki yararlı etkilerin, plak büyüklüğü üzerindeki kısıtlı etkiye göre beklenilenden çok daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu gözlem, lipid düşürücü tedavinin etkisinin, plak gerilemesinden ziyade, plak stabilizasyonu olduğunu göstermektedir. Bu bilgi, statinlerin plak lipidlerini ve inflamasyonu azalttığını ve plak kollajen içeriğini artırdığını gösteren yeni çalışmalar ile de desteklenmiştir (19).

Ateroskleroz için risk faktörleri:

Sağlıklı kişilerde gerçekleştirilen vaka-kontrol veya kohort tipi çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda ileride koroner arter hastalığı gelişmesine yol açan faktörler saptanmıştır. Bu risk faktörlerine her geçen gün yenileri eklenmesine rağmen en çok benimsenen risk faktörleri aşağıdakilerdir (31).

Düzeltilbilir majör risk faktörleri:

Hipertansiyon

LDL-K yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü

Diyabetes Mellitus

Sigara

Diyet

Obezite

Fizik aktivite ve sedanter yaşam tarzı

Stres

Düzeltilbilir diğer risk faktörleri (Düzeltilmesinin faydası net olarak kanıtlanmamış):

Hemostatik faktörler (Fibrinojen, Faktör VII)

İnflamasyon markerları (PAI-1, CRP)

Apolipoprotein

Homosistein

Çeşitli enfeksiyonlar (K.Pneumonia, C. Pneumonia ve H.Pylori gibi)

Trigliserid artışı

Mikroalbüminüri

Düzeltilmeyen risk faktörleri:

Koroner arter hastalığı aile anamnezi

Koroner arter hastalığı bireysel anamnezi

İlerlemiş yaş

Erkek cinsiyet

Etnik köken
Ailesel hiperlipidemi
A tipi kişilik
Psikososyal çevre ve sosyal sınıf
Düşük doğum ağırlığı

Koroner arter hastalığına yol açan risk faktörlerinin ortak noktası vasküler endotel yapısında hasara yol açarak ateroskleroza giden süreci başlatmalarıdır. Aşağıda endotel hasarına yol açabilen bu risk faktörlerinden bazılarına değinilecektir.

Hipertansiyon:

Hipertansiyonun saptanması ve tedavisine dayalı bir yöntem kullanarak, kan basıncının, aterosklerotik hastalıkların insidansına katkısını azaltmaya çalışmak, ateroskleroz ile mücadelede önemli bir stratejidir. Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan modifiye edilebilen önemli risk faktörlerindedir. Beard ve Heller (29), Framingham çalışmasının verilerini kullanarak, felç vakalarının %36'sının ve akut miyokard infarktüsü vakalarının %22'sinin, hipertansiyonu olan kişilerde oluştuğunu hesaplamışlardır. Diyastolik kan basıncında (DKB) 5 mmHg'lık bir düşüş, kalp krizlerinin %21'ni ve inmelerin %34'nü önleyebilir (32). Diyastolik kan basıncında iki mmHg'lık bir düşüş, hipertansiyon prevalansını %30 civarında düşürecektir; böylece, kan basıncı için, yaşam boyu tıbbi gözetim ve farmakolojik tedavi alması gereken kişi sayısı önemli ölçüde azalacaktır (31).

Ülkemizde ise TEKHARF çalışmasının 1990 yılı verilerine göre halen beş milyon erkeğin ve altı milyon kadının hipertansif olduğu tahmin edilmektedir (33, 34).

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışma olan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PATENT çalışması)'nın sonuçlarına göre Türkiye'de

hipertansiyon prevalansı %31,8'dir. Hipertansiyon prevalansı kadınlarda (%36,1), erkeklerden (%27,5) daha yüksektir. Coğrafi bölgelerde hipertansiyon prevalansları açısından çok fazla fark olmamakla birlikte, prevalansın en yüksek olduğu bölgeler İç Anadolu, Marmara ve Karadeniz bölgeleri olarak saptanmıştır (35).

Diyabetes Mellitus:

İnsüline bağımlı veya insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda, aterosklerotik hastalık riski yüksektir (29). Diyabetes mellitus kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli risk faktörlerinden biri olarak günümüzde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilmektedir. Diyabet erkeklerde iki, kadınlarda dört kat daha fazla koroner arter hastalığının görülmesine yol açar (36).

Diyabet koroner arter hastalığının daha yaygın olmasına, koagülasyon ve fibrinojen sistemi bozukluklarına, trombosit fonksiyon bozukluklarına yol açarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışına yol açar. Diyabetes mellitusun aterojenik etkileri arasında; (i) Yüksek yoğunluklu lipoprotein - kolesterol (HDL-K)'ü düşürmesi, düşük yoğunluklu lipoprotein - kolesterol (LDL-K)'ü ve trigliseridi yükseltmesi, (ii) küçük yoğun LDL-K'ü yükseltmesi, lipoprotein a [Lp(a)]'yı yükseltmesi, (iii) hiperinsülinemi, (iv) endotel fonksiyonunu bozması, (v) plazminojen aktivasyonu inhibitörü (PAI-1)'nü yükseltmesi ve (vi) fibrinojeni ve trombosit agregasyonunu artırması sayılabilir (37, 38).

Sigara:

Dünya genelinde yaklaşık bir milyar insan sigara içmektedir. Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilişkili klinik olaylarda majör ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür. Sigara koroner arter hastalığı (KAH), inme ve periferik arter hastalığı için majör bir risk faktörüdür.

Sigara kullanımının kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümlerin %17 ile %30'unu oluşturduğu hesaplanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara kullanımının prevalansı 1994 yılında %25,5 olarak bulunmuştur (39). Ülkemizde TEKHARF verilerine göre 1998 yılı itibariyle erkeklerin %58'i kadınların %22'si sigara içmektedir (33,34). Sigaranın bırakılmasından bir sene sonra KAH riski yaklaşık olarak %50 oranında düşmekle beraber üç ile dördüncü yılın sonunda hiç sigara içmemiş birisiyle aşağı yukarı aynı seviyelere gelmektedir. Sigara aterosklerozun hızlanması, koroner tromboz, koroner arter spazmı ve kardiyak aritmilerin tetiklenmesini içeren mekanizmalar ve oksijen taşınmasında kan kapasitesinin azalması ile KAH ve ani ölüm patogenezinin neden olmaktadır (39). Koroner arter hastalarında sigaranın bırakılması koroner hadiselerde önemli azalmalar sağlamaktadır (40).

Yaş:

Yaş, KAH için güçlü bir risk faktörüdür. altmışbeş yaşına kadar, cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız şekilde, ateroskleroz oluşumu yaş ile giderek artar (41,42). İleri yaş endotel hücrelerinin sentez ve salgılama kabiliyetinde azalmaya yol açar. Bu durum da beklenildiği gibi kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Framingham çalışmasına göre erkeklerde kırkbeş yaş, kadınlarda ellibeş yaşın üzeri aterosklerozun klinik sonuçlarının sık görüldüğü yaşlardır (43).

Stres ve A tipi kişilik:

Fiziksel ve mental stres sempatik aktivasyon ile kardiyak debide artışa ve damar duvarında vazodilatasyona yol açar. Artan epinefrin ve norepinefrin plazma konsantrasyonları da endotelial adrenoreseptörleri aktive ederek NO sentezi ve salınımını artırır. Endotel disfonksiyonu varlığında ise artmış strese vazodilatasyon cevabı yerine vazokonstriksiyon cevabı gelişerek

iskemiye neden olur. A tipi kişilikte de stres ön planda olduğundan benzer fizyopatoloji öngörülmektedir (44).

Aile hikayesi:

Aile hikayesi olan hastalarda daha genç yaşlarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak endotel disfonksiyonu gelişmektedir (31).

Homosisteinemi:

Çok sayıda retrospektif vaka-kontrol çalışmasında hafif veya orta düzey homosisteineminin KAH, inme ve periferik damar hastalığı için bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır. İn vitro fizyolojik olmayan yüksek konsantrasyonlarda homosisteinin endotel toksisitesi ve düz kas hücre büyümesi ile kollajen üretimini uyarma gibi proaterojen etkileri tanımlanmıştır. Homosistein artışı insanlarda endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Homosisteinemi endotele direkt toksik etki göstererek endotel disfonksiyonuna yol açtığından koroner arter hastalığı, inme, periferik damar hastalığı ve venöz tromboz gibi aterosklerotik ve trombotik durumlar için bir risk faktörü olmaktadır (27,45,46). Yüksek homosistein düzeyleri anjiyografide görülen koroner aterosklerozdan ziyade trombüsün aracılık ettiği olaylar ile daha yakından ilişkili gibi görünmektedir (47).

İnfeksiyonlar:

1990' ların ikinci yarısında infeksiyonların ateroskleroza yol açan endotel hasarını başlatabileceği öne sürülmüştür. Bu konuda dikkatler özellikle Klebsiella Pneumoniae, Klamidya Pneumoniae ve Helicobacter Pylori üzerinde yoğunlaşmıştır (48).

Dislipidemi:

Dislipidemi plazma lipidlerinin anormal düzeyde olması olarak tanımlanır. Yaygın lipid anormallikleri arasında total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), lipoprotein (a) ve trigliserid yüksekliği; yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü; ve küçük, yoğun LDL partiküllerinin baskın olması yer alır. Bu anormallikler tek başına ya da kombine halde bulunabilir. Endojen ve diyet ilişkili dislipidemiler, aterosklerotik sürecin en önemli tetikleyicilerindendir (49).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erişkinlerin yaklaşık %50'sinin total kolesterol düzeyi yüksektir ve aterosklerotik damar hastalığı olan hastaların büyük bir çoğunluğunun bir tür dislipidemileri mevcuttur; yine de bütün KAH vakalarının % 35-40'ı normal total kolesterol düzeyleri (<200 mg /dl) olan hastalarda ortaya çıkar. Lipid tedavisinin belirgin yararına rağmen, dislipidemili kişilerin %70-80'i Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) tarafından saptanmış olan kolesterol hedeflerine ulaşmaktan uzaktır (49).

Yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ve düşük HDL kolesterol düzeyleri, KAH ve aterosklerotik damar hastalığının diğer formlarında görülen başlıca düzeltilebilir risk faktörleridir. Her bir %1'lik LDL kolesterol düşüşü ve her bir %1'lik HDL kolesterol artışı ile kardiyovasküler olay riskinin sırası ile, %2 ve %3 azaldığı tahmin edilmektedir. NCEP ATP III tarafından yirmi yaş ve üzerindeki erişkinlerde rutin lipoprotein analizi yapılması tavsiye edilir, çünkü dislipidemi çoğunlukla asemptomatik bir durumdur; erken tanı ve tedavi daha iyi bir prognoz sağlar (36).

Plazmadaki kolesterolün çoğunun taşınmasından sorumlu LDL-K düzeyleri, doymuş yağların fazla tüketilmesi, aşırı kalori alımı, obezite ve fiziksel aktivitede azalma ile artar. Artmış aterojenik LDL-K damar duvarında depolanarak aterosklerotik lezyonun oluşumu ve gelişimine direkt katkıda

bulunur (50, 51). LDL-K yüksekliği; (i) damar duvarında lipid birikimine (plak oluşumuna), (ii) endotel disfonksiyonuna (NO, salınımı bozulur), (iii) kararsız plak komplikasyonuna (plak yırtılması, tromboz oluşumuna), (iv) proinflatuvar yanıtı ve (v) güçlü mitojenik etkiye yol açar (52, 53).

LDL kolesteroldeki ılımlı düşüşler çoğu hastada koroner hastalığın ilerlemesini yavaşlatır ve LDL kolesteroldeki azalmalar ile lezyon gerilemesi çok daha sık ortaya çıkar. Yine de lipid tedavisinin yararlı etkileri majör kardiyovasküler olaylardaki %25-50 düşüş ile kendisini gösterir ve stenoz şiddetindeki değişimlerden ziyade plak stabilizasyonuna bağlıdır. Yoğun bir dislipidemi tedavisi ile haftalar ile aylar içinde sağlanabilen plak stabilizasyonu, makrofaj ve hücre dışı lipid birikimlerinin rezorpsiyonu, neointimal inflamasyondaki azalma ve fibröz kapsül bütünlüğünün korunması ile ilgili olabilir. Etkili tedavi, inflamasyonlu hassas plağı, ülserasyon, rüptür ve tromboza daha az eğilimli stabil fibrotik bir plağa dönüştürür. Ayrıca, lipid düzelten ilaç tedavisi dislipideminin neden olduğu endotel işlev bozukluğunu düzeltir, bu da vazodilatasyon sağlayan, antitrombotik ve antiinflatuvar etkiler ile sonuçlanır (49).

Lipid Research Klinik çalışması (54), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) (55), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) (55), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group) (56) gibi birçok çalışma kolesterolün (özellikle LDL-K ün) düşürölmesinin primer ve sekonder korunmada koroner arter hastalığı riskini azalttığını göstermiştir.

HDL, periferik dokulardan (koroner arterler de dahil) karaciğere tersine kolesterol taşınımında rol almaktadır. Düşük HDL kolesterol düzeyi, ki <40 mg/dl olarak ifade edilmektedir, yüksek total ya da LDL kolesterol düzeylerinden daha önce gelen, güçlü bir KAH öngörü aracıdır (49). Düşük HDL kolesterolün nedenleri arasında yüksek trigliserid, obezite, hareketsizlik, sigara kullanımı, beslenmede çok fazla karbonhidrat alımı (toplam kalenin %60'ından fazla), tip 2 diyabet, ilaç kullanımı (beta-blokerler, anabolik

steroidler, progestasyonel ilaçlar) ve genetik faktörler yer almaktadır (49). HDL kolesterol düzeylerini yükselten, farmakolojik olmayan girişimler zayıflama, egzersiz ve sigarayı bırakmayı içerir. Tekli doymamış ve omega-3 yağ asitleri açısından zengin olan diyetler de LDL kolesterol düzeylerini yükseltmeden HDL kolesterolü yükseltebilmektedir. Alkol HDL kolesterolü yükseltmesine rağmen, bu amaçla kullanımı önerilmemektedir (49). Türk toplumunun %50-70'inde HDL-K düşüklüğü göz önüne alındığında toplumumuz için HDL-K' ü yükseltmeye yönelik stratejilerin önemi açıktır (33,34).

Hipertrigliseridemi KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertrigliseridemi, tip 2 diyabeti olan ya da olmayan hastalardaki düşük HDL kolesterol, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile de ilişkilidir. Metabolik sendromun bir komponenti olarak hipertrigliseridemi artmış koroner hastalığı insidansı ile birlikte. Artmış trigliserid düzeylerinde daha yoğun, küçük LDL- K üretimi olması da bunda rol almaktadır (49).

Dislipidemi Sınıflandırması:

Günümüzde henüz dislipidemiler için yapılabilmüş tatmin edici, ayrıntılı bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Sınıflandırmanın en basit yolu birincil ve ikincil bozukluklar olarak değerlendirmektedir (57).

Fredrickson ya da Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması kabul edilmiş en yaygın sınıflamalardır. Bu sınıflandırma genetik bulgulardan çok hastanın plazma incelemesinden elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Bu nedenle, genotipik sınıflandırmadan çok fenotipik sınıflandırma yapılmış bulunmaktadır. Bu sınıflandırmada, altta yatan genetik bozukluğu aynı olan hastalar, farklı guruplara düşebilmekte ya da hastalıkları ilerlediğinde ya da tedavinin etkisi ile guruplamada değişiklik oluşabilmektedir. Bununla birlikte bu sınıflandırmayı kullanmanın en büyük avantajı çok yaygın biçimde biliniyor olması ve tedavi için bazı yollar göstermesidir.

Fredrickson sınıflandırmasında açıklanmış olan altı farklı hiperlipoproteinemi sınıfı vardır ve bunlar popülasyonda eşit biçimde yaygınlık göstermemektedir (57). Tip1 hiperlipoproteinemi egzojen hipertrigliseridemi veya hiperşilomikronemi olarak bilinir. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki veya lipaz aktive edici protein apo C-2'deki bir defekt nedeni ile şilomikron ve çok düşük dansiteli kolesterol (VLDL-K) trigliseridleri plazmadan yeterince temizlenemez (58). Tip 2'de primer veya sekonder nedenlere bağlı olarak LDL –K yüksekliği mevcuttur; 2a ve 2b olarak alt guruplara ayrılır. Tip 3, VLDL-K ve total kolesterol yüksekliği ile karakterizedir. Tip 4 plazma trigliseridleri artışı ile karakterizedir. Tip 5 karışık “mix” hipertrigliseridemi olarak bilinir ve ekzojen ve endojen trigliseridlerin plazmadan temizlenmesinde defekt mevcuttur (58).

Tip 1 ve 5 nadir görülür, bunun yanında tip 2a, 2b ve 4 çok daha yaygındır (57). Aynı zamanda ailesel dislipoproteinemi olarak da bilinen tip 3 hiperlipoproteinemi sıklık açısından orta derecededir; popülasyonda yaklaşık 1/5000 oranında görülür (57). Genetik sınıflandırma için girişimlerde bulunulsa da farklı mutasyonların ortaya çıkarılması ile birlikte, sınıflandırma giderek karışık olmaya başlamıştır (57). Hiperlipidemilerin bazı bilinen genetik nedenleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hiperlipideminin spesifik genetik nedenleri.

Hastalık	Genetik Bozukluk	Fredrickson	Risk
Ailesel hiperkolesterolemi	Fonksiyonel LDL reseptör sayısında azalma	2a veya 2b	KAH riskinde artış
Ailesel hipertrigliseridemi	Olası tek gen bozukluğu	4 veya 5	KAH riskinde artış
Ailesel kombine hiperlipidemi	Olası tek gen bozukluğu	2a, 2b, 4 ya da 5	KAH riskinde artış
Lipoprotein lipaz eksikliği	Fonksiyonel lipoprotein lipaz düzeyinde azalma	1	Pankreatit riskinde artış

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, KAH: Koroner arter hastalığı

Dislipidemi Tedavisinde Statinler:

Statinler 1970'lerde araştırma yapan Japon ve Amerikalı biyokimyacıların çabaları sonucunda ortaya çıkmış bir grup ilaçtır. Japonya'da Akira Endo ve ark. (57) 1973'de *Penicillium citrinum*'dan antibiyotik olan mevastatin'i ilk izole eden guruptur. Onlar bu eşsiz maddenin köpeklerde serum kolesterol düzeylerini kolesterol sentezindeki hız sınırlayıcı enzim olan hepatik 3-hidroksi-3 metil glutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz'ı inhibe ederek düşürdüğünü göstermişlerdir (59). O zamandan günümüze kadar yapılan pek çok randomize çalışma, bu buluşun ateroskleroz ile mücadelede ve damar hastalıklarının önlenmesinde ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Statinler HMG Coa redüktazı inhibe edip hücre içi kolesterol düzeylerini düşürür. Hepatositlerde hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerini daha fazla çalıştırarak plazmadan daha fazla kolesterol alınmasını sağlar. İsmine rağmen, LDL reseptörü aynı zamanda diğer çok sayıda trigliseridden zengin lipoproteinlerin plazmadan temizlenmesinde de rol oynamaktadır ve bu durumda , statinler bu reseptörleri apegüle ettiğinde, LDL-K'ün yanı sıra dolaşımdaki trigliseridlerde de bir düşme olur. HDL-K'ün plazma düzeyleri, kesin mekanizmaları henüz bilinmemekle birlikte statin tedavisiyle %5-10 arasında yükselmektedir (57).

Statinler yapısal olarak birbirinden farklılıklar göstermektedir. Pravastatin ile rosuvastatin suda çözünebilen statinler iken, diğer statinler yağda çözünebilmektedir. Diğer statinlerin yarı ömrü 2-3 saat arasında değişirken, atorvastatin ve rosuvastatin en uzun plazma yarılanma ömrüne (sırası ile yaklaşık 14 ve 19 saat) sahiptir (57).

Statinlerin kolesterol düşürücü kapasitelerinin dışında, laboratuvar ve klinik kanıtlar ile ortaya konmuş ek yararları da mevcuttur. Bunlar:

- Plak stabilizasyonu

- Endotelial fonksiyonunun korunması
- Hücresel bağışıklık
- Anti-inflamasyon
- Lipoprotein oksidasyonunu azaltıcı etki
- Anti-trombotik etki ve kan akışkanlığı azaltıcı etki
- Glukoz intoleransını azaltıcı etki (57).

Endotel disfonksiyonu saptama yöntemleri:

Endotel fonksiyonundaki bozulma koroner arter hastalığının erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir. Endotel disfonksiyonu her biri aterosklerozun ilerlemesine ek katkıda bulunan vazokonstriksiyon, plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, lökositlere adhezyon kapasitesinin artması, trombosit agregasyonu, tromboz ve inflamasyon gibi birçok birbiri ile ilişkili olaylara zemin hazırlar. Endotel disfonksiyonu ile birlikte artmış plazminojen aktivatör 1 ve azalmış doku plazminojen aktivatör seviyelerinin oluşturduğu koagülabilite artışı ve plak rüptürüne hassasiyetin artışı ise akut koroner sendromların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (60).

Koroner endotel fonksiyonu intrakoroner asetilkolin veya benzeri agonistlerin infüzyonunun uygulandığı kantitatif anjiyografik bir yöntemle değerlendirilebilir. Endotel fonksiyonun normal olduğu durumda asetilkolin NO salgılanmasını artırarak vazodilatasyona yol açar. Ateroskleroz varlığında NO salgılanması bozulur, asetilkolin paradoksal olarak muskarinik damar düz kas hücrelerini aktive ederek vazokonstriksiyona yol açar. Bu yöntemin avantajları, ilgili vasküler yatakta endotel disfonksiyonunun direkt değerlendirilebilmesine ve bazal endotel disfonksiyonunun incelenmesine olanak tanınmasıdır. Dezavantajları ise invaziv olması, koroner arter kateterizasyonunun bilinen risklerini taşıması ve nispeten pahalı bir yöntem olmasıdır (61- 63).

Pozitron Emisyon Tomografisi ile miyokardiyal kan akımı ve metabolik aktivitesi değerlendirilerek dolaylı olarak endotel fonksiyonu değerlendirilebilir. Ama bu da son derece pahalı bir yöntemdir (64).

Aterosklerotik yükün değerlendirilmesinde altın standart olan IVUS (intravasküler ultrason) ise pahalı ve invaziv bir yöntem olmasının yanında sonuçlarının değerlendirilmesi için çok fazla klinik tecrübe gerektiğinden her hastaya her hekim tarafından uygulanabilecek bir yöntem değildir.

Erken ateroskleroz tüm damar yatağındaki endoteli etkilediğinden periferik arterlerin noninvaziv görüntülenmesinin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinin koroner ateroskleroz konusunda da bilgi vereceği düşünülerek, 1990'lı yıllarda brakial arterin yüksek frekanslı ultrasonik dalgalarla görüntülenmesi ile endotele bağımlı akıma bağılı vazodilatasyon değerlendirilmeye başlanmıştır. İşlemden önce 8-12 saatlik açlık gerektirmesi, çeşitli ilaçların alınması, test öncesi egzersiz yapılması, kafeinli, aşırı yağlı yiyecekler ve C vitamini alınmasından etkilenmesi ve brakial arter ultrasonu uygulamasının operatör deneyimine bağımlı olması bu işlemin dezavantajlarından. Bu yöntemin avantajı noninvaziv ve tekrarlanabilir olmasıdır (65, 66).

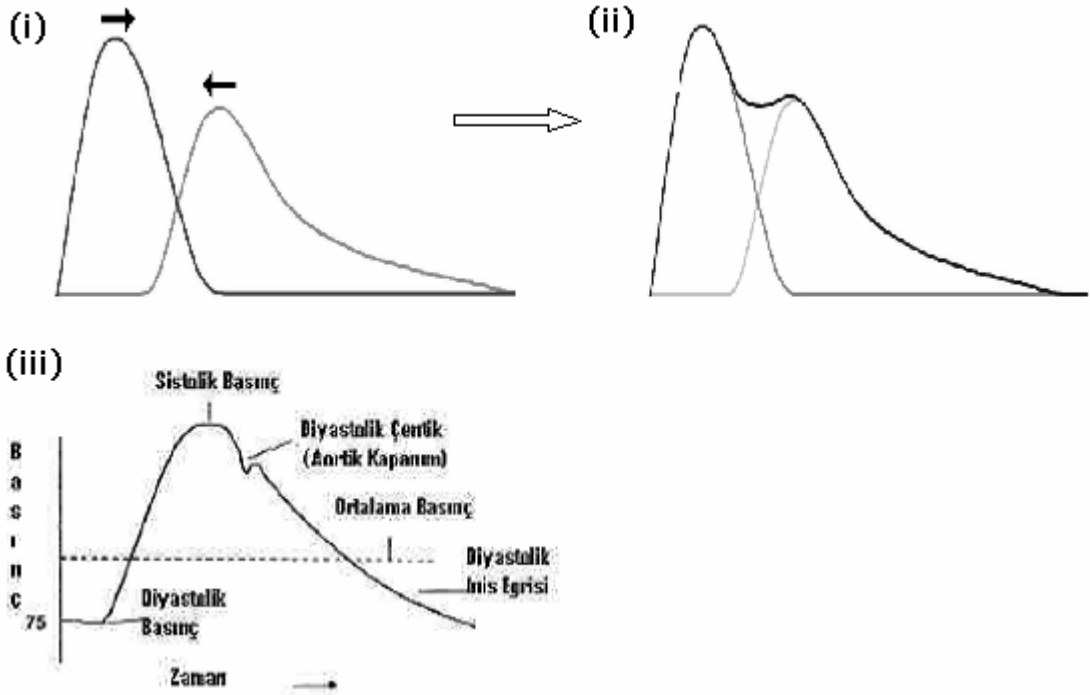
Önemli sorunlardan birisi de koroner arter hastalığı klinik belirti vermeden önce erken ateroskerozu saptayabilmektir. Aterosklerozun koroner, periferik ve karotis arteri etkileyen diffüz bir süreç olduğu gerçeğinden yola çıkarak, kardiyovasküler olaylar oluşmadan ateromatöz plak yükünün varlığının periferik arterlerden de belirlenebileceği düşünülmektedir. Karotis ve koroner arter ateroskerozu ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Karotis intima-medya kalınlığı erken ateroskerozu saptamada güvenlidir, noninvazivdir ve kolaylıkla uygulanabilir. Ancak bu yöntem de hekim tecrübesi ve subjektivitesine bağılı bir yöntemdir (67, 68).

Çalışmamızda kullanacağımız vasküler tonometri ve arteriyel sertlik (stiffness) ölçümü, endotel disfonksiyonunun tespitinde invaziv olmayan, diğer invaziv ve noninvaziv yöntemlere daha güvenli ve hızlı sonuç veren, brakıyel arter ultrasonuna göre operasyon deneyimine daha az bağımlı olan ve bazal endotel fonksiyonlarını yansıtabilen bir yöntemdir. Arteriyel sertlik (stiffness), endotel disfonksiyonunun erken dönemde belirlenmesinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir (69).

Arteriyel sertlik (stiffness) ve nabız dalga hızı (pulse wave velocity):

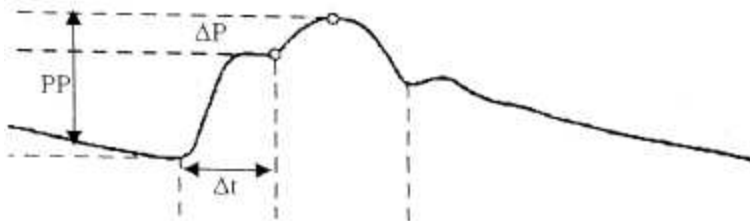
Arteriyel vuru kalp kontraksiyonları ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalandır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile periferik boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül miyokardiyumunun kontraksiyonları ile kanın çıkan aortaya ejeksiyonu tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağılı olarak vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, amplitüd ve formlarda ulaşır. Bu basınç dalgası invaziv kateterler veya eksternal basınç transdüserleri ile kaydedilebilir. Noninvaziv basınç transdüserlerinin en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir (70,71).

Periferik basınç dalgası (Şekil-1) gerçekte üç ayrı dalganın süperpozisyonuyla oluşmaktadır: (i) sistolde kalpten periferik gelen ilk dalga, (ii) diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga ve (iii) kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar. Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe, ikinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği yere ve arteriyel sertliğe bağılıdır (71).



Şekil-1: Radyal arterden yapılan basınç dalgası kaydı ve bileşenleri (i, ii ve iii metinde anlatılmıştır (70).

Sol ventrikül miyokardının kontraksiyonu ve kanın çıkan aortaya ejeksiyonu aortu dilate eder ve arteryel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteryel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır (NDH) (PWV: pulse wave velocity). Hız ne kadar yüksekse arteryel sertlik (stiffness) o kadar fazla ve arteryel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Distensibilite belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, kompliyans ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite distensibilitenin kantitatif ölçümüdür. Sertlik (stiffness) ise kompliyans ve distensibilite kavramlarına anlamca zıt nonspesifik bir kavramdır (72).



Şekil-2: Karotis ve radyal arterden eş zamanlı basınç dalgası kaydı (73)

Nabız basıncı (NB) (pulse pressure) sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik ve geometrik özelliklerine ve kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteryel sisteme dağılır. Nabzın belli uzunluktaki arteryel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan NDH (PWV), nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir (Şekil-2). NDH'nın (PWV) majör belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir. Çeşitli arteryel sistem modellerinin analizleri sonucu NDH (PWV)'i değerlerini veren iki ayrı formül elde edilmiştir (72).

Moens-Korteweg denklemi: $PWV^2 = \Delta d / \Delta t = E \cdot h / 2r \cdot \rho$

Bramwell-Hill denklemi: $PWV^2 = \Delta d / \Delta t = \Delta P \cdot V / \Delta V \cdot \rho$

Distensibilite: $D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D = 1 / \rho \cdot PWV^2$

Kompliyans: $C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P = \pi \cdot R^2 / \rho \cdot PWV^2$ (cm³.mmHg⁻¹)

{ h:arter duvar kalınlığı, r:arter iç çapı, R: arter dış çapı, ρ: kanın yoğunluğu, ΔP: basınçtaki değişim, ΔV: hacimdeki değişim, ΔD: çaptaki değişim, E: Young'ın "elastik modülüs"ü (çapın iki katına çıkması için gerekli cm² başına basınç değişimi) }

Arteryel sertliğin bir diğer ölçütü basınç ve akım dalgalarının eş zamanlı kaydı ile belirlenen empedanstır. Basınç dalgası ile akım dalgasının arasındaki ilişki empedansı oluşturur. Empedansın rezistanstan farkı; rezistansta sabit bir akım ve basınç ilişkisinden, empedansta ise pulzatil bir akım ve basınç ilişkisinden bahsediliyor olmasıdır. Empedans üzerinden tanımlandığında NDH (PWV) ile ilgili farklı bir formül elde edilebilir (72).

Water-Hammer denklemi: $NDH (PWV) = Zc \cdot \rho$

{ Zc: karakteristik empedans, ρ: kanın yoğunluğu }

Arteryel sertliğin (stiffnessın) ölçümü ve değerlendirilmesi için değişik cihazlarda PWV, nabız basıncı, empedans, distensibilite ve kompliyans dışında çok sayıda indeksler ve parametreler kullanılmaktadır. Bunların her biri farklı hemodinamik- matematik modellemelerden elde edilmiştir. Proksimal çap değişimleri ve distal basınç değişimlerine bağımlı olmaları,

kardiyak hız ve kontraktilite değişimlerinden direkt olarak etkilenmeleri ve arter duvarının homojen olmayan yapısından dolayı lineer olmayan bir basınç çap ilişkisi göstermeleri nedeni ile hiçbir parametre klinik kullanımda bir diğerine üstünlük sağlayamamıştır. Bu parametreler; (72)

(1) Nabız dalga hızı (NDH) (PWV): Nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanır.

$$NDH (PWV) = \Delta d / \Delta t \text{ (m/sn)}$$

(2) Distensibilite (D): Çapta basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim değişikliğidir.

$$D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D$$

(3) Kompliyans (C): Mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanır. Sistol sırasında kanı depolayan dolaşımdaki büyük arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösterir.

$$C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P$$

(4) Nabız basıncı (NB) (pulse pressure) (PP): Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki farktır.

$$PP = P_s - P_d$$

(5) Elastik modülüs (Peterson) (EP): Distensibilitenin tersine, çaptaki teorik olarak %100 artış için gereken basınç değişimidir.

$$EP = \Delta P \cdot D / \Delta D \text{ (mmHg)}$$

(6) Elastik modülüs (Young) (E): Teorik olarak çaptaki %100 artış için gerekli cm^2 ye düşen basınç değişimidir.

$$E = \Delta P \cdot D / h \cdot \Delta D \text{ (cm}^3 \cdot \text{mmHg)}$$

(7) Sertlik (stiffness) indeksi (β): sistolik ve diyastolik basınç oranlarının çaptaki rölatif değişimle ilişkisini yansıtır.

$$\beta = \ln(P_s / P_d) / [(D_s - D_d) / D_d]$$

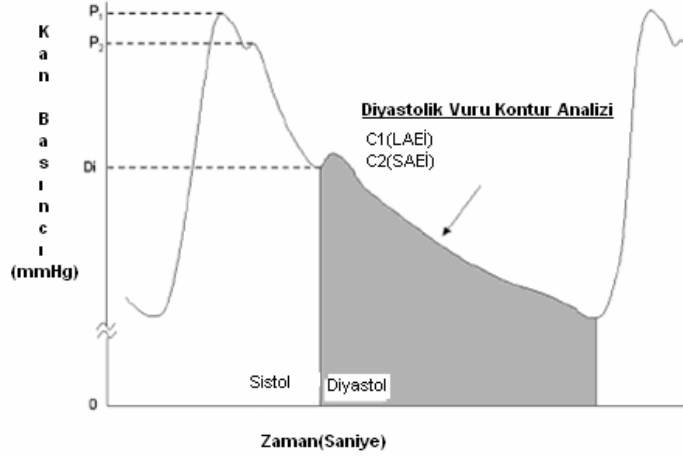
(8) "Strain" (gerinim): Uygulanan bir stresteki damar boyu değişiminin bazal damar boyuna oranı

$$\text{Strain} = \Delta L / L$$

(9) "Stress" = $P \cdot R / h$ (mmHg)

(10) "Augmentation" indeksi (AIx) = $\Delta P / PP$

(11) Kapasitif kompliyans (büyük arter elastisite indeksi) (BAEI) (LAEI) (C1) ve salınımsal (oscillatory) kompliyans (küçük arter elastisite indeksi) (KAEI) (SAEI) (C2): Kullanılan bu parametreler basınç zaman eğrisinin diyastolik parçasının kontür analizlerinden elde edilmektedir ve arteriyel basınç dalgasının diyastolik özelliklerini yansıtır (Şekil-3).



Şekil-3: Radyal nabız basınç eğrisinde kontür analizi ile Büyük arter elastisite indeksi (BAEI) ve Küçük arter elastisite indeksi (KAEI)' nin hesaplanması (74).

Büyük dolaşımsal arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösteren bu kompliyans parametreleri şu şekilde açıklanabilir:

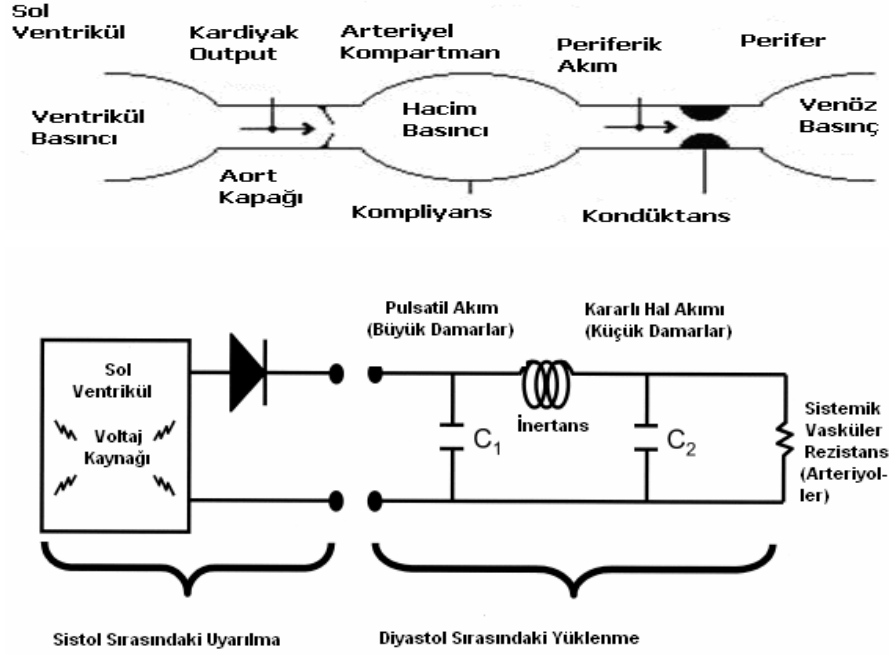
(a) BAEI (C1): Dolaşımın total bir göstergesi olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha büyük ve proksimal arteriyel sistemdeki basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C1 \text{ (BAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$$

(b) KAEI (C2): Dolaşımın bölgesel bir belirteci olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha küçük ve distal arteriyollerdeki salınımsal basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C2 \text{ (KAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1}) \text{ (73) .}$$

Her iki parametre de damar yatağının modifiye Windkessel elektrik devre modelinden matematiksel olarak formülize edilirler.



Şekil-4: Damar yatağının modifiye Windkessel modeli ve modelin elektrik devresi şematiği (75).

Büyük arter elastisite indeksindeki azalmanın (BAEI) (LAEI), veya başka bir deyişle büyük arterlerdeki sertliğin artmasının çeşitli popülasyonlardaki artmış kardiyovasküler riski göstermede bağımsız bir belirteç olduğu, yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (76-80). Ayrıca büyük arterlerde gelişen sertliğin (stiffness), arteryel duvarda meydana gelen mekanik stres değişiklikleri ile ateroskleroza zemin oluşturduğu gösterilmiştir (81).

Küçük arter elastisite indeksindeki azalma (KAEI) (SAEI) ile ateroskleroz arasındaki pozitif ilişki yapılan değişik çalışmalarla gösterilmiştir (81-85). Daha önce yapılan çalışmalar sağlıklı gönüllülerde küçük arter elastisite indeksinin, nitrik oksit sentataz inhibisyonu sonrasında selektif olarak azaldığını göstermiştir (86).

Framingham çalışması ve birçok temel epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre sistolik kan basıncı ve nabız basıncı kardiyovasküler olaylar, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile doğrudan ilişki göstermektedir. Arteryel sertliğin (stiffness) klasik bir ölçütü olan nabız basıncındaki (NB) (pulse pressure) artış aterosklerozun ve endotel disfonksiyonunun daha geç

dönemlerinde belirginleştığı için elastisite ölçülerinden daha az sensitiftir. Elastisitenin en önemli göstergelerinden biri de arteryel sertlik (stiffness) ölçümüdür. Arteryel sertlikteki (stiffness) artış nabız basıncında ve kalbin iş yükündeki artışa ve miyokardiyal perfüzyonda azalmaya eşlik eder. Arteryel sertlik (stiffness) ve elastisite ölçümleri farklı periferik arterlere uygulanan noninvaziv yarı-otomatik aplanasyon tonometri yöntemleri ile daha duyarlı olarak yapılabilmektedir. Noninvaziv metotlar ile elde edilen parametreler prematür koroner arter hastalığının varlığının ve yaygınlığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilir (87).

Bu veriler ışığında çalışmanın amacı, koroner anjiyografi uygulandıktan sonra medikal tedavi kararı alınan koroner arter hastalarında ATP 3 kriterlerine göre düzenlenecek dislipidemi tedavisinin arteryel sertlik (stiffness) ve arteryel elastisite üzerine etkilerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2005- Eylül 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve yapılan değerlendirmeler sonucunda koroner anjiyografi (KAG) yapılarak, koroner arter hastalığı tanısı konmuş ve medikal tedavi ile takip kararı alınan, dislipidemisi olan kırkbir hasta alındı. Çalışma süresi içerisinde sekiz hasta değişik nedenler ile çalışma dışında bırakıldı, çalışma otuzüç hasta ile tamamlandı. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 15 Eylül 2005 tarihinde onaylandı ve bu protokole göre hastaların onamı alındı.

ATP 3 yeni kriterlerine göre dislipidemik ilaç tedavisi başlanması endikasyonu bulunan, koroner anjiyografi sonrası medikal tedavi kararı alınmış koroner arter hastalığı tanısı konulmuş hastalar çalışmaya alındı (37). Koroner arter hastalığının objektif kriteri olarak; koroner anjiyografide sol ön inen, sirkümfleks, sağ koroner arter ya da bunların ana dallarında lümeni %25' den fazla daraltan aterosklerotik lezyon varlığının tespiti kabul edildi (88). Etik nedenlerden kontrol grubu oluşturulamadı.

Koroner anjiyografi sonrası medikal tedavi ile takip kararı alınmış, dislipideminin eşlik ettiği koroner arter hastalığı tanısı çalışmaya dahil edilme kriteri olarak yeterli bulundu. Hastalardan; (i) daha önce koroner revaskülarizasyon uygulananlar, (ii) diyabetes mellitus tanısı olanlar, (iii) 75 yaş üstü ve 18 yaş altı olanlar, (iv) iskemik/dilate kardiyomiyopatisi olanlar, (v) konjestif kalp yetersizliği olanlar, (vi) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 40'dan az olanlar, (vii) son 6 ay içinde miyokard infarktüsü (MI) geçirenler, (viii) ciddi kalp kapak hastalığı olanlar, (ix) bilinen romatizmal ve kollajen doku hastalıkları olanlar, (x) renal ve hepatik yetmezliği olanlar ve (xi) üst/alt solunum yolu infeksiyonu, idrar yolu infeksiyonu ve benzeri diğer infeksiyon kliniği olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Tüm hastaların çalışma başlangıcında, kan biyokimyası, telekardiyografisi ve 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen oniki kanallı elektrokardiyografisi kayıt altına alındı.

Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Biyokimyasal tetkikler oniki saatlik açlık sonrası yapıldı; venöz kan örneklerinde serum total kolesterol (T.Kol), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), üre, kreatinin ve açlık kan şekeri ölçüldü. LDL kolesterol (LDL-K), Friedewald formülü ile hesaplandı ($LDL\ Kol = T. Kol. - (HDL\ Kol. + TG/5)$) (89). Çalışma popülasyonunda lipid düşürücü ilaç başlama endikasyonu, ATP 3 kriterlerine göre LDL kolesterolün $>100\ mg/dl$ olması olarak kabul edildi (36). Hastalara 40 mg/gün atorvastatin verilerek başlangıç ve altıncı ay lipid parametreleri kayıt edildi. Sigara içiciliği ise son oniki ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı. Fazla kiloluluk; vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 25\ kg/m^2$ olması şeklinde tanımlandı (89).

Hastaların kan basıncı değerleri on dakika istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sağ koldan, uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü. İki dakika ara ile iki ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. SKB $\geq 140\ mmHg$ ve/veya DKB $\geq 90\ mmHg$ 'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (90).

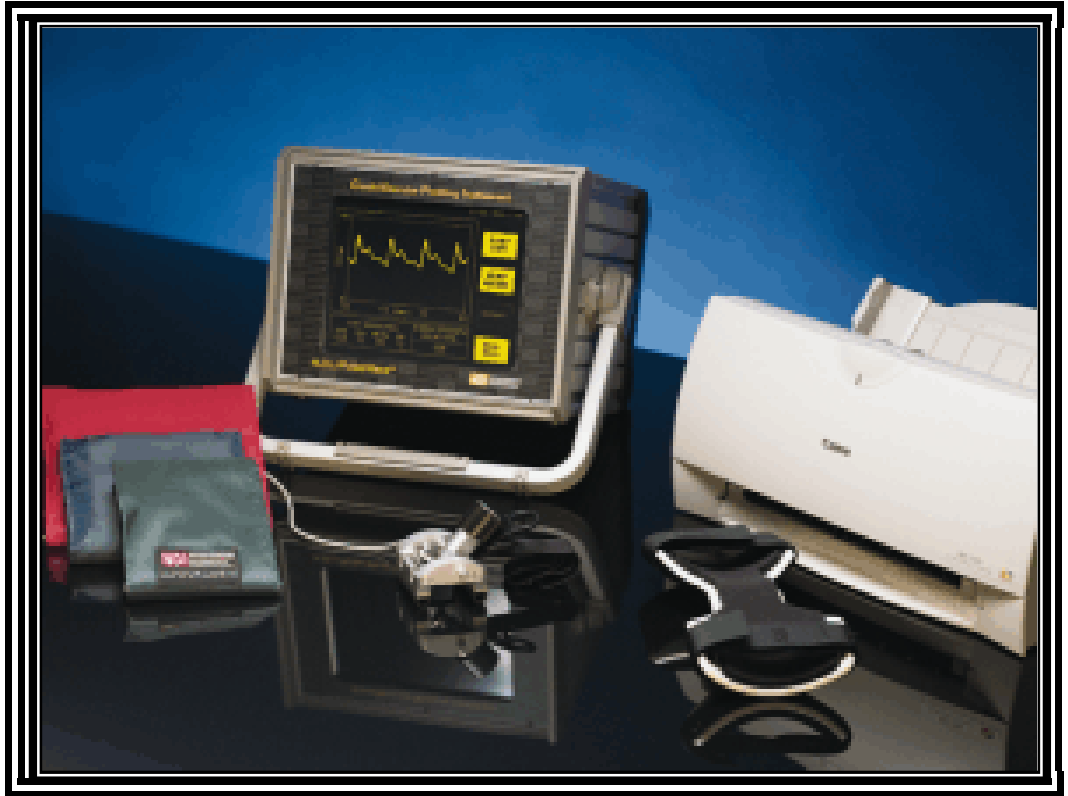
Koroner anjiyografide sol ön inen, sirkümfleks, sağ koroner arter ya da bunların ana dallarında %25 ve üzerinde darlığı olan hastalar saptandı. Birden fazla damarda koroner arter lezyonu bulunması çok damar hastalığı olarak tanımlandı. Koroner lezyonlar, AHA/ACC kılavuzu esas alınarak uzunluğuna göre diskret ($<10mm$), tübüler ($10-20mm$) ve diffüz ($>2cm$) olarak sınıflandırıldı (91).

Birincil sonlanım noktaları, altı aylık takip süresi içerisinde, akut koroner sendrom, inme veya ani kardiyak ölüm gelişmesi veya revaskülarizasyon

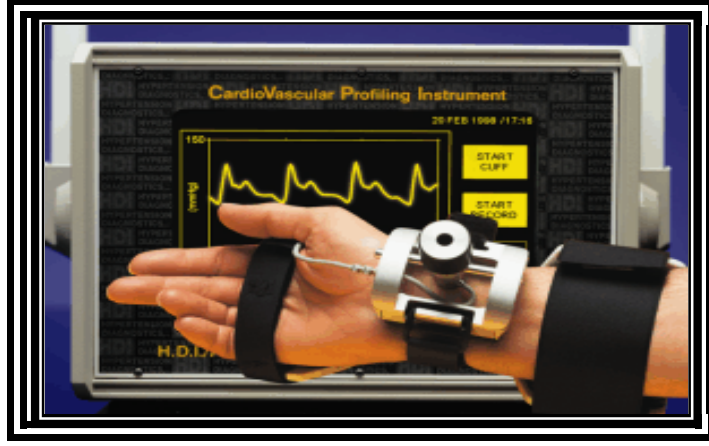
uygulanması olarak tanımlandı. Revaskularizasyon, girişimsel olarak yapılan perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) ve / veya koroner stent yerleştirilmesi işlemi ya da cerrahi olarak koroner baypas uygulanması olarak tanımlandı.

Arteriyel Sertlik (Stiffness) Ölçümleri:

Çalışma kriterlerini karşılayan hastalara, koroner anjiyografiden sonraki bir hafta içerisinde; “HDI Pulsewave Profiling Instrument”, CR000344 seri numaralı cihaz ile, supin pozisyonda sağ radyal arter üzerinden aplanasyon tonometri yöntemi ile ardışık olarak ikişer kez arteriyel sertlik (stiffness) ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler altıncı ayda tekrar edildi.



Resim-1: “HDI Pulsewave Profiling Instrument”



Resim-2: Cihazın sağ radyal arter üzerine yerleştirilmesi

Bu ölçümlerden elde edilen parametreler şunlardır: (i) Sistolik kan basıncı (SKB) (mmHg), (ii) Diyastolik kan basıncı (DKB) (mmHg), (iii) Ortalama kan basıncı (OKB) (mmHg), (iv) Nabız basıncı (NB) (mmHg), (v) Kalp hızı (KH) (vuru/dk), (vi) Hesaplanan kardiyak ejeksiyon zamanı (KEZ) (msn), (vii) Hesaplanan vuru hacmi (AH) (SV) (stroke volume) (ml/vuru), (viii) Hesaplanan vuru hacim indeksi (AHI) (ml/vuru/m²), (ix) Hesaplanan kardiyak debi "output" (KD) (L/dk), (x) Hesaplanan kardiyak indeks (KI) (L/dk/m²), (xi) Büyük arter elastisite indeksi (Kapasitif arteriyel kompliyans) (BAEI) (C1) (LAEI) (ml/mmHg x 10), (xii) Küçük arter elastisite indeksi (Osilatuar arteriyel kompliyans) (KAEI) (C2) (SAEI) (ml/mmHg x 100), (xiii) Sistemik vasküler rezistans (SVR) (dyne-sn-cm-5), (xiv) Total vasküler empedans (TVI) (dyne-sn-cm-5).

Çalışmamızda bu verilerden BAEI (LAEI) ile KAEI (SAEI) kullanıldı. BAEI, KAEI ve LDL-K'ün altı aylık dislipidemi tedavisi altındaki değişimleri saptandı, başlangıç ve altıncı ay sonrası değerler karşılaştırıldı.



Resim-3: Arteriyel sertlik (stiffness) ölçümü

İstatistiksel İncelemeler:

İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk. testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi kullanılmıştır. LDL kolesterol, BAEI ve KAEI değişkenlerinin başlangıç ve altıncı ay sonucu değişiklikleri analizinde eşleştirilmiş örneklem için t-testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir (92).

BULGULAR

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodinami Laboratuvarı'nda koroner anjiyografi uygulanan toplam kırkbir hasta dahil edildi. Çalışma süresince olguların sekiz tanesi çalışma dışında bırakıldı. Bu olgulardan iki tanesi neden belirtmeksizin çalışmaya devam etmek istemediklerini belirtirken, üç olgu şehir dışından çalışmaya katıldığı için daha yakın bir merkezde tedavi görmek istediklerini belirtti, iki olguya tekrarlayan anginal yakınmaları nedeni ile stent implantasyonu yapıldı, bir olgu ise inme gelişmesi nedeni ile çalışma dışında bırakıldı.

Kalan toplam otuzüç hasta ile çalışma tamamlandı. Olguların yirmibeşi (%75.8) erkek, sekizi (%24.2) kadın idi. Sigara içicilerin sayısı altı (%18.2) idi. Ailede erken KAH öyküsü olanların oranı yüksek idi %57.6 (ondokuz hasta). Koroner anjiyografi sonucuna göre medikal tedavi ile takip kararı alınan çalışma popülasyonundaki tüm hastaların çalışma başlangıcındaki klinik özellikleri Tablo-2 ve Tablo-3'de verildi.

Tablo-2: Olguların temel klinik özellikleri

Özellik	Sayı (oran)
Erkek cinsiyet	25 (%75.8)
Kadın cinsiyet	8 (24.2)
Hipertansiyon varlığı	21 (%63.6)
Sigara içiciliği	6 (%18.2)
Ailede erken KAH öyküsü	19 (%57.6)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Değerler belirtilen özelliği taşıyan olgular için sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Tablo- 3: Tüm olguların temel klinik özellikleri ve başlangıç biyokimyasal değerleri

Özellik	Ortalama Değer
Yaş (yıl)	60±8.75
Boy (cm)	167±6.7
Kilo (kg)	76,45±9.98
VKI (kg/m ²)	27.3±2.92
SKB (mmHg)	140.8±17.5
DKB (mmHg)	79.06±10.6
OKB (mmHg)	105.3±9.52
AKŞ (mg/dl)	96.6±9.8
Üre (mg/dl)	34±9.2
Kreatinin (mg/dl)	1.08±0.17
Ürik asit (mg/dl)	4.9±0.99
Total kolesterol (mg/dl)	223.7±29.03
HDL (mg/dl)	46.5±9.2
LDL (mg/dl)	144.3±23.87
TG (mg/dl)	144.7±51.6

VKI: Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı , OKB: Ortalama Kan Basıncı, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 60±8.75 yıl idi, KAH klasik risk faktörleri yönünden hipertansiyon (%63.6) yüksek oranda idi. Çalışma yöntemi nedeni ile diyabetik hastalar çalışmaya alınmadı. Olguların ortalama VKI değeri 27.3 ± 2.92 kg/m², ortalama sistolik kan basıncı 140.8 ± 17.5 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 79.06 ± 10.6 mmHg olarak ölçüldü. Olguların ortalama açlık kan şekeri değeri 96,6 ± 9.8 mg/dl, ortalama üre değeri 34 ± 9.2 , ortalama kreatinin değeri 1.08 ± 0.17,ortalama ürik asit değeri 4.9 ± 0.99, ortalama total kolesterol değeri 223.7 ± 29.03 mg/dl, ortalama LDL-K değeri144.3 ± 23.87 mg/dl, ortalama HDL-K değeri 46.5 ± 9.2 mg/dl ve trigliserid değeri ise 144.7 ± 51.6 mg/dl bulundu (Tablo-3).

Tablo-4'de çalışmaya alınan otuzüç olgu için LDL-K, BAEI ve KAEI değişkenlerinin başlangıç ve altıncı ay sonu değerleri verilmiştir.

Tablo-4: Başlangıç ve altıncı ay sonu düşük dansiteli kolesterol, büyük arter elastisite indeksi ve küçük arter elastisite indeksi değerleri

	LDL Başlangıç	BAEI Başlangıç	SAEI Başlangıç	LDL 6.ay	BAEI 6. ay	SAEI 6. ay
1	94	6.5	3.2	52	7.8	3.2
2	137	8.2	2.2	61	9.0	3.9
3	153	9.9	2.2	70	15.9	10.4
4	112	13.7	4.7	70	13.7	5.4
5	138	6.3	1.8	53	3.4	1.9
6	67	9.2	1.8	53	14.1	1.8
7	106	9.6	1.9	45	8.0	2.9
8	133	10.2	3.0	51	13.5	9.3
9	81	13.1	6.9	65	15.6	6.9
10	101	12.1	9.2	56	16.6	9.2
11	120	7.9	3.7	69	15.6	3.6
12	140	14.3	4.1	78	15.8	6.8
13	136	10.0	3.8	72	10.0	4.3
14	130	10.3	3.6	72	13.9	3.9
15	96	7.4	4.3	80	11.7	4.6
16	144	9.6	4.1	77	15.9	4.2
17	152	12.6	2.6	86	17.4	2.4
18	120	14.1	7.3	81	20.9	7.7
19	184	5.8	1.8	99	11.2	2.8
20	116	9.4	3.3	97	11.1	3.1
21	117	6.6	1.3	93	9.0	2.9
22	153	8.0	3.0	94	22.9	3.2
23	143	13.3	4.5	86	17.1	3.6
24	117	8.4	1.9	91	11.7	5.2
25	181	9.3	2.6	116	11.1	5.6
26	103	7.5	3.2	103	9.0	3.8
27	143	14.1	6.8	105	15.9	6.8
28	141	8.7	1.9	113	5.2	2.3
29	152	5.5	3.6	109	13.6	10.5
30	206	9.9	1.8	102	13.2	3.8
31	136	18.1	4.0	110	21.7	4.1
32	151	13.7	4.2	133	14.5	4.8
33	127	13.1	8.9	106	14.6	9.3

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), BAEI: büyük arter elastisite indeksi ($\text{cm}^3\text{mmHg}^{-1}$),
KAEI: Küçük arter elastisite indeksi ($\text{cm}^3\text{mmHg}^{-1}$),

Olgular içerisinde kalsiyum kanal blokeri (%51), aspirin (%91), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (%69) ve nitrat (%57) kullanan hasta oranı yüksek idi. Diğer ilaçların kullanım oranı klopidogrel, tiklopidin, alfa-bloker, alfa-bloker ile birlikte beta-bloker kullanımı, anjiyotensin reseptör blokeri, furosemid, spironolakton, trimetazidin için sırasıyla %15, %9, %9, %6, %27, %21, %9 ve %27 idi (Tablo-5).

Tablo-5: Hastaların aldıkları ilaçların dağılımı

Kullanılan İlaç	Sayı (oran)
Aspirin	30 (%91)
Clopidogrel	5 (%15)
Tiklopidine	3 (%9))
B-Bloker	27 (%81))
Alfa-Bloker	3 (%9)
Alfa ve B-Bloker	2 (%6)
KKB	17 (%51)
ADE inh.	23 (%69)
ARB	9 (%27)
Furosemid	7 (%21)
Spironolakton	3 (%9)
Trimetazidin	9 (%27)
Nitrat	19 (%57)

ADE inh: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri B-Bloker: Beta-Bloker, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, Değerler belirtilen ilacı kullanan olgular için sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Olguların içinde çok damar hastalığı olanların oranı yüksekti %63.6 (21 olgu). Tek damar hastalığına sahip olanların oranı %36.4'dü (12 olgu). Olguların %36.4'de (12 olgu) diffüz damar hastalığı, %36.4'de (12 olgu) ise diskret damar hastalığı mevcut idi (Tablo-6). %50 ve üzerinde darlığa yol açan koroner lezyonların oranı yüksek idi %72 (24 olgu).

Tablo-6: Olguların koroner arter hastalığı özellikleri ve lezyon tipleri sayı ve oranları

KAH'ı özelliği	Sayı (oran)
%50 üzerinde darlık	24 (%72)
Tek damar hastalığı	12 (%36.4)
Çok Damar Hastalığı	21 (%63.6)
Diffüz Damar Hastalığı	12 (%36.4)
Diskret Damar Hastalığı	12 (%36.4)

KAH: Koroner Arter Hastalığı, Değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Statin tedavisi başlanan olgulardaki, başlangıç ve altıncı ay lipid parametreleri arasındaki değişimi araştırmak için eşleştirilmiş örneklem için t testi kullanıldı. LDL kolesteroldeki, total kolesteroldeki ve trigliserid düzeyindeki düşmeler üçünde de anlamlıydı ($p<0.001$). Bununla birlikte HDL kolesteroldeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.822$) (Tablo-7).

Tablo-7: Başlangıç ve altıncı ay sonu lipid ve arteryel sertlik göstergeleri ortalama ve p değerleri

	Ortalama değerler başlangıç	Ortalama değerler altıncı ay	p değerleri
BAEI ($\text{cm}^3\text{-mmHg}^{-1}$)	11.85±3.46	13,80±3.95	$p<0.001$
KAEI ($\text{cm}^3\text{-mmHg}^{-1}$)	3.84±1.97	8.20±1.98	$p=0.002$
Total kolesterol (mg/dl)	223.7±29.03	155.2±32.1	$p<0.001$
HDL (mg/dl)	46.5±9.2	46.6±9.7	$p=0.822$
LDL (mg/dl)	144.3±23.87	82.6±19.57	$p<0.001$
TG (mg/dl)	144.7±51.6	112.2±48.7	$p<0.001$

BAEI: büyük arter elastisite indeksi, KAEI: Küçük arter elastisite indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir,

Statin tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve altıncı ay sonundaki büyük arter elastisite indeksi (BAEI) ve küçük arter elastisite indeksi (KAEI)'deki değişimlerinin anlamlılığı eşleştirilmiş örneklem için t testi ile araştırıldı.

BAEI'deki iyi yönde artma (ortalama %13.8'den %11.85'e) anlamlı bulundu ($p < 0.001$). KAEI'deki iyi yönde artış (ortalama %3.8'den %8.2'e) anlamlı saptandı ($p = 0.002$) (Tablo-7).

Statin tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve altıncı ay sonundaki LDL-K değişimi ile başlangıç ve altıncı ay sonundaki BAEI ve KAEI değişimleri arasındaki ilişkilerin (korelasyonların) tespiti için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Yapılan değerlendirmelerde LDL-K'deki düşme ile BAEI'deki artma arasında anlamlı ilişki (korelasyon) saptanmadı ($p \geq 0.05$). Yine LDL-K'deki düşme ile KAEI'deki artma arasında anlamlı ilişki (korelasyon) saptanmadı ($p \geq 0.05$). Tablo-7'de bu değişkenlerin başlangıç ve altıncı ay sonu ortalama değerleri verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Nabız basıncı ve kan basıncı aterosklerozun ve koroner arter hastalığının önemli risk faktörleri arasında yer alırlar. Son yüzyıl içerisinde birbirini tamamlar özellikte yapılan değişik çalışmalarda kan basıncı ile kardiyovasküler olay riski artışı arasındaki ilişki ortaya konulmuştu. İlk çalışmalarda bu ilişkiyi özellikle diyastolik kan basıncının belirlediği düşünülürdü. Yapılan daha yeni çalışmalarda ise sistolik kan basıncı öne çıktı. Framingham çalışmasının erken verilerine göre nabız basıncının sistolik kan basıncına bu açıdan bir üstünlük göstermediği gözlemlendi ise de, sonraları MRC (Medical Research Council) (93), EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) (94), Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) (95) ve Syst-China (Systolic Hypertension in China Trial) (96) gibi çalışmalarda nabız basıncının kardiyovasküler risk, mortalite ve morbidite ile daha yakın ilişki gösterdiği ortaya konuldu. Liao ve ark. (97), De Simone ve ark. (98), Blacher ve ark. (99), London ve ark. (100) ve Laurent ve ark. (101) gibi birçok çalışmacı ise arteriyel sertliğin ve endotel disfonksiyonunun klasik bir göstergesi olan nabız dalga hızının (NDH) (PWV) bu açıdan daha değerli bir parametre olduğunu gösterdi .

Ayrıca koroner arter hastalığı için tanımlanmış birçok klasik risk faktörü ile arteriyel sertlik (stiffness) arasındaki direkt ve anlamlı ilişkinin varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir (102). Sonesson ve ark. (103), Avolio ve ark. (104), Pearson ve ark. (105), Reneman ve ark. (106) ve Gamble ve ark. (107) yaş ile; London ve ark. (108), Rajkumar ve ark. (109), Teede ve ark. (110) ve Dockery ve ark. cinsiyet ile (111); Failla ve ark. (112), Giannattasio ve ark. (113), Levenson ve ark. (114), Kool ve ark. (115) ve McVeigh ve ark. (116) sigara kullanımı ile; Christen ve ark. (117), Resnick ve ark. (118), Dart ve ark. (119), Bouthier ve ark. (120) ve Asmar ve ark. (121) kan basıncı yüksekliği ile; Oxlund ve ark. (122), Sims ve ark. (123), Salomaa ve ark. (124), Berry ve ark. (125) ve Clarkson ve ark. (126) diyabet mellitus varlığı ile ve Lehman ve ark. (127), Muramatsu ve ark. (128), Yamashita ve ark. (129) ve Leung ve

ark. (130) hiperkolesterolemi varlığı ile olan ilişkiyi gösteren çalışmalar yaptılar. Ayrıca arteriyel sertliğin koroner arter hastalığı için klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar Hirai ve ark. (131), Stefanadis ve ark. (132), Mohiaddin ve ark. (133) ve Bouthier ve ark. (120) tarafından yapıldı .

Sistemik bir tutulum gösteren aterosklerozun koroner tutulum dışındaki manifestasyonları ile arteriyel sertlik (stiffness) arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuştur (102). Tai ve ark. (134), Abbot ve ark. (135) ve Walden ve ark. (136) periferik arter hastalığı olanlarda; Lehmann ve ark. (137), Kistler ve ark. (138), Amarenco ve ark. (139) ve Studinger ve ark. (140) inme geçiren hastalarda ve Blacher ve ark. (141), Pannier ve ark. (142), London ve ark. (143) ve Barenbrock ve ark. (144) renal hastalığı olanlarda arteriyel sertliğin endotel disfonksiyonu ile paralel bir ilişki gösterdiğini ortaya koydular.

Yirminci yüzyıl ikinci yarısından itibaren yapılan bu ve benzeri çalışmalarda ateroskleroz ile arteriyel sertlik (stiffness) arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ancak değişik çalışmalarda farklı ve bazen de çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu duruma neden olan birçok faktör vardır: (1) Bu çalışmaların çoğu, olgu sunumlarına konu olacak kadar az sayıda vaka içermektedir. (2) Çalışılan arter segmenti ve arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler ve teknikler değişkenlik göstermektedir. (3) Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan değişik parametreler için standardize edilmiş normal değerler mevcut değildir.

Ancak değişik risk gruplarına yönelik yapılan çalışmalarda ortaya konulan aterosklerozun varlığı ile arteriyel sertlik arasındaki güçlü ilişkinin varlığı; arteriyel sertliğin koroner aterosklerozun ve endotel disfonksiyonun tespitinde bağımsız bir risk faktörü olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir (102).

Bizim çalışmamızda kullandığımız parametreler olan büyük arter elastisite indeksi (BAEI) (C1) ve küçük arter elastisite indeksi (KAEI) (C2) arteriyel sertliğin göstergesi olarak kullanılan parametrelerden yalnızca ikisidir. BAEI ve KAEI endotel disfonksiyonun indirekt bir hemodinamik göstergesidir. Bu parametrelerin endotel disfonksiyonunu göstermedeki değeri daha önce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Andrew ve ark. (145) FMD (flow mediated dilatation) ile KAEI arasındaki doğru orantılı ilişkiyi gösterdiler. Duprez ve ark. (146) da endotel disfonksiyonunun indirekt bir göstergesi olan karotis intima- media kalınlığı ile KAEI arasındaki ters orantılı ilişkiyi gösterdiler. McEinery ve Wilkinson (147) ise endotel disfonksiyonunun göstergesi olan biyokimyasal bir marker olan CRP düzeyleri ile BAEI arasındaki negatif korelasyonu ortaya koydular.

Çalışmamızda kullandığımız şekli ile BAEI ve KAEI değerlerinin takip süresinceki değişimleri ile, endotel disfonksiyon değişimi ilişkisini sorgulayan çalışmalar mevcuttur. McVeigh ve ark. (116) yaş ve diyabetin varlığı ile ve Glasser ve ark. (148) sigara kullanımı ile BAEI ve özellikle KAEI arasında anlamlı ters orantılı ilişki tespit ettiler. Resnick ve ark.'nın (149) yaptığı diğer bir çalışmada ise antihipertansif tedavi sonucu elde edilen kan basıncı düşüşü ile orantılı olarak arteriyel kompliyansda belirgin düzelmeye sağlanırken, kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin ek katkı sağladıklarını gösterdiler. Bu sonuç bu grup ilaçların endotel disfonksiyonu üzerindeki kan basıncı düşüşünden bağımsız diğer olumlu etkileri ile ilişkilendirilmiştir.

Duprez ve ark. (74) koroner arter hastalığı risk belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan Framingham risk skorlamasındaki risk artışına paralel olarak BAEI ve KAEI de azalma ve "augmentation" indeksinde artış tespit ettiler.

Kullo ve ark. (150) daha güncel bir metot olan elektron “beam“ kompüterize tomografideki kalsiyum yükünün varlığı ve miktarı ile nabız dalga hızı arasındaki ilişkiyi ortaya koydular.

Grey ve ark.'nın (151) yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takiplerde kardiyovasküler olay gelişim riski ile KAEI arasında negatif korelasyonun varlığı gösterilmiştir.

Endotel disfonksiyonunun aterojenik süreçte erken aşamayı temsil ettiği ve aterosklerotik plakların gelişimine katkıda bulunduğu, ayrıca lipoproteinlerin aterosklerozun başlamasında ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar ile, LDL-K , okside LDL-K gibi aterojenik lipoproteinlerin endotel ile etkileşimi sonucunda adezyon molekülleri, selektinler, serbest oksijen radikalleri ve apoptoziste artış meydana geldiği ve endotel bağımlı relaksasyonda bozulma olduğu ortaya konmuştur (152).

Çalışmamızda, dislipidemi tedavisi altında LDL-K ve endotel disfonksiyonunun göstergeleri olan KAEI ve BAEI'deki değişiklikler araştırılmıştır. LDL-K'ün takip parametresi olarak seçilmesinin özel bir nedeni vardır. Veriler endotel fonksiyon bozukluğunda nativ LDL ve okside LDL'nin çok önemli olduğunu göstermektedir ve bunun nitrik oksit (NO) aktivitesindeki azalma ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (153). LDL gibi aterojenik lipidlerin, asetil kolin aracılığı ile olan endotel bağımlı relaksasyonun azalmasına yol açtığı ve hatta paradoksal vazokonstriktif yanıtı neden olduğu açık olarak gösterilmiştir (154). Vergnani ve arkadaşları (155) tarafından endotel hücre kültürlerinde hem nativ hem de okside LDL'nin, NO yapımında azalmaya ve buna paralel olarak serbest oksijen radikallerinde artışa yol açtığı ortaya konmuştur. Ayrıca, okside LDL'nin pre-pro endotelinin (ET) mRNA ekspresyonuna ve endotel hücrelerinden ET salınımına yol açtığı gösterilmiştir (156). Okside LDL'nin sürekli ve büyük miktarda hücre içi kalsiyum artışına yol açarak endotel hücre apoptozisini uyardığı da gösterilmiştir (157).

Çalışmamızda, ATP 3 kriterine göre saptanan hedef LDL düzeylerine ulaşmak için hastalara 40 mg/gün dozda atorvastatin başlanarak takip yapıldı. Daha önce yapılan çalışmalarda kolesterol düşürücü tedavi ile hem koroner hem de sistemik arterlerde endotel fonksiyonunda düzelme olduğu gösterilmiştir (158,159).

Hidroksi metil glutaril co-enzim (HMG-coA) redüktaz inhibitörleri NO yapımında kısa ve uzun dönem değişikliklere yol açarak endotel kaynaklı NO düzeylerini artırmaktadır. Safen ven endotel hücrelerinde simvastatin ve lovastatinin endotelial NO sentetaz (eNOS) enzim ekspresyonunu post-transkripsiyonel mekanizmalar ile artırdığı ve aynı zamanda okside LDL-K'ün bu etkiyi inhibe etmesinin önlenildiği gösterilmiştir (160). Okside LDL'nin, eNOS aktivitesinde azalmaya yol açması statin tedavisi ile engellenmektedir (161, 162).

Asetilkolin ve pravastatinin NO salınımı üzerine kısa dönemli etkilerinin kıyaslandığı bir çalışmada domuz endotel hücre kültürlerinde NO salınımı ölçülmüş ve pravastatin ve asetilkolin NO yapımında doza bağımlı benzer etki gösterdiği saptanmıştır (163).

HMG-coA redüktaz inhibitörleri endotel kaynaklı vazoaaktif bir faktör olan ET-1 üzerinde de olumlu etki göstermektedir. Statin tedavisi ile (atorvastatin ve simvastatin) pre-pro endotelin mRNA ekspresyonunda ve endotelin sentezinde azalma saptanmıştır (161,164).

Hiperkolesterolemili hastalarda üç aylık statin tedavisi sonucunda tromboksan-A2'nin üriner metabolitinde azalma saptanmıştır (165).

Çalışmamızda tedavi altındaki takip süresi altı ay olarak seçildi. Statin kullanımı ile endotel fonksiyonunda düzelme sağlanması için geçen süre çalışmalarda farklılık göstermektedir. Tek seans LDL aferezinden sonra saatler içinde endotel fonksiyonunda düzelme bildirilmiş ise de, bu

çalışmalarda endotel fonksiyonu yalnızca LDL-K'deki düşmeden değil, aferezis sırasında kullanılan heparinden de etkilenmiş olabilir (166,167).

İlk yapılan çalışmalarda, statin tedavisi ile NO biyoyararlanımındaki artışa bağlı endotel fonksiyonundaki düzelme ancak altı aylık tedavi sonucunda gözlenmiştir (160). Bu çalışma, randomize çift kör olarak plasebo kontrollü bir şekilde yirmidokuz hasta üzerinde yapılmıştır. Endotel fonksiyonu fletismografik olarak ön koldan yapılan ölçümler ile değerlendirilmiştir. Buna karşılık serivastatin ile iki haftalık tedaviyi takiben NO biyoyaralanımında ve endotel fonksiyonunda hızlı bir düzelme olduğu saptanmıştır (168). Bu çalışma da randomize çift kör ve plasebo kontrollü olarak otuzyediyi hasta üzerinde gerçekteştirilmiştir. Endotel fonksiyonu, fletismografik olarak ön koldan intra-arteryel asetilkolin infüzyonu sonrasında endotel bağımlı vazodilatasyon ve sonrasında nitroprusid infüzyonu ile endotel bağımsız vazodilatasyon ölçülerek değerlendirilmiştir. Çalışmamızda takip süresi altı ay olarak seçilmiştir ve atorvastatin tedavisi sonrası endotel fonksiyonundaki düzelme gösterilmiştir. Çalışmamızdaki bulgular, statinler ile başka metodlar kullanılarak yapılan çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.

CARATS çalışması ise 60 hasta üzerinde yapılan, randomize, kontrollü bir çalışma olup koroner arter hastalığı olan hastalarda 40 mg/gün simvastatin'in etkisinin invaziv olarak koroner içi asetilkolin infüzyonu ile araştırıldığı bir çalışmadır (169). Bu çalışmada simvastatin ile LDL-K değerinde başlangıca göre ortalama 40 ± 12 ($p < 0.001$) düşme gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada altı aylık lipid düşürücü tedavinin, asetilkolin aracılığı ile olan koroner vazokonstriksiyon üzerinde anlamlı bir yararı saptanmamıştır. Bu olumsuz sonucun, bazal serum kolesterol düzeylerinin normale yakın olması, hasta sayısının yetersiz olması, ADE inhibitörü, östrojen ve antioksidan vitaminler gibi endotel fonksiyonunda iyileşme sağladığı bilinen ilaçların yüksek oranda kullanımı (158) gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği düşünölmüştür.

Marchesi ve ark. (170) tarafından hiperkolesterolemili postmenopozal kadınlarda, iki haftalık atorvastatin tedavisinden sonra endotel fonksiyonunda belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada endotel fonksiyonu, ultrason yöntemi ile brakiyal arter akımı ölçülerek değerlendirilmiştir. Çalışmamızda olgulara altı ay süre ile 40 mg/gün atorvastatin verilmiştir. Hasta grubumuz, bu çalışmadakinin aksine çoğunlukla endotel fonksiyonunun ileri dönemini temsil eden yaygın koroner arter hastalarından oluşmaktadır. Çalışmamızda endotel fonksiyonu takibi radyal arter üzerinden aplanasyon tonometri yöntemi takip edilmiştir. Elde edilen çalışma sonuçları benzer niteliktedir.

RECIFE çalışmasında, hiperkolesterolemili (total kolesterol>240, LDL-K>130 mg/dl) akut koroner sendromlu olgularda altı haftalık pravastatin tedavisinin endotel fonksiyonu üzerine etkisi araştırılmıştır (171). Sonuçta bu yüksek riskli hasta grubuna altı haftalık statin tedavisi verilmiştir. Brakiyal arter ultrasonografisi ile endotel bağımlı akım ortalamalı dilatasyon ve intravenöz yol ile nitrogliserin uygulaması sonrası endotel bağımsız dilatasyon ölçülmüştür. Endotel bağımlı dilatasyonda %42 oranında artış saptanmıştır. Ancak endotel fonksiyonundaki iyileşme total plazma kolesterol düzeyindeki azalma ile korelasyon göstermemiştir. Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde statin tedavisi sonrası endotel fonksiyonunda düzelme gösterilmiş, ancak bu düzelme LDL-K düzeyindeki düşme ile korelasyon göstermemiştir.

Yokoyama ve ark. (172) oniki aylık 40 mg/gün fluvastatin tedavisi ile karotis intima media kalınlığındaki ve arteriyel sertlik (stiffness)'deki azalmayı gösterdiler. Çalışmalarındaki takip süresi çalışmamızdan altı ay fazla idi ve bizden farklı olarak atorvastatin yerine fluvastatin kullanmışlar idi. Çalışmalarındaki hasta sayısı çalışmamıza benzer şekilde otuzbeş statin alan hastadan oluşmakta idi. Bizim çalışmamızda etik nedenlerden kontrol grubu oluşturulamamıştı, bu çalışmada ise bizden farklı olarak kırk kişiden oluşan bir kontrol grubu mevcut idi. Çalışmalarındaki statin alan gruptan

yalnızca beş hasta endotel fonksiyonunu düzelttiği bilinen ilaçlardan ADE inhibitörü kullanmakta idi, bizim çalışmamızda ise ADE inhibitörü alan hastaların oranı %69'du (yirmiüç olgu). Çalışmamızdaki yüksek ADE inhibitörü kullanım oranı, görece kısa takip süresi gibi sonucu etkileyebilecek faktörlere rağmen her iki çalışmada da statinlerin endotel üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir.

Leibovitz ve ark. (173) başlangıç LDL-K değeri 170 mg/dl üzerinde olan onyediy olguya yirmi hafta boyunca 40 mg/gün atorvastatin vererek, LDL-K düşüşleri ile beraber KAEI de anlamlı yükselme oluştuğunu ortaya koydular. BAEI'de ise anlamlı değişiklik saptamadılar. Bu çalışmalarını hiperlipidemi dışında herhangi bir risk faktörü olmayan ve başka ilaç kullanmayan popülasyon üzerinde gerçekleştirdiler. Aterosklerotik hastalığı olanların çalışma dışında tutulduğu bu çalışmanın yaş ortalaması 55.1 ± 1.5 'di ve olguların LDL-K ortalaması 200 ± 6 'dı. Çalışmamızdaki bazal LDL-K ortalaması 144.3 ± 23.87 ve yaş ortalaması 60 ± 8.75 'di. Çalışma popülasyonumuzun tamamı, bu çalışmadakinin aksine aterosklerotik hastalığın geç dönemini temsil eden olgulardan oluşmaktadır. Popülasyonlar arasındaki belirgin farklara rağmen, çalışmamızda bu çalışmadakine benzer şekilde statin tedavisi sonrası KAEI değerinde anlamlı yükselme (ortalama 3.84'den 8.2'e yükselme) saptanmıştır. İlave olarak çalışmamızda BAEI'de de olumlu yönde (ortalama 13.8'den 11.8'e) anlamlı artma saptanmıştır. Bu sonuç, çalışmamızdaki olgu sayısının daha fazla olması ve takip süresinin daha uzun olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ferrier ve ark. (174) izole hipertansiyon dışında ateroskleroz ile ilgili majör risk faktörü bulunmayan yirmiiki hastaya 80 mg/gün atorvastatin vererek üç aylık takip sonrasında BAEI'de anlamlı artma saptamışlardır. Çalışmalarında statin tedavisi ile LDL-K'de 48 ± 3 düşme ($p < 0.001$) saptamışlardır. Çalışmalarında yaptıkları ölçümler için ultrasonografik bir yöntem kullanmışlar ve karotis aplanasyon tonometri cihazından faydalanmışlardır. Çalışma popülasyonları farklı olsa da, bizim çalışmamızda da 40mg/gün

atorvastatin başlanılarak altı aylık takip sonrasında, ultrasonografik bir metod ile radyal arter üzerinde aplanasyon tonometri cihazı kullanılarak BAEI'de anlamlı artma saptanmıştır.

Yapılan büyük çalışmalar sonrası statin tedavisi ile diğer popülasyonlarda olduğu gibi yaşlılarda da kardiyovasküler olay sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (175). Bu bilgi, çalışmamızdaki kardiyovasküler olay gelişiminin takip verileri ile örtüşmektedir. Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 60 ± 8.75 'dir ve vasküler yataktaki hastalığın yaygınlığı nedeni ile göreceli olarak yaşlı kabul edilebilecek (çok damar hastalığı oranı %63.6 ve diffüz damar lezyonuna sahip hastalarının oranı %36.4) otuzüç hastanın hiçbirisinde altı aylık takip süresince kardiyovasküler olay gelişmemiştir. Bu bulgu kısmen hasta sayımızın azlığı kısmen de takip süresinin kısa olmasından olumlu yönde etkilenmiş olabilir.

Bu çalışmamızdaki amacımız, altı aylık statin tedavisi ile LDL-K'deki ve arteriyel sertliğin göstergeleri olan BAEI ve KAEI'deki değişimleri araştırmak idi. Bu amaç ile kliniğimizde koroner anjiyografi uygulanarak medikal tedavi ile takip kararı alınan, ATP 3 kriterlerine göre statin tedavisi başlanması endikasyonu bulunan hastalara 40 mg/gün atorvastatin verildi. Başlangıç ve altı aylık tedavi sonrası verileri saptandı. BAEI ve KAEI değerlerinde altı aylık takip sonrasında anlamlı olumlu değişiklikler saptandı (BAEI için $p < 0.001$ ve KAEI için $p = 0.002$). LDL-K'deki düşme (144.3 ± 23.87 'den 82.6 ± 19.57 'e) anlamlıydı ($p < 0.001$). LDL-K değişimi ile BAEI ve KAEI değişimleri arasında anlamlı ilişki (korelasyon) saptanmadı ($p \geq 0.05$).

Çalışmamızdaki sonucun bazı faktörlerden etkilenmiş olabileceğini düşünüyoruz. Çalışma popülasyonunun ileri derecede endotel fonksiyon bozukluğu olan koroner arter hastalarından seçilmiş olması ve çalışma popülasyonunda önceden endotel fonksiyonunu düzelttiği bilinen ADE inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri gibi ilaçların yüksek kullanım oranları olması, BAEI ve KAEI'deki olumlu düzelmeyi maskeleyebilecek faktörlerdir.

Buna ek olarak olgu sayısının az sayılabilecek düzeyde olması da önemli bir faktördür. Bu faktörlere karşın çalışma popülasyonunda altı aylık statin tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltici etkisi gösterilmiştir. Bu sonuç, yüksek riskli olarak kabul edilen bu hasta gurubunda endotel fonksiyonunu düzelttiği bilinen ilaçlara eklenecek statin tedavisinin ek katkıları olabileceğini düşündürmektedir.

Bu konunun daha büyük, randomize çalışmalar ile araştırılması statin tedavisi alan pek çok koroner arter hastasının takibinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association. 1999 Heart and Stroke: Statistical Update. Dallas : American Heart Association, 1999.
2. National Center for Health Statistics, Lawrence L, Hall MJ. 1997 Summary: National Hospital Discharge Survey. Advance Data from Vital and Health Statistics 308, DHHS. Pub no (PHS) 99-1250. US Government Printing Office; 1999.
3. 2nd World Health Report 1999: Making a difference. Geneva. World Health Organization, 1999.
4. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000. s. 11-25.
5. Weissberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease. In: Topol EJ (ed). Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1-14.
6. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Ann Intern Med. 1991; 115: 687-93.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N engl J Med. 1996;335:1001-1009.
8. The Lipid Study group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease) study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 1995;76;474-479.
9. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Circulation. 1994;90:1679-1687.
10. Mustafa Emre. Endotel Hücresinin Genel Yapısı ve Özellikleri. Mustafa Şan, editör. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. İstanbul: Printaş Basımevi; 2005. p. 1-32.
11. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MKK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. Lab Invest, 65: 123-137, 1991.
12. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. Annu rev Physiol. 48: 307-320, 1986.

13. Shasby DM, Shasby SS, Sullivan JM, Peach MJ. Role of endothelial cell cytoskeleton in control of endothelial permeability. *Circ. Res.* 51: 657-61, 1982.
14. Anderson JM, Balda MS, Fanning AS. The structure and regulation of tight junctions. *Curr Opin Cell Biol.* 5: 772-8, 1993.
15. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart.* 1999; 82: 269-272.
16. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996; 47: 315-331.
17. Schafer AI. Vascular endothelium: In defence of blood fluidity. *J Clin Invest.* 1997; 99: 1143-1144.
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for 1990s. *Nature.* 1993; 362: 801-809.
19. Göran K Hansson, Jan Nilsson. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Michael H. Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology.* St. Louis: Mosby; 2001. 1, 1.1-1.12.
20. Ross R, Glomset, JA, Kariya, B, Harker, LA. A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974;71:1207-11.
21. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973;70:1753-6.
22. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science.* 1986;272:685-8.
23. Davies MJ. *Atlas of coronary artery disease.* Philadelphia: Lippincott- Raven; 1998.
24. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
25. Stary 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 Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89: 2462-2478.
26. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions atherosclerosis. *Science.* 1973; 180: 1332-1339.
27. Falk E, Valentin F. Atherogenesis and its determinants. In: Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert A. O'Rourke, editors. *Hurst's The Heart*, vol 1. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1065-1095.
28. Falk E, Shah FK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995; 92: 657-671.
29. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart.* 1999; 82: 269-272.
30. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the council on Arteriosclerosis, American Heart association. *Circulation.* 1995;92:1355-13.

31. Konrad Jamrozik. Epidemiology of atherosclerotic disease. In: Michael H. Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology*. St. Louis: Mosby; 2001. 1, 2.1-2.14.
32. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
33. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 1999; 27:136-143.
34. Onat A, Şenocak V, Örnek E ve ark. Türkiyede erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 1991;19:169-177.
35. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003 *J Hypertens*. 2005 Oct;23(10):1817-23.
36. Scott M, Grundy M, Diane B, et al. 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: 3145-3421.
37. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 567–574.
38. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, et al. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case control study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 612-619.
39. Raymond Niaura, Michael G. Goldstein. Smoking. In: Topol EJ (ed). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 123-138.
40. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J*. 1981; 101: 319–328.
41. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:95-106.
42. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1650-6.
43. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995; 91: 1981–1987.
44. Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, Goldstein DS, Cannon ROI. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac

- microcirculation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 125–130.
45. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 1998; 49: 31-62.
 46. Chambers JC, Obeid OA, Kooner JS. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2922-2927.
 47. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997 Jul 24;337(4):230-6.
 48. Dawber TR. *The Framingham Study: The epidemiology of atherosclerotic disease.* Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1980.
 49. Christie M, Ballantyn, MD, James H. O'Keefe, Jr, MD, Antonio M. Gotto, Jr., MD, DPhil. *Dyslipidemia Essentials.* 2006, 1-20.
 50. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience): Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 733-737.
 51. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990; 322(24): 1700-1707.
 52. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience): Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 733-737.
 53. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990; 322(24): 1700-1707.
 54. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *J Am Med Assoc* 1987; 257(16): 2176-2180.
 55. Design, rationale, and baseline characteristics of the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project- a combined analysis of three large-scale randomized trials: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), and West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol.* 1995; 76(12): 899-905.
 56. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
 57. Allan Gaw, editor. *Statins in General Practice.* 2nd ed. Glasgow: Taylor and Francis Group; 2003. p.15-20.

58. Neil J. Stone, Conrad B. Blum, editors. Management Of Lipids In Clinical Practice. New York: Professional Communications nc. ;2001. p. 53-100.
59. Endo A., The origin of the statins. 2004. *Atheroscler Suppl.* 2004 Oct;5(3):125-30.
60. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of the thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 5B-11B.
61. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Engl. J. Med.* 1986; 315, 1046- 1051.
62. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation.* 1991; 83: 391-401.
63. Lerman A, Holmes DR, Bell MR, Garratt KN. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation.* 1995; 92: 2426-2431.
64. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W. Relation between myocardial blood flow and severity of coronary artery stenoses. *New Engl. J. Med.* 1994; 330: 1782-1788.
65. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111-1115.
66. Sorenson KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non- invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995; 74: 247-253.
67. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74: 1399–1406.
68. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med.* 1994; 236: 555-559.
69. Olivier JJ, Webb DJ. Noninvasive assesment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:554-556.
70. Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH.* 2003; 16: 356-362.
71. Asmar R. Arterial Pulse Wave. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications.* Paris: Elsevier; 1999. p. 17-19.
72. Asmar R. Pulse Wave velocity. Principles and measurment. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications.* Paris: Elsevier; 1999. p. 25-53.
73. O'Rourcke MF, Staessen JA, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial Stiffness; definitions and reference values. *AJH.* 2002; 15: 426-444.
74. Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam W, Finkelstein S. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *AJH.* 2004; 17: 647-652.

75. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *AJH*. 2001; 14: 258S-263S
76. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434-9.
77. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
78. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):2046-50.
79. 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 Oct 15;106(16):2085-90.
80. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3):434-8.
81. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, Cohn JN. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens*. 1997 Oct;10(10 Pt 1):1175-1189.
82. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, McDonald KM, Mock JE, Feske W, Carlyle PF, Flack J, Grimm R, Cohn JN. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1991 Mar;4(3 Pt 1):245-51.
83. McVeigh G, Brennan G, Hayes R, Cohn J, Finkelstein S, Johnston D. Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med*. 1993 Oct;95(4):424-30.
84. McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med*. 1997 Mar;102(3):227-31.
85. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*. 1999 Jun;33(6):1392-8.
86. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Apr;100(4):387-93.
87. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *AJH* 2002; 15: 754-758.
88. Donald S, Baim, William Grossmann. Coronary Angiography. In: Baim Grossmann, editor. *Grossman's Cardiac Catheterization*,

- angiography, and Intervention. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 211-257.
89. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
 90. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Arterial hypertension. *Journal of Hypertension.* 2003; 21: 1011-1053.
 91. Donald S. Baim. Coronary angioplasty. In: Baim Grossmann, editor. *Grossman's Cardiac Catheterization, angiography, and Intervention.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 547-601.
 92. Özdemir O. *Medikal İstatistik.* 1. baskı. İstanbul: Taş yayıncılık; 2005.
 93. Amery A, Birkenhäger W, Brixko R, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F, et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet.* 1986 Sep 13;2(8507):589-92.
 94. Dollery CT. An update on the Medical Research Council Hypertension Trial. *J Hypertens Suppl.* 1987 Aug 5(3):S75-8.
 95. Celis H, Fagard RH, Staessen JA, Thijs L; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Risk and benefit of treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: evidence from the Systolic Hypertension in Europe Trial. *Curr Opin Cardiol.* 2001 Nov 16(6):342-8.
 96. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med.* 2000 Jan 24;160(2):211-20.
 97. Liao D, Arner DK, Tyroler HA. Arterial stiffness and the development of hypertension. *Hypertension.* 1999; 34: 201-206.
 98. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ. Stroke volume/ pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension.* 1999; 33: 800-805.
 99. Blacher J, Guerin AP, Pannier B. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
 100. London GM, Blacher J, Pannier B. Arterial wave reflections and survival in end stage renal failure. *Hypertension.* 2001; 38: 434-438.
 101. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001; 37: 1236- 1241.
 102. Cheng KS, Baker CR, Hamilton G, Hoeks APG, Seifalian AM. Arterial elastic properties and cardiovascular risk/ event. *Eur J Vasc Endovasc Surgery.* 2002; 24: 383-397.
 103. Sonesson B, Hansen F, Stale H. Compliance and diameter in the human abdominal aorta - the influence of age and sex. *Eur J Vasc Surg.* 1993; 7: 690-697.

104. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985; 71: 202-210.
105. Pearson AC, Guo R, Orsinelli DA. Transesophageal echocardiographic assessment of the effects of age, gender, and hypertension on thoracic aortic wall size, thickness, and stiffness. *Am Heart J*. 1994; 128: 344-351.
106. Reneman RS, van Merode T, Hick P. Age-related changes in carotid artery wall properties in men. *Ultrasound Med Biol*. 1986; 12: 465-471.
107. Gamble G, Zorn J, Sanders G. Estimation of arterial stiffness, compliance, and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery. *Stroke*. 1994; 25: 11-16.
108. London GM, Guerin AP, Pannier B. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension*. 1995; 26: 514-519.
109. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 350-356.
110. Teede HJ, Liang YL, Shiel LM. Hormone replacement therapy in postmenopausal women protects against smoking-induced changes in vascular structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 131-137.
111. Dockery F, Rajkumar C, Agarwal S. Androgen deprivation in males is associated with decreased central arterial compliance and reduced central systolic blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 395-397.
112. Failla M, Grappiolo A, Carugo S. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens* 1997; 15: 1659-1664.
113. Giannattasio C, Mangoni AA, Stella ML. Acute effects of smoking on radial artery compliance in humans. *J Hypertens*. 1994; 12: 691-696.
114. Levenson J, Simon AC, Cambien FA. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 572-577
115. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1881-1886
116. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D. Effects of longterm cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 668-672.
117. Christen AI, Sanchez RA, Baglivo HP. Non-invasive assessment of systemic elastic behaviour in hypertensive patients: analysis of possible determinants. *Med Prog Technol*. 1997; 21(Suppl): 5-11.

118. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997; 30: 654-659.
119. Dart A, Silagy C, Dewar E. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J*. 1993; 14: 1465-1470.
120. Bouthier JD, De Luca N, Safar ME. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J*. 1985; 109: 1345-1352.
121. Asmar R, Topouchian J, Pannier B. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens*. 2001; 19: 813-818.
122. Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989; 32: 748-752.
123. Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia*. 1996; 39: 946-951.
124. Salomaa V, Riley W, Kark JD. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1995; 91: 1432-1443.
125. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Cameron JD. Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. *Am J Physiol*. 1999; 276: H1839-H1845
126. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 573-579.
127. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Colch)*. 1992; 83: 717-721.
128. Muramatsu J, Kobayashi A, Hasegawa N. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis* 1997; 130: 179-182.
129. Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy SE. Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat-based diet and a plant-based diet. *Metabolism*. 1998; 47: 1308-1314.
130. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet*. 1993; 341: 1496-1500
131. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to

- predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989; 80: 78-86.
132. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 1300-1304.
 133. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG. Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *Br Heart J*. 1989; 62: 90-96.
 134. Tai NR, Giudiceandrea A, Salacinski HJ, Seifalian AM. In vivo femoropopliteal arterial wall compliance in subjects with and without lower limb vascular disease. *J Vasc Surg*. 1999; 30: 936-945
 135. Abbott WM, Megerman J, Hasson JE. Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. *J Vasc Surg*. 1987; 5: 376-382
 136. Walden R, L'Italien GJ, Megerman J. Matched elastic properties and successful arterial grafting. *Arch Surg*. 1980; 115: 1166-1169
 137. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci (Colch)*. 1995; 89: 247-253.
 138. Kistler JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1517-1519.
 139. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1474-1479.
 140. Studinger P, Lenard Z, Reneman R. Measurement of aortic arch distension wave with the echo-track technique. *Ultrasound Med Biol*. 2000; 26: 1285-1291.
 141. Blacher J, Pannier B, Guerin AP. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998; 32: 570-574.
 142. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2000; 57: 1091-1099.
 143. London GM, Marchais SJ, Safar ME. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137-142.
 144. Barenbrock M, Spieker C, Laske V. Effect of long-term hemodialysis on arterial compliance in end-stage renal failure. *Nephron*. 1993; 65: 249-253.
 145. Andrew MW, O'neal D, Neison CL, Prior DL, Best JD, Jenkins AJ. Comparison of Arterial Assessments in Low and High Vascular Disease Risk Groups. *AJH*. 2004; 17: 285-291.
 146. Duprez DA, De Buyzere ML, De Backer TL, Clement DL, Cohn JN. Relationship Between Arterial Elasticity Indices and Carotid Arterial Elasticity Intima – Media Thickness. *AJH*. 2000; 13: 1226-1232.
 147. McEniery CM, Wilkinson IB. Large Artery Stiffness and Inflammation. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 1-3.

148. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J.* 1996 Feb;131(2):379-84.
149. Resnick LM, Lester MH. Differential Effects of Antihypertensive Drug Therapy on Arterial Compliance. *AJH.* 2002; 15: 1096-1100.
150. Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF, Peyser PA. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension.* 2006; 47(2): 174-179.
151. Grey E, Brattel C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, Cohn JN. Reduced Small Artery But Not Large Artery Elasticity is an Independent Risk Marker for Cardiovascular Events. *AJH.* 2003; 16: 265-269.
152. Rader DJ, Dugi KA. The endothelium and lipoproteins: insights from recent cell biology and animal studies. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(5):521-8.
153. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature.* 1987 May 21-27;327(6119):237-9.
154. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 1990 Feb;81(2):491-7.
155. Vergnani L, Hatric S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, Brovkovich V, Fellin R, Malinski T. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production : key role of L-arginine availability. *Circulation.* 2000 Mar 21;101(11):1261-6.
156. Tan MS, Lee YJ, Shin SJ, Tsai JH. Oxidized low-density lipoprotein stimulates endothelin-1 release and mRNA expression from rat mesangial cells. *J Lab Clin Med.* 1997 Feb;129(2):224-30.
157. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jun 16;272(3):872-6.
158. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Apr;27(5):964-76.
159. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1995 Feb 23;332(8):481-7.
160. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder RE. Increased bioavailability of nitric oxide

- after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled double-blind study. *Circulation*. 1998 Jul 21;98(3):211-6.
161. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12):2711-9.
 162. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):234-41.
 163. Cannon RO. Cardiovascular benefit of cholesterol-lowering therapy: does improved endothelial vasodilator function matter? *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):820-2.
 164. Wilson SH, Simari RD, Best PJ, Peterson TE, Lerman LO, Aviram M, Nath KA, Holmes DR, Lerman A. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Jan;21(1):122-8.
 165. Davì G, Aversa M, Catalano I, Barbagallo C, Ganci A, Notarbartolo A, Ciabattini G, Patrono C. Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation*. 1992 May;85(5):1792-8.
 166. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):76-82.
 167. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R, Notohamiprodjo G. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 1998 Jul;139(1):173-8.
 168. John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP, Schneider M, Schmitz G, Schmieder RE. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1351-8.
 169. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, Hodgson JM, Treasure CB, Klein JL, Werns S, Kern M, Plotkin D, Shih WJ, Mitchel Y, Ganz P. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):846-51.
 170. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, Sinzinger H, Mannarino E. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Nov;36(5):617-21.
 171. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Théroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary

- syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 1999 Jun 29;99(25):3227-33.
172. Yokoyama H, Kawasaki M, Ito Y, Minatoguchi S, Fujiwara H. Effects of fluvastatin on the carotid arterial media as assessed by integrated backscatter ultrasound compared with pulse-wave velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2031-7. Epub 2005 Nov 4.
173. Leibovitz E, Hazanov N, Zimlichman R, Shargorodsky M, Gavish D. Treatment with Atorvastatin Improves Small Artery Compliance in Patients with Severe Hypercholesterolemia. *AJH*. 2001; 14: 1096-1098.
174. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, Kingwell BA. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20;39(6):1020-5.
175. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997 Dec 16;96(12):4211-8.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. A. R. Kazazoğlu olmak üzere, bölüm eski başkanımız Prof. Dr. J. Cordan, bölüm başkanımız Prof. Dr. A. Aydınlar, Prof. Dr. E. Kumbay , Prof. Dr. O. A. Serdar, Prof. Dr. D. Yeşilbursa, Prof. Dr. S. Güllülü, Doç. Dr. K. Gemici ve Doç. Dr. İ. Baran'a, değerli şeflerim Yrd. Doç. Dr. B. Özdemir, Uzm. Dr. A. A. Kaderli ve Uzm. Dr. T. Şentürk'e, İç Hastalıkları eğitimime katkıda bulunan değerli İç Hastalıkları A. B. D. Öğretim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji A. B. D. hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmamı, eğitim hayatım boyunca yanımda olan annem A. Akgüllü, ablam A. G. Akgüllü ve desteğini hep hissettiğim değerli eşim G. D. Akgüllü'ye ithaf ederim.

ÖZGEÇMİŞ:

22.09.1977' de Adana/Kadirli'li bir ailenin çocuğu olarak İskenderun/Demirçelik'de doğdum. İlköğrenimimi Adana'da Celalettin Sayhan İlkokulu'nda (1984- 1989) tamamladım. Hazırlık ve ortaokul 1. sınıfı Özel Adana Lisesi'nde (1989-1991) okuduktan sonra, orta ve lise öğrenimimin devamını yatay geçiş sınavını kazanarak girdiğim Adana Anadolu Lisesi'nde tamamladım (1991-1995). 1996 senesinde üniversite sınavında başarılı olarak İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde tıp öğrenimi görmeye hak kazandım. 1996- 2002 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde tıp lisans öğrenimimi tamamladım. Eylül 2002 TUS sınavı sonucunda ilk 100 içerisine girerek, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D.' da uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 13.11.2002 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. 27.07.05 tarihinden beri mutlu bir evlilik sürdürmekteyim.

