



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF VE DİYABETİK HASTALARDA ATEROSKLEROZUN ERKEN
TANISINDA DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN DAMAR
KOMPLİANSININ ÖNEMİ**

Dr. Serpil ELLERGEZEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF VE DİYABETİK HASTALARDA ATEROSKLEROZUN ERKEN
TANISINDA DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN DAMAR
KOMPLİANSININ ÖNEMİ

Dr. Serpil ELLERGEZEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Naile BOLCA TOPAL

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş	1
Arter Histolojisi.....	2
Ateroskleroz Etyopatogenezi.....	4
Aterosklerozun Klinik Önemi.....	7
Arter Hemodinamiği.....	8
Arteriyel Komplians ve Sertlik Mekanizmaları.....	12
Arteriyel Komplians ve Sertlik Ölçüm Metodları.....	13
Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi ve Prognostik Değeri..	18
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	23
Tartışma ve Sonuç.....	30
Kaynaklar.....	34
Teşekkür.....	37
Özgeçmiş.....	38

ÖZET

Hipertansiyon ve diyabetli hastalarda gelişen aterosklerozun erken tanısında renkli Doppler ultrasonografi (US) ile ölçülen arteriyel kompliansın yeri araştırıldı.

Yaş gruplarına ayrılmış hipertansif ve diyabetli 60 hasta ile kontrol grubunda 30 kişi olmak üzere toplam 90 kişi çalışmaya katıldı. Tüm gruplarda stenoz tanısı almış, stent takılmış, kladikasyo tanımlayan, anevrizma ve arterit öyküsü bulunan, US incelemesi ile gri skalada yumuşak ya da kalsifiye aterom plağı bulunanlar çalışma dışında bırakıldı. Olgularda sağ karotis, sağ femoral ve sağ posterior tibial arterlerde renkli Doppler US ile spektral analiz ve eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) kayıtları alındı. Bu bulgulardan yararlanarak karotis-femoral arter segmenti ile karotis-posterior tibial arter segmentinde kompliansın bir göstergesi olan atım dalga hızı (ADH) saptandı.

Karotis-femoral arter segmentinde kontrol (grup 1), hipertansif (grup 2) ve diyabetli (grup 3) gruplarda ADH değerleri sırasıyla, ortalama 296.49 ± 33.74 cm/sn (ortalama \pm SD), 315.83 ± 48.69 cm/sn, 335.85 ± 69.54 cm/sn bulundu. Karotis-posterior tibial arter segmentinde grup 1, 2 ve 3'de ADH değerleri sırasıyla, ortalama 557.79 ± 62.23 cm/sn, 618.26 ± 66.68 cm/sn, 626.73 ± 93.78 cm/sn bulundu. Karotis-femoral arter segmentinde grup 1 ile grup 2'nin karşılaştırmasında ADH değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi ($p= 0.154$). Bu segmentte grup 1 ile grup 3'ün karşılaştırmasında ADH değerlerinde anlamlı farklılık izlendi ($p= 0.01$). Karotis-posterior tibial arter segmentinde grup 1 ile grup 2'nin karşılaştırmasında ($p= 0.018$) ve aynı segmentte grup 1 ile grup 3'ün karşılaştırmasında, ADH değerinde anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.026$).

Sonuç olarak renkli Doppler US'nin, kompliansın bir göstergesi olan ADH değerini ölçerek, hipertansif ve diyabetli hastalarda aterosklerozun erken döneminin saptanmasında etkin bir yöntem olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, atım dalga hızı, diyabet, hipertansiyon, komplians.

SUMMARY

Evaluate the Effects of Compliance Measured by Color Doppler Ultrasonography in Early Diagnosis of Atherosclerosis in Hypertensive and Diabetic Patients

The objective of our study is to investigate the effects of compliance measured by color Doppler ultrasonography (US) in early diagnosis of atherosclerosis in hypertensive and diabetic patients.

Sixty patients with hypertensive and diabetic and 30 healthy volunteers were included to our study. All groups were divided into age segments. In all groups, subjects that have history of vascular stenosis, stent applied, history of claudication, aneurysm and arteritis were excluded from the study. The subjects that have soft or hard plaques in arteries diagnosed by US examination were also excluded from the study. In all groups, spectral analysis was performed by color Doppler US from right carotis, right femoral and right posterior tibial artery. Electrocardiography (ECG) traces were taken simultaneously. By the help of these measurements, pulse wave velocity (PWV) as a indicator of compliance was calculated from carotis-femoral and carotis-posterior tibial artery segments.

In carotis-femoral artery segment, PWV were found to be 296.49 ± 33.74 cm/s (mean \pm SD), 315.83 ± 48.69 cm/s, 335.85 ± 69.54 cm/s in control (group 1), hypertensive (group 2) and diabetic groups (group 3), respectively. In carotis-posterior tibial artery segment, pwv were found to be 557.79 ± 62.23 cm/s, 618.26 ± 66.68 cm/s, 626.73 ± 93.78 cm/s in group 1, 2 and 3, respectively. In carotis-femoral artery segment, PWV of group 2 was not significantly different compared with group 1 ($p= 0.154$). In the same segment, PWV of group 3 was significantly different compared with group 1 ($p= 0.01$). In carotis-posterior tibial artery segment, PWV of group 2 was significantly different compared with group 1 ($p=0.018$). In the same segment PWV of group 3 was significantly different compared with group 1 ($p= 0.026$).

In conclusion, PWV as a indicator of compliance measured by color Doppler US is a usefull method in early diagnosis of atherosclerosis in both hypertensive and diabetic patients.

Key Words: Atherosclerosis, compliance, diabetes, hypertension, pulse wave velocity.

GİRİŞ

Ateroskleroz sonucu gelişen kardiyovasküler hastalıklar ve strok başlıca ölüm nedenlerindedir (1,2,3). Diyabetis mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi birçok kronik hastalık, ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Aterosklerozun tanısında kullanılan yöntemler, hem invaziv özellikleri hem de patolojinin geç dönemlerinde ortaya çıkan morfolojik değişiklikler göstermeleri nedeni ile erken tanı ve takipte etkin değildir (4).

Arter hemodinamiği üzerine yapılan çalışmalar, aterosklerozun erken dönemlerinde meydana gelen değişikliklerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Erken dönem aterosklerozda, damar duvarındaki komplians ve sertliğindeki değişiklikleri saptamak üzere çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. İnvaziv olmayan, kolay uygulanabilen bu yöntemlerin erken dönem tanısallık değeri kanıtlanmıştır (5). Aterosklerozun erken döneminde komplians ve sertlik gibi hemodinamik parametrelerde meydana gelen değişiklikler kronik inflamatuvar bir süreç olan bu patolojide uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda yol gösterici olacaktır (5,6).

Arter hemodinamiğini incelemek üzere geliştirilmiş birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemlerde, amaca yönelik çeşitli cihazlar kullanılmakta ve konu ile ilgili eğitilmiş kişilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, rutin pratikte kullanılan renkli Doppler cihazları ile ek bir yatırım yapmadan damar kompliansı ve sertliğinin saptanması amaçlanmıştır. Böylelikle radyoloji departmanlarında sıklıkla kullanılan bir inceleme yöntemi ile erken dönem aterosklerozun tanınmasına katkısı araştırılmıştır.

I. Arter Histolojisi

Kan damarları, histolojik açıdan tunika intima, tunika media ve tunika adventisya şeklinde 3 tabakalı bir yapıya sahiptir (Şekil-1).

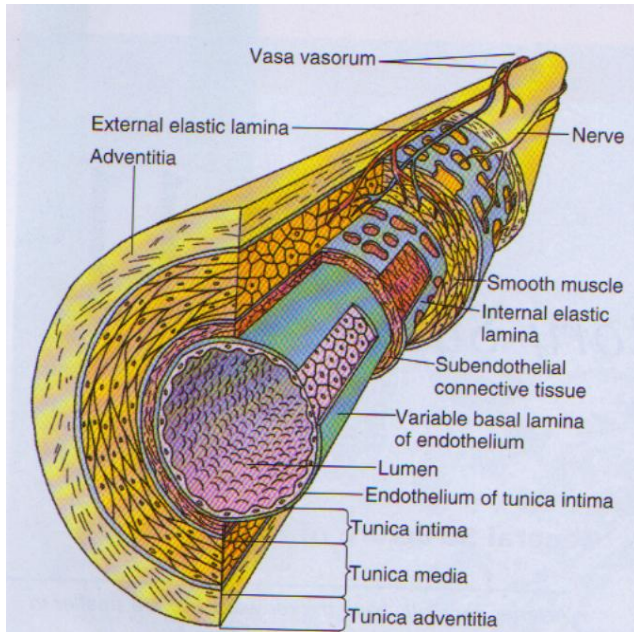
Tunika intima: İçte endotel hücre dizisi, bunun altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadan meydana gelir. Subendotelial tabakanın dış kısmında elastik fibrillerin

yoğunlaşması ile membrana elastika interna meydana gelir. Bu yapı, orta tip arterlerde belirgin bir şekilde görülürken venler ve büyük tip arterlerde ayırt edilemez. Subendotelial tabakada yer yer düz kas hücreleri de görülür. Bu tabakada, bağ dokusu fibrilleri ve düz kas hücreleri genel olarak longitudinal olarak dizilmiştir. Endotel hücreleri, tüm dolaşım sistemini döşeyen tek katlı özel epitel hücreleridir. Media tabakasındaki düz kas hücreleri tarafından üretilen bir ekstrasellüler matrikse gömülü haldedir. Kan basıncı düzenlenmesi, pıhtılaşma sistemi ve inflamasyon gibi birçok hayati sürece katkıda bulunurlar. Damar tonusuna etkili nitrik oksit (NO), endotelin, prostasiklin ve anjiotensin konverting enzim gibi bir çok vasoaktif kimyasal madde salgılayarak arteryel gerilebilirlik ve sertlik üzerinde önemli etki yaparlar. İnterlökin (IL-1, IL-6, IL-8) ve adezyon molekülleri aracılığıyla inflamasyonda rol alırlar. Öte yandan, heparin sülfat, trombomodülin ve doku plazminojen aktivatörü üretimi ile pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemi düzenler (7).

Tunika media: Başlıca düz kaslardan oluşan bu tabaka, internal ve eksternal elastik lamina arasında bulunur. Düz kas miktarı damar büyüklüğü ile orantılı olarak artar ve kas katmanları arasında elastik lamina yer alır. Düz kas hücreleri, damar tonusunun ayarlanması ve metabolik ihtiyaca göre (otoregülasyon) kan akımının düzenlenmesinde rol oynar (7).

Tunika adventisya: En dış tabakadır. Daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden oluşur. Özellikle venlerde bu tabakada düz kas hücreleri de bulunur. Media tabakası komşuluğunda elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika eksterna oluşur. Adventisya venlerin duvarlarındaki en belirgin tabakadır. Bu tabaka, çevre bağ dokusu ile devam eder. Büyük damarlarda adventisya içinde "vaza vazorum" olarak adlandırılan küçük kan damarları bulunur. Vaza vazorumlar lümeninden diffüzyonla beslenemeyecek kadar kalın olan adventisya ve media tabakalarını besler. Arterlerde bu damarlar daha az sayıda olmak üzere sadece adventisya tabakasında bulunur. Venlerde daha çok sayıda olan bu yapılar media tabakasınada ulaşır. Damarsız olan intima ve medianın en iç tarafı kandan diffüzyonla beslenir. Lenfatik kapillerler; arterlerde sadece

adventisyada bulunurlar, venler de ise media tabakasına kadar girerler. Kan damarı duvarlarındaki düz kaslar myelinsiz sempatik sinir ağı ile uyarılır. Bu sinirler, norepinefrin içerirler. Norepinefrin salınımı, damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. İskelet kasındaki arterler ayrıca kolinerjik vazodilatatör sinir desteği de alırlar. Bu efferent sinirler arterlerin media tabakasına girmediğinden, norepinefrinin media düz kas hücrelerini etkileyebilmesi için bir kaç µm diffüze olması gerekir. Mediadaki düz kas hücreleri arasındaki gap junctionlar, nörotransmitterlerin daha içteki kas hücrelerine taşınmasını sağlar. Venlerde sinir uçları, hem adventisyada hem de mediada bulunur. Total yoğunluk açısından arterler daha zengindir (7).



Şekil-1: Arter duvarının histolojik yapısı (7)

II. Ateroskleroz Etyopatogenezi

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve mediasında endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal bir hastalıdır (8). En sık koroner arterler, aort, iliofemoral

arterler, karotis tutulurken daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterler de etkilenmektedir. Bozulmuş endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın başlamasında önemli rol oynar. Aterosklerozda arter intimasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesi ile karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıt meydana gelir (9).

Aterosklerozun temelinde endotelial disfonksiyonu rol oynar. Ancak inflamasyon aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özelliştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotelial, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir. Endotelial disfonksiyon, endotelin bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombosit yapısını bozar. Böylelikle gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotelde gevşeme ile kasılma, protrombojenite-antitrombojenite, proliferasyon-antiproliferasyon arası denge bozulur (9).

Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılar, deney hayvanında subendotelial intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesine yol açar. Plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yükseldiği zaman LDL endotelden geçerek intimaya girer. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. LDL'nin oksidasyonu ile ortaya çıkan modifiye lipidlerden bazıları endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (9).

Çeşitli inflamatuvar uyarılar ve okside LDL ile aktive olmuş endotel hücreleri, aktive T hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar; damar hücresi adezyon molekülünü (VCAM-1), intersellüler adezyon moleküllerini (ICAM-1 ve 2), interlökinler (IL-1, IL-6, IL-4), monosit kemotaktik protein (MCP-1) gibi kemokinleri ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile fibroblast büyüme faktörünü (FGF) salgılar. Endotel hücreleri tarafından salınan lökosit adezyon molekülleri, monosit ve T hücrelerinin endotele yapışmasını sağlar. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür. VCAM-1 erken aterogenezde sadece aterom plağındaki monosit ve T hücrelerinden salınan çok geç antijen (VLA-4) ile etkileştiği için önemlidir (10).

Selektinler, bir başka grup lökosit adezyon molekülleridir. Endotelial selektin (E-selektin), polimorfonükleer lökositlerin (PMN) çağrılmasını sağlar. Platelet kaynaklı (P-selektin), ateromada lökositlerin çağrılmasında ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında etkilidirler. Kemokinler endotel yüzeyine yapışmış lökositlerin migrasyonunu, endotelden geçişini sağlar (11). Kemotaktik sitokinlerin uyarıları, mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelial intima içerisine göçünü başlatır. Monosit kemotaktik proteini-1 (MCP-1), endotelden okside LDL ve çeşitli uyarılarla salınır.

IL-6, esas olarak prokoagülan sitokindir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü tip1, C-reaktif protein (CRP) düzeylerini artırır. Salgılanan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılar. IL-1, doku nekrotizan faktör ($TNF\alpha$), CRP gibi sitokinler, adezyon moleküllerinin salınımını artırır, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olarak trombojenisiteyi artırırlar. CRP aynı zamanda monositleri uyararak koagülasyonda rol oynayan doku faktörü salınımını artırır. Endotel kaynaklı NO salınımı, hasarlı damar bölgesinde azalır. Kardiyovasküler hastalık gelişimiyle NO üretiminin azalması yakından ilişkilidir. NO; trombositlerin damar duvarına tutunmasını, agregasyonunu, lökositlerin endotele tutunmasını, vazokonstriksiyonu ve düz kas hücresi proliferasyonunu baskılar. CRP, NO üretimini baskılar. Böylece, NO azalması protrombotik, proinflamatuvar olaya katkıda bulunur. Endotele tutunduktan sonra subendotelial alana göçeden monositler burada makrofaja dönüşürler. Bu süreç, aktive edilmiş damar hücreleri tarafından üretilen makrofaj-koloni stimüle edici faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürken yağlı çizgilenmeyi başlatır. Yağlı çizgilenme, esas olarak sağlam endotelde köpük hücrelerinin, bir miktar T hücresi ve ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir. Klasik LDL reseptörü dışında çeşitli moleküller; 'scavenger reseptör', çöpçü reseptörler denilen moleküller, köpük hücre oluşumuna neden olan fazla miktarda lipid alınımını sağlarlar (12). Diğer modifiye lipoproteinlere bağlanan ve köpük hücre oluşumuna katılan moleküller; CD36 ve macrosialin'dir. Makrofajlar

aterosklerotik hücre birikiminde en çok bulunan hücrelerdir. Köpük hücreleri sadece lipid rezervuarı olarak görev yapmaz. Bu hücreler aynı zamanda proinflamatuvar araçlar, sitokinler, kemokinler, PDGF ve süperoksit anyonu gibi okside ajanlardan zengindir. Bu araçlar, inflamasyonu başlatarak lezyonun progresyonuna katkıda bulunur. Aynı zamanda aktive T ve mast hücreleri de endotele tutunurlar. Bütün hücreler, lipid havuzundan oluşan fibröz kılıf ile kaplı ateromatöz lezyonun oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu hücreler, metalloproteinazların üretimini sağlar. Bu proteolitik enzimler, kollajenin parçalanmasına ve fibröz kılıfın bozulmasına neden olur; doku faktörü ve ateromatöz yıkıntının kanla temasını sağlayarak tromboz oluşumunu destekler.

T hücreleri de makrofajlar gibi arterin intimasına aktive olmuş endotele yapıştıktan sonra girerler. T hücreleri tanıdıkları antijen bulunduğunda oluşan lezyonun içerisinde tekrar aktive olabilirler. T hücrelerinin aktive olması doğal immün yanıtı başlatır. İnsanda, T hücrelerinin plaktan izole edilmesi ve klonlanması, bunların önemli bir bölümünün okside LDL'yi taşıdığını göstermiştir. Ateroskleroz için okside LDL'ye ek olarak diğer bazı antijenler de bu immün yanıtı uyarırlar. Isı şok proteini 60 (HSP 60), beta-2 glikoprotein 1b, okside LDL, Chlamydia pneumoniae proteinleri gibi bazıları T hücre bağımlı antijen görevine ek olarak inflamasyonu başlatmak üzere direkt olarak makrofajlar üzerine de etki ederler. Aktivasyondan sonra üretilen T hücre sitokinleri, makrofajları, endotel ve düz kas hücrelerini aktive eden proinflamatuvar sitokinlerdir. Aynı zamanda inflamasyonu baskılar ve fibrozisi başlatabilirler. En önemli T hücre sitokini, önemli vasküler aktivitesi bulunan gamma-interferondur. Gamma-interferon, makrofajları uyaran temel sitokindir. Aktifleşen makrofaj, tümör TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar, proteolitik enzimleri açığa çıkarır ve büyük miktarlarda toksik oksijen ve NO radikalleri üretir. Ayrıca TNF- α , prokoagülan aktiviteyi uyarır ve endotel yüzeyinde fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengeyi değiştirir. Tüm bu etkiler, ateroskleroza uyarır.

Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç eder, bölünür ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler.

Aterosklerotik plak komplikasyonlarında düz kas hücrelerinin çoğalması kadar apoptozisi de rol oynar. Düz kas hücrelerinin birikimi hücre çoğalması ile ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. İlerlemiş aterosklerotik plağın önemli kısmını hücre dışı matriks kısmı oluşturur. PDGF uyarısı ile düz kas hücrelerinden fazla miktarda kollajen üretimini sağlar. Hücre dışı matriksin birikiminde de matriks moleküllerinin biyosentezinin matriks metalloproteinazlarla (MMP) dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin MMP'lerle yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur (13).

III. Aterosklerozun Klinik Önemi

Ateroskleroz sonucu gelişen kardiyovasküler hastalıklar ve strok başlıca ölüm sebepleridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13.7'sinden sorumlu, her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebini oluştururlar. Ateroskleroz sonrası gelişen koroner kalp hastalıkları Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) başlıca ölüm nedenidir (1). 2005 yılında ABD'de koroner kalp hastalıkları ve strok sonucu toplam 589.000 ölüm gerçekleşmiştir (1). Bu ülkede 45-54 yaş aralığında her 1000 kişiden erkeklerden 10.1'inde ve kadınlardan 4.2'sinde, 85-94 yaş aralığında her 1000 kişiden erkeklerde 74.4'ünde ve kadınlarda 65.2'sinde koroner kalp hastalığı saptanmıştır (2).

Ülkemizde de kalp damar hastalıkları benzer seyir göstermektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner

arter hastası olduğu, bu rakamın 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaştığı bilinmektedir. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (3).

Ateroskleroza bağlı koroner kalp hastalıklarında ve strokta arter sertleşmesinin erken dönem prediktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (14). Bu nedenle aterosklerozun erken dönem tanısı önem kazanmaktadır. Erken dönem aterosklerozda vasküler dinaminin bozulduğunun ortaya çıkması dinamik parametrelerdeki değişikliklerin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ve morbidite için prediktör olduğu gösterilmiştir (4).

IV. Arter Hemodinamiği

Arteriyel dejenerasyonun ilk dönem değişiklikleri, vasküler duvarda meydana gelen dinamik bozukluklar şeklinde ortaya çıkar (15). Radyolojik olarak görüntülenen aterom plaklar, intimal kalınlaşmalar, lümen daralmaları şeklindeki değişiklikler aterosklerozun ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır.

Arteriyel kompians, sertlik, stres, gerilim ve elastik modulus arterlerin dinamiğini ölçmede kullanılan parametrelerdir. Bu terimler, arter duvarının elastiklik özelliklerini gösterir ve rutin pratikte hatalı olarak sıklıkla birbiri yerine kullanılır.

Aterosklerozun erken döneminde vasküler yapılarıdaki kompians ve sertliğin ilk etkilenen parametreler olması nedeniyle değişikliklerin ölçümü patolojinin erken dönem tanısında önem kazanmaktadır (15).

Arteriyel sistemin dinamiğini anlamak için kompians, sertlik, stres, gerilim ve elastik modulus gibi kavramları incelemek yararlı olacaktır.

Arteriyel kompians (C): Belirli bir basınç aralığında damar çapında meydana gelen değişikliği ifade eder. Bu parametre, arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir.

$$C = \frac{\Delta D}{\Delta P}$$

ΔD =Damar çapındaki değişiklik

ΔP =Basınç değişikliği

Arteriyel Sertlik: Damar duvarının deformasyona gösterdiği direnç olarak ifade edilir. Deformasyona direnç arterin sertliğinin göstergesidir.

Stres: Belirli bir alana uygulanan güç olarak tanımlanır.

Gerilim: Kuvvet uygulandığında cisimde yüzde cinsinden meydana gelen deformasyondur.

Elastik modulus (E): Young modulusu olarak da bilinir. Stresin kompiansa oranını ifade eder ve arter duvarının içsel elastik özelliklerini gösterir (15,16,17).

$$E = \frac{\text{Stres}}{\text{Kompians}}$$

Damar duvarının media tabakasındaki bozulma, sertlikte artmaya, kompiyansta azalmaya yol açar. Önceleri yaşlanma ve hipertansiyonla arteriyel sertlik artışı gösterilmişken daha sonraları ateroskleroz, diabetes mellitus ve romatoid artrit gibi çok sayıda kardiyovasküler ve temelde kardiyovasküler olmayan hastalıkta arteriyel sertlik artışı saptanmıştır (18,19,20).

Büyük arterler, kanı iletmenin yanında vasküler tamponlama yapma özelliğine de sahiptir. Her bir ventriküler kontraksiyon sonrası oluşan basınç dalgası, özellikle proksimal aorta tarafından tamponlanır. Bu nedenle aortanın histolojik yapısı proksimal ve distal kesimlerde farklılık gösterir. Aortadaki bu tamponlama özelliği, Windkessel yasası olarak bilinir. Proksimal aorta damar duvarındaki elastin miktarı fazla olduğu için tamponlamanın en fazla olduğu bölgedir. Distale gidildikçe damar duvarındaki kollajen miktarı artar ve damar daha sert bir yapı kazanır. Her bir sistolden sonra aortada ileri doğru ilerleyen basınç dalgasının üstüne yüksek dirençli distal vasküler yataktan geri yansıyan dalgalar biner (21).

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı, ilk kez 19. yy orta ve geç dönemlerinde yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed adlı hekim, 1872'de sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon

ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımlamıştır (22).

Arteriyel sistemin incelenmesi için 2 farklı model ortaya atılmıştır. Windkessel modelinde, arteriyel sistem yangın hortumu sistemine benzetilir. Büyük arterlere benzetilen ters çevrilmiş hava dolu bir kubbe intermittan çalışan bir pompa tarafından üretilen akım pulsasyonlarını tamponlar, geniş kalibreli yangın hortumu bir kanal olarak hareket eder. Hortumun ucundaki ağızlık periferik arteriollere benzer (21,23). Bu model arteriyel ağacın iletim ve tamponlama fonksiyonlarını ayırır. Sadece resistans arttığı zaman sistolik ve diyastolik kan basıncında eşit derecede artışla birlikte ortalama kan basıncı artar. Bununla birlikte, kompliansda ek bir azalma olduğunda ortalama kan basıncı aynı miktarda artar. Ancak kan basıncı osilasyonları artarak sistolik kan basıncını orantısız biçimde artırırken diyastolik kan basıncında belirgin bir değişim olmaz (21). Windkessel modeli, 2 önemli sınırlamaya sahiptir (24). Birincisi, arteriyel sistemin tamponlama ve iletim fonksiyonları ayrı değildir, aorta ve major dalları her iki özelliğe de eş zamanlı sahiptir. En elastik arter olan aortadan daha muskuler ve daha az elastik periferik arterlere doğru gidildikçe tamponlama fonksiyonu progresif olarak azalırken iletim fonksiyonunda artış belirginleşir. İkincisi, Windkessel modeli nabız dalgası hızının (NDH) sonsuz bir değere sahip olduğunu varsayar. Arteriyel sistem boyunca nabız dalga hızı heterojen olduğu için bu varsayım gerçekleşmeyebilir. Bu heterojeniteyi ise bitişik arteriyel segmentlerdeki ayrı ayrı iletim ve tamponlama miktarları belirler. Özellikle, sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha serttir ve bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artışa yol açar. Bu durum, basınç amplifikasyonu olarak bilinir. Ek olarak, orta çaplı periferik arterlerin sertliği vazomotor tonus tarafından düzenlenir, vazomotor tonus ise endotel fonksiyonu, sempatik sinir sistemi veya renin-anjiyotensin sistemi tarafından düzenlenir (25,26,27).

İkinci model, yayılım modeli olarak adlandırılır. Bir arter boyunca taşınan nabız dalgası amplitüdünün sınırlı bir değer olduğunu varsayan yayılım modeli, arteriyel sisteme uygulamak için daha doğru bir yaklaşımdır.

Bu model, periferik direnç noktalarında sonlanan ve değişken elastik özellikleri olan distensibilite özelliğinde basit bir tüpten oluşur (24). Tüpün dağılmış elastik özellikleri ileri yönlü nabız dalgası oluşumuna izin verir. Ek olarak tüp sonu direnç noktasından ve çok sayıda dallanma noktasından yansıyan nabız dalgası oluşur. Oluşan nabız dalgasının yayılımı arteriyel tüpün distensibilitesi ile ters yönlü ilişkilidir (24). Bu modeller ortaya atıldıktan sonra O'rouke ve diğer araştırmacılar (21,23) tüpün sonunun yüksek bir dirence sahip olduğunu, ileri yönlü dalgaların bu yüksek direnç noktalarından yansıdığını ve retrograd dalgaların üretildiğini gösterdiler. İnsan vücudundaki dalga refleksiyonları iletim arterlerinin periferik bifurkasyon noktaları ve daha küçük muskuler arterler gibi farklı lokalizasyonlardan kaynaklanabilir. Hatta, arteriyel sistem boyunca herhangi bir yerde oluşabilecek sertlik gradiyenti bile dalga refleksiyonuna sebep olabilir. Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur ve periferden yansıyarak diyastolde geri dönerek sekonder fluktuasyonlar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da aort kökü basıncı belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel sertlik arttığı zaman sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (24). Bu ise nabız dalgasının periferde daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla süperpoze olurlar ve sistolik basınç artar, öte yandan diastolik fluktuasyonların azalması nedeniyle kan basıncında diastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç itibarıyla, arteriyel sertlik artışı, aort kökündeki basıncın geç sistolde artışına, diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur (24).

Arteriyel sertlik analizi, invaziv ve non-invaziv olarak yapılabilmektedir. Günümüzde, non-invaziv ölçüm için farklı metodları kullanan (ekokardiyografi, tonometri, Doppler ve manyetik rezonans gibi) farklı cihazlar geliştirilmiştir (24). Bu cihazlar ile pratik, noninvaziv ADH ölçümü olanağı sağlandığından epidemiyolojik çalışmalarda rahatlıkla kullanılabilir (28).

V. Arteriyel Komplians ve Sertlik Mekanizmaları

Komplians, arterin elastik özelliğini gösteren bir değişkendir. Benzer şekilde sertlik de arter elastikiyetini gösteren bir başka değişkendir. Komplians ile sertlik, birbirleri ile ters ilişkili olup, sertliği artmış arterlerde komplians azalır. Bu ilişki nedeni ile kompliansın saptanmasında arter sertliğinin ölçümü, birçok durumda yeterli olmaktadır. Arteriyel sertlik, 3 farklı mekanizma ile artar;

- 1-Arter duvarındaki elastik yapının tahribatı
- 2- Endotel-düz kas mekanizmasının bozulması
- 3- Ortalama arteriyel basınçta artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı sertlik artışındaki temel sebep bu mekanizmadır.

İkinci mekanizma olan endotel-düz kas etkileşimi ise arteriyel sistemin sertliğini dinamik olarak kontrol eder ve muskuler arterlerdeki arteriyel sertliğin temel mekanizmasıdır (25). Ortalama arteriyel basınç artışı, pasif etki olarak bütün arteriyel sistemin sertliğini artırır.

Patolojik olarak arteriyel sertlik oluşumunda temel değişiklik, damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Mediadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur (24). Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstrasellüler matrix (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir. Damarın esneklik ve sertliği, bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir. Vasküler ve inflamatuvar hücreler, bu proteinleri yıkan kollajenaz ve elastazları üretirler (29). Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücre elementlerinden zengin bir ortam, bu kontrolü bozarak aşırı kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur. Sert damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intrasellüler adezyon molekülleri, growth faktör, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılabilir elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş

endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır. Kollajen ve elastinde bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olur. Bu da artmış düz kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar (30,31). Anjiotensin-II (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaktif ajanlar ve oral tuz alımı arteriyel sertlikte etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisi ve ESM remodellingini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini deprese eder. Diğer bir vazoaktif ajan olan endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir. Aynı zamanda endotelin-1 damarlarda fibrotik etki yapar. Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteriyel sertliğini artırır. Kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, NO üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar (32).

VI. Arteriyel Komplians ve Sertlik Ölçüm Metodları

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan itibaren, nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Daha sonraları, basınç sensörleri, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde, çeşitli noninvaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası, bu yeni yöntemlerin geçerliliği ispatlandıktan ve arteriyel komplians ve sertliğin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Önceleri, sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteriyel sertlik değerlendirilmesinin önü açılmıştır (24).

Arteriyel sertlik analizi birbirini bütünleyen iki farklı yöntemi içerir.

VI.A. Arteriyel Sertliğin Doğrudan Ölçümü

VI.A.a. Bölgesel Arteriyel Sertlik Ölçümü

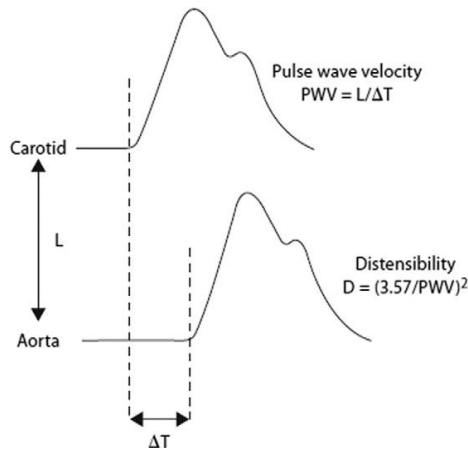
Belirli bir arter segmentinin dinamik verileri ölçülür. Uygulamada en sık aorta kullanılır. Torasik ve abdominal aorta arteriyel tamponlama

fonksiyonuna en büyük katkıyı yapar. Aortik sertlik ölçümü çok çeşitli populasyonlarda bağımsız prediktördür (14). Bununla birlikte, bütün arteriyel alanlar değerlendirmede kullanılabilir.

Bölgesel sertlik için kullanılan metod Atım Dalga Hızı (ADH) ölçümüdür. ADH, arteriyel sertliğin noninvaziv ölçünümde en etkili yöntemdir (24). Uygulanmasının basit olması, kesinliği, tekrar edilebilir olması ve olgularda ileri dönem patoloji gelişebilmesini büyük bir kesinlik ile öngörebilmesi nedeni ile arteriyel sertlik ölçümlerinde altın standart olarak kabul edilmektedir (6).

Ölçümde vasküler sistemde iki farklı noktadan nabız dalgası kaydı yapılır. Nabız dalgalarının arasındaki zaman farkı saptanır. Ayrıca her iki inceleme noktası arasındaki mesafe ölçülür. İki nokta arasındaki mesafenin elde olunan atım transit zaman farkına bölünmesi ile ADH elde olunur (Şekil 2). ADH vasküler komplians ile ters ilişkilidir. Komplians azaldığında ya da vasküler sertlik arttığında ADH'da artar.

Aorta ve onun ilk dalları arteriyel sertliğin patofizyolojik etkilerinin çoğundan sorumlu olduğu için, klinik açıdan en uygun ölçüm aortik ve aorta-iliak yol boyunca yapılanıdır. Ayrıca, karotid-femoral ADH, kardiyovasküler olaylar için aortik sertliğin prediktif değerini gösteren epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (28). Bunun tersine, brakial veya femoro-tibial ADH gibi aortik trakt dışındaki ADH ölçümlerinin prediktif değeri kısıtlıdır (33).



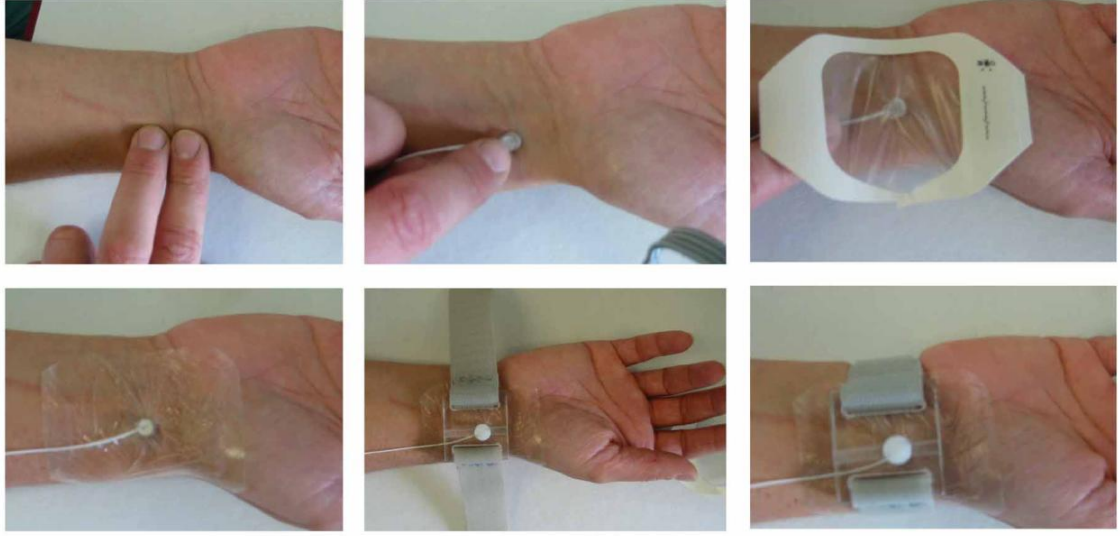
Şekil-2: Karotis-femoral NDH ölçümü; Δt : transit zamanı , L : karotis ve femoral arter arası mesafe (15)

Basınç dalgalarını kullanan cihazlar arasında SpygmoCor system (ArtCor, Sydney, Australia) ve Complior System (Colson, Les Lilas, France) en bilinenleridir. Basınç dalgasını saptamak için yüksek hassasiyetli aplanasyon tonometresi kullanılır. Tonometri, üzerine uygulanan basınç değişikliklerini elektrik sinyallerine dönüştürür. Aplanasyon tonometri, oküler uygulamalardan sonra vasküler alanda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemde dışarıdan uygulanan bir bası ile arter sıkıştırılır. Tonometri sensörü arter ile uygulanan dış bası arasına yerleştirilir. Arterin nabız dalgası ile her atımında oluşan basınç değişikliği tonometri sensörü ile saptanır (Şekil-3).

Elde edilen sistol dalgası ile eş zamanlı alınmış EKG'de R dalgası arasındaki zaman saptanır. Ölçümlerin yapıldığı her iki nokta örneğin karotis ve femoral arter arasındaki mesafe ölçülerek bu değer elde edilen zaman farkına bölünerek ADH belirlenir. Bu yöntemlerin zayıf tarafı, gerçek vasküler lümenin görüntülenememesidir. Bu nedenle, vasküler lümendeki patolojik değişiklikler izlenemez. Ayrıca, tortiyosite gösteren arterlerde yüzeysel yapılan mesafe ölçümü ile gerçek arteriyel mesafe farklıdır. Bu yöntemin diğer bir zayıf yönü, amplifikasyon fenomeni olarak bilinen durumdur. Basınç dalgası distaldeki sert arterlere ulaşırken yansıyan basınç dalgaları nedeni ile gittikçe şiddetleri artar (24).

Yukarıda tanımlanan yöntemde, basınç dalgalarının saptanması için tonometrik cihazlar yerine doppler cihazları da kullanılabilir. Bu yöntemin basınç dalgaları kullanan yöntemler ile çok iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (34).

Orta yaşta normal kişilerde ortalama ADH karotis arterde 5 m/sn, brakial arterde 7 m/sn, radial arterde 7 m/sn, çıkan aortada 4 m/sn, abdominal aortada 5 m/sn ve iliak arterlerde 8 m/sn düzeyindedir (15,35).



Şekil-3: Aplinasyon Tonometrisi uygulaması

VI.A.b. Lokal Arteriyel Sertlik Ölçümü

Arterin tek bir noktasındaki dinamik özellikleri belirlemede kullanılır. Lokal arteriyel sertlik ölçümünde amaç arterin her bir kardiyak siklusta çapındaki değişimi saptamaktır. Bunun için ultrason, ekotraking ve MR cihazları kullanılabilir (15). Bu ölçümler kullanılarak aortik distensibilite (AD) aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır;

$$AD = \frac{\text{Maksimum alan} - \text{Minimum alan}}{\text{Minimum alan} \times \Delta P \times 1,000}$$

$\Delta P =$ mm Hg cinsinden arteriyel basınç

Klasik US cihazlarında video-image analizi yapıldığı için ölçümler her zaman yüksek kesinlikte olmaz. Bu nedenle, ölçümlerin yüksek hassasiyetle yapılabilmesi için ekotraking cihazları geliştirilmiştir.

Geliştirilen ilk ekotraking cihazları, Wall Track System ve NIUSO2 sistemleridir (36). Bu aletler, radyofrekans sinyallerini kullanırlar ve video-image sistemlerinden 6-10 kat daha kesin görüntü sağlarlar.

MR ile ölçümlerde, vasküler yapılar 3 boyutlu olarak görüntülenebilmekte, arter çap değişiklikleri hassas bir şekilde saptanabilmektedir. Ayrıca, bu yöntemde tek bir sekansta aortada iki farklı noktadan hız değerleri elde edilmekte ve bu noktalar arasındaki mesafe

duyarlı bir şekilde ölçülebilmektedir. Bu yöntemde, EKG gating yapılmış cine MR görüntüleri kullanılmaktadır. Faz kontrastlı hız encoded sekanslar ile aortadaki kan akım hızları doğru bir şekilde ölçülebilmektedir (15).

Lokal sertlik ölçümünün major avantajı, herhangi bir dolaşım modeli kullanma zorunluluğunun olmamasıdır. Yüksek derecede uzmanlık gerektirmesi ve daha fazla zaman alması olumsuz yönleridir. Bu nedenlerle, epidemiyolojik çalışmalardan daha ziyade sadece patofizyolojik, farmakolojik ve tedavide mekanistik analizler için endikedir (24).

VI.A.c. Sistemik Arteriyel Sertlik Ölçümü

Sistemik arteriyel sertlik ölçümü, periferik arterden elde edilen nabız dalgasının çeşitli dolaşım modellerinin kullanarak çok sayıda teorik tahminlere dayanan matematiksel modelleme sonucu elde edilir. Bu yöntem zor ve kullanışlı değildir. Üstelik, ADH'nın major kardiyovasküler sistemdeki (KVS) olaylarının prediktif değerine ait çok sayıda yayınlanmış kanıt varken, sistemik arteriyel sertlik ve kompliyansın, kardiyovasküler olaylar için bağımsız prediktif değerini gösteren herhangi bir longitudinal çalışma yoktur (24).

VI.B. Dalga Refleksiyonu Analizi

Dalga refleksiyonu analizi, periferik bir arterden (genellikle radial arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır (24).

VII. Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi ve Prognostik Değeri

Günümüz rutin KVS klinik değerlendirmesi, nabız hızı ve karakterinin incelenmesi, kan basıncı ölçümü ve oskültasyondan oluşmaktadır. KVS tahribatı çok sayıda hastalık için son ortak yol olup birçoğunda morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu nedenle, KVS etkilenmesinin geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde ve etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek daha detaylı bilgi gerekmektedir.

Ekokardiyografi ve invaziv yöntemler, KVS hakkında rutin muayeneye göre daha detaylı bilgi sağlayabilir. Herkes tarafından kolayca ulaşılamaması, işlem ve değerlendirme zorluğu, temel patolojik durumu her zaman ve erken ortaya koyamaması bu yöntemlerin dezavantajlarıdır. Bu nedenle basit, non-invaziv, güvenilir, kolay kullanılabilen ve yukarıda bahsedilen zorlukları aşabilecek bir tanı metoduna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, arteriyel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir.

Geleneksel brakial arter kan basıncı ölçümlerinde elde edilen benzer sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Nabız dalgasının şeklini, pompa olarak kalp ve yük olarak arteriyel sistem arasındaki etkileşim ile arteriyel sistemin elastik ve geometrik özellikleri belirler (37,38).

Karotid–femoral ADH ölçümü, sağlıklı kişilerde koroner kalp hastalığı ve strok gelişimi açısından prediktör değere sahiptir. Ayrıca, ADH değeri genel popülasyonda mortalite için prediktör değerdedir (14,15).

ADH, sistolik kan basıncında ileri dönemlerde meydana gelecek değişiklikler ve oluşabilecek hipertansiyon açısından sağlıklı bireylerde prediktör değere sahiptir (39). Bu ölçüm ile kişide ileride hipertansiyon gelişip gelişmeyeceği öngörülebilir. Bir çalışmada (40) 15.877 kişiden yapılan karotid–femoral ADH ölçümlerinde hız değerinde 1 m/sn'lik artışın kardiyovasküler patoloji riskini %15 artırdığı gözlenmiştir.

Arteriyel sertlik ölçümleri, ateroskleroz erken tanısı yanında başka patolojiler içinde değerli bir veridir. Kronik böbrek hastalarında arteriyel sertliğin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (41). Aortik regurjitasyonlu olan olgularda arteriel kompiansın arttığı bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak vasküler sistemde artan kompensatuar mekanizmalar gösterilmiştir (42).

Genetik bir hastalık olan Marfan sendromlu hastalarda aort kökünde genişleme ve diseksiyon görülmektedir. Bu hastalarda, çocukluk çağlarında başlayan, yaş ilerledikçe belirginleşen aortada sertleşme ve ADH değerinde artma saptanmıştır (43). Anjiyotensin konverting enzim blokerleri kullanan

kişilerde karotid–femoral ADH ölçümlerinde atım hızında belirgin düşüş izlenmiştir (44). Biküspit aortik kapak hastalarının %40'ında aortada sertleşme izlenmiştir (45). Hipertansiyonda dalga refleksiyonu artar. Bu durum, hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar hemde sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar. LVH ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve strok için risk faktörüdür (46). Öte yandan, sertlik artışı diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına, angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. Ayrıca, arteryel sertlik artışı ortalama arteryel basınç artışına neden olduğu için strok riskini de artmaktadır (24).

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Olgu Seçimi

Prospektif olarak yapılan bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırmalar etik kurulunun 09.06.2009 tarih ve 2009-11/7 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Mayıs 2011 – Eylül 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Kardiyoloji Klinikleri'ne başvuran kronik diyabetis mellitus ve kronik hipertansiyon hastaları çalışmamıza dahil edilmiştir. Herhangi bir sağlık sorunu olmayan gönüllüler, kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunda, 30-40 yaş arası 10, 40-50 yaş arası 10 ve 50 yaş üstü 10 olmak üzere toplam 30 gönüllü dahil edilmiştir.

Diyabetis mellitus grubunda, 30-40 yaş arası 10, 40-50 yaş arası 10 ve 50 yaş üstü 10 olmak üzere toplam 30 hasta, hipertansiyon grubunda, 30-40 yaş arası 10, 40-50 yaş arası 10 ve 50 yaş üstü 10 olmak üzere toplam 30 hasta incelenmiştir.

Hastalardan inceleme öncesi anemnez alınmış ve hasta dosyaları incelenerek karotis, aorta, femoral ve tibialis posterior arterlerinde stenoz tanısı almış, stent takılmış, anevrizma tanısı konulmuş, arterit öyküsü bulunan ve kladikasyo tanımlayan hastalar ve US incelemesi ile gri skalada yumuşak ya da kalsifiye aterom plağı bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

II. Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan tüm hastaların ve gönüllülerin Doppler incelemesi öncesi boy ve kilo ölçümleri yapıldı.

İnceleme supin pozisyonda 10 dakikalık dinlenme sonrasında yapıldı.

İncelemede Renkli Doppler cihazı (Aplio SSA 770, Toshiba, Tokyo, Japan) Cihazı kullanıldı. Cihaza EKG kaydını yapıp ekrana yansıtan periferik

sinyal ünitesi takıldı. İncelemede 3.5 MHz konveks ve 7.5 MHz lineer prob kullanıldı. Tüm incelemeler, aynı radyolog tarafından yapıldı.

İncelemede EKG kaydı yapabilmek için olgulara her iki el ve sağ ayak bileği düzeyinde elektrodlar bağlandı.

İncelenen arterden dupleks Doppler modunda spektral analiz yapıldı. Bu esnada eş zamanlı EKG kaydı gerçekleştirildi. EKG trasesinde QRS kompleksinde R dalgası düzeyi ile spektral analizde sistol başlangıcı düzeyi arasındaki zaman farkı ölçüldü. Ardından spektral analizde incelenen arterin maksimum sistolik hızları kaydedildi. Arterin spektral incelemede dalga formu gözlemlendi.

İncelemede ilk olarak sol ana karotis arter incelendi. Sol ana karotis arter başlangıcından yukarıda açıklanan şekilde ölçümler yapıldı. Ölçüm sırasında probun orta kesimi düzeyinde deriye işaret konuldu. Daha sonra abdominal aortada umblikus düzeyinden ölçümler yapıldı. Aortadan sonra inguinal bölgede sol femoral arterden ölçümler yapıldı. Bu ölçüm sırasında, probun orta kesimi düzeyinde deriye işaret konuldu. En son olarak posterior tibial arterden ayak bileği düzeyinde ölçümler yapıldı. Bu ölçümde de prob ortasında deriye işaret konuldu.

Doppler incelemelerinde örnekleme penceresinin uygun genişlikte ve inceleme açısı 30-60° arasında tutuldu.

Doppler ölçümleri yapıldıktan sonra, karotis arterde probun orta kesimini gösteren işaret ile femoral arterde probun orta kesimini gösteren işaret arasındaki mesafe arter traseleri dikkate alınarak elastik mezura ile ölçüldü.

ADH hesaplanırken, karotis arterde EKG'de R dalgası ile spektral analizde maksimum sistolik hız başlangıcı arasındaki süre femoral arterde benzer şekilde elde edilen süreye eklendi. Karotis ve femoral arterde işaretlenen noktalar arasındaki cm cinsinden mesafe ile karotis ve femoral arterlerdeki toplam süreye bölündü. Bu şekilde cm/sn cinsinden ADH elde edildi. Bu değer istatistik çalışmalarda hız₁ olarak kodlandı. Hız₁ değerini hesaplarken aşağıdaki formül kullanıldı;

$$\text{Hız}_1 = M_1 / (S_k + S_f)$$

M_1 : Karotid – femoral arter arası mesafe (cm)

S_k : Karotis arterden yapılan ölçümde R dalgası ile maksimum sistol başlangıcı arasındaki süre (sn)

S_f : Femoral arterden yapılan ölçümde R dalgası ile maksimum sistol başlangıcı arasındaki süre (sn)

Karotis arterde elde edilen süre ile posterior tibial arterde malleol düzeyinden elde edilen süreye eklenip olgunun boyu bu süreye bölünerek cm/sn cinsinden ikinci bir ADH'ı değeri elde edildi. Bu değerde istatistik çalışmalarda Hız_2 olarak kodlandı. Hız_2 değeri hesaplanırken aşağıdaki formül kullanıldı;

$$\text{Hız}_2 = M_2 / (S_k + S_t)$$

M_2 : Hastanın boyu (cm)

S_k : Karotis arterden yapılan ölçümde R dalgası ile maksimum sistol başlangıcı arasındaki süre (sn)

S_t : Posterior tibial arterden yapılan ölçümde R dalgası ile maksimum sistol başlangıcı arasındaki süre (sn)

III. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS versiyon 13.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada varyan analizi, T testi ve değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Mann – Whitney testi ile istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı.

Katagorik verilerin karşılaştırmasında ki kare testi uygulandı.

Hız_1 ve Hız_2 'nin bir eşik değeri oluşturup oluşturmadığı receiver operating characteristic (ROC) analizi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi olarak $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$) kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar (kontrol, HT, DM) yaş, boy, mesafe ve cinsiyet bakımından homojenlik göstermektedir ($p= 0,511$, $p= 0,701$, $p= 0,111$, $p= 0,212$).

Verilerin normal dağılıma uygunluğu açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Grupların yaş, boy, mesafe, karotis arter süresi, femoral arter süresi, karotis - femoral arter toplam süresi, tibial arter süresi, karotis - tibial arter toplam süreleri ve hız₁ ile hız₂ değerinin verileri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Kontrol, HT ve DM gruplarında değişkenlerin istatistiksel dağılımı

GRUP		YAŞ	BOY (cm)	MESAFE (cm)	KAROTİS SÜRE (sn)	FEMORAL SÜRE (sn)	TOPLAM SÜRE (sn)	HIZ ₁ (cm/sn)	TİBİALİS SÜRE (sn)	KAROTİS-TİBİALİS TOPLAM SÜRE (sn)	HIZ ₂ (cm/sn)
KONTROL	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	MEAN	44,7	162,83	62,47	0,07	0,14	0,21	296,49	0,214	0,284	557,791
	MEDİAN	43,5	164	63	0,07	0,14	0,21	291,08	0,22	0,284	559,356
	MİNİMUM	30	150	55	0,044	0,11	0,162	224,59	0,175	0,228	421,78
	MAKSİMUM	73	172	68	0,102	0,17	0,272	372,22	0,273	0,358	717,201
	STANDART SAPMA	10,011	6,204	3,83	0,0122	0,0153	0,0241	33,736	0,0205	0,0279	62,231
HT	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	MEAN	45,83	164,47	63,23	0,07	0,13	0,204	315,83	0,198	0,268	618,265
	MEDİAN	45	164	62,5	0,069	0,13	0,209	303,51	0,197	0,272	606,279
	MİNİMUM	31	151	54	0,042	0,1	0,142	252,59	0,155	0,197	513,742
	MAKSİMUM	75	181	71	0,095	0,16	0,257	449,36	0,262	0,32	794,266
	STANDART SAPMA	10,609	7,78	3,38	0,0135	0,0167	0,0265	48,692	0,0241	0,028	66,677
DM	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	MEAN	48,03	163,43	64,43	0,068	0,13	0,199	335,85	0,197	0,265	626,734
	MEDİAN	47	164,5	64	0,068	0,13	0,199	325,54	0,197	0,269	622,536
	MİNİMUM	30	150	58	0,042	0,07	0,117	225	0,143	0,192	462,462
	MAKSİMUM	75	180	72	0,1	0,18	0,28	553,97	0,249	0,349	880,546
	STANDART SAPMA	13,019	8,541	3,617	0,0146	0,0246	0,0364	69,538	0,0281	0,0383	93,78

Verilerin analizinde kontrol ve HT grupları karşılaştırıldığında karotis süre, femoral süre, toplam süre, tibialis süre, karotis tibialis süre de anlamlı farklılık saptandı (Tablo-2).

Tablo-2: Kontrol ve HT gruplarında değişkenlerin anlamlılık düzeyleri

KONTROL - HT	ANLAMLILIK
KAROTİS SÜRE	0,894
FEMORAL SÜRE	0,04
TOPLAM SÜRE	0,169
TİBİALİS SÜRE	0,01
KAROTİS - TİBİALİS SÜRE	0,032
HIZ ₁	0,154
HIZ ₂	0,018

Kontrol ve DM grupları karşılaştırıldığında femoral süre, tibialis süre, karotis tibialis süre de anlamlı farklılık saptandı (Tablo-3).

Tablo-3: Kontrol ve DM gruplarında değişkenlerin anlamlılık düzeyleri

KONTROL - DM	ANLAMLILIK
KAROTİS SÜRE	0,482
FEMORAL SÜRE	0,03
TOPLAM SÜRE	0,078
TİBİALİS SÜRE	0,014
KAROTİS-TİBİALİS SÜRE	0,036
HIZ ₁	0,01
HIZ ₂	0,026

Kontrol grubu ile HT grubunun karşılaştırılmasında hız₁ değerinde anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-2) (Mann Whitney Test $p= 0,154$).

Kontrol grubu ile HT grubunun karşılaştırılmasında hız₂ değerinde anlamlı farklılık saptandı (Tablo-2) (T test $p= 0,018$).

Kontrol grubu ile HT grubunun hız₁ ve hız₂ değerlerinin karşılaştırmalı ROC analizi Şekil-4'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile DM grubunun karşılaştırılmasında hız₁ değerinde anlamlı farklılık saptandı (Tablo-3, Şekil-7) ((Mann Whitney Test p= 0,010 (p<0,05)).

Kontrol grubu ile DM grubunun karşılaştırılmasında hız₂ değerinde anlamlı farklılık saptandı (Tablo-3, şekil-7) (T test p= 0,021).

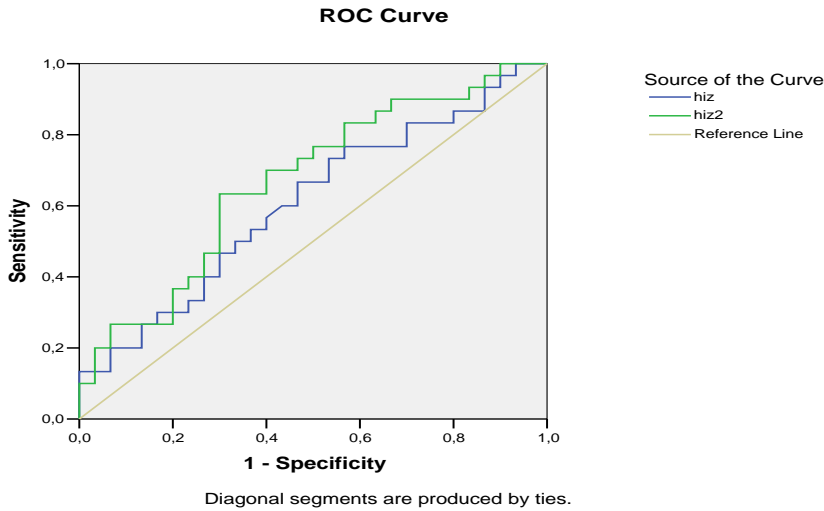
Elde edilen hız₁ ve hız₂ değerlerinde bir eşik değeri olup olmadığının araştırılması için uygulanan ROC analizlerinde;

HT grubunda hız₂ değeri için eşik değeri 589.28 bulundu (Şekil-5, şekil-6).

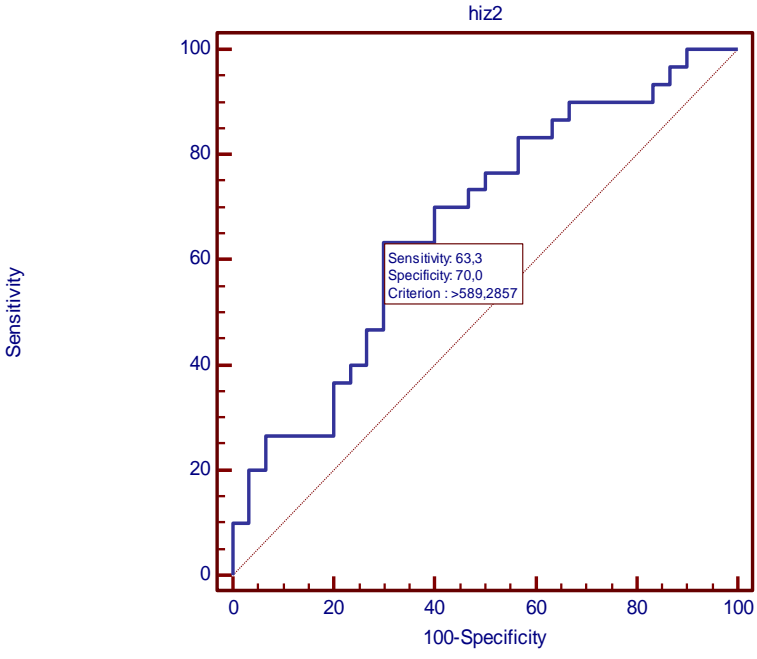
DM grubunda hız₁ değeri için eşik değeri 318.71 bulundu (Şekil-7, şekil-8).

DM grubunda hız₂ değeri için eşik değeri 589.28 bulundu (Şekil-9, şekil-10).

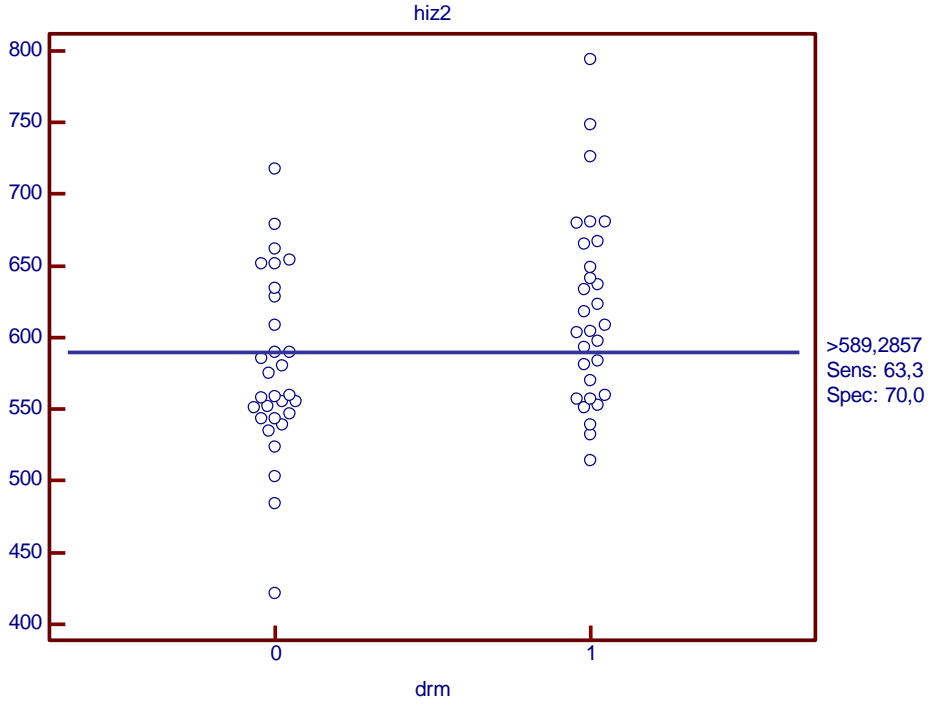
DM grubunda hız₁ ve hız₂ için bulunan eşik değerlerin birbiri ile karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,426) (Şekil-11).



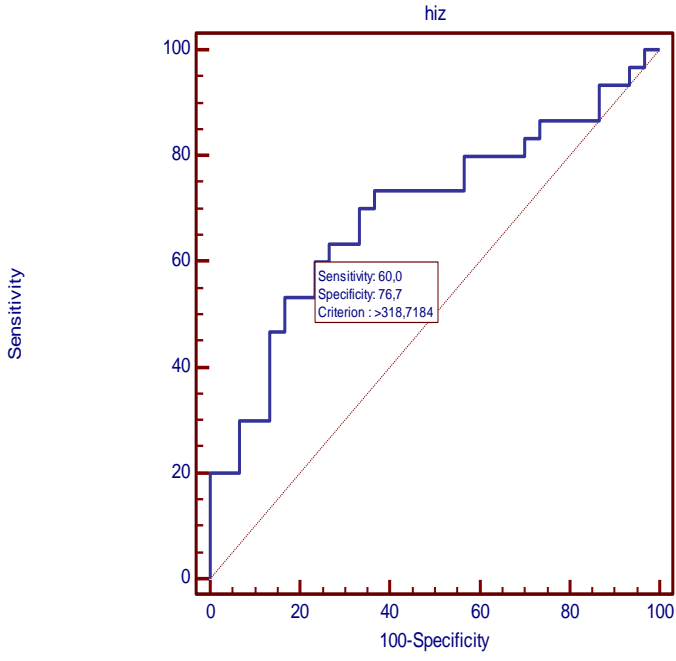
Şekil-4: Kontrol ve HT grupları arasında hız₁ ve hız₂ değişkenlerinin karşılaştırılması



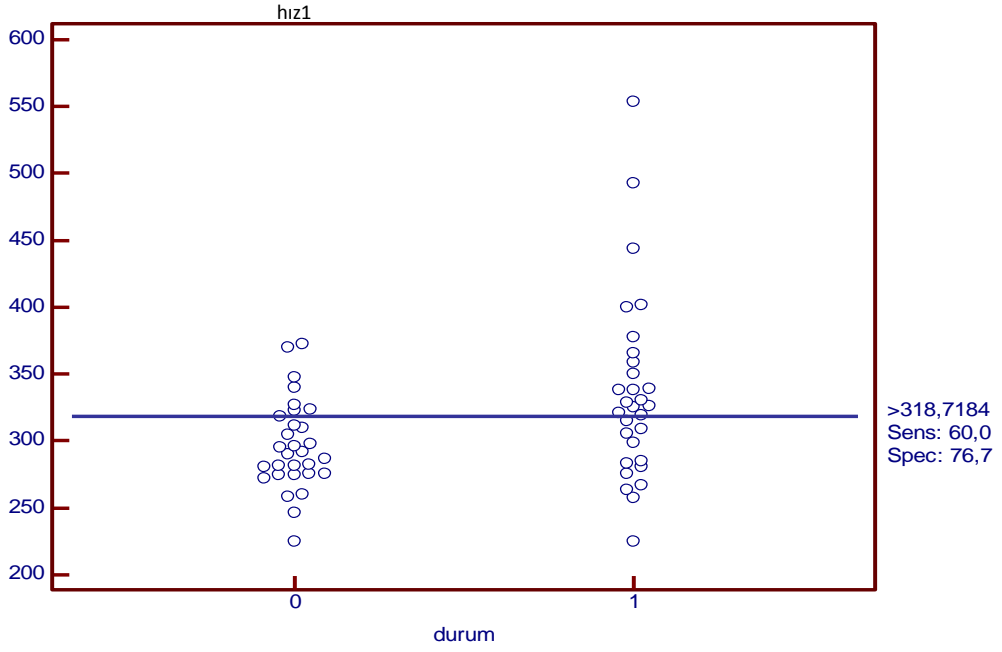
Şekil-5: Kontrol ve HT grupları arasında hiz₂ değeri ROC analizi



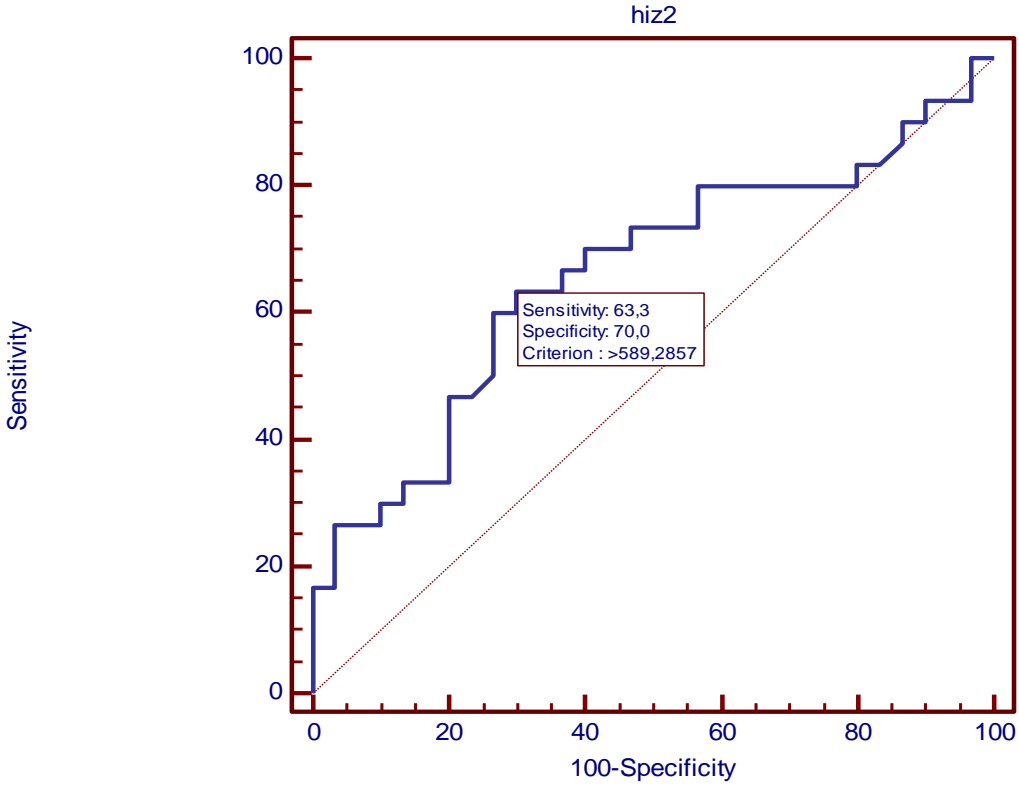
Şekil-6: Kontrol ve HT grupları arasında hiz₂ değeri ROC analizi DOT MAP gösterimi



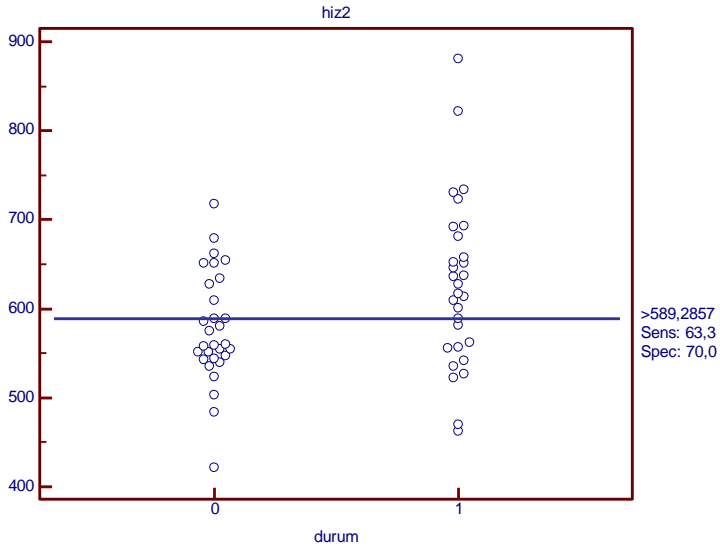
Şekil-7: Kontrol grubu ve DM grubu arasında hız₁ değeri ROC analizi



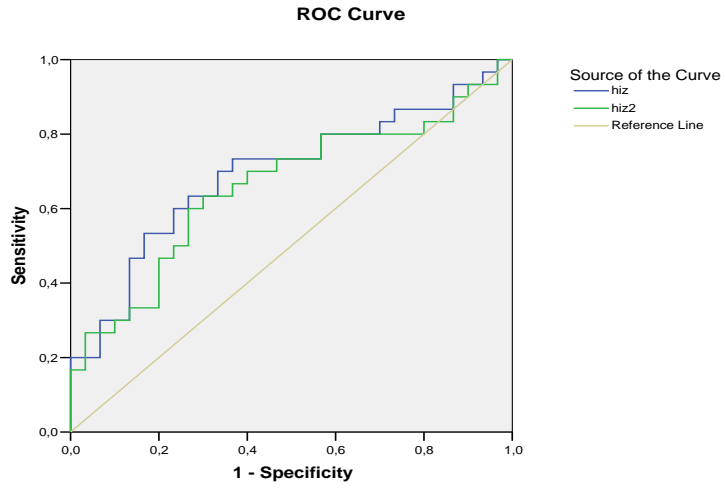
Şekil-8: Kontrol grubu ve DM grubu için hız₁ değeri ROC analizi DOT MAP



Şekil-9: Kontrol grubu ve DM grubu arasında hiz₂ değeri için ROC analizi



Şekil-10: Kontrol grubu ve DM grubu hiz₂ değeri için ROC analizi DOT MAP gösterimi



Şekil-11: Kontrol grubu ve DM grubu arasında hız₁ ve hız₂ değerleri karşılaştırması

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ateroskleroz, HT ve DM gibi kronik hastalıkların birçok komplikasyonunun temelini oluşturmaktadır (9,13). Ateroskleroz sonucu gelişen kardiyovasküler hastalıklar ve strok tüm dünyada başlıca ölüm nedenidir (1,2,3).

Bu denli yaygın bir patolojiye yönelik ucuz ve kolay uygulanabilir bir tarama yöntemi yoktur. Aterosklerozun tanısı için yaygın olarak kullanılan anjiyografi, bilgisayarlı tomografi, US, MR gibi modaliteler hem uygulaması güç hem de pahalı oldukları için bir tarama yöntemi olarak kullanılamazlar. Üstelik bu görüntüleme yöntemleri arterlerdeki intimal kalınlaşma, yumuşak ve kalsifiye plaklar gibi morfolojik değişiklikleri gösterebilmektedir. Oysa morfolojik değişiklikler aterosklerozun geç dönem bulguları olup bu yöntemler ile arter duvarında meydana gelen erken dönem değişiklikler saptanamamaktadır. Ateroskleroz damar hemodinamiğini morfolojik değişiklikler gelişmeden önce bozmakta ve bu dönemde saptanamadığı için uygun tedavi yöntemleri uygulanamamaktadır. Bu nedenle ateroskleroz gelişmiş bireylerde tanı genellikle gelişen komplikasyonların klinik olarak ortaya çıkması ile konmaktadır (4).

Aterosklerozun erken dönem tanısında, damar duvar sertliğinde meydana gelen değişikliklerin saptanması etkin tedavi uygulanması ve buna bağlı olarak komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir (15).

Arterlerde erken dönem hemodinamik değişikliklerin saptanmasında birçok farklı noninvaziv yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin hepsinde ortak nokta arterde meydana gelen elastik değişiklikler ve bunun sonucu bozulan arter duvar davranışlarının saptanmasıdır. ADH erken dönem damar duvar değişikliklerini gösterebilecek altın standart bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (6,24).

Pannier ve ark.'nın (47), çalışmasında arter sertliğinin saptanmasında kullanılan yöntemler kapsamlı bir şekilde karşılaştırmış ve ADH'nın arter sertliğinin saptanmasındaki önemini vurgulamıştır.

Çalışmamızda erken dönemlerde aterosklerozun tanısını koyabilmek için arter kompliansının değişimini ve bu değişimin bir göstergesi olan ADH'ı kullandık. Bilindiği üzere komplians arter duvarını oluşturan yapıların elastik özellikleri ile ilgili bir parametredir. Duvar yapılarında elastikiyetin azalması arterin sistol sırasında genişlemesini azaltmakta ve kompliansının azalmasına yol açmaktadır (23).

Arteriyel komplians ölçümü için birçok noninvaziv cihaz ya da mevcut cihazların kullanıldığı yöntem geliştirilmiştir. Cihazlar bağımsız üniteler olup mevcut radyoloji ünitelerinde bulunmamaktadır (24). Çalışmamızda radyoloji ünitelerinde birçok farklı amaç için kullanılan renkli Doppler cihazı ile de arteriyel komplians değişiminin göstergesi olan ADH'nın saptanabileceğini gösterdik. Böylelikle yeni bir yatırım yapmadan mevcut sistemler ile erken dönem ateroskleroz tanısı konabileceği konusunda bulgular elde ettik.

Çalışmamızda DM grubunda karotis ve femoral arterler arasındaki süreyi esas alan ADH hesaplamalarında kontrol grubu ile anlamlı farklılıklar saptandı.

Benzer şekilde, DM grubunda karotis ve tibial arter arasındaki süreyi esas alan ADH hesaplamalarında da kontrol grubu ile anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Bulgularımız, Kimoto ve ark.'nın (48) yaptığı 161 Tip 2 diyabetli hasta ve 129 kontrol grubu olmak üzere toplam 290 kişilik çalışma bulguları ile paralellik göstermektedir. Ayrıca, Cruickshank ve ark.'nın (49) 397 diyabetli hasta ile yaptığı çalışma bulgularının bizim bulgularımız ile uyumlu olduğu görüldü.

HT grubunda, karotis ve femoral arterler arasındaki süreyi esas alan ADH hesaplamalarında kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmadı. You ve ark. (50) 30 hipertansif ve 30 normotansif olmak üzere toplam 60 koroner arter hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, hipertansif grupta ADH'nın arttığını göstermişlerdir. Asmar ve ark.'nın (51) yaptığı 124 normotansif ve 388 hipertansif toplam 512 olguyu içeren çalışmada, hipertansif grupta ADH'nın arttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları, bulgularımız ile uyum göstermemektedir. Ancak, Kim ve ark.'nın (52) 174 normotansif kişi üzerinde yaptığı invaziv ADH ölçümlerinde, dalga hızı ile nabız basıncı

arasında güçlü bir ilişki saptarken dalga hızı ile sistolik kan basıncı arasında daha zayıf bir ilişki göstermiştir. Farro ve ark. (53) yaptıkları 429 kişilik çalışmada, kan basıncının tek başına ADH'nın artışından sorumlu olmadığını, olguların aynı zamanda yaş gruplarına göre oluşturulmuş standart ADH değerleri ile incelenmesi gerektiğini bildirmiştir. Çalışmamızda olgular yaş gruplarına göre ayrılmış olsa da grup sayılarının sınırlı olması ve hipertansif grup belirlenirken sistolik kan basıncı değerinin dikkate alınmış olması bizim bulgularımız ile literatür bulguları arasındaki farka neden olabilir.

HT grubunda, karotis arter ve tibial arter arasındaki süreyi esas alan hız hesaplamalarında kontrol grubu ile anlamlı farklılık bulundu. Bu durum, HT'nun çok daha uzun süreler sonrasında ateroskleroza yol açmasına ve periferik arterlerde normalde yüksek olan ADH'nın göreceli artmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda HT ve DM grubunun her ikisinde de karotis ve tibial arterler arasındaki süreyi esas alan hız hesaplamalarının anlamlı çıkması, yöntemin pratikteki uygulaması için önemlidir. Karotis ve femoral arter arasındaki süre esas alındığında, mesafe Doppler probunun konulduğu her iki nokta arasındaki mesafenin metre ile ölçülmesi sonucu bulunuyordu. Karotis ve tibial arterler arasındaki süreyi esas alan hız hesaplamalarında ise mesafe olarak hastanın boyu kullanılmıştır. Böylelikle uygulamada iki ölçüm noktası arasındaki sürenin bilinmesi hız hesaplaması için yeterli olmakta ve yöntem daha pratik hale gelmektedir.

Çalışmamızın zayıf yönü hastaların uzun dönem ADH değerlerindeki değişimlerinin izlenememesi olarak düşünülebilir. Üstelik toplumumuza ait standart ADH değerleri olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Hasta gruplarının sayıca az olması da çalışmamızın diğer bir eksik yönüdür.

Ayrıca, hastaların kullandıkları ilaçlar, hastalık sürelerindeki farklılıklar ve tüm arteriyel trasesinin anjiyografik incelemelerinin yapılmamış olması diğer sınırlamalardır.

Gelecekte, hastaların uzun dönemlerde izlenerek ADH değişikliklerinin saptanması, DM ve HT tedavisinde kullanılan ilaçların arteriyel hızlara etkilerinin araştırılması çalışmayı geliştirecektir. Geniş

ölçekte yapılacak çalışmalar, toplumumuza yönelik standart ADH değerlerinin oluşmasını sağlayacaktır.

Çalışmamız sonuç olarak, karotis ve tibial arterler referans alınarak yapılan ADH ölçümlerinin, aterosklerozun erken dönem tanısında etkin, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Lloyd DJ, Adams R, Carnethon M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics: 2009 Update. *Circulation* 2009;119:21-181
2. Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Disease. Retrieved April 6, 2012, from http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/06a_ip_chtbk.pdf
3. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF). 6 Nisan 2012, <http://www.tekharf.org>
4. Kim KS. Imaging markers of subclinical atherosclerosis. *Korean Circulation J* 2007;37:1-8
5. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG. Aortic compliance measurements using doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Bio* 1993;19:683-710.
6. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
7. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. 2nd edition. Pennsylvania: Saunders; 2001. 251-68.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
9. Hansson GK. The stabilized plaque: will the dream come true. *Eur Heart J* 2001;3:69-75.
10. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
11. Luster AD. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
12. Yamada Y, Doi T, Hamakubo T, et al. Scavenger receptor family proteins: roles for atherosclerosis, host defence and disorders of the central nervous system *Cell. Mol. Life Sci* 1998;54:628-40.
13. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-25.
14. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
15. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, et al. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1511-22.
16. Peterson LH, Jensen RE, Parnell J. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960;8:622-39.
17. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertension* 1993;11:327-37
18. Doornum SV, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2004;63:1571-5.
19. Mather K, Lewanczuk R. Measurement of arterial stiffness in diabetes. *Dia Care* 2004;27:831-3

20. O'Rourke MF, Nichols WW, O'Brien E. Effects of ramipril on arterial stiffness. *Hypertension* 2005;46:14-5
21. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial windkessel. *Med Biol Eng Comput* 2009;47:131-41.
22. O'Rourke MF. Frederick akbar mahomed. *Hypertension* 1992;19:212-7.
23. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007;12:329-41.
24. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
25. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, et al. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994;267:1368–76.
26. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, et al. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension* 2005;45:608–11.
27. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension* 1995;26:491–6.
28. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community *Circulation* 1983;68:50-8
29. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38:274 –9.
30. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 2000;86:50-4.
31. Bastaa G, Schmidt AM, Caterina RD. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582-2.
32. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffens”. *Hypertension* 2004;44:22-4.
33. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592-6.
34. Jiang B, Liu B, McNeill KL, et al. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:509-12.
35. Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, et al. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:270-6.
36. Segers P, Rabben SI, De Backer J, et al. Functional analysis of the common carotid artery: relative distension differences over the vessel wall measured in vivo. *J Hypertens* 2004;22:973-81.
37. Bude RO, Larson RG, Nichols WW, et al. Stenosis of the main artery supplying an organ: effect of end-organ vascular resistance on the poststenotic peak systolic velocity in an in vitro hydraulic model at doppler us. *Radiology* 1999;212:79-87.

38. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovasc Res* 1970;4:405-17.
39. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1377– 83.
40. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27.
41. Doyle A, Mark PB, Johnston N, et al. Aortic stiffness and diastolic flow abnormalities in end-stage renal disease assessed by magnetic resonance imaging. *Nephron Clin Pract* 2008;109:1–8.
42. Wilson RA, McDonald RW, Bristow JD, et al. Correlates of aortic distensibility in chronic aortic regurgitation and relation to progression to surgery. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:7338.
43. Harada K, Yasuoka K, Shimada Y. Usefulness of tissue doppler imaging for assessing aortic wall stiffness in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93:1072–5.
44. Benetos A, Vasmant D, Thiéry P, et al. Effects of ramipril on arterial hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:153–6.
45. Nistri S, Allen JG, Noale M, et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J* 2008;29:472-9.
46. Gadrin JM, McClelland R, Kitzman D, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the cardiovascular heart study). *Am J Cardiol* 2001;87:1051-7.
47. Pannier B, Avolio AP, Hoeks A, et al. Methods and Devices for Measuring Arterial Compliance in Humans. *Am J Hyper* 2002;15:743-53.
48. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:448-52.
49. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. *Circulation* 2002;106:2085-90.
50. Youa B, Shena L, Lib JF, et al. The correlation between carotid-femoral pulse wave velocity and composition of the aortic media in CAD patients with or without hypertension. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13546
51. Asmar R, Benetos A, London G, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Press* 1995;4:48-54
52. Kim EJ, Park CG, Park JS, et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *J Hum Hypertens* 2007;21:141-8.
53. Farro I, Bia D, Z'ocalo Y, et al. Pulse wave velocity as marker of preclinical arterial disease: reference levels in a Uruguayan population considering wave detection algorithms, path lengths, aging and blood pressure. *Int J Hypertens* 2012;2012:169-359.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde büyük katkısı bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Gürsel Savcı ve Doç. Dr. Naile Bolca Topal'a, tezimin oluşumunda yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ından Doç. Dr. İlker Ercan'a, radyoloji eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ercan Tuncel, Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Yurtkuran Sadıkoğlu, Prof. Dr. Uğur Topal, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Doç. Dr. Cüneyt Erdoğan, Doç. Dr. Bahattin Hakyemez, Doç. Dr. Gökhan Gökalg ve Yrd. Doç. Dr. Nalan Yıldırım'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm radyoloji personeline teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Adana'da doğdum. İlk ve orta öğretimimi Adana'nın Feke ilçesinde tamamladım. 1987 yılında Adana Kız Lisesi'nden mezun oldum. 1988 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 1995 yılında mezun oldum. 1995-1996 yıllarında Kars'ın Sarıkamış ilçesi sağlık ocağında, 1996-1998 yılları arasında Adana aile planlaması merkezinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 1998 ve 2005 yılları arasında Bursa'da çeşitli sağlık ocakları ve Verem Savaş Dispanseri'nde görev aldım. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.